(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월27일
(11) 등록번호 10-2747820
(24) 등록일자 2024년12월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2875 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7017534
(22) 출원일자(국제) 2016년11월23일
심사청구일자 2021년11월22일
(85) 번역문제출일자 2018년06월20일
(65) 공개번호 10-2018-0091849
(43) 공개일자 2018년08월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/063518
(87) 국제공개번호 WO 2017/091683
국제공개일자 2017년06월01일
(30) 우선권주장
62/259,897 2015년11월25일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2010100056 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
비스테라, 인크.
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275 포스 플로어
(72) 발명자
마이에트 제임스 알
미국 02453 매사추세츠주 월섬 윈스럽 스트리트 33
슈라이버 제커리 홈즈
미국 01890 매사추세츠주 윈체스터 마운트 플레전트 스트리트 21
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 32 항 심사관 : 홍성제

(54) 발명의 명칭 **APRIL에 대한 항체 분자 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은, APRIL에 특이적으로 결합하는 항체 분자를 개시한다. 상기 항체 분자는 IgA 신장병증과 같은 질환을 치료, 예방, 및/또는 진단하는 데 사용될 수 있다.

대 표 도

클론 ID	마우스 ID	사전 마이소타입 ID	면역화 계획 (프라임 부스트)	APRIL 결합 (ELISA, A_{450})		수용체 차단률(%)	
				인간 APRIL	마우스 APRIL	인간 APRIL	마우스 APRIL
01-001	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.75	0.09	82.0	<10
01-002	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.94	1.67	91.4	<10
01-019	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.74	0.08	94.4	<10
01-035	B-001-R		(H-H-H-H)	0.46	0.08	62.7	<10
01-037	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.98	0.12	93.8	<10
01-056	B-001-R		(H-H-H-H)	1.43	0.64	93.5	<10
01-059	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.97	0.13	92.7	<10
01-062	B-001-R		(H-H-H-H)	2.02	0.19	62.3	<10
01-063	B-001-R		(H-H-H-H)	2.15	0.58	61.3	<10
01-064	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2.12	0.71	12.8	<10
01-077	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.08	0.08	16.4	<10
01-079	B-001-R		(H-H-H-H)	0.33	0.07	12.1	<10
01-081	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1.55	0.28	93.9	<10
01-086	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1.88	0.67	70.7	<10
01-089	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.06	0.15	94.6	<10
01-093	B-001-R		(H-H-H-H)	0.49	0.08	14.5	<10
01-097	B-001-R		(H-H-H-H)	2.43	1.30	13.1	<10
01-099	B-001-R		(H-H-H-H)	2.45	0.47	12.1	<10
01-100	B-001-R		(H-H-H-H)	2.20	0.27	16.2	<10
01-101	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1.12	0.37	50.1	<10
01-102	B-001-R		(H-H-H-H)	1.87	0.70	22.5	<10
01-103	B-001-R		(H-H-H-H)	2.43	2.02	14.9	<10
01-104	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.86	2.33	20.6	<10
01-105	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1.34	0.51	79.3	14.7
01-107	B-001-R		(H-H-H-H)	2.20	0.30	46.6	<10
01-109	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.14	0.13	93.4	<10
01-110	B-001-R		(H-H-H-H)	1.34	0.13	14.3	<10
01-111	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	2.50	1.31	13.0	<10
01-114	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.26	0.14	92.0	<10
01-115	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	1.66	0.22	71.7	<10
01-117	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.89	0.94	93.4	<10
01-118	B-001-R		(H-H-H-H)	1.55	0.85	93.6	<10

(52) CPC특허분류
C07K 16/241 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/52 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자
비스와나단 카틱
미국 01720 매사추세츠주 액톤 존 스위프트 로드 1
월라코트 앤드류 엠
미국 02186 매사추세츠주 밀턴 우드체스터 드라이브 16
아다리-홀 헤디
미국 01776 매사추세츠주 서드버리 에머슨 웨이 17
라마크리쉬난 부파티
미국 02184 매사추세츠주 브레인트리 미들 스트리트 605 유닛 19
밥콕 그레고리
미국 01752 매사추세츠주 말버러 뮤어 웨이 38

(30) 우선권주장
62/313,684 2016년03월25일 미국(US)
62/399,087 2016년09월23일 미국(US)
62/422,848 2016년11월16일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

항-APRIL 항체 분자로서, 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) 및 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VH)을 포함하고,

여기서 VH는 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 서열 번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하거나; 또는

여기서 VH는 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 282의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 서열 번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는, 항-APRIL 항체 분자.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 항체 분자:

(i) 서열번호 296, 283, 288, 289, 291, 292, 294, 또는 317의 아미노산 서열, 또는 서열번호 296, 283, 288, 289, 291, 292, 294, 또는 317의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는

(ii) 서열번호 286의 아미노산 서열, 또는 서열번호 286의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기를 포함하는 항체 분자:

(i) 서열번호 296의 아미노산 서열, 또는 서열번호 296의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는

(ii) 서열번호 286의 아미노산 서열, 또는 서열번호 286의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 서열번호 296의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 항체 분자.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 합성 또는 단리된 항체 분자이고/이거나, 인간화된 항체 분자인, 항체 분자.

청구항 6

제5항에 있어서, 항체 분자가 인간 프레임워크(framework) 생식세포계 서열로부터 유래한 하나 이상의 프레임워크 영역을 포함하는, 항체 분자.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4의 중쇄 불변 영역을 포함하는, 항체 분자.

청구항 8

제7항에 있어서, 항체 분자가 IgG2의 중쇄 불변 영역을 포함하는, 항체 분자.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 카파 또는 람다 경쇄의 경쇄 불변 영역을 포함하는, 항체 분자.

청구항 10

제9항에 있어서, 항체 분자가 카파 경쇄의 경쇄 불변 영역을 포함하는, 항체 분자.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 항체 분자의 Fc 영역이 다음 중 하나, 둘, 셋, 또는 모두를 포함하는, 항체 분자:

(i) CH2 도메인과 CH3 도메인 사이의 경계면에 위치한 하나 이상의 돌연변이;

(ii) IgG1의 T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, 또는 N434F로부터 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 6개, 또는 모든 돌연변이;

(iii) 인간 IgG1 또는 IgG2의 위치 233-236 또는 322에서의 하나 이상의 돌연변이, 또는 인간 IgG4의 위치 327, 330 또는 331에서의 하나 이상의 치환; 또는

(iv) E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, 또는 P331S로부터 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개, 6개, 7개, 또는 모든 돌연변이.

청구항 12

제11항에 있어서, 하나 이상의 돌연변이는 (a) 신생아 수용체 FcRn에 대한 결합 친화도, 항체 분자의 반감기, 또는 둘 다를 증가시키고/거나, (b) 보체 의존적 세포독성(CDC: complement-dependent cytotoxicity)을 감소시키는, 항체 분자.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 2개의 중쇄 가변 영역 및 2개의 경쇄 가변 영역을 포함하거나, Fab, F(ab')2, Fv, Fd, 또는 단일쇄 Fv 단편(scFv)인, 항체 분자.

청구항 14

제1항 또는 제2항의 항체 분자 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 피험체에서 IgA 신장병증의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제2항의 항체 분자의 중쇄 가변 영역(VH), 경쇄 가변 영역(VL), 또는 둘 다를 코딩하는 핵산 분자.

청구항 16

제15항의 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 17

제15항의 핵산 분자를 포함하는 단리된 세포.

청구항 18

제1항 또는 제2항의 항체 분자 및 항체 분자의 사용 설명서를 포함하는, 피험체에서 IgA 신장병증의 치료에 사용하기 위한 키트.

청구항 19

항-APRIL 항체 분자의 제조 방법으로서, 항체 분자가 생성될 수 있는 조건하에 제17항의 세포를 배양함으로써 항체 분자를 생성하는 단계를 포함하는, 제조 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 항체 분자를 단리 또는 정제하는 단계를 더 포함하는, 제조 방법.

청구항 21

제14항에 있어서, 항체 분자가 피험체에게 정맥 내 또는 피하 투여되고/되거나, 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 0.2 mg/kg 내지 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1 mg/kg, 1 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 3 mg/kg, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 또는 1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, 또는 8 mg/kg의 용량으로, 또는

10 mg 내지 1000 mg, 10 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 250 mg, 10 mg 내지 150 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 50 mg, 250 mg 내지 500 mg, 150 mg 내지 500 mg, 100 mg 내지 500 mg, 50 mg 내지 500 mg, 25 mg 내지 250 mg, 50 mg 내지 150 mg, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 150 mg, 100 mg 내지 200 mg, 또는 150 mg 내지 250 mg의 고정 용량으로 피험체에게 투여되는, 약학 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 항체 분자가 주 1회, 주 2회, 매 2주 1회, 또는 매 4주 1회, 또는 월 1회, 매 2개월 1회, 또는 매 3개월 1회 투여되는, 약학 조성물.

청구항 23

제14항에 있어서, 항체 분자의 투여는 말초 조직에서의 IgA의 수준을 감소시키고/시키거나, IgA의 변이체의 수준을 감소시키는, 약학 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, (a) 말초 조직은 혈청, 점막 조직, 골수, 또는 이들의 임의의 조합이고/거나, (b) IgA의 변이체는 IgA1, 중합체 형태의 IgA1(pIgA1), O-결합된 글리코실화 변이체를 갖는 IgA1, 또는 이들의 임의의 조합인, 약학 조성물.

청구항 25

제14항에 있어서, 피험체로부터의 말초 조직 샘플 중의 IgA의 수준을 추가로 측정하는, 약학 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 말초 조직은 혈청, 점막 조직, 또는 골수인, 약학 조성물.

청구항 27

APRIL 분자를 검출하는 시험관 내 또는 생체 외 방법으로서, 피험체로부터의 단리된 세포 또는 샘플을 제1항 또는 제2항의 항체 분자와 시험관 내 또는 생체 외 접촉시킴으로써 APRIL 분자를 검출하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 항체 분자는 검출 가능한 표지와 커플링되는 방법.

청구항 29

서열번호 296의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-APRIL 항체 분자.

청구항 30

제29항의 항체 분자 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 피험체에서 IgA 신장병증의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 31

서열번호 296의 아미노산 서열을 포함하는 VH, IgG2의 중쇄 불변 영역, 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 및 카파 경쇄의 경쇄 불변 영역을 포함하는 항-APRIL 항체 분자.

청구항 32

제31항의 항체 분자 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 피험체에서 IgA 신장병증의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2015년 11월 25일자로 출원된 미국 가출원 제62/259,897호, 2016년 3월 25일자로 출원된 미국 가출원 제62/313,684호, 2016년 9월 23일자로 출원된 미국 가출원 제62/399,087호, 및 2016년 11월 16일자로 출원된 미국 가출원 제62/422,848호의 우선권을 주장한다. 상기한 출원의 내용은 이로써 그 전문으로 참고로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자 제출된 서열 목록을 포함하며, 이로써 그 전문이 참고로 포함된다. 2016년 11월 21일자로 생성된 상기 ASCII 사본은 P2029-7004WO_SL.txt로 명명하며 크기는 259,298바이트이다.

배 경 기 술

[0005] IgA 신장병증은 세계적으로 가장 흔한 만성 사구체 질환 중 하나이다. 전 세계 발병률은 역학적으로 줄잡아 백만 명당 약 5-50건(어린이) 및 10-40건(성인)으로 추산된다. 이 질환 발병률은 아시아와 미주 지역에서 더 높은 유병률을 보이며, 일본과 중국 지역에서 특히 높은 질병 부담을 보이는 지역 편중 현상을 나타낸 다. 일본에서 IgA 신장병증의 생검 확인 사례는 약 35만 건으로 추정된다. 미국 경우, 이는 약 10만 건으로 추정되며, 이와 같이 IgA 신장병증은 성인에서 가장 흔히 진단되는 1° 사구체 질환이다. IgA 신장병증은 비교적 무통성 질환이지만, 20-30년 기간 내에 20-50% 환자에 말기 신장 질환(ESRD: end stage renal disease), 즉 신부전을 초래한다. 이 수치는 다양한 임상 환경에서 다양하게 시행되는 프로토콜인 신장 생검으로 질환을 확인해야 할 필요성을 감안할 때 지나치게 과소보고될 가능성이 있다. 이 질환은 병인, 병리 및 진행에 유전적, 역학적, 가

능하게는 환경적 요소가 있는 복합적인 발병 기전을 보인다. 마찬가지로 무증상에서 말기 신부전(ESRD)까지 다양한 임상 증상을 보인다. IgA 신장병증은 전형적으로 신장의 사구체 간질에서 면역 복합체 형태의 IgA 침착에 의해 유발된다. 현재 원발성 질환이나 진행을 다루는 질환 특이적 치료법이 존재하지 않는다.

[0006] IgA 신장병증 및 유사한 질환 기전을 공유하는 기타 질환의 치료, 예방 및 진단을 위한 새로운 접근법의 개발이 요구된다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 적어도 부분적으로, APRIL, 예를 들어, 인간 및/또는 마우스 APRIL에 결합하고, 본원에 개시된 하나 이상의 기능 및 구조적 특성을 포함하는 항체 분자를 제공한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL에 결합하고/거나 이의 하나 이상의 활성을 감소(예를 들어, 억제, 차단 또는 중화)시킨다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 TACI(예를 들어, TACI의 CRD2 도메인)과 상호작용하는 APRIL 내 영역에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3-4 또는 7-8 중 어느 하나에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상의 잔기에 결합한다. 이론에 얽매이기 바라지 않지만, APRIL 상의 특정 영역(들)(예를 들어, APRIL과 TACI의 CDR2 도메인 사이의 상호작용과 관련된 영역(들))을 표적화하여 APRIL 활성의 억제를 개선하거나 최적화할 수 있다고 생각한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5로부터 선택되거나, 표 1 또는 5로부터 선택되는 항체 분자와 APRIL에 대한 결합에 대해 경쟁한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5로부터 선택되는 항체 분자에 의해 인식되는 에피토프와 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 하나 이상의 중쇄 가변 영역 및/또는 하나 이상의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 하나 이상의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상의 경쇄 CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자를 코딩하는 핵산 분자, 발현 벡터, 숙주 세포, 조성물(예를 들어, 약학 조성물), 키트, 용기, 및 항체 분자의 제조 방법을 또한 제공한다. 본원에 개시된 항체는 APRIL 관련 질환, 예를 들어 IgA 신장병증을 치료, 예방 및/또는 진단하는 데 (단독으로 또는 다른 제제 또는 치료 방법과 병용하여) 사용될 수 있다.

[0008] 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23가지)의 하기 특성을 가진 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항체 분자를 제공한다:

[0009] a) 높은 친화도, 예를 들어 약 100 nM 미만, 전형적으로 약 10 nM 미만, 더 전형적으로 약 10-0.001 nM, 약 10-0.01 nM, 약 5-0.01 nM, 약 3-0.05 nM, 약 1-0.1 nM보다 강한, 예를 들어 약 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 또는 0.001 nM 미만의 해리 상수(K_D)로 인간 APRIL에 결합하거나,

[0010] b) 높은 친화도, 예를 들어 약 100 nM 미만, 전형적으로 약 10 nM 미만, 더 전형적으로 약 10-0.001 nM, 약 10-0.01 nM, 약 5-0.01 nM, 약 3-0.05 nM, 약 1-0.1 nM보다 강한, 예를 들어 약 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 또는 0.001 nM 미만의 해리 상수(K_D)로 마우스 APRIL에 결합하거나,

[0011] c) 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어 약 500 nM 이상, 예를 들어 약 1000 nM 이상의 해리 상수(K_D)로 마우스 APRIL에 결합하거나,

[0012] d) APRIL 이외의 TNF 수퍼패밀리(TNFSF)(예를 들어, TNFα, CD40(TNFSF4), FasL(TNFSF6), TRAIL(TNFSF10), RANKL(TNFSF11), Tweak(TNFSF12), BAFF(TNFSF13B), 또는 LIGHT(TNFSF14)) 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8가지 이상)의 사이토카인에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어 약 500 nM 이상, 예를 들어 약 1000 nM 이상의 해리 상수(K_D)로 결합하거나,

[0013] e) 표 3에 정의된 APRIL의 영역 내 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모든) 잔기에 결합하거나, APRIL 상의 에피토프, 예를 들어, 표 3에 기재된 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모든) 잔기를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하거나,

[0014] f) 표 4에 정의된 APRIL의 영역 내 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 모든) 잔기에 결합하거나, APRIL 상의 에피토프, 예를 들어, 표 4에 기재된 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 모든) 잔기를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하거나,

[0015] g) 표 7에 정의된 APRIL의 영역 내 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모든) 잔기에 결합하거나, APRIL 상의 에피토프, 예를 들어, 표 7에 기재된 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모든) 잔기를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하거나,

[0016] h) 표 8에 정의된 APRIL의 영역 내 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모든) 잔기에 결합하거나, APRIL 상의 에피토프, 예를 들어, 표 8에 기재된 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모든) 잔기를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하거나,

[0017] i) APRIL 상의 에피토프, 예를 들어, 표 1 또는 5에 기재된 단클론 항체, 예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나에 의해 인식되는 에피토프와 동일하거나, 유사하거나, 중첩되는 에피토프에 특이적으로 결합하거나,

[0018] j) APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 하나 이상의 생물학적 활성을 시험관 내, 생체 외, 또는 생체 내에서 감소(예를 들어, 억제, 차단, 또는 중화)시키거나,

[0019] k) 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어 약 50 nM 이하, 전형적으로 약 0.01-50 nM, 0.1-25 nM, 0.1-10 nM, 0.5-5 nM, 또는 1-5 nM, 예를 들어, 약 40, 30, 20, 10, 5, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05 또는 0.01 nM 미만의 IC_{50}으로 인간 TACI에 대한 APRIL의 결합을 감소(예를 들어, 억제, 차단 또는 중화)시키거나,

[0020] l) 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어 약 100 nM 이하, 전형적으로 약 0.01-75 nM, 0.1-50 nM, 0.1-25 nM, 0.1-10 nM, 0.5-5 nM, 또는 1-5 nM, 예를 들어, 약 80, 60, 40, 20, 10, 5, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 또는 0.01 nM 미만의 IC_{50}으로 마우스 TACI에 대한 APRIL의 결합을 감소(예를 들어, 억제, 차단 또는 중화)시키거나,

[0021] m) 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어 약 50 nM 이하, 전형적으로 약 0.01-50 nM, 0.1-25 nM, 0.1-10 nM, 0.5-5 nM, 또는 1-5 nM, 예를 들어, 약 40, 30, 20, 10, 5, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 또는 0.01 nM 미만의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 BMCA와의 결합을 감소(예를 들어, 억제, 차단 또는 중화)시키거나,

[0022] n) 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어 약 200 nM 이하, 전형적으로 약 0.01-200 nM, 0.1-150 nM, 0.1-100 nM, 0.1-50 nM, 0.1-25 nM, 0.1-10 nM, 0.5-5 nM, 또는 1-5 nM, 예를 들어, 약 150, 100, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 또는 0.01 nM 미만의 IC_{50}으로 마우스 APRIL의 BMCA와의 결합을 감소(예를 들어, 억제, 차단 또는 중화)시키거나,

[0023] o) 표 1 또는 5에 기재된 단클론 항체, 예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나와 동일하거나 유사한 결합 친화도 또는 특이성, 또는 둘 다를 나타내거나,

[0024] p) 표 1 또는 5에 기재된 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역, 예를 들어 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화도 또는 특이성, 또는 둘 다를 나타내거나,

[0025] q) 표 1 또는 5에 기재된 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 경쇄 CDR, 예를 들어 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310,

2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나의 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 경쇄 CDR을 포함하는 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화도 또는 특이성, 또는 둘 다를 나타내거나,

[0026] r) 표 1 또는 5에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화도 또는 특이성, 또는 둘 다를 나타내거나,

[0027] s) 표 2에 나타낸 뉴클레오티드에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화도 또는 특이성, 또는 둘 다를 나타내거나,

[0028] t) 표 1 또는 5로부터 선택되는 항체 분자, 예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나인 제2 항체 분자의 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다와의 결합을 억제, 예를 들어 경쟁적으로 억제하거나,

[0029] u) 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다와의 결합에 대해 표 1 또는 5로부터 선택되는 단클론 항체, 예를 들어 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나인 제2 항체와 경쟁하거나,

[0030] v) 표 1 또는 5로부터 선택되는 단클론 항체, 예를 들어 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나의 하나 이상의 생물학적 특성을 가지거나,

[0031] w) 표 1 또는 5로부터 선택되는 단클론 항체, 예를 들어 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나의 하나 이상의 구조적 특성을 가지거나,

[0032] x) 표 1 또는 5로부터 선택되는 단클론 항체, 예를 들어 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나의 하나 이상의 약동학적 특성을 갖는다.

[0033] 한 측면에서, 본 발명은

[0034] (i) 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합하고;

[0035] (ii) 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합하고;

[0036] (iii) APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제하고;

[0037] (iv) APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제하는

[0038] 항-APRIL 항체 분자를 특징으로 한다.

[0039] 한 실시양태에서, 항체 분자는 합성 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단리된 항체 분자이다.

[0040] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이

하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0041] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 100 nM 이하, 예를 들어, 80 nM 이하, 60 nM 이하, 40 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 100 nM, 예를 들어, 0.001 nM 내지 50 nM, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM 또는 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0042] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0043] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0044] 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgG 항체 분자, 예를 들어, IgG1, IgG2(예를 들어, IgG2a), IgG3, 또는 IgG4, 예를 들어, IgG2 또는 IgG4로부터 선택된, 예를 들어, IgG의 중쇄 불변 영역을 포함하는 IgG 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgG1 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 IgG1 불변 영역을 가진 IgG1 항체 분자이다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 IgG2 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 IgG2 불변 영역을 가진 IgG2 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 카파 또는 람다 경쇄의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0045] 한 실시양태에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 CH2 도메인과 CH3 도메인 사이의 경계면에 위치한 하나 이상의 돌연변이를 포함한다(예를 들어, 신생아 수용체 FcRn에 대한 결합 친화도 및/또는 항체 분자의 반감기를 증가시키기 위해서). 한 실시양태에서, Fc 영역은 하나 이상의 돌연변이, 예를 들어, IgG1의 T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 모든) 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 또는 IgG2의 위치 233-236 또는 322에서의 하나 이상의 돌연변이, 또는 인간 IgG4의 위치 327, 330 또는 331에서의 하나 이상의 치환을 포함한다(예를 들어, 보체 의존적 세포독성(CDC: complement-dependent cytotoxicity)를 감소시키기 위해서). 한 실시양태에서, Fc 영역은 E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7개, 또는 모든) 돌연변이를 포함한다.

[0046] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 항체 분자, 예를 들어, 인간 프레임워크(framework) 생식세포계 서열로부터 유래한 하나 이상의 프레임워크 영역을 포함하는 인간화 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가

변 영역(VL)을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 중쇄 가변 영역(VH)의 1, 2, 또는 3개의 CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 경쇄 가변 영역(VL)의 1, 2, 또는 3개의 CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 중쇄 가변 영역(VH)의 1, 2, 또는 3개의 CDR, 및 표 1 또는 5에 기재된 경쇄 가변 영역(VL)의 1, 2, 또는 3개의 CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 중쇄 가변 영역 및 2개의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 Fab, F(ab')2, Fv, Fd, 또는 단일쇄 Fv 단편(scFv)이다.

[0047] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3530의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3530의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3530의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0048] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3530의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 67)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3530의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3530의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0049] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0050] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3530의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3530의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3530의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0051] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3530의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 67)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3530의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3530의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0052] 을 포함한다.

[0053] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3530의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3530의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3530의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3530의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 67)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3530의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3530의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0054] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3530의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 64)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적

어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3530의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 65)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3530의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0055] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다 (i) 단클론 항체 3530의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 67)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3530의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3530의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0056] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0057] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3530의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 64)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3530의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 65)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3530의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0058] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3530의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 67)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3530의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3530의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0059] 을 포함한다.

[0060] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3530의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 64)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3530의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 65)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3530의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3530의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 67)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3530의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3530의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0061] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3530의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3530의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 70)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0062] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3530의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3530의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 70)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도

85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3530의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3530의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 70)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0063] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3530이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3530이다.

[0064] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3525의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3525의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3525의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0065] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다 (i) 단클론 항체 3525의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3525의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3525의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0066] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0067] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3525의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3525의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3525의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0068] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3525의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3525의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3525의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0069] 을 포함한다.

[0070] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 VH로서 단클론 항체 3525의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3525의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3525의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 VL로서 단클론 항체 3525의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3525의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3525의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0071] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3525의

HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 64)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3525의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 65)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3525의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0072] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다 (i) 단클론 항체 3525의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3525의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3525의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0073] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0074] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3525의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 64)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3525의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 65)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3525의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0075] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3525의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3525의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3525의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0076] 을 포함한다.

[0077] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3525의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 64)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3525의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 65)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3525의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3525의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3525의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3525의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0078] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3525의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3525의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 50)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0079] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3525의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3525의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 50)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6

개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3525의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3525의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 50)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0080] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3525이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3525이다.

[0081] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3833의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 113)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3833의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 114)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3833의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 115)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0082] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3833의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3833의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 117)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3833의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 118)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0083] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0084] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3833의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 113)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3833의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 114)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3833의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 115)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0085] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3833의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3833의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 117)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3833의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 118)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0086] 을 포함한다.

[0087] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 VH로서 단클론 항체 3833의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 113)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3833의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 114)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3833의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 115)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 VL로서 단클론 항체 3833의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3833의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 117)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3833의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 118)을 포함하는 LCDR3을

포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0088] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3833의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 119)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3833의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 120)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3833의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 115)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0089] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3833의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3833의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 117)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3833의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 118)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0090] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0091] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3833의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 119)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3833의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 120)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3833의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 115)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0092] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3833의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3833의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 117)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3833의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 118)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0093] 을 포함한다.

[0094] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3833의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 119)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3833의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 120)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3833의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 115)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3833의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3833의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 117)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3833의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 118)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0095] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3833의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 121)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3833의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 122)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함

하는 VL을 포함한다.

[0096] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3833의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 121)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3833의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 122)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3833의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 121)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3833의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 122)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0097] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3833이다. 한 실시양태에서, 항체 분자 3833은 인간화 단클론 항체 3833이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 246-250중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 251-253중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0098] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3631의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 123)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3631의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 124)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3631의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 125)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0099] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3631의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 126)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3631의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3631의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 128)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0100] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0101] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3631의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 123)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3631의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 124)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3631의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 125)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0102] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3631의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 126)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3631의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3631의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 128)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0103] 을 포함한다.

[0104] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 VH로서

단클론 항체 3631의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 123)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3631의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 124)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3631의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 125)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 VL로서 단클론 항체 3631의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 126)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3631의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3631의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 128)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0105] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: 단클론 항체 3631의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 129)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3631의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 130)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3631의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 125)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0106] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: 단클론 항체 3631의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 126)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3631의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3631의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 128)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0107] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0108] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3631의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 129)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3631의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 130)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3631의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 125)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0109] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3631의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 126)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3631의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3631의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 128)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0110] 을 포함한다.

[0111] 한 실 시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3631의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 129)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3631의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 130)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3631의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 125)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3631의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 126)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3631의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3631의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 128)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0112] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3631의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 131)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이

하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3631의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 132)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0113] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3631의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 131)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3631의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 132)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3631의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 131)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3631의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 132)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0114] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3631이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3631이다.

[0115] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3732의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 133)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3732의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 134)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3732의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 135)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0116] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3732의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 136)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3732의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3732의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 137)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0117] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0118] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3732의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 133)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3732의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 134)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3732의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 135)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0119] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3732의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 136)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3732의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3732의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 137)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0120] 을 포함한다.

[0121] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 VH로서 단클론 항체 3732의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 133)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3732의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 134)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3732의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 135)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 VL로서 단클론 항체 3732의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 136)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3732의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3732의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 137)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0122] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3732의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 138)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3732의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 139)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3732의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 135)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0123] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3732의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 136)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3732의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3732의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 137)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0124] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0125] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3732의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 138)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3732의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 139)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3732의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 135)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0126] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3732의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 136)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3732의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3732의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 137)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0127] 을 포함한다.

[0128] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3732의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 138)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3732의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 139)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3732의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 135)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3732의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 136)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3732의

LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3732의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 137)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0129] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3732의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 140)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3732의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 141)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0130] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3732의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 140)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3732의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 141)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3732의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 140)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3732의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 141)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0131] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3732이다. 한 실시양태에서, 항체 분자 3732는 인간화 단클론 항체 3732이다.

[0132] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 154)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 155)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0133] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 116, 서열 번호 274, 또는 서열 번호 274)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 157, 서열 번호 275, 또는 서열 번호 275)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0134] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0135] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 154)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 155)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0136] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 116, 서열 번호 274, 또는 서열 번호 274)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 157, 서열 번호 275, 또는 서열 번호 275)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0137] 을 포함한다.

[0138] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 VH로서 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 154)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 155)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 VL로서 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 116, 서열 번호 274, 또는 서열 번호 274)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 157, 서열 번호 275, 또는 서열 번호 275)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0139] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 159, 서열 번호 276, 또는 서열 번호 159)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 160, 서열 번호 277, 또는 서열 번호 278)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0140] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 116, 서열 번호 274, 또는 서열 번호 274)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 157, 서열 번호 275, 또는 서열 번호 275)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0141] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0142] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 159, 서열 번호 276, 또는 서열 번호 159)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 160, 서열 번호 277, 또는 서열 번호 278)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0143] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 116, 서열 번호 274, 또는 서열 번호 274)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 157, 서열 번호 275, 또는 서열 번호 275)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0144] 을 포함한다.

[0145] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는을 포함하는 VH: 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 159, 서열 번호 276, 또는 서열 번호 159)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 160, 서열 번호 277, 또는 서열 번호 278)을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)을 포함하는 HCDR3, 및 (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 116, 서열 번호 274, 또는 서열 번호 274)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 157, 서열 번호 275, 또는 서열 번호 275)을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)을 포함하는 LCDR3

[0146] 을 포함한다.

[0147] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 161, 서열 번호 258, 또는 서열 번호 256)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 162, 서열 번호 261, 또는 서열 번호 261)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0148] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 161, 서열 번호 258, 또는 서열 번호 256)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 162, 서열 번호 261, 또는 서열 번호 261)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 161, 서열 번호 258, 또는 서열 번호 256)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 162, 서열 번호 261, 또는 서열 번호 261)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0149] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033이다. 한 실시양태에서, 항체 분자 4540은 인간화 단클론 항체 4540(예를 들어, 4540-063 또는 4540-033)이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 254-258 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 259-261중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0150] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3-4 또는 7-8 중 어느 하나에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0151] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 단량체로부터의 APRIL 잔기, 예를 들어, 표 3에 나타낸 단량체 A 및 단량체 B로부터의 하나 이상의 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0152] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 4에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 4의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 4의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 C-D 루프(예를 들어, β-시트 C와 D를 연결하는 루프), G-H 루프(예를 들어, β-시트 G와 H를 연결하는 루프), 또는 둘 다로부터의 하나 이상의 APRIL 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0153] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상의, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모든 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0154] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상의, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모든 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0155] 한 실시양태에서, 항체 분자는 위치 105-114의 인간 APRIL의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 모든) 잔기 및/또는 위치 96-105의 마우스 APRIL의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 모든) 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL의 Asp129, Arg233, 또는 His203 중 하나, 둘, 또는 모두에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다. 한 실시양태에서, 에피토프는 입체구조적 에피토프이다.

[0156] 한 실시양태에서, 항체 분자의 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)과의 결합은 TACI(예를 들어, 인간 TACI)의 CRD2 도메인의 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)과의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 3의 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 4의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 7의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 8의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 BCMA의 표 8의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0157] 한 측면에서, 본 발명은 표 3-4 또는 7-8 중 어느 하나에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합하는 항체 분자를 특징으로 한다.

[0158] 한 실시양태에서, 항-APRIL 항체 분자는 표 3-4 또는 7-8 중 어느 하나의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상을 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 입체구조적 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0159] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항-APRIL 항체 분자는 표 3의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두)을 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 단량체로부터의 APRIL 잔기, 예를 들어, 표 3에 나타낸 단량체 A 및 단량체 B로부터의 하나 이상의 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0160] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 4에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상의, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 모든 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 에피토프는 표 4의 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진다. 한 실시양태에서, 에피토프는 C-D 루프(예를 들어, β-시트 C와 D를 연결하는 루프), G-H 루프(예를 들어, β-시트 G와 H를 연결하는 루프), 또는 둘 다로부터의 하나 이상의 APRIL 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0161] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상의, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모든 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0162] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상의, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모든 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0163] 한 실시양태에서, 항체 분자는 위치 105-114의 인간 APRIL의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 모든) 잔기 및/또는 위치 96-105의 마우스 APRIL의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 모든) 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL의 Asp129, Arg233, 또는 His203 중 하나, 둘, 또는 모두에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다.

[0164] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 6의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32개, 또는 모두)을 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0165] 한 실시양태에서, 항체 분자는 V174, F176, Q190, R195, R206, 또는 Y208로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5개 또는 모두)에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 V181, S226, I228, 또는 N237로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3개 또는 모두)에 결합하지 않거나, 실질적으로 결합하지 않는다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 F176, V181, Q190, 또는 I228로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3개 또는 모두)에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 Y208 또는 N237로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 또는 둘 다에 결합하지 않거나, 실질적으로 결합하지 않는다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 V174, R206, 또는 Y208로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2개, 또는 모두)에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 F176, V181, Q190,

또는 N237로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3개 또는 모두)에 결합하지 않거나, 실질적으로 결합하지 않는다.

[0166] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL 및 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합하지만, 마우스 APRIL에는 결합하지 않거나, 마우스 APRIL에 낮은 친화도로 결합한다.

[0167] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0168] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 100 nM 이하, 예를 들어, 80 nM 이하, 60 nM 이하, 40 nM 이하, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 예를 들어, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 100 nM, 예를 들어, 0.001 nM 내지 50 nM, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0169] 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어, 2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0170] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0171] 한 실시양태에서, 항체 분자의 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)과의 결합은 TACI(예를 들어, 인간 TACI)의 CRD2 도메인의 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)과의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 3의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 4의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 7의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 8의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 BCMA의 표 8의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0172] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0173] 한 실시양태에서, 항체 분자는 합성 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단리된 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, IgG 항체 분자, 예를 들어, IgG1, IgG2(예를 들어, IgG2a), IgG3, 또는 IgG4, 예를 들어, IgG2 또는 IgG4로부터 선택된, 예를 들어, IgG의 중쇄 불변 영역을 포함하는 IgG 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgG1 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgG2 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 카파 또는 람다 경쇄의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0174] 한 실시양태에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 CH2 도메인과 CH3 도메인 사이의 경계면에 위치한 하나 이상의 돌연변이를 포함한다(예를 들어, 신생아 수용체 FcRn에 대한 결합 친화도 및/또는 항체 분자의 반감기를 증가시키기 위해서). 한 실시양태에서, Fc 영역은 하나 이상의 돌연변이, 예를 들어, IgG1의 T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 모든) 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 또는 IgG2의 위치 233-236 또는 322에서의 하나 이상의 돌연변이, 또는 인간 IgG4의 위치 327, 330 또는 331에서의 하나 이상의 치환을 포함한다(예를 들어, 보체 의존적 세포독성(CDC)을 감소시키기 위해서). 한 실시양태에서, Fc 영역은 E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7개, 또는 모든) 돌연변이를 포함한다.

[0175] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 항체 분자, 예를 들어, 인간 프레임워크 생식세포계 서열로부터 유래한 하나 이상의 프레임워크 영역을 포함하는, 예를 들어 표 1 또는 5에 기재된 바와 같은 인간화 항체 분자이다.

[0176] 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 중쇄 가변 영역 및 2개의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 Fab, F(ab')2, Fv, Fd, 또는 단일쇄 Fv 단편(scFv)이다.

[0177] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 2218의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 1)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 2218의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 2)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2218의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 3)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0178] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 2218의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 4)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 2218의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 5)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2218의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 6)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0179] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0180] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 2218의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 1)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2218의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호

2)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2218의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 3)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0181] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 2218의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 4)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2218의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 5)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 2218의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 6)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0182] 을 포함한다.

[0183] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2218의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 1)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2218의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 2)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 2218의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 3)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 2218의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 4)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2218의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 5)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 2218의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 6)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0184] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH를 포함한다: (i) 단클론 항체 2218의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 7)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 2218의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 8)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2218의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 3)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0185] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL를 포함한다: (i) 단클론 항체 2218의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 4)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 2218의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 5)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2218의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 6)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0186] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0187] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 2218의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 7)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2218의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 8)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2218의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 3)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0188] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 2218의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 4)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2218의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 5)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 2218의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 6)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0189] 을 포함한다.

[0190] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2218의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 7)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2218의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 8)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 2218의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 3)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 2218의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 4)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2218의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 5)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 2218의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 6)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0191] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2218의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 9)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2218의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 10)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0192] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2218의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 9)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 2218의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 10)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2218의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 9)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 2218의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 10)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0193] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2218이다. 한 실시양태에서, 항체 분자 2218은 인간화 단클론 항체 2218이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 190-201 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 202-208 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0194] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 11) 또는 2419 관련 항체의 HCDR1의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 12) 또는 2419 관련 항체의 HCDR2의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 13) 또는 2419 관련 항체의 HCDR3의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0195] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 14) 또는 2419 관련 항체의 LCDR1의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 15) 또는 2419 관련 항체의 LCDR2의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 16) 또는 2419 관련 항체의 LCDR3의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0196] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0197] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 11) 또는 2419 관련 항체의 HCDR1의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 12) 또는 2419 관련 항체의 HCDR2의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 13) 또는 2419 관련 항체의 HCDR3의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0198] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 14) 또는 2419 관련 항체의 LCDR1의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 15) 또는 2419 관련 항체의 LCDR2의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 16) 또는 2419 관련 항체의 LCDR3의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0199] 을 포함한다.

[0200] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 11) 또는 2419 관련 항체의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 12) 또는 2419 관련 항체의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 13) 또는 2419 관련 항체의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 14) 또는 2419 관련 항체의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 15) 또는 2419 관련 항체의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 16) 또는 2419 관련 항체의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0201] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 17) 또는 2419 관련 항체의 HCDR1의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 18) 또는 2419 관련 항체의 HCDR2의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 13) 또는 2419 관련 항체의 HCDR3의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0202] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 14) 또는 2419 관련 항체의 LCDR1의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 15) 또는 2419 관련 항체의 LCDR2의 아미노산 서열과 1개, 2개 또

는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 16) 또는 2419 관련 항체의 LCDR3의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0203] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0204] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 17) 또는 2419 관련 항체의 HCDR1의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 18) 또는 2419 관련 항체의 HCDR2의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 13) 또는 2419 관련 항체의 HCDR3의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0205] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 14) 또는 2419 관련 항체의 LCDR1의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 15) 또는 2419 관련 항체의 LCDR2의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 16) 또는 2419 관련 항체의 LCDR3의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0206] 을 포함한다.

[0207] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 17) 또는 2419 관련 항체의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 18) 또는 2419 관련 항체의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 13) 또는 2419 관련 항체의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 14) 또는 2419 관련 항체의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 15) 또는 2419 관련 항체의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 16) 또는 2419 관련 항체의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0208] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 19) 또는 2419 관련 항체의 VH의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 20) 또는 2419 관련 항체의 VL의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0209] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 19) 또는 2419 관련 항체의 VH의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 20) 또는 2419 관련 항체의 VL의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0210] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 19) 또는 2419 관련 항체의 VH의 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 2419(예를 들어, 서열 번호 20) 또는 2419 관련 항체의 VL의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0211] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2419다. 한 실시양태에서, 항체 분자 2419는 인간화 단클론 항체

2419이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 2419 관련 항체 분자, 예를 들어, 표 1 또는 5에 개시된 바와 같은, 예를 들어 항체 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 또는 2419-1406 중 어느 하나이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 209-214, 283, 288, 289, 291, 292, 294, 296, 또는 317 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 215-219, 284, 286, 295, 또는 316중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0212] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 2922의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 21)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 2922의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 32)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2922의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 33)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0213] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 2922의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 34)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 2922의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 35)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2922의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 36)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0214] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0215] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 2922의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 21)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2922의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 32)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2922의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 33)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0216] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 2922의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 34)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2922의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 35)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 2922의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 36)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0217] 을 포함한다.

[0218] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2922의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 21)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2922의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 32)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 2922의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 33)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 2922의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 34)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2922의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 35)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 2922의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 36)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0219] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 2922의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 37)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적

어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 2922의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 38)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2922의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 33)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0220] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 2922의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 34)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 2922의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 35)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2922의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 36)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0221] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0222] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 2922의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 37)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2922의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 38)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2922의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 33)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0223] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 2922의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 34)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2922의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 35)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 2922의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 36)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0224] 을 포함한다.

[0225] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2922의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 37)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2922의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 38)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 2922의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 33)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 2922의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 34)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2922의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 35)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 2922의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 36)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0226] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2922의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 39)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2922의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 40)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0227] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2922의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 39)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 2922의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 40)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도

85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2922의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 39)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 2922의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 40)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0228] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2922이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 2922이다.

[0229] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3327의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 51)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3327의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 52)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3327의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 53)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0230] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3327의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 54)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3327의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 55)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3327의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 56)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0231] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0232] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3327의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 51)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3327의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 52)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3327의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 53)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0233] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3327의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 54)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3327의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 55)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3327의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 56)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0234] 을 포함한다.

[0235] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3327의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 51)을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3327의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 52)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3327의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 53)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (iii) 단클론 항체 3327의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 54)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3327의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 55)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3327의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 56)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0236] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3327의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 57)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3327의

HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 58)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3327의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 53)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0237] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3327의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 54)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3327의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 55)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3327의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 56)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0238] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0239] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3327의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 57)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3327의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 58)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3327의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 53)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0240] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3327의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 54)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3327의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 55)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3327의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 56)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0241] 을 포함한다.

[0242] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3327의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 57)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3327의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 58)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3327의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 53)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3327의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 54)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3327의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 55)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3327의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 56)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0243] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3327의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 59)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3327의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 60)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0244] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3327의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 59)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3327의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 60)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한

실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3327의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 59)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3327의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 60)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0245] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3327이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3327이다.

[0246] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3530의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3530의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3530의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0247] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3530의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 67)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3530의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3530의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0248] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0249] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3530의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3530의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3530의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0250] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3530의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 67)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3530의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3530의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0251] 을 포함한다.

[0252] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3530의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3530의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3530의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3530의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 67)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3530의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3530의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0253] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3530의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 64)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3530의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 65)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적

어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3530의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0254] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3530의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 67)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3530의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3530의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0255] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0256] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3530의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 64)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3530의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 65)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3530의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0257] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3530의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 67)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3530의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3530의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0258] 을 포함한다.

[0259] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3530의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 64)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3530의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 65)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3530의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3530의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 67)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3530의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3530의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0260] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3530의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3530의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 70)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0261] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3530의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3530의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 70)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3530의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)을 포함하는

VH; 및 (ii) 단클론 항체 3530의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 70)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0262] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3530이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3530이다.

[0263] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3525의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3525의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3525의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0264] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3525의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3525의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3525의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0265] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0266] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3525의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3525의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3525의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0267] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3525의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3525의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3525의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0268] 을 포함한다.

[0269] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3525의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3525의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3525의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3525의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3525의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3525의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0270] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3525의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 64)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3525의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 65)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체

3525의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0271] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3525의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3525의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3525의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0272] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0273] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3525의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 64)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3525의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 65)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3525의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0274] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3525의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3525의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3525의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0275] 을 포함한다.

[0276] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3525의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 64)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3525의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 65)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3525의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3525의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3525의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3525의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0277] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3525의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3525의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 50)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0278] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3525의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3525의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 50)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3525의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3525의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 50)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0279] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3525이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3525이다.

[0280] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 2621의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 21)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 2621의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 22)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2621의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 23)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0281] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 2621의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 24)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 2621의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 25)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2621의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 26)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0282] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0283] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 2621의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 21)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2621의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 22)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2621의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 23)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0284] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 2621의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 24)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2621의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 25)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 2621의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 26)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0285] 을 포함한다.

[0286] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2621의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 21)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2621의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 22)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 2621의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 23)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 2621의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 24)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2621의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 25)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 2281의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 26)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0287] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 2621의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 27)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 2621의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 28)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2621의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 23)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하

거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0288] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다 (i) 단클론 항체 2621의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 24)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 2621의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 25)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 2621의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 26)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0289] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0290] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 2621의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 27)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2621의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 28)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2621의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 23)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0291] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 2621의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 24)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2621의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 25)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 2621의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 26)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0292] 을 포함한다.

[0293] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2621의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 27)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2621의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 28)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 2621의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 23)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 2621의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 24)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2621의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 25)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 2621의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 26)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0294] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2621의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 29)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2621의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 30)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0295] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2621의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 29)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 2621의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 30)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 2621의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 29)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 2621의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 30)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0296] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2621이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 2621

이다.

[0297] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3125의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 11)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3125의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 42)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3125의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 43)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0298] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3125의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3125의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3125의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0299] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0300] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3125의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 11)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3125의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 42)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3125의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 43)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0301] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3125의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3125의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3125의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0302] 을 포함한다.

[0303] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3125의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 11)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3125의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 42)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3125의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 43)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3125의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3125의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3125의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0304] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3125의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 47)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3125의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 48)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3125의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 43)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0305] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3125의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3125의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3125의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0306] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0307] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3125의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 47)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3125의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 48)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3125의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 43)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0308] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3125의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3125의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3125의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0309] 을 포함한다.

[0310] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3125의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 47)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3125의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 48)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3125의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 43)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3125의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3125의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3125의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0311] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3125의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 49)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3125의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 50)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0312] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3125의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 49)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3125의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 50)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3125의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 49)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3125의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 50)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0313] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3125이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3125이다.

[0314] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 93)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 94)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 95)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0315] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 96)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 97)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 98)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0316] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0317] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 93)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 94)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 95)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0318] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 96)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 97)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 98)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0319] 을 포함한다.

[0320] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 93)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 94)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 95)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 96)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 97)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 98)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0321] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 99)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 100 또는 서열 번호 273)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들

어, 서열 번호 95)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0322] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 96)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 97)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 98)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0323] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0324] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 99)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 100 또는 서열 번호 273)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 95)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0325] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 96)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 97)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 98)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0326] 을 포함한다.

[0327] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 99)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 100 또는 서열 번호 273)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 95)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 96)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 97)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 98)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0328] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 101 또는 서열 번호 225)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 102 또는 서열 번호 229)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0329] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 101 또는 서열 번호 225)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 102 또는 서열 번호 229)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개,

11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 101 또는 서열 번호 225)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 4035 또는 4035-062의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 102 또는 서열 번호 229)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0330] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4035이다. 한 실시양태에서, 항체 분자 4035는 인간화 단클론 항체 4035(예를 들어, 항체 4035-062)이다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 항체 4035-062이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 220-227 또는 262-265 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 228-234 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0331] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3934의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 103)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3934의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 104)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3934의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 105)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0332] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3934의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 106)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3934의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3934의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 108)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0333] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0334] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3934의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 103)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3934의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 104)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3934의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 105)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0335] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3934의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 106)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3934의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3934의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 108)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0336] 을 포함한다.

[0337] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3934의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 103)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3934의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 104)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3934의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 105)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3934의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 106)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3934의

LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3934의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 108)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0338] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3934의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 109)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3934의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 110)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3934의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 105)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0339] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3934의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 106)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3934의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3934의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 108)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0340] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0341] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3934의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 109)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3934의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 110)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3934의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 105)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0342] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3934의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 106)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3934의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3934의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 108)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0343] 을 포함한다.

[0344] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3934의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 109)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3934의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 110)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3934의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 105)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3934의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 106)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3934의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3934의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 108)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0345] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3934의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 111)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3934의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 112)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔

기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0346] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3934의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 111)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3934의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 112)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3934의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 111)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3934의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 112)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0347] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3934이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3934이다.

[0348] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3833의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 112)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3833의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 113)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3833의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 114)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0349] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3833의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 115)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3833의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3833의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 117)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0350] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0351] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3833의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 113)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3833의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 114)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3833의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 115)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0352] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3833의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3833의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 117)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3833의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 118)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0353] 을 포함한다.

[0354] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3833의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 113)을 포

함하는 HCDR1; 단클론 항체 3833의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 114)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3833의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 115)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3833의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3833의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 117)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3833의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 118)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0355] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3833의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 119)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3833의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 120)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3833의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 115)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0356] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3833의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3833의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 117)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3833의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 118)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0357] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0358] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3833의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 119)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3833의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 120)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3833의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 115)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0359] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3833의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3833의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 117)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3833의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 118)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0360] 을 포함한다.

[0361] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3833의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 119)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3833의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 120)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3833의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 115)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3833의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3833의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 117)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3833의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 118)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0362] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3833의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 121)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이

하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3833의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 122)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0363] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3833의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 121)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3833의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 122)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3833의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 121)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3833의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 122)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0364] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3833이다. 한 실시양태에서, 항체 분자 3833은 인간화 단클론 항체 3833이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 246-250 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 251-253 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0365] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3631의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 123)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3631의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 124)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3631의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 125)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0366] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다 (i) 단클론 항체 3631의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 126)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3631의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3631의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 128)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0367] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0368] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3631의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 123)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3631의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 124)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3631의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 125)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0369] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3631의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 126)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3631의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3631의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 128)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상

동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0370] 을 포함한다.

[0371] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3631의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 123)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3631의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 124)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3631의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 125)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3631의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 126)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3631의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3631의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 128)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0372] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3631의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 129)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3631의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 130)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3631의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 125)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0373] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3631의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 126)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3631의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3631의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 128)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0374] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0375] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3631의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 129)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3631의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 130)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3631의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 125)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0376] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3631의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 126)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3631의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3631의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 128)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0377] 을 포함한다.

[0378] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3631의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 129)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3631의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 130)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3631의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 125)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3631의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 126)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3631의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3631의 LCDR3의 아미노산

서열(예를 들어, 서열 번호 128)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0379] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3631의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 131)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3631의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 132)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0380] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3631의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 131)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3631의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 132)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3631의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 131)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3631의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 132)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0381] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3631이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3631이다.

[0382] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3732의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 133)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3732의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 134)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3732의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 135)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0383] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3732의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 136)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3732의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3732의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 137)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0384] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0385] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3732의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 133)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3732의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 134)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3732의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 135)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0386] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3732의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 136)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3732의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번

호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3732의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 137)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0387] 을 포함한다.

[0388] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3732의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 133)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3732의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 134)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 3732의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 135)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3732의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 136)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3732의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3732의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 137)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0389] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3732의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 138)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 3732의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 139)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3732의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 135)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0390] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 3732의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 136)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 3732의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 3732의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 137)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0391] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0392] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 3732의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 138)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3732의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 139)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3732의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 135)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0393] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 3732의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 136)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3732의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3732의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 137)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0394] 을 포함한다.

[0395] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3732의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 138)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3732의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 139)을 포함하는 HCDR2; 및 단

클론 항체 3732의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 135)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 3732의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 136)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3732의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 3732의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 137)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0396] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3732의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 140)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3732의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 141)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0397] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3732의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 140)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3732의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 141)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 3732의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 140)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 3732의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 141)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0398] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3732이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3732이다.

[0399] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4338의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 11)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 4338의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 142)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4338의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 143)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0400] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4338의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 144 또는 146)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 4338의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107 또는 147)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4338의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 145 또는 148)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0401] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0402] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 4338의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 11)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4338의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 142)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4338의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 143)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0403] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 4338의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열

번호 144 또는 146)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4338의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107 또는 147)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4338의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 145 또는 148)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0404] 을 포함한다.

[0405] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4338의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 11)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4338의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 142)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 4338의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 143)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 4338의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 144 또는 146)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4338의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107 또는 147)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 4338의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 145 또는 148)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0406] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4338의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 149)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 4338의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 150)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4338의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 143)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0407] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4338의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 144 또는 146)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 4338의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107 또는 147)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4338의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 145 또는 148)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0408] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0409] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 4338의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 149)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4338의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 150)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4338의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 143)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0410] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 4338의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 144 또는 146)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4338의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107 또는 147)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4338의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 145 또는 148)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0411] 을 포함한다.

[0412] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4338의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 149)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4338의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 150)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 4338의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 143)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 4338의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 144 또는 146)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4338의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107 또는 147)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 4338의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 145 또는 148)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0413] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4338의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 151)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4338의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 152 또는 153)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0414] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4338의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 151)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 4338의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 152 또는 153)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4338의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 150)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 4338의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 152 또는 153)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0415] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4338이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 4338이다.

[0416] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 154)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 155)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0417] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 116, 서열 번호 274, 또는 서열 번호 274)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 157, 서열 번호 275, 또는 서열 번호 275)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0418] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0419] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 154)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 155)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상

이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0420] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 116, 서열 번호 274, 또는 서열 번호 274)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033(예를 들어, 각각 서열 번호 157, 서열 번호 275, 또는 서열 번호 275)의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 275)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0421] 을 포함한다.

[0422] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 154)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 155)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 116, 서열 번호 274, 또는 서열 번호 274)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 157, 서열 번호 275, 또는 서열 번호 275)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0423] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 159, 서열 번호 276, 또는 서열 번호 159)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 160, 서열 번호 277, 또는 서열 번호 278)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0424] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 116, 서열 번호 274, 또는 서열 번호 274)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 157, 서열 번호 275, 또는 서열 번호 275)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0425] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0426] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 159, 서열 번호 276, 또는 서열 번호 159)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 160,

서열 번호 277, 또는 서열 번호 278)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0427] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 116, 서열 번호 274, 또는 서열 번호 274)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 157, 서열 번호 275, 또는 서열 번호 275)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0428] 을 포함한다.

[0429] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4540(예를 들어, 서열 번호 159), 4540-063(예를 들어, 서열 번호 276), 또는 4540-033의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 159, 서열 번호 276, 또는 서열 번호 159)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 160, 서열 번호 277, 또는 서열 번호 278)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 116, 서열 번호 274, 또는 서열 번호 274)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 157, 서열 번호 275, 또는 서열 번호 275)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0430] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 161, 서열 번호 258, 또는 서열 번호 256)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 162, 서열 번호 261, 또는 서열 번호 261)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0431] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 161, 서열 번호 258, 또는 서열 번호 256)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 162, 서열 번호 261, 또는 서열 번호 261)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 161, 서열 번호 258, 또는 서열 번호 256)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 각각 서열 번호 162, 서열 번호 261, 또는 서열 번호 261)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0432] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4540, 4540-063, 또는 4540-033이다. 한 실시양태에서, 항체 분자 4540은 인간화 단클론 항체 4540(예를 들어, 4540-063 또는 4540-033)이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 254-258 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 259-261 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0433] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4237의

HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 163)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 4237의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 164)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4237의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 165)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0434] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4237의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 166)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 4237의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 167)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4237의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 168)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0435] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0436] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 4237의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 163)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4237의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 164)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4237의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 165)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0437] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 4237의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 166)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4237의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 167)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4237의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 168)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0438] 을 포함한다.

[0439] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4237의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 163)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4237의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 164)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 4237의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 165)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 4237의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 166)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4237의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 167)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 4237의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 168)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0440] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4237의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 169)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 단클론 항체 4237의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 170)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4237의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 165)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3.

[0441] 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다: (i) 단클론 항체 4237의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 166)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 단클론 항체 4237의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 167)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 단클론 항체 4237의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 168)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0442] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0443] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VH: 단클론 항체 4237의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 169)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4237의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 170)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4237의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 165)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0444] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 VL: 단클론 항체 4237의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 166)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4237의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 167)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4237의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 168)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0445] 을 포함한다.

[0446] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4237의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 169)을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4237의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 170)을 포함하는 HCDR2; 및 단클론 항체 4237의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 165)을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (ii) 단클론 항체 4237의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 166)을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4237의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 167)을 포함하는 LCDR2; 및 단클론 항체 4237의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 168)을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0447] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4237의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 171)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4237의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 172)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0448] 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4237의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 171)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 4237의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 172)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 단클론 항체 4237의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 171)을 포함하는 VH; 및 (ii) 단클론 항체 4237의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 172)을 포함하는 VL을 포함한다.

[0449] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4237이다. 한 실시양태에서, 항체 분자 4237은 인간화 단클론 항체

4237이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 235-240 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 241-245 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0450] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0451] (i) 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합하고;

[0452] (ii) APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제하고;

[0453] (iii) APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제하고;

[0454] (iv) 표 3-4 또는 7-8 중 어느 하나에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합하는

[0455] 항-APRIL 항체 분자를 특징으로 한다.

[0456] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0457] 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어, 2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0458] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0459] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0460] 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 단량체로부터의 APRIL 잔기, 예를 들어, 표 3에 나타낸 단량체 A 및 단량체 B로부터의 하나 이상의 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 C-D 루프(예를 들어, β-시트 C와 D를 연결하는 루프), G-H 루프(예를 들어, β-시트 G와 H를 연결하는 루프), 또는 둘 다로부터의 하나 이상의 APRIL 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 위치 105-114의 인간 APRIL의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 모든) 잔기 및/또는 위치 96-105의 마우스 APRIL의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 모든) 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL의 Asp129, Arg233, 또는 His203 중 하나, 둘, 또는 모두에 결합하지 않거나 낮은 친화도로 결합한다.

[0461] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0462] (i) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역(VH): 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 4338, 4439, 또는 4237로부터 선택되는 단클론 항체의 HCDR1의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (동일한) 단클론 항체의 HCDR2의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (동일한) 단클론 항체의 HCDR3의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 또는

[0463] (ii) 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역(VL): (동일한) 단클론 항체의 LCDR1의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (동일한) 단클론 항체의 LCDR2의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (동일한) 단클론 항체의 LCDR3의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0464] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0465] (i) 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 4338, 4439, 또는 4237로부터 선택되는 단클론 항체의 VH의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는

[0466] (ii) (동일한) 단클론 항체의 VL의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0467] 한 실시양태에서, 항체 분자는 합성 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단리된 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 항체 분자, 예를 들어, 인간 프레임워크 생식세포계 서열로부터 유래한 하나 이상의 프레임워크 영역을 포함하는 인간화 항체 분자이다.

[0468] 한 실시양태에서, 항체 분자는, IgG 항체 분자, 예를 들어, IgG1, IgG2(예를 들어, IgG2a), IgG3, 또는 IgG4, 예를 들어, IgG2 또는 IgG4로부터 선택된, 예를 들어, IgG의 중쇄 불변 영역을 포함하는 IgG 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgG1 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgG2 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 카파 또는 람다 경쇄의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0469] 한 실시양태에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 CH2 도메인과 CH3 도메인 사이의 경계면에 위치한 하나 이상의 돌연변이를 포함한다(예를 들어, 신생아 수용체 FcRn에 대한 결합 친화도 및/또는 항체 분자의 반감기를 증가시키기 위해서). 한 실시양태에서, Fc 영역은 하나 이상의 돌연변이, 예를 들어, IgG1의 T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 모든) 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 또는 IgG2의 위치 233-236 또는 322에서의 하나 이상의 돌연변이, 또는 인간 IgG4의 위치 327, 330 또는 331에서의 하나 이상의 치환을 포함한다(예를 들어, 보체 의존적 세포독성(CDC)을 감소시키기 위해서). 한 실시양태에서, Fc 영역은 E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7개, 또는 모든) 돌연변이를 포함한다.

[0470] 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 중쇄 가변 영역 및 2개의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 Fab, F(ab')2, Fv, Fd, 또는 단일쇄 Fv 단편(scFv)이다.

[0471] 한 측면에서, 본 발명은

[0472] a) 예를 들어, 표 1 또는 5에 기재된 바와 같이, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206,

2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 항체 분자와 APRIL 결합에 대해 경쟁하거나,

[0473] b) 예를 들어, 표 1 또는 5에 기재된 바와 같이, 단클론 항체 2218(예를 들어, 코티아(Chothia) 넘버링에 따라 서열 번호 1-6 또는 카밧(Kabat) 넘버링에 따라 서열 번호 3-8), 2419(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-16 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13-18), 2419-0105(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 280 및 281 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17 및 280-282), 2419-0205(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 280 및 281 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17 및 280-282), 2419-0206(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 280 및 285 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17, 280, 282 및 285), 2419-0406(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 280 및 285 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17, 280, 285 및 290), 2419-0605(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 280 및 281 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17 및 280-282), 2419-0805(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 280 및 281 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17, 280, 281 및 287), 2419-0806(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 280 및 285 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17, 280, 285 및 287), 2419-1204(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 280 및 293 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17, 280, 282 및 293), 2419-1205(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 280 및 281 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17 및 280-282), 2419-1210(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 314 및 315 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17, 282, 314 및 315), 2419-1305(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 280 및 281 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17 및 280-282), 2419-1306(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 280 및 285 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17, 280, 282 및 285), 2419-1310(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 314 및 315 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17, 282, 314 및 315), 2419-1406(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11-13, 16, 280 및 285 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 13, 16, 17, 280, 282 및 285), 2922(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 21 및 32-36 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 33-38), 3327(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 51-56 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 53-58), 3530(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 61-63, 67, 45 및 46 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 63-65, 67, 45 및 46), 3525(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 44-46 및 61-63 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 44-46 및 63-65), 3125(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11 및 42-46 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 43-48), 2621(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 21-26 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 23-28), 4035(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 93-98 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 95-100), 4035-062(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 93-98 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 95-99 및 273), 3934(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 103-108 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 105-110), 3833(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 113-118 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 115-120), 3631(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 123-128 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 125-130), 3732(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 127 및 133-137 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 127 및 135-139), 4338(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 11, 107 및 142-145, 또는 서열 번호 11, 142, 143 및 146-148; 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 107, 143-145 및 149-150, 또는 서열 번호 143 및 146-150), 4540(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 116 및 154-158 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 116 및 156-160), 4540-063(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 154-156, 158, 274 및 275 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 156, 158 및 274-277), 4540-033(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 154-156, 158, 274 및 275 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 156, 158, 159, 274, 275 및 278), 4439(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 146-148 및 266-268 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 146-148 및 269-270), 또는 4237(예를 들어, 코티아 넘버링에 따라 서열 번호 163-168 또는 카밧 넘버링에 따라 서열 번호 165-170) 중 어느 하나의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)를 포함하는 항체 분자의 에피토프와 완전히 또는 부분적으로 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합하는 항-APRIL 항체를 특징으로 한다.

[0474] 한 실시양태에서, 항체 분자는 합성 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단리된 항체 분자이다.

[0475] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10가지 이상의 항체 분자와 결합에 대해 경쟁한다.

[0476] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10가지 이상의 항체 분자의 에피토프와 완전히 또는 부분적으로 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0477] 한 실시양태에서, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4439, 또는 4237 중 어느 하나의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체 분자는 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4439, 또는 4237 중 어느 하나의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0478] 한 실시양태에서, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4439, 또는 4237 중 어느 하나의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항체 분자는 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4439, 또는 4237이다.

[0479] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 및 표 1 또는 5에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다.

[0480] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다와의 결합에 대해 경쟁한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 100 nM, 예를 들어, 0.001 nM 내지 50 nM, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0481] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 100 nM 이하, 예를 들어, 80 nM 이하, 60 nM 이하, 40 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 100 nM, 예를 들어, 0.001 nM 내지 50 nM, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으

로 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0482] 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어, 2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0483] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제하거나, APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합, 또는 둘 다를 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0484] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0485] 한 실시양태에서, 항체 분자의 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)과의 결합은 TACI(예를 들어, 인간 TACI)의 CRD2 도메인의 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)과의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0486] 한 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 3의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 4의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 7의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 8의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0487] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0488] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0489] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하지 않거나, 실질적으로 억제하지 않는다.

[0490] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3-4 또는 7-8 중 어느 하나에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 입체구조적 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0491] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두를 포함하거나 이

로 이루어진 에피토프에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 단량체로부터의 APRIL 잔기, 예를 들어, 표 3에 나타낸 단량체 A 및 단량체 B로부터의 하나 이상의 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0492] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 4에 정의된 인간 APRIL 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 4의 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 C-D 루프(예를 들어, β-시트 C와 D를 연결하는 루프), G-H 루프(예를 들어, β-시트 G와 H를 연결하는 루프), 또는 둘 다로부터의 하나 이상의 APRIL 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0493] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7에 정의된 인간 APRIL 영역 내 하나 이상의, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모든 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0494] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8에 정의된 인간 APRIL 영역 내 하나 이상의, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모든 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0495] 한 실시양태에서, 항체 분자는 위치 105-114의 인간 APRIL의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 모든) 잔기 및/또는 위치 96-105의 마우스 APRIL의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 모든) 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL의 Asp129, Arg233, 또는 His203 중 하나, 둘, 또는 모두에 결합하지 않거나, 실질적으로 결합하지 않는다.

[0496] 한 실시양태에서, 항체 분자는, IgG 항체 분자, 예를 들어, IgG1, IgG2(예를 들어, IgG2a), IgG3, 또는 IgG4, 예를 들어, IgG2 또는 IgG4로부터 선택된, 예를 들어, IgG의 중쇄 불변 영역을 포함하는 IgG 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgG1 항체 분자이다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 IgG2 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 카파 또는 람다 경쇄의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0497] 한 실시양태에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 CH2 도메인과 CH3 도메인 사이의 경계면에 위치한 하나 이상의 돌연변이를 포함한다(예를 들어, 신생아 수용체 FcRn에 대한 결합 친화도 및/또는 항체 분자의 반감기를 증가시키기 위해서). 한 실시양태에서, Fc 영역은 하나 이상의 돌연변이, 예를 들어, IgG1의 T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 모든) 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 또는 IgG2의 위치 233-236 또는 322에서의 하나 이상의 돌연변이, 또는 인간 IgG4의 위치 327, 330 또는 331에서의 하나 이상의 치환을 포함한다(예를 들어, 보체 의존적 세포독성(CDC)을 감소시키기 위해서). 한 실시양태에서, Fc 영역은 E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7개, 또는 모든) 돌연변이를 포함한다.

[0498] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 항체 분자, 예를 들어, 인간 프레임워크 생식세포계 서열로부터 유래한 하나 이상의 프레임워크 영역을 포함하는 인간화 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 중쇄 가변 영역 및 2개의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 Fab, F(ab')2, Fv, Fd, 또는 단일쇄 Fv 단편(scFv)이다.

[0499] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 항-APRIL 항체 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 합성 또는 단리된 항-APRIL 항체 분자를 특징으로 한다.

[0500] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0501] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 2218의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번

호 1 또는 7)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2218의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 2 또는 8)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2218의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 3)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0502] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 2218의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 4)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2218의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 5)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 2218의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 6)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0503] 을 포함한다.

[0504] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 2218의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 9)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 2218의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 10)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0505] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 71의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 72의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0506] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2218이다. 한 실시양태에서, 단클론 항체 2218은 인간화 단클론 항체 2218이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 190-201중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 202-208 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0507] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.6 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어, 2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0508] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0509] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM,

0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.74 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0510] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 0.5 nM 이하, 예를 들어, 약 0.22 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0511] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0512] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: G-Y-T-F-T-D-Y (서열 번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; Y-P-L-R-G-S (서열 번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y (서열 번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 또는

[0513] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H (서열 번호 327)(여기서, X1은 R 또는 K이고; X2는 A 또는 S이고; X4는 E 또는 Q이고; X14는 M 또는 L임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; R-A-S-X4-X5-X6-X7 (서열 번호 328)(여기서, X4는 N 또는 T이고; X5는 L 또는 R이고; X6은 E 또는 A이고; X7은 S 또는 T임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T (서열 번호 16)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0514] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0515] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: D-Y-T-I-H (서열 번호 17)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; W-I-Y-P-L-R-G-S-I-N-Y-X12-X13-X14-F-X16-X17 (서열 번호 329)(X12는 N, S, 또는 A이고, X13은 E, P, 또는 Q이고; X14는 K 또는 S이고; X16은 K 또는 Q이고; X17은 D 또는 G임)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y (서열 번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 또는

[0516] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H (서열 번호 327)(여기서, X1은 R 또는 K이고; X2는 A 또는 S이고; X4는 E 또는 Q이고; X14는 M 또는 L임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; R-A-S-X4-X5-X6-X7 (서열 번호 328)(여기서, X4는 N 또는 T이고; X5는 L 또는 R이고; X6은 E 또는 A이고; X7은 S 또는 T임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T (서열 번호 16)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0517] 한 실시양태에서, 항체 분자는 항체 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 또는 2419-1406 중 어느 하나이다.

[0518] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 약 0.001-0.005 nM 또는 0.002-0.004 nM, 예를 들어, 약 0.001, 0.002, 0.003,

0.004, 또는 0.005 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어, 2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0519] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0520] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 0.5 nM 이하, 예를 들어, 약 0.1-0.5 nM 또는 0.2-0.4 nM, 예를 들어, 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 또는 0.5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0521] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 0.5 nM 이하, 예를 들어, 약 0.1-0.5 nM 또는 0.2-0.4 nM, 예를 들어, 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 또는 0.5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0522] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 2419의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 11 또는 17)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2419의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 12 또는 18)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2419의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 13)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0523] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 2419의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 14)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2419의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 15)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 2419의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 16)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0524] 을 포함한다.

[0525] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 2419의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 19)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 2419의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 20)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0526] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 73의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 74의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0527] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2419이다. 한 실시양태에서, 단클론 항체 2419는 인간화 단클론 항체 2419이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 209-214중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 215-219중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0528] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.8 nM, 약 0.003 nM, 또는 약 0.002 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어 500 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0529] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0530] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.74 nM, 약 0.4 nM, 0.3 nM, 또는 0.2 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0531] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 4 nM, 약 2 nM, 또는 약 1 nM, 또는 0.5 nM 이하, 예를 들어, 약 0.22 nM, 약 1 nM, 약 0.7 nM, 약 0.3 nM, 약 0.2 nM, 또는 약 0.1 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0532] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는

[0533] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 2419 관련 항체의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 11 또는 17)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 2419 관련 항체의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 12, 282, 287, 또는 290)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 2419 관련 항체의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 13)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0534] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하

나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 2419 관련 항체의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 280 또는 314)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 2419 관련 항체의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 281, 285, 293, 또는 315)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 2419 관련 항체의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 16)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0535] 을 포함한다.

[0536] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 2419 관련 항체의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 283, 288, 289, 291, 292, 294, 296, 또는 317)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 2419 관련 항체의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 284, 286, 295, 또는 316)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0537] 한 실시양태에서, 항체 분자는 2419 관련 항체의 VH 뉴클레오티드 서열(예를 들어, 서열 번호 304, 307, 308, 309, 310, 311, 313, 또는 319)(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 2419 관련 항체의 VL 뉴클레오티드 서열(예를 들어, 서열 번호 305, 306, 312, 또는 318)(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0538] 한 실시양태에서, 2419 관련 항체 분자는 항체 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 또는 2419-1406으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 2419 관련 항체는 인간화 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 209-214, 283, 288, 289, 291, 292, 294, 296, 또는 317 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 215-219, 284, 286, 295, 또는 316중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0539] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.8 nM, 약 0.003 nM, 또는 약 0.002 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다.

[0540] 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 500 nM 이상의 EC_{50}으로 결합한다.

[0541] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.74 nM, 약 0.4 nM, 0.3 nM, 또는 0.2 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0542] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 4 nM, 약 2 nM, 또는 약 1 nM, 또는 0.5 nM 이하, 예를 들어, 약 0.22 nM, 약 1 nM, 약 0.7 nM, 약 0.3 nM, 약 0.2 nM, 또는 약 0.1 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0543] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는

[0544] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 2922의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 21 또는 37)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2922의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 32 또는 38)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2922의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 33)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0545] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 2922의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 34)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2922의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 35)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 2922의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 36)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0546] 을 포함한다.

[0547] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 2922의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 39)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 2922의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 40)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0548] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 77의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 78의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0549] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2922이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 2922이다.

[0550] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간

APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 3.3 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어, 2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0551] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 50 nM 이하, 예를 들어, 약 31.64 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0552] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, IC_{50}은 50 nM 이하이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 25 nM 이하, 예를 들어, 약 21.96 nM의 IC_{50}으로 인간 TACI의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0553] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는

[0554] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 3327의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 51 또는 57)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3327의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 52 또는 58)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3327의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 53)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0555] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 3327의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 54)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3327의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 55)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3327의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 56)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0556] 을 포함한다.

[0557] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 3327의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 59)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 3327의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 60)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0558] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 81의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 VH 81(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열) 또는 서열 번호 82의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0559] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3327이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 항체 3327이다.

[0560] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 100 nM 이하, 예를 들어, 80 nM 이하, 60 nM 이하, 40 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 100 nM, 예를 들어, 0.001 nM 내지 50 nM, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM 또는 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어, 2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0561] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 3.16 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0562] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, IC_{50}은 50 nM 이하이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 2.35 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0563] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는

[0564] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 4035의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 93 또는 99)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4035의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 94 또는 100)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4035의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 95)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0565] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 4035의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 96)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4035의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 97)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4035의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호

98)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0566] 을 포함한다.

[0567] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 4035의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 101)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 4035의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 102)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0568] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 173의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 174의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0569] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4035이다. 한 실시양태에서, 단클론 항체 4035는 인간화 단클론 항체 4035이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 220-227 또는 262-265중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 228-234중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0570] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 약 0.001-0.002 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어, 2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0571] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 3.16 nM, 또는 약 0.1-0.5 nM 또는 0.2-0.4 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0572] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 2.35 nM, 또는 약 0.1-0.5 nM 또는 0.1-0.2 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0573] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는

[0574] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 4035-062의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 93 또는 99)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4035-062의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 94 또는 273)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4035-062의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 95)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0575] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 4035-062의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 96)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4035-062의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 97)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4035-062의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 98)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0576] 을 포함한다.

[0577] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 4035-062의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 225)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 4035-062의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 229)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0578] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 299의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 300의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0579] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4035-062이다.

[0580] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 약 0.001-0.002 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어, 2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0581] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10

nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.1-0.5 nM 또는 0.2-0.4 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0582] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.1-0.5 nM 또는 0.1-0.2 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다..

[0583] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는

[0584] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: I-Y-D-V-H (서열 번호 99)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; V-I-W-S-D-G-S-T-D-Y-N-X12-X13-X14-X15-S (서열 번호 342)(여기서, X12는 A 또는 P이고, X13은 A 또는 S이고, X14는 F 또는 L이고, X15는 I 또는 K임)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 N-W-V-D-Q-A-W-F-A-Y (서열 번호 95)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 , 및

[0585] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: R-A-S-K-N-I-Y-S-Y-L-A (서열 번호 96)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; N-A-K-T-L-P-E (서열 번호 97)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 Q-H-H-Y-G-T-P-L-T (서열 번호 98)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0586] 을 포함한다.

[0587] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 서열 번호 101 또는 225의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 서열 번호 102 또는 229의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0588] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4035이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4035-062이다

[0589] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는

[0590] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 3934의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 103 또는 109)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3934의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 104 또는 110)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3934의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 105)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0591] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 3934의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 106)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3934의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3934의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 108)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을

갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0592] 을 포함한다.

[0593] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 3934의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 111)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 3934의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 112)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0594] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 175의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 176의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0595] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3934이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3934이다.

[0596] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어, 2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0597] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 3.16 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0598] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 2.35 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0599] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0600] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 4338의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 11 또는 149)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는

100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4338의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 142 또는 150)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4338의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 143)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0601] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 4338의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 144 또는 146)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4338의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 107 또는 147)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4338의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 145 또는 148)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0602] 을 포함한다.

[0603] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 4338의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 151)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 4338의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 152 또는 153)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0604] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 183의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 184 또는 185의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0605] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4338이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 4338이다.

[0606] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어, 2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0607] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 3.16 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0608] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150

nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 2.35 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0609] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는

[0610] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 4237의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 163 또는 169)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4237의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 164 또는 170)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4237의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 165)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0611] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 4237의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 166)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4237의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 167)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4237의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 168)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0612] 을 포함한다.

[0613] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 4237의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 171)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 4237의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 172)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0614] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 188의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 189의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0615] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4237이다. 한 실시양태에서, 단클론 항체 4237은 인간화 단클론 항체 4237이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 235-240중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 241-245중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0616] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어,

2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0617] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 3.16 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0618] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 2.35 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0619] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0620] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: G-Y-X3-X4-T-X6-X7-Y (서열 번호 330)(여기서, X3는 S 또는 T이고; X4는 I 또는 F이고; X6은 S이거나 존재하지 않고; X7은 G, D 또는 S임)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; X3-X4-X5-X6-X7-X8 (서열 번호 331)(여기서, X3는 존재하지 않거나, N 또는 Y이고; X4는 S 또는 P이고, X5는 Y, L 또는 R이고; X6은 D, N 또는 R이고; X7은 G 또는 S이고; X8은 Y, D 또는 S임)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12 (서열 번호 332)(여기서, X1은 Y, E 또는 H이고; X2는 존재하지 않거나 G이고; X3은 Y, D 또는 A이고; X4는 D, G 또는 Y이고; X6은 E이거나, 존재하지 않거나 D이고; X7은 D, Y, S 또는 K이고; X8은 W, N 또는 R이고; X9는 Y, A 또는 G이고; X11은 G 또는 D이고; X12는 V 또는 Y임)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 또는

[0621] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-X12-X13-X14-X15 (서열 번호 333)(여기서, X1은 R 또는 K이고; X4는 E 또는 Q이고; X7은 D 또는 S이고; X8은 N, F, I 또는 N이고; X9는 Y, A, I 또는 D이고; X11은 I 또는 T이고; X12는 S, N 또는 R이고; X13은 F, L 또는 S이고; X14는 M 또는 I이고; X15는 N 또는 H임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; X1-A-S-N-X5-X6-X7 (서열 번호 334)(여기서, X1은 A, R 또는 H이고; X5는 Q 또는 L이고; X6은 G 또는 E이고; X7은 S, P 또는 T임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 X1-Q-S-X4-X5-X6-P-X8-T (서열 번호 335)(여기서, X1은 Q 또는 L이고; X4는 K, R 또는 N이고; X5는 E 또는 K이고; X6은 V, Y, I 또는 D이고; X8은 R, W 또는 Y임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0622] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2218, 2419, 2922, 또는 3327 중 어느 하나이다.

[0623] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어,

2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0624] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 또는 0.1 nM 이하, 예를 들어, 0.1 내지 50 nM, 예를 들어, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0625] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다

[0626] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0627] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: X6-X7-Y-X9-X10-X11 (서열 번호 336)(여기서, X6은 S이거나 존재하지 않고; X7은 G, D 또는 S이고; X9는 Y, F, T 또는 D이고; X10은 W, M, I 또는 V이고; X11은 N, H 또는 F임)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; X1-I-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-Y-N-X13-X14-X15-K-X17 (서열 번호 337)(여기서, X1은 Y, R 또는 W이고; X3은 존재하기 않거나, N 또는 Y이고; X4는 S 또는 P이고, X5는 Y, L 또는 R이고; X6은 D, N 또는 R이고; X7은 G 또는 S이고; X8은 Y, D 또는 S이고; X9는 N, T 또는 I이고; X10은 N, F 또는 K이고; X13은 P, Q 또는 E이고; X14는 S 또는 K이고; X15는 L 또는 F이고; X17은 N, G 또는 D임)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12 (서열 번호 332)(여기서, X1은 Y, E 또는 H이고; X2는 존재하기 않거나 G이고; X3은 Y, D 또는 A이고; X4는 D, G 또는 Y이고, X6은 E이거나, 존재하지 않거나 D이고; X7은 D, Y, S 또는 K이고; X8은 W, N 또는 R이고; X9는 Y, A 또는 G이고; X11은 G 또는 D이고; X12는 V 또는 Y임)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 또는

[0628] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-X12-X13-X14-X15 (서열 번호 333)(여기서, X1은 R 또는 K이고; X4는 E 또는 Q이고; X7은 D 또는 S이고; X8은 N, F, I 또는 N이고; X9는 Y, A, I 또는 D이고; X11은 I 또는 T이고; X12는 S, N 또는 R이고; X13은 F, L 또는 S이고; X14는 M 또는 I이고; X15는 N 또는 H임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; X1-A-S-N-X5-X6-X7 (서열 번호 334)(여기서, X1은 A, R 또는 H이고; X5는 Q 또는 L이고; X6은 G 또는 E이고; X7은 S, P 또는 T임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 X1-Q-S-X4-X5-X6-P-X8-T (서열 번호 335)(여기서, X1은 Q 또는 L이고; X4는 K, R 또는 N이고; X5는 E 또는 K이고; X6은 V, Y, I 또는 D이고; X8은 R, W 또는 Y임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0629] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2218, 2419, 2922, 또는 3327 중 어느 하나이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 2218, 2419, 2922, 또는 3327이다.

[0630] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어,

2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0631] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0632] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0633] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는

[0634] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 3530의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61 또는 64)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3530의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62 또는 65)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3530의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0635] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 3530의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 67)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3530의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3530의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0636] 을 포함한다.

[0637] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 3530의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 3530의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 70)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0638] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 83의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 84의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0639] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3530이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3530이다.

[0640] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0641] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 2.7 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다.

[0642] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 100 nM 이하, 예를 들어, 80 nM 이하, 60 nM 이하, 40 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 100 nM, 예를 들어, 0.001 nM 내지 50 nM, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM 또는 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0643] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 4.95 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0644] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.68 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0645] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0646] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 3525의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 61 또는 64)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3525의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 62 또는 65)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3525의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0647] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하

나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 3525의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3525의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3525의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0648] 을 포함한다.

[0649] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 3525의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 66)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 3525의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 50)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0650] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 83의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 80의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0651] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3525이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3525이다.

[0652] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0653] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 2.5 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다.

[0654] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 100 nM 이하, 예를 들어, 80 nM 이하, 60 nM 이하, 40 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 100 nM, 예를 들어, 0.001 nM 내지 50 nM, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM 또는 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0655] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예

를 들어, 약 4.05 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0656] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.85 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0657] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0658] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 3833의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 113 또는 119)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3833의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 114 또는 120)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3833의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 115)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0659] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 3833의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3833의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 117)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3833의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 118)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0660] 을 포함한다.

[0661] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 3833의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 121)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 3833의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 122)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0662] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 177의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 178의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0663] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3833이다. 한 실시양태에서, 단클론 항체 3833은 인간화 단클론 항체 3833이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 246-250중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 251-253중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0664] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0665] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM,

예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 2.5 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다.

[0666] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 100 nM 이하, 예를 들어, 80 nM 이하, 60 nM 이하, 40 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 100 nM, 예를 들어, 0.001 nM 내지 50 nM, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM 또는 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0667] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 4.05 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0668] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.85 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0669] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0670] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 3631의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 123 또는 129)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3631의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 124 또는 130)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3631의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 125)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0671] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 3631의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 126)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3631의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3631의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호

128)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0672] 을 포함한다.

[0673] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 3631의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 131)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 3631의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 132)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0674] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 179의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 180의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0675] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3631이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3631이다.

[0676] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0677] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, or 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 2.5 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다.

[0678] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 100 nM 이하, 예를 들어, 80 nM 이하, 60 nM 이하, 40 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 100 nM, 예를 들어, 0.001 nM 내지 50 nM, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM 또는 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0679] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 4.05 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0680] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내

지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.85 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0681] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0682] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 3732의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 133 또는 138)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3732의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 134 또는 139)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3732의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 135)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0683] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 3732의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 136)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3732의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 127)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3732의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 137)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0684] 을 포함한다.

[0685] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 3732의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 140)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 3732의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 141)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0686] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 181의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 182의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0687] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3732이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3732이다.

[0688] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0689] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 2.5 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다.

[0690] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 100 nM 이하, 예를 들어, 80 nM 이하, 60 nM 이하, 40 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM

이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 100 nM, 예를 들어, 0.001 nM 내지 50 nM, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM 또는 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0691] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0692] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 4.05 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0693] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.85 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다.

[0694] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0695] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 4540의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 154 또는 159)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4540의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 155 또는 160)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4540의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0696] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 4540의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 116)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4540의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 157)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4540의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0697] 을 포함한다.

[0698] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 4540의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 161)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14

개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 4540의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 162)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0699] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 186의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 187의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0700] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4540이다. 한 실시양태에서, 단클론 항체 4540은 인간화 단클론 항체 4540이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 254-258 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열 번호 259-261중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0701] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0702] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 4540-063의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 154 또는 276)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4540-063의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 155 또는 277)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4540-063의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0703] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 4540-063의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 274)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4540-063의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 275)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4540-063의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0704] 을 포함한다.

[0705] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 4540-063의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 258)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 4540-063의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 261)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0706] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 301의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 302의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0707] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4540-063이다.

[0708] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0709] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 4540-033의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 154 또는 159)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4540-033의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 155 또는 278)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%,

95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4540-033의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 156)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0710] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 4540-033의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 274)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4540-033의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 275)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4540-033의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 158)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0711] 을 포함한다.

[0712] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 4540-033의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 256)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 4540-033의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 261)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0713] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 303의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 302의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0714] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4540-033이다.

[0715] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0716] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: D-Y-Y-X4-N (서열 번호 343)(여기서, X4는 I 또는 M임)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; W-I-F-P-G-S-G-S-T-Y-Y-X12-X13-K-X15-X16-G (서열 번호 344)(여기서, X12는 N 또는 A이고, X13은 E 또는 Q이고, X15는 F 또는 L이고, X16은 K 또는 Q임)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 G-D-S-G-R-A-M-D-Y (서열 번호 156)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0717] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: X1-A-S-Q-D-I-N-K-Y-I-A(서열 번호 345)(여기서, X1은 K 또는 Q임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; Y-T-S-T-L-X6-X7 (서열 번호 346)(X6은 Q 또는 E이고, X7은 S 또는 T임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 L-Q-Y-D-N-L-L-T (서열 번호 158)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0718] 을 포함한다.

[0719] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는

[0720] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: G-Y-T-F-A-D-Y (서열 번호 154)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; F-P-G-S-G-S (서열 번호 155)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 G-D-S-G-R-A-M-D-Y (서열 번호 156)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0721] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: X1-A-S-Q-D-I-N-K-Y-I-A (서열 번호 345)(여기서, X1은 K 또는 Q임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; Y-T-S-T-L-X6-X7 (서열 번호 346)(여기서, X6은 Q 또는 E이고, X7은 S 또는 T임)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 L-Q-Y-D-N-L-L-T (서열 번호 158)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0722] 을 포함한다.

[0723] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 서열 번호 161, 256 또는 258의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 서열 번호 162 또는 261의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0724] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4540이다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4540-063이다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4540-033이다.

[0725] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0726] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 또는 0.1 nM 이하, 예를 들어, 0.1 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 2.5 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다.

[0727] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 100 nM 이하, 예를 들어, 80 nM 이하, 60 nM 이하, 40 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 또는 0.1 nM 이하, 예를 들어, 0.1 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM,의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0728] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI), BCMA(예를 들어, 인간 BCMA), 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0729] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 5 nM 이하, 예를 들어, 약 4.05 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0730] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 200 nM 이하, 150 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.85 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 억제한다..

[0731] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0732] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 2621의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 21 또는 27)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는

100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 2621의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 22 또는 28)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 2621의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 23)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0733] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 2621의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 24)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 2621의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 25)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 2621의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 26)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0734] 을 포함한다.

[0735] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 2621의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 29)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 2621의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 30)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0736] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 75의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 76의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0737] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2621이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 2621이다.

[0738] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0739] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1 nM 이하, 예를 들어, 약 0.7 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어, 2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0740] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI)와의 결합을 억제하거나, 또는 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 약 1 nM 이하의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다.

[0741] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA)와의 결합을 억제하지 않거나, 실질적으로 억제하지 않는다.

[0742] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0743] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 3125의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 11 또는 47)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 3125의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 42 또는 48)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 3125의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 43)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0744] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 3125의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 44)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 3125의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 45)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 3125의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0745] 을 포함한다.

[0746] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 3125의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 49)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 3125의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 50)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0747] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 79의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 80의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0748] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3125이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 단클론 항체 3125이다.

[0749] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 20 nM 이하, 예를 들어, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 0.01 nM 이하, 0.005 nM 이하, 0.002 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하, 예를 들어, 0.001 nM 내지 20 nM, 예를 들어, 0.01 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 1 nM 내지 5 nM, 0.001 nM 내지 0.1 nM, 0.001 nM 내지 0.01 nM, 0.001 nM 내지 0.005 nM, 0.01 nM 내지 0.05 nM, 또는 0.01 nM 내지 0.1 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 20 nM 이하, 예를 들어, 약 13 nM의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 낮은 친화도, 예를 들어, 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 1000 nM 이상, 예를 들어, 2000 nM 이상의 EC_{50}으로 마우스 APRIL에 결합한다.

[0750] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI)와의 결합을 억제하거나, 또는 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이, 50 nM 이하, 예를 들어, 40 nM 이하, 30 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 9 nM 이하, 8 nM 이

하, 7 nM 이하, 6 nM 이하, 5 nM 이하, 4 nM 이하, 3 nM 이하, 2 nM 이하, 1 nM 이하, 0.8 nM 이하, 0.6 nM 이하, 0.4 nM 이하, 0.2 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.05 nM 이하, 0.02 nM 이하, 또는 0.01 nM 이하, 예를 들어, 0.01 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 0.1 nM 내지 25 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 5 nM, 0.1 nM 내지 1 nM, 0.1 nM 내지 0.5 nM, 0.5 nM 내지 5 nM, 또는 1 nM 내지 5 nM의 IC_{50}으로 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 150 nM 이하, 예를 들어, 약 112.97 nM의 IC_{50}으로 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA)와의 결합을 억제하지 않거나, 실질적으로 억제하지 않는다.

[0751] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0752] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 단클론 항체 4439의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 266 또는 269)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 단클론 항체 4439의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 267 또는 270)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 단클론 항체 4439의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 268)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 및

[0753] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 단클론 항체 4439의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 146)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 단클론 항체 4439의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 147)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 단클론 항체 4439의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 148)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0754] 을 포함한다.

[0755] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다: (i) 단클론 항체 4439의 VH의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 271)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH; 또는 (ii) 단클론 항체 4439의 VL의 아미노산 서열(예를 들어, 서열 번호 272)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0756] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 297의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VH 또는 서열 번호 298의 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 VL, 또는 둘 다를 포함한다.

[0757] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4439이다. 한 실시양태에서, 단클론 항체 4439는 인간화 단클론 항체 4439이다.

[0758] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3-4 또는 7-8 중 어느 하나에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0759] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3의 인간 APRIL

잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 단량체로부터의 APRIL 잔기, 예를 들어, 표 3에 나타낸 단량체 A 및 단량체 B로부터의 하나 이상의 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0760] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 4에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 4의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 4의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 C-D 루프(예를 들어, β-시트 C와 D를 연결하는 루프), G-H 루프(예를 들어, β-시트 G와 H를 연결하는 루프), 또는 둘 다로부터의 하나 이상의 APRIL 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0761] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상의, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모든 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0762] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8에 정의된 인간 APRIL의 영역 내 하나 이상의, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 단량체로부터의 APRIL 잔기, 예를 들어, 표 8에 나타낸 단량체 A 및 단량체 B로부터의 하나 이상의 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0763] 한 실시양태에서, 항체 분자는, IgG 항체 분자, 예를 들어, IgG1, IgG2(예를 들어, IgG2a), IgG3, 또는 IgG4, 예를 들어, IgG2 또는 IgG4로부터 선택된, 예를 들어, IgG의 중쇄 불변 영역을 포함하는 IgG 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgG1 항체 분자이다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 IgG2 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 카파 또는 람다 경쇄의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0764] 한 실시양태에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 CH2 도메인과 CH3 도메인 사이의 경계면에 위치한 하나 이상의 돌연변이를 포함한다(예를 들어, 신생아 수용체 FcRn에 대한 결합 친화도 및/또는 항체 분자의 반감기를 증가시키기 위해서). 한 실시양태에서, Fc 영역은 하나 이상의 돌연변이, 예를 들어, IgG1의 T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 모든) 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 또는 IgG2의 위치 233-236 또는 322에서의 하나 이상의 돌연변이, 또는 인간 IgG4의 위치 327, 330 또는 331에서의 하나 이상의 치환을 포함한다(예를 들어, 보체 의존적 세포독성(CDC)을 감소시키기 위해서). 한 실시양태에서, Fc 영역은 E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7개, 또는 모든) 돌연변이를 포함한다.

[0765] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화 항체 분자, 예를 들어 인간 프레임워크 생식세포계 서열로부터 유래한 하나 이상의 프레임워크 영역을 포함하는, 예를 들어, 표 5에 기재된 바와 같은, 인간화 항체 분자이다.

[0766] 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 중쇄 가변 영역 및 2개의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 Fab, F(ab')2, Fv, Fd, 또는 단일쇄 Fv 단편(scFv)이다.

[0767] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체 분자를 포함하는 조성물, 예를 들어, 약학 조성물을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함한다.

[0768] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체의 중쇄 가변 영역(VH), 경쇄 가변 영역(VL), 또는 둘 다를 코딩하는 핵산 분자를 특징으로 한다.

[0769] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 핵산 분자를 포함하는 벡터를 특징으로 한다.

[0770] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 핵산 또는 본원에 기재된 벡터를 포함하는 세포, 예를 들어 단리된 세포를 특징으로 한다.

[0771] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체 분자 및 항체 분자의 사용 설명서를 포함하는 키트를 특징으로 한다.

[0772] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체 분자를 포함하는 용기를 특징으로 한다.

[0773] 한 측면에서, 본 발명은 항-APRIL 항체 분자의 제조 방법으로서, 항체 분자를 생성할 있는 조건하에서 본원에 기재된 세포를 배양함으로써 항체 분자를 생성하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0774] 한 실시양태에서, 방법은 항체 분자를 단리하는 단계를 더 포함한다.

[0775] 한 측면에서, 본 발명은 IgA 신장병증의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기재된 항체 분자 또는 본원에 기재된 조성물의 유효량을 투여함으로써 IgA 신장병증을 치료하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0776] 한 실시양태에서, 항체 분자는 피험체에게 정맥 내 투여된다.

[0777] 한 실시양태에서, 항체 분자는 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 예를 들어, 0.2 mg/kg 내지 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1 mg/kg, 1 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 3 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 피험체에게 투여된다.

[0778] 한 실시양태에서, 항체 분자는 10 mg 내지 1000 mg, 예를 들어, 10 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 250 mg, 10 mg 내지 150 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 50 mg, 250 mg 내지 500 mg, 150 mg 내지 500 mg, 100 mg 내지 500 mg, 50 mg 내지 500 mg, 25 mg 내지 250 mg, 50 mg 내지 150 mg, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 150 mg, 100 mg 내지 200 mg, 또는 150 mg 내지 250 mg의 고정 용량으로 피험체에게 투여된다.

[0779] 한 실시양태에서, 항체 분자는 주 1회, 주 2회, 매 2주 1회, 매 3주 1회, 매 4주 1회, 매 8주 1회, 월 1회, 매 2개월 1회, 또는 매 3개월 1회로 투여된다.

[0780] 한 실시양태에서, 항체 분자의 투여는 말초 조직, 예를 들어, 혈청, 점막 조직, 골수, 또는 이들의 임의의 조합에서 IgA의 수준을 감소시킨다.

[0781] 한 실시양태에서, 항체 분자의 투여는 IgA의 수준을 감소시킨다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 투여는 중합체 형태의 IgA1(pIgA1)의 수준을 감소시킨다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 투여는 O-결합된 글루코실화 변이(예를 들어, CH1 경첩 영역에서 갈락토오스의 조성의 비정상 또는 감소)를 가진 IgA1의 수준을 감소시킨다.

[0782] 한 실시양태에서, 본 방법은, 예를 들어, 혈청, 점막 조직, 또는 골수로부터 선택된, 피험체로부터의 말초 조직 샘플의 수준을 측정하는 단계를 더 포함한다.

[0783] 한 실시양태에서, 본 방법은 피험체에게 IgA 신장병증을 위한 2차 요법을 투여하는 단계를 더 포함한다. 한 실시양태에서, 2차 요법은 안지오텐신 전환 효소(ACE: angiotensin-converting enzyme) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB: angiotensin receptor blocker), 오메가-3 지방산, 면역억제제(예를 들어, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니손), 스타틴, 마이코페놀레이트 모페틸, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0784] 한 측면에서, 본 발명은 당뇨병성 신장병증의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기재된 항체 분자 또는 본원에 기재된 조성물의 유효량을 투여함으로써 당뇨병성 신장병증을 치료하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0785] 한 측면에서, 본 발명은 암의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기재된 항체 분자 또는 본원에 기재된 조성물의 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0786] 한 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 한 실시양태에서, 혈액암은 B 세포 비호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL: chronic lymphocytic leukemia), 호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 또는

림프형질세포성 림프종으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 암은 다발성 골수종이다.

[0787] 한 측면에서, 본 발명은 면역증식성 질환의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기재된 항체 분자 또는 본원에 기재된 조성물의 유효량을 투여함으로써 면역증식성 질환을 치료하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0788] 한 실시양태에서, 면역증식성 질환은 단클론 IgA 고감마글로불린혈증이다.

[0789] 한 측면에서, 본 발명은 혈관염의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기재된 항체 분자 또는 본원에 기재된 조성물의 유효량을 투여함으로써 혈관염을 치료하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0790] 한 실시양태에서, 혈관염은 신장 혈관염이다. 한 실시양태에서, 혈관염은 IgA 관련 혈관염(예를 들어, 헤노흐-쉔라인(Henoch-Schonlein) 자반증) 또는 연쇄상구균 감염 후 사구체신염이다.

[0791] 한 측면에서, 본 발명은 자가면역 질환의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기재된 항체 분자 또는 본원에 기재된 조성물의 유효량을 투여함으로써 자가면역 질환을 치료하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0792] 한 실시양태에서, 자가면역 질환은 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 선상 IgA 수포성 질환(예를 들어, 선상 면역글로불린 A(IgA) 피부병), 또는 IgA 매개 후천성 수포성 표피 박리증(EBA: epidermolysis bullosa acquisita)으로부터 선택된다.

[0793] 한 측면에서, 본 발명은 IgA 천포창의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기재된 항체 분자 또는 본원에 기재된 조성물의 유효량을 투여함으로써 IgA 천포창을 치료하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0794] 한 측면에서, 본 발명은 셀리악병의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기재된 항체 분자 또는 본원에 기재된 조성물의 유효량을 투여함으로써 셀리악병을 치료하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0795] 한 측면에서, 본 발명은 알코올성 간경변의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기재된 항체 분자 또는 본원에 기재된 조성물의 유효량을 투여함으로써 알코올성 간경변을 치료하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0796] 한 측면에서, 본 발명은 세포 또는 피험체의 IgA의 수준을 감소시키는 방법으로서, 세포 또는 피험체를 본원에 기재된 항체 분자 또는 본원에 기재된 조성물과 접촉시키거나, 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기재된 항체 분자 또는 본원에 기재된 조성물의 유효량을 투여함으로써 IgA의 수준을 감소시키는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0797] 한 실시양태에서, 항체 분자는 피험체에게 정맥 내 투여된다.

[0798] 한 실시양태에서, 항체 분자는 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 예를 들어, 0.2 mg/kg 내지 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1 mg/kg, 1 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 3 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 피험체에게 투여된다.

[0799] 한 실시양태에서, 항체 분자는 10 mg 내지 1000 mg, 예를 들어, 10 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 250 mg, 10 mg 내지 150 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 50 mg, 250 mg 내지 500 mg, 150 mg 내지 500 mg, 100 mg 내지 500 mg, 50 mg 내지 500 mg, 25 mg 내지 250 mg, 50 mg 내지 150 mg, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 150 mg, 100 mg 내지 200 mg, 또는 150 mg 내지 250 mg의 고정 용량으로 피험체에게 투여된다.

[0800] 한 실시양태에서, 항체 분자는 주 1회, 주 2회, 매 2주 1회, 매 3주 1회, 매 4주 1회, 매 8주 1회, 월 1회, 매 2개월 1회, 매 3개월 1회로 투여된다.

[0801] 한 실시양태에서, 항체 분자의 투여는 말초 조직, 예를 들어, 혈청, 점막 조직, 골수, 또는 이들의 임의의 조합에서 IgA의 수준을 감소시킨다.

[0802] 한 실시양태에서, 항체 분자의 투여는 IgA의 수준을 감소시킨다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 투여는 중합체 형태의 IgA1(pIgA1)의 수준을 감소시킨다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 투여는 O-결합된 글루코실화 변이(예

를 들어, CH1 경첩 영역에서 갈락토오스의 조성의 비정상 또는 감소)를 가진 IgA1의 수준을 감소시킨다.

[0803] 한 측면에서, 발명은 본 명세서에 기재된 질환의 치료 또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어 본원에 기재된 항체 분자 또는 본원에 기재된 조성물의 용도를 특징으로 한다.

[0804] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 질환의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 항체 분자 또는 본원에 기재된 조성물을 특징으로 한다.

[0805] 한 측면에서, 본 발명은 APRIL 분자의 검출 방법으로서, 피험체의 세포 또는 샘플을 본원에 기재된 항체 분자와 접촉시킴으로써 APRIL 분자를 검출하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0806] 한 실시양태에서, 항체 분자는 검출 가능한 표지로 커플링된다. 한 실시양태에서, APRIL 분자는 시험관 내 또는 생체 외에서 검출된다. 또 다른 실시양태에서, APRIL 분자는 생체 내에서 검출된다.

[0807] 본 발명은 임의의 하나 이상의 상기 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합뿐만 아니라 상세한 설명 및 실시예에 개시되는 임의의 하나 이상의 실시양태와의 조합을 고려한다.

[0808] 본원의 조성물 및 방법의 다른 특징, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 도면 및 청구 범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0809] **도 1A-1B**는 마우스 유래 하이브리도마로부터의 항-APRIL 항체 프로파일을 나타낸다. CD-1 마우스를 기재된 바와 같이 재조합 다량체 APRIL(인간 또는 마우스)로 면역화하였다. 항-APRIL 혈청 반응 양성 마우스의 비장 세포를 골수종 융합을 통해 불멸화하여 하이브리도마를 생성하였다. ELISA 기반 스크리닝 방법을 사용하여 면역글로불린 생산 하이브리도마의 조건화 배지에 존재하는 항-APRIL 항체를 평가하였다. 세포 배양 상등액을 처음에 간접적 ELISA에 의해 표적(APRIL)과의 결합에 대해서와 재조합 가용성 인간 TNF 수용체 TACI-Fc와 APRIL의 상호작용을 차단하는 능력에 관한 기능적 활성에 대해서(차단 ELISA) 스크리닝하였다. 가능한 교차 반응성 항체를 확인하기 위해 인간과 마우스 APRIL 둘 다에 대해 스크리닝을 수행하였다. 상대 활성은 가능한 경우 면역글로불린 농도를 10 μg/mL에 정규화한 후 단일 지점 측정을 기준으로 한다. 최종 꼬리 정맥 추가 면역(boost)을 위한 APRIL 면역원은 굵은 체로 나타낸다. 인간 또는 마우스 APRIL에 대한 차단 활성이 없는 하이브리도마 유래 항체(처음에 이 1차 통과 스크리닝 분석에서 10% 미만의 수용체 차단에 의해 정의됨)는 본 요약표에 포함되어 있지 않다. 선택된 하이브리도마에 대한 Ig 아이소타입(isotype)을 나타낸다.

도 2A-2B는 예시적인 항-APRIL 항체의 APRIL 수용체 차단 활성을 나타낸다. 마우스 유래 하이브리도마 클론으로부터 정제된 선택된 항-APRIL 항체의 기능적 활성은 가용성 수용체로서의 재조합 TACI-Fc를 사용하여 ELISA에 의해 평가하였다. 분석은 2단계를 포함한다: 1) 다양한 농도의 정제된 마우스 항체와 APRIL의 예비 인큐베이션 단계; 2) 계속하여 에피토프 태그된 APRIL을 검출하기에 적절한 2차 항체를 사용하는 ELISA에 의해 정량화하여 고정된 TACI-Fc과 APRIL 결합을 측정하는 단계. APRIL-수용체 결합의 방해를 A_{450}의 감소로서 측정하였다. 하이브리도마 항체는 검은색 기호로 나타낸다. 대조군과 비교군 항체는 흰색 기호로 나타낸다. Apry-1-1은 대조군으로 사용된 마우스 특이적 차단 항체를 나타낸다. 인간 중화 항체 0201 및 1313은 마찬가지로 대조군으로서 과학 문헌에 기재된 항체와 비교 목적으로 사용하였다. 제시된 데이터는 항체 억제(수용체 차단)를 평가하기 위한 분석 및 방법을 나타낸다. 도 2A(인간 APRIL); 도 2B(마우스 APRIL). IC_{50} 값은 도 3에 보고한다.

도 3은 선택된 정제 마우스 유래 항-APRIL 항체의 활성 프로파일을 나타낸다. 결합 및 차단 활성은 도 2A-2B에 요약된 데이터로부터 외삽하고, 그래프패드 프리즘(Graphpad Prism)을 사용하여 3개의 매개변수 곡선 맞춤으로 항체 적정의 비선형 회귀를 기반으로 한다. 대시 기호는 활성이 없음을 나타낸다.

도 4는 HEK 293 세포에서 APRIL-매개된 TACI 신호전달의 억제를 나타낸다. 인간 APRIL-매개된 수용체 활성화의 기능적 억제는 안정하게 형질감염된 NF-κB 리포터 및 일시적으로 형질감염된 인간 APRIL 수용체 TACI를 갖는 293 유도 세포주를 사용하여 평가하였다. HA 태그된 GCN4 인간 APRIL(R&D Systems)을 APRIL의 공급원으로서 사용하였다. 양성 대조군으로 기존의 mAb 1313(인간 특이적임, 차단 활성이 이전에 확정됨)을 사용하였다. 음성 대조군으로 마우스 특이적 항-APRIL 항체 Apry-1-1을 사용하였다. 데이터는 마우스 유래 항체의 항-APRIL 활성을 평가하기에 직교의 생물학적으로 적절한 분석을 나타낸다.

도 5는 항-APRIL 항체의 인간 APRIL과의 결합을 나타낸다. 선택된 항-APRIL 항체의 상대적인 결합을 간접적 ELISA로 측정하였다. 이전의 하이브리도마 스크리닝에 기반하여 선택된 항체는 기재된 바와 같이 (면역글로불린

VH 및 VL 유전자 서열 분석에 기초하여) 재조합으로 생산하였다. HA 태그된 GCN4 인간 APRIL R&D 시스템(R&D Systems)은 APRIL의 공급원으로서 사용하였다. 결합 데이터는 3개의 매개변수 맞춤을 사용하여 비선형 회귀에 의해 분석하였다. mAb 1313, 0201 및 Aprily-5를 비교 목적으로 포함하였으며; Apry-1-1은 음성 대조군으로서 사용하였다. 외삽된 EC_{50} 값은 도 6에 요약한다.

도 6은 선택된 항-APRIL 항체의 상대적인 결합 친화도를 나타낸다. 데이터는 간접적 ELISA로부터 유래하였다(도 5에 요약). 대시 기호는 결합 활성이 없음을 나타낸다.

도 7은 APRIL의 TACI와의 결합의 항체 억제를 나타낸다. 분석은 재조합 인간 APRIL(R&D Systems) 및 인간 TACI-Fc를 사용하는 차단 ELISA를 기반으로 한다. 억제는 4개의 매개변수 맞춤을 사용하여 비선형 회귀에 의해 분석하였다. mAb 1313 및 0201은 대조군으로서 비교 목적으로 사용하였다. 비중화 항-APRIL mAb Aprily-5를 음성 대조군으로서 사용하였다.

도 8은 APRIL의 BCMA와의 결합의 항체 억제를 나타낸다. 분석은 재조합 인간 APRIL 및 인간 BCMA-Fc를 사용하는 차단 ELISA를 기반으로 한다. 상세 내용은 도 7의 설명을 참조한다.

도 9는 APRIL의 인간 TACI-Fc 및 인간 BCMA-Fc 둘 다와의 결합의 항체 억제를 나타낸다. 상대적인 억제 활성을 요약한다. 데이터는 4개의 매개변수 맞춤을 사용하는 도 7-8에 나타낸 항체 억제 곡선의 비선형 회귀 분석으로부터 유도하였다. 억제율(%)은 배경(0% 억제율)을 차감한 후 무항체 대조군(100% 억제율)에 대해 정규화하였다. 대시는 저조하거나 0인 차단 활성이 측정되었기 때문에 계산된 IC_{50} 값이 없음을 나타낸다.

도 10A-10B는 항-APRIL 항체의 APRIL 종 교차 반응성을 나타낸다. 차단 활성을 갖는 항-APRIL 항체(도 9에 요약됨)를 인간 및 마우스 APRIL 둘 다의 인간 TACI-Fc 및 BCMA-Fc와의 결합을 차단하는 능력에 대해 평가하였다. 그 외 동일한 HA 태그된 GCN4 N-말단 융합체(R&D Systems)를 갖는 재조합 마우스 및 인간 APRIL을 수용체 리간드로서 사용하였다. 선택된 데이터는 설명을 목적으로 포함된다. 항체 3530 및 3525는 TACI-Fc 수용체 차단과 관련하여 임의의 종간 활성을 입증하였다(도 10A). APRIL의 BCMA-Fc와의 결합와 관련하여 유사한 교차 중화는 부분적으로만 달성되었다(도 10B). 중화 항체 1313(인간 특이적) 및 항체 Apry-1-1(마우스 특이적)을 대조군으로서 사용하였다. 검은색 기호, 인간 APRIL; 흰색 기호, 마우스 APRIL.

도 11A-11B는 APRIL-매개된 수용체 신호전달의 항체 억제를 나타낸다. APRIL-수용체 매개된 NF-κB 세포 내 신호전달의 억제는 전장의 인간 TNF 패밀리 수용체 TACI 또는 BCMA 전장의 cDNA 발현 벡터의 일시적인 형질감염 후 HEK 293 NF-κB 리포터 세포주를 사용하여 평가하였다. 데이터는 활성 vs. 무항체 처리에 대해 정규화한다. 표시된 Y 축의 척도는 0에서 1의 범위로 나타낸다. APRIL-매개된 수용체 신호전달의 억제는 세 가지 상이한 항체 농도(0.08 μg/mL, 0.4 μg/mL 및 10 μg/mL)에서 측정하였다. 도 11A는 TACI 매개된 NFB 신호전달의 억제를 나타낸다. 도 11B는 BCMA 매개된 NF-κB 신호전달의 억제를 나타낸다.

도 12A-12B는 혈청 IgA 수준을 감소시키는 데 있어 항-APRIL 항체의 생체 내 효능을 나타낸다. 생체 내에서 IgA 생산을 조절하는 데 있어 항-APRIL 항체 사용의 적합성을 실험실 설치류 모델에서 중화 항-APRIL 항체 투여 후 혈청 IgA 수준의 감소에 직접적으로 근거하여 평가하였다. 이 목적을 위해, 시험관 내에서 항-APRIL 항체 활성을 평가하기 위한 대조군으로서 지금까지 사용된 마우스 APRIL 특이적 차단 항체 Apry-1-1(Adipogen)를 개념 증명을 입증하기 위한 시험 항체로서 또한 사용하였다. 시기가 일치하는 수컷 B6C3F1 마우스(6-10 주령)에게 20 mg/kg 항체를 i.p. 주사를 통해 주 2회 총 8주간 투여하였다. 주사용 식염수를 음성(비히클) 대조군(VC)으로 사용하였다. 혈청 아이소타입 특이적 면역글로블린 수준(IgG, IgM 및 IgA)을 대략 12주 마다 ELISA에 의해 개별적으로 모니터하였다. 도 12A는 총 혈청 IgA 수준에 대해 치료 효과를 나타낸다. 도 12B는 혈청 내 총 면역글로불린 수준에 대해 처리 vs. 대조군의 효과를 나타낸다. 데이터는 별도로 측정된 IgG + IgA + IgM 수준의 합계를 나타낸다.

도 13은 인간 및 마우스 APRIL(각각, 서열 번호 85 및 91)의 서열 정렬을 나타낸다. 가용성 APRIL의 서열 정렬은 클러스탈W(CLUSTALW)를 사용하여 결정하였다. 아미노산 서열은 스위스프롯(SwissProt) 등록 번호 O75888(인간) 및 Q9D777(마우스)에 해당한다.

도 14는 항체 표적화를 위한 예시적인 APRIL 에피토프의 구조적 정의를 도시한다. 삼량체 APRIL의 공간 채움 모형(space filling model)을 도시한다. 항체 분자에 의해 표적화되는 예시적인 (공간적으로 정의된) 영역은 암회색으로 도시하고 화살표로 표시되어있다. 이 에피토프는 단량체를 연결하는 APRIL 내 위치를 포함한다. 마우스와 인간의 APRIL 서열의 차이는 표시된 위치에서 해당 아미노산 차이와 함께 강조되어 있다. 추정 N-글리코실화

부위(N124)는 검은색으로 나타내고 화살표로 표시되어있다.

도 15는 항체 표적화를 위한 예시적인 APRIL 에피토프의 구조적 정의를 도시한다. 삼량체 APRIL의 리본 모형을 도시하며, 항-APRIL 표적화를 위한 코어 에피토프는 암회색으로 강조되어있다.

도 16은 예시적인 항-APRIL 항체의 인간 APRIL과의 결합을 나타낸다. 예시적인 항-APRIL 항체의 상대적인 결합을 간접적 ELISA에 의해 측정하였다. 외삽된 EC_{50} 값은 도 17에 요약한다.

도 17은 예시적인 항-APRIL 항체의 상대적인 결합 친화도를 나타낸다. 데이터는 간접적 ELISA로부터 유도하였다(도 16에 요약됨).

도 18A-18B는 APRIL-매개된 수용체 신호전달의 항체 억제를 나타낸다. APRIL-수용체 매개된 NFκB 세포 내 신호전달의 억제는 전장의 인간 TNF 패밀리 수용체 TACI(도 18A) 또는 BCMA(도 18B) 전장의 cDNA 발현 벡터의 일시적인 형질감염 후 HEK 293 NFκB 리포터 세포주를 사용하여 평가하였다. 설명을 목적으로 예시적인 항체를 나타냈다.

도 19A-19B는 APRIL의 TNFSF 수용체 TACI(도 19A) 및 BCMA(도 19B)와의 결합의 항체 억제를 나타낸다. 분석은 재조합 인간 APRIL(R&D Systems) 및 인간 TACI-Fc를 사용하여 차단 ELISA를 기반으로 한다. 4개의 매개변수 맞춤을 사용하여 비선형 회귀에 의해 억제를 분석하였다. IC_{50} 값은 도 20에 요약한다.

도 20은 APRIL의 인간 TACI-Fc 및 인간 BCMA-Fc 둘 다와의 결합의 항체 억제(상대적인 억제 활성의 요약)를 나타낸다. 데이터는 4개의 매개변수 맞춤을 사용하여 도 19에 나타낸 항체 억제 곡선의 비선형 회귀 분석으로부터 유도하였다. 억제율(%)은 배경(0% 억제율)을 차감한 후 무항체 대조군(100% 억제율)에 대해 정규화하였다. 대시는 저조하거나 부분적인 차단 활성이 측정되었기 때문에 계산된 IC_{50} 값이 없음을 나타낸다.

도 21A-21B는 항-APRIL 항체의 APRIL 종 교차 차단 활성을 나타낸다. 인간(도 21A) 및 마우스(도 21B) APRIL 둘 다의 BCMA와의 결합을 차단하는 항-APRIL 항체의 능력을 ELISA에 의해 평가하였다. 이전에 결정된 교차 종(마우스 및 인간)의 APRIL 결합을 갖는 예시적인 항체(3833, 4540, 3530, 3631 및 3732)의 각각의 차단 활성을 나타낸다.

도 22는 에피토프 맵핑에 사용되는 인간 APRIL 부위 지정 변이체를 나타낸다. APRIL은 삼량체로 도시되어있다. CRD2 고친화성 수용체 결합 부위를 함유하는 전형적인 에피토프는 암회색으로 도시되어있다. 아미노산 변화의 위치는 숫자 앞에 야생형 아미노산과 숫자 뒤에 돌연변이로 나타낸다(예를 들어, R233G는 233 위치의 아르기닌이 글리신으로의 돌연변이를 나타낸다).

도 23A-23B는 항체 4035의 에피토프 맵핑(도 23A)을 도시한다(참조 항체 1313과 비교됨; 도 23B 참조). 인간 및 마우스 변이체와의 항체 결합을 ELISA에 의해 평가하였다. FLAG-태그된 APRIL은 항-FLAG 항체를 사용하여 세포 배양 배지로부터 포획하였다. 인간 APRIL 변이체는 흰색 막대로 나타낸다. 마우스 APRIL 변이체는 검은색 막대로 나타낸다.

도 24A-24B는 항체 2419의 에피토프 맵핑(도 24A)을 도시한다(참조 항체 1313과 비교됨; 도 24B 참조). 인간 및 마우스 변이체와의 항체 결합을 ELISA에 의해 평가하였다. 인간 APRIL 변이체는 흰색 막대로 나타낸다. 마우스 APRIL 변이체는 검은색 막대로 나타낸다.

도 25A-25B는 항체 3833의 에피토프 맵핑(도 25A)을 도시한다(참조 항체 1313과 비교됨; 도 25B 참조). 인간 및 마우스 변이체와의 항체 결합을 ELISA에 의해 평가하였다. FLAG-태그된 APRIL은 항-FLAG 항체를 사용하여 세포 배양 배지로부터 포획하였다. 인간 APRIL 변이체는 흰색 막대로 나타낸다. 마우스 APRIL 변이체는 검은색 막대로 나타낸다.

도 26은 부위 지정 돌연변이 유발에 의한 항-APRIL 항체의 분화된 에피토프 맵핑을 나타낸다. 인간 APRIL 결합 부위의 1차 특성화는 APRIL 내에서 선택된 아미노산 위치의 부위 지정 돌연변이 유발에 이어 ELISA에 의한 항체의 이들 변이체와의 결합의 평가에 의해 수행하였다. 설명을 목적으로 3개의 항-APRIL 항체 4035(검은색 원), 2419(검은색 사각형) 및 1313(흰색 삼각형)에 대한 예시적인 데이터를 나타낸다.

도 27A-27B는 예시적인 항-APRIL 항체의 인간 APRIL과의 결합을 나타낸다. 항체는 마우스 항체 4035(도 27A) 및 2419(도 27B)의 인간화 변이체를 포함한다. 예시적인 항-APRIL 항체의 상대적인 결합은 간접적 ELISA에 의해 측정하였다. 비교 목적으로 부모(비인간화) 마우스 항체와 인간화 항-APRIL 항체를 비교한다. 외삽된 EC_{50} 값을 도

29A에 요약한다.

도 28A-28B는 인간-마우스 교차 반응성 항체 4540-063의 인간화 변이체의 인간 APRIL(도 28A) 및 마우스 APRIL(도 28B) 둘 다와의 결합을 나타낸다. 예시적인 항-APRIL 항체의 상대적인 결합은 간접적 ELISA에 의해 측정하였다. 비교 목적으로 부모(비인간화된) 항체와 비교한다. 외삽된 EC_{50} 값을 도 29B에 요약한다.

도 29A-29B는 예시적인 항-APRIL 항체의 상대적인 결합 친화도를 나타낸다. 데이터(EC_{50} 값)는 간접적 ELISA(도 27A-27B 및 도 28A-28B에 요약됨)로부터 유도하였다. 도 29A는 2419 및 4035에 기반한 예시적인 인간화 항-APRIL 항체의 상대적인 결합 친화도를 나타낸다. 도 29B는 교차 반응성 항체 4540 및 이의 인간형 변이체 4540-063의 상대적인 결합 친화도를 나타낸다. 인간 및 마우스 APRIL 둘 다에 대한 결합 데이터가 포함되어있다.

도 29C-29D는 ELISA에 의해 측정된 삼량체 인간 APRIL에 대한 항체 2419-1406 및 4035-062의 결합 친화도를 나타낸다. 삼량체는 이소류신 지퍼(GCN4) 도메인과 APRIL의 N-말단 융합체에 의해 안정화되었다. 비교 목적으로 APRIL의 인간 TACI-Fc와의 결합을 나타낸다. 도 29C에 도시된 결합 곡선으로부터 유도한 EC_{50} 값은 도 29D에 요약한다.

도 30A-30B는 부모의 쥣과 유래 항체 2419의 인간화 IgG2κ 변이체에 의한 APRIL의 TNFSF 수용체 TACI 및 BCMA와의 결합의 항체 억제를 나타낸다. 분석은 재조합 인간 APRIL(R&D Systems) 및 인간 TACI-Fc(도 30A) 또는 BCMA-Fc(도 30B)를 사용한 수용체 차단 ELISA를 기반으로 한다. 키메라 항 인간 APRIL 항체 4035와 마찬가지로, 부모, 키메라 2419(인간 IgG1κ 불변 영역에 이식된 마우스 VH-VL)을 비교 목적으로 포함하였다. 억제는 100% 활성(무항체 대조군)에 대해 정규화한 후 4개의 매개변수 곡선 맞춤을 사용하여 비선형 회귀에 의해 분석하였다. IC_{50} 값을 도 33에 요약한다.

도 31A-31B는 2419(IgG2κ)의 추가의 인간화 변이체 2419-0205 및 2419-1406 및 부모 항체 4035의 인간화 변이체(4035-062)에 의한 APRIL의 TNFSF 수용체 TACI(도 31A) 및 BCMA(도 31B)와의 결합의 억제를 나타낸다. 인간화 4035-062는 IgG1κ 서브타입이다. 마우스 유래 항체 4035 및 2419 키메라 비인간화 형태, 및 1313은 비교 목적으로 포함한다. mAb1313은 대조군 항-APRIL 항체이다. TACI-Fc 및 BCMA-Fc를 사용하였다. IC_{50} 값은 표 33에 요약한다.

도 32A-32B는 마우스/인간 APRIL 교차 중화 항체 4540의 인간화된 변이체에 의한 APRIL의 TNFSF 수용체 TACI(도 32A) 및 BCMA(도 31B)와의 결합의 항체 억제를 나타낸다. 인간화 항체 4540은 IgG1κ 서브타입이다. 부모 4540(비인간화 키메라) 및 인간화 4035-062(도 30A-30B)는 비교 목적으로 포함한다. 억제는 도 29A-29B 및 도 30A-30B에 기재된 바와 같이 4개의 매개변수 곡선 맞춤을 사용하여 비선형 회귀에 의해 분석하였다. 또한, IC_{50} 값은 도 33에 요약한다.

도 33은 APRIL-수용체 결합의 항체 억제의 IC_{50} 값을 나타낸다. IC_{50} 값은 30A-32B의 데이터의 비선형 회귀 분석을 기반으로 한다. 또한, 데이터는 부모의 마우스 유래 항체 2419에 대해 정규화한다(상대 활성임).

도 34A-34B는 APRIL-매개된 수용체 신호전달의 항체 억제를 나타낸다. APRIL-수용체 매개된 NFκB 세포 내 신호전달의 억제는 전장의 인간 TNF 패밀리 수용체 TACI 또는 BCMA cDNA 발현 벡터의 일시적인 형질감염 후 HEK 293 NF-κB 리포터 세포주를 사용하여 평가하였다. 데이터는 무항체 대조군(100%)에 대해 정규화한다. 도 34A는 TACI 매개된 NFB 신호전달의 억제를 나타낸다. 도 34B는 BCMA 매개된 NF-κB 신호전달의 억제를 나타낸다.

도 35는 APRIL-매개된 수용체 신호전달의 항체 억제의 대략적인 IC_{50} 값을 나타낸다. 데이터는 항체 농도 vs. 반응의 가변 기울기, 3개의 매개변수 맞춤을 사용하는 비선형 회귀 분석을 기반으로 하여, 도 34A-34B로부터 외삽된다. 음성 항체 대조군(APRIL 결합 없음)은 이 분석에서 어떠한 활성도 나타내지 않았다(데이터 미제시).

도 36은 TNFSF13 패밀리의 사이토카인의 다른 구성원에 대한 APRIL 항체 결합 반응성의 분석을 나타낸다. 선택된 패널의 재조합 TNFSF 관련 사이토카인(Adipogen)을 사용하여 ELISA에 의해 측정되는 항체 교차 반응성을 시험하였다. 패널에는 인간 APRIL(특이적 표적) 및 구조적으로 관련된 BAFF가 포함되었다. 설명을 목적으로 예시적인 항체를 포함한다. 예측한 바와 같이, 항-APRIL 항체의 인간 APRIL과의 강한 결합이 검출되었다. 그러나 표적(인간 APRIL) 이외에 BAFF 및 다른 구성원과의 교차 반응성은 일반적으로 분석 배경(BSA 단독, 분석 희석액, 1x PBS 대조군을 사용하여 여기에서 측정됨) 위로 실질적으로 검출되지 않았다. 이전에 확인된 BAFF 교차 반응성 항체인 항체 4338을 양성 (BAFF-반응성) 대조군으로서 사용하였다. 대조군 항체 mAb 1313도 포함하였다.

도 37A-37C는 HEK293 기반 분석법 및 확인/2차 스크리닝에서 4500종 이상의 이종성으로 발현된 인간 막 단백질의 광범위한 배열에서 mAb 2419-1406 및 mAb 4035-062의 최소 단백질 교차 반응성을 나타낸다. 단백질 발현 배열 설계의 예는 도 37A에 나타낸다. 도 37B-37C는 12가지의 단백질의 확인/2차 스크리닝을 나타낸다. GFP에 기반한 293 세포에서의 12가지 막 단백질의 2차 스크리닝 배열의 발현 수준을 도 37B-37C의 좌측 패널에 나타낸다. 이 동일한 배열에 결합하는 항체는 도 38B-37C의 우측 패널에 나타낸다.

도 38A는 인간 APRIL(아미노산 115-250) 및 마우스 2419의 Fab 영역의 저해상도 X-선 결정학 데이터에 근거하여 항-APRIL mAb2419의 APRIL과의 결합의 분자 관련성을 나타낸다. 구조는 단백질 구조 데이터베이스에 기재된 마우스 APRIL 단백질을 사용하여 분자 치환법으로 해석하였다. APRIL 내의 2419 에피토프는 화살표로 표시되어있다. mAb 2419의 가변 중쇄 및 경쇄도 표시되어있다. APRIL의 구조는 삼량체로 도시되어있다.

도 38B는 2419 에피토프의 일부를 포함하는 APRIL 내의 잔기를 나타낸다. 2419 에피토프의 이 구조적 묘사는 또한 2419가 단량체 A 및 단량체 B로서 여기에 나타낸 더 큰 삼량체 복합체 내에서 APRIL의 두 개의 상이한 단량체에 걸친 비선형 4차 에피토프에 결합한다는 사실을 강조한다. 단량체 A의 에피토프 및 단량체 B의 에피토프가 표시되어있다. 2419 에피토프는 APRIL-매개된 수용체 신호전달에 중요한 고친화성 수용체 결합 부위(CRD2) 및 더 낮은 친화성 수용체 결합 부위(CRD1)와 실질적으로 중첩된다. CRD2 수용체 결합 부위 및 CRD1 수용체 결합 부위는 윤곽으로 개략적으로 표시되어있다.

도 39A 내지 39B는 사이프로-오렌지(Sypro-Orange)® 형광 주사 분석을 사용하여 측정된 항체 mAb 2419-1406 및 4035-062의 열 안정성을 나타낸다. 2419-1406 및 4035-062 둘 모두에 대한 열 용융 온도(Tm 값)는 도 39B에 열거한다.

도 40A-40B는 인간화 FcRn 형질전환 마우스 tg32에서 mAb 2419-1406 및 4035-062의 PK 프로파일을 나타낸다. Tg32 마우스에 mAb 2419-1406 또는 mAb 4035-062의 단일 5mg/kg 용량을 정맥 주사에 의해 투여하였다. 혈청 내 항체 수준은 20일까지 취한 시점을 따라 ELISA에 의해 결정하였다. PK 값은 도 40B에 열거한다.

도 41은 mAb 4540 및 mAb 3833으로 처리된 마우스에서 기저 혈청 IgA 수준의 감소를 나타낸다. 11주령의 C57/BL6 마우스에 20mg/kg의 mAb 4540 또는 아이소타입 대조군 항체를 7주 동안 아만성적으로(sub-chronically) 투여하였다(i.p. 주사로 주 1회). 총 IgA의 기저 혈청 수준은 ELISA에 의해 정량하였다. 중간 IgA 수준을 그래프로 나타내었다; 그룹당 N = 5마리.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0810] 본원에서 높은 친화도 및 특이성으로 APRIL, 예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다에 결합하는 항원을 개시한다. 유리하게는, 본원에 기재된 일부 항원 분자는 APRIL의 하나 이상의 생물학적 활성을 감소(예를 들어, 억제, 차단 또는 중화)하는 개선된 능력을 보유한다. 또한, 항체 분자를 코딩하는 핵산 분자, 발현 벡터, 숙주 세포, 조성물(예를 들어, 약학 조성물), 키트 및 항체 분자의 제조 방법을 제공한다. 본원에 개시된 항체 분자 및 약학 조성물은 질환 및 병태, 예를 들어 APRIL 관련 질환 및 병태, 예를 들어 IgA 신장병증을 치료, 예방 및/또는 진단하는 데 (단독으로 또는 다른 제제 또는 치료 방법과 병용하여) 사용될 수 있다.

[0811] **정의**

[0812] 본 명세서에서 사용되는 용어 "하나"("a" 및 "an")는 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나 이상(예를 들어, 적어도 하나)을 언급한다.

[0813] 용어 "또는"은 본원에서, 문맥상 달리 명시하지 않는 한, 용어 "및/또는"을 의미하며, 이와 호환적으로 사용된다.

[0814] "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대해 허용 가능한 정도의 오차를 의미한다. 예시적인 오차의 정도는 주어진 값 또는 값의 범위의 20 퍼센트(%) 이내, 전형적으로 10% 이내, 더 전형적으로 5% 이내이다.

[0815] 본원에 개시된 조성물 및 방법은 명시된 서열, 또는 이와 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 명시된 서열과 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한 서열을 갖는 폴리펩티드 및 핵산을 포함한다.

[0816] 아미노산 서열과 관련하여, 본원에서 용어 "실질적으로 동일한"은 제1 및 제2 아미노산 서열이 공통의 구조적 도메인 및/또는 공통의 기능적 활성을 가질 수 있도록 제2 아미노산 서열 내 정렬된 아미노산 잔기와 i) 동일하거나, ii) 이의 보존적 치환인 아미노산 잔기를 충분한 또는 최소 개수로 포함하는 제1 아미노산을 언급하는 데

사용된다. 예를 들어, 기준 서열, 예를 들어 본원에 제공된 서열과 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 공통의 구조적 도메인을 포함하는 아미노산 서열.

[0817] 뉴클레오티드 서열과 관련하여, 본원에서 용어 "실질적으로 동일한"은 제1 및 제2 뉴클레오티드 서열이 공통의 기능적 활성을 갖는 폴리펩티드를 코딩하거나, 공통의 구조적 폴리펩티드 도메인 또는 공통의 기능적 폴리펩티드 활성을 코딩하도록, 제2 핵산 서열 내 정렬된 뉴클레오티드와 동일한 뉴클레오티드를 충분한 또는 최소 개수로 포함하는 제1 뉴클레오티드 서열을 언급하는 데 사용된다. 예를 들어, 기준 서열, 예를 들어 본원에 제공된 서열과 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열.

[0818] 용어 "기능적 변이체"는 자연 발생 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 가지거나, 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되고, 자연 발생 서열의 하나 이상의 활성을 가질 수 있는 폴리펩티드를 언급한다.

[0819] 서열 사이의 상동성 또는 서열 동일성(이 용어는 본원에서 호환적으로 사용됨)은 하기와 같이 계산된다.

[0820] 2개의 아미노산 서열 또는 2개의 핵산 서열의 퍼센트 동일성을 결정하기 위해, 최적의 비교를 목적으로 서열을 정렬한다(예를 들어, 최적의 정렬을 위해 제1 및 제2 아미노산 또는 핵산 서열 중 하나 또는 둘 모두에 갭을 도입할 수 있고, 비교 목적으로 비상동 서열을 무시할 수 있다). 전형적인 실시양태에서, 비교 목적으로 정렬된 기준 서열의 길이는 기준 서열의 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 50%, 60%, 예를 들어, 적어도 70%, 80%, 90%, 100%이다. 이어서, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오티드 위치의 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드를 비교한다. 제1 서열의 위치가 제2 서열의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드에 의해 점유되면, 분자는 그 위치에서 동일하다.

[0821] 두 서열 간의 퍼센트 동일성은 두 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 개수 및 각 갭의 길이를 고려하여 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 개수의 함수이다.

[0822] 서열의 비교 및 두 서열 사이의 퍼센트 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 수행할 수 있다. 일부 실시양태에서, 2개의 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 GCG 소프트웨어 패키지(www.gcg.com에서 이용 가능)의 GAP 프로그램에 통합된 니들만-분쉬(Needleman and Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48:444-453) 알고리즘을 사용하여, 블로섬(Blossum) 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 사용하여 결정한다. 특정 실시양태에서, 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 GCG 소프트웨어 패키지(www.gcg.com에서 이용 가능)의 GAP 프로그램을 사용하여, NWSgapdna.CMP 매트릭스 및 40, 50, 60, 70, 또는 80의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 사용하여 결정한다. 적절한 한 매개변수 세트(및 달리 지정되지 않으면 사용해야 하는 것)는 12의 갭 패널티, 4의 갭 연장 페널티, 및 5의 프레임시프트 갭 패널티를 사용한 블로섬 62 스코어링 매트릭스이다.

[0823] 두 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합된 문헌[E. Meyers and W. Miller (1989) CABIOS, 4:11-17]의 알고리즘을 사용하여, PAM120 가중치 잔기 표, 12의 갭 길이 패널티 및 4의 갭 패널티를 사용하여 결정할 수 있다.

[0824] 본원에 기재된 핵산 및 단백질 서열은 예를 들어, 다른 패밀리 구성원 또는 관련 서열을 확인하기 위해, 공개 데이터베이스 검색을 수행하는 "질의 서열"로서 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌[Altschul, *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램(버전 2.0)을 사용하여 수행할 수 있다. BLAST 뉴클레오티드 검색은 NBLAST 프로그램, 스코어 = 100, 워드 길이 = 12로 수행하여 본원에 기재된 바와 같은 핵산에 상동인 뉴클레오티드 서열을 얻을 수 있다. BLAST 단백질 검색은 XBLAST 프로그램, 스코어 = 50, 단어 길이 = 3으로 수행하여 본원에 기재된 단백질 분자와 상동인 아미노산 서열을 얻을 수 있다. 비교 목적을 위한 갭트(gapped) 정렬을 얻기 위해서, 문헌[Altschul *et al.*, (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402]에 기재된 바와 같이 갭트 BLAST을 이용할 수 있다. BLAST와 갭트 BLAST 프로그램을 이용할 때, 각 프로그램(예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 기본 매개변수를 사용할 수 있다. www.ncbi.nlm.nih.gov를 참조한다.

[0825] 본원에 사용되는 용어 "낮은 엄격도, 중간 엄격도, 높은 엄격도 또는 매우 높은 엄격도 조건하에서 혼성화"는 혼성화 및 세척 조건을 설명한다. 혼성화 반응을 수행하기 위한 안내는 문헌[*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6]에서 찾아 볼 수 있으며, 이는 참고로 포함된다. 수성 및 비수성 방법이 상기 참조 문헌에 기재되어 있으며 어느 것이든 사용될 수 있다. 본원에서 언급되는 구체적인 혼성화 조건은 다음과 같다: 1) 약 45℃, 6× 염화나트륨/시트르산 나트륨(SSC)에서 낮은 엄격도 혼성화 조건, 이어서 50℃ 이상, 0.2× SSC, 0.1% SDS에서 2회 세척(세척 온도는 낮은 엄격도 조건을 위해 55℃로 증가시킬

수 있음); 2) 약 45℃, 6× SSC에서 중간 엄격도 혼성화 조건, 이어서 60℃, 0.2× SSC, 0.1% SDS에서 1회 이상 세척; 3) 약 45℃, 6× SSC에서 높은 엄격도 혼성화 조건, 이어서 65℃, 0.2× SSC, 0.1% SDS에서 1회 이상 세척; 바람직하게는, 4) 매우 높은 엄격도 혼성화 조건은 65℃, 0.5M 인산나트륨, 7% SDS, 이어서 65℃, 0.2× SSC, 1% SDS에서 1회 이상 세척이다. 매우 높은 엄격도 조건 4)는 적합한 조건이며, 달리 명시되지 않는 한 사용해야 하는 조건이다.

[0826] 본원에 기재된 분자는 그 기능에 실질적인 영향을 미치지 않는 추가의 보존적, 또는 비필수적 아미노산 치환을 가질 수 있다고 이해된다.

[0827] 용어 "아미노산"은 아미노 작용기 및 산 작용기 모두를 포함하고 자연 발생 아미노산의 중합체에 포함될 수 있는 천연 또는 합성의 모든 분자를 포함하고자 한다. 예시적인 아미노산은 자연 발생 아미노산; 이의 유사체, 유도체 및 동족체; 변이 측쇄를 갖는 아미노산 유사체; 및 상기 임의의 모든 입체 이성질체를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "아미노산"은 D- 또는 L-광학 이성질체 및 펩티드 모방체를 모두 포함한다.

[0828] "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 당 업계에 정의되어 있다. 이 패밀리에는 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루타민산), 비하전 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 가진 아미노산을 포함한다.

[0829] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"(단일 사슬일 경우)은 임의의 길이의 아미노산 중합체를 언급하는 데 본원에서 호환적으로 사용된다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있으며, 비아미노산에 의해 단속적(interrupted)일 수 있다. 상기 용어는 또한 변형된- 예를 들어, 디설피드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 표지 성분과의 접합과 같은 임의의 다른 조작을 갖는- 아미노산 중합체를 포함한다. 폴리펩티드는 천연 공급원으로부터 단리될 수 있거나, 진핵 또는 원핵 숙주로부터 재조합 기술에 의해 생산될 수 있거나, 합성 절차의 산물일 수 있다.

[0830] 용어 "핵산", "핵산 서열", "뉴클레오티드 서열" 또는 "폴리뉴클레오티드 서열" 및 "폴리뉴클레오티드"는 호환적으로 사용된다. 이들은 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체 형태, 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드, 또는 이의 유사체를 언급한다. 폴리뉴클레오티드는 단일 가닥이거나 이중 가닥일 수 있으며, 단일 가닥일 경우 코딩 가닥 또는 비코딩(안티센스) 가닥일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 메틸화 뉴클레오티드 및 뉴클레오티드 유사체와 같은 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 뉴클레오티드의 서열은 비뉴클레오티드 성분에 의해 단속적일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 중합 후, 예를 들어 표지 성분과의 접합에 의해 추가로 변형될 수 있다. 핵산은 재조합 폴리뉴클레오티드, 또는 자연에서 발생하지 않거나 또는 비자연적 배열로 또 다른 폴리뉴클레오티드와 연결되는 게놈, cDNA, 반합성 또는 합성 기원의 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

[0831] 본 명세서에서 사용되는 용어 "단리된"은 원래의 환경 또는 자연환경(예를 들어, 자연 발생일 경우 자연환경)에서 제거된 물질을 언급한다. 예를 들어, 자연 발생 폴리뉴클레오티드 또는 살아있는 동물에 존재하는 폴리펩티드는 단리된 상태가 아니라, 자연계에서 공존하는 물질의 일부 또는 전부로부터 인간의 개입에 의해 분리된 동일한 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드가 단리된 상태이다. 이러한 폴리뉴클레오티드는 벡터의 일부일 수 있고/있거나 이러한 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 조성물의 일부일 수 있고, 이러한 벡터 또는 조성물은 이들이 자연에서 발견되는 환경의 일부가 아니라는 점에서 여전히 단리된 상태일 수 있다.

[0832] 본원에서 사용되는 용어 "치료", 예를 들어, IgA 신장병증의 "치료"는 질환, 예를 들어 IgA 신장병증이 있고/거나 질환, 예를 들어 IgA 신장병증의 증상을 경험한 피험체가, 한 실시양태에서, 항체 분자가 투여되지 않을 경우보다 항체 분자가 투여될 때 중증도가 낮은 증상을 겪고/거나 더 빠르게 회복한다는 것을 의미한다. 한 실시양태에서, IgA 신장병증이 치료될 때, 신장 생검은 IgA 신장병증에 대한 효과적인 치료 후에, 예를 들어 신장 사구체 간질에서 면역 복합체의 형태의 IgA 침착이 적거나 전혀 없을 것이다. 예를 들어, 면역 형광 또는 전자 현미경을 이용한 진단 분석에서 IgA 신장병증의 효과적인 치료를 위해 본원에 기재된 항체 분자의 투여 후에 피험체의 생물학적 샘플에서 IgA 침착이 적게 검출되거나 검출되지 않을 것이다. 또한, 다른 분석, 소변 검사, 혈액 검사, 이오탈라메이트 청소율 검사 또는 신장 영상 검사(예를 들어, 초음파, X선, 또는 방광경 검사)를 사용하여 환자의 치료를 모니터하거나, 피험체의 IgA 신장병증의 치료 후에 IgA 신장병증의 증상의 존재, 예를 들어 존재의 감소(또는 부재)를 검출할 수 있다. 치료는 질환, 예를 들어, IgA 신장병증의 효과 또는 증상의 하나 이상의 소견, 특징, 및/또는 원인을, 예를 들어 부분적으로 또는 완전히, 완화하고, 개선하고, 경감시키고, 억제

하거나, 이들의 중증도를 감소시키고/거나 이들의 발생빈도를 감소시키고, 경우에 따라, 이들의 개시를 지연시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 치료는 질환, 예를 들어 IgA 신장병증의 어떤 징후를 나타내지 않는 피험체, 및/또는 질환, 예를 들어 신장병증의 조기 징후만을 나타내는 피험체를 대상으로 한다. 한 실시양태에서, 치료는 질환, 예를 들어, IgA 신장병증의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 피험체를 대상으로 한다. 한 실시양태에서, 치료는 질환, 예를 들어, IgA 신장병증에 걸린 것으로 진단받은 피험체를 대상으로 한다.

[0833] 본원에서 사용되는 용어 질환, 예를 들어 IgA 신장병증의 "예방"은 피험체(예를 들어, 인간)가 항체 분자를 받을 경우, 질환, 예를 들어 IgA 신장병증를 가질 가능성이 낮아진다는 것을 의미한다.

[0834] 본원의 조성물 및 방법의 다양한 측면은 하기에서 더 상세히 설명된다. 추가 정의는 명세서 전반에 걸쳐 제시된다.

[0835] **APRIL**

[0836] CD256, TNF- 및 APOL-관련 백혈구 발현 리간드 2 TALL-2: TNF- and APOL-related leukocyte expressed ligand 2), 또는 TNF 관련 사멸 리간드 1(TRDL-1: TNF-related Death Ligand-1)로도 알려진 APRIL(A PRoliferation Inducing Ligand: 증식 유도 리간드)은 종양 괴사 인자 리간드 수퍼패밀리 일원 13(*TNFSF13*: Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 13) 유전자(*APRIL*, *TALL2*, 또는 *ZTNF2*로도 알려짐)에 의해 코딩되는 TNF 패밀리 사이토카인이다. APRIL은 신호 전달, 세포 증식의 조절, 및 IgA 클래스 전환(class switching)과 같은 많은 생물학적 과정에서 중요한 역할을 한다(Hahne *et al.* (1998) *J. Exp. Med.* 188:1185-1190 (1998); Castigli *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:3903-3908 (2004)).

[0837] APRIL은 BLyS(B lymphocyte stimulator: B 림프구 자극 인자)로도 알려진 BAFF(B Cell Activating Factor F13B: B 세포 활성화 인자 F13B)와 기능적으로 구조적으로 모두 관련된다. 두 가지 사이토카인 모두 선천성 및 후천성 면역 기능의 중요한 측면을 조절하는 데 관련된다. APRIL과 BAFF는 모두 림프구 수용체 TACI(transmembrane activator and CAML interactor: 막 횡단 활성화 인자 및 CAML 및 상호작용 인자) 및 BCMA(B cell maturation antigen: B 세포 성숙화 항원)에 결합한다. APRIL과 BAFF는 단백질-단백질 상호작용을 통해 서로 이질적으로 상호작용을 하는 것으로 보인다. APRIL과 BAFF는 모두 생화학적(수용체 결합), 면역학적, 심지어 일부 구조적인 공통점을 갖지만(예를 들어, 이것이 이들의 각각의 수용체 결합 도메인의 3차원 토폴로지와 관련되기 때문에), 그럼에도 두 사이토카인은 구조적으로 기능적으로 모두 상이하다. APRIL은 생물학적으로 관련된 황산헤파란(황산헤파란 프로테오글리칸으로서 세포의 세포 외 기질에 존재)에 결합하지만, BAFF는 결합하지 않는다. 이 상호작용은, 완전한 활성을 위해 HSPGS를 또한 필요로 하는 APRIL의 TACI와의 국부적 상호작용과 함께 APRIL의 올리고머화 상태를 촉진하는 것과 관련하여 중요한 생물학적 기능을 수행한다. 증식과 분화를 모두 포함하는 B 세포의 강력한 활성화 인자로서 작용하는 BAFF 달리, APRIL은, 예를 들어, IgA 생산 및 IgA 양성 형질 세포의 분화/생존에 관련되기 때문에, B 세포 표현형의 조절과 관련하여 더 특별하게 기능을 하는 것으로 보인다. 이와 같이, APRIL-수용체 신호전달의 표적화된 파괴는 BAFF를 표적화하는 다른 면역 관련 치료제(예를 들어, 벨리무맙) 또는 전(pre) B 세포 및 초기 B 세포를 주로 표적화하는 항 CD20 요법(예를 들어, 리툭시맙)과 비교하여 B 세포 항상성 및 전반적인 면역 기능에 혼란을 주는 영향을 감소시킬 것으로 예상된다. 또한, APRIL은 다른 골수 관련 세포 및 림프 조직뿐만 아니라, 혈액암(예를 들어, 골수종, 만성 림프구성 백혈병(CLL)) 및 고형 종양(예를 들어, 결장, 갑상선, 및 유방)에서 높은 수준으로 발현되는 것으로 밝혀졌다.

[0838] 인간 APRIL의 예시적인 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 예를 들어, 문헌[Hahne *et al. J. Exp. Med.* 188:1185-1190 (1998); Shu *et al. J. Leukoc. Biol.* 65:680-683 (1999); Kelly *et al. Cancer Res.* 60:1021-1027(2000); 및 Pradet-Balade *et al. EMBO J.* 21:5711-5720 (2002)]에 기재되어 있다.

[0839] 인간 APRIL의 아미노산 서열(이소형(isoform) 알파, "표준(canonical)" 서열(서열 번호 85)로서도 언급됨)은 다음과 같이 제공된다.

[0840]
```
>huAPRIL
MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGT
GGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEV
MWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHP
DRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL
```

[0841] 선택적 스플라이싱에 의해 생성된 인간 APRIL의 여러 이소형이 존재한다.

[0842] 이소형 베타는 하기 아미노산 서열(서열 번호 86)을 갖는다:

>sp|O75888-2|TNF13_종양 괴사 인자 리간드 수퍼패밀리 일원 13 의 인간 이소형 베타 OS=호모 사피엔스 GN=TNFSF13
MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGT
GGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKNDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQG
YGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLH
QGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

[0843]

[0844] 이소형 베타의 서열은 표준 서열과 다음과 같이 상이하다: 서열 번호 85의 아미노산 서열 113-129: KQHSVLHLVPINATSKD → N

[0845] 이소형 감마는 하기 아미노산 서열(서열 번호 87)을 갖는다:

>sp|O75888-3|TNF13_종양 괴사 인자 리간드 수퍼패밀리 일원 13 의 인간 이소형 감마 OS=호모 사피엔스 GN=TNFSF13
MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGT
GGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEV
MWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHP
DRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGL

[0846]

[0847] 이소형 감마의 서열은 표준 서열과 다음과 같이 상이하다: 아미노산 247-249: 결손.

[0848] 이소형 4는 하기 아미노산 서열(서열 번호 88)을 갖는다:

>sp|O75888-4|TNF13_종양 괴사 인자 리간드 수퍼패밀리 일원 13 의 인간 이소형 4 OS=호모 사피엔스 GN=TNFSF13
MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGT
GGPSQNGEGYPWQSLPEQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYL
LYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRA
RAKLNLSPHGTFLGFVKL

[0849]

[0850] 이소형 4의 서열은 표준 서열과 다음과 같이 상이하다: 아미노산 86-113: 결손.

[0851] 이소형 TWE-PRIL은 하기 아미노산 서열(서열 번호 89)을 갖는다:

>sp|O43508-2|TNF12_종양 괴사 인자 리간드 수퍼패밀리 일원 12 의 인간 이소형 TWE-PRIL OS=호모 사피엔스 GN=TNFSF12
MAARRSQRRRGRRGEPGTALLVPLALGLGLALACLGLLLAVVSLGSRASLSAQEPAQEELVAEEDQDP
SELNPQTEESQDPAPFLNRLVRPRRSAPKGRKTRARRAIAAHYEVHPRPGQDGAQAGVDGTVSGWEEA
RINSSSPLRYNRQIGEFIVTRAGLYYLYCQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPIN
ATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQET
LFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

[0852]

[0853] 이소형 5는 하기 아미노산 서열(서열 번호 90)을 갖는다:

>sp|O75888-5|TNF13_종양 괴사 인자 리간드 수퍼패밀리 일원 13 의 인간 이소형 5 OS=호모 사피엔스 GN=TNFSF13
MGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPE
QHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQV
VSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVK
L

[0854]

[0855] 이소형 5의 서열은 표준 서열과 다음과 같이 상이하다: 아미노산 1-17: 결손; 아미노산 87-114: 결손.

[0856] 인간 APRIL의 다른 변이체 및 대안적인 서열은, 예를 들어, 문헌[The MGC Project Team, *Genome Res.* 14:2121-2127 (2004); Ota *et al*. *Nat. Genet.* 36:40-45 (2004); 및 Kelly *et al*. *Cancer Res.* 60:1021-1027 (2000)]에 기재되어 있다.

[0857] 본원에 사용되는 바와 같이, 항-APRIL 항체 분자가 인간 APRIL에 결합하거나 실질적으로 결합하는 경우, 인간 APRIL의 하나 이상의 이소형, 예를 들어, 본원에 기재된 인간 APRIL의 하나 이상의 이소형에 결합하거나 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 인간 APRIL에 결합하거나 실질적으로 결합한다.

[0858] 마우스 APRIL의 예시적인 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 문헌[Yu *et al*. Nat. Immunol. 1:252-256 (2000);

Carninci *et al*. Science 309:1559-1563 (2005); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004); 및 Bossen *et al*. J. Biol Chem. 281: 13964-13971 (2006)]에 기재되어 있다.

[0859] 마우스 APRIL 이소형 1의 아미노산 서열(서열 번호 91)을 하기와 같이 제공한다.

```
>muAPRIL
MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLIQQTELQSLRREVSRLQRSGGPSQKQGE
RPWQSLWEQSPDVLEAWKDGAKSRRRAVLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKADSDVTEVMWQPVLRRG
RGLEAQGDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYS
AGVFHLHQGDIITVKIPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL
```

[0860]

[0861] 마우스 APRIL 이소형 2의 아미노산 서열(서열 번호 92)을 하기와 같이 제공한다.

```
MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLIQQTELQSLRREVSRLQRSGGPSQKQGE
RPWQSLWEQSPDVLEAWKDGAKSRRRAVLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKDSDVTEVMWQPVLRRGR
GLEAQGDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYSA
GVFHLHQGDIITVKIPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL
```

[0862]

[0863] 본원에 사용되는 바와 같이, 항-APRIL 항체 분자가 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합하는 경우, 마우스 APRIL의 하나 이상의 이소형, 예를 들어, 본원에 기재된 마우스 APRIL의 하나 이상의 이소형에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 91, 서열 번호 92, 또는 둘 다의 아미노산 서열을 갖는 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0864] 본원에 사용되는 바와 같이, 항-APRIL 항체 분자가 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 실질적으로 결합하지 않는 경우, 마우스 APRIL의 하나 이상의 이소형, 예를 들어, 본원에 기재된 마우스 APRIL의 하나 이상의 이소형에 결합하지 않거나, 실질적으로 결합하지 않는다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 91 또는 92의 아미노산 서열을 갖는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 실질적으로 결합하지 않는다. 전형적인 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 마우스 APRIL 및 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 실질적으로 결합하지 않는다.

[0865] 예시적인 인간 및 마우스 APRIL 단백질(각각, 서열 번호 85 및 91)의 서열 정렬은 도 13에 나타낸다.

[0866] **에피토프**

[0867] 본원에 기재된 항체 분자는 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다) 상의 에피토프에 결합할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 항체 분자에 의해 결합되는 에피토프는 본원에 기재된 하나 이상의 에피토프 접촉 지점을 포함할 수 있다.

[0868] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3-4 또는 6-8 중 어느 하나, 또는 도 14, 22, 23A-23B, 24A-24B, 25A-25B, 또는 38A-38B 중 어느 하나에 기재된 하나 이상의 잔기, 하나 이상의 영역과 접촉한다(예를 들어 이에 결합하거나, 실질적으로 결합한다).

[0869] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3에 나타낸 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모든) 아미노산 잔기와 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3에 나타낸 모든 아미노산 잔기와 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다). 예를 들어, 본원에 기재된 항체 분자는 2개의 APRIL 단량체에 걸친 결합(예를 들어, 표 3에서 A vs. B로서 위치를 나타낸 바와 같이)을 포함하는 방식으로 표 3에 나타낸 아미노산 잔기와 접촉할 수 있다. 이론에 얽매이기 바라지 않지만, 한 실시양태에서, 표 3에 나타낸 아미노산 잔기의 적어도 일부는 APRIL과 TACI의 CDR2 도메인 사이의 고친화성 상호작용에 기여한다고 생각된다. 한 실시양태에서, 표 3의 하나 이상의 아미노산 잔기를 본원에 기재된 항체 분자와 접촉시킴으로써 TACI에 대한 APRIL의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[0870] 본원에 기재된 항-APRIL 항체 분자에 결합할 수 있는 예시적인 인간 APRIL 아미노산 잔기는 표 3에 나타낸다. 이 에피토프는 도 14에 구조적으로 도시하여 나타낸다(예를 들어, 공간적으로 및 입체구조적으로 모두 정의됨).

표 3

항-APRIL 항체에 결합하는 예시적인 인간 APRIL 아미노산 잔기(서열 번호 85에 기초한 아미노산 넘버링)

단량체	아미노산 위치	아미노산
A	130	Asp
A	131	Ser
A	132	Asp
A	174	Val
A	175	Thr
A	176	Phe
A	177	Thr
A	178	Met
A	179	Gly
A	180	Gln
A	181	Val
A	192	Thr
A	195	Arg
A	196	Cys
A	197	Ile
A	200	Met
A	201	Pro
A	202	Ser
A	208	Tyr
A	230	Pro
A	231	Arg
A	232	Ala
A	241	His
B	170	Leu
B	205	Asp
B	206	Arg

[0871]

[0872] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 표 4에 나타낸 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 모든) 아미노산 잔기와 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다). 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 표 4에 나타낸 모든 아미노산 잔기와 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL 상의 C-D 루프(예를 들어, β-시트 C와 D를 연결하는 루프), G-H 루프(예를 들어, β-시트 G와 H를 연결하는 루프), 또는 둘 다에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0873] 이 에피토프(때로는 본원에서 "코어 영역"으로 언급됨)는 도 15에 구조적(공간적)으로 도시하여 나타낸다. 도 15에 나타낸 바와 같이, 각 APRIL 단백질 분자는 β-젤리 롤 토폴로지로 하나는 안에 하나는 밖에 2개의 패킹된 역평행 8가닥 β-시트(A 내지 G)를 포함한다. 이들 B 시트는 또한 (2차 구조 정의에 기초하여) 바람직한 에피토프를 정의하는 루프에 의해 연결된다. 이론에 얽매이기를 바라지는 않지만, 이러한 위치/구조가 APRIL과 TACI의 CRD2 도메인의 주요 상호작용의 일부를 정의함에 따라, 상기 항체에 의해 TACI에 대한 APRIL의 결합을 최적으로 억제할 것으로 생각된다.

표 4

항-APRIL 항체에 결합하는 예시적인 인간 APRIL 아미노산 잔기(서열 번호 85에 기초한 아미노산 넘버링)

아미노산 위치	아미노산
174	Val
175	Thr
176	Phe
177	Thr
178	Met
179	Gly
180	Gln
181	Val
230	Pro
231	Arg
232	Ala

[0874]

[0875] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL(예를 들어, 서열 번호 85) 상의 Asp129, Arg233, 또는 HIS203 중 하나, 둘 또는 모두에 결합하지 않는다. 예를 들어, 이들 위치에서의 하나 이상의 돌연변이, 예를 들어, Asp129Ala, Arg233Asn, His203Asp, 또는 이들의 임의의 조합은 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합 친화도, 또는 인간 APRIL 활성(예를 들어 APRIL의 TACI와의 결합의 중화)에 대한 항체 분자의 억제 효과를 감소시키지 않거나, 실질적으로 감소시키지 않는다.

[0876] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 위치 105-114의 인간 APRIL(예를 들어, 서열 번호 85)의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 모든) 잔기 및/또는 위치 96-105의 마우스 APRIL(예를 들어, 서열 번호 91)의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 모든) 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[0877] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 표 7에 나타낸 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모든) 아미노산 잔기와 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다). 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 표 7에 나타낸 모든 아미노산 잔기와 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나, 실질적으로 결합한다).

표 7

항-APRIL 항체에 결합하는 예시적인 인간 APRIL 아미노산 잔기(서열 번호 85에 기초한 아미노산 넘버링)

아미노산 위치	아미노산
132	Asp
170	Leu
175	Thr
176	Phe
177	Thr
178	Met
181	Val
192	Thr
195	Arg
197	Ile
205	Asp
206	Arg
208	Tyr
228	Iso
230	Pro
231	Arg
232	Ala
241	His

[0878]

[0879] 한 실시양태에서, 항체 분자, 예를 들어, 단클론 항체 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 또는 2419-1406 중 어느 하나의 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR을 갖는 항-APRIL 항체는 표 7에 기재된 하나 이상의 아미노산에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자, 예를 들어, 인간 특이적 항-APRIL 항체 분자, 예를 들어 단클론 항체 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406중 어느 하나의 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR을 갖는 인간 특이적 항-APRIL 항체 분자는 마우스 APRIL 내의 하기 위치(마우스 APRIL 넘버링 적용) 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4개 또는 모두)이, 예를 들어 A120D, N224R, H163Q, K219I, 또는 R181Q로, 돌연변이될 때 마우스 APRIL에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자, 예를 들어, 인간 특이적 항-APRIL 항체 분자, 예를 들어 단클론 항체 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406중 어느 하나의 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR을 갖는 인간 특이적 항-APRIL 항체 분자는 위치 219(마우스 APRIL 넘버링 적용)의 리신이, 예를 들어, 이소류신으로 돌연변이(즉, K219I)될 때 마우스 APRIL에 결합한다.

[0880] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 6에 나타낸 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32개, 또는 모두)과 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2621, 2622, 3125, 3327, 3525, 3530, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 또는 4237이다.

[0881] 한 실시양태에서, 항체 분자는 D132, V174, F176, V181, Q190, R195, R206, Y208, I228, 또는 N237로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 모두)과 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 V174, F176, Q190, R195, R206, 또는 Y208로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5개, 또는 모두)과 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 F176, V181, Q190, 또는 I228로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3개, 또는 모두)과 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 V174, R206, 또는 Y208로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2개, 또는 모두)과 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다).

[0882] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 6에 나타낸 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개)와 접촉하지 않는다(예를 들어, 이에 결합하지 않거나, 실질적으로 결합하지 않는다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2621, 2622, 3125, 3327, 3525, 3530, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 또는 4237이다.

[0883] 한 실시양태에서, 항체 분자는 F176, V181, Q190, S226, I228, Y208, 또는 N237로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 모두)과 접촉하지 않는다(예를 들어, 이에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 V181, S226, I228, 또는 N237로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3개, 또는 모두)과 접촉하지 않는다(예를 들어, 이에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 Y208 또는 N237로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 또는 둘 다와 접촉하지 않는다(예를 들어, 이에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 F176, V181, Q190, 또는 N237로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3개, 또는 모두)과 접촉하지 않는다(예를 들어, 이에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다).

[0884] 한 실시양태에서, 항체 분자는 V174, F176, Q190, R195, R206, 또는 Y208로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5개, 또는 모두)과 접촉하고(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합하고); V181, S226, I228, 또는 N237로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3개, 또는 모두)과 접촉하지 않는다(예를 들어, 이에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다). 한 실시양태에서, V174 또는 R206으로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 또는 둘 다와 접촉하고(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합하고); V181 또는 N237(및, 경우에 따라 S226)로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 또는 둘 다와 접촉하지 않는다(예를 들어, 이에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4035의 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 중쇄 CDR, 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 경쇄 CDR, 또는 둘 다를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 4035의 중쇄 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 둘 다를 포함한다. 한 실시양태에서, 단클론 항체 4035는 인간화 항체 분자이다.

[0885] 한 실시양태에서, 항체 분자는 F176, V181, Q190, 또는 I228로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3개, 또는 모두)과 접촉하고(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합하고); Y208 또는 N237로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 또는 둘 다와 접촉하지 않는다(예를 들어, 이에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 I228과 접촉하고(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합하고); Y208 또는 N237로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 또는 둘 다와 접촉하지 않는다(예를 들어, 이에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2419의 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 중쇄 CDR, 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 경쇄 CDR, 또는 둘 다를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2419의 중쇄 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 둘 다를 포함한다. 한 실시양태에서, 단클론 항체 2419는 인간화 항체 분자이다.

[0886] 한 실시양태에서, 항체 분자는 V174, R206, 또는 Y208로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2개, 또는 모두)과 접촉하고(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합하고); F176, V181, Q190, 또는 N237로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3개, 또는 모두)과 접촉하지 않는다(예를 들어, 이에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 V174 또는 R206으로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 또는 둘 다와 접촉하고(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합하고); F176, V181, Q190, 또는 N237로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3개, 또는 모두)과 접촉하지 않는다(예를 들어, 이에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3833의 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 중쇄 CDR, 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 경쇄 CDR, 또는 둘 다를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 3833의 중쇄 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 둘 다를 포함한다. 한 실시양태에서, 단클론 항체 3833은 인간화 항체 분자이다.

[0887] 한 실시양태에서, 에피토프는 CRD2 수용체 결합 부위와 중첩된다. 한 실시양태에서, 에피토프는 비선형 에피토프, 예를 들어, 단량체 경계면에 걸쳐 있는 비선형 에피토프이다. 한 실시양태에서, 에피토프는 TACI 및 BCMA

수용체 차단 모두와 관련된 영역 내에 있다.

[0888] 한 실시양태에서, 항체 분자는 V133, V181, E185, Q187, G188, R189, Q190, E191, T192, R195, H218, L219, H220, S226, I228, P230(단량체 A에 위치함)로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개, 또는 모두)과 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 V121, I123, Q139, P140, A141, L142, N237, S239, P240, 또는 H241(단량체 B에 위치함)로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 모두)과 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 V133, V181, E185, Q187, G188, R189, Q190, E191, T192, R195, H218, L219, H220, S226, I228, P230(단량체 A에 위치함); V121, I123, Q139, P140, A141, L142, N237, S239, P240, 또는 H241(단량체 B에 위치함)로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두)과 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다).

[0889] 한 실시양태에서, 항체 분자는 V181, Q190, T192, 및 I228(단량체 A에 위치함)로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3개, 또는 모두)과 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 A141 또는 H241(단량체 B에 위치함)로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 또는 둘 다와 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나 실질적으로 결합한다). 한 실시양태에서, 항체 분자는 V181, Q190, T192, 및 I228(단량체 A에 위치함); A141 또는 H241(단량체 B에 위치함)로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5개, 또는 모두)과 접촉한다(예를 들어, 이에 결합하거나, 실질적으로 결합한다).

[0890] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2419의 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 중쇄 CDR, 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 경쇄 CDR, 또는 둘 다를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 항체 2419의 중쇄 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 둘 다를 포함한다. 한 실시양태에서, 단클론 항체 2419는 인간화 항체 분자이다.

[0891] 한 실시양태에서, 에피토프는 V133, V181, E185, Q187, G188, R189, Q190, E191, T192, R195, H218, L219, H220, S226, I228, P230(단량체 A에 위치함); V121, I123, Q139, P140, A141, L142, N237, S239, P240, 또는 H241(단량체 B에 위치함)로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두)을 포함한다. 한 실시양태에서, 에피토프는 V181, Q190, T192, 및 I228(단량체 A에 위치함); A141 또는 H241(단량체 B에 위치함)로부터 선택되는 인간 APRIL의 아미노산 잔기 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5개, 또는 모두)을 포함한다.

[0892] 한 실시양태에서, 이 에피토프는 도 38B에 구조적으로 도시하여 나타낸다. 한 실시양태에서, 에피토프는 표 8에 나타낸 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모든) 아미노산 잔기를 포함한다.

[0893] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3-4 또는 7-8 중 어느 하나에 나타낸 모든 아미노산 잔기와 접촉한다(예를 들어, 결합하거나 실질적으로 결합한다). 한 실시양태에서, 에피토프는 표 3-4 또는 7-8 중 어느 하나에 나타낸 모든 아미노산 잔기를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0894] 한 실시양태에서, 항체 분자는 본원에 기재된 하기 특성 중 하나 이상, 예를 들어 하기 중 하나 이상(예를 들어, 둘, 셋, 또는 모두)을 갖는다: (i) 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합하거나; (ii) 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합하거나; (iii) APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 TACI(예를 들어, 인간 TACI, 마우스 TACI, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제하거나; (iv) APRIL(예를 들어, 인간 APRIL, 마우스 APRIL, 또는 둘 다)의 BCMA(예를 들어, 인간 BCMA, 마우스 BCMA, 또는 둘 다)와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 마우스 APRIL에 결합하지 않거나, 마우스 APRIL에 낮은 친화도로 결합한다.

[0895] **항체 분자**

[0896] 본원에서 APRIL, 예를 들어, 본원에 기재된 APRIL 분자에 결합하는 항체 분자를 개시한다.

[0897] 본원에서 사용되는 용어 "항체 분자"는 적어도 하나의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 단백질, 예를 들어 면역글로불린 쇄 또는 이의 단편을 언급한다. 용어 "항체 분자"는 예를 들어 전장의 성숙 항체 및 항체의

항원 결합 단편을 포함한다. 예를 들어, 항체 분자는 중쇄(H) 가변 도메인 서열(본원에서 VH로 축약됨), 및 경쇄(L) 가변 도메인 서열(본원에서 VL로 축약됨)을 포함할 수 있다. 또 다른 예로, 항체 분자는, Fab, Fab', F(ab')2, Fc, Fd, Fd', Fv, 단일쇄 항체(예를 들어, scFv), 단일 가변 도메인 항체, 디아바디(Dab)(2가 및 이중 특이적), 및 키메라(예를 들어, 인간화) 항체와 같이, 2개의 중쇄(H) 가변 도메인 서열 및 2개의 경쇄(L) 가변 도메인 서열을 포함함으로써, 2개의 항원 결합 부위를 형성하며, 이들은 전체 항체 또는 재조합 DNA 기술을 이용하여 드 노보(de novo) 합성된 것들의 변형에 의해 생산될 수 있다. 이들 기능적 항체 단편은 이들의 각각의 항원 또는 수용체와 선택적으로 결합하는 능력을 보유한다. 항체 및 항체 단편은 IgG, IgA, IgM, IgD, 및 IgE를 포함하나 이에 제한되지 않는 항체의 임의의 클래스, 및 항체의 임의의 서브클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4)으로부터 유래할 수 있다. 항체 분자는 단클론 또는 다클론일 수 있다. 항체 분자는 인간, 인간화, CDR-이식된, 또는 시험관 내 생성된 항체일 수 있다. 항체 분자는 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터 선택되는 중쇄 불변 영역을 가질 수 있다. 또한, 항체 분자는, 예를 들어, 카파 또는 람다로부터 선택되는 경쇄를 가질 수 있다. 용어 "면역글로불린"(Ig)은 본원에서 용어 "항체"와 호환적으로 사용된다.

[0898] 항원 결합 단편의 예로는 (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 경첩 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')2 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (v) VH 도메인으로 이루어진 디아바디(dAb) 단편; (vi) 낙타과 또는 낙타화 가변 도메인; (vii) 단일쇄 Fv(scFv), 예를 들어, 문헌[Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426; 및 Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883] 참조; (viii) 단일 도메인 항체가 포함된다. 이들 항체 단편은 당 업자에게 공지된 여러 통상적인 기술을 포함하는 임의의 적합한 방법을 사용하여 얻을 수 있으며, 단편은 완전한 항체와 동일한 방법으로 유용성에 따라 스크리닝될 수 있다.

[0899] 용어 "항체"는 완전한 분자뿐 아니라 이의 기능적 단편을 포함한다. 항체의 불변 영역은 항체의 특성을 변화시키기 위해서(예를 들어, Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 개수, 이펙터 세포 기능, 또는 보체 기능 중 하나 이상을 증가시키거나 감소시키기 위해서) 변경, 예를 들어 돌연변이될 수 있다.

[0900] 항체 분자는 단일쇄 항체일 수 있다. 단일쇄 항체(scFv)는 조작될 수 있다(예를 들어, 문헌[Colcher, D. *et al.* (1999) *Ann N Y Acad Sci* 880:263-80; 및 Reiter, Y. (1996) *Clin Cancer Res* 2:245-52) 참조]. 단일쇄 항체는 이량체화 또는 다량체화되어 동일한 표적 단백질의 상이한 에피토프에 대한 특이성을 갖는 다가 항체를 생성할 수 있다.

[0901] 또한, 본원에 개시된 항체는 단일 도메인 항체일 수 있다. 단일 도메인 항체는 상보성 결정 영역이 단일 도메인 폴리펩티드의 일부인 항체를 포함할 수 있다. 예로는 중쇄 항체, 자연적으로 경쇄가 없는 항체, 통상의 4쇄 항체로부터 유도된 단일 도메인 항체, 조작된 항체 및 항체로부터 유도된 것 이외의 단일 도메인 스캐폴드가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 단일 도메인 항체는 당 업계의 임의의 것, 또는 임의의 미래의 단일 도메인 항체일 수 있다. 단일 도메인 항체는 마우스, 인간, 낙타, 라마, 어류, 상어, 염소, 토끼, 및 소를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 종으로부터 유래할 수 있다. 일부 측면에 따르면, 단일 도메인 항체는 경쇄가 없는 중쇄 항체로서 알려진 자연 발생의 단일 도메인 항체이다. 이러한 단일 도메인 항체는 예를 들어, WO 94/04678호에 개시되어 있다. 명확히 하기 위해, 자연적으로 경쇄가 없는 중쇄 항체로부터 유래한 이 가변 도메인은 본원에서 4쇄 면역글로불린의 통상적인 VH와 구별하기 위해 VHH 또는 나노바디로서 공지되어있다. 이러한 VHH 분자는 낙타, 라마, 단봉 낙타, 알파카 및 과나코와 같은 낙타과 종에서 생성된 항체로부터 유래할 수 있다. 낙타과 이외의 다른 종이 자연적으로 경쇄가 없는 중쇄 항체를 생산할 수 있다. 이러한 VHH도 고려된다.

[0902] VH 및 VL 영역은 "프레임워크 영역"(FR 또는 FW)으로 불리는 보존성이 더 큰 영역 사이에 배치된 "상보성 결정 영역"(CDR: complementarity determining region)으로 불리는 과가변성 영역으로 세분될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "상보성 결정 영역" 및 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화도를 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산 서열을 언급한다. 본원에서 사용되는 용어 "프레임워크", "FW"및 "FR"은 호환적으로 사용된다.

[0903] 프레임워크 영역 및 CDR의 범위는 여러 가지 방법에 의해 정확하게 정의되었다(문헌[Kabat, E. A., *et al.* (1991) Sequence of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. *et al.* (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917]; 및 옥스포드 몰레큘라(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용되는 AbM 정의. 일반적으로, 예를 들어, 문헌[Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg] 참조). 한 실

시양태에서, 하기 정의가 사용된다: 중쇄 가변 도메인의 CDR1의 AbM 정의 및 다른 CDR에 대한 카밧(Kabat) 정의. 한 실시양태에서 카밧 정의가 모든 CDR에 사용된다. 또한, 카밧 또는 AbM CDR과 관련하여 기재되는 실시양태는 코티아(Chothia) 과가변 루프를 사용하여 실시될 수 있다. VH 및 VL 각각은 전형적으로 아미노 말단으로부터 카르복시 말단으로 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4의 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다.

[0904] 본원에서 사용되는 "면역글로불린 가변 도메인 서열"은 면역글로불린 가변 도메인의 구조를 형성할 수 있는 아미노산 서열을 언급한다. 예를 들어, 서열은 자연 발생 가변 도메인의 아미노산 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 예를 들어, 서열은 1개, 2개 이상의 N- 또는 C-말단 아미노산을 포함할 수도 있거나 포함하지 않을 수도 있거나, 단백질 구조의 형성에 적합한 다른 변경을 포함할 수 있다.

[0905] 용어 "항원 결합 영역"은 항원, 예를 들어 APRIL, 또는 이의 에피토프에 결합하는 경계면을 형성하는 결정인자를 포함하는 항체 분자의 일부분을 언급한다. 단백질(또는 단백질 모방체)과 관련하여, 항원 결합 영역은 전형적으로 항원, 예를 들어 APRIL에 결합하는 경계면을 형성하는 (적어도, 예를 들어, 4개의 아미노산 또는 아미노산 모방체의) 하나 이상의 루프를 포함한다. 전형적으로, 항체 분자의 항원 결합 영역은 적어도 1 또는 2개의 CDR 및/또는 과가변 루프, 또는 더 전형적으로 적어도 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR 및/또는 과가변 루프를 포함한다.

[0906] 용어 "경쟁" 또는 "교차 경쟁"은 본원에서 호환적으로 사용되어 항체 분자가 항-APRIL 항체 분자, 예를 들어, 본원에서 제공된 항-APRIL 항체 분자의 표적, 예를 들어 APRIL과의 결합을 방해하는 능력을 언급한다. 결합의 방해는 직접 또는 간접적일 수 있다(예를 들어, 항체 분자 또는 표적의 알로스테릭 조절을 통해). 항체 분자가 또 다른 항체 분자의 표적과의 결합을 방해할 수 있는 정도, 따라서 경쟁한다고 말할 수 있는 여부는 경쟁 결합 분석법, 예를 들어 FACS 분석법, ELISA 또는 BIACORE 분석을 사용하여 결정될 수 있다. 한 실시양태에서, 경쟁 결합 분석은 정량적 경쟁 분석이다. 한 실시양태에서, 제1 항체 분자의 표적과의 결합이 경쟁 결합 분석(예를 들어, 본원에 기재된 경쟁 분석)에서 10% 이상, 예를 들어, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상 감소할 때, 제1 항-APRIL 항체 분자는 표적과의 결합에 대해 제2 항-APRIL 항체 분자와 경쟁한다고 말한다.

[0907] 본원에서 사용되는 용어 "단클론 항체" 또는 "단클론 항체 조성물"은 단일 분자 조성물의 항체 분자의 제제를 언급한다. 단클론 항체 조성물은 특정 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타낸다. 단클론 항체는 하이브리도마 기술 또는 하이브리도마 기술을 사용하지 않는 방법(예를 들어, 재조합 방법)에 의해 제조될 수 있다.

[0908] "효과적으로 인간" 단백질은 중화 항체 반응, 예를 들어 인간 항-쥣과 항체(HAMA: human anti-murine antibody) 반응을 일으키지 않는 단백질이다. HAMA는 여러 가지 상황에서, 예를 들어 항체 분자를, 예를 들어 만성 또는 재발성 질환 상태의 치료에서, 반복적으로 투여할 경우, 문제가 될 수 있다. HAMA 반응은 혈청으로부터 항체 청소율의 증가(예를 들어, 문헌[Saleh *et al.*, *Cancer Immunol. Immunother.*, 32:180-190 (1990)] 참조)로 인해, 그리고 또한 잠재적인 알레르기 반응(예를 들어, 문헌[LoBuglio *et al.*, *Hybridoma*, 5:5117-5123 (1986)] 참조)으로 인해, 반복되는 항체 투여를 아마도 효과가 없게 만들 수 있다.

[0909] 항체 분자는 다클론 항체 또는 단클론 항체일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 항체는 재조합으로, 예를 들어 임의의 적합한 파지 디스플레이 또는 조합 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0910] 항체를 생성하기 위한 다양한 파지 디스플레이 및 조합 방법은 당 업계에 공지되어있다(예를 들어, 미국 특허 5,223,409호(Ladner *et al.*); 국제 공보 WO 92/18619호(Kang *et al.*); 국제 공보 WO 91/17271호(Dower *et al.*); 국제 공보 WO 92/20791호(Winter *et al.*); 국제 공보 WO 92/15679호(Markland *et al.*); 국제 공보 WO 93/01288호(Breitling *et al.*); 국제 공보 WO 92/01047호(McCafferty *et al.*); 국제 공보 WO 92/09690호(Garrard *et al.*); 국제 공보 WO 90/02809호(Ladner *et al.*); 문헌[Fuchs *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay *et al.* (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse *et al.* (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffths *et al.* (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins *et al.* (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352:624-628; Gram *et al.* (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom *et al.* (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137]; 및 문헌[Barbas *et al.* (1991) *PNAS* 88:7978-7982]에 기재된 바와 같이, 상기 모두의 내용은 본원에서 참고로 포함됨).

[0911] 한 실시양태에서, 항체 분자는 완전 인간 항체(예를 들어, 인간 면역글로불린 서열로부터 항체를 생산하도록 유

전적으로 조작된 마우스에서 제조된 항체), 또는 비인간 항체, 예를 들어, 설치류(마우스 또는 랫트), 염소, 영장류(예를 들어, 원숭이), 낙타 항체이다. 한 실시양태에서, 비인간 항체는 설치류(마우스 또는 랫트 항체)이다. 설치류 항체를 생산하는 방법은 당 업계에 공지되어있다.

[0912] 인간 단클론 항체는 마우스 시스템 대신에 인간 면역글로불린 유전자를 갖는 형질전환 마우스를 사용하여 생성될 수 있다. 관심 항원으로 면역화된 이들 형질전환 마우스의 비장 세포를 사용하여 인간 단백질로부터의 에피토프에 대해 특이적 친화도를 갖는 인간 mAb를 분비하는 하이브리도마를 생성한다(예를 들어, 국제 출원 WO 91/00906호(Wood *et al.*), PCT 공보 WO 91/10741호(Kucherlapati *et al.*); 국제 출원 WO 92/03918호(Lonberg *et al.*); 국제 출원 92/03917호(Kay et al.); 문헌[Lonberg, N. *et al.* 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. *et al.* 1994 *Nature Genet.* 7:13-21; Morrison, S.L. *et al.* 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855; Bruggeman *et al.* 1993 *Year Immunol* 7:33-40; Tuaillon *et al.* 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman *et al.* 1991 *Eur J Immunol* 21:1323-1326]).

[0913] 항체는 가변 영역, 또는 이의 일부, 예를 들어 CDR이 비-인간 생물체, 예를 들어, 랫트 또는 마우스에서 생성되는 것일 수 있다. 키메라, CDR-이식된 및 인간화 항체는 본 발명 내에 있다. 비-인간 생물체, 예를 들어, 랫트 또는 마우스에서 생성된 후, 인간에서 항원성을 감소시키기 위해서, 예를 들어, 가변성 프레임워크 또는 불변 영역에서, 변형되는 항체는 본 발명 내에 있다.

[0914] 키메라 항체는 임의의 적합한 재조합 DNA 기술에 의해 제조될 수 있다. 여러 가지가 당 업계에 공지되어 있다(국제 출원 공보 WO1987/002671호(Robinson *et al.*); 유럽 특허 출원 공보 제184,187호(Akira, *et al.*); 유럽 특허 출원 공보 제171,496호(Taniguchi, M.); 유럽 특허 출원 공보 제173,494호(Morrison *et al.*); 국제 출원 공보 WO 86/01533호(Neuberger *et al.*); 미국 특허 제4,816,567호(Cabilly *et al.*); 유럽 특허 출원 공보 제125,023호(Cabilly *et al.*); 문헌[Better *et al.* (1988 *Science* 240:1041-1043); Liu *et al.* (1987) *PNAS* 84:3439-3443; Liu *et al.*, 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun *et al.* (1987) *PNAS* 84:214-218; Nishimura *et al.*, 1987, *Canc. Res.* 47:999-1005; Wood *et al.* (1985) *Nature* 314:446-449); 및 문헌(Shaw *et al.*, 1988, *J. Natl 암 Inst.* 80:1553-1559] 참조).

[0915] 인간화 또는 CDR-이식된 항체는 적어도 하나 또는 두 개, 그러나 일반적으로 3개 모든 수여체의 (중쇄 및/또는 경쇄 면역글로불린의) CDR이 공여체 CDR로 대체될 것이다. 항체는 비인간 CDR의 적어도 일부로 대체될 수 있거나 CDR의 일부만이 비인간 CDR로 대체될 수 있다. 단지 지질 다당류에 대한 인간화 항체의 결합에 필요한 CDR의 개수를 대체할 필요가 있다. 한 실시양태에서, 공여체는 설치류 항체, 예를 들어 랫트 또는 마우스 항체일 것이며, 수여체는 인간 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크일 것이다. 전형적으로, CDR을 제공하는 면역글로불린은 "공여체"로 불리며, 프레임워크를 제공하는 면역글로불린은 "수여체"라고 불린다. 일부 실시양태에서, 공여체 면역글로불린은 비-인간(예를 들어, 설치류)이다. 수여체 프레임워크는 전형적으로 자연 발생적(예를 들어, 인간) 프레임워크 또는 공통 프레임워크, 또는 이와 약 85% 이상, 예를 들어 90%, 95%, 99% 이상 동일한 서열이다.

[0916] 본원에서 사용되는 용어 "공통 서열"은 관련 서열의 패밀리에서 가장 빈번하게 발생하는 아미노산(또는 뉴클레오티드)으로부터 형성된 서열을 언급한다(예를 들어, 문헌[Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987) 참조]. 한 패밀리의 단백질에서, 공통 서열 내 각 위치는 그 패밀리 내 그 위치에서 가장 빈번하게 발생하는 아미노산에 의해 점유된다. 두 아미노산이 똑같이 자주 발생한다면, 어느 하나가 공통 서열에 포함될 수 있다. "공통 프레임워크"는 공통 면역글로불린 서열 내 프레임워크 영역을 언급한다.

[0917] 항체는 임의의 적합한 방법, 및 당 업계에 공지된 여러 가지 방법에 의해 인간화될 수 있다(예를 들어, 문헌[Morrison, S. L., 1985, *Science* 229:1202-1207, by Oi *et al.*, 1986, *BioTechniques* 4:214], 및 US 제5,585,089호, US 제5,693,761호 및 US 제5,693,762호(Queen *et al.*) 참조, 이들 모두의 내용은 이로써 참고로 포함됨).

[0918] 인간화 또는 CDR-이식된 항체는 CDR 이식 또는 CDR 치환에 의해 제조될 수 있으며, 이때 면역글로불린 쇄 중 1개, 2개 또는 모든 CDR이 대체될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,225,539호; 문헌[Jones *et al.* 1986 *Nature* 321:552-525; Verhoeyan *et al.* 1988 *Science* 239:1534; Beidler *et al.* 1988 *J. Immunol.* 141:4053-4060]; US 제5,225,539호(Winter)를 참조하며, 이들 모두의 내용은 이로써 명백하게 참고로 포함된다. 윈터(Winter)는 인간화 항체를 제조하는 데 사용될 수 있는 CDR 이식 방법을 기재한다(1987년 3월 26일자로 출원된 UK 특허 출원 GB 2188638A; US 제5,225,539호(Winter), 이들의 내용은 명백하게 참고에 포함됨).

[0919] 또한, 특정 아미노산이 치환, 결실 또는 첨가된 인간화 항체가 제공된다. 공여체로부터 아미노산을 선택하는 기준은 예를 들어, 미국 특허 제5,585,089호, 예를 들어 미국 특허 제5,585,089호의 컬럼 12-16에 기재되어 있으며, 그 내용은 이로써 참고로 포함된다. 항체를 인간화하는 다른 기술은 1992년 12월 23일자로 공개된 EP 519596 A1호(Padlan *et al.*)에 기재되어있다.

[0920] 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어, IgG1, IgG2(예를 들어, IgG2a), IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, 및 IgE의 중쇄 불변 영역으로부터 선택되는 중쇄 불변 영역; 특히, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4의 (예를 들어, 인간) 중쇄 불변 영역으로부터 선택되는 중쇄 불변 영역을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어 카파 또는 람다의 (예를 들어, 인간) 경쇄 불변 영역으로부터 선택되는 경쇄 불변 영역을 갖는다. 불변 영역은 항체 분자의 특성을 변화시키기 위해서(예를 들어, Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 개수, 이펙터 세포 기능, 또는 보체 기능 중 하나 이상을 증가시키거나 감소시키기 위해서) 변경, 예를 들어 돌연변이될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 이펙터 기능을 가지며 보체를 고정할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 이펙터 세포를 동원하거나 보체를 고정하지 않는다. 특정 실시양태에서, 항원 분자는 Fc 수용체에 결합하는 능력이 감소하거나 없다. 예를 들어, 이는 Fc 수용체와의 결합을 지원하지 못하는 아이소타입 또는 서브타입, 단편 또는 기타 돌연변이체일 수 있으며, 예를 들어, 이는 Fc 수용체 결합 영역이 돌연변이되거나 결실된다.

[0921] 한 실시양태에서, 항체 분자의 불변 영역이 변경된다. 항체 불변 영역의 변경 방법은 당 업계에 공지되어있다. 기능이 변경된 항체 분자, 예를 들어 세포 상의 FcR, 또는 보체의 C1 구성요소와 같은 이펙터 리간드에 대한 친화도가 변경된 항체 분자는 항체의 불변 부분 내 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이한 잔기로 대체함으로써 생산될 수 있다(예를 들어, EP 388,151 A1호, 미국 특허 제5,624,821호 및 미국 특허 제5,648,260호를 참조하며, 이들 모두의 내용은 이로써 참고로 포함됨). 항체 구조를 안정화하는 아미노산 돌연변이, 예를 들어 인간 IgG4 내 S228P(EU 명명법, 카밧 명명법에서 S241P)가 또한 고려된다. 쥣과, 또는 다른 종의 면역글로불린에 적용될 경우 이들 기능을 감소시키거나 제거하는 유사한 유형의 변경이 기재될 수 있다.

[0922] 한 실시양태에서, 항체 분자의 유일한 아미노산은 표준 아미노산이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 자연 발생하는 아미노산; 이의 유사체, 유도체 및 동족체; 변이 측쇄를 갖는 아미노산 유사체; 및/또는 전술한 임의의 것의 모든 입체 이성질체를 포함한다. 항체 분자는 아미노산 및 펩티드 모방체의 D- 또는 L-광학 이성질체를 포함할 수 있다.

[0923] 본원에 기재된 항체 분자의 폴리펩티드는 선형 또는 분지형일 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있으며, 비아미노산에 의해 단속적일 수 있다. 또한, 항체 분자는 예를 들어, 디설피드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 표지 성분과의 접합과 같은 임의의 다른 조작에 의해 변형될 수 있다. 폴리펩티드는 천연 공급원으로부터 단리될 수 있거나, 진핵 또는 원핵 숙주로부터 재조합 기술에 의해 제조될 수 있거나, 합성 절차의 산물일 수 있다.

[0924] 본원에 항체 분자는 비접합 형태로 단독으로 사용될 수 있거나, 물질, 예를 들어 독소 또는 모이어티(예를 들어, 치료 약물; 방사선을 방출하는 화합물; 식물, 진균, 또는 세균 기원의 분자; 또는 생물학적 단백질(예를 들어, 단백질 독소) 또는 입자(예를 들어 재조합 바이러스 입자, 예를 들어, 바이러스 코트 단백질에 의한)에 결합될 수 있다. 예를 들어, 항-APRIL 항체는 방사성 동위원소, 예를 들어, α-, β-, 또는 γ-방사체, 또는 α β- 및 γ-방사체에 커플링될 수 있다.

[0925] 항체 분자는 유도체화되거나 다른 기능성 분자(예를 들어, 또 다른 펩티드 또는 단백질)와 연결될 수 있다. 본원에서 사용되는 "유도체화된" 항체 분자는 변형된 것이다. 유도체화 방법은 형광 모이어티, 방사성 뉴클레오티드, 독소, 효소, 또는 비오틴과 같은 친화성 리간드의 첨가를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 항원 분자는 면역 부착 분자를 포함하여, 본원에 기재된 항체의 유도체화된 형태 및 그 외 변형된 형태를 포함하고자 한다. 예를 들어, 항체 분자는 하나 이상의 다른 분자체, 예를 들어 또 다른 항체(예를 들어, 이중 특이적 항체 또는 디아바디), 검출 가능한 제제, 독소, 약학 제제, 및/또는 또 다른 분자(예를 들어 스트렙타비딘 코어 영역 또는 폴리히스티딘 태그)와 항체 또는 항체 일부분의 결합을 매개할 수 있는 단백질 또는 펩티드에 (화학적 커플링, 유전자 융합, 비공유 결합 또는 그 외에 의해) 기능적으로 연결될 수 있다.

[0926] 일부 유형의 유도체화된 항체 분자는 (예를 들어, 이중 특이적 항체를 생성하기 위해 동일한 유형 또는 상이한 유형의) 두 개 이상의 항체를 가교 결합하여 생성된다. 적합한 가교 결합제는 적합한 스페이서에 의해 분리된 2개의 상이한 반응성 기를 갖는 이종 이작용성(예를 들어, m-말레이미도벤조일-N-히드록시숙신이미드 에스테르), 또는 동종 이작용성(예를 들어, 디숙신이미딜 수베레이트)인 것들을 포함한다. 이러한 링커는 피어스 케미컬 컴

퍼니(Pierce Chemical Company, 미국 일리노이주 락포드 소재)로부터 구입 가능하다.

[0927] 항-뎅기 항체 분자가 유도체화(표지)될 수 있는 유용한 검출 가능한 제제는 형광 화합물, 다양한 효소, 보결 분자단, 발광 물질, 생물 발광 물질, 형광 방출 금속 원자, 예를 들어, 유로퓸(Eu) 및 기타 란탄족 원소, 및 방사성 물질(하기에 기재됨)을 포함한다. 예시적인 형광 검출 가능한 제제는 플루오레세인, 이소티오시아네이트, 로다민, 5-디메틸아민-1-나프탈렌술포닐 클로라이드, 피코에리트린 등을 포함한다. 또한, 항체는 알칼리 포스파타아제, 서양 고추냉이 페록시다아제, β-갈락토시다아제, 아세틸콜린 에스테라아제, 글루코스 옥시다아제 등과 같은 검출 가능한 효소로 유도체화될 수 있다. 항체가 검출 가능한 효소로 유도체화될 때, 이는 검출 가능한 반응 생성물을 생성하기 위해 효소가 사용하는 추가의 시약을 첨가함으로써 검출된다. 예를 들어, 검출 가능한 제제인 서양 고추냉이 페록시다아제가 존재할 때, 과산화수소 및 디아미노벤지딘의 첨가는 검출 가능한 유색의 반응 생성물을 유도한다. 또한, 항체 분자는 보결 분자단(예를 들어, 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴)으로 유도체화될 수 있다. 예를 들어, 항체는 비오틴으로 유도체화될 수 있으며, 아비딘 또는 스트렙타비딘 결합의 간접적인 측정을 통해 검출될 수 있다. 적합한 형광 물질의 예로는 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린이 포함되며; 발광 물질의 예로는 루미놀을 포함되며; 생물 발광 물질의 예로는 루시퍼라아제, 루시페린, 및 에쿠오린이 포함된다.

[0928] 표지된 항체 분자는 (i) 친화성 크로마토그래피 또는 면역 침전과 같은 표준 기술에 의해 예정된 항원을 단리하는 단계; (ii) 단백질 발현의 존재비와 양상을 평가하기 위해 예정된 항원(예를 들어, 세포 용해물 또는 세포 상등액에서)을 검출하는 단계; (iii) 예를 들어 주어진 치료법의 효능을 결정하기 위해서, 임상 시험 절차의 일부로서 조직 내 단백질 수준을 모니터하는 단계를 포함하여, 예를 들어 많은 상황에서 진단적으로 및/또는 실험적으로 사용될 수 있다.

[0929] 항체 분자는 또 다른 분자체, 전형적으로 표지 또는 치료제(예를 들어, 항미생물(예를 들어, 항균, 또는 살균), 면역 조절, 면역 자극, 세포 독성 또는 세포분열 억제) 제제 또는 모이어티에 접합될 수 있다. 방사성 동위 원소는 진단 또는 치료 용도에 사용될 수 있다. 항체 분자에 커플링될 수 있는 방사성 동위원소는 α, β- 또는 γ-방사체 또는 β- 및 γ-방사체를 포함하지만 이에 제한되는 않는다. 이러한 방사성 동위 원소는 요오드(^{131}I 또는 ^{125}I), 이트륨(^{90}Y), 루테튬(^{177}Lu), 악티늄(^{225}Ac), 프라세오디뮴, 아스타틴(^{211}At), 레늄(^{186}Re), 비스무트(^{212}Bi 또는 ^{213}Bi), 인듐(^{111}In), 테크네튬(^{99}mTc), 인(^{32}P), 로듐(^{188}Rh), 황(^{35}S), 탄소(^{14}C), 삼중수소(^{3}H), 크롬(^{51}Cr), 염소(^{36}Cl), 코발트(^{57}Co 또는 ^{58}Co), 철(^{59}Fe), 셀레늄(^{75}Se), 또는 갈륨(^{67}Ga)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 치료제로서 유용한 방사성 동위원소는 이트륨(^{90}Y), 루테튬(^{177}Lu), 악티늄(^{225}Ac), 프라세오디뮴, 아스타틴(^{211}At), 레늄(^{186}Re), 비스무스(^{212}Bi 또는 ^{213}Bi), 및 로듐(^{188}Rh)을 포함한다. 예를 들어, 진단에 사용하기 위한 표지로서 유용한 방사성 동위원소는 요오드(^{131}I 또는 ^{125}I), 인듐(^{111}In), 테크네튬(^{99}mTc), 인(^{32}P), 탄소(^{14}C), 및 삼중수소(^{3}H), 또는 상기에 열거된 하나 이상의 치료 동위원소를 포함한다.

[0930] 본 발명은 방사성 표지된 항체 분자 및 상기의 표지 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 표지 방법을 개시한다. 상기 방법은 항체 분자를 킬레이트제와 접촉함으로써 접합된 항체를 생성하는 단계를 포함한다. 접합된 항체는 방사성 동위원소, 예를 들어, ^{111}인듐, ^{90}이트륨 및 ^{177}류테튬으로 방사성 표지되어 표지된 항체 분자를 생성한다.

[0931] 일부 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 항체 분자의 제조 방법을 제공한다. 상기 방법은 항원, 예를 들어, APRIL 또는 이의 단편을 제공하는 단계; 항원에 특이적으로 결합하는 항체 분자를 수득하는 단계; 항원 및/또는 항원, 예를 들어 APRIL을 발현하는 생물체의 활성 조절에 있어 항체 분자의 효능을 평가하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 그의 유도체(예를 들어, 인간화 항체 분자)를 포함하는 항체 분자를 피험체, 예를 들어 인간에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0932] 본 발명은 상기 항체 분자를 코딩하는 단리된 핵산 분자, 이의 벡터 및 숙주 세포를 제공한다. 핵산 분자는 RNA, 게놈 DNA 및 cDNA를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0933] 예시적인 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 각각 표 1 및 표 2에 기재한다. 추가의 예시적인 인간화 항체 분자의 아미노산 서열은 표 5에 기재한다.

표 1

예시적인 항-APRIL 의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)의 아미노산 서열을 다음과 같이 제공한다. 카밧 시스템에 따라 정의된 CDR 은 밑줄 및 굵은 체로 나타내는 한편, 코티아 시스템에 따라 정의된 CDR 은 이탤릭체로 나타낸다.

항체	쇄	아미노산 서열	서열 번호	코티아 CDR	서열 번호	카밧 CDR	서열 번호
2218	VH	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYW **NWIRQFPGNKLEWMG*YISYDGTNNYNPSLKN***RISI TRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCAN***YYDYEDW*** ***YFGV***WGTGTTVTVSS	9	HCDR1 GYSITSGY	1	HCDR1 SGYYWN	7
				HCDR2 SYDGY	2	HCDR2 YISYDGNNNYNPSLKN	8
				HCDR3 YYDYEDWYFGV	3	HCDR3 YYDYEDWYFGV	3
	VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISC***RASESVSIIGTN*** ***SIH***WYQQKPGQPPKLLIY***HASNLET***GVPARFSGSG SRTDFTLTIDPVEEDDVAIYYC***LQSRKIPYT***FGGG TKLEIK	10	LCDR1 RASESVSIIGTNSIH	4	LCDR1 RASESVSIIGTNSIH	4
				LCDR2 HASNLET	5	LCDR2 HASNLET	5
				LCDR3 LQSRKIPYT	6	LCDR3 LQSRKIPYT	6
2419	VH	QVQLQQSGAELVKPGASVRLSCEASGYTFT***DYTIH*** WVKQRSGQGLEWI***GWIYPLRGSINYNEKFKD***KATL TADKSSSTVYLELGRLTSKDSAVYFCAR***HGAYYSN*** ***AFDY***WGQGTTLTVSS	19	HCDR1 GYTFTDYT	11	HCDR1 DYTIH	17
				HCDR2 YPLRGS	12	HCDR2 WIYPLRGSINYNEKFKD	18
				HCDR3 HGAYYSNAFDY	13	HCDR3 HGAYYSNAFDY	13
	VL	NIVMTQSPASLAVSLGQRATISC***RASESVDNDGIR*** ***FMH***WYQQKPGQPPKLLIY***RASNLES***GIPARFSGSG SRTDFTLTINPVEDDVATYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKLEIK	20	LCDR1 RASESVDNDGIRFMH	14	LCDR1 RASESVDNDGIRFMH	14
				LCDR2 RASNLES	15	LCDR2 RASNLES	15
				LCDR3 QQSNKDPYT	16	LCDR3 QQSNKDPYT	16
2419-1305	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT***DYTIH*** WVRQATGQGLEWM***GWIYPLRGSINYAQKFQG***EVTM TANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN*** ***AFDY***WGQGTLVTVSS	283	HCDR1 GYTFTDYT	11	HCDR1 DYTIH	17
				HCDR2 YPLRGS	12	HCDR2 WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3 HGAYYSNAFDY	13	HCDR3 HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	284	LCDR1 RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1 RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2 RASNRET	281	LCDR2 RASNRET	281
				LCDR3 QQSNKDPYT	16	LCDR3 QQSNKDPYT	16
2419-1306	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT***DYTIH*** WVRQATGQGLEWM***GWIYPLRGSINYAQKFQG***RVTM TANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN*** ***AFDY***WGQGTLVTVSS	283	HCDR1 GYTFTDYT	11	HCDR1 DYTIH	17
				HCDR2 YPLRGS	12	HCDR2 WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3 HGAYYSNAFDY	13	HCDR3 HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSG SRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	286	LCDR1 RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1 RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2 RASTRAT	285	LCDR2 RASTRAT	285
				LCDR3 QQSNKDPYT	16	LCDR3 QQSNKDPYT	16
2419-1310	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT***DYTIH*** WVRQATGQGLEWM***GWIYPLRGSINYAQKFQG***RVTM TANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN***	283	HCDR1 GYTFTDYT	11	HCDR1 DYTIH	17
				HCDR2 YPLRGS	12	HCDR2 WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3 HGAYYSNAFDY	13	HCDR3 HGAYYSNAFDY	13

[0934]

[0935]

		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQSVDNDGIR**	316	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314
		FLHWYQQKPGQPPKLLIY**RASTRES**GVPDRFSGSG		LCDR2	RASTRES	315	LCDR2	RASTRES	315
		SGTDFTLTISSLQAEDVAVYC**QQSNKDPYT**FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-0806	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFT**DYTIH**	288	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQMPGKGLEWMG**WIYPGRGSINYSPSFQG**QVTI		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPGRGSINYSPSFQG	287
		SADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYFCAR**HGAYYSN**		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**RASESVDNDGIR**	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY**RASTRAT**GIPARFSGSG		LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
		SRTEFTLTISSLQSEDFAVYC**QQSNKDPYT**FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-0205	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT**DYTIH**	289	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQAPGQGLEWMG**WIYPGRGSINYAQKFQG**RVTI		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
		TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAYYSN**		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**RASESVDNDGIR**	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY**RASNRET**GIPARFSGSG		LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
		SGTEFTLTISSLQSEDFAVYC**QQSNKDPYT**FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-0406	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT**DYTIH**	291	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQAPGQGLEWMG**WIYPGRGSINTAEKFKG**RVTL		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINTAEKFKG	290
		TADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAYYSN**		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**RASESVDNDGIR**	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY**RASTRAT**GIPARFSGSG		LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
		SRTEFTLTISSLQSEDFAVYC**QQSNKDPYT**FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-0605	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**DYTIH**	317	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQARGQGLEWMG**WIYPGRGSINYAQKFQG**RVTL		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPGRGSINYAQKFQG	282
		TADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAYYSN**		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**RASESVDNDGIR**	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY**RASNRET**GIPARFSGSG		LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
		SGTEFTLTISSLQSEDFAVYC**QQSNKDPYT**FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-0805	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFT**DYTIH**	288	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQMPGKGLEWMG**WIYPGRGSINYSPSFQG**QVTI		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYSPSFQG	287
		SADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYFCAR**HGAYYSN**		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**RASESVDNDGIR**	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY**RASNRET**GIPARFSGSG		LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
		SGTEFTLTISSLQSEDFAVYC**QQSNKDPYT**FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							

2419-0105	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**DYTIH**	292	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQAPGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG**RVTM		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
		TADKSISTVYMELSRLRSDDTAVYFCAR**HGAIYSN**		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**RASESVDNDGIR**	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY**RASNRET**GIPARFSGSG		LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
		SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC**QQSNKDPYT**FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-1204	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**DYTIH**	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQATGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG**RVTM		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
		TANKSSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAIYSN**		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**RASESVDNDGIR**	295	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY**RASTLET**GIPARFSGSG		LCDR2	RASTLET	293	LCDR2	RASTLET	293
		SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC**QQSNKDPYT**FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-1205	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**DYTIH**	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQATGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG**RVTM		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
		TANKSSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAIYSN**		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**RASESVDNDGIR**	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY**RASNRET**GIPARFSGSG		LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
		SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC**QQSNKDPYT**FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-1210	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**DYTIH**	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQATGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG**RVTM		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
		TANKSSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAIYSN**		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQSVDNDGIR**	316	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314
		FLHWYQQKPGQPPKLLIY**RASTRES**GVPDRFSGSG		LCDR2	RASTRES	315	LCDR2	RASTRES	315
		SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**QQSNKDPYT**FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-1406	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**DYTIH**	296	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQATGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG**RVTM		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
		TADKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAIYSN**		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**RASESVDNDGIRFLH**	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY**RASTRAT**GIPARFSGSG		LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
		SRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC**QQSNKDPYT**FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-0206	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT**DYTIH**	289	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQAPGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG**RVTI		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
		TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAIYSN**		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**RASESVDNDGIR**	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280

[0936]

		FLHWYQQKPGQAPRLLIY**RASTRAT**GIPARFSGSG		LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
		SRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC**QQSNKDPYT**FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2621	VH	EVQLQQSGAELVRPGSSVKMSCKTSGYTFT**SYGIN**	29	HCDR1	GYTFTSY	21	HCDR1	SYGIN	27
		WVKQRPGQGLEWIG**YIYIGNGYAEYNERFKG**FATL		HCDR2	YIGNGY	22	HCDR2	YIYIGNGYAEYNERFKG	28
		TSDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYFCA**IYPWFTY**		HCDR3	YYPWFTY	23	HCDR3	YYPWFTY	23
		WGQGTLVTVSA							
	VL	DIQMTQSPASLSASVGDSVTITC**RASENIYSYLA**W	30	LCDR1	RASENIYSYLA	24	LCDR1	RASENIYSYLA	24
		YQQKQGKSPQLLVY**NAKTLAE**GVPSRFSGSGSGTQ		LCDR2	NAKTLAE	25	LCDR2	NAKTLAE	25
		FSLKINSLQPEDFGNYYC**QHHYDTPFT**FGGGTKLE		LCDR3	QHHYDTPFT	26	LCDR3	QHHYDTPFT	26
		IK							
2922	VH	QVQLHQSGPELVKPGASVKLSCKTSGYTFT**SYDVF**	39	HCDR1	GYTFTSY	21	HCDR1	SYDVF	37
		WVKQRPGQGLEWIG**WIYPRDSSTKYNEKFKG**KATL		HCDR2	YPRDSS	32	HCDR2	WIYPRDSSTKYNEKFKG	38
		TVDTSSSTAYMELHSLTSEDSAVFCA**EGDYDK**		HCDR3	EGYDYDKRGFDY	33	HCDR3	EGYDYDKRGFDY	33
		RGFDYWGQTTLTVSS							
	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRAIISC**KASQSVSFAGTN**	40	LCDR1	KASQSVSFAGTNLMH	34	LCDR1	KASQSVSFAGTNLMH	34
		LMHWYQQRPGQQPKLLIY**RASNLEP**GVPARFSGSG		LCDR2	RASNLEP	35	LCDR2	RASNLEP	35
		SRTDFTLNIHPVEEDDATYYC**QQSREYPWT**FGGG		LCDR3	QQSREYPWT	36	LCDR3	QQSREYPWT	36
		TKLEIK							
3125	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFT**DYEMH**	49	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYEMH	47
		WVKQTPVHGLEWIG**AIDPETGGTAYNQRFKG**KAIL		HCDR2	DPETGG	42	HCDR2	AIDPETGGTAYNQRFKG	48
		TTDKSSITAYMELRSLTSEDSAVYYCTE**WNDGDY**W		HCDR3	WNDGDY	43	HCDR3	WNDGDY	43
		GQGTTLTVSS							
	VL	DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISC**KSSQSLIYSNGK**	50	LCDR1	KSSQSLIYSNGKTYLN	44	LCDR1	KSSQSLIYSNGKTYLN	44
		TYLNWFQQRPGQSPKRLMY**QVSKLDP**GIPDRFSGS		LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
		GSETDFTLKISRVEADLGLYYC**LQGTYYPYT**FGG		LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
		GTKLEIK							
3327	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYSFT**GYTMN**	59	HCDR1	GYSFTGY	51	HCDR1	GYFMN	57
		WVKQSHGKSLEWIG**RINPYNGDTFYNQKFKG**KATL		HCDR2	NPYNGD	52	HCDR2	RINPYNGDTFYNQKFKG	58
		TVDKSSSTAHMELRSLTSEDSAIYYCA**EGDGYYW**		HCDR3	EGDGYYWYFDV	53	HCDR3	EGDGYYWYFDV	53
		YFDVWGAGTTVTVSS							
	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC**RASESVDNYGIS**	60	LCDR1	RASESVDNYGISFMN	54	LCDR1	RASESVDNYGISFMN	54
		FMNWFQQKPGQPPKLLIY**AASNQGS**EVPARFSGSG		LCDR2	AASNQGS	55	LCDR2	AASNQGS	55
		SGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFC**QQSKEVPRT**FGGG		LCDR3	QQSKEVPRT	56	LCDR3	QQSKEVPRT	56
		TKLEIK							
3525	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFT**DHEMH**	66	HCDR1	GYTFTDH	61	HCDR1	DHEMH	64
		WVRQTPVHGLEWIG**VIDPETGGTTYNQKFKG**KATL		HCDR2	DPETGD	62	HCDR2	VIDPETGGTTYNQKFKG	65
		TADKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTE**WTGGDY**W		HCDR3	WTGGDY	63	HCDR3	WTGGDY	63
		GHGTTLTVSS							
	VL	DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISC**KSSQSLIYSNGK**	50	LCDR1	KSSQSLIYSNGKTYLN	44	LCDR1	KSSQSLIYSNGKTYLN	44
		TYLNWFQQRPGQSPKRLMY**QVSKLDP**GIPDRFSGS		LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
		GSETDFTLKISRVEADLGLYYC**LQGTYYPYT**FGG		LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
		GTKLEIK							
3530	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFT**DHEMH**	66	HCDR1	GYTFTDH	61	HCDR1	DHEMH	64

[0937]

		WVRQPVHGLEWIG**VIDPTGDTTYNQKFKG**RATL		HCDR2	DPDTGD	62	HCDR2	VIDPTGDTTYNQKFKG	65
		TADKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTR**WTGGDY**W		HCDR3	WTGGDY	63	HCDR3	WTGGDY	63
		GHGTTLTVSS							
	VL	DAVMTQTPLSLSVTIGQPASISC**KSSQSLIYSDGK**	70	LCDR1	KSSQSLIYSDGKTYLN	67	LCDR1	KSSQSLIYSDGKTYIN	67
		TYLNWFQQRPGQSPKRLM**IYVSKLDP**GIPDRFSGS		LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
		GSETDFTLKISRVEADLGVYYC**LQGTYYPYT**FGGS		LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
		GTKLEIK							
4035	VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSL**TIYDVH**	101	HCDR1	GFSLTIY	93	HCDR1	IYDVH	99
		WVRQSPGKGLEWLG**VIWSDGSTDYNAAFIS**RLSIS		HCDR2	WSDGS	94	HCDR2	VIWSDGSTDYNAAFIS	100
		KDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCAR**NWVDQAWF**		HCDR3	NWVDQAWFAY	95	HCDR3	NWVDQAWFAY	95
		AYWGQGTLVTVSA							
	VL	DIQMTQSPASLSASVGETITC**RASKNIYSYLA**W	102	LCDR1	RASKNIYSYLA	96	LCDR1	RASKNIYSYLA	96
		YQQKQGKSPQLLVY**NAKTLPE**GVPSRFSGSGSGTQ		LCDR2	NAKTLPE	97	LCDR2	NAKTLPE	97
		FSLKINSLQPEDFGSYYC**QHHYGTPLT**FGAGTKLE		LCDR3	QHHYGTPLT	98	LCDR3	QHHYGTPLT	98
		LK							
4035-062	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSL**TIDVH**	225	HCDR1	GFSLTIY	93	HCDR1	IYDVH	99
		WVRQPPGKGLEWIG**VIWSDGSTDYNPSLKS**RVTIS		HCDR2	WSDGS	94	HCDR2	VIWSDGSTDYNPSLKS	273
		KDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAR**NWVDQAWF**		HCDR3	NWVDQAWFAY	95	HCDR3	NWVDQAWFAY	95
		AYWGQGTLVTVSS							
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASKNIYSYLA**W	229	LCDR1	RASKNIYSYLA	96	LCDR1	RASKNIYSYLA	96
		YQQKPGKAPKLLVY**NAKTLPE**GVPSRFSGSGSGTD		LCDR2	NAKTLPE	97	LCDR2	NAKTLPE	97
		FTLTISSLQPEDFATYYC**QHHYGTPLT**FGQGTKLE		LCDR3	QHHYGTPLT	98	LCDR3	QHHYGTPLT	98
		IK							
3934	VH	QVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKAAGYIFT**DYTIN**	111	HCDR1	GYIFTDY	103	HCDR1	DYTIN	109
		WVKQSPGQGLEWIG**WIYPGSGNRKYNDKFKG**KATM		HCDR2	YPGSGN	104	HCDR2	WIYPGSGNRKYNDKFKG	110
		TADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVFCAR**ESNYVGY**		HCDR3	ESNYVGYYAMDY	105	HCDR3	ESNYVGYYAMDY	105
		YAMDYWGQGTSVTVSS							
	VL	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC**RSSQSVVNSNGN**	112	LCDR1	RSSQSVVNSNGNTYLE	106	LCDR1	RSSQSVVNSNGNTYLE	106
		TYLEWYLQKPGQSPNLLIY**KVSNRFS**GVPDRFSGS		LCDR2	KVSNRFS	107	LCDR2	KVSNRFS	107
		GSGTDFTLKISRVEADLGVYYC**FQGSHVPWT**FGG		LCDR3	FQGSHVPWT	108	LCDR3	FQGSHVPWT	108
		GTKLEIK							
3833	VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFT**NYWIG**	121	HCDR1	GYTFTNY	113	HCDR1	NYWIG	119
		WVKQRPGHGLEWIG**DIYPGGIGGGYTKYNEKFKG**K		HCDR2	YPGGIGGGY	114	HCDR2	DIYPGGIGGGYTKYNEK	120
		ATLTADTSSSTAYMQLGSLTSEDSAIYFCSR**SETG**						FKG	
		RAMDYWGQGTSVTVSS		HCDR3	SETGRAMDY	115	HCDR3	SETGRAMDY	115
	VL	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITC**KASQDINKYIA**W	122	LCDR1	KASQDINKYIA	116	LCDR1	KASQDINKYIA	116
		YQHKPGKGPRLLIH**YTSTLKP**GIPSRFSGSGSGRD		LCDR2	YTSTLKP	117	LCDR2	YTSTLKP	117
		YSFSISNLEPEDIATYYC**LQYDNLWT**FGGGTKLEI		LCDR3	LQYDNLNT	118	LCDR3	LQYDNLNT	118
		K							
3631	VH	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSF**TDYNIY**	131	HCDR1	GYSFTDY	123	HCDR1	DYNIY	129
		WVKQSHGKSLEWIG**YIDPSNGGPGYNQKFRG**KATL		HCDR2	DPSNGG	124	HCDR2	YIDPSNGGPGYNQKFRG	130
		TVDKSSSTAFIHLNSLTSEDSAVYYCAR**RDNYGSG**		HCDR3	RDNYGSGTMDY	125	HCDR3	RDNYGSGTMDY	125
		TMDYWGQGTSVTVSS							
	VL	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITC**KASQNVGTDVS**W	132	LCDR1	KASQNVGTDVS	126	LCDR1	KASQNVGTDVS	126

[0938]

		YQQKFGKSPKPIIY**WASNRFT**GVPDRFIGSGSGTD FTLTISNVQSEDLADYFC**EQYSIYPLT**FGAGTKLE LK	LCDR2	WASNRFT	127	LCDR2	WASNRFT	127
3732	VH	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFT**DNMY** WVKQSHGKSLEWIG**YIDPLNGGTGYNQKFKG**KATL TVDKSSSTAFLHLNSLTSEDSAVYYCAR**RDNYATG TMDY**WGQGTSVTVSS	LCDR3	EQYSIYPLT	128	LCDR3	EQYSIYPLT	128
	VL	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITC**KASKNVGTDVSW** YQQKPGKSPKPLIY**WASNRFT**GVPDRFTGSGSGTD FTLTINNVQSEDLADYFC**EQYSSYPLT**FGAGTKLE LK	HCDR1	GYSFTDD	133	HCDR1	DDNMY	138
			HCDR2	DPLNGG	134	HCDR2	YIDPLNGGTGYNQKFKG	139
			HCDR3	RDNYATGTMDY	135	HCDR3	RDNYATGTMDY	135
			LCDR1	KASKNVGTDVS	136	LCDR1	KASKNVGTDVS	136
			LCDR2	WASNRFT	127	LCDR2	WASNRFT	127
			LCDR3	EQYSSYPLT	137	LCDR3	EQYSSYPLT	137
4338	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFT**DYNMD** WVKQSHGKSLEWIG**NIYPINGTGYNQRFKN**KATL TVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYYCAR**DSNYVGW YFDV**WGAGTTVTVSS	LCDR1	GYTFTDY	151	HCDR1	GYTFTDY	151
			HCDR2	YPINGY	11	HCDR2	YPINGY	142
			HCDR3	DSNYVGWYFDV	143	HCDR3	DSNYVGWYFDV	143
	VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISC**RSSQSLVHSNGN TYLH**WYLQKPGQSPKLLIY**KVSNRFS**GVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC**SQSTHVPRT**FGG GTKLEIK	LCDR1	RSSQSLVHSNGNTYLH	144	LCDR1	RSSQSLVHSNGNTYLH	144
			LCDR2	KVSNRFS	107	LCDR2	KVSNRFS	107
			LCDR3	SQSTHVPRT	145	LCDR3	SQSTHVPRT	145
	VL	DIVLTQSPASITVSLGQRATFSC**RASKSVSTSGYS YMH**WYQQKPGQPPKLLIY**FTSDLEP**GVPARFTGSG SGTDFTLNIHPVEEEDRATYYC**QHSRELPYP**FGGG TKLEIK	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146
			LCDR2	FTSDLEP	147	LCDR2	FTSDLEP	147
			LCDR3	QHSRELPYP	148	LCDR3	QHSRELPYP	148
4540	VH	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFA**DYYIN** WVKQRPGQGLEWIG**WIFPGSGSTYYNEKFKG**KATL TVDKSSSTAYMLLSLTSEDSAVFCAR**GDSGRAM DY**WGQGTSVTVSS	LCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYIN	159
			HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYNEKFKG	160
			HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITC**KASQDINKYIA** YQHKPGKGPRLLIH**YTSTLQS**GIPSRFSGSGSGRD YSFSISNLEPEDNATYYC**LQYDNLLT**FGAGTKLEL K	LCDR1	KASQDINKYIA	116	LCDR1	KASQDINKYIA	116
			LCDR2	YTSTLQS	157	LCDR2	YTSTLQS	157
			LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4540-063	VH	QVQLVQSGAEIKKPGASVKVSCKASGYTFA**DYYMN** WVRQAPGQGLEWMG**WIFPGSGSTYYNQKFQG**RVTM TVDKSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR**GDSGRAM DY**WGQGTLVTVSS	LCDR1	GYTFADY	258	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYMN	276
			HCDR2	FPGSGS		HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYNQKFQG	277
			HCDR3	GDSGRAMDY		HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QASQDINKYLA** YQHKPGKAPKLLIH**YTSTLET**GVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYC**LQYDNLLT**FGGGTKVEI K	LCDR1	QASQDINKYLA	261	LCDR1	QASQDINKYLA	274	LCDR1	QASQDINKYLA	274
			LCDR2	YTSTLET		LCDR2	YTSTLET	275	LCDR2	YTSTLET	275
			LCDR3	LQYDNLLT		LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4540-033	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFA**DYYIN** WVRQAPGQGLEWM**GWIFPGSGSTYYAQKLQG**RVTM TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR**GDSGRAM DY**WGQGTLVTVSS	LCDR1	QASQDINKYLA	256	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYIN	159
			HCDR2	FPGSGS		HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYAQKLQG	278
			HCDR3	GDSGRAMDY		HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QASQDINKYLA**	LCDR1	QASQDINKYLA	261	LCDR1	QASQDINKYLA	274	LCDR1	QASQDINKYLA	274

[0939]

[0940]

		YQHKPGKAPKLLIH**YTSTLET**GVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYC**LQYDNLLT**FGGGTKVEI K			LCDR2	YTSTLET	275	LCDR2	YTSTLET	275
4237	VH	QAHLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSL**TDYDVH** WVRQSPGKGLEWLG**VIWNDGSTDYNTAFIS**RLTIS KDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCAR**NWYGGYWF AY**WGQGTLVTVSA	171		HCDR1	GFSLTDY	163	HCDR1	DYDVH	169
					HCDR2	WNDGS	164	HCDR2	VIWNDGSTDYNTAFIS	170
					HCDR3	NWYGGYWFAY	165	HCDR3	NWYGGYWFAY	165
	VL	DIQMTQSPASLSASAGETVTITC**RSSENIYSYLA**W YQQKQGKSPQLLVY**NANALAE**GVPSRFSGSGSGTQ FSLKINSLQPEDFGSYYC**QHHYGTPFT**FGSGTKLE IK	172		LCDR1	RSSENIYSYLA	166	LCDR1	RSSENIYSYLA	166
					LCDR2	NANALAE	167	LCDR2	NANALAE	167
					LCDR3	QHHYGTPFT	168	LCDR3	QHHYGTPFT	168
4439	VH	EIQLQQSGAELVKPGASVKISCKAS**DYSFTGYNMN** WVMQSHGKSLEWIG**NIHPYYGGTSFNQRFMG**KATL TADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCAR**ERSNFHA LDY**WGQGTSVTVSS	271		HCDR1	DYSFTGY	266	HCDR1	GYNMN	269
					HCDR2	HPYYGG	267	HCDR2	NIHPYYGGTSFNQRFMG	270
					HCDR3	ERSNFHALDY	268	HCDR3	ERSNFHALDY	268
	VL	DIVLTQSPASLTVSLGQRATFSC**RASKSVSTSGYS YMH**WYQQKPGQPPKLIY**FTSDLEP**GVPARFSGSG SGTDFTLNIHPVEEDDAATYC**QHSRELPYP**FGGG TKLEIK	272		LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146
					LCDR2	FTSDLEP	147	LCDR2	FTSDLEP	147
					LCDR3	QHSRELPYP	148	LCDR3	QHSRELPYP	148

표 2

예시적인 항체 분자의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)의 뉴클레오티드 서열

항체	쇄	뉴클레오티드 서열	서열 번호
2218	VH	GATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTGAAACCTTCTCAGTCTCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCACTGGC TACTCCATCACCAGTGGTTATTACTGGAACTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAAACTGGAATGGATGGGCTACATA AGCTACGATGGTTACAATAACTACAACCCATCTCTCAAAAATCGAATCTCCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAG TTTTTCCTGAAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAACTACTATGATTACGAGAC TGGTACTTCGGGTGTCTGGGGCACAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	71
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTATGTCTCTAGGGAAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGC GAAAGTGTCAGTATTATTGGTACTAATTCAATACATCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC TATCATGCATCCAACCTAGAAACTGGAGTCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGAACAGACTTCACCCTCACC ATTGATCCTGTGGAGGAAGATGATGTTGCAATCTATTACTGTCAGCAAAGTAGGAAGATTCCGTACACGTTCGGAGGG GGGACCAAGCTGGAAATAAAA	72
2419	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAAACCCGGGGCATCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGC TACACCTTCACGGACTATACTATACACTGGGTAAAGCAGAGGCTCTGGACAGGGTCTTGAGTGGATTGGATATTTAC CCTCTAAGAGGTATGTAAACTACAATGAGAAATTCAAGGACAAGGCCACACATTGACTGCGGACAAATCCTCCAGCACA GTCTATTTGGAGCTTGGTAGATTGACATCTAAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGACACGAGCCTACTATAGT AACGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	73
	VL	AACATTGTAATGACCCAATCTCCAGCTTCATTGGCTGTGTCTCTAGGTCAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGC GAGAGTGTTGATAATGATGGCATTAGATTTATGCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC TATCGTGCATCCAACCTAGAATCTGGGATCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCACT ATTAATCCTGTGGAGACTGATGATGTTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTAATAGGATCCGTACACGTTCGGAGGG GGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	74
2419-1305	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAAGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATAC CCATTGCGAGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCACACAAATCAATAAGCACC GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCA AAGCGTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	304
	VL	GACATAGTAATGACTCAGTCTCCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAAACAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC TACGTGCTTCCAATCGCGAGACTGSCATTCCTGSCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACGGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-1306	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATAC CCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCACACAAATCAATAAGCACC GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCA AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	304
	VL	GACATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC GAATCAGTGGAATAATGACGGCATTAGGTTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA	306

[0941]

		TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC	
		ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC	
		GGTACAAAAGTCGAGATCAAA	
2419-1310	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC	304
		TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGGATGGGGTGGATATAC	
		CCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAAGCACC	
		GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGGCACGACAGGGTGCATATTACTCA	
	VL	AACGGTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	
		GACATTGTGATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCGTGTCTCACTCTGGAGAACGCGCAACCATCAACTGCAAGTCCTCC	318
		CAAAGCGTTGACAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAGCAGAAACCCGGTCAACCTCCTAAGTTGCTCATT	
		TACCGAGCATCTACCCGCGAGTCAGGAGTACCTGATCGCTTTTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACTCTGACC	
		ATTAGTTCACTCCAGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTGCCAACAGTCAAATAAGACCCTTATACCTTCGGTGGG	
		GGTACCAAAGTAGAGATCAAA	
2419-0806	VH	GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGAAAGCCTGAAAATAAGTTGCAAAGCTAGTGGA	307
		TATACATTTACAGATTATACCATTCATTGGGTCCGGCAAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGATGGGGTGGATTTAT	
		CCCCTCCGAGGCTCAATAAATTATAGTCCTAGTTTTCAGGGCAGGTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTATTTCTACA	
		GTTTATTTGCAGTGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTCTGCGCTAGACATGGTGCATATTATTCA	
		AATGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCGTCACTGTGAGTTCC	
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC	306
		GAATCAGTGGATAAATGACGGCATTAGGTTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA	
		TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC	
		ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGSC	
		GGTACAAAAGTCGAGATCAAA	
2419-0205	VH	CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCATCAGTCAAGGTATCATGCAAAGCATCTGGC	308
		TATACATTTACAGATTACACCATTCACTGGGTGAGGCAAGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGGTGGATATAC	
		CCTCTCAGAGGCTCTATAAATTACGCTCAGAAATTTCAAGGGAGAGTTACAATTACTGTGTATAAAAGTACCAGCACT	
		GCTTATATGGAGCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTTTGTGCCCGGCATGGTGCCTATTATTCA	
		AATGCCTTCGATTATTGGGGCAGGGAACTTTGGTCACAGTTTCATCT	
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT	305
		GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC	
		TACCGTGCTTCCAATCGGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT	
		ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC	
		GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	
2419-0406	VH	CAAGTTCAACTTGTCCAAAGTGGGGCTGAAGTTAAAAAACCTGGATCATCAGTCAAGGTTTCATGCAAAGCCAGCGGT	309
		TACACATTTACAGACTATACAATACATTGGGTTCGACAGGCTCCCGGGCAAGGGCTCGAATGGATGGGATGGATTTAT	
		CCCCTCAGGGGCTCAATTTAACTATTGCTGAGAAATTTAAGGGTCGTGTAACACTCACCGCCGATAAATCCACCTCAACC	
		GTATATATGGAGCTTTCTTCTCGCTCTGAAGATACCGCGCGTCTATTTCTGCGCACGACGGGGCATACTATTCT	
	VL	AATGCTTTGACTACTGGGGACAAGGGACACTTGTGACCGTTAGTAGC	306
		GAAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA	

[0942]

[0943]

2419-0605	VH	TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGATCCTTACACATTTGGGGGC GGTACAAAAGTCGAGATCAAA CAGGTGCAGTTGGTCCAGAGCGGGGCAGAGGTTAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTAAAGGTATCCTGCAAGGCTTCTGGG	319
	VL	TACACTTCACAGATTACACTATTCATTGTGGGTGCGCCAAGCACCTGGTCAAGGCCTTGAATGGATGGGATGGATTTAC CCCTTGCGAGGGATATTTAATTATGCACAGAAGTTCCAGGGAAGGGTTACTCTTACCGCCGACAAGTCCACATCAACC GTTTACATGGAGCTTTCCTCTCAGGTCCGAAGACACTGCTGTATATTTCTGCGCTCGGCATGGGGCTTATTACAGC AACGCCTTCGATTACTGGGGTCAGGGTACATTGGTCACAGTGTCCAGT	305
2419-0805	VH	GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGSAAAGCCCTGAAATAAGTTGCAAAGCTAGTGGA TATACATTTACAGATTATACCATTCATTGGGTCCGGCAAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGATGGGGTGGATTTAT CCCCTCCGAGGCTCAATAAATTATAGTCCTAGTTTTCAGGGGCAGSTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTATTTCTACA GTTTATTTGCAGTGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTCTGCGCTAGACATGGTGCATATTATTCA	307
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT AATGCCTTCGACTATTGGGGCAGGGCACCCTTGTTACCGTGTCCAGC	305
2419-0105	VH	CAAGTGCAGTTGGTCCAGAGTGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCTGGTGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCATCTGGT TATACTTTCACTGACTACACAATTCATTGGGTCAGGCAGGCCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGATCTAT CCACTTAGAGGATCAACTATGCTCAAAAGTTCCAGGGTCGTGTTACAATGACCGCAGACAAAAGTATCTCAACT GTATACATGGAATTGTCCCGATTGAGGAGCGACACAGCCGTATATTATTGTGCCAGGCACGGAGCCTACTACAGT	310
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATTATGGAATTAGTTTTATGAATTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGCCCCAAGCTCCTGATC TACCGTGCTTCCAATCGGGAGACTGGCATTCCTGCAGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-1204	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGA TATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACAAGCAACCGGTCAAGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATAC CCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCCACT GTATATATGGAACTCTCTAGTTTTGCGCTCTGAAGACACCGCGGTGTACTTCTGTGCCAGGCACGGCGATACTATTCT	311
	VL	AATGCATTTGACTATTGGGGCGCAGGCACATTGGTAACAGTTAGTTCC	
		GAAATGTGAATGACCCAGAGCCCCGCCACCCTTAGTGTGTCCCCAGGCGAGAGGCCACTCTTTCTTGCCGGCAAGC GAATCGTAGACAACGATGGTATTAAGATTTTTTGCATTGGTATCAGCAAAAGCCAGGCCAGGCACCCCGGCTTCTCATC	312

2419-1210		311
	VH	TACAGAGCTAGCACCCTCGAAACTGGAATCCCCGCTCGTTTTTCAGGATCTGGTAGCGGAACAGAATTTACTTTGACA ATTAGTAGTTTGCAGTCAGAGACTTTGCTGTCTATTATTGCCAGCAGCTCTAATAAGATCCATACACCTTCGGCGGA GGGACCAAAGTAGAGATTAAA CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGA TATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACAAGCCACCAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATAC CCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCCACT
	VL	AATGCATTTGACTATTGGGGCAGGGCACATTGGTAACAGTTAGTTCC GACATTGTAATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCTGTCTCACTCGGAGAACGCGCCAACCATCAACTGCAAGTCCTCC CAAAGCGTTGACAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAGCAGAAACCGGGTCAACCTCCTAAGTTGCTCATT TACCGAGCATCTACCCGCGCAGTCAGGAGTACCTGATCGCTTTTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACTCTGACC ATTAGTTCACTCCAGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTACTGCCAACAGTCAAATAAAGACCCTTATACCTTCGGTGGG GGTACCAAAGTAGAGATCAAA
2419-1406		318
	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGATGGGGTGGATATAC CCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCGACACAAATCAATAAGCACC GTTTATATGGAACTCTCATCTCCAGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACACAGCGGTGCATATTACTCA AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC
	VL	306
		GAGATAGTTATTGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA TATCGTGCATCAACACGAGCAACGGATCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGATCCTTACACATTTGGGGC GGTACAAAAGTCGAGATCAAA
2419-1205		311
	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGA TATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACAAGCCACCAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATAC CCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCCACT GTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCGGTGTACTTCTGTGCCAGGCACGGGCGGATACTATTCT
	VL	305
		AATGCATTTGACTATTGGGGCAGGGCACATTGGTAACAGTTAGTTCC GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGACATCT GAGAGTGTTGATAATTGATGGAATACGTTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA
2419-0206		308
	VH	CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCATCAGTCAAGGTATCATGCAAAGCATCTGGC TATACATTTACAGATTACACATTCACTGGGTGAGGCAAGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGGTGGATAAC CCTCTCAGAGGCTCTATAAATTACGCTCAGAAATTTCAAGGGAGAGTTACAATTACTGCTGATAAAAGTACCAGCACT GCTTATATGGAGCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTTTGTGCCCGCATGGTGCTATATTCA AATGCCTTCGATTATTGGGGCAGGGAACTTTGGTCACAGTTTCATCT
	VL	306
		GAGATAGTTATTGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA

[0944]

		TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC	
		ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC	
		GGTACAAAAGTCGAGATCAAA	
2621	VH	GAGGTCCAGCTTCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTCAAGATGTCCTGCAAGACTTCTGGA	75
		TATACTTTCACAAGCTACGGTATAAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGATATATTTAT	
		ATTGGAAATGGTTATGCTGAGTACAATGAGAGGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACAAATCCTCCAGCACA	
		GCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAATCTATTTCTGTGCACTATACTATCCCTGGTTTACT	
	VL	TACTGGGGCCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA	
		GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCCTTTCTGCATCTGTGGGAGATTCTGTCACCATCACATGTCGAGCAAGT	76
		GAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAA	
		ACCTTAGCTGAAGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTG	
		CAGCCTGAAGATTTTGGGAATTATTACTGTCAACATCATTATGATACTCCGTTCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTG	
		GAAATAAAA	
2922	VH	CAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAGACTTCTGGC	77
		TACACCTTCACAAGCTACGATGTCTTCTGGGTGAAGCAGAGGCCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTAT	
		CCTAGAGATAGTACTAAATACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACA	
		GCATACATGGAGCTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAAAGAGGGGTATGATTATGAC	
	VL	AAGAGGGGCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	
		GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCATCATCTCCTGCAAGGCCAGC	78
		CAAAGTGTCAGTTTTGCTGGTACTAATTTAATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGGCAGCAACCCAAACTCCTCATC	
		TATCGTGCATCCAACCTAGAAGCTGGGGTTCCTACCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCAAT	
		ATCCATCCTGTGGAGGAAGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTAGGGAATATCCGTGGACGTTCGGTGGA	
		GGCACCAAGCTGGAAATCAAA	
3125	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTAGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGC	79
		TACACTTTTACTAGATATGAAATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTGAT	
		CCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAGGTTCAAGGGCAAGGCCATACTGACTACAGACAAATCCTCCATCACA	
		GCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGAATGATGGCGACTAC	
	VL	TGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	
		GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATTTCTTGCAAGTCAAGT	80
		CAGAGCCTCTTATACAGTAATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTTCAACAGAGGCCTGGCCAGTCTCCTCAAAGGCCTA	
		ATTTATCAGGTGTCCAAACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAAACACGATTTTACACTT	
		AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGACTTTATTACTGCTTGCAAGGTACATATTATCCGTACACGTTCGGA	
		GGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	
3327	VH	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGT	81
		TACTCCTTTACTGGCTACTTTATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGACGTATTAAT	
		CCTTACAATGGTGATACTTTCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAATCCTCTAGCACA	
		GCCCACATGGAGCTCCGGAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCACTCTATTATTGTGCAAGCGAAGGTGATGGTTACTAC	
	VL	TGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	
		GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACATCTCCTGCAGAGCCAGC	82
		GAAAGTGTTCATAATTATGGCATTAGTTTTATGAACTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC	

[0945]

3525	VH	TATGCTGCATCCAACCAAGGATCCGGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACGCCTCAAC ATCCATCCTATGGAGGAGATACTGCAATGTATTTCTGTCAGCAAAGTAAGAGGTTCCTCGGAGCGTTCGGTGGA GGCACCAAGCTGGAAATCAAA CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGC	83
	VL	TACACATTTACTGACATGAAATGCACTGGGTGAGACAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGAT CCTGACACTGGTGATACTACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACA GCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTTTTACTGTACACGGTGGACTGGGGGGGACTAC TGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	80
3530	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGC TACACATTTACTGACCATGAAATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGAT CCTGACACTGGTGATACTACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACA GCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTTTTACTGTACACGGTGGACTGGGGGGGACTAC TGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	83
4035	VH	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGT TTCTCATTAACCATCTATGATGTACACTGGGTTCGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGG AGTGATGGAAGCACAGACTATAATGCAGCTTTCATATCTAGACTGAGCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTT TTCTTTAAAATGAACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGTGCCAGAAATTGGGTCGACCACGGCCTGG TTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA	173
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAAACTATCACCATCACATGTCGAGCAAGT AAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAA ACCTTACCACAGAAGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATTGGTACTCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAA	174
4035-062	VH	CAGGTACAACTCCAGGAATCCGGGCCTGGGCTCGTCAAACCAAGCGAAACACTCTCTCACCTGCACCGTTTCTGGG TTTTCTCTACTATCAGCGTACATTGGGTAAGGCAAACCACCCGGGAGAGGGCTGGAGTGGATCGGTGTAATCTGG TCAGATGGAATCTACAGACTACAACCCATCCCTTAAAAGCAGGGTGACCATTTCTAAGGACACTTCCAAGAACCAAGTA TCCCTTAAATTGTCCTCTGTAACCGCAGCAGACACCGCAGTTTACTACTGCGCACGAAATTGGGTTGACCAAGCATGG TTTGCATATTGGGGACAGGGAACTCTTGTCACTGTCTCTTCA	299
	VL	GATATTCAAATGACCCAATCCCCCTCATCACTTTCAGCATCTGTCGGTGATCGGGTCACCATTACTTGCAGGCCAGT AAGAATATCTACAGCTACCTGGCTTGGTATCAGCAAAAACCTGGTAAGGCCCCTAAACTTCTCGTTTACAATGCTAAG	300

[0946]

3934	VH	ACCCTTCCCCGAGGGAGTTCCTTCCAGGTTTTCCGGGTAGCGGGAGTGGAACAGATTTCACCTTGACTATTTCTAGCTTG CAGCCCGAGGATTTCGCTACATACTACTGCCAGCATCACTATTGGAACCCCCCCTGACCTTCGGTCAGGGAACCAAGCTC GAGATCAAA	CAGGTCCAACTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTGCTGGC	175
	VL	TACATCTTCACTGACTATATAAACTGGGTGAAGCAGAGCCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTAT CCTGGAAGTGGTAATCGTAAATACAATGACAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACA GCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGATTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAGAGTAACTACGTGGGG	GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGT	176
	VL	TACTATGCTATTGGACTATTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	CAGAGCGTTGTAAATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAATCTCCTG ATCTACAAAGTTTCCAATCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGTTCAGTGGCAGTGGATCGGGGACAGATTTCACACTC AAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGTTTTCAAGGTTCACATGTTCCGTGGACGTTCGGT GGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	176
3833	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTGCTGGA TACACCTTCACAAACTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTAC CCTGGAGGTAATAGGAGGTGGTTATACTAAGTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCC TCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCGGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTTCTGTTCAAGATCGGAAACT	177
	VL	GGACGGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAGACAAAGTCACCATCACTTGCAAGGCAAGC CAAGACATTAATAAGTATATAGCTTGGTACCAACACAAGCCTGGAAAAGGTCCTAGGCTCCTCATACATTACACATCT ACATTAAAGCCAGGCATCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCCTTCAGCATCAGTCACCTG GAGCCTGAAGATATTGCAACTTATTATTGTCTACAGTATGATAATCTGAACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAA ATAAAA	178
3631	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGT TATTCATTCACTGACTACAACATGTACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGAT CCTTCCAATGGTGGTCCTGGCTACAACCAGAAGTTCAGGGGCAAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACA GCCTACCTGCATCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGGGACACAACTACGGCTCG	179
	VL	GGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGTAAGGCCAGT CAGAATGTGGGTACTGATGTATCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTACTGGGCATCA AACCGGTTCACTGGAGTCCCTGATCGCTTCATAGGTAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTG CAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCATCTATCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAA	180
3732	VH	GGAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCGTCAGTGAAGGTATCCTGCAAGGCTTCTGGT TACTCATTCACTGACAACATGTACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGAT CCTCTCAATGGTGGTACTGGCTACAACCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACA GCCTTCCTGCATCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGGGACACAACTACGGCACG	181
	VL	GGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGT GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGT AAGAATGTGGGTACTGATGTATCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTACTGGGCATCA	182

[0947]

		AACCGGGTTCACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAATGTG	
		CAGTCTGAAGACTTGGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCAGCTATCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTG	
		GAGCTCGAAA	
4338	VH	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGA	183
		TACACATTCACTGACTACAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTAT	
		CCTATCAATGGTTATACTGGCTACAACCAGAGGTTCAAGAACAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACA	
	VL	GCCTACATGGAACTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGCGCAAGAGATAGTAACTACGTTGGC	
		TGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	
		GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGT	184
		CAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTG	
		ATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACATTC	
		AAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACATGTTCCTCGGACGTTCGGT	
	VL	GGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	
		GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGGCAGAGGGCCACCTTCTCATGCAGGGCCAGC	185
		AAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC	
		TATTTTACATCCGACCTAGAACCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAAC	
		ATCCATCCTGTGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTTCCGTACCCCTTCGGAGGG	
		GGGACCAAGTTGGAAATAAAA	
4540	VH	caggtccagctacagcagtctggacctgagctggtgaagcctgggGcttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggc	186
		tacaccttcgctgactatataaactgggtgaagcagagccctggacagggacttgagtggattggatggatttttt	
		cctggaagtggtagtacttactacaatgagaagttcaagggcaaggccacacttactgtagacaaatcctccagcaca	
	VL	gcctacatgttgctcagcagcctgacctctgaggactctgcggtctatttctgtgcaagaggggactccggtaggct	
		atggactactgggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca	
		gacatccagatgacacagtctccatcctcactgtctgcatctctgggagGcaaagtcacacatcacttgcaagGcaagc	187
		caagacattaacaaatatatagcttggtaccaacacaagcctggaaaaggtcctaggctgctcatacattacacatct	
		acattacagtcaggcatcccatcaaggttcagtggaagtgggtctgggagaggattatttcctttcagcatcagcaacctg	
		gagcctgaagataatgcaacttattattgtctacagtatgataatcttctcacgttcggtgctgggaccaagctggag	
		ctgaaa	
4540-063	VH	CAAGTCCAGCTCGTACAGAGCGGGGCAGAGCTGAAGAAGCCTGGGGCCTCCGTCAAGGTCTCCTGTAAGGCTTCTGGT	301
		TACACATTTGCCGACTACTACATGAACTGGGTACGGCAAGCCCCAGGTCAAGGGCTGGAATGGATGGGATGGATTTT	
		CCAGGGAGCGGCAGCACTTACTACAACCAGAAATTTCAAGGTCGTGTCACAATGACCGTGGATAAAAGCAGCTCTACA	
		GCTTACATGGAGCTTTCCCGCTTGAGGTCCGATGATACTGCCGTATATTATTGTGCCCGTGGTGACTCAGGTAGGGCC	
	VL	ATGGACTATTGGGGACAGGGCACCCTCGTCACCGTCTCCAGC	
		GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCCTTGAGCGCATCAGTTGGCGACAGGGTCACCATAACTTGTCAGGCTAGT	302
		CAGGATATTAACAAGTACCTGGCTTGGTATCAACACAAGCCTGGAAAGGCCCCCAAATTCCTGATTCACTACACCTCT	
		ACATTGGAAACTGGCGTACCCAGTCGCTTTTCTGGGAGTGGAAGCGGAACTGATTTCACTTTCACTATATCCAGTCTT	
		CAGCCAGAAGATATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTACTTTCGGAGGAGGGACCAAAGTTGAA	
		ATCAAG	
4540-033	VH	CAGGTGCAGTTGGTCCAATCCGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCTGTTAAAGTTAGTTGCAAGGCATCAGGC	303
		TACACTTTCGGTGACTACATCAACTGGGTTAGACAGGCCCCCGGGCAGGGGTTGGAGTGGATGGGTTGGATTTTT	

[0948]

[0949]

CCAGGATCAGGTTCAACATATTACGCACAAAAACTGCAAGGTAGAGTAACCATGACAACTGATACTAGCACCTCCACA		
GCCTATATGGAACTCCGCTCTCTCAGGAGTGACGATACAGCCGTTTATTACTGCGCCCGTGGGGATTCAGGCCGTGCA		
ATGGATTACTGGGGTCAAGGGACCCTCGTCACCGTAAGTTCA		
GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCGTTGAGCGCATCAGTTGGCGACAGGGTCACCATAAACTTGTCAGGCTAGT	VL	302
CAGGATATTAACAAGTACCTGGCTTGGTATCAACACAAGCCTGGAAAGGCCCCCAAATTGCTGATTCACTACACCTCT		
ACATTGGAAACTGGCGTACCCAGTCGCTTTTCTGGGAGTGGAAGCGGAACTGATTTCACTTCACTATATCCAGTCTT		
CAGCCAGAAGATATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTACTTTCGGAGGAGGGACCAAAGTTGAA		
ATCAAG		
CAGGGCGCACCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGT	VH	188
TTCTCATTAACCGACTATGATGTACACTGGGTTCGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGG		
AATGATGGAAGCACAGACTATAATACAGCTTTCATATCTAGACTGACCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTT		
TTCTTTAAAATGAACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGTGCCAGAAATTGGTATGGTGGCTACTGG		
TTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA		
GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGCGGGAGAAACTGTCACCATCACATGTCGATCAAGT	VL	189
GAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTAGTCTATAATGCAAAT		
GCCTTAGCAGAAGGTGTGCCATCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGTCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTG		
CAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATGGTACTCCATTCACGTTCGGCTCGGGGACAAAGTTG		
GAAATAAAA		
GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGAT	VH	297
TACTCATTCACTGGCTACAACATGAACTGGGTGATGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTCAT		
CCTTACTATGGTGGTACTAGCTTCAATCAGAAGTTCATGGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCTTCCAGCACA		
GCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGAGAAGTAACTTCCAT		
GCTCTTGGACTACTGGGGTCAGGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA		
GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGGCAGAGGCCACCTTCTCATGCAGGGCCAGC	VL	298
AAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC		
TATTTTACATCCGACCTAGAACCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAAC		
ATCCATCCTGTGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTTCCGTACCCCTTCGGAGGG		
GGGACCAAGTTGGAAATAAAA		

표 5

예시적인 인간화 항-APRIL 항체의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)의 아미노산 서열을 다음과 같이 제공한다.

항체 쇄	아미노산 서열	서열 번호
>Hu_2218_VH01	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQF	190
>Hu_2218_VH02	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQF	191
>Hu_2218_VH03	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKSRVTISRDTSKNQF	192
>Hu_2218_VH04	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQF	193
>Hu_2218_VH05	QVQLQQWGAGLVKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISRDTSKNQF	194
>Hu_2218_VH06	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQF	195
>Hu_2218_VH07	QVQLQESGPGLVKPSETISLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISRDTSKNQF	196
>Hu_2218_VH08	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWSWIRKPPGKGLEYIGYVSYDGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNRF	197
>Hu_2218_VH09	QVQLQESGPGLMKPSETISLTCSVSGYSITSGYYWNWIRKPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKSRVTISRDTSKNRF	198
>Hu_2218_VH10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVASISYDGYNNYNPSVKGRITISRDDSKNTF	199
>Hu_2218_VH11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVAYISYDGYNNYNPSVKGRITISRDTSKNTF	200
>Hu_2218_VH12	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYSITSGYYWNWVRQAPGKGLEWVAYISYDGYNNYNPSVKGRFTISRDNSKNTL	201
>Hu_2218_VH01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGIPARFSGSGSGTDFTLTI	202
>Hu_2218_VL01	SSLEPEDFAVYYCLQSRKIPYTFGQGTKLEIK	202
>Hu_2218_VL02	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIGTNSIHWYQQKPGQPPKLLIYHASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTI	203
>Hu_2218_VL03	NFVEANDTANYYCLQSRKIPYTFGGGTKLEIK	203
>Hu_2218_VL04	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIGTNSLHWYQQKPGQAPRLLIYHASQSISGIPARFSGSGSGTEFTLTI	204
>Hu_2218_VL05	SSLQSEDFAVYYCQQSRKIPYTFGGGTKVEIK	204
>Hu_2218_VL06	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGIPARFSGSGSRTEFTLTI	205
>Hu_2218_VL07	SSLQSEDFAVYYCLQSRKIPYTFGGGTKVEIK	205
>Hu_2218_VL08	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIGTNSMNWYQQKPGKAPKLLIYHASYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTI	206
>Hu_2218_VL09	SSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	206
>Hu_2218_VL06	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTI	207

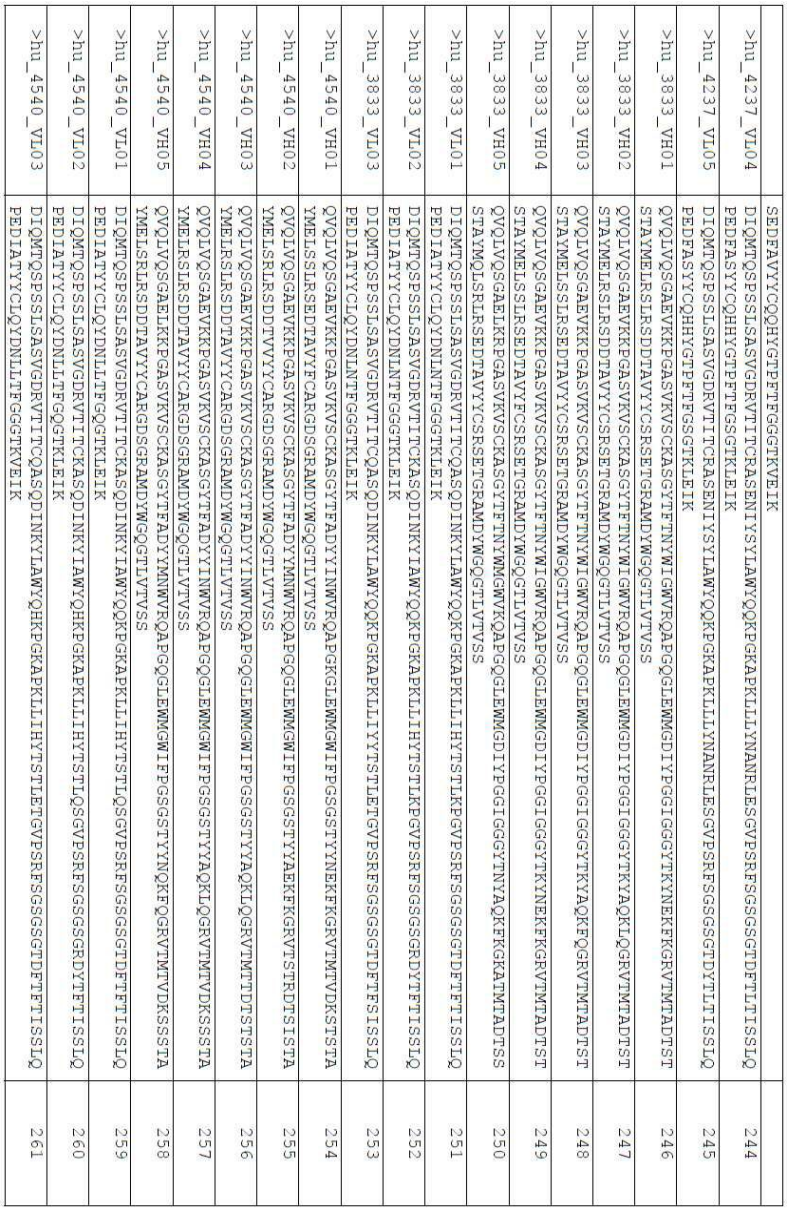
[0950]

	SSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	
>Hu_2218_VL07	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTFTI	208
	SSLQPEDIATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	
>Hu_2419_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYNEKFKDRVTSTRDTSISTA	209
	YMELSLRSDDTVYYCARHGAYSNAFDYWGQGTLVTVSS	
>Hu_2419_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRIYPLRGSTNYAQKFQGRVTSTRDTSISTA	210
	YMELSLRSDDTVYYCARHGAYSNAFDYWGQGTLVTVSS	
>Hu_2419_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYNEKFKDRVTMTADTSSSTA	211
	YMELSLRSDDTVYYCARHGAYSNAFDYWGQGTLVTVSS	
>Hu_2419_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEASGYTFTDYTIHWVRQAPGKGLEWMGWIYPLRGSINYNEKFKDRVTMTADTSTDTA	212
	YMELSLRSKDTAVYYCARHGAYSNAFDYWGQGTLVTVSS	
>Hu_2419_VH05	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMYWVKQAPGQGLEWIGEIYPLRGSINFNEKFKSKATLTVDKSASTA	213
	YMELSLRSEDTAVYYCARHGAYSNAFDYWGQGTLVTVSS	
>Hu_2419_VH06	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMHWVKQAPGQGLEWIGEIYPLRGSINFNEKFKSKATLTVDKSASTA	214
	YMELSLRSEDTAVYYCARHGAYSNAFDYWGQGTLVTVSS	
>Hu_2419_VL01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGIPARFSGSGPGTDFTLTI	215
	SSLEEDFAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK	
>Hu_2419_VL02	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGIPARFSGSGPGTDFTLTI	216
	SSLEEDVAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK	
>Hu_2419_VL03	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTI	217
	SSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	
>Hu_2419_VL04	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTI	218
	NSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVELK	
>Hu_2419_VL05	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTI	219
	SSVEEEDFATYYCQHSWEIPPTFGGGTKLEIK	
>Hu_4035_VH01	LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	220
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDYNAAFISRFTISKDNSKNTLY	
>Hu_4035_VH02	LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	221
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDYNAAFISRFTISKDNSKNTLY	
>Hu_4035_VH03	LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	222
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDYADSVKGRFTISKDNSKNTLY	
>Hu_4035_VH04	LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	223
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDYADSVKGRFTISKDNSKNTVY	
>Hu_4035_VH05	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNAAFISRVTISVDTSKNQFS	224
	LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	
>Hu_4035_VH06	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQVS	225
	LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	
>Hu_4035_VH07	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGDSITITDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWSDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNRFS	226
	LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	
>Hu_4035_VH07	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTITDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDNSKNQFS	227

[0951]

>hu_4035_VH09	IKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	262
>hu_4035_VH10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQVS IKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	263
>hu_4035_VH11	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQFS IKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	264
>hu_4035_VH12	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS IKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	265
>hu_4035_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLPEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	228
>hu_4035_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLPEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	229
>hu_4035_VL03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE PEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	230
>hu_4035_VL04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLVYNAKTLPEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE PEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	231
>hu_4035_VL05	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQ SEDFAVYYCQHHYGTPLTFGGGTKVEIK	232
>hu_4035_VL06	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK	233
>hu_4035_VL07	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK	234
>hu_4237_VH01	QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGFSLTDYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWNDGSTDYNPSIISRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	235
>hu_4237_VH02	QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGSITDYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWNDGSTDYNPSIISRVTISVDNSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	236
>hu_4237_VH03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSTDYATSVIGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	237
>hu_4237_VH04	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVGVIWNDGSTDYATSVIGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	238
>hu_4237_VH05	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGGSITDYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWNDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNRFS LKLNSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	239
>hu_4237_VH06	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLTDYDVHWIRQPPGKALEWLAVIWNDGSTDYSPSLKSRLTITKDTSKNQVV LTMTNMDPVDTATYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	240
>hu_4237_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPSRFSGSGSGVTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK	241
>hu_4237_VL02	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPSRFSGSGSVTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK	242
>hu_4237_VL03	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNANASAEGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQ	243

[0952]



>hu_4237_VL04	SEDFAVYYCQQHYGTPFTFGGGTKVEIK	
>hu_4237_VL05	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLLYNANRLESGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQ	244
>hu_3833_VH01	PEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK	
>hu_3833_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYAQKLQGRVTMTRDTST	245
>hu_3833_VH03	STAYMELSSLRSDDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	
>hu_3833_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYAQKLQGRVTMTRDTST	246
>hu_3833_VH05	STAYMELSSLRSEDTAVYFCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	
>hu_3833_VL01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYAQKLQGRVTMTRDTST	247
>hu_3833_VL02	STAYMELSSLRSEDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	
>hu_3833_VL03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYAQKLQGRVTMTRDTST	248
>hu_4540_VH01	STAYMELSSLRSEDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	
>hu_4540_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYAEKFKGRVTSTRDTSISTA	249
>hu_4540_VH03	YMELSSLRSDDTVVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	
>hu_4540_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYAQKLQGRVTMTVDKSSSTA	250
>hu_4540_VH05	YMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	
>hu_4540_VL01	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYNQKFQGRVTMTVDKSSSTA	251
>hu_4540_VL02	YMELSRLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	
>hu_4540_VL03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ	252
	PEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ	253
	PEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLETGVPSRFSGSGSGTDFTFSISSLQ	254
	PEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ	255
	PEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ	256
	PEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSRFSGSGSGRDYTFTISSLQ	257
	PEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ	258
	PEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ	259
	PEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ	260
	PEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ	261
	PEDIATYYCLQYDNLLTFGGGTKVEIK	

[0953]

[0954] 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어, CDR의 카밧 또는 코티아 정의를 사용하는 표 1 또는 5(예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나)에서, 본원에 기재된 항체 분자의 VH 영역의 1, 2, 또는 3개의 CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어, CDR의 카밧 또는 코티아 정의를 사용하는 표 1 또는 5(예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나)에서, 본원에 기재된 항체 분자의 VL 영역의 1, 2, 또는 3개의 CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어, CDR의 카밧 또는 코티아 정의를 사용하는 표 1 또는 5(예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나)에서, 본원에 기재된 항체 분자의 VH 영역의 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 CDR 및/또는 VL 영역의 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 CDR을 포함한다.

[0955] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 1, 2, 또는 3개의 VH CDR을 포함한다. 한 실시양태에서,

항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 1, 2, 또는 3개의 VL CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 표 1 또는 5에 기재된 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 VH CDR 및/또는 하나 이상(예를 들어, 2 또는 3개)의 VL CDR을 포함한다.

[0956] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 항체 분자(예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나)의 VH 영역의 1, 2, 3, 또는 4개의 프레임워크를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 항체 분자(예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나)의 VL 영역의 1, 2, 3, 또는 4개의 프레임워크를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 항체 분자(예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나)의 VH 영역의 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 또는 4개)의 프레임워크 및/또는 VL 영역의 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 또는 4개)의 프레임워크를 포함한다.

[0957] 한 실시양태에서, 항체 분자는 본원에서, 예를 들어, 표 1 또는 5에 기재된 항체 분자(예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나)의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 본원에서, 예를 들어, 표 1 또는 5에 기재된 항체 분자(예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나)의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 본원에서, 예를 들어, 표 1 또는 5에 기재된 항체 분자(예를 들어, 단클론 항체 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 또는 4237 중 어느 하나)의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0958] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 아미노산 서열, 또는 이와 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 아미노산 서열, 또는 이와 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 아미노산 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 아미노산 서열)을 갖는 중쇄 가변 영역 및 표 1 또는 5에 기재된 아미노산 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 아미노산 서열)을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0959] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 2에 기재된 뉴클레오티드 서열, 또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 2에 기재된 뉴클레오티드 서열, 또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 2에 기재된 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 중쇄 가변 영역 및 표 2에 기재된 뉴클레오티드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열)에 의해 코딩되는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0960] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 불변 영역을 더 포함한다. 한 실시양태에서, 중쇄 불변 영역은 IgG1 불변 영역, 예를 들어, 서열 번호 320-322 중 어느 하나, 또는 이의 기능적 부분이다. 또 다른 실시양태에서, 중쇄 불변 영역은 IgG2 불변 영역, 예를 들어, 서열 번호 323-326 중 어느 하나, 또는 이의 기능적 부분이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 불변 영역을 더 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 불변 영역 및 경쇄 불변 영역을 더 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 5에 기재된 항체 분자의 중쇄 불변 영역, 경쇄 불변 영역, 및 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 불변 영

역, 경쇄 불변 영역, 및 표 1 또는 5에 기재된 항체 분자의 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR을 포함하는 가변 영역을 포함한다.

[0961] 예시적인 중쇄 불변 영역은 하기에 기재한다.

예시적인 IgG1 불변 영역

>IGHG1*01
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (서열 번호 320)

>IGHG1*03
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (서열 번호 321)

>IGHG1*04
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (서열 번호 322)

[0962]

예시적인 IgG2 불변 영역

>IGHG2*01
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI
EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (서열 번호 323)

>IGHG2*02
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
TSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI
EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (서열 번호 324)

>IGHG2*04
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI
EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (서열 번호 325)

>IGHG2*06
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI
EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (서열 번호 326)

[0963]

[0964] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0965] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 서열 번호 11의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 서열 번호 12의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 서열 번호 13의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 또는

[0966] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하

나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 서열 번호 280의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 285의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 16의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0967] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0968] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)로서 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

[0969] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)로서 서열 번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역

[0970] 을 포함한다.

[0971] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0972] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 서열 번호 17의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 282의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 서열 번호 13의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 또는

[0973] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 서열 번호 280의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 285의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 16의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0974] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0975] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 282의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

[0976] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서 서열 번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0977] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 296의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 296의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0978] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 313의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 서열 번호 306의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 서열 번호 313의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VH 및 서열 번호 306의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VL을 포함한다.

[0979] 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgG2의 중쇄 불변 영역, 예를 들어 서열 번호 323-326 중 어느 하나를 더 포함한다.

[0980] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0981] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 서열 번호 11의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 12의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 서열 번호 13의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 또는

[0982] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 서열 번호 280의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 285의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 16의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0983] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0984] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

[0985] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서 서열 번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0986] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0987] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 서열 번호 17의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 282의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 서열 번호 13의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 또는

[0988] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 서열 번호 280의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 285의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 16의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0989] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0990] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 282의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

[0991] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서 서열 번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0992] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 289의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호

289의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0993] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 308의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 서열 번호 305의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 서열 번호 308의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VH 및 서열 번호 306의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VL을 포함한다.

[0994] 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgG2의 중쇄 불변 영역, 예를 들어 서열 번호 323-326 중 어느 하나를 더 포함한다.

[0995] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0996] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 서열 번호 11의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 12의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 서열 번호 13의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 또는

[0997] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 서열 번호 280의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 281의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 16의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[0998] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[0999] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

[1000] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서 서열 번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 281의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[1001] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[1002] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 서열 번호 17의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 282의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 서열 번호 13의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 또는

[1003] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 서열 번호 280의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 281의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 16의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[1004] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[1005] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)로서 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 282의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

[1006] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서 서열 번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 281의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[1007] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 289의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 284의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 289의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 284의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[1008] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 308의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 서열 번호 305의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 서열 번호 308의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VH 및 서열 번호 305의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VL을 포함한다.

[1009] 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgG2의 중쇄 불변 영역, 예를 들어 서열 번호 323-326 중 어느 하나를 더 포함한다.

[1010] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[1011] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 서열 번호 93의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 94의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 서열 번호 95의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 또는

[1012] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 서열 번호 96의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 97의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 98의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[1013] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[1014] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

[1015] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 97의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[1016] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[1017] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역: 서열 번호 99의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 273의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 서열 번호 95의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 또는

[1018] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)으로서, 하기 중 하나, 둘, 또는 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역: 서열 번호 96의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 97의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 98의 아미노산 서열과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3.

[1019] 한 실시양태에서, 항체 분자는

[1020] (i) 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)으로서 서열 번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열 번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

[1021] (ii) 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하는 중쇄 가변 영역(VL)으로서 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열 번호 97의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 서열 번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[1022] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[1023] 한 실시양태에서, 항체 분자는 서열 번호 299의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VH를 포함한다. 한 실시양태에서, 서열 번호 300의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VL을 포함한다. 한 실시양태에서, 서열 번호 299의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VH 및 서열 번호 300의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩되는 VL을 포함한다.

[1024] 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgG1의 중쇄 불변 영역, 예를 들어 서열 번호 320-322 중 어느 하나를 더 포함한다.

[1025] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자는 하기 특성 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5가지, 또는 모두)를 갖는다: (a) 인간화 항체 분자이거나; (b) ELISA에 의해 결정되는 바와 같이, 60 pM 이하의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나; (c) 예를 들어, 시험관 내에서, 0.5 nM 이하의 IC_{50}으로, 인간 TACI에 대한 APRIL의 결합을 억제하거나; (d) 예를 들어, 시험관 내에서, 0.6 nM 이하의 IC_{50}으로, 인간 APRIL의 BCMI와의 결합을 억제하거나; (e) IgG2κ이거나; (f) 보체 활성화를 감소시키도록 조작된 Fc 영역을 갖는다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 항체 분자 2419-1406, 2419-0205, 또는 2419-0206 중 어느 하나의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5개, 또는 모든) CDR, 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘 다, 또는 중쇄 또는 경쇄 중 하나 또는 둘 다를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 신장에서의 질환, 예를 들어, IgA 신장병증의 치료에 사용하기에 적합하다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 암, 예를 들어, 다발성 골수종의 치료에 사용하기에 적합하다.

[1026] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자는 하기 특성 중 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5가지, 또는 모두)를 갖는다: (a) 인간화 항체 분자이거나; (b) ELISA에 의해 결정되는 바와 같이, 50 pM 이하의 EC_{50}으로 인간 APRIL에 결합하거나; (c) 예를 들어, 시험관 내에서, 0.3 nM 이하의 IC_{50}으로, 인간 TACI에 대한 APRIL의 결합을 억제하거나; (d) 예를 들어, 시험관 내에서, 0.2 nM 이하의 IC_{50}으로, 인간 APRIL의 BCMI와의 결합을 억제하거나; (e) IgG1κ이거나; (f) 더 높은 BCMA 중화 활성, 예를 들어 0.1 nM 이하의 IC_{50}을 갖는다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 항체 분자 4035-062의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5개, 또는 모든) CDR, 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역 중 하나 또는 둘 다, 또는 중쇄 또는 경쇄 중 하나 또는 둘 다를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 암 또는 자가면역 질환의 치료에 사용하기에 적합하다.

[1027] 본원에 기재된 항체 분자는 여러 유리한 특징을 가질 수 있다. 예를 들어, 항체 분자를 사용하여 APRIL과 관련된 질환, 예를 들어, 본원에 기재된 질환, 예를 들어, IgA 신장병증을 효과적으로 치료할 수 있다.

[1028] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL 및 마우스 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL에 결합하거나, 실질적으로 결합할 수 있지만, 마우스 APRIL에는 결합하거나,

실질적으로 결합할 수 없다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 높은 친화도, 예를 들어 약 100 nM 미만, 전형적으로 약 10 nM 미만, 더 전형적으로 약 10-0.001 nM, 약 10-0.01 nM, 약 5-0.01 nM, 약 3-0.05 nM, 약 1-0.1 nM 보다 강한, 예를 들어 약 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 또는 0.001 nM의 해리 상수(K_D)로 APRIL에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1×10^{-4}, 5×10^{-5}, 또는 1×10^{-5} s^{-1}보다 느린 K_{off}로 APRIL에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1×10^{4}, 5×10^{4}, 1×10^{5}, 또는 5×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$보다 빠른 K_{on}으로 APRIL에 결합한다.

[1029] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 TACI에 대한 APRIL의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 TACI에 대한 APRIL의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 BCMA에 대한 APRIL의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL의 TACI 및 BCMA와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 TACI에 대한 APRIL의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제할 수 있지만, 인간 BCMA에 대한 APRIL의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제할 수 없다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 BCMA에 대한 APRIL의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제할 수 있지만, 인간 TACI에 대한 APRIL의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제할 수 없다.

[1030] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL의 인간 TACI와의 결합을 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이(예를, 들어 무항체 대조군에 대해 정규화됨), 50% 이상, 예를 들어, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 억제한다.

[1031] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이(예를 들어, 무항체 대조군에 대해 정규화됨), 30% 이상, 예를 들어, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 억제한다.

[1032] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 실질적으로 억제하지 못한다. 예를 들어, 인간 APRIL의 인간 BCMA와의 결합을 본원에 기재된 방법에 의해 결정되는 바와 같이(예를 들어, 무항체 대조군에 대해 정규화됨), 10% 미만으로 억제한다.

[1033] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL 상의 선형 또는 입체구조적 에피토프에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL과 마우스 APRIL 사이에 보존된 에피토프에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 본원에 기재된 에피토프에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 제2 항체 분자(예를 들어, 표 1 또는 5에 기재된 단클론 항체)와 APRIL 상의 동일하거나, 유사하거나, 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL에 대한 결합에 대해 제2 항체 분자(예를 들어, 표 1 또는 5에 기재된 단클론 항체)와 경쟁한다.

[1034] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3에 정의된 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 3의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 단량체로부터의 APRIL 잔기, 예를 들어, 표 3에 나타낸 단량체 A 및 단량체 B로부터의 하나 이상의 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[1035] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 4에 정의된 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 4의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 4의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 C-D 루프(예를 들어, β-시트 C와 D를 연결하는 루프), G-H 루프(예를 들어, β-시트 G와 H를 연결하는 루프), 또는 둘 다의 하나 이상의 APRIL 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[1036] 한 실시양태에서, 항체 분자는 위치 105-114의 인간 APRIL의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

개, 또는 모든) 잔기 및/또는 위치 96-105의 마우스 APRIL의 하나 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 모든) 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[1037] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7에 정의된 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[1038] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8에 정의된 APRIL의 영역 내 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상의 잔기에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 8의 인간 APRIL 잔기의 모두를 포함하거나 이로 이루어진 에피토프에 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 실질적으로 결합한다.

[1039] 한 실시양태에서, 에피토프는 입체구조적 에피토프이다.

[1040] 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간 APRIL의 Asp129, Arg233, 또는 His203 중 하나, 둘, 또는 모두에 결합하지 않거나, 실질적으로 결합하지 않는다.

[1041] 한 실시양태에서, 항체 분자의 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)과의 결합은 TACI(예를 들어, 인간 TACI)의 CRD2 도메인의 APRIL(예를 들어, 인간 APRIL)과의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 또 다른 실시양태에서, APRIL에 대한 항체 분자의 결합은인간 TACI의 표 3의 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 4의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 7의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자의 인간 APRIL과의 결합은 인간 TACI의 표 8의 인간 APRIL 잔기 중 하나 이상, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 모두와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다.

[1042] **동물 모델**

[1043] 본원에서 기재된 항원은 예를 들어, 다양한 동물 모델을 사용하여 생체 내에서 평가될 수 있다. 예를 들어, 동물 모델을 사용하여 APRIL 억제 및/또는 본원에 기재된 질환, 예를 들어, IgA 신장병증의 치료 또는 예방에 있어 본원에 기재된 항체 분자의 효능을 시험할 수 있다. 또한, 동물 모델을 사용하여, 예를 들어 부작용을 조사하고, 원 위치(*in situ*)에서의 항체 분자의 농도를 측정하고, APRIL 기능과 본원에 기재된 질환(예를 들어, IgA 신장병증) 사이의 상관관계를 입증할 수 있다.

[1044] 본원에 기재된 항체 분자를 평가하는 데 사용될 수 있는 IgA 신장병증의 예시적인 동물 모델은 자발적인 IgA 신염의 ddY 마우스 모델(Imai *et al. Kidney Int.* 1985; 27(5):756-761); 유발(inciting) 항원으로서 불활성 단백질 또는 일반적인 바이러스성 병원균을 이용하는 마우스 모델(Emancipator *et al. Curr. Protoc. Immunol.* 2001 May; Chapter 15: Unit 15.11), 비감염성 단백질 항원에 의한 랫트 모델(Emancipator et al. *Curr. Protoc. Immunol.* 2001 May; Chapter 15: Unit 15.11); IgA 면역 복합체 관련 신장병증의 만성 마우스 모델(Montinaro *et al. Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10(11):2035-2042); 인간 사구체신염의 모델로서 Gne M712T 마우스(Kakani *et al. Am. J. Pathol.* 2012; 180(4):1431-1440); MBP-20-펩티드 융합 단백질을 이용한 마우스 IgA 신장병증 모델(Zhang *et al. Anat. Rec. (Hoboken).* 2010; 293(10):1729-1737); 및 IgA 면역 복합체 신염의 마우스 모델(Rifai *et al. J Exp Med.* 1979; 150(5):1161-1173)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. IgA 신장병증의 다른 동물 모델은 예를 들어, 문헌[Tomino *et al. J. Nephrol.* 2008; 21(4):463-467; Endo *Ren. Fail.* 1997; 19(3):347-371; 및 Rifai *Kidney Int.* 1987; 31(1):1-7]에 기재되어있다.

[1045] 본원에 기재된 다른 질환의 예시적인 동물 모델도 당 업계에 공지되어있다. 본원에 기재된 항원을 평가하는 데 사용될 수 있는 예시적인 유형의 동물은 마우스, 랫트, 토끼, 기니아피그 및 원숭이를 포함 하나 이에 제한되지

는 않는다.

[1046] **약학 조성물 및 키트**

[1047] 일부 측면에서, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제제화되는 본원에 기재된 항체 분자(예를 들어, 본원에 기재된 인간화 항체 분자)를 포함하는 조성물, 예를 들어 약학적으로 허용 가능한 조성물을 제공한다.

[1048] 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 생리학적으로 적합한 모든 용매, 분산 매질, 등장액 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 담체는 정맥 내, 근육 내, 피하, 비경구, 직장, 척추 또는 표피 투여(예를 들어, 주사 또는 주입에 의해)에 적합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물 중 항체 분자의 약 5% 미만, 약 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만이 응집체로서 존재한다. 다른 실시 양태에서, 약학 조성물 중의 항원 분자의 적어도 약 95%, 예를 들어 적어도 약 96%, 97%, 98%, 98.5%, 99%, 99.5%, 99.8% 이상이 단량체로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 응집체 또는 단량체의 수준은 크로마토그래피, 예를 들어 고성능 크기 배제 크로마토 그래피(HP-SEC: high performance size exclusion chromatography)에 의해 결정된다.

[1049] 본원에 개시된 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 액체, 반고체 및 고체 제형, 예를 들어, 액체 용액(예를 들어, 주사액 및 주입액), 분산액 또는 현탁액, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 적합한 형태는 의도하는 투여 방식 및 치료 용도에 따라 결정된다. 전형적으로 적합한 조성물은 주사액 또는 주입액의 형태이다. 적합한 한 가지 투여 방식은 비경구(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내, 근육 내)이다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 정맥 내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 항체는 근육 내 또는 피하 주사에 의해 투여된다.

[1050] 본원에서 사용되는 용어 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여"는 일반적으로 주사에 의한 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 제한 없이, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 경막 내, 관절낭 내, 안와 내, 심장 내, 진피 내, 복강 내, 경기관, 피하, 표피 하, 관절 내, 피막 하, 지주막 하, 척수강 내, 경막 외 및 흉골 내 주사 및 주입을 포함한다.

[1051] 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건하에서 무균이면서 안정해야 한다. 조성물은 용액, 마이크로 에멀젼, 분산액, 리포솜 또는 높은 항체 농도에 적합한 다른 규칙적인 구조로서 제제화될 수 있다. 멸균 주사액은 적절한 용매 중에 필요량의 활성 화합물(즉, 항체 또는 항체 일부분)을 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 하나 또는 조합물과 혼합하고 이어서 여과 살균하여 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것들 중 필요한 다른 성분을 함유하는 무균 비히클에 혼입시켜 제조한다. 멸균 주사액의 제조를 위한 멸균 분말일 경우, 바람직한 제조 방법은 활성 성분 + 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 이들의 사전에 멸균 여과된 용액으로부터 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다. 용액의 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제의 사용, 분산액일 경우에 요구되는 입자 크기의 유지 및 계면 활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 주사 가능한 조성물의 지연 흡수는 조성물에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 포함시킴으로써 유발할 수 있다.

[1052] 본원에 기재된 항체 분자는 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 당 업계에 여러 가지가 공지되어있으며, 많은 치료, 예방, 또는 진단 용도를 위해, 투여의 적합한 경로/방식은 정맥 내 주사 또는 주입이다. 예를 들어, 항체 분자는 약 1 내지 100 mg/m^2, 바람직하게 약 5 내지 50 mg/m^2, 약 7 내지 25 mg/m^2, 더 바람직하게는, 약 10 mg/m^2의 용량에 도달하도록 10mg/min 미만; 바람직하게는 5 mg/min 이하의 속도로 정맥 내 주입에 의해 투여될 수 있다. 당업자가 아는 바와 같이, 투여의 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라 달라질 것이다. 특정 실시양태에서, 활성 화합물은 이식편, 경피 패치 및 미세 캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제제와 같이 신속한 방출로부터 화합물을 보호할 담체와 함께 제조될 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리산 무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체 적합성 중합체가 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조를 위한 많은 방법은 특허가 있거나 일반적으로 당업자에게 공지되어있다. 예를 들어, 문헌[*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]을 참조한다.

[1053] 특정 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어 불활성 희석제 또는 소화 흡수될 수 있는 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있다. 항체 분자(및, 원한다면, 다른 성분들)는 또한 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐에 봉입되거나, 정제로 압축되거나, 피험체의 음식에 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료 투여일 경우, 항체 분자는 부형제와 혼합될 수 있고 섭취 가능한 정제, 협측 정제, 트로키제, 캡슐, 엘릭시르제, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될

수 있다. 비경구 투여 이외로 항체 분자를 투여하기 위해서는, 화합물을 이의 불활성화를 방지하기 위한 물질로 코팅하거나 그와 함께 투여할 필요가 있을 수 있다. 치료, 예방 또는 진단 조성물은 또한 의료 장치와 함께 투여될 수 있으며, 몇몇은 당 업계에 공지되어있다.

[1054] 용량 용법은 원하는 반응(예를 들어, 치료, 예방 또는 진단 반응)을 제공하기 위해 조정된다. 예를 들어, 단일 볼러스를 투여할 수 있으며, 여러 분할 용량을 시간에 걸쳐 투여할 수 있거나, 치료 상황의 위급성에 의해 나타나는 바에 따라 용량을 비례적으로 감소시키거나 증가시킬 수 있다. 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 비경구 조성물을 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 투여 단위 형태는 치료받는 피험체에게 단일 투여량으로서 적합한, 물리적으로 분리된 단위를 의미한다; 각 단위는 요구되는 약학적 담체와 함께 원하는 치료 효과를 가져 오도록 계산된 예정량의 활성 화합물을 함유한다. 투여 단위 형태에 대해 상세한 사항은 (a) 항체 분자의 고유한 특성 및 달성될 구체적인 치료, 예방 또는 진단 효과, 및 (b) 개인의 감수성의 치료를 위해 이러한 항체 분자를 합성하는 기술에 내재하는 한계에 의해 좌우되고 직접 결정된다.

[1055] 항체 분자의 치료, 예방, 또는 진단 유효량의 예시적이고 비제한적인 범위는 약 0.1-50 mg/kg(피험체의 체중), 예를 들어, 약 0.1-30 mg/kg, 예를 들어, 약 1-30, 1-15, 1-10, 1-5, 5-10, 또는 1-3 mg/kg, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 또는 50 mg/kg이다. 항체 분자는 약 1 내지 100 mg/m^2, 바람직하게 약 5 내지 50 mg/m^2, 약 7 내지 25 mg/m^2, 예를 들어, 약 10 mg/m^2의 용량에 도달하도록 10mg/min 미만, 예를 들어 5 mg/min 이하의 속도로 정맥 내 주입에 의해 투여될 수 있다. 투여량 값은 경감될 병태의 유형 및 중증도에 따라 다를 수 있음에 유의해야 한다. 또한, 임의의 특정 피험체에 대하여, 구체적인 용량 용법은 개인의 필요 및 조성물을 투여하거나 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간 경과에 따라 조정되어야 하고, 본원에 개시된 투여량 범위는 단지 예시적이며 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하고자 하지 않는다는 것을 이해해야 한다.

[1056] 본원에서 약학 조성물은 본원에 기재된 항체 분자의 "치료 유효량", "예방 유효량", 또는 "진단 유효량"을 포함할 수 있다.

[1057] "치료 유효량"은 원하는 치료 결과를 달성하기 위해, 투여시와 필요한 기간에 효과적인 양을 언급한다. 항체 분자의 치료 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 인자, 및 항체 또는 항체 일부분이 개체에서 원하는 반응을 유도하는 능력에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효량은 또한 치료에 유익한 효과가 항체 분자의 임의의 독성 또는 해로운 효과보다 큰 것이다. "치료 유효량"은 전형적으로 치료받지 않은 피험체에 비해 측정 가능한 매개변수를 약 20% 이상, 약 40% 이상, 약 60% 이상, 또는 약 80% 이상 억제한다. 측정 가능한 매개변수는 예를 들어, 혈뇨, 착색된 소변, 거품이 있는 소변, 통증, 손과 발의 부기(부종), 또는 고혈압일 수 있다. 항체 분자가 측정 가능한 매개변수를 억제하는 능력은 IgA 신장병증을 치료하거나 예방하는 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서 평가할 수 있다. 별법으로, 조성물의 이러한 특성은 예를 들어, 시험관 내 분석에 의해, 항체 분자가 APRIL을 억제하는 능력을 조사함으로써 평가할 수 있다.

[1058] "예방 유효량"은 원하는 예방 결과를 달성하기 위해서, 투여시와 필요한 기간에 효과적인 양을 언급한다. 전형적으로, 예방 투여량은 질환의 초기 단계에 또는 그 이전에 피험체에서 사용되기 때문에, 예방 유효량은 치료 유효량보다 적을 것이다.

[1059] "진단 유효량"은 원하는 진단 결과를 달성하기 위해서, 투여시와 필요한 기간에 효과적인 양을 언급한다. 전형적으로, 진단 유효량은 질환, 예를 들어 본원에 기재된 질환, 예를 들어 IgA 신장병증을 시험관 내, 생체 내, 또는 생체 외에서 진단할 수 있는 것이다.

[1060] 또한, 본원에 기재된 항원 분자를 포함하는 키트가 본 발명 내에 있다. 키트는 다음을 포함하는 하나 이상의 다른 요소를 포함할 수 있다: 사용 설명서; 다른 시약, 예를 들어 표지, 치료제, 또는 항체 분자를 표지 또는 치료제, 또는 방사선 보호 조성물에 킬레이트하거나 그 외 커플링하는 데 유용한 제제; 투여용 항체 분자를 제조하기 위한 장치 또는 다른 재료; 약학적으로 허용 가능한 담체; 및 피험체에게 투여하기 위한 장치 또는 다른 재료를 포함할 수 있다.

[1061] **핵산**

[1062] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같이, 항체 분자(예를 들어, 항체 분자의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및 CDR)을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 특징으로 한다.

[1063] 예를 들어, 본 발명은 본원에 개시된 하나 이상의 항체로부터 선택되는 항체 분자, 예를 들어, 표 2 또는 5의

항체 분자, 또는 항체 분자의 일부분, 예를 들어, 표 2의 가변 영역의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 각각 코딩하는 제1 및 제2 핵산을 특징으로 한다. 핵산은 본원의 표의 아미노산 서열 중 어느 하나를 코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 이와 실질적으로 동일한 서열(예를 들어, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하거나, 본원의 표에 나타내 서열과 단지 3, 6, 15, 30, 또는 45개 뉴클레오티드가 상이한 서열)을 포함할 수 있다.

[1064] 특정 실시양태에서, 핵산은 본원의 표에 개시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예를 들어, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 하나 이상의 치환, 예를 들어, 보존적 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 본원의 표에 개시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예를 들어, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나, 하나 이상의 치환, 예를 들어, 보존적 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 본원의 표에 개시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예를 들어, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나, 하나 이상의 치환, 예를 들어, 보존적 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다.

[1065] 특정 실시양태에서, 핵산은 표 2에 개시된 뉴클레오티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예를 들어, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나, 본원에 기재된 엄격도 조건하에서 혼성화할 수 있는 서열)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 표 2에 개시된 뉴클레오티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예를 들어, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나, 본원에 기재된 엄격도 조건하에서 혼성화할 수 있는 서열)을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 핵산은 표 2에 개시된 뉴클레오티드 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예를 들어, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나, 본원에 기재된 엄격도 조건하에서 혼성화할 수 있는 서열)을 포함할 수 있다.

[1066] 특정 실시양태에서, 핵산은 표 2에 개시된 뉴클레오티드 서열 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예를 들어, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나, 본원에 기재된 엄격도 조건하에서 혼성화할 수 있는 서열)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 표 2에 개시된 뉴클레오티드 서열의 일부분 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예를 들어, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나, 본원에 기재된 엄격도 조건하에서 혼성화할 수 있는 서열)을 포함한다. 일부분은, 예를 들어 가변 영역(예를 들어, VH 또는 VL); 1, 2, 또는 3개 이상의 CDR; 또는 1, 2, 3, 또는 4개 이상의 프레임워크 영역을 코딩할 수 있다.

[1067] 본원에 개시된 핵산은 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드, 또는 이의 유사체를 포함한다. 폴리뉴클레오티드는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있고, 단일 가닥일 경우 코딩 가닥 또는 비코딩(안티센스) 가닥일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드, 예를 들어 메틸화 뉴클레오티드 및 뉴클레오티드 유사체를 포함할 수 있다. 뉴클레오티드의 서열은 비뉴클레오티드 성분에 의해 단속적일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 중합 후, 예를 들어 표지 성분과 접합에 의해 추가로 변형될 수 있다. 핵산은 재조합 폴리뉴클레오티드, 또는 자연에서 발생하지 않거나 또는 비천연적 배열로 또 다른 폴리뉴클레오티드와 연결되는 게놈, cDNA, 반합성 또는 합성 기원의 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

[1068] 일부 측면에서, 본 출원은 본원에 기재된 핵산을 포함하는 숙주 세포 및 벡터를 특징으로 한다. 핵산은 하기에 더 상세하게 기재되는 바와 같이, 동일한 숙주 세포 또는 별개의 숙주 세포에 존재하는 단일 벡터 또는 별개의 벡터에 존재할 수 있다.

[1069] **벡터**

[1070] 또한, 본원은 본원에 기재된 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 벡터를 제공한다.

[1071] 한 실시양태에서, 벡터는 본원에 기재된, 예를 들어 표 1 또는 5에 기재된 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오티드를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 벡터는 본원에, 예를 들어 표 2에 기재된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 벡터는 바이러스, 플라스미드, 코스미드, 람다 파지 또는 효소 인공 염색체(YAC: yeast artificial chromosome)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1072] 여러 벡터 시스템이 이용될 수 있다. 예를 들어, 벡터의 한 부류는, 예를 들어 소 파필로마 바이러스, 폴리오마

바이러스, 아데노바이러스, 백시니아 바이러스, 배큘로바이러스, 레트로바이러스(라우스 육종 바이러스, MMTV 또는 MOMLV), 또는 SV40 바이러스와 같은 동물 바이러스로부터 유래한 DNA 요소를 이용한다. 벡터의 또 다른 부류는 셈리키 삼림 바이러스, 동부 말 뇌염 바이러스 및 플라비바이러스와 같은 RNA 바이러스로부터 유래한 RNA 요소를 이용한다.

[1073] 또한, DNA를 자신의 염색체에 안정적으로 통합시킨 세포는 형질감염된 숙주 세포의 선별을 가능하게 하는 하나 이상의 마커를 도입함으로써 선별될 수 있다. 마커는, 예를 들어 영양 요구성 숙주에 프로토트로피(prototropy), 살생물제 내성(예를 들어, 항생제), 또는 구리와 같은 중금속에 대한 내성 등을 제공할 수 있다. 선별 마커 유전자는 발현될 DNA 서열에 직접 연결되거나, 동시 형질전환에 의해 동일한 세포로 도입될 수 있다. mRNA의 최적 합성을 위해 추가적인 요소가 필요할 수도 있다. 이러한 요소에는 전사 프로모터, 인핸서 및 종결 신호뿐만 아니라 스플라이스 신호가 포함될 수 있다.

[1074] 일단 구조물을 함유하는 발현 벡터 또는 DNA 서열이 발현을 위해 제조되면, 발현 벡터는 적절한 숙주 세포에 형질감염되거나 도입될 수 있다. 이는 예를 들어, 원형질체 융합, 인산칼슘 침전, 전기천공, 레트로바이러스 형질도입, 바이러스 형질감염, 유전자 총, 지질 기반 형질감염 또는 다른 통상적인 기술과 같은 다양한 기술을 이용하여 달성될 수 있다. 원형질체 융합일 경우, 세포를 배지에서 배양하고 적절한 활성에 대해 스크리닝한다.

[1075] 생성된 형질감염된 세포를 배양하고 생성된 항체 분자를 회수하기 위한 방법 및 조건은 당업자에게 공지되어 있으며, 본 발명의 설명에 기초하여, 사용되는 특정 발현 벡터 및 포유동물 숙주 세포에 따라 변화되거나 최적화될 수 있다.

[1076] **세포**

[1077] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 항체 분자를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 세포(예를 들어, 숙주 세포)를 제공한다. 예를 들어, 숙주 세포는 표 2에 기재된 뉴클레오티드 서열, 이와 실질적으로 상동인 서열(예를 들어, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나, 본원에 기재된 엄격도 조건하에서 혼성화할 수 있는 서열)을 갖는 핵산 분자, 또는 상기 핵산 중 하나의 일부분을 포함할 수 있다. 추가로, 숙주 세포는 표 1 또는 5의 아미노산 서열, 이와 실질적으로 상동인 서열(예를 들어, 이와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일한 서열), 또는 상기 서열 중 하나의 일부분을 코딩하는 핵산 분자를 포함할 수 있다.

[1078] 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 본원에 기재된 항체 분자를 코딩하는 핵산을 포함하도록 유전자 조작된다.

[1079] 특정 실시양태에서, 숙주 세포는 발현 카세트를 사용하여 유전자 조작된다. 용어 "발현 카세트"는 상기 서열과 적합한 숙주에서 유전자의 발현에 영향을 줄 수 있는 뉴클레오티드 서열을 언급한다. 이러한 카세트는 프로모터, 인트론이 있거나 없는 오픈 리딩 프레임, 및 종료 신호를 포함할 수 있다. 또한, , 예를 들어 유도성 프로모터와 같이 발현을 수행하는 데 필요하거나 도움이 되는 추가의 인자가 사용될 수 있다.

[1080] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[1081] 세포는 진핵 세포, 세균 세포, 곤충 세포, 또는 인간 세포 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 적합한 진핵 세포는 베로(Vero) 세포, HeLa 세포, COS 세포, CHO 세포, HEK293 세포, BHK 세포 및 MDCKII 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 곤충 세포는 Sf9 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 세포(예를 들어, 숙주 세포)는 단리된 세포이다.

[1082] **항체 분자의 용도**

[1083] 본원에 개시된 항체 분자 및 본원에 개시된 약학 조성물은 시험관 내, 생체 외 및 생체 내에서 치료, 예방 및/또는 진단적 유용성을 갖는다.

[1084] 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL의 하나 이상의 생물학적 활성을 감소(예를 들어, 억제, 차단 또는 중화)시킨다. 예를 들어, 이들 항체 분자는 시험관 내 또는 생체 외에서 배양된 세포에, 또는 예를 들어, 생체 내에서, 피험체, 예를 들어 인간 피험체에게 투여되어 APRIL의 하나 이상의 생물학적 활성을 감소(예를 들어, 억제, 차단 또는 중화)시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 APRIL, 예를 들어, 인간 APRIL의 TACI, BCMA 또는 둘 다와의 결합을 억제하거나, 실질적으로 억제한다. 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 피험체의 질환, 예를 들어 본원에 기재된 질환(예를 들어, IgA 신장병증)의 치료, 예방, 또는 진단 방법으로서, 피험체에게 본원에 기재된 항체 분자를 투여하여 질환을 치료, 예방 또는 진단하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은, 예를 들어 시험관 내 또는 생체 외에서, 본원에 기재된 항체 분자를 배양된 세포와 접촉하는 단계, 또는, 예를 들어 생체 내에서, 본원에 기재된 항체 분자를 피험체에게 투여하여 질환, 예를 들어, APRIL과 관련된

질환(예를 들어, IgA 신장병증)을 치료, 예방, 또는 진단하는 단계를 포함한다.

[1085] 본원에서 사용되는 용어 "피험체"는 인간 및 비인간 동물을 포함하고자 한다. 일부 실시양태에서, 피험체는 인간 피험체, 예를 들어, 본원에 기재된 질환(예를 들어, IgA 신장병증)을 가지거나, 본원에 기재된 질환(예를 들어, IgA 신장병증)을 가질 위험이 있는 인간 환자이다. 용어 "비인간 동물"은 포유동물 및 비포유동물, 예를 들어 비인간 영장류를 포함한다. 일부 실시양태에서, 피험체는 인간이다. 본원에 기재된 방법 및 조성물은 본원에 기재된 질환(예를 들어, IgA 신장병증)을 가진 인간 환자를 치료하는 데 적합하다. 본원에 기재된 질환(예를 들어, IgA 신장병증)을 가진 환자는 본원에 기재된 질환(예를 들어, IgA 신장병증)이 발생하였지만 (적어도 일시적으로) 무증상인 환자, 본원에 기재된 질환(예를 들어, IgA 신장병증)의 증상을 나타내는 환자, 또는 본원에 기재된 질환(예를 들어, IgA 신장병증)과 연관되거나 관련된 질환을 가진 환자를 포함한다.

[1086] **질환의 치료 또는 예방 방법**

[1087] 본원에 기재된 항원은 APRIL과 관련된 질환 또는 이의 증상을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

[1088] APRIL과 관련될 수 있는 예시적인 질환 또는 병태는 IgA 신장병증, 당뇨병성 신장병증, 암(예를 들어, 혈액암(예를 들어, B 세포 비호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 및 림프형질세포성 림프종) 또는 고형 종양(예를 들어, 결장직장 암, 유방암(예를 들어, 유방암종), 식도암(예를 들어, 식도 선암종), 뇌암(예를 들어, 교모세포종), 및 신장암(예를 들어, 신세포 암종)), 면역증식성 질환(예를 들어, 단클론 IgA 고감마글로불린혈증), 혈관염(예를 들어, 신장 혈관염, 헤노흐-쉔라인 자반증(IgA 관련 혈관염), 및 연쇄상구균 감염 후 사구체신염), 자가면역 질환(예를 들어, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 선상 IgA 수포성 질환/선상 면역글로불린 A (IgA) 피부병, 및 IgA 매개 후천성 수포성 표피박리증), IgA 천포창, 셀리악병, 및 알코올성 간경변을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 질환은 IgA의 비정상적 발현과 관련된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 본원에 기재된 질환을 가지거나, 본원에 기재된 질환이 발생할 위험에 있는 피험체를 치료하는 데 사용된다.

[1089] 본원에 기재된 항체 분자는 전형적으로 환자가 회복할 때까지 환자 전신에서 항체 분자를 치료 유효한 수준으로 유지하는 빈도로 투여된다. 예를 들어, 항체 분자는 적어도 약 1, 2, 5, 10, 20, 30, 또는 40개의 항체 분자가 각 APRIL 분자에 결합하기에 충분한 혈청 농도를 달성하는 빈도로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 매 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 마다, 매 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6주 마다, 또는 매 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 마다 투여된다.

[1090] 다양한 항체 분자를 투여하는 방법이 당 업계에 공지되어 있으며, 하기에 기재된다. 사용되는 항체 분자의 적합한 투여량은 피험체의 연령과 체중 및 사용되는 구체적인 약물에 따라 결정될 것이다.

[1091] 한 실시양태에서, 항체 분자는 피험체(예를 들어, 인간 피험체)에게 정맥 내 투여된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 예를 들어, 0.2 mg/kg 내지 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1 mg/kg, 1 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 3 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 피험체에게 투여된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 10 mg 내지 1000 mg, 예를 들어, 10 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 250 mg, 10 mg 내지 150 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 50 mg, 250 mg 내지 500 mg, 150 mg 내지 500 mg, 100 mg 내지 500 mg, 50 mg 내지 500 mg, 25 mg 내지 250 mg, 50 mg 내지 150 mg, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 150 mg. 100 mg 내지 200 mg, 또는 150 mg 내지 250 mg의 고정 용량으로 피험체에게 투여된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 주 1회, 주 2회, 매 2주 1회, 매 3주 1회, 매 4주 1회, 매 8주 1회, 월 1회, 매 2개월 1회, 또는 매 3개월 1회로 투여된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg 또는 50 mg 내지 150 mg, 주 1회, 주 2회, 매 2주 1회, 또는 매 4주 1회 투여된다.

[1092] 항체 분자는 그 자체로 사용되거나 제2의 제제, 예를 들어, 세균 제제, 독소 또는 단백질, 예를 들어 제2 항-APRIL 항체 분자에 접합될 수 있다. 이 방법은 항체분자를 단독으로 또는 제2의 제제에 접합하여 상기 치료를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함한다. 항체 분자는 다양한 치료제, 예를 들어, 독소 또는 이들의 혼합물을 전달하는 데 사용될 수 있다.

[1093] *IgA 신장병증*

[1094] IgA 신장병증(버거씨병, 버거병, 버거씨 증후군, 버거 증후군, IgA 신염, IgAN, 또는 후두염 동반성 사구체신염)은 전 세계적으로 가장 흔한 만성 사구체 질환이다. 전 세계 발병률은 역학적으로 줄잡아 백만 명당

약 5-50건(어린이) 및 10-40건(성인)으로 추산된다. 이 질환 발병률은 아시아와 미주 지역에서 더 높은 유병률을 보이며, 일본과 중국 지역에서 특히 높은 질병 부담을 보이는 지역 편중 현상을 나타낸다. 일본에서 IgA 신장병증의 생검 확인 사례는 약 35만 건으로 추정된다. 미국 경우, 이는 약 10만 건으로 추정되며, 이와 같이 IgA 신장병증은 성인에서 가장 흔히 진단되는 1° 사구체 질환이다. IgA 신장병증은 비교적 무통성 질환이지만, 20-30년 기간 내에 20-50% 환자에 말기 신장 질환(ESRD), 즉 신부전을 초래한다. 이 수치는 다양한 임상 환경에서 다양하게 시행되는 프로토콜인 신장 생검으로 질환을 확인해야 할 필요성을 감안할 때 지나치게 과소보고될 가능성이 있다. 이 질환은 질환 병인, 병리 및 진행에 유전적, 역학적, 가능하게는 환경적 요소가 있는 복합적인 발병 기전을 보인다. 마찬가지로 무증상에서 말기 신부전(ESRD)까지 다양한 임상 증상을 보인다. 현재 원발성 질환이나 진행을 다루는 질환 특이적 치료법이 존재하지 않는다.

[1095] 이 질환은 이름에서 시사하는 바와 같이 병인이 확립되었다. 간략하게, 이 질환은 전형적으로 신장의 사구체 간질에 면역 복합체 형태의 IgA 침착에 의해 유발된다. 이들 특정 면역글로불린의 분자의 특성화가 수행되었다. 이들 IgA는 A1 서브클래스(IgA1 vs. IgA2)이고, 주로 중합체(J쇄 매개된 결합)이며, CH1과 CH2 도메인 사이에 있는 경첩 영역에서 명백하게 특이하게 o-글리코실화된다. 특히, 이들 o-글리칸은 β1,3 갈락토오스 결합이 불균일하게 없으며, 그 결과, 일반적으로 갈락토오스 결핍 IgA1(또는 gdIgA1)로 언급된다. 이 질환의 발병 기전은 신 병리 및 비정상 생리를 유도하는데 다유전자성 다중 적중(multi-hit) 기전을 포함할 수 있기 때문에, IgA1은 IgA 신장병증에 대한 다중 적중 모델에서 이 첫 번째 치명적 "적중"을 나타내는 소위 자가 항원으로 간주할 수 있다. 이 질환에 대해 일련의 자가 항체가 또한 정의되었으며 이 특이하게 글리코실화된 에피토프를 특이적으로 인식하고 면역 복합체 형성을 촉진하는 면역글로불린(주로 IgG)과 관련된다(소위 "적중 2"를 나타냄). 또한, IgA 자체는 미스폴딩, 입체구조적 변화 및 CH2/CH3 글리칸의 N-글리코실화 상태의 잠재적인 변화로 인해 응집되게 된다는 점에 주목해야 한다.

[1096] 이론에 구속되기를 바라지는 않지만, 한 실시양태에서, 비정상적으로 글리코실화된 IgA1 수준은 IgA 신장병증에서 질환 및 임상 결과와 상관관계가 있다고 생각된다. 비정상적으로 글리코실화된 IgA1은 신장 생검에서 직접적으로 특성화되었고, IgA 신장병증 환자의 B 세포(편도선, PBMC)에서 비정상적으로 글리코실화된 IgA1의 생산 증가가 관찰되었다. IgA 신장병증 환자의 혈청에서 갈락토오스 결핍 IgA1의 수준은 질환의 진행과 관련이 있다(Zhao *et al. Kidney Int.* 2012; 82(7):790-6). `렉틴의 특징적인 염색은 건강한 대조군에 비해 IgA 신장병증 환자의 혈청 및 사구체에서 비정상적으로 글리코실화된 IgA1의 수준 상승을 나타냈다(Allen *et al. Kidney Int.* 2001; 60(3):969-73).

[1097] 이 진화하는 질환 모델을 기반으로, IgA 신장병증은 적절하게는, 강력하고 중요한 신장 외 병발이 있는 자가면역 질환으로서 간주할 수 있다. 질환 발병 기전, 즉 IgA의 생성 및 이에 따른 표적에 대한 자가 반응 항체의 생산에 중요한 역할을 하는 것으로 제안된 선택된 면역계 표적의 확인 및 검증은 치료를 위한 논리적 치료 전략을 제시한다. APRIL(TNFSF13)은 이러한 이유로 특별한 관심이 집중되는 분야를 제시한다. APRIL을 표적화하기 위한 추가적 근거로는 IgA 관련 유전 질환, 예를 들어 유전자 좌가 IgA 합성 조절하는 데 있어 APRIL-TACI 상호작용의 역할이 직접적으로 관련된 TNFRSF13B(TACI)의 결핍에 맵핑되는 IgA 저감마글로불린혈증 관련 공통 가변 면역글로불린 결핍증(CVID: common variable immunoglobulin deficiency)과 함께, 다중의 포괄적 전장 유전체 연관(GWAS: comprehensive genome wide association) 연구에 근거하는 신생의 유전자 데이터가 포함된다.

[1098] IgA 신장병증은 대개 초기 단계에 증상을 일으키지 않는다. 이 질환은 수년간 간과될 수 있으며 때로는 일상 검사에서 현미경(현미경적 혈뇨) 없이는 볼 수 없는 소변의 단백질과 적혈구를 밝힐 때 처음 진단된다. 신장 기능이 손상될 때 IgA 신장병증의 징후와 증상은 예를 들어, 콜라 또는 차 색깔을 띠는 소변(소변 내 적혈구로 인함); 대개 상부 호흡기 또는 다른 유형의 감염 중 또는 후에 콜라 또는 차 색을 띠는 소변의 반복적인 에피소드, 종종 심지어 소변 중에 보이는 혈액; 갈비뼈 아래 뒤쪽의 옆면(옆구리)의 통증; 소변 내 단백질로 인한 변기 물의 거품; 손과 발의 부기(부종); 및 고혈압을 포함한다. 한 실시양태에서, 징후 및 증상은 예를 들어, 혈뇨, 단백뇨, 알부민뇨, 고혈압, 또는 초기 단계의 신장 질환(예를 들어, 투석 또는 이식을 필요로 하는) 중 하나 이상을 포함한다. 한 실시양태에서, 징후 또는 증상은 예를 들어, 비정상적으로 글리코실화된 IgA1, 자가 항체 형성, 신장에서 신염 유발성의 면역 복합체의 침착, 또는 염증 및 신장 기능의 상실중 하나 이상과 관련된다.

[1099] IgA 신장병증의 고전적 증상(사례의 약 40-50%, 청소년에서 더 흔함)은 일반적으로 비특이적인 상부기도 감염(이에 따른, 후두염 동반성)의 1-2일 이내에 시작되는 일시적인 혈뇨이다. 덜 일반적으로, 위장관 또는 비뇨기 감염이 유발 원인일 수 있다. 이 모든 감염은 공통으로 점막 방어의 활성화 및 이에 따른 IgA 항체 생성을 가져온다. 이 에피소드는 몇 개월마다 비정기적으로 발생할 수 있으며 대부분의 환자에서 결국 진정된다. 신장 기능

은 보통 정상이며, 드물기는 하지만, 급성 신부전이 발생할 수 있다.

[1100] 더 낮은 비율(사례의 20-30%, 대개 고령 집단)의 IgA 신장병증 환자는 현미경적 혈뇨 및 단백뇨(2g/일 미만)를 보인다. 이 환자들은 증상이 전혀 없을 수 있으며 의사가 소변 샘플 채취를 결정할 경우 임상적으로만 발견된다. 따라서, 이 질환은 소변 검사가 의무적인 상황, 예를 들어 일본의 초등학생에서 더 일반적으로 진단된다.

[1101] 일부(각각 약 5%)의 IgA 신장병증 환자는 다음과 같은 질환 증상을 나타낸다: 신 증후군(예를 들어, 소변에서 3-3.5 그램의 단백질 손실, 좋지 않은 예후와 관련됨). 급성 신부전(예를 들어, 대개 회복될 때 명백한 혈뇨의 합병증으로서, 또는 종종 만성 신부전으로 이어지는 급속히 진행되는 사구체신염으로 인함); 만성 신부전(예를 들어, 아마도 현미경적 혈뇨 및/또는 단백뇨가 다년간 확인되지 않은 사람들에서, 과거 증상이 없으며, 빈혈, 고혈압 및 신부전의 다른 증상과 함께 나타남).

[1102] 다양한 전신 질환, 예를 들어 간부전, 셀리악병, 류마티스 관절염, 반응성 관절염, 강직성 척추염 및 HIV가 IgA 신장병증과 관련될 수 있다. IgA 신장병증의 진단과 임의의 관련된 질환의 조사는 때때로 이러한 근본적인 심각한 전신 질환을 밝힌다. 때때로, 헤노흐-쉔라인 자반증의 동시 증상이 있다. 일부 HLA 대립 유전자는 보체 표현형과 함께 유전적 요인으로 추측되었다.

[1103] IgA 신장병증은 여러 가지 검사, 예를 들어, 소변 검사, 혈액 검사(예를 들어, 배설물인 크레아티닌의 혈액 수준증가를 나타냄), 이오탈라메이트 청소율 검사, 또는 신장 영상 검사(예를 들어, 초음파, X선, 또는 방광경 검사), 신장 생검, 또는 이들의 조합에 의해 진단될 수 있다.

[1104] 고립성 혈뇨가 있는 성인 환자 경우, 출혈의 출처를 찾아내기 위해 일반적으로 신장 초음파 및 방광경 검사와 같은 검사가 먼저 수행된다. 이 검사는 혈뇨의 2가지 다른 일반적인 비뇨기과적인 원인인 신장 결석과 방광암을 배제할 것이다. 소아와 청소년에서, 호흡기 감염의 병력과 그와의 연관성은 IgA 신장병증의 의심을 불러 일으킬 수 있다. 확진하기 위해서는 종종 신장 생검이 필수적이다. 생검 표본은 면역 형광 및 전자 현미경 검사에서 IgA 침전과 함께 사구체 간질의 증식을 보인다. 그러나 고립성 현미경적 혈뇨가 있는 환자(즉, 단백뇨와 관련되지 않고 정상적인 신장 기능을 가진 환자)는 우수한 예후와 관련되기 때문에 보통 생검을 하지 않는다. 요검사는 보통 적혈구 요원주로서 적혈구를 나타낼 것이다. 대개 하루에 2그램 미만의 단백뇨가 존재할 수도 있다. 고립성 혈뇨의 다른 신장 원인으로는 예를 들어, 얇은 기저 막 질환 및 알포트 증후군이 포함되며, 후자는 청력 손상 및 안과 질환과 관련된 유전병이다. 진단에 도움을 주기 위해 수행되는 다른 혈액 검사에는 CRP 또는 ESR, 보체 수준, ANA 및 LDH가 포함된다. 단백질 전기영동 및 면역글로블린 수준은 모든 환자의 50%에서 IgA의 증가를 나타낼 수 있다.

[1105] 수많은 약물치료는 질환의 진행을 지연시키고 고혈압, 소변 내 단백질(단백뇨), 손과 발의 부기(부종)과 같은 증상을 다루는데 도움이 될 수 있다. IgA 신장병증의 예시적인 요법으로는 예를 들어, 고혈압 치료제(예를 들어, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)), 오메가-3 지방산, 면역억제제(예를 들어, 프레드니손과 같은 코르티코스테로이드 약), 스타틴 요법, 마이코페놀레이트 모페틸, 시클로스포린, 미조리빈, 시클로포스파미드(예를 들어, 항-혈소판제/항응고제와 병용하여, 또는 스테로이드와 아자티오프린과 병용하여), 신장 투석, 또는 신장 이식이 포함된다. IgA 신장병증에 대한 예시적인 요법은 또한 문헌[Floege and Eitner *J. Am. Soc. Nephrol.* 22: 1785-1794, 2011]에 기재되어 있다. IgA 신장병증에 대한 다른 예시적인 요법은 본원의 "병용 요법" 부분에 기재되어있다.

[1106] 이론에 얽매이기 바라지 않더라도, 한 실시양태에서, APRIL의 표적화가 IgA를 선택적으로 감소시킨다고 생각된다. APRIL-/- 마우스는 시험관 내에서 정상 T 및 B 림프구의 발생, 정상 T 및 B 세포의 증식을 보이지만, 혈청 IgA 수준을 감소시킨다(Castigli *et al. Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(11):3903-8). IgA 신장병증에 대한 새로운 위험 유전자 좌의 발견은 장내 병원균에 대한 면역에 관여하는 유전자가 관련되었음을 보여준다(Kiryluk *et al. Nat Genet.* 2014; 46(11):1187-96). APRIL의 혈청 수준과 B 세포 생산은 IgA 신장병증 환자에서 상승하고 비정상적으로 글리코실화된 IgA 수준과 관련이 있다(Zhai *et al. Medicine* (Baltimore). 2016; 95(11):e3099). APRIL(TNFSF13)의 혈장 수준은 IgA 신장병증에서 만성 신장 질환의 진행과 관련이 있다(Han *et al. J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(2):439-53). 항-APRIL 항체를 이용한 치료는 마우스에서 혈청 IgA의 감소, 신장 사구체 간질의 청소, 및 염증 세포 침윤 및 사구체 손상의 감소를 가져온다(Kim *et al. PLoS One.* 2015; 10(9):e0137044). 항-APRIL 항체는 골수와 비장에서 면역 세포의 항상성을 유지한다(Kim *et al. PLoS One.* 2015; 10(9):e0137044).

[1107] APRIL(TNFSF13)은 IgA 신장병증의 치료를 위한 논리적인 생물학적 치료 표적에 해당한다. 이론에 얽매이기를 바라지 않더라도, 한 실시양태에서, APRIL-매개된 면역학적 기전의 표적화된 조절과 관련하여 본원에 기재된 항체 분자의 효능이 IgA 신장병증의 치료와 직접 관련이 있다고 생각된다. 예를 들어, 높은 생물학적 효능 및/또는 낮은 보체 활성을 갖는 본원에 기재된 항-APRIL 항체 분자(예를 들어, 인간화 항-APRIL 항체 분자)는 IgA 신장병증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어, 시험관 내에서, TACI 및 BCMA 둘 다에 피코몰의 APRIL 결합 친화도와 나노몰 이하의 수용체 차단 활성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들어, 표준 NFκB 활성화 경로를 통해, APRIL-매개된 하류 세포 신호전달을 기능적으로 방해한다. 한 실시양태에서, 예를 들어 IgA 신장병증 환자의 신장에서, 보체 동원의 항체 의존적 악화를 임상적으로 막기 위한 목적으로, 예를 들어 IgG2 서브타입으로서 항체 분자를 조작한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자는 예를 들어, 쥣과 모델에서 나타난 바와 같이 B 및 T 세포 항상성의 혼란을 감소시킴으로써, 더 고갈시킨 B 세포 기반 치료 접근법과 비교하여 개선된 안전성 프로파일을 보일 수 있다(Kim *et al. PLoS One.* 2015;10(9):e0137044).

[1108] 본원에 기재된 항체 분자는 다양한 단계의 IgA 신장병증을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgA 신장병증과 관련된 증상, 예를 들어, 혈뇨, 단백뇨, 알부민뇨, 고혈압, 초기 단계의 신장 질환(예를 들어, 투석 또는 이식을 필요로 하는), 또는 이들의 조합을 치료하는 데 사용된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 비정상적으로 글리코실화된 IgA1, 자가 항체 형성, 신장에서 신염 유발성의 면역 복합체의 침착, 또는 염증 및 신장 기능의 상실, 또는 이들의 조합을 감소시킨다. 한 실시양태에서, 피험체는 예를 들어, 경미한 비뇨기 이상(예를 들어, 현미경적 혈뇨), 정상 사구체 여과율(GFR: glomerular filtration rate) 및/또는 고혈압이 없는 저위험군이다. 또 다른 실시양태에서, 피험체는 예를 들어, 0.5-1 g/d 초과의 단백뇨 및/또는 GFR의 감소(예를 들어, 30-50 ml/min 미만), 및/또는 고혈압이 있는 중간 위험군 내지 고위험군이다. 또 다른 실시양태에서, 피험체는, 예를 들어 신증후군, 또는 급속 진행성 사구체신염(RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis), 또는 육안적 혈뇨 또는 다른 보편적인 원인에 의한 급성 신부전(AKI: acute kidney injury)이 있는 급성 또는 급속한 GFR 감소를 보인다. 한 실시양태에서, 피험체는 0.5 g/일 초과, 예를 들어 0.5-1 g/일 또는 1 g/일 초과의 단백뇨를 보인다. 한 실시양태에서, IgA 신장병증에 대해 치료받는 피험체는 사구체 여과율(GFR)이 50 ml/min 미만, 예를 들어, 30 ml/min 미만이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 면역 세포 항상성을 크게 변화시키지 않는다(예를 들어, 유지할 수 있다). 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 IgA의 전체 제거가 아니라 IgA의 감소를 가져온다.

[1109] *당뇨병성 신장병증*

[1110] 본원에 기재된 항체 분자는 당뇨병성 신장병증을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 당뇨병성 신장병증(또는 당뇨병성 신장 질환으로 알려짐)은 예를 들어, 신장 사구체의 모세 혈관 손상에 의해 유발되는 진행성 신장 질환이다. 이는 전형적으로, 신증후군과 사구체의 광범위한 상처를 특징으로 한다. 대개 오래 지속된 당뇨병에 기인하며 투석의 가장 중요한 이유이다. 당뇨병의 소혈관 합병증으로 분류된다.

[1111] 당뇨병성 신장병증의 예시적인 증상으로는 심한 피로, 두통, 일반적인 아픈 느낌, 메스꺼움, 구토, 빈번한 배뇨, 식욕 부진, 피부 가려움증 또는 다리가 부종 등이 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 당뇨병성 신장병증의 원인은 예를 들어, 고혈당, 최종 당화 산물(advanced glycation end product) 형성을 포함할 수 있다. 사이토카인이 당뇨병성 신장병증의 발생과 관련될 수 있다.

[1112] 당뇨병은 인체의 신진 대사와 혈액 순환에 많은 변화를 일으킬 수 있으며, 이들이 결합하여 과도한 활성 산소종을 생성할 가능성이 있다. 이러한 변화는 신장의 사구체를 손상시켜 알부민뇨의 전형적인 특징으로 이어진다(Cao and Cooper *J Diabetes Investig.* 2011; 2(4):243-247). 당뇨병성 신장병증이 진행되면서, 창 내피, 사구체 기저 막, 및 상피 다리 세포로 구성된 사구체 여과 장벽(GFB: glomerular filtration barrier)이 점차 손상된다(Mora-Fernandez *et al.*, *J. Physiol. (Lond.)* 2014 592 (Pt 18):3997-4012). 사구체 기저 막이 손상되면 혈액 내의 단백질이 새어 나와 보우만의 공간에 뚜렷한 과요오드산 쉬프 양성 결절(킴멜스틸-윌슨(Kimmelstiel-Wilson) 결절)로서 축적된다.

[1113] 당뇨병성 신장병증의 진단은 소변 내 높은 수준의 알부민 측정이나 신장 기능의 감소의 증거에 근거할 수 있다(Lewis and Maxwell Practitioner. 2014; 258(1768):13-7, 2). 알부민 측정은 다음과 같이 정의될 수 있다: 정상적인 알부민뇨: 요 알부민 배설률 <30 mg/24h; 현미경적 알부민뇨 30-299 mg/24h 범위의 요 알부민 배설률; 임상적(현성) 알부민뇨: 요 알부민 배설률 ≥ 300 mg/24h. 신장 기능을 검사하기 위해, 혈액 샘플로부터 개인의 추정 사구체 여과율(eGFR: estimated GFR)을 측정한다. 정상적인 eGFR의 범위는 90 내지 120 ml/min/1.73 m^2이

다.

[1114] 당뇨병성 신장 질환을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법으로는 예를 들어, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제(예를 들어, 캡토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 또는 라미프릴), 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)(예를 들어, 칸데사르탄 실렉세틸, 이르베사르탄, 로사르탄, 또는 텔미사르탄), 칼슘 통로 차단제(예를 들어, 암로디핀, 딜티아젬, 또는 베라파밀), 이뇨제(예를 들어, 클로르탈리돈, 히드로클로로티아지드, 또는 스피로노락톤), 베타 차단제(예를 들어, 아테놀롤, 카베딜롤, 또는 메토프롤롤), 및 당뇨병 관리(고혈압 또는 혈당 수준의 조절, 또는 식이 염 섭취량 감소)가 포함된다.

[1115] *암*

[1116] 본원에 기재된 항체 분자는 암을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 항체 분자에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 예시적인 암은 급성 림프모구성 백혈병(ALL: acute lymphoblastic leukemia), 급성 골수성 백혈병(AML: acute myeloid leukemia), 부신피질 암종, 카포시육종, AIDS-관련 림프종, 원발성 중추 신경계(CNS: central nervous system) 림프종, 항문 암, 맹장 암, 성상 세포종, 비정형 유기형/간상 종양, 기저 세포암종, 담관암, 방광암, 골암(예를 들어, 유잉 육종 또는 골육종 및 악성 섬유성 조직구증), 뇌종양(예를 들어, 성상세포종, 뇌간신경교종, 중추 신경계 비정형 유기형/간상 종양, 중추 신경계 배아성 종양, 중추 신경계 생식세포 종양, 두개인두종, 또는 상의 세포종), 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양(예를 들어, 위장관 카르시노이드 종양), 심장(cardiac/heart) 종양, 배아성 종양, 생식세포 종양, 림프종, 자궁경부암, 담관암종, 척삭종, 만성 림프구성 백혈병(CLL: chromic lymphocytic leukemia), 만성 골수성 백혈병(CML: chronic myelogenous leukemia), 만성 골수 증식성 신생물, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T 세포 림프종, 관상피내암(DCIS: ductal carcinoma *in situ*), 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 감각 신경모세포종, 유잉 육종, 두개 외 생식세포 종양, 고환 외 생식세포 종양, 안암(예를 들어, 안구 내 흑색종 또는 망막모세포종), 나팔관 암, 뼈의 섬유성 조직구증, 골육종, 담낭암, 위암(gastric/stomach cancer), 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 간질 종양(GIST: gastrointestinal stromal tumer), 생식세포 종양(예를 들어, 중추 신경계 종양, 두개 외 종양, 고환 외 종양, 난소암, 또는 고환암), 임신 영양막 질환, 신경교종, 모양 세포 백혈병, 두경부암, 간세포(간) 암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안구 내 흑색종, 섬세포 종양, 췌장 신경 내분비 종양, 카포시육종, 신장암(예를 들어, 신세포암 또는 윌름스 종양), 랑게르한스 세포 조직구증(LCH: Langerhans cell histiocytosis), 후두암, 백혈병(예를 들어, 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 또는 모양 세포 백혈병), 구순/구강암, 간암, 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암(NSCLC: non-small cell lung cancer) 또는 소세포 폐암), 림프종(예를 들어, aids 관련, 버킷 림프종, 피부 T 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 또는 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 남성 유방암, 뼈의 악성 섬유성 조직구증 및 골육종, 흑색종(예를 들어, 안구 내(눈) 흑색종), 메르켈 세포 암종, 중피종, 전이성 편평 경부암, 중심선 관(midline tract) 암종, 구강암(mouth cancer), 다발 내분비샘 종양 증후군, 다발성 골수종/형질세포 신생물, 균상식육종, 골수형성이상 증후군, 골수형성이상/골수 증식성 신생물, 만성 골수 증식성 신생물, 비강/부비동 암, 비인두암, 신경모세포종, 구강암, 구순/구강암, 구강인두암, 골육종 및 뼈의 악성 섬유성 조직구증, 난소암(예를 들어, 상피 난소암 또는 생식세포 난소 종양), 췌장암, 췌장 신경 내분비 종양(섬세포 종양), 유두종증, 부신경절종, 부비동/비강 암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 갈색세포종, 뇌하수체 종양, 흉막폐 모세포종, 복막암, 전립선암, 직장암, 망막 모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종(예를 들어, 유잉 육종, 카포시육종, 골육종, 횡문근육종, 연조직 육종, 또는 자궁 육종), 시자리 증후군, 피부암(예를 들어, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 또는 비흑색종 피부암), 소장암, 편평세포암종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포 암, 요도암, 자궁내막암, 질암, 외음부암, 또는 이들의 전이성 병변을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1117] 한 실시양태에서, 암은 혈액암, 예를 들어, 림프종 또는 백혈병, 예를 들어, B 세포 비호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 또는 림프형질세포성 림프종으로부터 선택되는 림프종 또는 백혈병이다. 한 실시양태에서, 암은 다발성 골수종이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 고형 종양, 예를 들어, 결장직장암, 유방암(예를 들어, 유방 암종), 식도암(예를 들어, 식도선암종), 뇌암(예를 들어, 교모세포종), 또는 신장암(예를 들어, 신세포 암종)으로부터 선택되는 고형 종양이다.

[1118] 한 실시양태에서, 항체 분자는 림프종을 치료하는 데 사용된다. 림프종을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 화학요법, 면역요법, 표적화 약물 요법, 방사선 요법, 및 줄기세포 이식법이 포함된다. 예시적인 표적화 약물 요법에는 CD20 억제제(예를 들어, 리툭시맙(리툭산

(RITUXAN)® 또는 이브리투모맙 튜세탄(제발린(ZEVALIN®)이 포함된다.

[1119] 한 실시양태에서, 항체 분자는 백혈병을 치료하는 데 사용된다. 백혈병을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 화학요법, 면역요법, 표적화 약물 요법, 방사선 요법, 및 줄기세포 이식법이 포함된다. 예시적인 표적화 약물 요법에는 티로신 키나아제 억제제(예를 들어, 이마티닙(글리벡(GLEEVEC)®)이 포함된다.

[1120] 한 실시양태에서, 항체 분자는 다발성 골수종을 치료하는 데 사용된다. 다발성 골수종을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 화학요법, 코르티코스테로이드, 면역요법, 표적화 약물 요법, 방사선 요법, 및 줄기세포 이식법이 포함된다. 예시적인 표적화 약물 요법에는 예를 들어, 탈리도미드 유사체(예를 들어, 탈리도미드(탈로미드(THALOMID)®, 레날리도미드(레블리미드(REVLIMID)®, 또는 포말리도미드(포말리스트(POMALYST)®)가 포함된다.

[1121] 한 실시양태에서, 항체 분자는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 치료하는 데 사용된다. 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 혈장 교환술, 화학요법, 면역요법, 표적화 약물 요법, 및 줄기세포 이식법이 포함된다.

[1122] 한 실시양태에서, 항체 분자는 결장직장암을 치료하는 데 사용된다. 결장직장암을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 수술, 화학요법, 방사선 요법, 면역요법, 및 표적화 약물 요법이 포함된다. 예시적인 표적화 약물 요법에는 예를 들어, VEGF 억제제(예를 들어, 베바시주맙(아바스틴(AVASTIN)®)), EGFR 억제제(예를 들어, 세툭시맙(얼비툭스(ERBITUX)®), 파니투무맙(벡티빅스(VECTIBIX)®)), 및 이중 VEGFR2-TIE2 티로신 키나아제 억제제(예를 들어, 레고라페닙(스티바가(STIVARGA)®))이 포함된다.

[1123] 한 실시양태에서, 항체 분자는 유방암, 예를 들어 유방 암종을 치료하는 데 사용된다. 유방암을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 수술, 화학요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 면역요법, 및 표적화 약물 요법이 포함된다. 예시적인 표적 약물 요법에는 예를 들어, HER2 억제제(예를 들어, 트라스투주맙(허셉틴(HERCEPTIN)®), 페투주맙(퍼제타(PERJETA)®), 아도-트라스투주맙(카드실라(KADCYLA)®), 또는 라파티닙(타이커브(TYKERB)®)) 또는 VEGF 억제제(예를 들어, 베바시주맙(아바스틴®))가 포함된다.

[1124] 한 실시양태에서, 항체 분자는 식도암, 예를 들어 식도 선암종을 치료하는 데 사용된다. 식도암을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 수술, 화학요법, 방사선 요법, 및 면역요법이 포함된다.

[1125] 한 실시양태에서, 항체 분자는 뇌암, 예를 들어 교모세포종을 치료하는 데 사용된다. 뇌암을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 수술, 화학요법, 방사선 요법, 방사선 수술, 면역요법, 및 표적화 약물 요법이 포함된다. 예시적인 표적화 약물 요법에는 예를 들어, VEGF 억제제(예를 들어, 베바시주맙(아바스틴®))가 포함된다.

[1126] 한 실시양태에서, 항체 분자는 신장암, 예를 들어, 신세포 암종을 치료하는 데 사용된다. 신장암을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 수술, 냉동요법, 고주파 열치료, 방사선 요법, 면역요법, 및 표적화 약물 요법이 포함된다. 예시적인 표적화 약물 요법에는 예를 들어, VEGF 억제제(예를 들어, 베바시주맙(아바스틴®)), 티로신 키나아제 억제제(예를 들어, 액시티닙(인라이타(INLYTA)®), 파조파닙(보트리엔트(VOTRIENT)®), 소라페닙(넥사바(NEXAVAR)®), 또는 수니티닙(수텐트(SUTENT)®), 또는 mTOR 억제제(예를 들어, 템시롤리무스(토리셀(TORISEL)®) 또는 에베롤리무스(아피니토(AFINITOR)®)가 포함된다.

[1127] *면역증식성 질환*

[1128] 본원에 기재된 항체 분자는 면역증식성 질환을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 면역증식성 질환(면역증식성 질병 또는 면역증식 신생물로도 공지됨)는 면역계의 1차 세포(예를 들어, B 세포, T 세포 및 자연 살해(NK: natural killer) 세포)의 비정상적인 증식 또는 면역글로불린(예를 들어, 항체)의 과도한 생산을 특징으로 하는 면역계의 질환이다.

[1129] 예시적인 면역증식성 질환은 림프구 증식성 질환(LPD: lymphoproliferative disorder), 고감마글로불린혈증, 및 파라단백혈증을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 림프구 증식성 질환은 림프구가 과도한 양으로 생산되는 여러

병태를 포함한다. 이들은 전형적으로 면역계가 저하된 환자에서 발생한다. 고감마글로불린혈증은 대개 혈청 내 면역글로불린 수준증가를 특징으로 한다. 파라단백혈증 또는 단클론 감마글로불린증은 혈액 내 단일의 단클론 감마글로불린(예를 들어, 파라단백질)이 과도한 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단클론 IgA 고감마글로불린혈증을 치료하는 데 사용된다.

[1130] *혈관염*

[1131] 본원에 기재된 항체 분자는 혈관염을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 혈관염은 염증에 의해 혈관을 파괴하는 질환 군이다. 혈관염은 주로 림프구 이동 및 그 결과로 생긴 손상에 의해 유발된다. 혈관염의 예시적인 유형에는 현미경적 다발 동맥염(다발 혈관염), 베게너 육아종증, 헤노흐-쉔라인 자반증 및 결절성 다발 동맥염이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[1132] 한 실시양태에서, 항체 분자는 헤노흐-쉔라인 자반증(IgA 관련 혈관염)을 치료하는 데 사용된다.

[1133] 헤노흐-쉔라인 자반증(HSP, 아나필락시스 자반증, 류마티스성 자반증, 또는 쉔라인-헤노흐 자반증으로도 알려짐)은 어린이에게 가장 흔하게 영향을 주는 피부 및 다른 기관의 질환이다. HSP는 전신성 혈관염(혈관의 염증)이며 소동맥, 모세혈관, 및 세정맥에 IgA와 보체 성분 3(C3)의 면역 복합체의 침착을 특징으로 한다. 피부에서, 질환은 대개 관절 및 복부 통증과 함께 촉지성 자반증(작은 출혈)을 일으킨다. 신장 병발과 함께, 소변에서 소량의 혈액과 단백질의 손실이 있을 수 있다; 낮은 비율의 사례에서, 신장 병발은 심지어 되돌릴 수 없는 만성 신장 질환으로 진행된다. HSP는 대개 감염, 예를 들어 인후 감염이 선행된다.

[1134] 헤노흐-쉔라인 자반증의 증상에는 예를 들어, 발진(자반증), 부어 오르거나 아픈 관절(관절염), 위장 증상(예를 들어, 복통, 오심, 구토 또는 혈변) 및 신장 병발(예를 들어, 소변 내 단백질 또는 혈액)이 포함된다. IgA의 혈청 농도는 HSP 환자에서 높다.

[1135] 헤노흐-쉔라인 자반증을 정의하는 기준은 예를 들어, 1990년 미국 류머티스학회(ACR: American College of Rheumatology) 분류(Mills *et al*. (1990). Arthritis and Rheumatism 33 (8): 1114-21), 1994년 채플 힐 합의 회의(CHCC: Chapel Hill Consensus Conference)(Jennette *et al*. (1994) Arthritis and Rheumatism 37 (2): 187-92), 및 2006년 유럽 류머티즘 학회(EULAR: European League Against Rheumatism) 및 소아 류마티즘 학회(PReS: Pediatric Rheumatology Society) 분류를 포함하며, 이는 광범위 복통, 현저한 IgA 침착(피부 생검에서 확인됨), 관절의 급성 관절염, 및 신장 병발(소변에서 혈액 및/또는 단백질의 존재로 입증됨) 중 적어도 하나의 소견과 함께 필수 기준으로서 촉지성 자반증을 포함한다(Ozen *et al*. (2006) Annals of Rheumatic Diseases 65 (7): 936-41).

[1136] 헤노흐-쉔라인 자반증을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 복부 및 관절 통증을 위한 진통제, 스테로이드(예를 들어, 경구 스테로이드, 또는 정맥 내 메틸프레드니솔론(스테로이드), 시클로포스파미드 및 디피리다몰의 조합에 이어 프레드니손)이 포함된다. 또한, 다른 요법으로는 예를 들어, 스테로이드/아자티오프린, 및 스테로이드/시클로포스파미드(헤파린 및 와파린과 함께 또는 없이) 또는 정맥 내 면역글로불린(IVIG: intravenous immunoglobulin)이 포함된다.

[1137] 또 다른 실시 양태에서, 항체 분자는 급성 증식성 사구체신염, 예를 들어 연쇄상구균 감염 후 사구체신염을 치료하는 데 사용된다.

[1138] 급성 증식성 사구체신염은 사구체(사구체신염) 또는 신장의 소혈관의 질환이다. 세균 감염, 전형적으로 연쇄상구균 세균 12, 4, 및 1형(농가진)에 의한 피부 감염뿐 아니라 연쇄상 구균 인두염 후의 일반적인 합병증이며, 감염 후 또는 연쇄상 구균 감염 후 사구체신염으로도 공지되어있다. 감염으로 인해 신장의 혈관에 염증이 생겨 신장 기관의 소변 여과능을 방해한다.

[1139] 이 질환의 병태생리는 면역 복합체 매개 기전과 일치한다. 이 질환은 상이한 항원 결정 인자를 갖는 단백질을 생성하며, 이는 차례로 사구체의 부위에 친화력을 갖는다. 프로퍼딘과의 상호작용을 통해 사구체에 결합이 일어나자마자 보체가 활성화된다. 보체 고정은 추가적인 염증 매개 인자의 생성을 일으킨다.

[1140] 급성 증식성 사구체신염의 증상은 예를 들어 혈뇨, 요량 감소증, 부종, 고혈압, 발열, 두통, 권태감, 식욕 부진 및 메스꺼움을 포함한다.

[1141] 급성 증식성 사구체신염을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어 혈압(BP: blood pressure) 조절 및 요량 감소성 급성 신장 손상이 있는 개체에서 칼륨양의 조절이 포

함된다.

[1142] *자가면역 질환*

[1143] 본원에 기재된 항체 분자는 자가면역 질환을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 항체 분자에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 예시적인 자가면역 질환은 급성 산재성 뇌척수염(ADEM: acute Disseminated Encephalomyelitis), 급성 괴사 출혈 뇌척수염, 애디슨병, 무감마글로불린혈증, 원형 탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항-GBM/항-TBM 신염, 항인지질 증후군 (APS: antiphospholipid syndrome), 자가 면역성 혈관부종, 자가 면역성 재생불량성 빈혈, 자가 면역성 자율신경 기능장애, 자가 면역성 간염, 자가 면역성 고지질혈증, 자가 면역성 면역결핍, 자가 면역성 내이질환(AIED: autoimmune inner ear disease), 자가 면역성 심근염, 자가 면역성 난소염, 자가 면역성 췌장염, 자가 면역성 망막증, 자가 면역성 혈소판 감소성 자반증(ATP: autoimmnue thrombocytopenic purpura), 자가 면역성 갑상선 질환, 자가 면역성 두드러기, 축삭 & 신경세포성 신경병증, 발로병, 베체트병, 수포성 유사 천포창, 심근증, 캐슬만병, 셀리악병, 샤가스병, 만성 피로 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 만성 재발성 다초점 골수염(CRMO: chronic recurrent multifocal ostomyelitis), 처그-스트라우스증후군, 반창성 유천포창/양성 점막 유천포창, 크론병, 코간 증후군, 한랭 응집소증, 선천성 심차단, 콕사키 심근염, 크레스트병, 필수 혼합 저온글로불린혈증, 탈수초 신경병증, 포진형 피부염, 피부 근육염, 데빅병(시속 척수염), 원반모양 루푸스, 드레슬러 증후군, 자궁내막증, 호산구성 식도염, 호산구성 근막염, 결절성 홍반, 실험 알레르기성 뇌척수염, 에반스 증후군, 섬유 근육통, 섬유화 폐포염, 거대 세포성 동맥염(측두 동맥염), 거대 세포성 심근염, 사구체신염, 굿파스처 증후군, 다발 혈관염 육아종증(GPA: Granulomatosis with Polyangiitis)(이전에 베게너 육아종증로 불림), 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상선염, 용혈성 빈혈, 헤노흐-쉔라인 자반증, 임신포진, 저감마글로불린혈증, 특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura), IgA 신장병증, IgG4-관련 경화성 질환, 면역조절 지질단백질, 포함체 근육염, 간질성 방광염, 연소성 관절염, 연소성 당뇨병(1형 당뇨병), 연소성 근육염, 가와사키 증후군, 램버트-이튼 증후군, 백혈구 파괴성 혈관염, 편평 태선, 경화성 태선, 목질 결막염, 선상 IgA병(LAD: linear IgA disease), 전신 홍반성 루푸스(SLE: systemic lupus erythematosus), 만성 라임병, 메니에르병, 현미경적 다발 혈관염, 혼합 결합 조직병(MCTD: mixed connective tissue disease), 무렌 각막궤양, 무카-하베르만병, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 근육염, 기면증, 시속 척수염(데빅병), 중성구 감소증, 안반흔성 유천포창, 시신경염, 재발성 류마티즘, PANDAS(Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus: 연쇄상 구균과 관련된 소아 자가 면역성 신경정신계 장애), 방종양성 소뇌 변성, 발작성 야간 혈색소 요증(PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria), 패리 롬버그 증후군, 파르소니지-터너 증후군, 주변 포도막염(Pars planitis/pheripheral uveitis), 천포창, 말초 신경증, 정맥 주위성 뇌척수염, 악성 빈혈, POEMS 증후군, 결절성 다발 동맥염, I, II, & III형 자가 면역성 다선성 증후군, 류마티스성 다발성 근육통, 다발성 근염, 심근경색 후 증후군, 심막절개술 후 증후군, 프로게스테론 피부염, 원발성 담즙성 간경변, 원발성 경화성 담관염, 건선, 건성성 관절염, 특발성 폐섬유증, 괴정성 농피증, 순적혈구 무형성증, 레이노 현상, 반응성 관절염, 반사 교감신경 이상증, 라이터 증후군, 재발성 다발 연골염, 하지 불안 증후군, 후복막 섬유증, 류마티스열, 류마티스 관절염, 유육종증, 슈미트 증후군, 공막염, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 정자 & 고환 자가면역, 강직 인간 증후군, 아급성 세균성 심내막염(SBE: subacute bacterial endocarditis), 스삭(Susac's) 증후군, 교감성 안염, 타까야수 동맥염, 측두 동맥염/거대 세포성 동맥염, 혈소판 감소성 자반증(TTP), 톨로사-헌트 증후군, 횡단 척수염, 1형 당뇨병, 궤양성 대장염, 미분화 결합 조직병(UCTD: Undifferentiated connective tissue disease), 포도막염, 혈관염, 대소수포성 피부병, 백반증, 베게너 육아종증(다발 혈관염 육아종증(GPA)으로도 알려짐)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[1144] 한 실시양태에서, 자가면역 질환은 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 선상 IgA 수포성 질환(예를 들어, 선상 면역글로불린 A(IgA) 피부병), 또는 IgA 매개 후천성 수포성 표피 박리증이다.

[1145] 한 실시양태에서, 항체 분자는 류마티스 관절염을 치료하는 데 사용된다. 류마티스 관절염을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, NSAID, 스테로이드(예를 들어, 코르티코스테로이드), 질환 조절 항류마티스 약제(DMARD: disease-modifying antirheumatic drug)(예를 들어, 메토트렉세이트(트렉솔(TREXALL)®), 레플루노미드(아라바(ARAVA)®), 히드록시클로로퀸(플라케닐(PLAQUENIL)®), 또는 설파살라진(아줄피딘(AZULFIDINE)®), 생물학적 반응 조절제(예를 들어, 아바타셉트(오렌시아(ORENCIA)®), 아달리무맙(휴미라(HUMIRa)®), 아나킨라(키너렛(KINERET)®), 세톨리주맙(심지아(CIMZIA)®), 에타너셉트(엔브렐(ENBREL)®), 골리무맙(심포니(SIMPONI)®), 인플릭시맙(레미케이드(REMICADE)®),

리툭시맙(리툭산®) 및 토실리주맙(악템라(ACTEMRA)®), 또는 토파시티닙(젤잔즈(XELJANZ)®)), 또는 수술이 포함된다.

[1146] 한 실시양태에서, 항체 분자는 전신 홍반성 루푸스를 치료하는 데 사용된다. 류마티스 관절염을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, NSAID, 항말라리아제(예를 들어, 히드록시클로로퀸(플라케닐®), 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손), 면역억제제(예를 들어, 아자티오프린(이무란(IMURAN)®, 아자산(AZASAN)®), 마이코페놀레이트(셀셉트(CELLCEPT)®), 레플루노미드(아라바®), 또는 메토트렉세이트(트렉솔®)), 또는 BAFF 억제제(예를 들어, 벨리무맙(벤리스타(BENLYSTA)®)가 포함된다.

[1147] 한 실시양태에서, 항체 분자는 선상 IgA 수포성 질환(예를 들어, 선상 면역글로불린 A(IgA) 피부병)을 치료하는 데 사용된다. 선상 IgA 수포성 질환(예를 들어, 선상 면역글로불린 A(IgA) 피부병)을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손 또는 프레드니솔론), 항생제(예를 들어, 테트라사이클린, 에리트로마이신, 설파피리딘), 콜히친, 또는 마이코페놀레이트 모페틸이 포함된다.

[1148] 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgA 매개 후천성 수포성 표피 박리증을 치료하는 데 사용된다. IgA 매개 후천성 수포성 표피 박리증을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 항생제, 항염증제(예를 들어, 코르티코스테로이드), 또는 수술이 포함된다.

[1149] *기타 질환*

[1150] 본원에 기재된 항체 분자는 기타 질환, 예를 들어, IgA 천포창, 셀리악병, 또는 알코올성 간경변을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

[1151] 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgA 천포창을 치료 또는 예방하는 데 사용된다. IgA 천포창을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 코르티코스테로이드, 면역억제제(예를 들어, 아자티오프린(이무란®), 메토트렉세이트(트렉솔®), 또는 마이코페놀레이트 모페틸(셀셉트®), CD-20 억제제(예를 들어, 리툭시맙(리툭산®), 항생제, 항바이러스제, 또는 항진균제가 포함된다.

[1152] 한 실시양태에서, 항체 분자는 셀리악병을 치료 또는 예방하는 데 사용된다. 셀리악병을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 글루텐 무첨가 식사, 비타민 또는 미네랄 보충제, 또는 스테로이드가 포함된다.

[1153] 한 실시양태에서, 항체 분자는 알코올성 간경변을 치료 또는 예방하는 데 사용된다. 알코올성 간경변을 치료하는 데 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 다른 치료법에는 예를 들어, 면역억제제(예를 들어, 아자티오프린, 프레드니손, 아자티오프린, 시클로스포린, 또는 메토트렉세이트) 또는 간 이식이 포함된다.

[1154] **병용 요법**

[1155] 항체 분자는 다른 요법과 병용하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 병용 요법은 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 추가 치료제와 함께 제제화되고/거나, 함께 투여되는 항체 분자를 포함할 수 있다. 다른 실시 양태에서, 항체 분자는 다른 치료 방법, 예를 들어 본원에 기재된 다른 치료 방법과 병용하여 투여된다. 이러한 병용 요법은 유리하게는 투여되는 치료제를 더 낮은 용량으로 사용하여, 다양한 단일 요법과 관련된 가능한 독성 또는 합병증을 피할 수 있다.

[1156] 본원에서 사용되는 "병용" 투여는 피험체가 질환을 앓는 중이나 그전에 2가지(이상)의 상이한 치료가 피험체에게 전달된다는 것을 의미한다. 한 실시양태에서, 두 가지 이상의 치료는 예를 들어, 피험체가 질환을 가지거나 장애가 있다고 진단받기 전에 예방적으로 전달된다. 또 다른 실시 양태에서, 두 가지 이상의 치료는 피험체가 질환에 걸리거나 질환이 있다고 진단받은 후에 전달된다. 일부 실시양태에서, 한 가지 치료의 전달은 제2 전달이 시작될 때 여전히 존재하여 중첩되게 된다. 이를 때때로 "동시" 또는 "동시에 발생하는 전달"이라고 언급한다. 다른 실시양태에서, 한 가지 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종료된다. 각각의 경우의 일부 실시양태에서, 치료는 병용 투여로 인해 효과가 더 크다. 예를 들어, 제2 치료는 더 효과적이다. 예를 들어, 제2 치료를 더 적게 사용하여 동일한 효과가 나타나거나, 제2 치료는 제1 치료 없이 제2 치료가 투여될 경우 나타나는 것보다 증상을 더 큰 정도까지 감소시키거나, 제1 치료로 유사한 상황이 나타난다. 일부 실시양태에서, 전달은 질환과 관련된 증상, 또는 다른 매개변수의 감소가 한 가지 치료가 다른 치료 없이 전달될 때 관찰되는 것보다 더 커지도록 이루어진다. 두 가지 치료의 효과는 부분적으로 부가적이거나, 완전히 부가적이거나, 부가

적인 것보다 크다. 전달은 전달되는 제1 치료의 효과가 제2 치료가 전달될 때 여전히 검출 가능 하도록 이루어질 수 있다.

[1157] 특정 실시양태에서, 첨가제는 제2 항체 분자, 예를 들어, 제1 항체 분자와 상이한 항체 분자이다. 병용하여 사용될 수 있는 예시적인 항체 분자는 표 1 또는 5에 열거된 항체 분자의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[1158] 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgA 신장병증을 치료 또는 예방하는 데 제2 요법과 병용하여 투여된다.

[1159] 한 실시양태에서, 항체 분자는 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)와 병용하여 투여된다.

[1160] 한 실시양태에서, 항체 분자는 Fc 디코이(decoy) 수용체, 예를 들어, 가용성 Fc 수용체와 병용하여 투여된다. 한 실시양태에서, 가용성 Fc 수용체는 가용성 Fc-감마 수용체 IIB이다. 한 실시양태에서, 가용성 Fc 수용체는 SM101/BAX 1810(Baxalta)이다. 한 실시양태에서, 가용성 Fc 수용체는 1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 예를 들어, 5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 12 mg/kg 내지 24 mg/kg, 또는 20 mg/kg 내지 30 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[1161] 한 실시양태에서, 항체 분자는 지속성 코르티코트로핀(악타(ACTHAR)®)와 병용하여 투여된다. 지속성 코르티코트로핀은 부신피질 자극 호르몬(ACTH: adrenocorticotropic hormone) 유사체이다. 한 실시양태에서, 저장형 코르티코트로핀은 50 U 내지 150 U, 예를 들어, 80 U 내지 120 U의 용량으로 피하 주사에 의해 주 2 또는 3회 투여된다. 한 실시양태에서, 지속성 코르티코트로핀은 120 U의 용량으로 피하 주사에 의해, 예를 들어, 주 1, 2 또는 3회 투여된다.

[1162] 한 실시양태에서, 항체 분자는 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)과 병용 투여된다. 마이코페놀레이트 모페틸은 면역 억제제인 마이코페놀산(MPA: mycophenolic acid)과 이노신 일인산 탈수소효소(IMPDH: inosine monophosphate dehydrogenase) 억제제의 2-모르폴리노에틸 에스테르이다. 한 실시양태에서, 마이코페놀레이트 모페틸은 0.5 g 내지 2 g, 예를 들어, 1 g 내지 1.5 g 또는 1.5 g 내지 2 g의 용량으로, 경구 또는 정맥 내로, 예를 들어, 하루에 1, 2, 또는 3회 투여된다.

[1163] 한 실시양태에서, 항체 분자는 보르테조밉(벨케이드(VELCADE)®)과 병용 투여된다. [(1R)-3-메틸-1-({(2S)-3-페닐-2-[(피라진-2-일카보닐)아미노]프로파노일}아미노)부틸]보론산으로도 알려진 보르테조밉은 프로테아좀 억제제이다. 한 실시양태에서, 보르테조밉은 0.5 mg/m^2 내지 2.5 mg/m^2, 예를 들어, 1 mg/m^2 내지 1.5 mg/m^2의 용량으로, 예를 들어 3일 마다 또는 매주 투여된다.

[1164] 한 실시양태에서, 항체 분자는 알로푸리놀(질로프림(ZYLOPRIM)®)과 병용 투여된다. 1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(2H)-온으로도 알려진 알로푸리놀은 퓨린 유사체이다. 한 실시양태에서, 알로푸리놀은 약 50 mg 내지 1000 mg, 예를 들어, 100 mg 내지 600 mg 또는 200 내지 300 mg의 용량으로, 예를 들어, 1일 1회 또는 2일 1회 경구 투여된다.

[1165] 한 실시양태에서, 항체 분자는 프레드니손 및/또는 시클로포스파미드와 병용 투여된다. 한 실시양태에서, 프레드니손은 0.2 mg/kg 내지 2 mg/kg, 예를 들어, 0.5 mg/kg 내지 1 mg/kg의 용량으로 예를 들어, 1일 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 시클로포스파미드는 0.2 g 내지 2 g, 예를 들어, 0.5 g 내지 1 g의 용량으로 예를 들어, 1일 1회 투여된다.

[1166] 한 실시양태에서, 항체 분자는 리툭시맙(리툭산®)과 병용 투여된다. 리툭시맙은 키메라 항-CD20 단클론 항체이다. 한 실시양태에서, 리툭시맙은 100 mg/m^2 내지 500 mg/m^2, 예를 들어, 200 mg/m^2 내지 450 mg/m^2 또는 300 mg/m^2 내지 400 mg/m^2의 용량으로, 예를 들어, 주 1회, 매 2주 1회, 매 4주 1회, 또는 매 8주 1회, 정맥 내 투여된다.

[1167] 한 실시양태에서, 항체 분자는 블리시비모드와 병용 투여된다. A-623 또는 AMG 623으로도 알려진 블리시비모드는 B 세포 활성화 인자(BAFF, B 림프구 자극 인자 또는 BLyS로도 알려짐)의 선택적 길항제이다.

[1168] 한 실시양태에서, 항체 분자는 부데소니드와 함께 투여된다. 한 실시양태에서, 부데소니드는 부데소니드를 방출하는 경구 제제인 네페콘(NEFECON)®이다.

[1169] 한 실시양태에서, 항체 분자는 발사르탄 및/또는 프로부콜과 함께 투여된다. 한 실시양태에서, 발사르탄은 50 mg/일 내지 200 mg/일, 예를 들어, 80 mg/일 내지 160 mg/일의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 프로부콜

은 500 mg/일 내지 1000 mg/일, 예를 들어, 700 mg/일 내지 800 mg/일의 용량으로 투여된다.

[1170] 한 실시양태에서, 항체 분자는 OPL-CCL2-LPM과 병용 투여된다. OPL-CCL2-LPM은 시겔라 디센테리에(*Shigella dysenteriae*) 홀로톡신(SA1)의 효소 활성인 A1 도메인의 절단된 형태에 융합된 인간 CCL2(monocyte chemoattractant protein-1: 단핵구 화학 주성 단백질-1) 케모카인으로 이루어진 재조합 융합 단백질이다. 한 실시양태에서, OPL-CCL2-LPM은 0.001 mg/kg 내지 1 mg/kg, 예를 들어, 0.01 mg/kg 내지 0.5 mg/kg 또는 0.05 mg/kg 내지 0.1 mg/kg의 용량으로, 예를 들어, 정맥 내 투여된다.

[1171] 한 실시양태에서, 항체 분자는 메틸프레드니솔론과 병용 투여된다. 한 실시양태에서, 메틸프레드니솔론은 0.1 mg/kg 내지 2 mg/kg/일, 예를 들어, 0.2 mg/kg/일 내지 1.5 mg/kg/일 또는 0.5 mg/kg/일 내지 1 mg/kg/일의 용량으로, 예를 들어 경구 투여된다.

[1172] 한 실시양태에서, 항체 분자는 시롤리무스와 병용 투여된다. 라파마이신으로도 알려진 시롤리무스는 mTOR에 대한 작용을 통해 IL-2 및 기타 사이토카인 수용체 의존성 신호전달 기전을 억제함으로써 T 및 B 세포의 활성화를 차단할 수 있다. 한 실시양태에서, 시롤리무스는 0.2 mg/일 내지 2 mg/일, 예를 들어, 0.5 mg/일 내지 1 mg/일의 용량으로 투여된다.

[1173] 한 실시양태에서, 항체 분자는 레닌-안지오텐신 시스템(RAS: renin-angiotensin system) 차단제와 병용 투여된다. 예를 들어, RAS 차단제는 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 AT1 수용체 차단제(ARB)일 수 있다. 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 예시적인 ACE 억제제에는 예를 들어, 베나제프릴(로텐신(LOTENSIN)®), 캡토프릴, 에날라프릴(바소텍(VASOTEC)®), 포시노프릴, 리시노프릴(제스트릴(ZESTRIL)®), 모엑시프릴(유니바스크(UNIVASC)®), 페린도프릴(아세온(ACEON)®), 퀴나프릴(아큐프릴(ACCUPRIL)®), 라미프릴(알타세(ALTACE)®), 또는 트란돌라프릴(마빅(MAVIK)®)이 포함된다. 본원에 기재된 항체 분자와 병용하여 사용될 수 있는 예시적인 AT1 수용체 차단제에는 예를 들어, 칸데사르탄(아타칸(ATACAND)®), 에프로사르탄(테베텐(TEVETEN)®), 이르베사르탄(아바프로(AVAPRO®), 로사르탄(코자(COZAAR)®), 올메사르탄(베니카(BENICAR)®), 텔미사르탄(미카르디스(MICARDIS)®), 또는 발사르탄(디오반(DIOVAN)®)이 포함된다.

[1174] 한 실시양태에서, 항체 분자는 포스타마티닙과 병용 투여된다. 포스타마티닙은 효소 비장 티로신 키나아제(Syk)의 억제제인 활성 화합물 타마티닙(R-406)의 전구 약물이다. 한 실시양태에서, 포스타마티닙은 약 50 mg 내지 200 mg, 예를 들어, 100 mg 내지 150 mg의 용량으로, 예를 들어, 매일, 예를 들어, 경구 투여된다.

[1175] 한 실시양태에서, 항체 분자는 파리칼시톨과 병용 투여된다. 한 실시양태에서, 파리칼시톨은 약 0.2 mg 내지 2 mg, 예를 들어, 0.5 mg 내지 1 mg의 용량으로, 예를 들어 매일 투여된다.

[1176] 한 실시양태에서, 항체 분자는 라미프릴과 병용 투여된다. 한 실시양태에서, 라미프릴은 약 0.5 mg 내지 5 mg, 예를 들어, 1 mg 내지 4 mg 또는 2 mg 내지 3 mg의 용량으로, 예를 들어, 매일 투여된다.

[1177] 한 실시양태에서, 항체 분자는 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제와 병용 투여된다. 한 실시양태에서, ACE 억제제는 에날라프릴(바소텍®)이다.

[1178] 한 실시양태에서, 항체 분자는 면역억제제와 병용 투여된다. 한 실시양태에서, 면역억제제는 타크롤리무스이다. FK-506 또는 푸지마이신으로도 알려진 타크롤리무스는 마크롤라이드 칼시뉴린 억제제이다.

[1179] 한 실시양태에서, 항체 분자는 오메가-3 지방산과 병용 투여된다.

[1180] 한 실시양태에서, 항체 분자는 CCX168과 병용 투여된다. CCX168은 경구 투여되는 C5aR 억제제이다.

[1181] 다른 질환을 치료 또는 예방하는 데 본원에 기재된 항체 분자 또는 조성물과 병용 투여될 수 있는 예시적인 요법은 "질환의 치료 또는 예방 방법" 부분에 또한 기재한다.

[1182] **진단 방법**

[1183] 일부 측면에서, 본 발명은 시험관 내(예를 들어, 생검 또는 혈액 샘플과 같은 생물학적 샘플에서) 또는 생체 내에서(예를 들어, 피험체의 생체 내 영상화에서) APRIL의 존재를 검출하기 위한 진단 방법을 제공한다. 방법은 (i) 샘플을 본원에 기재된 항체 분자와 접촉하는 단계, 또는 피험체에게 항체 분자를 투여하는 단계; (경우에 따라) (ii) 기준 샘플, 예를 들어, 대조군 샘플(예를 들어, 생검 또는 혈액 샘플과 같은 대조군 생물학적 샘플) 또는 대조군 피험체를 본원에 기재된 항체 분자와 접촉하는 단계; 및 (iii) 샘플 또는 피험체, 또는 대조군 샘플 또는 피험체 중의 항체 분자와 APRIL 사이의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하며, 대조군 샘플 또는 피험체에 비해 샘플 또는 피험체에서 복합체의 형성에 있어 변화, 예를 들어 통계적으로 유의한 변화는 샘플 내

APRIL의 존재를 나타낸다. 항체 분자는 결합 또는 비결합 항체의 검출을 용이하게 하기 위해서 검출 가능한 물질로 직접 또는 간접적으로 표지될 수 있다. 적합한 검출 가능 물질에는 상기에 기재된 바와 하기에 더 상세히 기재되는 바와 같이, 다양한 효소, 보결 분자단, 형광 물질, 발광 물질 및 방사성 물질이 포함된다.

[1184] 폴리펩티드(예를 들어, APRIL) 또는 펩티드를 코딩하는 핵산을 검출하는 데 사용되는 샘플을 언급할 때 용어 "샘플"은 세포, 세포 용해액, 세포의 단백질 또는 막 추출물, 혈액과 같은 체액, 또는 생검과 같은 조직 샘플을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[1185] 항체 분자와 APRIL 사이에서 복합체 형성은 APRIL에 결합된 항체 분자 또는 비결합된 항체 분자를 측정 또는 가시화하여 검출될 수 있다. 임의의 적합한 검출 분석법이 사용될 수 있으며, 통상의 검출 분석법에는 효소 결합 면역 흡착 분석법(ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay), 방사 면역 측정법(RIA: radioimmunoassay) 또는 조직 면역 조직 화학법이 포함된다. 항체 분자를 표지하는 것의 대안으로, APRIL의 존재는 샘플에서 검출 가능한 물질로 표지된 표준 및 비표지된 항체 분자를 이용하는 경쟁 면역 분석법에 의해서 측정될 수 있다. 이 분석에서, 생물학적 샘플, 표지된 표준 및 항체 분자를 합하고 비표지된 결합 분자에 결합되는 표지된 표준의 양을 결정한다. 샘플 내 APRIL의 양은 항체 분자에 결합된 표지된 표준의 양에 반비례한다.

[1186] 본원에 기재된 항체 분자는 본원에 기재된 항체 분자에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 질환을 진단하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 검출 또는 진단 방법은 본원에 기재된 질환을 치료 또는 예방하는 데 본원에 기재된 다른 방법과 병용하여 사용될 수 있다.

[1187] **실시예**

[1188] **실시예 1: 항-APRIL 항체의 면역화 및 선별**

[1189] 암컷(20-25g 체중), 7-8주령의 CD-1 IGS(무작위 교배계) 마우스(Charles River Laboratories)를 본원에서 FLAG-ACR-APRIL로 언급되는 재조합 올리고머 FLAG-ACRP30*headless* APRIL 10 μg으로 복강 내(i.p.)에 면역화하였다. 가능성 있게 종 교차 반응성 (마우스 및 인간) 항-APRIL 항체 반응을 생성하기 위해, 자가 및 이종 면역화 모두를 수행하였고, 면역원으로서 인간 및/또는 마우스 APRIL의 사용을 포함하였다. FLAG-태그된 APRIL 면역원을 멸균 PBS 100 ㎕, 및 모노포스포릴 지질 A(MPL, 살모넬라 미네소타(*Salmonella minnesota*)로부터 단리됨)와 합성 트레할로스 디코리노미콜레이트(TDM, 결핵균(tubercle bacillus)의 코드 인자로부터의 트레할로스 디미콜레이트의 유사체)의 소정의 혼합물로 구성된 유화된 RIBI 보조제 시스템(Sigma Aldrich) 100 ㎕로 이루어진 200 ㎕ 부피에 제제화하였다. 군(arm)당 3마리의 마우스를 주 2회 최대 4주 동안 면역화하였다. 이어서, FLAG-GCN4 APRIL(R&D Systems)을 사용하여 간접 ELISA에 의해 항-APRIL 항체의 혈청 역가를 검출하였다. 간략하게, PBS 중 50ng의 FLAG-GCN4 hAPRIL(105-250) 또는 FLAG-GCN4 mAPRIL(96-241)을 맥시솝(Maxisorp) 96웰 편평 바닥 플레이트(NUNC # 439454)에 4℃에서 밤새 코팅하였다. 코팅된 플레이트를 PBS 중 5% 블로토(BLOTTO)™ 및 0.05% 트윈(Tween)-20(PBST)을 함유하는 1× 차단 완충액에서 실온에서 1시간 동안 차단하였다. 중간 PBST에서의 3× 세척 단계로 모든 후속 인큐베이션 단계를 수행하였다. 처음에 1:1000에서 시작하여 마우스 혈청(PBS 중)을 배율 희석한 후, 1:5000 HRP 접합된 토끼 항-마우스 IgG 2차 항체(Jackson Immunoresearch Laboratories)를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하여, 항-APRIL 항체의 역가를 결정하였다. 100㎕/웰의 새로 제조된 TMB 기질(KPL)을 사용하여 항-APRIL 면역글로불린 반응성을 가시화하였다. 실온에서 최대 10분 동안 비색 현상을 수행한 후 100 ㎕의 1N 황산을 첨가하여 효소 반응을 켄칭하고 450 nm에서 흡광도로 정량하였다. 1차 면역원(인간 또는 마우스 APRIL)에 대해 강한 혈청 양성 역가를 가진 마우스를 꼬리 정맥 주사로 추가 면역시키고, 3일 후에 희생시켜 비장을 꺼내어 비장 세포 융합체를 단리하였다. 혈청 프로파일링으로부터 바람직한 종 교차 반응성을 갖는 마우스를 확인하였다.

[1190] 본원에서 P3X 세포로 언급되는 P3X63Ag8.653 형질세포종(ATCC #CRL-1580)을 융합 파트너인 골수종의 공급원으로서 사용하였다. 변형된 공개 방법을 이용하여 비장 유래 B 세포 클론을 불멸화하였다. 간략하게, 사용하기 최소 1주일 전에 P3X 세포를 배양하고 계속하여 비장 융합을 수행하기 전날 6×10^5 내지 1.2×10^6 세포/mL의 목표 세포 밀도 및 95% 생존율을 달성하도록 로그 단계를 유지하였다. 안락사 및 심장 천공 후 면역화 군 당 2-3 마리의 마우스로부터 비장 세포를 단리하고, DMEM + 1% 항생제(페니실린/스트렙토마이신)에 수집한 후, 부드럽게 세척 원심분리(2×)하여 조직 파편을 펠렛화하고 현탁된 비장 세포를 정화하였다. 그 후, 4℃, 400×g에서 10분 동안 원심분리하여 비장 세포를 펠렛화하고 1× 적혈구 용해 완충액에 세포 펠렛을 부드럽게 재현탁한 다음 적혈구를 실온에서 5분 동안 용해하였다. 얼음 냉각 DMEM으로 희석한 후 원심분리(2×)하여 비장 세포를 수집하였다. 융합 전에 P3X 세포를 DMEM에서 또한 3회 세척하였다.

[1191] 마우스 비장 세포를 융합 배지(50% PEG 1450)(Sigma Aldrich))에서 P3X 세포와 3:1의 비율로 확립된 방법에 따라 융합시켰다. 간략하게, 예열시킨 PEG를 비장 세포와 PX3 세포의 혼합물 펠렛에 (37℃에서 부드럽게 현탁하면서) 서서히 첨가한 후 예열시킨 DMEM을 서서히 첨가하였다. 저속 원심분리에 의해 융합된 세포를 수집하고 하이브리도마 선별 배지(히포잔틴-아미노프테린-티미딘)(Sigma Aldrich)에 재현탁한 후 37℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 융합된 세포는 96웰 플레이트에서 플레이트당 약 2.0×10^6개의 비장 세포(웰 당 20,000 세포)의 밀도로 플레이팅하였다.

[1192] 하이브리도마 상등액을 기재된 바와 같이(실시예 2) 융합 후 14일째에 ELISA에 의해 스크리닝하였다. 간략하게, 조건화 배지의 상등액을 AMC 항 마우스 IgG 정량 키트(Pall Biosciences)를 사용하여 바이오인페로메트리(bioinferometry)에 의해 총 IgG에 대해 정량하였다. 하이브리도마 조건화 배지의 상등액을 가능한 경우 10 μg/mL로 정규화하고, 기재된 바와 같이 FLAG-GCN4-hAPRIL 및 FLAG GCN4-mAPRIL 둘 다에 대한 APRIL 반응성을 분석하였다. FLAG 또는 ACRP30 특이적인 에피토프(본래의 면역원에 존재하는 에피토프와 무관)에 대한 강한 면역반응성을 갖는 클론을 배제하기 위해 비-APRIL FLAG 태그된 단백질(FLAG-ACR30-myc-his)을 사용하는 카운터 스크리닝을 또한 포함하였다. 실시예 3에서 기재되는 바와 같이 ELISA에 의한 수용체 차단 활성에 대해 APRIL 양성 하이브리도마(인간 APRIL 또는 마우스)를 스크리닝하였다. 간략하게, 재조합 TACI-Fc를 맥시솝 96웰 편평 바닥 플레이트에 0.1 M 탄산염-중탄산염 완충액(pH 9.6) 중에 100 ng/웰로 4℃에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 1×PBS 중 1% BSA로 37℃에서 1시간 동안 차단한 후 1×PBST(0.025% 트윈 포함)로 3×세척하였다. 50 ng/mL의 농도의 재조합 FLAG-태그된 APRIL(마우스 또는 인간)을 가능한 경우 10 μg/mL IgG 농도로 정규화된 하이브리도마 배지의 상등액과 결합 완충액에서 미리 혼합하였다. 항체-APPRIL 예비 인큐베이션은 30℃에서 1시간 혼합하면서 수행한 후 TACI-Fc 코팅된 플레이트에 첨가한 후, 마찬가지로 30℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 실시예 3에 기재되는 바와 같이 1:10000으로 희석하여 사용되는 HRP(Sigma Aldrich)에 접합된 항-FLAG M2 항체를 사용하여 TACI-Fc에 결합된 FLAG-APRIL의 검출을 정량하였다. 인간 APRIL 또는 마우스 APRIL에 적어도 10% 억제율을 또한 나타내는 APRIL 면역 반응성 하이브리도마를 단리하고 희석을 제한하여 서브클로닝하고, 기재된 바와 같이 ELISA에 의해 APRIL 결합 및 차단 활성 및 IgG 역가를 재평가하였다. 가능한 IgM 생산 클론을 결정하기 위해, 활성은 양성이나 IgG 역가가 낮은 하이브리도마를 추가로 이소타이핑(isotyping)하였다. 실시예 2에서 기재되는 바와 같이 배양 스케일 업, 항체 정제 및 추가 특성화를 위해 양성 하이브리도마를 선별하였다.

[1193] **실시예 2: 마우스 하이브리도마로부터 유래한 항-APRIL 항체의 정제 및 특성화**

[1194] 실시예 1로부터의 13개 하이브리도마 클론을 96웰에서 24웰 플레이트로, 계속하여 T150 플라스크(20 mL 배양 부피)로 순차적으로 더 큰 규모로 배양하였다. 정제에 앞서, 세포를 HAT 선택 배지에서 미리 정해진 저 Ig 배지로 옮겼다. 상등액을 배지 이동 후 3-5일째에 수거하고 원심분리에 의해 정화한 후, 0.22 μm PES 막(Corning)을 통해 멸균 여과하였다. IgG 역가는 기재된 바와 같이 바이오인페로메트리에 의해 확인하였다. 상등액은 2×단백질 G 결합 완충액(1M 글리신, 2M NaCl, pH 9.0)으로 1:1 희석하였다. 항체는 1 mL 단백질 G 하이트랩(HiTrap) 컬럼(GE Health Care)을 사용하는 단백질 G 친화성 크로마토그래피에 의해 1 ml/min의 유속으로 제조사의 권장 사항에 따라 정제하였다. 0.1M 글리신 완충액, pH 2.8을 사용하여 pH를 낮추어 단백질 G 컬럼으로부터 IgG를 용출한 후, 2M TRIS, pH 8.5를 사용하여 즉시 중화하였다. 정제된 항체를 1× PBS, pH 7.4에서 투석에 의해 다시 제제화한 후, 울트라-30 아미콘(Ultra-30 AMICON) 30kD MWCO 여과 단위를 사용하여 한외 여과에 의해 농축하였다. 쥣과 항체(IgG1)에 대한 일반 흡광 계수를 사용하여 나노드롭(NanoDrop)에 의해 분광 광도법으로 측정하여 최종 항체 농도를 결정하였다. 항체 순도 및 완전성은 환원 및 비환원 조건하에서 SDS-PAGE에 의해 확인하였다. 항체 아이소타입은 예비 서열 분석(실시예 3 참조)과 함께 신속한 ELISA 마우스 mAb 이소타이핑 키트(Radpid ELISA Mouse mAb isotyping kit)(Pierce / Thermofisher Scientific)를 사용하여 결정하였다. 정제된 모든 항체는 주로 IgG1 및 G2a의 분포인 것으로 결정되었다; 경쇄는 모두 카파 클래스로 결정되었다. 마우스 B-002/B-003(예를 들어, 02-009, 02-016, 046, 도 1A-1B)에서 유래한 APRIL 면역 반응성 항체의 상대적으로 작은 부분이 IgM으로 결정되었고 정제를 진행하지 않았다.

[1195] 정제된 항체를 APRIL 결합, APRIL 종 교차 반응성(인간 APRIL vs. 마우스 APRIL) 및 TACI-Fc를 이용한 수용체 차단 활성에 대해 추가로 특성화하였다. 결합의 경우, APRIL 기반의 간접 ELISA를 사용하여 정제된 항-APRIL 항체의 인간 APRIL 또는 마우스 APRIL에 대한 상대적인 친화도를 대략적인 추정치(first approximation)에 의해 결정하였다. ELISA 방법은 일반적으로 상기 기재된 바와 같다. 간략하게, HA-GCN4 hAPRIL(아미노산 잔기 105-250) 및 HA-GCN4 mAPRIL(아미노산 잔기 96-241)을 50ng/웰의 밀도로 코팅하였다. 차단 및 세척 단계는 기재된 바와 같이 완료하였다. 항-APRIL 항체의 APRIL과의 결합은 4개의 로그 척도에 걸친 시험 항체의 8개 지점의 희석액을 사용하여 정량하였다. 항체의 APRIL과의 결합은 토끼 항-마우스 IgG (H+L)-HRP 접합체(Jackson

ImmunoResearch Laboratories)를 사용하여 검출하였다. 항체 결합 데이터를 3개의 매개변수 맞춤을 사용하는 비선형 회귀 분석에 의해 분석하여 최대 결합 및 겉보기 EC_{50} 값을 결정하였다. 그 결과를 도 3에 나타낸다. 본원에서 mAb 1313으로 기재되는 인간 특이적 항-APRIL 단클론 항체 h01A(예를 들어, 문헌[Guadagnoli, M. *et al. Blood* 117, 6856-6865 (2011))에 기재됨), 및 본원에서 mAb 0201로 언급되는 A019C11(예를 들어, 문헌(Jagessar, S. *et al. J Neuroimmune Pharmacol* 7:557-570 (2012)]에 기재됨)을 인간 APRIL에 대한 결합에 대해서와 비교 목적을 위해 양성 대조군으로서 사용하였다. 마우스 특이 항체 Apry-1-1(Adiopogen)도 항체의 마우스 APRIL과의 결합을 정량하는 데 사용하였다.

[1196] 결합 경쟁 기반 실험에서 Fc 융합 단백질로서 발현 및 정제된 재조합 TACI 또는 BCMA(세포 외 도메인(들))를 사용하여 ELISA에 의해 항-APRIL 항체의 수용체 차단 활성을 또한 측정하였다. 이 실험을 위해, Fc 발현 벡터 pc-tPA-Fc를 사용하여 HEK 293 세포의 일시적인 형질감염 후 이들 세포에서 재조합 TACI-Fc 또는 BCMA-Fc를 생산하였다. 간략하게, 이 벡터는 표준 분자 클로닝 기술을 사용하여 부모의 포유류 발현 벡터 pcDNA3.1(Life Technologies)로부터 제작하였다. 벡터는 5' 코작(Kozak) 번역 개시 공통 서열 이어서 가용성 단백질로서 재조합 단백질의 프로세싱 및 배지로의 최적화된 분비를 위한 N-말단 tPA 신호 서열을 포함하도록 설계하였다. 인간 TACI 또는 인간 BCMA의 세포 외 APRIL 결합 도메인의 C-말단을 CH1의 위치 E98에서 시작하는 인간 IgG1의 Fc 부분에 프레임 내로 융합하였다. 포유류 발현을 위한 코돈 최적화 후에 DNA 서열을 합성하고 처음에 전형적으로 BamH1-Xba 카세트로서 pcDNA3.1에 클로닝하였다. 수용체 변이체는 설계 및 클로닝 전략에 따라 생성된 벡터에 Asc1-Bbs1 또는 Asc1-Not 1 DNA 단편으로 클로닝하였다. TACI-Fc는 CRD1 및 CRD2 도메인 둘 다를 포함하고 일반적으로 TACI-Fc에 기반한 수용체 디코이 아타시셉트(atacicept)에 해당하는 인간 TACI 서열 29-110을 포함한다. 이 서열은 본원에서 HuTACI-Fc-001(또는, 달리 언급하지 않는다면, 더 일반적으로 TACI-Fc)으로 기재한다. 마찬가지로 Fc 융합 단백질로서 발현되는 TACI의 변이체는 CRD2만을 포함한다. TACI는 막 횡단 도메인 바로 앞에 있는 아미노산 110 내지 약 166의 C-말단 영역(또는 소위 "줄기(stalk)")을 포함할 수 있다. BCMA-Fc는 세포 외 사이토카인 결합 도메인(아미노산 잔기 1-54)을 포함하고, 본원에서 HuBCMA-Fc-001(또는, 달리 언급하지 않는다면, 더 일반적으로 BCMA-Fc)로 기재된다.

[1197] 재조합 TACI-Fc 또는 BCMA-Fc를 96웰 플레이트에 0.1M 탄산염-중탄산염 완충액(pH 9.6) 중에 4℃에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 1×PBST(PBS + 0.025% 트윈 20)로 3회 세척한 후, 1×PBS 중 1% BSA로 37℃에서 1시간 동안 차단하였다. 모든 후속 세척 단계는 1×PBST로 수행하였다. 항체 차단을 평가하기 위해, 15 ng/mL 또는 50 ng/mL HA-GCN4-huAPRIL을 1×PBS 중 1% BSA 및 0.025% 트윈-20으로 구성된 결합 완충액에서 0.03-30 μg/mL 범위의 다양한 항체 농도와 예비 인큐베이션하였다. 예비 인큐베이션은 30℃에서 1시간 동안 혼합하면서 수행하였다. 그 후, 50 ng/mL APRIL 또는 15 ng/mL APRIL의 항-APRIL 사전 혼합물을 TACI-Fc 코팅된 또는 BCMA-Fc 코팅된 플레이트에 각각 첨가하고, 30℃에서 추가 1시간 동안 인큐베이션하였다. 각각의 수용체와 HA-태그된 APRIL 결합은 1:10000 희석하여 첨가된 염소 다클론 항-HA 태그-HRP 항체(Abcam)를 사용한 후 새로 제조된 TMB 기질(KPL) 100 ㎕/웰을 사용하여 실온에서 최대 30분 동안 비색 현상을 수행한 후 1N 황산을 첨가하여 효소 반응을 켄칭하여 정량하였다. ELISA 신호는 450 nm에서 흡광도로 정량하였다. 그 결과를 도 2A-2B 및 도 3B에 나타낸다. ELISA 데이터를 비선형 회귀에 의해 분석하였다. IC_{50} 값은 항체 적정 곡선의 4가지 매개변수 맞춤을 기반으로 하여 계산하였다. 적절한 경우, 억제율(%)은 무항체 대조군(0% 억제율) vs. 100% 억제율로 설정된 배경(APRIL 무첨가)에 대한 데이터의 정규화를 기준으로 하여 계산하였다. 항-인간 mAb 1313 및 mAb 0201을 양성 대조군으로 비교 목적으로 사용하였다. 비차단 항체 Aprly-1 또는 Aprly-5(Enzo Biosciences)를 음성 대조군으로서 사용하였다. 마우스 특이적 차단 항체인 aprily-1-1(Adipogen)은 일반적으로 마우스 APRIL(HA-GCN4-mAPRIL)을 사용한 실험에서 양성 대조군으로서 사용하였다.

[1198] 또한, 항-APRIL 항체의 기능적 활성은 세포 기반 수용체 신호전달 분석을 사용하여 평가하였다. 이 분석에서 APRIL의 TACI 또는 BCMA와의 결합은 수용체 활성화를 유도하여, 차례로 B 세포 유전자 발현 및 표현형의 프로그램된 변화를 궁극적으로 매개하는 전사 인자인 NF-κB의 하류 활성화를 유도한다. 이러한 목적으로 확립된 NF-κB 리포터 세포주의 사용은 문헌에 기재되어있다. TACI 또는 BCMA 발현이 없지만 TACI 또는 BCMA가 형질감염을 통해 외인성으로 도입될 수 있는 이종성(비림프계) 세포주를 사용하여 APRIL 신호전달 및 항-APRIL 항체에 의한 이 신호의 억제의 제어되는, 수용체 정의 분석이 가능해진다. 이를 위해, 상업용 293TN 유래 NF-κB 리포터 세포주 NF-κB/293/GFP-Luc™(System Biosciences)를 선택하였다. 이 세포를 최소 CMV 프로모터(mCMV) 및 다중 복제본의 NFκB 인식 요소의 전사 조절하에서 직렬 배치된 GFP 및 반딧불이 루시퍼라제 둘 다의 유전자로 안정적으로 형질감염시킨다.

[1199] NF-κB/293/GFP-Luc™ 세포를 제조사의 지시에 따라 293TN 세포 성장 배지 (글루타맥스(GlutaMAX) 및 FBS가 보충된 DMEM 기본 배지)에서 유지하고 배양하였다. cDNA 발현 플라스미드 pcMV6-XL4/TACI 및 pcMV6-XL4/BCMA(Origene)를 형질감염에 사용하였다. 이들 플라스미드는 전장의 인간 TACI(TNFRSF13B, 등록 번호 NM_012452호) 또는 BCMA(TNFRSF17, 등록 번호 NM_001192)를 코딩한다. 293TN 리포터 세포를 PEI-MAX를 사용하여 약 6×10^5 세포/mL(> 90% 생존도)의 밀도로 다음과 같이 형질감염시켰다: pcMV6-XL4/TACI 경우, 10.4 ng/mL(~1 ng/웰); pcMV6-XL4/BCMA 경우, 83 ng/mL 세포 배양(~8 ng/웰). 총 플라스미드 농도는 각 형질감염에 일정한 플라스미드 양을 유지하기 위해 필요에 따라 공벡터 pcMV6-XL4를 사용하여 1.67 μg/mL 배양 부피(167 ng/웰)에 일정하게 유지하였다. 형질감염은 필요한 플레이트 수를 기준으로 적절하게 조정하였다. 100 ㎕의 형질감염 혼합물을 각 웰로 옮겼다. 플레이트를 37℃의 5% CO_2 배양기에 20-24 시간 동안 옮겼다.

[1200] 2일째, 재조합 APRIL(HA-GCN4-APRIL)을 완전 293TN 배양 배지에서 연속 희석된 항체와 함께 예비 인큐베이션한 후 세포를 첨가하였다. 간략하게, TACI 신호전달의 APRIL-매개된 활성화를 위해, 40 ng/mL의 APRIL(2× 목표 농도)를 96웰 플레이트에서 연속 희석된 항체(마찬가지로 세포 배양 배지로 희석)와 1:1로 혼합하였다; BCMA 신호전달의 APRIL-매개된 활성화를 위해, 200 ng/mL APRIL(2× 목표 농도)를 마찬가지로 1:1로 혼합하였다. 항체-APRIL 혼합물을 37℃에서 1시간 동안 진탕 배양하였다. 사용된 세포 배양 배지를 제거한 후 형질감염된 세포 배양물에 40 ㎕의 예비 인큐베이션을 첨가하였다. 세포를 상기와 같이 37℃에서 추가 20-24시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 원-글로(ONE-Glo)™ 루시퍼라아제 키트(Promega)를 사용하여 약간의 변형을 제외하고는 일반적으로 제조사 프로토콜에 따라 NF-κB-유도된 루시퍼라제 활성을 정량하였다. 상대적인 형광 단위(RLU: relative fluorescent unit)를 불투명 흰색 96웰 플레이트에서 루미노미터(luminometer) 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다. 그 결과를 도 4에 나타낸다. 데이터는 분석 신호 배경(APRIL 무첨가)에 대해 보정한 후 Ab 없는 대조군에 대해 정규화하였다. IC_{50} 값은 4개의 맞춤 매개변수에 대한 항체 역가 곡선 맞춤의 비선형 회귀 분석으로부터 유도하였다. 항체 1313 및 0201은 전형적으로 양성 대조군으로서 사용하였다. 재조합 마우스 APRIL을 사용하는 경우, 양성 대조군으로 apry1-1을 사용하였다. 비중화 항체 인간 APRIL 항체 Aprily-1 또는 Aprily-5는 전형적으로 음성 대조군으로서 사용하였다.

[1201] **실시예 3: 항-APRIL 면역글로불린 서열의 결정 및 분자 클로닝**

[1202] 하이브리도마 스크리닝으로부터 유래한 마우스 항체의 VH 및 VL 유전자 서열은 처음에 미리 정의된 일련의 마우스 Ig 서열 특이적, 다양한 축중의 프라이머 풀을 사용하여 B 세포 RNA의 역전사 효소 PCR에 의해 결정하였다. VH 서열 분석을 위한 5' 프라이머 설계는 가변적인 선도 서열에 상응하는 정렬을 이용한 마우스 면역글로불린 데이터베이스의 포괄적인 분석을 기반으로 한다. 이 분석으로부터, VH 선도 서열을 클러스터링하였다(또는 생식세포계 "패밀리"의 서열 관련성과 대표성을 기준으로 비닝(binning)함); 이들 비닝된 VH 서열 패밀리에 더 특이적으로 어닐링할 것으로 각각 예측되는 고유한 프라이머 세트를 설계하고 RT-PCR 반응에서 칵테일로서 사용하였다. 3' 프라이머를 중쇄의 불변 영역에서 어닐링하도록 설계하였다. 이 프라이머 세트는 당연히 덜 복잡하고 4개의 공지된 마우스 IgG 불변 영역(IgG1, IgG2a, IgG2b 및 IgG3)을 정의하는 CH1 내 고유한 서열에 상응한다. IgM 관련 VH 서열은 IgM 아이소타입 3' 프라이머로 대체한 것을 제외하고 상기와 같이 증폭하였다. 유사하게, 소위 "풀 프라이머(pooled primer)" RT-PCR 접근법을 사용하여 마우스 하이브리도마 RNA로부터 해당 VL 서열을 증폭하였다. 알려진 모든 마우스 VL 선도 서열의 시스템 질의를 마찬가지로 수행하였다. 카파 및 람다 경쇄가 불변 영역이나 가변 영역 서열을 공유하지 않기 때문에, 별도의 프라이머 세트(카파 vs. 람다 특이적)을 설계하였다. 3 '프라이머는 중쇄 서열에 대해 상기한 것과 유사한 방식으로 아이소타입 특이적 경쇄 불변 영역 서열(카파 vs. 람다)을 기반으로 하여 설계하였다. B 세포 RNA로부터 하이브리도마 유전자 서열의 RT-PCR 증폭은 확립된 다른 방법을 이용하여 완료하였다. 간략하게, RNA는 RNeasy 키트(Life Technologies)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 $0.5\text{-}2\times10^6$ 세포로부터 추출하였다. 세포 용해는 초기 핵산 추출을 위한 키아슈레더(Qiashredder) 또는 관련 방법을 사용하여 용이하게 하였다. 정제된 RNA는 UV 흡광도로 정량하였다. 수퍼스크립트(Superscript) III 원스텝 RT-PCR 키트(Life Technologies)를 사용하여 cDNA 합성 및 후속 PCR 증폭(플래티늄(Platinium) Taq 폴리머라아제 및 상기한 프라이머 혼합물을 사용하여)을 연속하여 완료하였다. PCR 앰플리콘을 키아퀵(Qiaquick) PCR 클린 업(clean up) 키트(Life Technologies)를 사용하여 정제하고 나노드롭 분광 광도계를 사용하여 260 및 280 nm에서 UV 흡광도로 정량하였다. 또한, PCR 산물을 아가로오스 겔 전기영동으로 분석하여 예측된 크기를 확인하고 필요에 따라 겔 정제하였다. VH 및 VL 유전자 서열은 네스티드(nested) 프라이머를 이용하여 PCR 산물을 직접 서열 분석하여 결정하였다. 애매한 서열 데이터는 계속하여 프로토콜을 변형한 것을 제외하고는 상기한 바와 같이 RT PCR에 의해 더 작은 풀 프라이머 세트의 일부를 사용하여 세포 RNA를 재증폭을

거친다; 필요한 경우, PCR 산물을 TA 클로닝에 의해 중간 벡터에 클로닝하고, 화학적으로 수용성(competent)인 TOP10(Life Technologies) 또는 DH5α(New England Biolabs)로 제조사의 프로토콜에 따라 형질전환시켰다. DNA 서열 데이터는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스(예를 들어, 국제 면역유전학 정보 시스템(IMGT: International Immunogenetics Information system), VBase, 또는 NCBI Ig-Blast)를 사용하여 분석하여 생식세포계 용도를 평가하고, CDR 서열을 확인하고 가능할 경우 추정되는 아이소타입을 지정한다. 일반적으로, 이 서열 분석 전략은 관심의 각 하이브리도마에 대해 고유한 VH 서열을 확인하게 해준다; 결과적으로, 여러 클론에서 다수의 경쇄가 확인되었다.

[1203] 생산적인 VH 및 VL Ig 서열을 PCR에 의해 증폭하고, 쌍을 이루는 마우스 IgG2(HC) 및 카파(LC) 아이소타입 항체로서 HEK293 세포에서 재조합 생산을 위해, 각각 포유류 Ig 발현 벡터 o-pcMG2 및 o-pcMK2로 개별적으로 클로닝하였다. 유전자 특이적 프라이머는 상기한 바와 같이 확인된 VH 및 VL 서열을 기반으로 하여 설계하였다. 프라이머 설계는 하기한 바와 같이 DNA 결찰을 통해 가변 영역 서열에 프레임 내로 융합된 변형된 깁슨(gIBSON) 어셈블리에 의한 재조합 기반 클로닝을 가능하게 하도록 설계된 벡터 상보성 서열 외에도 가변 유전자 서열의 상응하는 프레임워크 영역에 상보적인 18-23개의 중첩 뉴클레오티드를 포함하였다. 프라이머 설계는 NEB 빌더(NEB Builder)(New England Biolabs) 또는 프라이머3(Primer3) 소프트웨어를 사용하여 지원받았다. 추가적인 프라이머 설계는 필요에 따라 서브 클로닝을 위해 각각의 5' 말단에 제한 엔도뉴클레아제 인식 서열의 편입을 포함하였다. 애매한 가변 서열의 경우, 프라이머 설계는 원래의 VH 및 VL 서열 분석에서 확인된 예측 생식세포계 프레임워크의 정보에 의해 안내되는 중간 정도의 축중 뉴클레오티드 서열(1-2개 위치) 또는 대리("최상의 추측") 코돈의 사용을 포함하였다.

[1204] RT PCR에 의한 분자 클로닝을 위해, 기재된 바와 같이 일반적으로 하이브리도마로부터 RNA를 추출하였다. cDNA 첫 번째 가닥은 수퍼스크립 III 퍼스트 스트랜드 합성 수퍼믹스(First Strand Synthesis Supermix)(Life Technologies)를 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라 합성하였다. 2.5 ㎕의 cDNA 주형 DNA를 Q5 높은 정확도 DNA 폴리머라아제(Q5 high fidelity DNA polymerase)(New England BioLabs)를 사용하여 PCR로 증폭하였다. 증폭은 처음에 3단계의 증폭을 10 사이클 동안 사용하고 이어서 2단계의 증폭(72℃에서 어닐링 및 신장)을 포함하는 25 사이클을 사용하는 "터치 업(touch-up)" PCR에 의한 총 35 사이클을 포함하였다. 순도, 정확한 크기, 및 대략적인 양을 확인하기 위해 PCR 앰플리콘을 아가로스 겔 전기영동에 의해 평가하였다. 필요한 경우 키아퀵 겔 정제 키트(Qiagen)를 사용하여 PCR 산물의 겔 정제를 수행하였다. 클로닝을 위해 제한 엔도뉴클레아제 이중 절단에 의해 HC 및 LC Ig 발현 벡터를 선형화하여 제조하였다. 계속하여, 절단된 벡터의 5' 말단을 새우 알칼리 포스파타아제로 탈인산화한 후 효소를 열 불활성화하였다. 2:1의 몰비의 삽입물:벡터로 NEB 빌더(New England Biolabs)를 사용하여 PCR 산물을 50 ng의 선형화된 벡터에 결찰시켰다. 2 ㎕의 결찰 반응물을 화학적으로 수용성인 이. 콜라이(*E. coli*)(DH5α, New England Biolabs)에 형질전환시키고 항생제를 포함한 LB에 플레이팅하였다. 콜로니 DNA 서열 분석에 의해 재조합 클론을 선별한 후, 양성 클론의 플라스미드 정제를 내독소 퓨어링크 맥시프렙 키트(low endotoxin Purelink Maxiprep kit)(Life Technologies)를 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라 200 mL 이. 콜라이 규모에서 수행하였다.

[1205] 재조합 항체 생산을 위해, 정제된 Ig 발현 벡터(HC 및 LC) 각각 약 225 μg을 사용하여 HEK 293F 세포를 일시적으로 형질감염시켰다. 약 2×10^6 세포/mL 세포를 PEI-MAX 기반 형질감염 시약을 사용하여 형질감염시키고 프리스타일(Freestyle) 293 세포 배지에서 총 5-7일 동안 배양하였다. 항체 역가는 단백질 A-고정화 바이오 센서(Pall Biosensors)를 사용하여 바이오인페로메트리에 의해 정량하였다.

[1206] 재조합 항체는 저속 원심 분리 및 0.22 μm PES 막을 통한 무균 여과에 의한 정화 후 배양 상등액으로부터 정제한 다음 프로테아제 억제제 칵테일(Cocktail III, Thermofisher)을 첨가하여 단백질 분해를 방지하였다. 항체는 기재된 바와 같이 낮은 pH 용출, 이어서 TRIS, pH 8.5에 의한 중화를 이용한 1 mL의 단백질 A 하이트랩 컬럼(GE Healthcare)을 사용하는 단백질 A 친화성 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 항체를 다시 제제화하고 연속 투석 및 아미콘-울트라 30 원심분리 농축기를 사용한 한외 여과에 의해 1× PBS에 농축하였다.

[1207] **실시예 4: 항-APRIL 항체의 시험관 내 결합 및 수용체 차단 활성**

[1208] 재조합 항-APRIL 항체는 기재된 바와 같이 ELISA 기반 및 세포 신호전달 방법 두 가지 모두를 사용하여 APRIL 결합 및 수용체 차단 활성 둘 다와 관련하여 특성화하였다. 도 5 및 도 6에 나타난 바와 같이, 간접 ELISA에 의한 첫 번째 통과 항체의 인간 APRIL과의 결합은 항체 적정 곡선의 비선형 회귀 분석으로부터 외삽된 EC_{50} 값을 기준으로 사이토카인 표적에 낮은 나노 몰 이하의 결합 친화도를 갖는 몇몇 항체를 나타냈다. 항체 2218, 2419 및 2621은 특히 0.2 nM 미만의 명백한 표적 결합 친화도로 인간 APRIL에 결합하고; 항체 3530 및 2922는 0.2

nM 내지 1 nM의 명백한 표적 결합 친화도로 인간 APRIL에 결합하였다. 3125는 명백하게 더 낮은 친화도(> 1 nM)로 인간 APRIL에 결합하였다. 단클론 항체의 마우스 APRIL 상동체와의 결합의 유사한 분석은 mAb 3530만이 표적과의 상당한 종 교차 결합을 갖는다는 것을 나타냈다(데이터 미제시). 항체 차단 활성의 기능적 분석은 기재된 바와 같이 96웰 기반의 형식으로 APRIL 포획 리간드로서 수용체-Fc를 사용하는 경쟁 ELISA에 의해 평가하였다. 이 분석은 APRIL-수용체 상호작용의 항체 매개된 길항 작용에 대하여 어떤 선택성을 평가할 목적으로 생물학적으로 관련된 APRIL TNFR-관련 수용체(인간 TACI 및 인간 BCMA) 둘 다의 사용을 포함하였다. 도 9에 나타난 바와 같이, 항체 IC_{50} 값을 항체 적정 곡선의 비선형 분석으로부터 계산하였다. 항-인간 차단 항체 1313 및 0201은 양성 대조군으로서 비교 목적으로 사용하였다. 비중화 항체 Aprily-5(Enzo Biosciences)를 음성 대조군으로서 사용하였다. 이 시험관 내 데이터를 근거로 하여, 모든 재조합 항체는 인간 TACI-Fc에 대한 인간 APRIL의 적어도 부분적 차단을 입증했다. 도 7에 나타난 바와 같이, 단클론 항체 2218, 2419, 2621, 3327 및 3530은 APRIL-TACI 결합을 낮거나 나노 몰 이하의 범위에서 상응하는 IC_{50} 값으로 차단하였다. mAb 3125 및 2922는 10 nM 초과의 IC_{50} 값으로 다소 낮은 효능으로 차단하는 것으로 보인다. 도 8에 나타난 바와 같이, BCMA-Fc를 사용한 수용체 차단의 유사한 평가는 항체 2218, 2419 및 3327이 마찬가지로 낮거나 나노 몰 이하의 효능으로 BCMA 결합을 차단할 수 있음을 나타낸다. mAb 3530은 BCMA-Fc와 비교하여 APRIL의 TACI-Fc와의 결합을 차단하는 것과 관련하여 상대적으로 선택적인 것으로 보인다; 이와 같이 이 항체는 "TACI 선택적"인 것으로 간주할 수 있다. mAb 2621은 이 분석에서 평가되는 바와 같이 APRIL의 BCMA-Fc와의 결합을 차단하지 않는 것으로 보였다; 이와 같이, mAb 2621은 가능하게는 "TACI 특이적" 항체로 간주할 수 있다.

[1209] 또한, APRIL-매개된 수용체 신호 활성화의 억제를 평가하는 직교의 세포 기반 NF-κB 전사 리포터 분석을 이용하여 항-APRIL 항체의 기능적(수용체 길항 작용) 활성을 평가하였다. 이 분석은 안정적으로 형질감염된 NF-κB-전사 활성화 루시페라제 리포터 유전자를 보유하는 조작된 HEK293 세포주에서 일시적인 플라스미드 형질감염에 의한 전장(막 횡단)의 TACI 또는 BCMA의 이종 표현을 수반하였다. 분석은 수용체 활성화 사이토카인의 외인성 공급원으로서 재조합 Hu APRIL을 사용하여 기재된 바와 같이 일반적으로 수행하였다. 데이터는 신호 배경(APRIL 또는 Ab 무첨가)을 차감한 후에 무항체 대조군으로 정규화하였다. 데이터를 도 11A-11B에 요약한다. 이들 데이터에 근거하여, 단클론 항체 2218 및 2419의 강력한 수용체 차단 활성을 항체-용량 의존적 방식으로 추가로 확인하였다. 이러한 활성에는 BCMA 및 TACI 수용체 둘 다의 차단을 포함하였다. 단클론 항체 2922 및 3125는 수용체-Fc 차단 ELISA에서(즉, mAb 2218 및 2419와 비교하여) 상대적으로 낮은 활성과 일치하여 정성적으로 낮은 활성을 나타냈다. 이 두 분석법 사이에 명백한 불일치는 차이나는 수용체 발현 수준, 단백질 회전율 또는 덜 복잡한 ELISA 기반 결합 분석에는 존재하지 않은 다른 생물학적 요인에 기인할 수 있다. 그럼에도, 종합하여 취해진 이들 데이터는 본원에 기재된 APRIL 활성의 길항 작용과 관련하여 재조합 항-APRIL 항체의 명백한 기능적 활성을 입증해준다.

[1210] 추가 실험 데이터는 예를 들어, 하기를 포함한다. 예시적인 항-APRIL 항체의 인간 APRIL과의 결합은 도 16에 나타낸다. 예시적인 항-APRIL 항체의 상대적인 결합 친화도는 도 17에 나타낸다. APRIL-매개된 수용체 신호전달의 항체 억제는 도 18A-18B에 나타낸다. APRIL의 TNFSF 수용체 TACI 및 BCMA와의 결합의 항체 억제는 도 19A-19B에 나타낸다. APRIL의 인간 TACI-Fc 및 인간 BCMA-Fc 둘 다와의 결합의 항체 억제는 도 20의 표에 요약한다.

[1211] **실시예 5: 항-APRIL 항체의 종 교차 반응성**

[1212] 여러 항-APRIL 항체의 기능적 활성을 입증하는 것 외에도, 마우스 및 인간 APRIL 둘 다의 결합 및 차단과 관련하여 이들 항체의 교차 반응성을 또한 평가하였다. 이 특성화는 유사하게 HA-태그된 마우스 APRIL(R&D Systems)을 포함한 것을 제외하고는 기재된 바와 동일한 세트의 시험관 내 분석법을 사용하였다. 예시적인 목적으로, 수용체-Fc 기반 차단 ELISA(TACI-Fc 및 BCMA-Fc 둘 다)로부터의 부분 데이터를 포함한다. 이 분석에서, mAb 항체 3530을 항체 1313(인간 특이적 항-APRIL 차단 항체), Apry-1-1(마우스 특이적 항-APRIL 차단 항체) 및 비중화 항체 Aprly-5(음성 대조군)와 비교하였다. APRIL의 인간 TACI-Fc 및 인간 BCMA-Fc와의 결합의 차단에 대한 항체-적정된 수용체 차단 활성 데이터를 각각, 도 10A-10B에 요약한다. 다른 데이터와 일치하여, mAb 항체 3530은 상대적 중화 프로파일(TACI vs. BCMA)에 근거하여 "TACI 선택적" 항체인 것으로 보인다. 또한, 이 항체는 마우스 및 APRIL의 TACI-Fc와의 결합을 동등한 효능(겉보기 IC_{50} 값)으로 명백하게 차단할 수 있었다. 우리가 알기로, 이는 질환 관련 (유전적 동계의) 설치류 모델을 사용하여 에피토프 특이성과 이 항체의 전임상 개발에서의 용도 두 가지 모두와 대해 관련된 종 교차 반응성 항-APARL 항체의 최초 예이다.

[1213] 또한, 항-APRIL 항체의 APRIL 종 교차 차단 활성은 도 21A-22B에 나타낸다.

[1214] **실시예 6: 혈청 IgA의 생체 내 감소에 대한 항-APRIL 항체의 기능적 활성**

[1215] 사이토카인 APRIL은 종양 성장 촉진에 있어 그 역할 외에도, B 및 T 세포 기능의 조절에 대한 후천성 점막 면역의 조절에 여러 중요한 역할을 한다. 이 면역학적 활성에는 Ig 클래스 전환의 수용체 매개된 유도를 통한 B 세포에서 IgA 생산의 유도, B 세포 증식, 및 IgA+ 관련 형질 세포의 생존이 포함된다. IgA 생산에서 APRIL의 이 중요한 역할은 IgA 생산 및/또는 IgA 함유 면역 복합체의 형성에 있어 조절 장애를 포함하는 질환의 치료 표적으로서의 가능성을 이끌어 낸다. 이러한 질환으로는 IgA 신장병증, IgA 관련 혈관염(예를 들어, 헤노흐-쉔라인 자반증), SLE, IgA 관련 단클론 감마 병증, 알코올성 간 질환 등이 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 항-APRIL 치료 항체의 생물학적 효능은 실험실 설치류 모델에서 이러한 항체를 투여한 후 혈청 IgA 수준의 감소에 직접적으로 근거하여 생체 내에서 평가할 수 있다. 이 목적을 위해, 시험관 내에서 항-APRIL 항체 활성을 평가하기 위한 대조군으로서 본원에 기재된 바와 같이 사용된 마우스-APRIL 특이적 차단 항체 Apry-1-1(Adipogen)을 시험 대상으로 사용하였다. 시기가 일치하는 수컷 B6C3F1 마우스(6-10주령)에게 20mg/kg의 항체를 IP 주사로 주 2회 8주 동안 투여하였다. 주사용 식염수를 음성(비히클) 대조군으로서 사용하였다. 혈청 아이소타입 특이적 면역글로불린 수준(IgG, IgM, 및 IgA)을 대략 12일 마다 ELISA에 의해 개별적으로 모니터하였다. 체중을 주 3회 모니터하고, 혈액학 및 혈청 화학 검사 및 동물의 일반적인 건강 상태를 정기적으로 모니터하였다. 투약하기 전에 혈액을 취하였다(0일째, 출혈 전). 2주 종료시(1단계 종료), 4주 및 6주에 생존 출혈이 발생하였다. 8주 종료시 배뇨 말기 출혈이 발생하였다. 그 결과는 도 12A-12B에 나타낸다.

[1216] 이 연구에서, 시험관 내에서 확인된 차단 활성을 가진 기능적 항-APRIL 항체의 만성 투여로 50% 미만의 혈청 IgA 수준 감소를 가져왔다. 24일째까지 감소가 관찰되었고 항체 치료 기간 동안 지속하였다. 마우스 항-APRIL 항체로 치료한 경우 대조군과 비교하여 총 Ig 혈청 수준에 통계적으로 치아나는 효과가 없었다; 혈액학 및 혈액화학도 마찬가지로 영향받지 않았다.

[1217] **실시예 7: 에피토프 맵핑**

[1218] 인간 APRIL 부위 지정 변이체를 에피토프 맵핑에 사용하였다. 도 22에 나타낸 바와 같이, APRIL은 삼량체(청록색, 녹색, 및 자홍색)으로 도시되어있다. CRD2 고친화성 수용체 결합 부위를 함유하는 전형적인 에피토프는 진한 청색으로 도시되어있다. 아미노산 변화의 위치는 숫자 앞에 야생형 아미노산 및 숫자 뒤에 돌연변이로 나타낸다(예를 들어, R233G는 위치 233에서 아르기닌의 글리신으로의 돌연변이를 나타냄).

[1219] 예시적인 항체 4035, 2419, 및 3833의 에피토프 맵핑을 수행하였다. 항체의 인간 및 마우스 변이체와의 결합을 ELISA로 평가하였다. 기준 항체 1313과 비교하였다. 항-FLAG 항체를 사용하여 세포 배양 배지로부터 FLAG-태그된 APRIL을 포획하였다. 그 결과를 도 23A-23B, 도 24A-24B, 및 도 25A-25B에 나타낸다. 예시적인 항-APRIL 항체의 분화된 에피토프 맵핑은 부위 지정 돌연변이 유발에 의해 수행하였다. 인간 APRIL 결합 부위의 1차 특성화는 APRIL 내의 선택된 아미노산 위치의 부위 지정 돌연변이 유발에 의해 수행한 후, ELISA에 의한 이들 변이체에 결합하는 항체의 평가로 수행하였다. 3가지 항-APRIL 항체 4035(검은색 원), 2419(검은색 사각형) 및 1313(흰색 삼각형)에 대한 예시적인 데이터는 설명을 목적으로 도 26에 나타낸다.

[1220] 예시적인 항-APRIL 항체의 특이적인 결합 프로파일을 표 6에 나타낸다. 본원에 기재된 항-APRIL 항체에 결합하는 예시적인 아미노산 잔기가 열거되어 있다. 이들 잔기 중 하나 이상은 APRIL 상의 결합 영역의 적어도 일부를 형성한다. 결합에 영향을 줄 것으로 예측되는 결합 영역 내의 예시적인 잔기(예를 들어, 본원 기재된 부위 지정 돌연변이 유발 연구에 근거함)는 "X"로 나타낸다. 결합에 영향을 적게 주거나 영향을 주지 않을 것으로 예측되는 예시적인 잔기(예를 들어, 본원 기재된부위 지정 돌연변이 유발 연구에 근거함)는 비교 목적으로 "N"으로 나타낸다.

표 6

예시적인 항-APRIL 항체의 특이적인 결합 프로파일(표는 보이는 순서대로 각각 서열 번호 338-341을 개시함)

		1313		4035		3833		2419	
		영향 있음	영향 없음	영향 있음	영향 없음	영향 있음	영향 없음	영향 있음	영향 없음
AA 위치	AA								
129	Asp								
130	Asp								
131	Ser								
132	Asp	X							
170	Leu								
174	Val		N	X		X			
175	Thr								
176	Phe	X		X			N	X	
177	Thr								
178	Met								
179	Gly								
180	Gln								
181	Val	X			N		N	X	
190	Gln	X		X			N	X	
192	Thr								
195	Arg	X		X					
196	Cys								
197	Ile								
200	Met								
201	Pro								
202	Ser								
203	His								
205	Asp								
206	Arg		N	X		X			
208	Tyr	X		X		X			N
226	Ser				N				
228	Ile		N		N			X	
230	Pro								
231	Arg								
232	Ala								
233	Arg								
237	Asn	X			N		N		N
241	His								

[1221]

[1222] **실시예 8: 마우스 유래의 항-APRIL 항체의 인간화**

[1223] 선택된 항-APRIL 항체는 본원에 기재된 바와 같이 마우스 면역화로부터 유래하였다. 이어서, 선택된 항체, 즉 2419, 4035 및 4540의 가변 영역은 가능한 치료 용도 및 면역원성의 완화를 목적으로 인간화하였다. 간략하게, 인간화는 마우스 중쇄 가변(VH) 및 경쇄 가변(VL) 근위의 인간 생식세포계를 확인함으로써 수행하였다. 일단 확인되면, mAb2419 VH 및 VL의 상보성 결정 영역(CDR)을 구조 유도형(structure-guided) 설계를 이용하여 인간 VH 및 VL 생식세포계 주형에 각각 이식하였다. 추가적인 돌연변이(마우스 mAb에서 부모 잔기에 역돌연변이를 포함)를 구조적 모델의 육안 검사에 기초하여 선택적으로 도입하였다. 인간화 항체 구조물은 중쇄 및 경쇄 발현을 위한 별개의 벡터의 일시적인 형질감염 후 HEK293 세포에서 재조합으로 생산하였다. 재조합 항체는 표준 방법을 사용하여 단백질 A 친화성 크로마토그래피로 정제하였다. 계속하여, 시차 주사(differential scanning) 형광 단백질 언폴딩 분석을 이용하여 APRIL에 대한 결합, 기능적 수용체 차단(TACI-APRIL 및 BCMA-APRIL 상호작용) 및 열 안정성에 대해 인간화 항체를 시험하였다. 상대적 활성과 안정성 프로파일은 인간화가 근거한 부모 마우스 항체와 비교하였다.

[1224] **실시예 9: 인간화 항-APRIL 항체의 시험관 내 결합 및 수용체 차단 활성**

[1225] 간접적 ELISA에 의해 예시적인 항-ARRI 항체의 상대적인 결합을 측정하였다. 마우스 항체 4035 및 2419의 인간화 변이체의 인간 APRIL과의 결합은 도 27A-27B에 각각 나타낸다. 인간-마우스 교차 반응성 항체 4540-063의 인간화 변이체의 인간 APRIL 및 마우스 APRIL 둘 다와의 결합은 도 28A-28B에 각각 나타낸다. 인간화 항-APRIL 항체와 부모(비인간화) 마우스 항체를 비교 목적으로 비교한다. 외삽된 EC_{50} 값은 도 29A-29B에 요약한다. 예시적인 항체는 피코몰의 친화도로 APRIL에 결합한다.

[1226] 또한, 항체 2419-1406 및 4035-062의 삼량체 인간 APRIL과의 겉보기 결합 친화도를 ELISA에 의해 측정하였다. APRIL 삼량체는 이소류신 지퍼(GCN4) 올리고머화 도메인과 APRIL의 N-말단 융합에 의해 안정화되었다. APRIL의 인간 TACI-Fc와의 결합은 비교 목적으로 제시한다. ELISA 결합 결과는 도 29C에 나타낸다. 도 29C에 도시된 결합 곡선으로부터 유도된 피코몰의 EC_{50} 값은 도 29D에 요약한다. 항체는 ELISA로 측정했을 때 삼량체 인간 APRIL에 대해 피코몰(pM) 결합을 보였다. APRIL의 자신의 수용체(TACI-Fc)와의 결합에 비해 2419-1406 및 4035-062의 APRIL과의 더 높은 친화도의 결합이 관찰되었다.

[1227] 부모 마우스 유래 항체 2419의 인간화 IgG2κ 변이체에 의한 APRIL의 TNFSF 수용체 TACI 및 BCMA와의 결합의 억제를 측정하였다. 분석은 재조합 인간 APRIL(R&D Systems) 및 인간 TACI-Fc(도 30A) 또는 BCMA-Fc(도 30B)를 사용하는 수용체 차단 ELISA를 기반으로 한다. 부모 키메라 2419(인간 IgG1κ 불변 영역에 이식된 마우스 VH-VL)는 키메라 항-인간 APRIL 항체 4035와 같이 비교 목적으로 포함된다. 억제는 100% 활성(무항체 대조군)에 대해 정규화한 후 4개의 매개변수 곡선 맞춤을 사용하여 비선형 회귀에 의해 분석하였다. IC_{50} 값은 도 33에 요약한다.

[1228] 2419(IgG2κ), 2419-0205 및 2419-1406의 추가적인 인간화 변이체 및 부모 항체 4035의 인간화 변이체(4035-062)에 의한 APRIL의 TNFSF 수용체 TACI(도 31A) 및 BCMA(도 31B)와의 결합의 억제를 측정하였다. 인간화 4035-062는 IgG1κ 서브타입이다. 비교 목적으로 마우스 유래 항체 4035 및 2419의 비인간화 변이체 및 1313를 포함한다. mAb 1313은 대조군 항-APRIL 항체이다. TACI-Fc 및 BCMA-Fc를 사용하였다. IC_{50} 값은 도 33에 요약한다.

[1229] 마우스/인간 APRIL 교차-중화 항체 4540의 인간화 변이체에 의한 APRIL의 TNFSF 수용체 TACI(도 32A) 및 BCMA(도 32B)과의 결합의 억제를 측정하였다. 인간화 항체 4540은 IgG1κ 서브타입이다. 부모 4540(비인간화 키메라) 및 인간화 4035-062(도 30A-30B)를 비교 목적으로 포함한다. 억제는 도 29A-29B 및 도 30A-30B에 대해 기재된 바와 같이 4개의 매개변수 곡선 맞춤을 사용하여 비선형 회귀에 의해 분석하였다. 또한, IC_{50} 값은 도 33에 요약한다. 시험된 항체의 대부분에서 APRIL 수용체 결합의 나노 몰 이하의 차단이 관찰되었다.

[1230] 이러한 결과는 일반적으로, 항상 그런 것은 아니더라도, 인간화 및 재구성(예를 들어, IgG2로서)이 수용체 차단 활성을 비슷하게 유지한다는 것을 나타낸다.

[1231] APRIL-매개된 수용체 신호전달의 항체 억제를 평가하였다. APRIL-수용체 매개된 NFκB 세포 내 신호전달의 억제를 전장 길이의 TNF 패밀리 수용체 TACI 또는 BCMA cDNA 발현 벡터의 일시적인 형질감염 후 HEK 293 NFκB 리포터 세포주를 사용하여 평가하였다. 데이터는 무항체 대조군(100%)에 대해 정규화하였다. TACI- 및 BCMA-매개된 NFκB 신호전달의 억제는 각각 도 34A-34B에 나타낸다.

[1232] 도 35는 APRIL-매개된 수용체 신호전달의 항체 억제의 대략적인 IC_{50} 값을 나타낸다. 데이터는 가변 기울기, 항체 농도 vs. 반응의 3개의 매개변수 맞춤을 사용하여 비선형 회귀 분석을 기반으로 하여, 도 34A-34B로부터 외삽된다. 음성 항체 대조군(APRIL 결합 없음)은 이 분석에서 활성을 전혀 나타내지 않았다(데이터 미제시). 이러한 결과는 예시적인 항-APRILR 항체 분자에 의한 APRIL-매개된 NFκB 하류 신호전달 경로의 강력한 억제(낮거나 nM 이하의 IC_{50})를 나타낸다. 차단은 TACI와 BCMA 수용체 둘 다에서 일어난다.

[1233] **실시예 10: APRIL에 대한 항-APRIL 항체 결합 특이성의 평가**

[1234] 선택된 항-APRIL 항체를 인간 TNFα(TNFSF2; Adipogen), 인간 CD40(TNFSF4, Adipogen), 인간 FasL(TNFSF6, Adipogen), 인간 TRAIL(TNFSF10, Adipogen), 인간 RANKL(TNFSF11; Adipogen), 인간 Tweak(TNFSF12; Abcam), 인간 및 마우스 BAFF(TNFSF13B, 각각 AB Biosciences 및 Adipogen), 및 인간 LIGHT(TNFSF14, Adipogen)를 포함하는 사이토카인의 TNFα 수퍼패밀리(TNFSF)의 다른 일원과 가능한 교차 반응성에 대해 평가하였다. 이들 사이토카인은 서열의 가변 정도뿐 아니라 고차 구조적 상동성을 공유한다. 이들 중에서, BAFF가 29% 동일성 및 53%

아미노산 서열 유사성으로 APRIL에 가장 근접하게 연관되는 것으로 보인다.

[1235] 결합은 APRIL 결합의 평가에 대해 기재된 유사한 방법을 사용하여 간접적 ELISA 프로토콜에 의해 평가하였다; 사이토카인을 ELISA 플레이트에 웰당 50 ng으로 고정시킨 후, 10 μg/ml의 고정 농도의 각각의 시험 항체의 용액에 노출시켰다. 항-인간 또는 항-마우스 Ig-HRP 다클론 항체 접합체(Jackson Laboratories)를 항체 결합의 검출에 사용하였다. 도 36에 제시된 결과는 본 분석에서 시험된 12가지 항원 중 11가지가 분석 배경보다 실질적으로 높은 다른 TNFSF 일원과 측정 가능한 교차 반응성 없이 APRIL에 특이적으로 결합한다는 것을 보였다. 항체 4338은 BAFF의 인간 및 마우스 형태 둘 다에 대해 검출 가능한 결합을 나타냈고, 분석 대조군으로 사용되었다.

[1236] mAb 2419-1406 및 4035-062는 4500가지 이상의 인간 막 단백질의 광범위한 배열(레트로제닉스(RETROGENIX)™)에서 외래의 단백질 교차 반응성을 최소로 나타내거나 전혀 나타내지 않는다. 단백질 발현 배열 설계의 예는 도 37A에 나타낸다. 확인/2차 스크리닝을 12가지 단백질에서 수행하였다(도 37B-37C). Fc 수용체에 대한 결합은 예측된 바와 같이 2419-1406 및 4035-062 모두에서 관찰되었다. IGg2 아이소타입을 갖는 항체와 일치하는 항체 2419-1406에서 FcγR1에 대해 더 약한 결합이 관찰되었다. 2419-1406의 경우 PDGFR에 대해 무시할만한 결합이 검출되었다. 상기한 것을 제외한 임의의 다른 막 표적과의 결합은 항체 4035-062에서 관찰되지 않았다.

[1237] **실시예 11: 최대 항-APRIL 항체 효능에 대한 표적 에피토프의 확인**

[1238] 예시적인 항-APRIL 항체 분자, mAb 2419의 에피토프를 실험 및 전산 도구 및 데이터의 조합을 사용하여 맵핑하였다. 이들 방법 및 결과 데이터는 1) 2)구조 모델링(도 38A)과 연계된 인간 APRIL(아미노산 115-250)과의 복합체에서 mAb 2419 Fab의 저해상도 결정학, 2) 구조 모델링(도 38A), 및 3) 효모에서 APRIL 표면 디스플레이와 조합하여 수행된 APRIL의 표면 내 선택된 위치에서의 APRIL 포화 돌연변이 유발을 포함하였다. 도 38A-38B 둘 다에 나타난 바와 같이, 항체 분자는 더 큰 삼량체 복합체 내에서 APRIL의 2개의 상이한 단량체에 걸친 비선형의 4차 에피토프를 표적화한다. 2419의 에피토프는 또한 TACI 및 BCMA 수용체 결합 차단 둘 다에 중요한 고친화성 수용체 부위(CRD2 부위)에 상응하는 APRIL의 영역과 실질적으로 중첩된다. 두 번째 수용체 결합 부위(CRD1 부위)는 또한 TACI-APRIL 상호작용을 차단하는 데 대해 관련된 2419 에피토프와 중첩된다(도 38B). 이러한 분석에 근거하여, 2419의 에피토프를 정의하는 APRIL 내의 위치는 V133, V181, E185, Q187, G188, R189, Q190, E191, T192, R195, H218, L219, H220, S226, I228, P230(단량체 A에 위치); V121, I123, Q139, P140, A141, L142, N237, S239, P240 및 H241(단량체 B에 위치)을 포함한다.

[1239] APRIL의 선택된 표면에 접근 가능한 위치를 돌연변이 유발에 의한 더 집중적인 분석은 항체 결합에 특히 중요하게 보이는 2419의 더 큰 에피토프(도 38A에 구조적으로 도시됨) 내 위치의 일부를 알려준다. 이러한 소위 "핫스폿 잔기", 즉, APRIL과 mAb 2419 사이의 상호작용에 중요한 잔기는 상기에 기재된 방법의 조합을 사용하여 야생형 서열로부터 거의 임의의 다른 아미노산 잔기로의 돌연변이가 2419의 APRIL과의 결합의 실질적인 손실을 가져오는 위치로서 실험적으로 정의된다. 이러한 위치의 예로는 한 단량체의 V181, Q190, T192 및 I228, 및 인접 단량체에 A141 및 H241이 포함된다.

표 8

mAb 2419에 결합하는 예시적인 인간 APRIL 아미노산 잔기 (아미노산 넘버링은 서열 번호 85에 기초함)

위치 인간	단량체	핫스폿
V133	A	
V181	A	Y
E185	A	
Q187	A	
G188	A	
R189	A	
Q190	A	Y
E191	A	
T192	A	Y
R195	A	
H218	A	
L219	A	
H220	A	
S226	A	
I228	A	Y
P230	A	
V121	B	
I123	B	
Q139	B	
P140	B	
A141	B	Y
L142	B	
N237	B	
S239	B	
P240	B	
H241	B	Y

[1240]

[1241] 요약하면, 에피토프는 최대 수용체 차단에 대해 예측되는 영역에 중복되며, APRIL(삼량체)의 생물학적으로 가장 활성인 형태를 중화하는 데 관련된 APRIL의 2개의 상이한 단량체에 걸친 비선형의 4차 에피토프를 표적화한다.

[1242] **실시예 12: 항-APRIL 항체의 약학적 특성**

[1243] 예시적인 항-APRIL 분자, 2419-1406 및 4035-062의 열 안정성을 사이프로-오렌지® 형광 주사 분석을 사용하여 측정하였다(도 39A). 2419-1406 및 4035-062 모두의 열 용융 온도(Tm 값)는 도 39B에 열거한다. mAb 2419-1406 및 mAb 4035-062는 높은 열 안정성을 나타낸다.

[1244] tg32 마우스 모델을 인간의 항체 약동학(PK: pharmacokinetics)의 PK를 예측하기 위한 대용으로 사용하였다. 비교 목적으로, 이 연구에서 약 25일(인간에서)의 PK가 미리 확립된 대조군 항체(IgG1)의 PK를 또한 평가하였다. 도 40A-40B에 도시된 바와 같이, 인간화 FcRn 형질전환 마우스 주 tg32에서 예시적인 항-APRIL 항체 분자, 2419-1406 및 4035-062의 유리한 PK 프로파일이 관찰되었다.

[1245] **실시예 13: 종 교차 반응성 항-APRIL 항체는 마우스에서 혈청 IgA 수준을 효과적으로 감소시킨다**

[1246] 마우스 mAb 4540은 수용체 중화 활성을 갖는 교차 종 반응성(마우스 및 인간) 항-APRIL이다. mAb 4540은 mAb 2419-1406에 중첩하는 APRIL 에피토프를 표적으로 한다. C57/BL6 마우스에서의 혈청 IgA 수준의 감소에 대한 항-APRIL mAb 처리의 효과를 평가하기 위한 대용으로서 mAb 4540을 사용하였다. 11주령의 마우스에 mAb 4540, mAb 3833, 또는 아이소타입 대조군 항체 20mg/kg을 아만성적으로(i.p 주사로 주 1회) 7주 동안 투약하였다. 총 IgA의 기저 혈청 수준을 ELISA에 의해 정량하였다. 도 41에 나타낸 바와 같이, mAb 4540 또는 mAb 3833의 처리는 C57/BL6 마우스에서 혈청 IgA 수준을 감소시켰다.

[1247] **참조에 의한 포함**

[1248] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 및 등록 번호는 각각의 개별 간행물이나 특허가 구체적으로 개별적으로 참조로 포함되도록 나타낸 것과 같이 이로써 그 전체가 참고로 포함된다.

[1249] **등가물**

[1250] 본 발명의 구체적인 실시양태가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적이며, 제한적이지는 않다. 본 명세서 및 하기 청구 범위를 검토할 때 본 발명의 많은 변형이 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명의 전체 범위는 이러한 변형과 함께, 등가물, 및 명세서의 전체 범위와 함께 청구 범위를 참조하여 결정되어야 한다.

도면

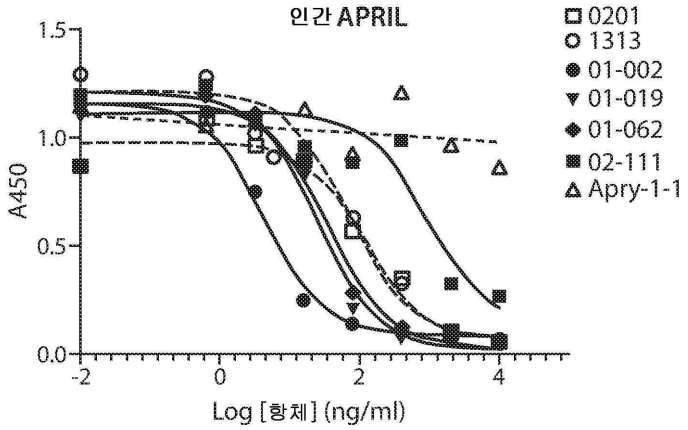
도면1a

클론 ID	마우스 ID	사전 아이소타입 ID	면역화 계획 (프라임 부스트)	APRIL 결합 (ELISA, A_{450})		수용체 차단율(%)	
				인간 APRIL	마우스 APRIL	인간 APRIL	마우스 APRIL
01-001	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.75	0.09	82.0	<10
01-002	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.94	1.67	91.4	<10
01-019	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.74	0.08	94.4	<10
01-035	B-001-R		(H-H-H-H)	0.46	0.08	62.7	<10
01-037	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.98	0.12	93.8	<10
01-056	B-001-R		(H-H-H-H)	1.43	0.64	93.5	<10
01-059	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.97	0.13	92.7	<10
01-062	B-001-R		(H-H-H-H)	2.02	0.19	62.3	<10
01-063	B-001-R		(H-H-H-H)	2.15	0.58	61.3	<10
01-064	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2.12	0.71	12.8	<10
01-077	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.08	0.08	16.4	<10
01-079	B-001-R		(H-H-H-H)	0.33	0.07	12.1	<10
01-081	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1.55	0.28	93.9	<10
01-086	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1.88	0.67	70.7	<10
01-089	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.06	0.15	94.6	<10
01-093	B-001-R		(H-H-H-H)	0.49	0.08	14.5	<10
01-097	B-001-R		(H-H-H-H)	2.43	1.30	13.1	<10
01-099	B-001-R		(H-H-H-H)	2.45	0.47	12.1	<10
01-100	B-001-R		(H-H-H-H)	2.20	0.27	16.2	<10
01-101	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1.12	0.37	50.1	<10
01-102	B-001-R		(H-H-H-H)	1.87	0.70	22.5	<10
01-103	B-001-R		(H-H-H-H)	2.43	2.02	14.9	<10
01-104	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.86	2.33	20.6	<10
01-105	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1.34	0.51	79.3	14.7
01-107	B-001-R		(H-H-H-H)	2.20	0.30	46.6	<10
01-109	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.14	0.13	93.4	<10
01-110	B-001-R		(H-H-H-H)	1.34	0.13	14.3	<10
01-111	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	2.50	1.31	13.0	<10
01-114	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.26	0.14	92.0	<10
01-115	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	1.66	0.22	71.7	<10
01-117	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0.89	0.94	93.4	<10
01-118	B-001-R		(H-H-H-H)	1.55	0.85	93.6	<10

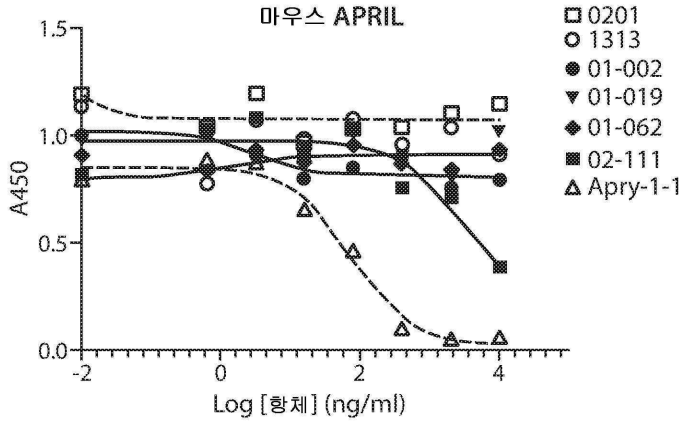
도면1b

클론 ID	마우스 ID	사전 아이소타입 ID	면역화 계획 (프라임 부스트)	APRIL 결합 (ELISA, A_{450})		수용체 차단율(%)	
				인간 APRIL	마우스 APRIL	인간 APRIL	마우스 APRIL
01-119	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	1.17	0.43	94.5	<10
01-120	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	1.98	0.26	74.6	<10
01-121	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	2.02	0.31	88.1	<10
01-123	B-001-R		(H-H-H-H)	0.75	0.12	11.7	<10
01-124	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1.53	0.21	94.6	<10
01-125	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	1.97	0.15	14.6	<10
01-126	B-001-R		(H-H-H-H)	1.93	0.22	14.8	<10
01-128	B-001-R		(H-H-H-H)	1.65	0.19	21.8	<10
01-133	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2.25	0.37	20.1	<10
01-135	B-001-R	IgG3	(H-H-H-H)	2.39	0.74	57.5	<10
01-136	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	2.42	0.40	18.1	15.9
01-137	B-001-R		(H-H-H-H)	2.16	0.19	12.8	<10
01-140	B-001-R		(H-H-H-H)	1.96	0.26	74.3	<10
01-143	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	2.33	0.34	<10	54.9
01-144	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	2.36	0.52	<10	12.1
01-147	B-001-R		(H-H-H-H)	1.57	0.49	74.3	<10
01-148	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2.38	0.78	94.2	<10
01-152	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2.37	0.38	92.5	<10
01-153	B-001-R		(H-H-H-H)	1.29	0.21	92.8	<10
01-154	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2.52	0.70	29.6	<10
02-009	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	3.04	0.06	96.4	19.2
02-011	B-002-L	IgG1	(M-M-M-H-M)	0.21	0.07	15.1	<10
02-016	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	0.06	0.18	18.8	26.5
02-024	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	1.64	0.06	23.1	<10
02-029	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	1.88	0.06	12.5	<10
02-033	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	2.40	0.22	25.9	29.1
02-046	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	2.80	0.09	82.0	<10
02-069	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	1.47	1.60	<10	17.1
02-075	B-002-L	IgG1	(M-M-M-H-M)	0.06	0.78	5.2	30.2
02-086	B-002-L	IgG2a	(M-M-M-H-M)	2.49	0.11	<10	26.9
02-111	B-003-O	IgG1	(H-H-H-M-H)	2.98	2.17	80.1	67.6
02-115	B-003-O	IgM	(H-H-H-M-H)	0.07	0.39	25.1	40.0

도면2a



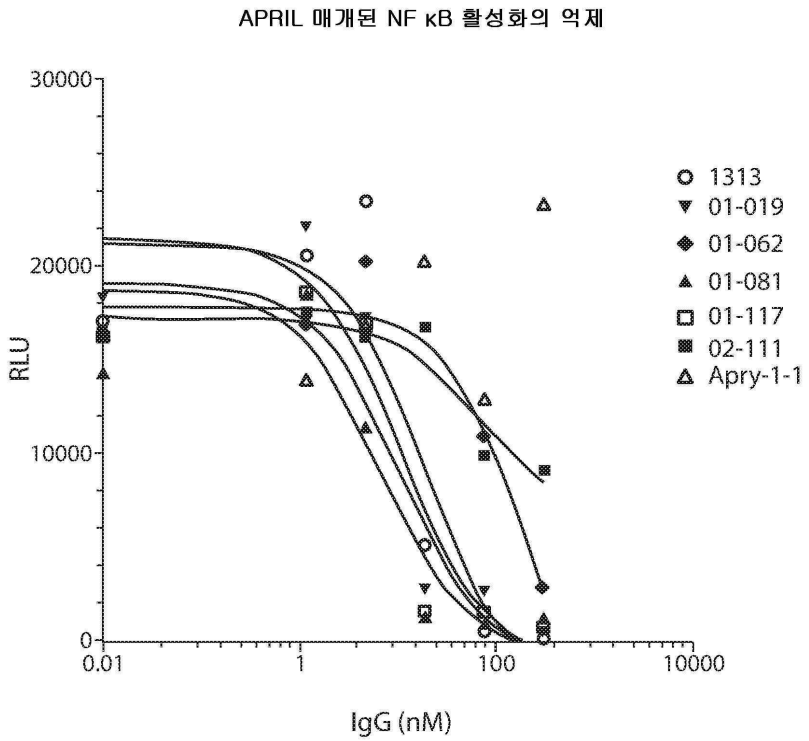
도면2b



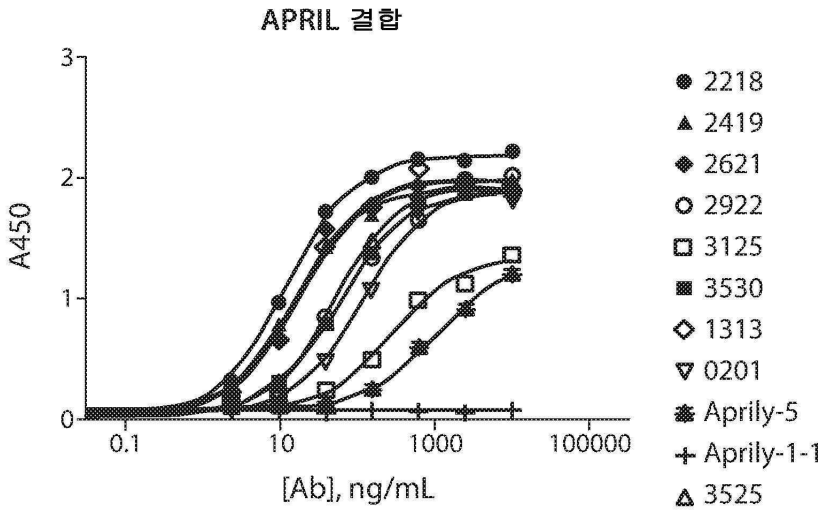
도면3

클론 ID	결합 (대략적인 EC_{50}) ng/mL		수용체 차단 (대략적인 IC_{50}) ng/mL	
	인간 APRIL	마우스 APRIL	인간 APRIL	마우스 APRIL
01-002	10.1	46.6	4.2	>10000
01-019	16	>10000	25.2	--
01-062	51.8	314.8	36.3	--
01-081	22	--	13	--
01-105	16	>10000	512	>10000
01-115	50	--	62	--
01-117	23.3	2203	23.4	--
01-119	31	3974	28	--
01-135	113	>10000	315	--
01-144	100	>10000	>10000	--
02-111	35	706	932	2530
0201	10.4	--	204	--
1313	15.9	--	69.5	--
Apry-1-1	--	70.5	--	15.1

도면4


APRIL 매개된 NF κB 활성화의 억제
30000
20000
10000
0
RLU
0.01
1
100
10000
IgG (nM)
1313
01-019
01-062
01-081
01-117
02-111
Apry-1-1

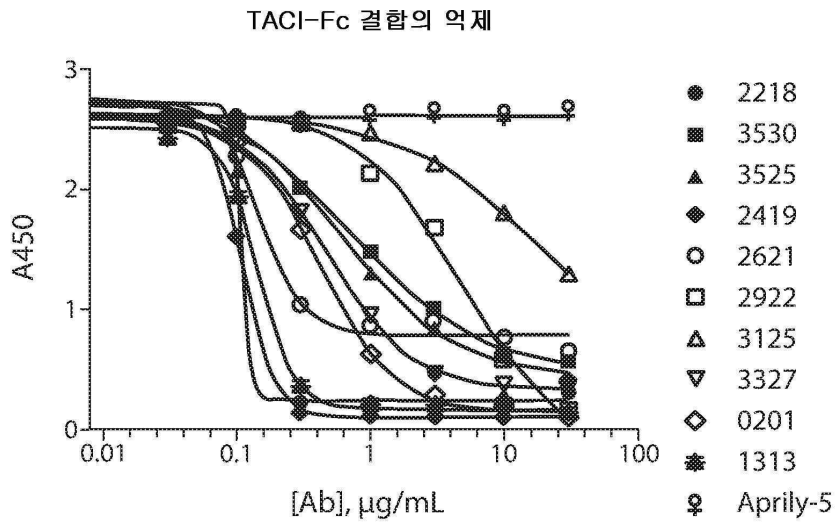
도면5


APRIL 결합
3
2
1
0
A450
0.1
10
1000
100000
[Ab], ng/mL
2218
2419
2621
2922
3125
3530
1313
0201
Aprily-5
Aprily-1-1
3525

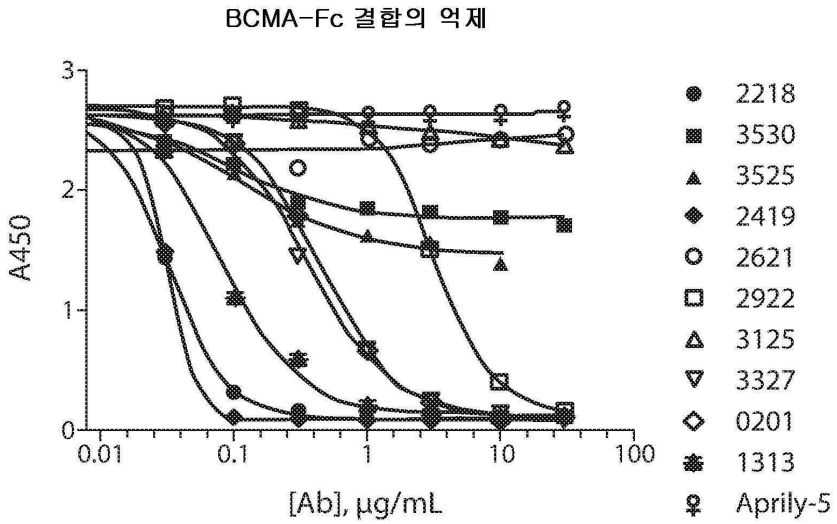
도면6

Ab	EC_{50} (ng/mL)	EC_{50} (nM)	R^2
2218	12.64	0.085	1.00
2419	16.62	0.112	1.00
2621	14.31	0.097	0.99
2922	71.33	0.482	0.99
3125	281.5	1.902	0.99
3530	58.05	0.392	1.00
3525	53.45	0.361	1.00
1313	18.24	0.123	0.99
0201	118.2	0.799	0.99
Aprily-5	968.9	6.547	0.99
Apry-1-1	--	--	0.39

도면7



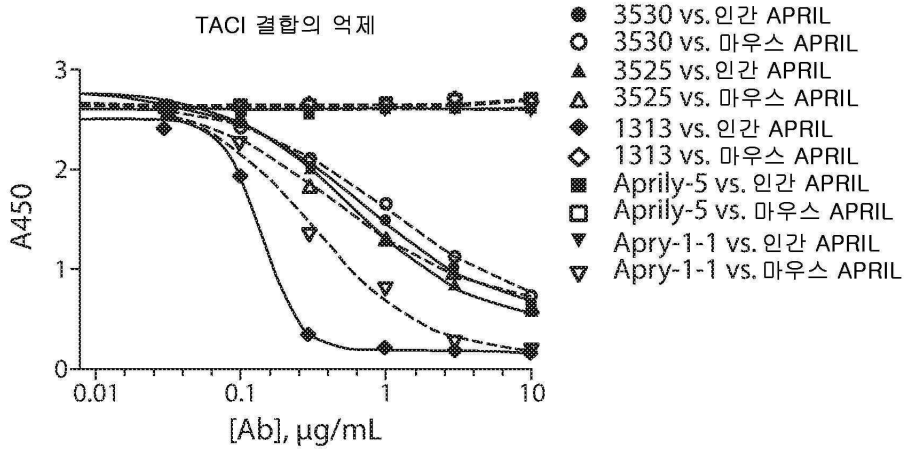
도면8



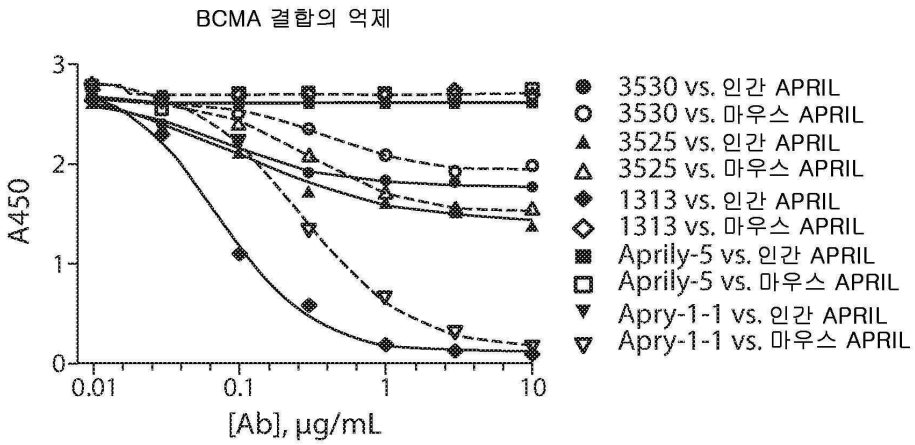
도면9

Ab	TACI-Fc IC_{50} (nM)	R^2	억제율(%)	BCMA-Fc IC_{50} (nM)	R^2	억제율(%)
2218	0.74	1.00	91	0.22	1.00	100
3530	4.95	1.00	81	0.68	0.99	35
3525	4.05	1.00	86	0.85	0.99	48
2419	0.74	1.00	99	0.22	1.00	100
2621	1.00	0.99	79	--	0.10	0
2922	31.64	1.00	97	21.96	1.00	97
3125	112.97	1.00	52	--	0.99	<10
3327	3.16	1.00	89	2.35	1.00	99
0201	2.85	1.00	99	3.14	1.00	99
1313	0.95	1.00	96	0.55	0.99	99
Aprily-5	NA	0.54	0	--	0.39	0

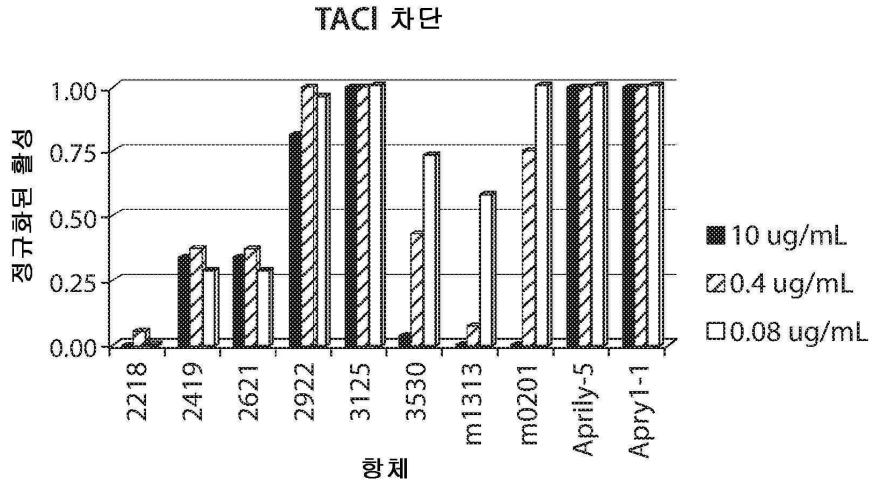
도면10a



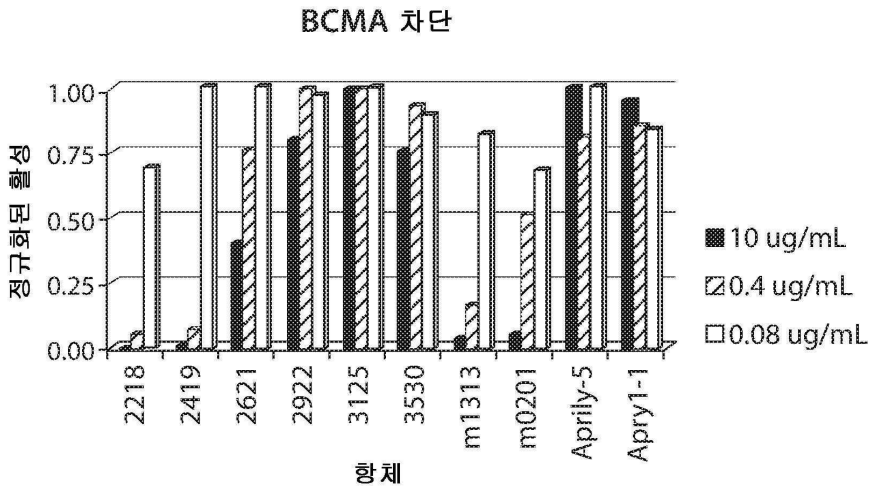
도면10b



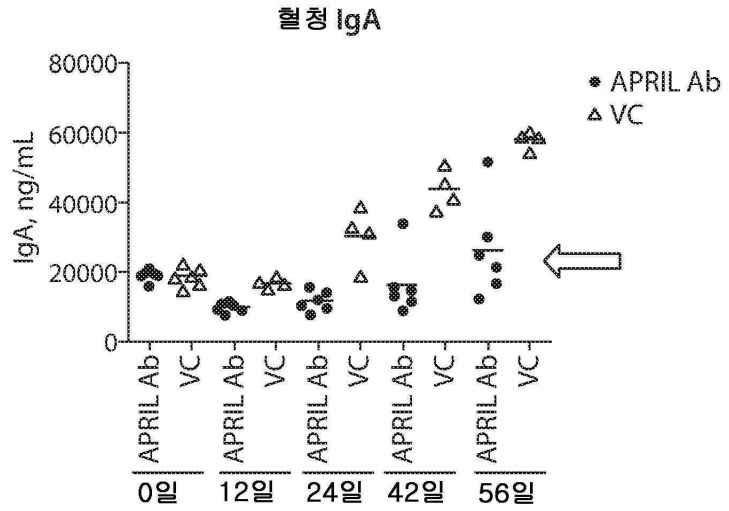
도면11a



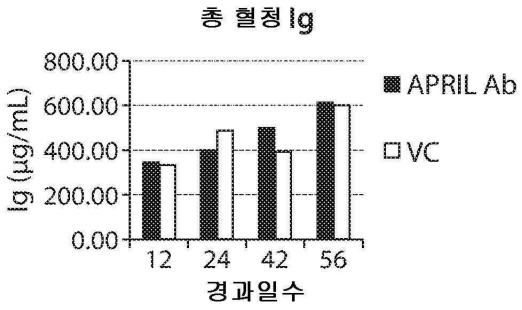
도면11b



도면12a


혈청 IgA
80000
60000
40000
20000
0
IgA, ng/mL
APRIL Ab
VC
APRIL Ab
VC
APRIL Ab
VC
APRIL Ab
VC
APRIL Ab
VC
0일
12일
24일
42일
56일

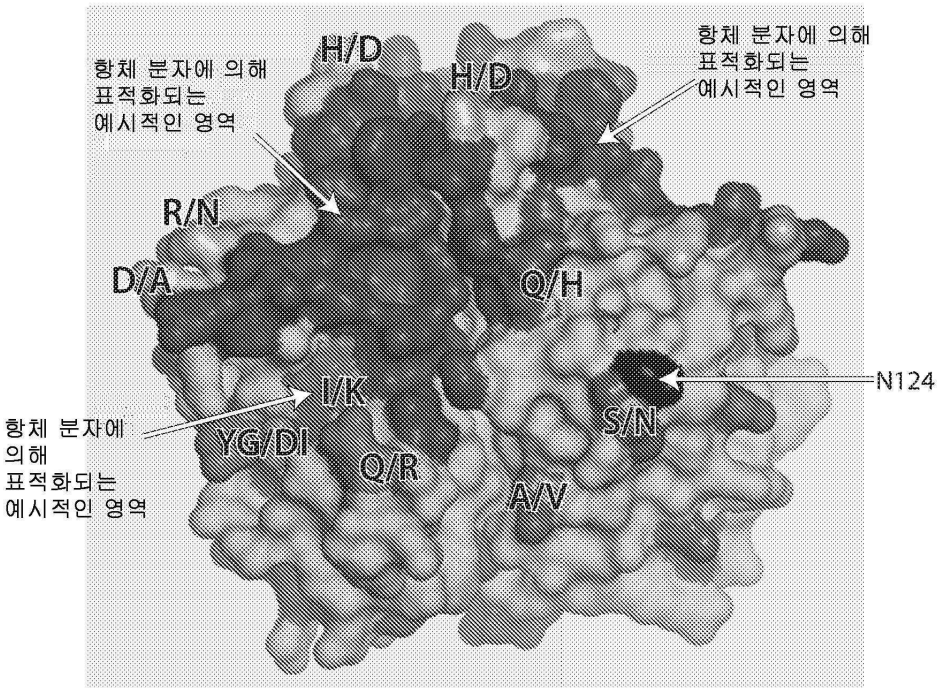
도면12b


총 혈청 Ig
800.00
600.00
400.00
200.00
0.00
Ig (μg/mL)
APRIL Ab
VC
12
24
42
56
경과일수

도면13

```
인간    1 MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLT  50
          |||||           ||:||||.|||||||||||||||||.||||.||:||||.
마우스  1 MPASS----------PGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLI  41

인간   51 QQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERS  100
          |||||||||||||||||:|||||.....|||||.|||.|.|||||::|.:|
마우스  42 QQTELQSLRREVSRLQRSGGPSQKQGERPWQSLWEQSPDVLEAWKDGAKS  91

인간   101 RKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQA  150
           |:|||||||||||.|||:|||||||:|.||||.|||||||||.|||||||:|
마우스  92 RRRRAVLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKADSDVTEVMWQPVLRRGRGLEA  141

인간   151 QGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSM  200
           ||:..|||:.|:|||||||||||||||||||||||||||:|||||||||||
마우스  142 QGDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSM  191

인간   201 PSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL  250
           ||.||||||||||||||||||||||||||::|.||||:|||||||||||||
마우스  192 PSDPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDIITVKIPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL  241
```

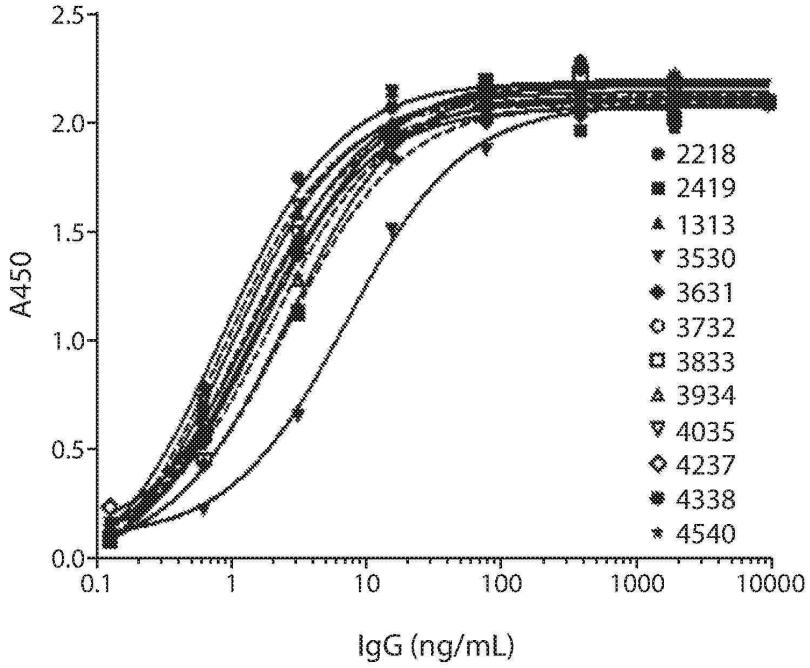
도면14


항체 분자에 의해
표적화되는
예시적인 영역
H/D
H/D
항체 분자에 의해
표적화되는
예시적인 영역
R/N
D/A
Q/H
N124
I/K
S/N
항체 분자에
의해
표적화되는
예시적인 영역
YG/DI
Q/R
A/V

도면15

코어
영역
C
A'
A
H
D
E
F
B'
G
B

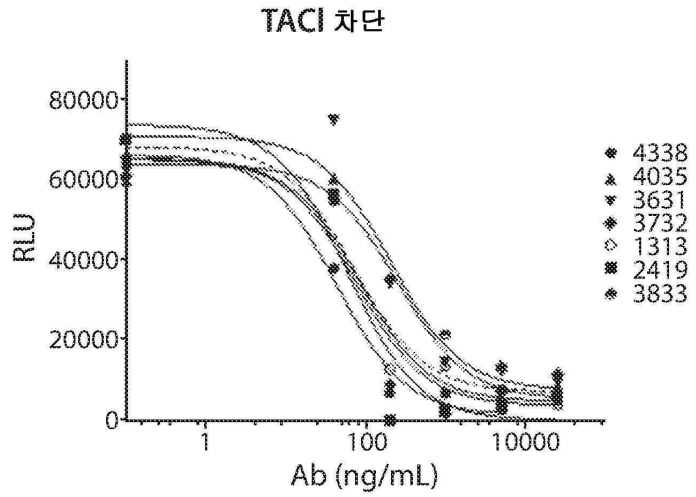
도면16



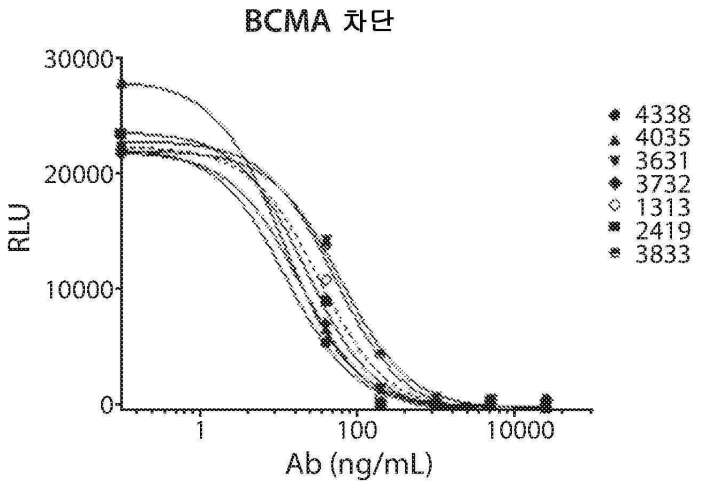
도면17

항체 ID	IC_{50} (pM)	R^2
2218	5.0	0.994
2419	8.7	0.995
1313	6.1	0.986
3530	48.9	0.997
3631	16.6	0.998
3732	7.2	0.997
3833	17.5	0.995
3934	10.1	0.989
4035	5.1	0.994
4237	12.6	0.996
4338	9.2	0.993
4540	12.9	0.997

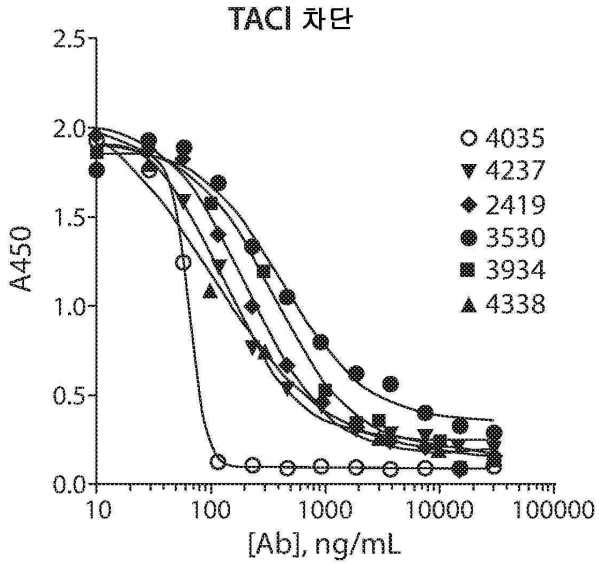
도면18a



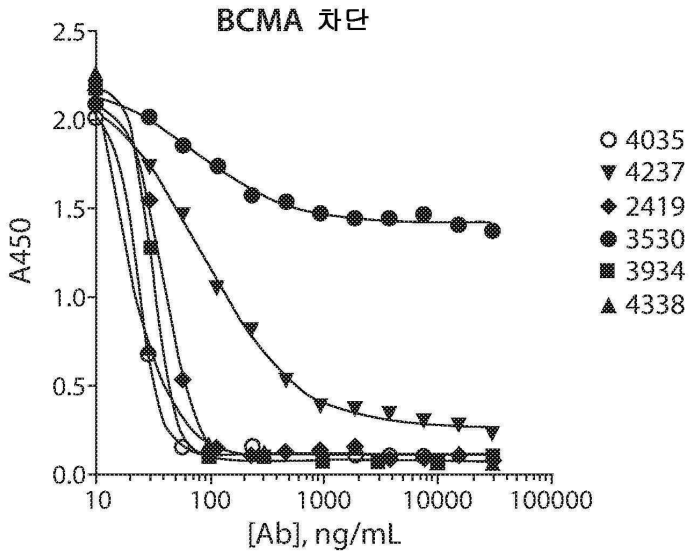
도면18b



도면19a



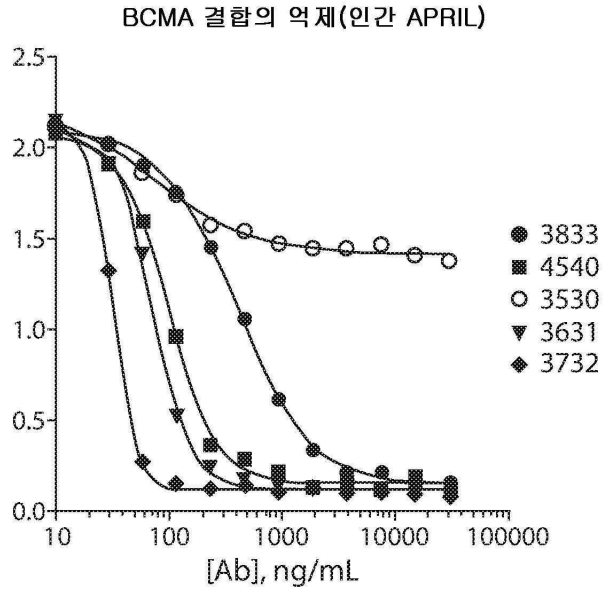
도면19b



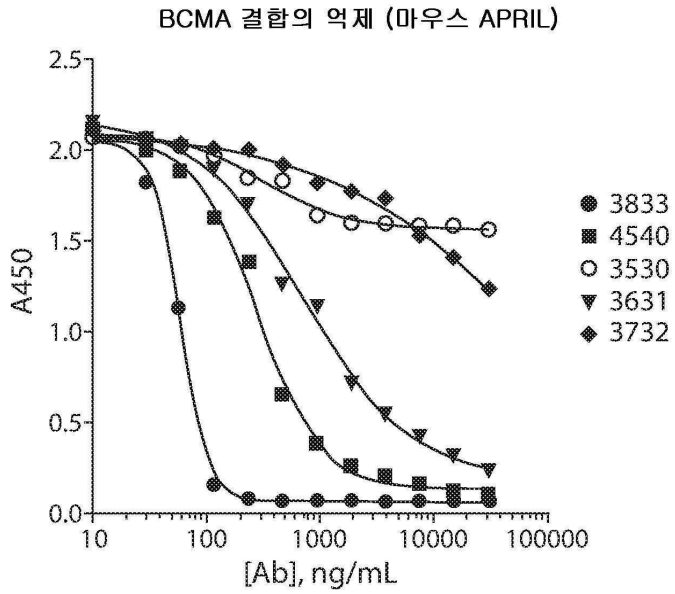
도면20

TACI-Fc				BCMA-Fc		
Ab	IC_{50} (nM)	R^2	억제율(%)	IC_{50} (nM)	R^2	억제율(%)
3833	2.25	1.00	72	2.70	1.00	96
4540	1.01	0.93	65	0.66	1.00	98
4035	0.44	1.00	100	0.16	1.00	99
4237	0.90	1.00	95	0.56	1.00	93
2419	1.44	1.00	97	0.27	1.00	100
2218	0.98	0.89	40	0.31	1.00	99
3530	2.90	0.99	89	0.48	0.99	37
3631	0.27	0.98	63	0.48	1.00	100
3732	--	--	--	0.22	1.00	100
3934	2.43	0.99	96	0.21	1.00	98
4338	0.71	0.99	97	0.07	1.00	99
1313	1.55	0.90	69	1.29	1.00	98

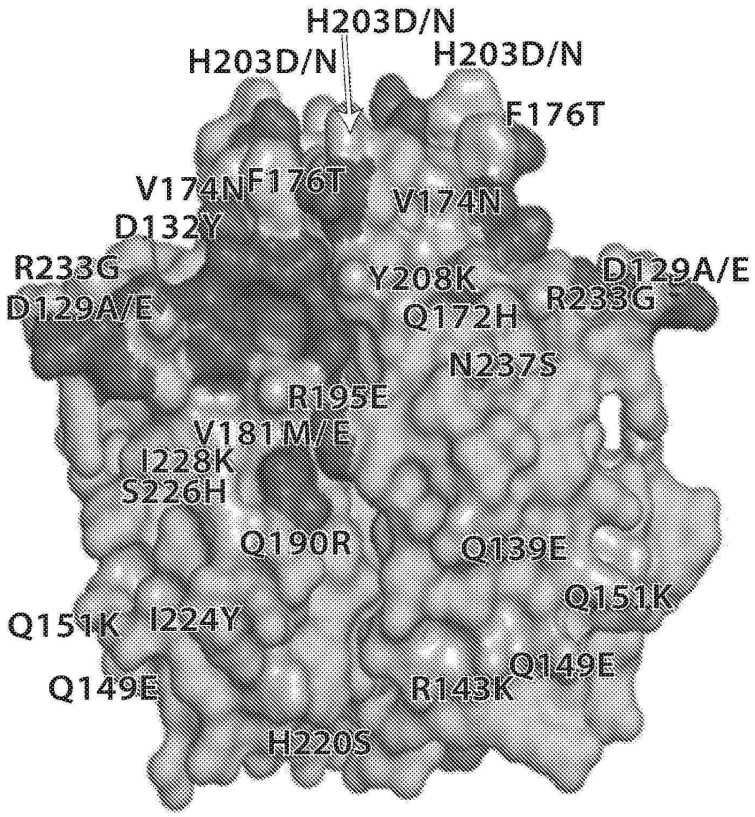
도면21a


BCMA 결합의 억제(인간 APRIL)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10
100
1000
10000
100000
[Ab], ng/mL
3833
4540
3530
3631
3732

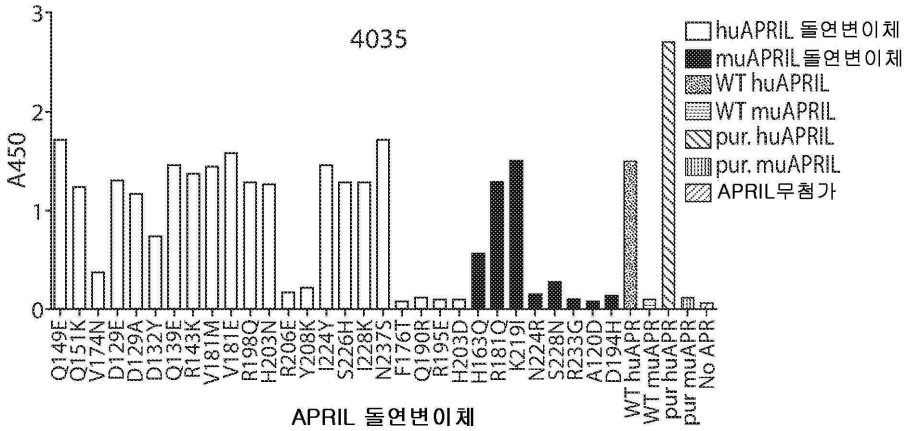
도면21b


BCMA 결합의 억제 (마우스 APRIL)
A450
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10
100
1000
10000
100000
[Ab], ng/mL
3833
4540
3530
3631
3732

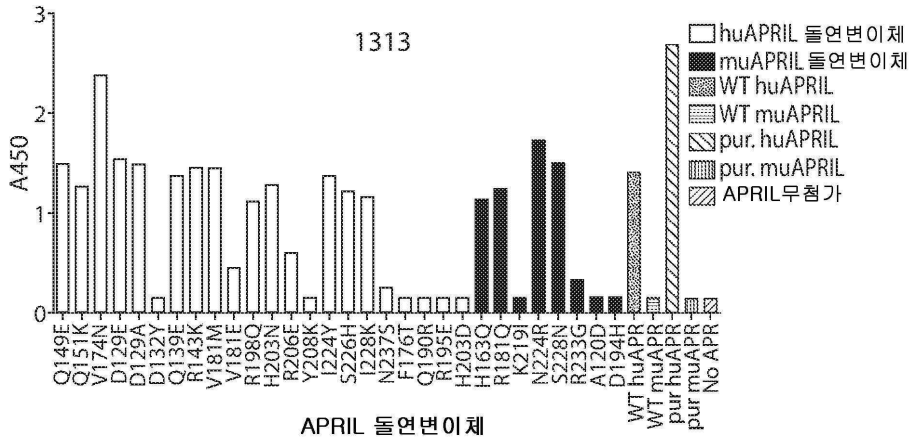
도면22


H203D/N
H203D/N
H203D/N
F176T
V174N
F176T
V174N
D132Y
R233G
Y208K
D129A/E
D129A/E
Q172H
R233G
N237S
R195E
V181M/E
I228K
S226H
Q190R
Q139E
Q151K
Q151K
I224Y
Q149E
Q149E
R143K
H220S

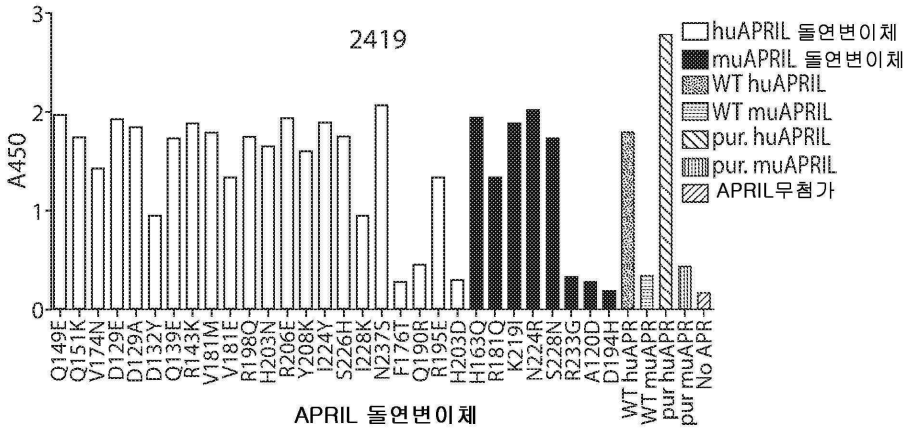
도면23a


4035
A450
0
1
2
3
huAPRIL 돌연변이체
muAPRIL 돌연변이체
WT huAPRIL
WT muAPRIL
pur. huAPRIL
pur. muAPRIL
APRIL무첨가
Q149E
Q151K
V174N
D129E
D129A
D132Y
Q139E
R143K
V181M
V181E
R198Q
H203N
R206E
Y208K
I224Y
S226H
I228K
N237S
F176T
Q190R
R195E
H203D
H163Q
R181Q
K219J
N224R
S228N
R233G
A120D
D194H
WT huAPR
WT muAPR
pur huAPR
pur muAPR
No APR
APRIL 돌연변이체

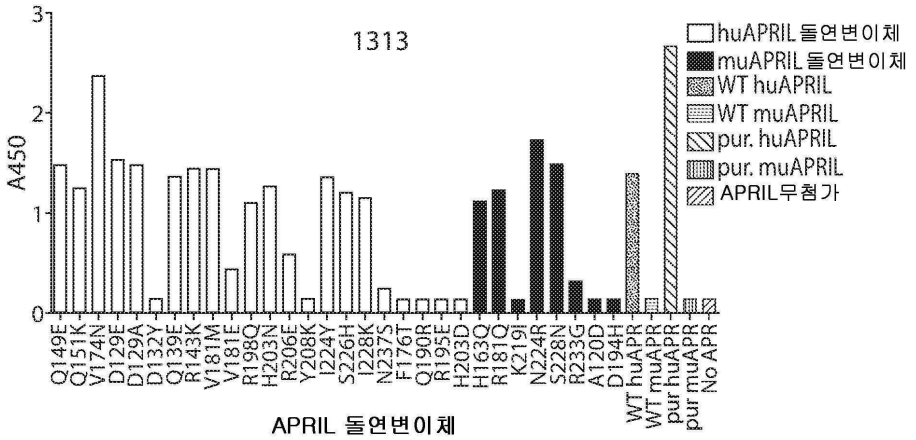
도면23b



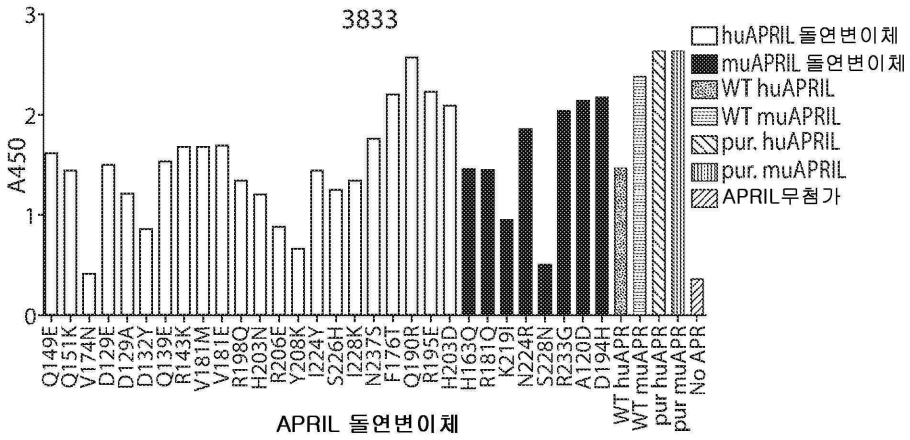
도면24a



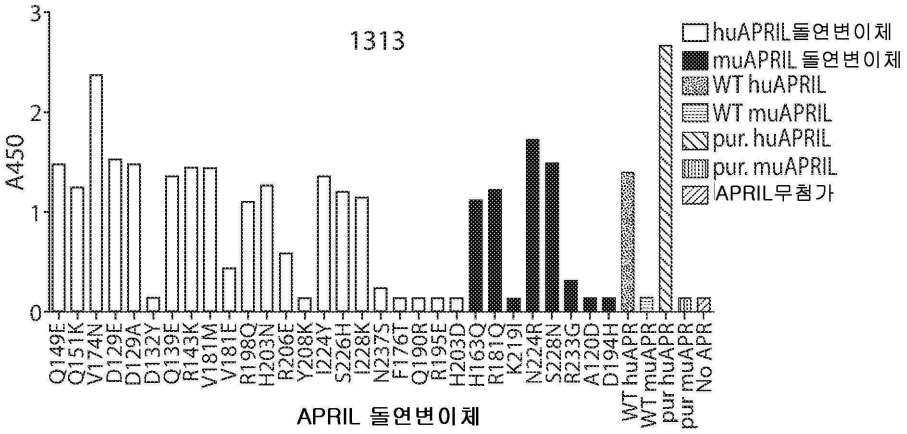
도면24b



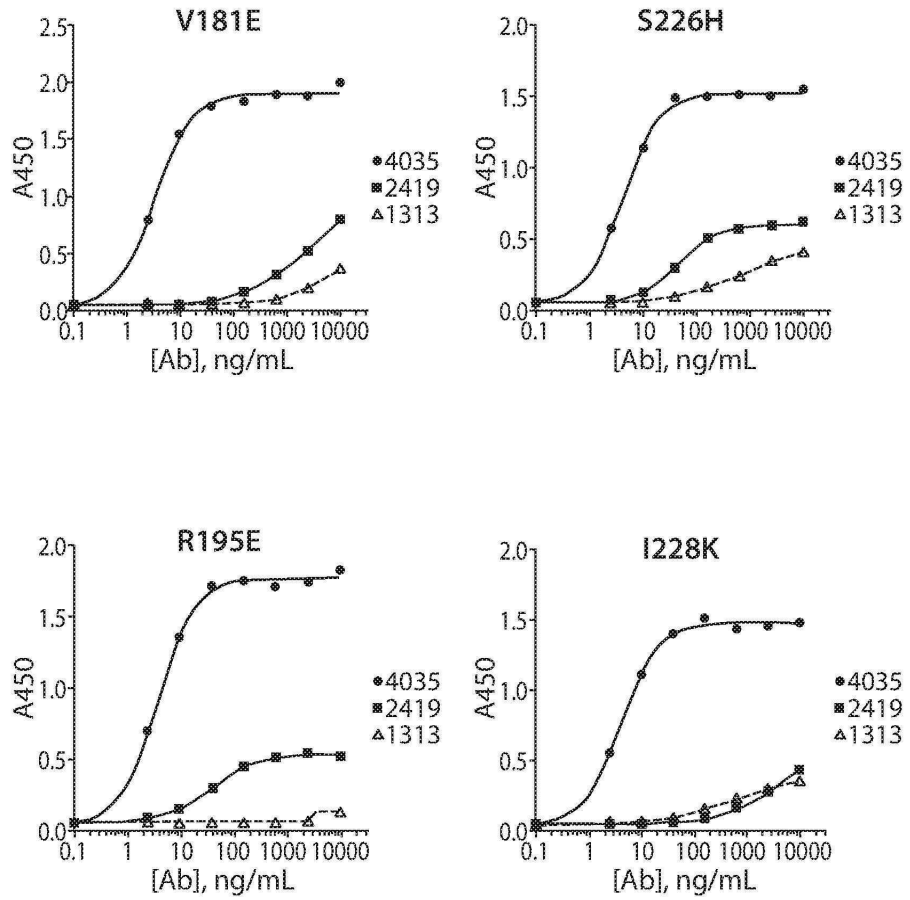
도면25a


3833
A450
0
1
2
3
Q149E
Q151K
V174N
D129E
D129A
D132Y
Q139E
R143K
V181M
V181E
R198Q
H203N
R206E
Y208K
I224Y
S226H
I228K
N237S
F176T
Q190R
R195E
H203D
H163Q
R181Q
K219I
N224R
S228N
R233G
A120D
D194H
WT huAPR
WT muAPR
pur huAPR
pur muAPR
No APR
APRIL 돌연변이체
huAPRIL 돌연변이체
muAPRIL 돌연변이체
WT huAPRIL
WT muAPRIL
pur. huAPRIL
pur. muAPRIL
APRIL무첨가

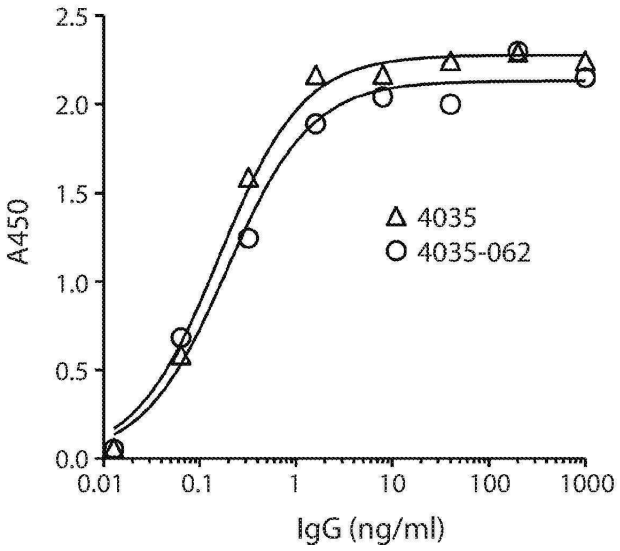
도면25b


1313
A450
0
1
2
3
Q149E
Q151K
V174N
D129E
D129A
D132Y
Q139E
R143K
V181M
V181E
R198Q
H203N
R206E
Y208K
I224Y
S226H
I228K
N237S
F176T
Q190R
R195E
H203D
H163Q
R181Q
K219I
N224R
S228N
R233G
A120D
D194H
WT huAPR
WT muAPR
pur huAPR
pur muAPR
No APR
APRIL 돌연변이체
huAPRIL돌연변이체
muAPRIL 돌연변이체
WT huAPRIL
WT muAPRIL
pur. huAPRIL
pur. muAPRIL
APRIL무첨가

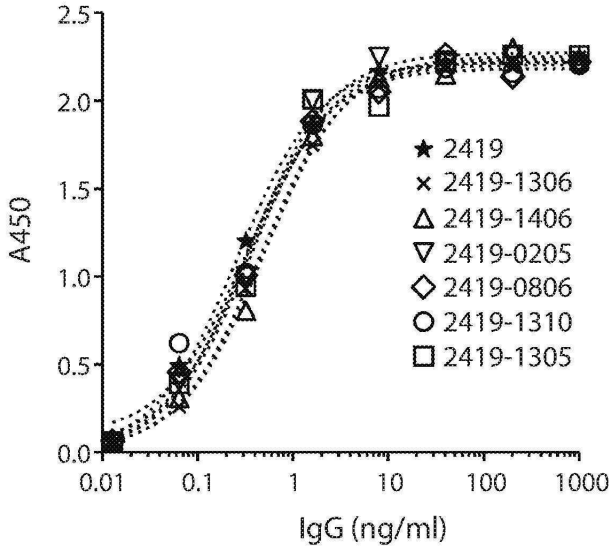
도면26


V181E
S226H
R195E
I228K
A450
[Ab], ng/mL
4035
2419
1313

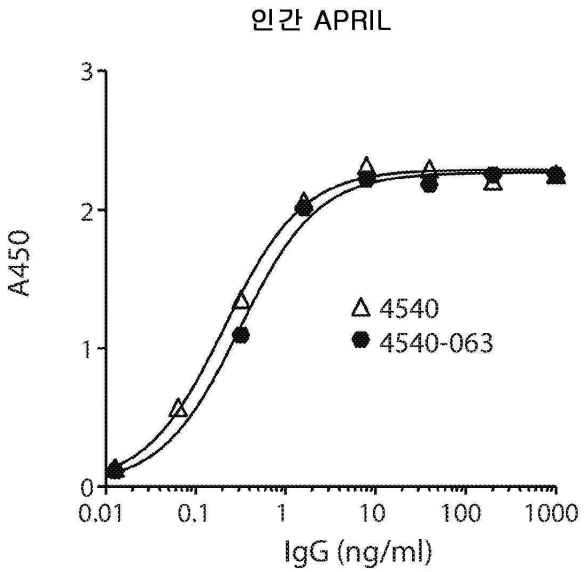
도면27a


A450
IgG (ng/ml)
4035
4035-062

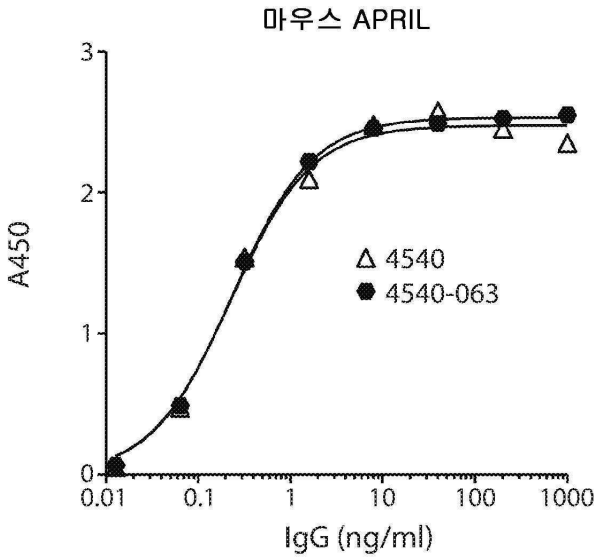
도면27b


2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
A450
0.01
0.1
1
10
100
1000
IgG (ng/ml)
★ 2419
× 2419-1306
△ 2419-1406
▽ 2419-0205
◇ 2419-0806
○ 2419-1310
□ 2419-1305

도면28a


인간 APRIL
3
2
1
0
A450
0.01
0.1
1
10
100
1000
IgG (ng/ml)
△ 4540
● 4540-063

도면28b



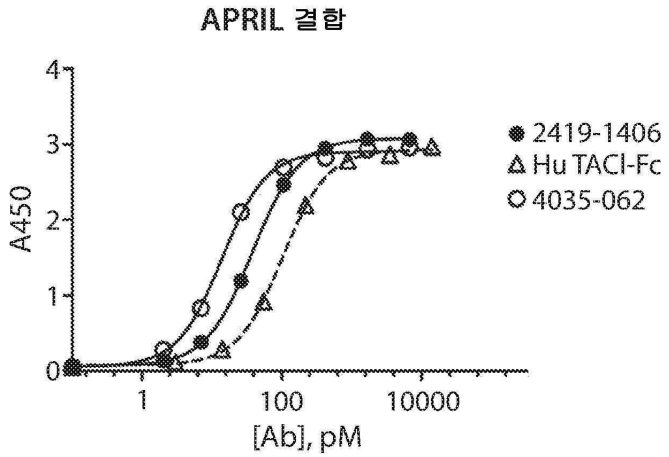
도면29a

항체 ID	EC_{50} (pM)
4035	1.06
4035-062	1.28
2419	1.76
2419-1306	3.00
2419-1406	3.34
2419-0205	2.26
2419-0806	2.31
2419-1310	2.19
2419-1305	2.41

도면29b

항체 ID	APRIL 결합 EC_{50} (pM)	
	인간 APRIL	마우스 APRIL
4504	1.39	1.51
4504-063	2.06	1.56

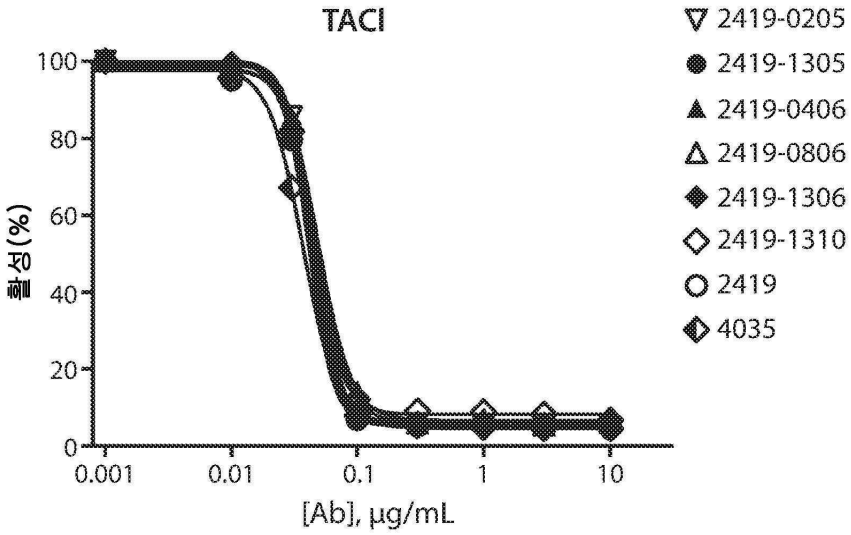
도면29c



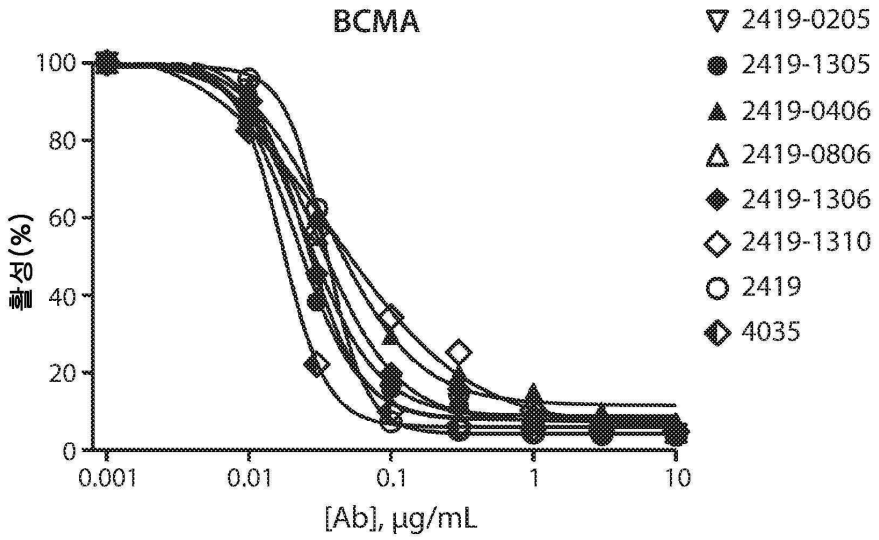
도면29d

항체 ID	EC_{50} (pM)
2419-1406	38.4
4035-062	13.5
Hu TACI-Fc	102.6

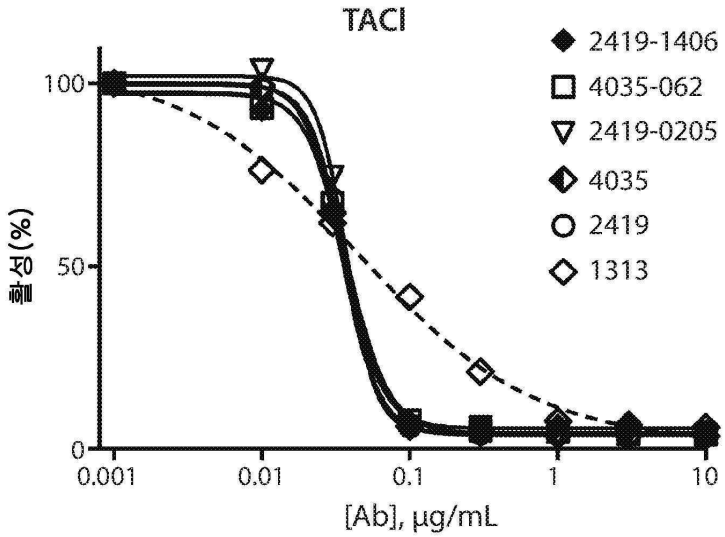
도면30a



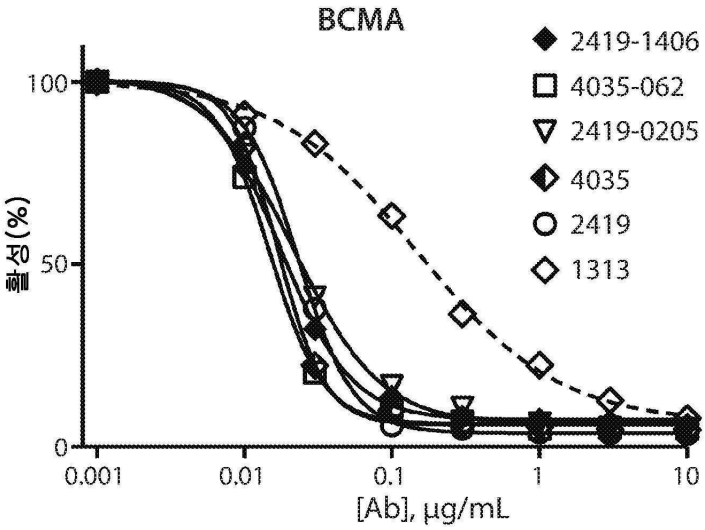
도면30b


BCMA
2419-0205
2419-1305
2419-0406
2419-0806
2419-1306
2419-1310
2419
4035
100
80
60
40
20
0
활성(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
[Ab], μg/mL

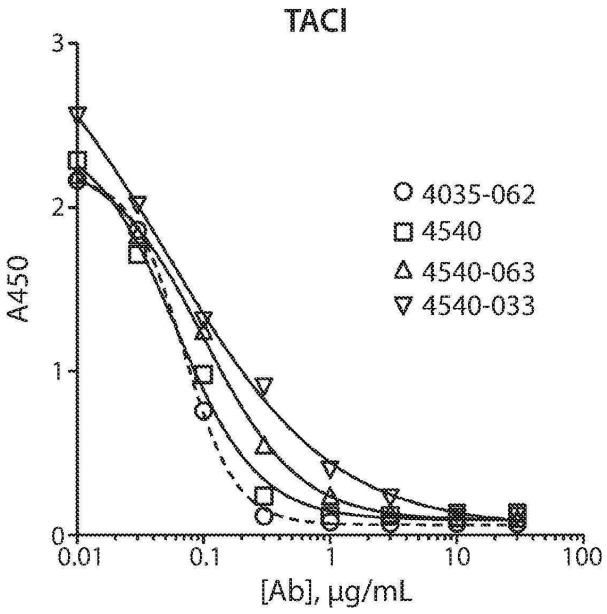
도면31a


TACI
2419-1406
4035-062
2419-0205
4035
2419
1313
100
50
0
활성(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
[Ab], μg/mL

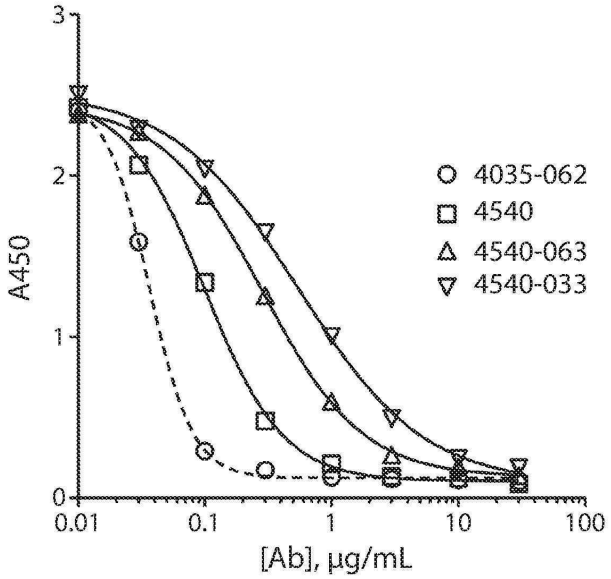
도면31b


BCMA
2419-1406
4035-062
2419-0205
4035
2419
1313
100
50
0
활성(%)
0.001
0.01
0.1
1
10
[Ab], μg/mL

도면32a


TACI
4035-062
4540
4540-063
4540-033
3
2
1
0
A450
0.01
0.1
1
10
100
[Ab], μg/mL

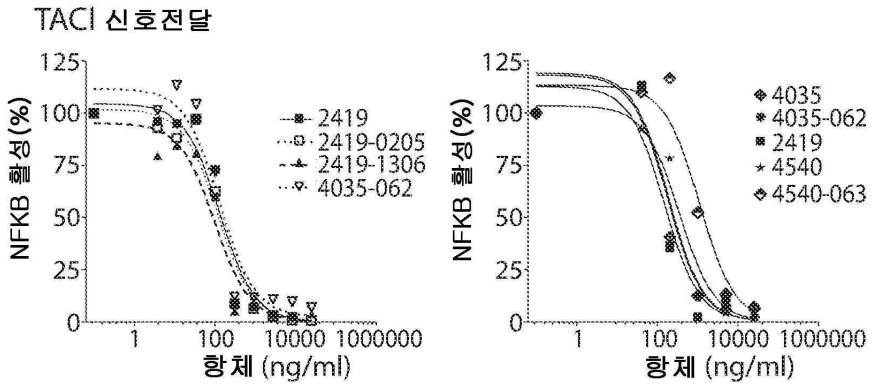
도면32b



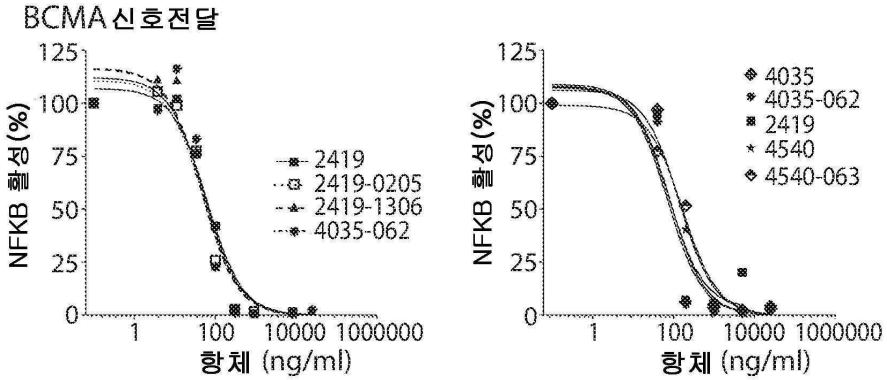
도면33

항체 ID	TACI		BCMA	
	IC_{50} (nM)	상대 활성	IC_{50} (nM)	상대 활성
2419-0205	0.31	1.12	0.17	0.71
2419-0406	0.33	1.20	0.25	1.05
2419-0806	0.32	1.17	0.21	0.89
2419-1305	0.29	1.06	0.15	0.62
2419-1306	0.28	1.03	0.17	0.72
2419-1310	0.30	1.09	0.27	1.14
2419-1406	0.24	0.88	0.11	0.47
2419	0.28	1.00	0.24	1.00
4035	0.24	0.85	0.12	0.49
4035-062	0.26	0.93	0.10	0.41
4540	0.40	1.45	0.67	2.85
4540-033	0.35	1.26	3.68	15.57
4540-063	0.67	2.43	1.92	8.11
1313	0.33	1.20	0.97	4.10

도면34a



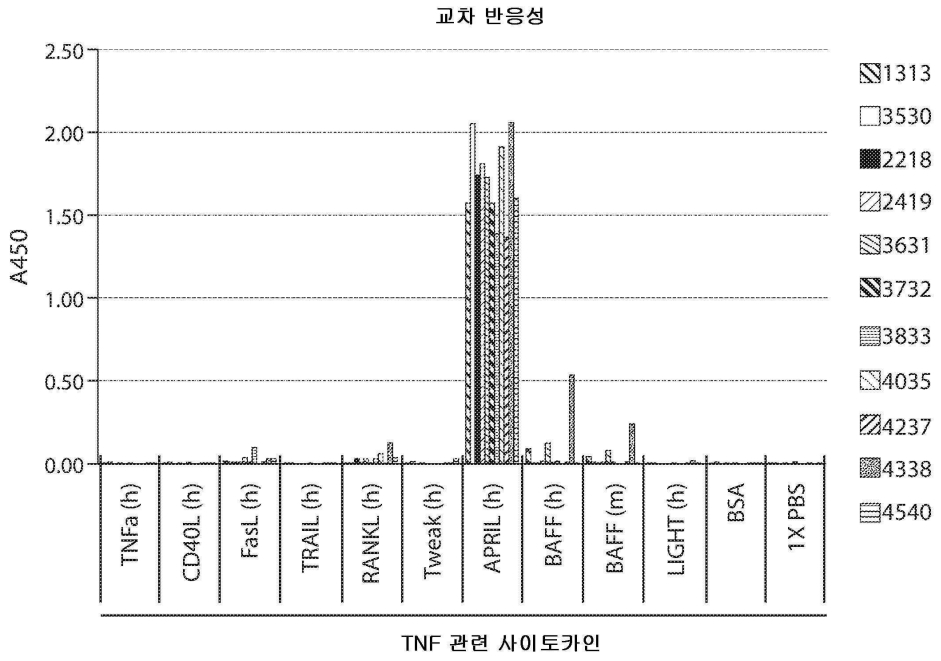
도면34b



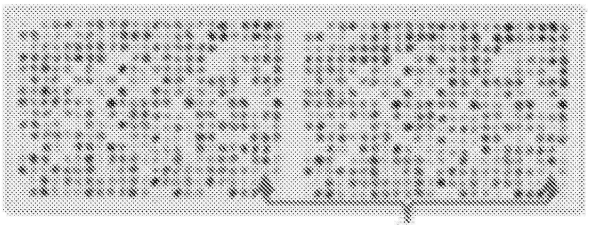
도면35

항체 ID	~IC_{50} (nM) TACI	BCMA
2419	0.87	0.42
2419-0205	0.81	0.32
2419-1306	0.66	0.30
4035	1.07	0.43
4035-062	1.02	0.38
4540	2.25	0.81
4540-063	7.19	1.04
음성 Ab 대조군	--	--

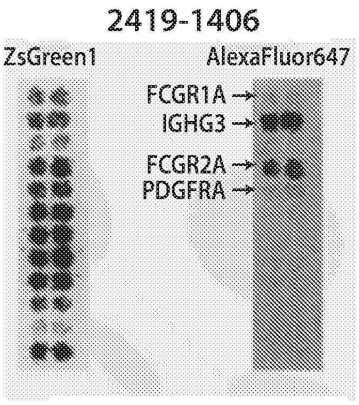
도면36



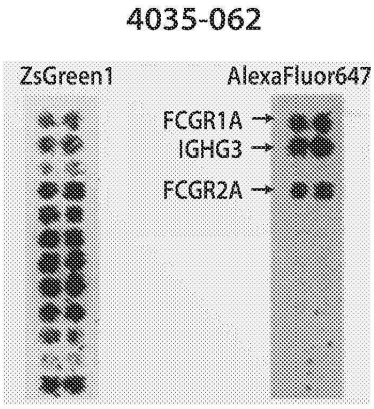
도면37a



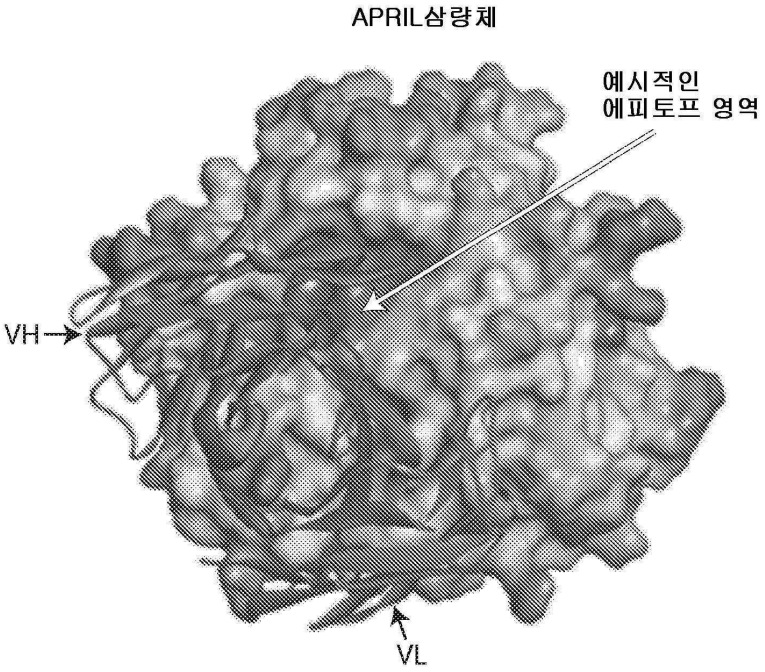
도면37b



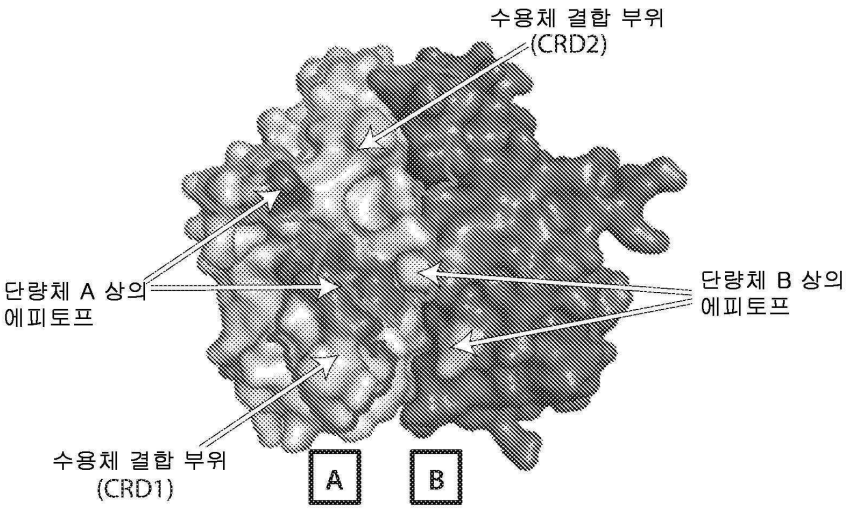
도면37c


4035-062
ZsGreen1
AlexaFluor647
FCGR1A
IGHG3
FCGR2A

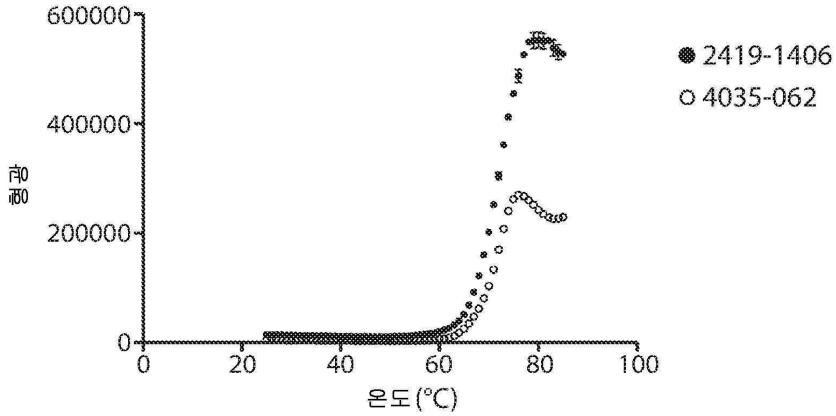
도면38a


APRIL삼량체
예시적인
에피토프 영역
VH
VL

도면38b



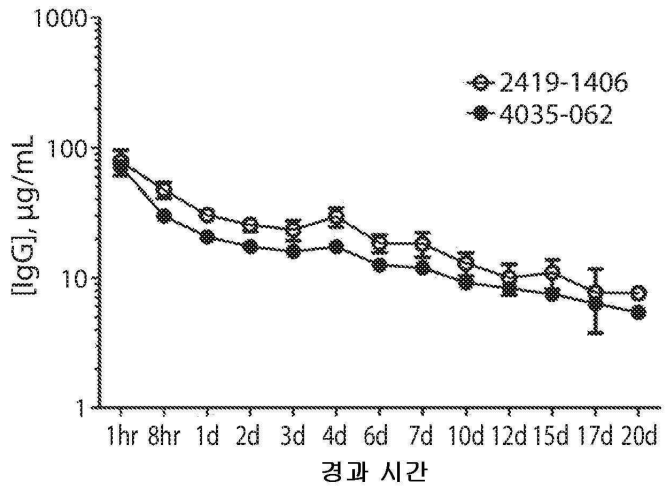
도면39a



도면39b

항체 ID	Tm (°C)
4035-062	71.2
2419-1406	73.7

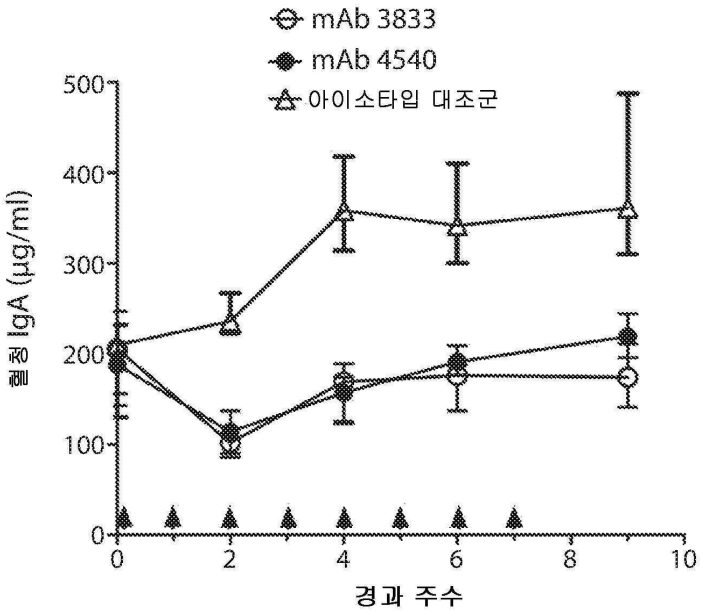
도면40a



도면40b

항체 ID	Cmax (μg/mL)	반감기 (hrs.)	AUC (hr*μg/ml)
2419-1406	101	183	10600
4035-062	72	282	7788

도면41



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> VISTERRA, INC.

<120> ANTIBODY MOLECULES TO APRIL AND USES THEREOF

<130> P2029-7004WO

<140><141><150> 62/422,848

<151> 2016-11-16

<150> 62/399,087

<151> 2016-09-23

<150> 62/313,684

<151> 2016-03-25

<150> 62/259,897

<151> 2015-11-25

<160> 346

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 2

Ser Tyr Asp Gly Tyr

1 5

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3

Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val

1 5 10

<210

> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 4

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile Gly Thr Asn Ser Ile His

1 5 10 15

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 5

His Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 6

Leu Gln Ser Arg Lys Ile Pro Tyr Thr

1 5

<210> 7

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 7

Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn

1 5

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 8

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

1 5 10 15

<210> 9

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 9

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

1 5 10 15

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

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Thr
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 10
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly

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

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 11

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 12

Tyr Pro Leu Arg Gly Ser

1 5

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 13

His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 14

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Met His

1 5 10 15

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 15

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 16

Gln Gln Ser Asn Lys Asp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 17

Asp Tyr Thr Ile His

1 5

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 18

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

1 5 10 15

Asp

<210> 19

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Glu Leu Gly Arg Leu Thr Ser Lys Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 20

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Thr Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 21

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 22

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 22

Tyr Ile Gly Asn Gly Tyr

1 5

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 23

Tyr Tyr Pro Trp Phe Thr Tyr

1 5

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 24

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 25

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 26

Gln His His Tyr Asp Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 27

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 27

Ser Tyr Gly Ile Asn

1 5

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 28

Tyr Ile Tyr Ile Gly Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Asn Glu Arg Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 29

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 29

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Ile Gly Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Asn Glu Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Tyr Tyr Pro Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 30

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 30

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

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

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 31

<400> 31

000

<210> 32

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 32

Tyr Pro Arg Asp Ser Ser

1 5

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 33

Glu Gly Tyr Asp Tyr Asp Lys Arg Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 34

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala Gly Thr Asn Leu Met His

1 5 10 15

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 35

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Pro

1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 36

Gln Gln Ser Arg Glu Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 37

Ser Tyr Asp Val Phe

1 5

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 38

Trp Ile Tyr Pro Arg Asp Ser Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 39

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 39

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

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

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 40

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

Gln Arg Ala Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala
20 25 30

Gly Thr Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Gln Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Pro Gly Val Pro Thr
50 55 60

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

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

Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 41

<400> 41

000

<210> 42

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 42

Asp Pro Glu Thr Gly Gly

1 5

<210> 43

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 43

Trp Asn Asp Gly Asp Tyr

1 5

<210> 44

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 44

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

1 5 10 15

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 45

Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro

1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 46

Leu Gln Gly Thr Tyr Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 47

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

Asp Tyr Glu Met His

1 5

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 48

Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Arg Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 49

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 49

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

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

<210> 50

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

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

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Arg Leu Met Tyr Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro Gly Ile Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Tyr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 51

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

1 5

<210> 52

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

Asn Pro Tyr Asn Gly Asp

1 5

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 53

Glu Gly Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 54

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 54

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 55

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 56

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Arg Thr

1 5

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 57

Gly Tyr Phe Met Asn

1 5

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 58

Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 59

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 59

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

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

<210> 60
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 60
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

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

100 105 110

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 61

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His

1 5

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 62

Asp Pro Asp Thr Gly Asp

1 5

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 63

Trp Thr Gly Gly Asp Tyr

1 5

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 64

Asp His Glu Met His

1 5

<210> 65

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 65

Val Ile Asp Pro Asp Thr Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 66

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 66

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
20 25 30

Glu Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Asp Thr Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Trp Thr Gly Gly Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 67

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 67

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 68

<400> 68

000

<210> 69

<400> 69

000

<210> 70

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 70

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Met Tyr Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro Gly Ile Pro
50 55 60

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

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

Thr Tyr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 71

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 71

gatgtacagc ttcaggagtc aggacctggc ctcgtgaaac cttctcagtc tctgtctctc 60

acctgctctg tcactggcta ctccatcacc agtggttatt actggaactg gatccggcag 120

tttccaggaa acaaactgga atggatgggc tacataagct acgatggtta caataactac 180

aacccatctc tcaaaaatcg aatctccatc actcgtgaca catctaagaa ccagtttttc 240

ctgaagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aaactactat 300

gattacgaag actggtactt cggtgtctgg ggcacaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 72

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 72

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctatgt ctctagggaa gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga aagtgtcagt attattggta ctaattcaat acactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc atgcatccaa cctagaaact 180

ggagtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctagaacag acttcaccct caccattgat 240

cctgtggagg aagatgatgt tgcaatctat tactgtctgc aaagtaggaa gattccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaa 333

<210> 73

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtgaaac ccggggcatc agtgaggctg 60

tcctgcgagg cttctggcta caccttcacg gactatacta tacactgggt aaagcagagg 120

tctggacagg gtcttgagtg gattggatgg atttaccctc taagaggtag tataaactac 180

aatgagaaat tcaaggacaa ggccacattg actgcggaca aatcctccag cacagtctat 240

ttggagcttg gtagattgac atctaaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacacgga 300

gcctactata gtaacgcctt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 360

<210> 74

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 74

aacattgtaa tgacccaatc tccagcttca ttggctgtgt ctctaggtca gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga gagtgttgat aatgatggca ttagatttat gcactggtac 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct 180

gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct cactattaat 240

cctgtggaga ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaataa ggatccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gctggagctg aaa 333

<210> 75

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 75

gaggtccagc ttcagcagtc tggagctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatg 60

tcctgcaaga cttctggata tactttcaca agctacggta taaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gcctggaatg gattggatat atttatattg gaaatggtta tgctgagtac 180

aatgagaggt tcaagggcaa ggccacactg acttcagaca catcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcaatct atttctgtgc actatactat 300

ccctggttta cttactgggg ccaggggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 76

<211>

321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 76

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctttctgcat ctgtgggaga ttctgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagctgaagg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatgata ctccgttcac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa a 321

<210> 77

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 77

caggttcagc tgcaccagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagttg 60

tcctgcaaga cttctggcta caccttcaca agctacgatg tcttctgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttatccta gagatagtag tactaaatac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcatac 240

atggagctcc acagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aaaagagggg 300

tatgattatg acaagagggg ctttgactac tggggccaag gcaccactct cacagtctcc 360

tca 363

<210> 78

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 78

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccatc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgtcagt tttgctggta ctaatttaat gcactggtac 120

caacagagac cagggcagca acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaacct 180

ggggttccta ccaggtttag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caatatccat 240

cctgtggagg aagatgatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaggga atatccgtgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 333

<210> 79

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 79

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacttttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120

cctgtgcatg gcctggaatg gattggagct attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180

aatcagaggt tcaagggcaa ggccatactg actacagaca aatcctccat cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagatggaat 300

gatggcgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca 345

<210> 80

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 80

gatgttgtga tgacccagac tccactgtct ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atttcttgca agtcaagtca gagcctctta tacagtaatg gaaagacata tttgaattgg 120

tttcaacaga ggcctggcca gtctccaaag cgcctaatgt atcaggtgtc caaactggac 180

cctggcatcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagaaa cagattttac acttaaaatc 240

agcagagtgg aggctgaaga tttgggactt tattactgct tgcaaggtac atattatccg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 81

<211>

360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 81

gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcctttact ggctacttta tgaactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggacgt attaatcctt acaatggtga tactttctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctctag cacagcccac 240

atggagctcc ggagcctgac atctgaggac tctgcactct attattgtgc aagcgaaggt 300

gatggttact actggtactt cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 82

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 82

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactggttc 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa ccaaggatcc 180

ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240

cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttcctcgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 333

<210> 83

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 83

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gaccatgaaa tgcactgggt gagacagaca 120

cctgtgcatg gcctggaatg gattggagtt attgatcctg acactggtga tactacctac 180

aatcagaaat tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggacctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct tttactgtac acggtggact 300

gggggggact actggggcca tggcaccact ctcacagtct cctca 345

<210> 84

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 84

gatgctgtga tgacccagac tccactgtct ttgtcggtta ccattggaca accagcctct 60

atctcttgca agtcgagtca gagcctctta tatagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

ttccaacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatgt atcaggtgtc caaactggac 180

cctggcatcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagaga cagattttac acttaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattactgct tgcaaggtac atattatccg 300

tatacgttcg gatcggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 85

<211> 250

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15
Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp

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

85 90 95
Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys
100 105 110
Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys
115 120 125
Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg
130 135 140
Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala

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

210 215 220
Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro
225 230 235 240
His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu

245 250

<210> 86

<211> 234

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp

20 25 30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu
35 40 45

Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg
50 55 60

Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp
65 70 75 80

Gln Ser Leu Pro Glu Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn

85 90 95

Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys
100 105 110

Asn Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg
115 120 125

Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala
130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr
165 170 175

Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr
180 185 190

Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile
195 200 205

Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro

210 215 220

His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu

225 230

<210> 87

<211> 247

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly

1 5 10 15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp

20 25 30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu

35 40 45

Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg

50 55 60

Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp

65 70 75 80

Gln Ser Leu Pro Glu Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn

85 90 95

Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys

100 105 110

Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys

115 120 125

Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg

130 135 140

Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr
180 185 190
Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr
195 200 205
Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile
210 215 220
Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro

225 230 235 240
His Gly Thr Phe Leu Gly Leu
245

<210> 88
<211> 222
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 88
Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15
Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp
20 25 30
Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu

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

100 105 110
Ala Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg
115 120 125
Ile Gln Asp Ala Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln

130 135 140

Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly

145 150 155 160

Arg Gln Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro

165 170 175

Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His

180 185 190

Gln Gly Asp Ile Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu

195 200 205

Asn Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu

210 215 220

<210> 89

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Met Ala Ala Arg Arg Ser Gln Arg Arg Arg Gly Arg Arg Gly Glu Pro

1 5 10 15

Gly Thr Ala Leu Leu Val Pro Leu Ala Leu Gly Leu Gly Leu Ala Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Ser Ala Gln Glu Pro Ala Gln Glu Glu Leu Val Ala Glu Glu

50 55 60

Asp Gln Asp Pro Ser Glu Leu Asn Pro Gln Thr Glu Glu Ser Gln Asp

65 70 75 80

Pro Ala Pro Phe Leu Asn Arg Leu Val Arg Pro Arg Arg Ser Ala Pro

85 90 95

Lys Gly Arg Lys Thr Arg Ala Arg Arg Ala Ile Ala Ala His Tyr Glu

100 105 110

Val His Pro Arg Pro Gly Gln Asp Gly Ala Gln Ala Gly Val Asp Gly

115 120 125

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

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

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

His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
325 330

<210> 90

<211> 205

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

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

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

Gln Asp Ala Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp
115 120 125
Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg
130 135 140
Gln Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp
145 150 155 160
Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln
165 170 175

Gly Asp Ile Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn
180 185 190
Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
195 200 205

<210> 91

<211> 241

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 91

Met Pro Ala Ser Ser Pro Gly His Met Gly Gly Ser Val Arg Glu Pro
1 5 10 15
Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp Leu Ser Trp Gly Ala Val Leu Gly Ala
20 25 30

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

Val Leu Thr Gln Lys His Lys Lys Lys His Ser Val Leu His Leu Val
100 105 110
Pro Val Asn Ile Thr Ser Lys Ala Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met
115 120 125
Trp Gln Pro Val Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Glu Ala Gln Gly Asp
130 135 140
Ile Val Arg Val Trp Asp Thr Gly Ile Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val
145 150 155 160

Leu Phe His Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu
165 170 175
Gly Gln Gly Arg Arg Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro
180 185 190
Ser Asp Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe
195 200 205
His Leu His Gln Gly Asp Ile Ile Thr Val Lys Ile Pro Arg Ala Asn
210 215 220

Ala Lys Leu Ser Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys
225 230 235 240
Leu

<210> 92

<211> 240

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 92

Met Pro Ala Ser Ser Pro Gly His Met Gly Gly Ser Val Arg Glu Pro
1 5 10 15

Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp Leu Ser Trp Gly Ala Val Leu Gly Ala
20 25 30

Val Thr Cys Ala Val Ala Leu Leu Ile Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser
35 40 45

Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg Leu Gln Arg Ser Gly Gly Pro Ser Gln
50 55 60

Lys Gln Gly Glu Arg Pro Trp Gln Ser Leu Trp Glu Gln Ser Pro Asp
65 70 75 80

Val Leu Glu Ala Trp Lys Asp Gly Ala Lys Ser Arg Arg Arg Arg Ala
85 90 95

Val Leu Thr Gln Lys His Lys Lys Lys His Ser Val Leu His Leu Val
100 105 110

Pro Val Asn Ile Thr Ser Lys Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp
115 120 125

Gln Pro Val Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Glu Ala Gln Gly Asp Ile
130 135 140

Val Arg Val Trp Asp Thr Gly Ile Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu
145 150 155 160

Phe His Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly
165 170 175

Gln Gly Arg Arg Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser
180 185 190

Asp Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His
195 200 205

Leu His Gln Gly Asp Ile Ile Thr Val Lys Ile Pro Arg Ala Asn Ala

210 215 220

Lys Leu Ser Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu

225 230 235 240

<210> 93

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 93

Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

1 5

<210> 94

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 94

Trp Ser Asp Gly Ser

1 5

<

210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 95

Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 96

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 96

Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 97

Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu

1 5

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 98

Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 99

<211> 5

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 99

Ile Tyr Asp Val His

1 5

<210> 100

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 100

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

1 5 10 15

<210> 101

<211> 118

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 102

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

Glu Thr Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 103

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
1 5

<210> 104

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 104

Tyr Pro Gly Ser Gly Asn
1 5

<210> 105

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 105

Glu Ser Asn Tyr Val Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 106

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 106
Arg Ser Ser Gln Ser Val Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 107
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 107
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 108
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 109
<211> 5
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 109

Asp Tyr Thr Ile Asn
1 5

<210> 110
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 110
Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Arg Lys Tyr Asn Asp Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 111

<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 111
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Thr Ile Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 112

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 113

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 114

Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr

1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 115

Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 116

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 116

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala

1 5 10

<210> 117

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 117

Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro

1 5

<210> 118

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 118

Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr

1 5

<210> 119

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 119

Asn Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 120

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 120

Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Glu
1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly
20

<210> 121

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 121

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn
50 55 60

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Gly Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile
85 90 95

Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 122

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 122

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

1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asp Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 123

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 123

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 124

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 124

Asp Pro Ser Asn Gly Gly

1 5

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 125

Arg Asp Asn Tyr Gly Ser Gly Thr Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 126

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400

> 126

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asp Val Ser

1 5 10

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 127

Trp Ala Ser Asn Arg Phe Thr

1 5

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 128

Glu Gln Tyr Ser Ile Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 129

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 129

Asp Tyr Asn Ile Tyr

1 5

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 130

Tyr Ile Asp Pro Ser Asn Gly Gly Pro Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 131

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 131

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Ile Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asp Pro Ser Asn Gly Gly Pro Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Asn Tyr Gly Ser Gly Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 132

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 132

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 133

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 133

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Asp
1 5

<210> 134

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 134

Asp Pro Leu Asn Gly Gly

1 5

<210> 135

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 135

Arg Asp Asn Tyr Ala Thr Gly Thr Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 136

Lys Ala Ser Lys Asn Val Gly Thr Asp Val Ser

1 5 10

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 137

Glu Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 138

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 138

Asp Asp Asn Met Tyr
1 5

<210> 139

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 139

Tyr Ile Asp Pro Leu Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 140

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 140

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Asp
20 25 30

Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asp Pro Leu Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Asn Tyr Ala Thr Gly Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 141

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 141

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Lys Asn Val Gly Thr Asp
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 142

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 142

Tyr Pro Ile Asn Gly Tyr

1 5

<210> 143

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 143

Asp Ser Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 144

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 144

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

1 5 10 15

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 145

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Arg Thr

1 5

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 146

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His

1 5 10 15

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 147

Phe Thr Ser Asp Leu Glu Pro

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 148

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Tyr Pro

1 5

<210> 149

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 149

Asp Tyr Asn Met Asp

1 5

<210> 150

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 150

Asn Ile Tyr Pro Ile Asn Gly Tyr Thr Gly Tyr Asn Gln Arg Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 151

<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 151

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 152

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

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

100 105 110
<210> 153
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 153
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

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

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

85 90 95

Glu Leu Pro Tyr Pro Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 154

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 154

Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

1 5

<210> 155

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 155

Phe Pro Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 156

Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 157

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 157

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 158

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 158

Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr

1 5

<210> 159

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 159

Asp Tyr Tyr Ile Asn

1 5

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 160

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 161

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 161

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 162

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 162

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

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

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

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 163

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
1 5

<210> 164

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 164

Trp Asn Asp Gly Ser

1 5

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 165

Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 166

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 166

Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 167

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 167

Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu

1 5

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 168

Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 169

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 169

Asp Tyr Asp Val His

1 5

<210> 170

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 170

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

1 5 10 15

<210> 171

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 171

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 172

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 172

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Val Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 173

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 173

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acctgcacag tctctggttt ctcattaacc atctatgatg tacactgggt tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggagtg atggaagcac agactataat 180

gcagctttca tatctagact gagcatcagc aaggacaact ccaagagcca agttttcttt 240

aaaatgaaca gtctgcaagc tgatgacaca gccatatact actgtgccag aaattgggtc 300

gaccaggcct ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 174

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 174

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactatcacc 60

atcacatgtc gagcaagtaa gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct taccagaagg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatggta ctccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 175

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 175

caggtccaac tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg ctgctggcta catcttcact gactatacta taaactgggt gaagcagagt 120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttatcctg gaagtggtaa tcgtaaatac 180

aatgacaagt tcaagggcaa ggccacaatg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac ctctgaggat tctgcggtct atttctgtgc aagagagagt 300

aactacgtgg ggtactatgc tatggactat tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 176

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 176

gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagcgttgta aatagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaat ctcctgatct acaaagtttc caatcgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcgggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgtt ttcaaggttc acatgttccg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 177

<211

> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 177

caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtaaggc ctgggacttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg ctgctggata caccttcaca aactactgga taggttgggt aaagcagagg 120

cctggacatg gccttgagtg gattggagat atttaccctg gaggtatagg aggtggttat 180

actaagtaca atgagaagtt caagggcaag gccacactga ctgcagacac atcctccagc 240

acagcctaca tgcagctcgg cagcctgaca tctgaggact ctgccatcta tttctgttca 300

agatcggaaa ctggacgggc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 178

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 178

gacatccaga tgacacagtc tccatcctca ctgtctgcat ctctgggagg caaagtcacc 60

atcacttgca aggcaagcca agacattaat aagtatatag cttggtacca acacaagcct 120

ggaaaaggtc ctaggctgct catacattac acatctacat taaagccagg catcccatca 180

aggttcagtg gaagtgggtc tgggagagat tattccttca gcatcagtga cctggagcct 240

gaagatattg caacttatta ttgtctacag tatgataatc tgaacacgtt cggaggggggg 300

accaagctgg aaataaaa 318

<210> 179

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 179

gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaaggtg 60

tcctgcaagg cttctggtta ttcattcact gactacaaca tctactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggatat attgatcctt ccaatggtgg tcctggctac 180

aaccagaagt tcaggggcaa ggccacattg actgttgaca agtcctccag cacagccttc 240

ctgcatctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaagggac 300

aactacggct cggggactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 180

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 180

gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgta aggccagtca gaatgtgggt actgatgtat cctggtatca acagaaacca 120

gggaaatctc ctaaaccact gatttactgg gcatcaaacc ggttcactgg agtccctgat 180

cgcttcatag gtagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagattattt ctgtgagcaa tatagcatct atccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 181

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 181

gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcgtc agtgaaggta 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact gacgacaaca tgtactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggatat attgatcctc tcaatggtgg tactggctac 180

aaccagaaat tcaagggcaa ggccacactg actgttgaca agtcctccag cacagccttc 240

ctgcatctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaagggac 300

aactacgcca cggggactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 182

<211

> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 182

gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgca aggccagtaa gaatgtgggt actgatgtat cctggtatca acagaaacca 120

gggaaatctc ctaaaccact gatttactgg gcatcaaacc ggttcactgg agtccctgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagattattt ctgtgagcaa tatagcagct atccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 183

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 183

gaggtccagc tgcagcagtc tggccctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggaaat atttatccta tcaatggtta tactggctac 180

aaccagaggt tcaagaacaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggaactcc acagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgcgc aagagatagt 300

aactacgttg gctggtactt cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 184

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 184

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac attcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 185

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 185

gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttaactgtat ctctggggca gagggccacc 60

ttctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatt ttacatccga cctagaacct 180

ggggtccctg ccaggttcac tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgtac 300

cccttcggag gggggaccaa gttggaaata aaa 333

<210> 186

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 186

caggtccagc tacagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcgct gactactata taaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttttcctg gaagtggtag tacttactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactt actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgttgctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagaggggac 300

tccggtaggg ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 187

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 187

gacatccaga tgacacagtc tccatcctca ctgtctgcat ctctgggagg caaagtcacc 60

atcacttgca aggcaagcca agacattaac aaatatatag cttggtacca acacaagcct 120

ggaaaaggtc ctaggctgct catacattac acatctacat tacagtcagg catcccatca 180

aggttcagtg gaagtgggtc tgggagagat tattccttca gcatcagcaa cctggagcct 240

gaagataatg caacttatta ttgtctacag tatgataatc ttctcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaa 318

<210> 188

<211

> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 188

caggcgcacc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acctgcacag tctctggttt ctcattaacc gactatgatg tacactgggt tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggaatg atggaagcac agactataat 180

acagctttca tatctagact gaccatcagc aaggacaact ccaagagcca agttttcttt 240

aaaatgaaca gtctgcaagc tgatgacaca gccatatact actgtgccag aaattggtat 300

ggtggctact ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 189

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 189

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgcgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gatcaagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct agtctataat gcaaatgcct tagcagaagg tgtgccatcg 180

aggttcagtg gcagtggatc agtcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatggta ctccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaaataaa a 321

<210> 190

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 190

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 191

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 191

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

1 5 10 15

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 192
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 192
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 193

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 193

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 194

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 194

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 195

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 195

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

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

100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 196
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 196
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

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

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

<210> 197
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 197
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

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

85 90 95
Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 198

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 198

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 199

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 199

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 200

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 201
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 201
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

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

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 202

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 202

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

<210> 203

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 203

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Thr Asn Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 204

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 204

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile

20 25 30

Gly Thr Asn Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 205

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 205

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 206

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 206

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

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

100 105 110

<210> 207

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 207

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 208

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 208

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Thr Asn Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 209

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 209

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 210

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 210

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

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 211

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 211

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 212

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 212

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 213

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 213

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 214

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 214

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

<210> 215
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 215
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
20 25 30
Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

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

100 105 110

<210> 216

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 216

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

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

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

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

<210> 217

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 217

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

<210> 218

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 218

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

<210> 219

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 219

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

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

100 105 110

<210> 220

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 220

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

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

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

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

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

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

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 221

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 221

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

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

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

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

50 55 60

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

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

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 222

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 222

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

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

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

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

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

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

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 223

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 223

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

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

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

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

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

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

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 224

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 224

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

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

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

<210> 225
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 225
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
20 25 30
Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 226

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 226

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 227

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 227

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 228

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 228

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

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

<210> 229
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 229
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 230
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 230
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 231
<211> 107

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

polypeptide"

<400> 231

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 232

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 232

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

<210> 233
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 233
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 234
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 234

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 235

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 235

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 236
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 236
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ser Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Asp Tyr
20 25 30
Asp Trp His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Ile
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Asn Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 237

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 237

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

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

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

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

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

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

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 238

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 238

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Asp Tyr

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

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

<210> 239

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 239

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Asp Tyr
20 25 30
Asp Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Val Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Ile

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 240

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 240

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 241

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 241

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 242

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 242

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 243

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 243

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Gly Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 244

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 244

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 245

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 245

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

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

<210> 246

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 246

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

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 247

<211> 121

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 247

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala

50 55 60

Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 248

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 248

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala
50 55 60

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser
65 70 75 80

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 249

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 249

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

1 5 10 15

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

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 250
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 250
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala
50 55 60

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

<210> 251

<211> 106

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 251

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

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

<210> 252

<211> 106

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 252

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

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

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

His Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 253

<211> 106

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 253

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

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

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

35 40 45

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

<210> 254
<211> 118
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 254

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 255

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 255

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 256

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 256

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 257

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 257

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 258

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 258

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 259

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 259

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 260

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 260

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 261

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 261

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 262

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 262

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 263

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 263

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ile Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 264

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 264

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ile Tyr
20 25 30

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

35 40 45

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 265
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 265
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ile Tyr
20 25 30
Asp Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

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

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 266

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 266

Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

1 5

<210> 267

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 267

His Pro Tyr Tyr Gly Gly

1 5

<210> 268

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 268

Glu Arg Ser Asn Phe His Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 269

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 269

Gly Tyr Asn Met Asn

1 5

<210> 270

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 270

Asn Ile His Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe Met

1 5 10 15

Gly

<210> 271

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400>

271

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

1 5 10 15

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

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

<210> 272
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 272
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Asp Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95
Glu Leu Pro Tyr Pro Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 273
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 273
Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 274
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 274
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Leu Ala

1 5 10
<210> 275
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 275
Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Thr

1 5

<210> 276

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 276

Asp Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 277

<211

> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 277

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 278

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 278

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 280

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Leu His

1 5 10 15

<210> 281

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 281

Arg Ala Ser Asn Arg Glu Thr

1 5

<210> 282

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 282

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

1 5 10 15

Gly

<210> 283

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 283

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 284

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 284

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 285

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 285

Arg Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 286

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 286

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 287

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 287

Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 288

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 288

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

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 289

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 289

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

<210> 290
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 290
Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 291
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 291
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 292

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 292

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 293

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 293

Arg Ala Ser Thr Leu Glu Thr

1 5

<210> 294

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 294

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 295

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 295

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

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

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Glu Thr Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 296

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 296

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 297

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 297

gagatccagc tgcagcagtc tggagctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctgatta ctcattcact ggctacaaca tgaactgggt gatgcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggaaat attcatcctt actatggtgg tactagcttc 180

aatcagaagt tcatgggcaa ggccacattg actgcagaca aatcttccag cacagcctac 240

atgcagctca acagcctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagagagaga 300

agtaacttcc atgctctgga ctactggggt cagggaacct cagtcaccgt ctcctca 357

<210> 298

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 298

gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttaactgtat ctctggggca gagggccacc 60

ttctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatt ttacatccga cctagaacct 180

ggggtccctg ccaggttcac tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgtac 300

cccttcggag gggggaccaa gttggaaata aaa 333

<210> 299

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 299

caggtacaac tccaggaatc cgggcctggg ctcgtcaaac caagcgaaac actctctctc 60

acctgcaccg tttctgggtt ttctcttact atctatgacg tacattgggt aaggcaacca 120

cccgggaagg ggctggagtg gatcggtgta atctggtcag atggatctac agactacaac 180

ccatccctta aaagcagggt gaccatttct aaggacactt ccaagaacca agtatccctt 240

aaattgtcct ctgtaaccgc agcagacacc gcagtttact actgcgcacg aaattgggtt 300

gaccaagcat ggtttgcata ttggggacag ggaactcttg tcactgtgtc ttca 354

<210> 300

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 300

gatattcaaa tgacccaatc cccctcatca ctttcagcat ctgtcggtga tcgggtcacc 60

attacttgca gagccagtaa gaatatctac agctacctgg cttggtatca gcaaaaacct 120

ggtaaggccc ctaaacttct cgtttacaat gctaagaccc ttcccgaggg agttccttcc 180

aggttttccg gtagcgggag tggaacagat ttcaccttga ctatttctag cttgcagccc 240

gaggatttcg ctacatacta ctgccagcat cactatggaa ccccccctgac cttcggtcag 300

ggaaccaagc tcgagatcaa a 321

<210> 301

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 301

caagtccagc tcgtacagag cggggcagag ctgaagaagc ctggggcctc cgtcaaggtc 60

tcctgtaagg cttctggtta cacatttgcc gactactaca tgaactgggt acggcaagcc 120

ccaggtcaag ggctggaatg gatgggatgg atttttccag ggagcggcag cacttactac 180

aaccagaaat ttcaaggtcg tgtgacaatg accgtggata aaagcagctc tacagcttac 240

atggagcttt cccgcttgag gtccgatgat actgccgtat attattgtgc ccgtggtgac 300

tcaggtaggg ccatggacta ttggggacag ggcaccctcg tgaccgtgtc cagc 354

<210> 302

<211

> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 302

gatatccaga tgacacaatc cccttcatcc ttgagcgcat cagttggcga cagggtcacc 60

ataacttgtc aggctagtca ggatattaac aagtacctgg cttggtatca acacaagcct 120

ggaaaggccc ccaaattgct gattcactac acctctacat tggaaactgg cgtacccagt 180

cgcttttctg ggagtggaag cggaactgat ttcactttca ctatatccag tcttcagcca 240

gaagatatcg caacttacta ttgtcttcag tatgataact tgcttacttt cggaggaggg 300

accaaagttg aaatcaag 318

<210> 303

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 303

caggtgcagt tggtccaatc cggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc tgttaaagtt 60

agttgcaagg catcaggcta caccttcgct gactactaca tcaactgggt tagacaggcc 120

cccgggcagg ggttggagtg gatgggttgg atttttccag gatcaggttc aacatattac 180

gcacaaaaac tgcaaggtag agtaaccatg acaactgata ctagcacctc cacagcctat 240

atggaactcc gctctctcag gagtgacgat acagccgttt attactgcgc ccgtggggat 300

tcaggccgtg caatggatta ctggggtcaa gggaccctcg tgaccgtaag ttca 354

<210> 304

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 304

caagttcagt tggtgcaaag cggggcagaa gtgaagaaac ctggtgcttc tgtgaaagtt 60

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttact gattacacaa tacactgggt acggcaggca 120

actgggcaag gattggaatg gatggggtgg atatacccat tgcgagggtc tataaactac 180

gcacagaaat ttcaaggtcg agtaacaatg acagccaaca aatcaataag caccgtttat 240

atggaactct catctctcag gagtgaggat accgccgtgt atttctgcgc acgacacggt 300

gcatattact caaacgcttt cgactattgg ggccagggca cccttgtgac tgttagtagc 360

<210> 305

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 305

gagatagtaa tgactcagtc tcccgctaca cttagtgtaa gcccagggga gcgagcaacc 60

ctcagttgca gagcatctga gagtgttgat aatgatggaa tacgttttct ccattggtat 120

caacaaaaac cagggcaggc ccccagattg ctgatctacc gtgcttccaa tcgcgagact 180

ggcattcctg cacgtttcag cggcagcggc tccggaaccg agtttacact tactattagc 240

tcactccagt ctgaagactt cgctgtgtat tactgtcagc aatccaacaa ggacccatac 300

actttcggag gcggcactaa ggttgagatc aaa 333

<210> 306

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 306

gagatagtta tgactcagtc tcccgccaca ctttcagtaa gtcccggtga acgcgccacc 60

ctgtcctgcc gtgcttccga atcagtggat aatgacggca ttaggttttt gcactggtac 120

caacaaaagc ccggacaggc cccccgcctg ctgatatatc gtgcatcaac acgagcaaca 180

gggatccccg ctcgatttag tggatccgga agcaggaccg aatttacact taccatttcc 240

tcacttcagt cagaagattt cgccgtttac tactgtcagc agtcaaataa ggatccttac 300

acatttgggg gcggtacaaa agtcgagatc aaa 333

<210> 307

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 307

gaggtccagt tggtccagtc aggagccgaa gtcaagaagc ctggggaaag cctgaaaata 60

agttgcaaag ctagtggata tacatttaca gattatacca ttcattgggt ccggcaaatg 120

ccaggaaaag gcttggagtg gatggggtgg atttatcccc tccgaggctc aataaattat 180

agtcctagtt ttcaggggca ggtaactatt agcgctgata aaagtatttc tacagtttat 240

ttgcagtgga gttcattgaa ggctagtgac accgctatgt atttctgcgc tagacatggt 300

gcatattatt caaatgcctt cgactattgg ggccagggca ccctcgtcac tgtgagttcc 360

<210> 308

<211

> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 308

caggtgcaac ttgttcagtc aggggctgaa gtaaagaagc caggctcatc agtcaaggta 60

tcatgcaaag catctggcta tacatttaca gattacacca ttcactgggt gaggcaagct 120

cccggtcaag gtctcgagtg gatggggtgg atataccctc tcagaggctc tataaattac 180

gctcagaaat ttcaagggag agttacaatt actgctgata aaagtaccag cactgcttat 240

atggagcttt cctcacttcg ttcagaggac accgccgttt acttttgtgc ccggcatggt 300

gcctattatt caaatgcctt cgattattgg gggcagggaa ctttggtcac agtttcatct 360

<210> 309

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 309

caagttcaac ttgtccaaag tggggctgaa gttaaaaaac ctggatcatc agtcaaggtt 60

tcatgcaaag ccagcggtta cacatttaca gactatacaa tacattgggt tcgacaggct 120

cccgggcaag ggctcgaatg gatgggatgg atttatcccc tcaggggctc aattaactat 180

gctgagaaat ttaagggtcg tgtaacactc accgccgata aatccacctc aaccgtatat 240

atggagcttt cttctcttcg ctctgaagat accgccgtct atttctgcgc acgacacggg 300

gcatactatt ctaatgcttt tgactactgg ggacaaggga cacttgtgac cgttagtagc 360

<210> 310

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 310

caagtgcagt tggtccagag tggagcagag gtgaagaagc ctggtgcttc cgtcaaggtg 60

agttgcaagg catctggtta tactttcact gactacacaa ttcattgggt caggcaggcc 120

cctggacagg gactggaatg gatgggatgg atctatccac ttagaggatc aatcaactat 180

gctcaaaagt tccagggtcg tgtaacaatg accgcagaca aaagtatctc aactgtatac 240

atggaattgt cccgattgag gagcgacgac acagccgtat attattgtgc caggcacgga 300

gcctactaca gtaatgcctt cgactactgg gggcagggca cccttgttac cgtgtccagc 360

<210> 311

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 311

caagtgcagc tcgttcagtc tggcgcagaa gtgaagaagc caggagcttc cgttaaagtg 60

tcctgtaaag cctctggata tacattcaca gattatacaa ttcactgggt gagacaagca 120

accggtcaag gtctcgaatg gatgggctgg atataccccc tccgaggttc catcaactac 180

gctcaaaaat tccaaggacg agtcactatg acagcaaaca agagttcctc cactgtatat 240

atggaactct ctagtttgcg ctctgaagac accgccgtgt acttctgtgc caggcacggc 300

gcatactatt ctaatgcatt tgactattgg gggcagggca cattggtaac agttagttcc 360

<210> 312

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 312

gaaattgtaa tgacccagag ccccgccacc cttagtgtgt ccccaggcga gagggccact 60

ctttcttgcc gcgcaagcga atccgtagac aacgatggta taagattttt gcattggtat 120

cagcaaaagc caggccaggc accccggctt ctcatctaca gagctagcac cctcgaaact 180

ggaatccccg ctcgtttttc aggatctggt agcggaacag aatttacttt gacaattagt 240

agtttgcagt cagaggactt tgctgtctat tattgccagc agtctaataa agatccatac 300

accttcggcg gagggaccaa agtagagatt aaa 333

<210> 313

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polynucleotide"

<400> 313

caagttcagt tggtgcaaag cggggcagaa gtgaagaaac ctggtgcttc tgtgaaagtt 60

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttact gattacacaa tacactgggt acggcaggca 120

actgggcaag gattggaatg gatggggtgg atatacccat tgcgagggtc tataaactac 180

gcacagaaat ttcaaggtcg agtaacaatg acagccgaca aatcaataag caccgtttat 240

atggaactct catctctcag gagtgaggat accgccgtgt atttctgcgc acgacacggt 300

gcatattact caaacgcttt cgactattgg ggccagggca cccttgtgac tgttagtagc 360

<210> 314

<211

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 314

Lys Ser Ser Gln Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Leu His

1 5 10 15

<210> 315

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 315

Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 316

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 316

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

<210> 317

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 317

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 318

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 318

gacattgtaa tgacccagtc tcccgatagc ctcgctgtct cactcggaga acgcgcaacc 60

atcaactgca agtcctccca aagcgttgac aatgacggca ttaggttttt gcactggtac 120

cagcagaaac ccggtcaacc tcctaagttg ctcatttacc gagcatctac ccgcgagtca 180

ggagtacctg atcgcttttc cggtagcggt agtggaacag attttactct gaccattagt 240

tcactccagg cagaagatgt ggctgtctac tactgccaac agtcaaataa agacccttat 300

accttcggtg ggggtaccaa agtagagatc aaa 333

<210> 319

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 319

caggtgcagt tggtccagag cggggcagag gttaagaagc ctggggcctc agtaaaggta 60

tcctgcaagg cttctgggta caccttcaca gattacacta ttcattgggt gcgccaagca 120

cctggtcaag gccttgaatg gatgggatgg atttacccct tgcgagggag tattaattat 180

gcacagaagt tccagggaag ggttactctt accgccgaca agtccacatc aaccgtttac 240

atggagcttt cctctctcag gtccgaagac actgctgtat atttctgcgc tcggcatggg 300

gcttattaca gcaacgcctt cgattactgg ggtcagggta cattggtcac agtgtccagt 360

<210> 320

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 320

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

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

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
65 70 75 80

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

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
100 105 110

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

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

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
165 170 175

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
180 185 190

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

195 200 205

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

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

<210> 321
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 321
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 322
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 322

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

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

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 323

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 323

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

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
65 70 75 80

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

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
100 105 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
115 120 125

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

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

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
225 230 235 240

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

245 250 255

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

Leu Ser Pro

<210> 324
<211> 323
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 324
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
1 5 10 15
Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
20 25 30
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

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

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Pro

<210> 325

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 325

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

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
65 70 75 80

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

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
100 105 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
115 120 125

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

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

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
180 185 190

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

195 200 205

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

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

<210> 326
<211> 323
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 326
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
1 5 10 15
Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
20 25 30
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Pro

<210> 327

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Leu"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

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

<400> 327

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Met His

1 5 10 15

<210> 328

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Thr"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

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

<400> 328

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 329

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

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

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> /replace="Pro" or "Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> /replace="Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> /replace="Gly"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 329

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

1 5 10 15

Asp

<210> 330

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223>

/replace="Phe"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(8)

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

<400> 330

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr

1 5

<210> 331

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

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

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Pro"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Leu" or "Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

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

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 331

Asn Ser Tyr Asp Gly Tyr

1 5

<210> 332

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Glu" or "His"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

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

<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Gly" or "Tyr"
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Asp" or " "
<220><221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /replace="Tyr" or "Ser" or "Lys"
<220><221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /replace="Asn" or "Arg"
<220><221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="Ala" or "Gly"
<220><221> VARIANT
<222> (11)..(11)
<223> /replace="Asp"
<220><221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> /replace="Tyr"
<220><221> MISC_FEATURE
<222
> (1)..(12)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"
<400> 332
Tyr Gly Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val
1 5 10
<210> 333
<211> 15
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Phe" or "Ile"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Ala" or "Ile" or "Asp"

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

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

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

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

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Ile"

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> /replace="His"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

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

<400> 333

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 334

<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="Arg" or "His"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Leu"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Glu"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Pro" or "Thr"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

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

<400> 334

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 335

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Leu"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

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

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Tyr" or "Ile" or "Asp"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Trp" or "Tyr"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

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

<400> 335

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Arg Thr

1 5

<210> 336

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace=" "

<220><221

> VARIANT

<222> (2)..(2)

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

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

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

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Met" or "Ile" or "Val"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="His" or "Phe"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

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

<400> 336

Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn

1 5

<210> 337

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Arg or "Trp"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

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

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Pro"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Leu" or "Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

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

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

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

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

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

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

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

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> /replace="Gln" or "Glu"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223>/replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> /replace="Phe"

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223

> /replace="Gly" or "Asp"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 337

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

1 5 10 15

Asn

<210> 338

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 338

Asp Asp Ser Asp

1

<210> 339

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 339
Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val
1 5
<210> 340
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 340
Met Pro Ser His
1

<210> 341
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 341
Pro Arg Ala Arg
1
<210> 342
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (12)..(12)

<223> /replace="Pro"

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Leu"

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> /replace="Lys"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

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

<400> 342

Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser
1 5 10 15

<210> 343

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Met"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

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

<400> 343

Asp Tyr Tyr Ile Asn

1 5

<210> 344

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> /replace="Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> /replace="Leu"

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> /replace="Gln"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 344

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 345

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Gln"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(11)

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

<400> 345

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala

1 5 10

<210> 346

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Glu"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Thr"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

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

for variant positions"

<400> 346

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5