(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0154158
(43) 공개일자 2021년12월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07K 16/28* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
*A61K 47/68* (2017.01) *A61P 35/00* (2006.01)
*G01N 33/574* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07K 16/28* (2013.01)
*A61K 47/6803* (2017.08)
(21) 출원번호 10-2021-7033345
(22) 출원일자(국제) 2020년03월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년10월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/023981
(87) 국제공개번호 WO 2020/191342
국제공개일자 2020년09월24일
(30) 우선권주장
62/821,391 2019년03월20일 미국(US)

(71) 출원인
**더 리전트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아**
미국 94607-5200 캘리포니아주 오클랜드 플랭크린 스트리트 1111 12층
(72) 발명자
**콘크린, 딜란**
미국, 캘리포니아주 90095-7191, 수트920 로스앤젤레스, 10889 윌셔 블러바드
**맥더모트, 마티나, 에스.**
미국, 캘리포니아주 90095-7191, 수트920 로스앤젤레스, 10889 윌셔 블러바드
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**특허법인 아이피에스**

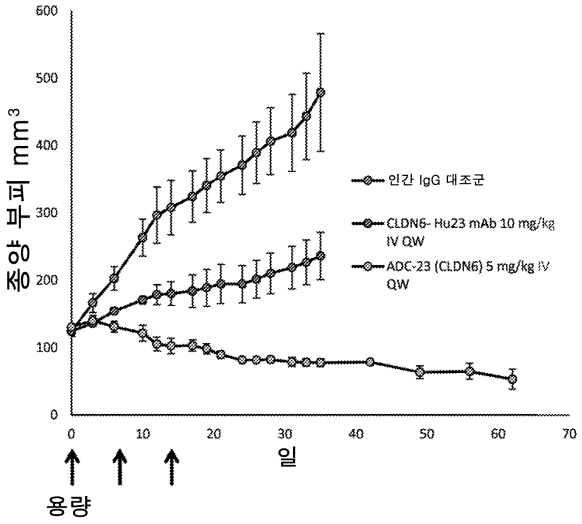
전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 발명의 명칭 **클라우딘-6 항체 및 약물 컨쥬게이트**

## (57) 요 약

본 개시내용은 클라우딘-6 (CLDN6)에 결합하는 항원-결합 단백질을 제공한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 CLDN6의 세포외 도메인의 세포외 루프 2 (EL2)에 결합한다. 관련된 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 및 컨쥬게이트가 본원에 추가로 제공된다. 상기 실체를 포함하는 키트 및 약학적 조성물이 게다가 제공된다. 항원-결합 단백질의 제조 방법 그리고 암을 갖는 대상체의 치료 방법이 또한 제공된다.

*대 표 도* - 도42a



(52) CPC특허분류
***A61K 47/6849*** (2017.08)
***A61K 47/6851*** (2017.08)
***A61P 35/00*** (2018.01)
***G01N 33/574*** (2013.01)
*C07K 2317/24* (2013.01)
*C07K 2317/33* (2013.01)
*C07K 2317/41* (2013.01)
*C07K 2317/73* (2013.01)
*C07K 2317/92* (2013.01)

(72) 발명자
**오브라이언, 넬, 에이**
미국, 캘리포니아주 90095-7191, 수트920 로스앤젤레스, 10889 윌셔 블러바드
**팔라졸로, 마이클, 제이.**
미국, 캘리포니아주 90095-7191, 수트920 로스앤젤레스, 10889 윌셔 블러바드
**슬라몬, 데니스**
미국, 캘리포니아주 90095-7191, 수트920 로스앤젤레스, 10889 윌셔 블러바드
**본 이유, 에리카**
미국, 캘리포니아주 90095-7191, 수트920 로스앤젤레스, 10889 윌셔 블러바드
**보워스, 피터**
미국, 캘리포니아주 90095-7191, 수트920 로스앤젤레스, 10889 윌셔 블러바드

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

항원-결합 단백질로,

a. 서열번호: 504 또는 서열번호: 507의 중쇄 CDR1 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

b. 서열번호: 505 또는 서열번호: 508의 중쇄 CDR2 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

c. 서열번호: 506 또는 서열번호: 509의 중쇄 CDR3 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

d. 서열번호: 449 또는 서열번호: 476의 경쇄 CDR1 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

e. 서열번호: 450 또는 서열번호: 477의 경쇄 CDR2 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

f. 서열번호: 451 또는 서열번호: 454의 경쇄 CDR3 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

g. (a) - (f) 중 임의의 2개 이상의 조합

을 포함하는, 항원-결합 단백질.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 변이체 서열이 적어도 약 80% 또는 적어도 또는 약 85% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

### 청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 변이체 서열이 적어도 약 90% 서열 동일성 또는 적어도 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

### 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

a. 상기 항원-결합 단백질이 인간 클라우딘6 (CLDN6) 단백질 (서열번호: 200)에 결합하거나;

b. 상기 항원-결합 단백질이 CLDN6의 세포외 도메인 (ECD)의 세포외 루프 2 (EL2)에 결합하고 CLDN6의 ECD의 세포외 루프 1 (EL1)에 결합하지 않거나;

c. 클라우딘3 (CLDN3), 클라우딘4 (CLDN4), 및 클라우딘9 (CLDN9) 중 어느 것에 결합하지 않고 약 1200 nM 미만을 가진 OVCA429 세포에 의해 내생적으로 발현된 CLDN6에 참조 항체의 결합을 억제시키거나;

d. 이들의 조합

인, 항원-결합 단백질.

### 청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL (서열번호: 2)의 아미노산 서열 내에서 에피토프에 결합하는, 항원- 결합 단백질.

**청구항 6**

제 5 항에 있어서, CLDN 6의 TAHAIIRDFYNPL (서열번호: 3) 또는 LVAEAQKREL (서열번호: 4)의 아미노산 서열에 결합하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 7**

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 클라우딘3 (CLDN3), 클라우딘4 (CLDN4), 및 클라우딘9 (CLDN9) 중 임의의 1개 이상에 결합하지 않는, 항원-결합 단백질.

**청구항 8**

제 7 항에 있어서, CLDN3에 결합하지 않는, 항원-결합 단백질.

**청구항 9**

제 8 항에 있어서, CLDN6, CLDN4, 및 CLDN9에 결합하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 10**

제 8 항에 있어서, CLDN9에 결합하지 않는, 항원-결합 단백질.

**청구항 11**

제 10 항에 있어서, CLDN6 및 CLDN4에 결합하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 12**

제 8 항에 있어서, CLDN4에 결합하지 않는, 항원-결합 단백질.

**청구항 13**

제 12 항에 있어서, CLDN6 및 CLDN9에 결합하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 14**

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호: 449의 경쇄 CDR1 아미노산 서열, 경쇄 CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 450, 및 경쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 451 그리고 서열번호: 504의 중쇄 CDR1 아미노산 서열, 중쇄 CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 505, 및 중쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 506 중 1개 또는 2개를 포함하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 15**

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호: 476의 경쇄 CDR1 아미노산 서열, 경쇄 CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 477, 및 경쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 454 그리고 서열번호: 507의 중쇄 CDR1 아미노산 서열, 중쇄 CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 508, 및 중쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 509 중 1개 또는 2개를 포함하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 16**

제 11 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

a. 서열번호: 449-451 및 504-506; 및

b. 서열번호: 476, 477, 454 및 507-509

로 이루어지는 군으로부터 선택된 6개 CDR 아미노산 서열을 포함하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 17**

제 11 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

a. 서열번호: 490-503 중 어느 1개의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 도 22내 S1-S12로서 표지화된 중쇄

가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는

b. 서열번호: 380-383, 388-390, 479, 및 481 중 어느 1개의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 도 22내 S1-S12로서 표지화된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는

c. 양쪽 (a) 및 (b)

를 포함하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 18**

제 17 항에 있어서, 상기 변이체 서열이 적어도 약 80% 또는 적어도 약 85% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

**청구항 19**

제 18 항에 있어서, 상기 변이체 서열이 적어도 약 90% 또는 적어도 약 95% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

**청구항 20**

제 17 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 아미노산 서열의 쌍:

a. 서열번호: 389 및 490;

b. 서열번호: 389 및 491;

c. 서열번호: 389 및 492;

d. 서열번호: 389 및 493;

e. 서열번호: 389 및 494;

f. 서열번호: 389 및 495;

g. 서열번호: 383 및 496;

h. 서열번호: 383 및 497;

i. 서열번호: 383 및 498;

j. 서열번호: 383 및 499;

k. 서열번호: 383 및 500;

l. 서열번호: 383 및 501;

m. 서열번호: 383 및 503;

n. 서열번호: 389 및 502;

o. 도 22내 S1로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S1로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

p. 도 22내 S2로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S2로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

q. 도 22내 S3으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S3으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

r. 도 22내 S4로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S4로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

s. 도 22내 S5로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S5로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

t. 도 22내 S6으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S6으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

u. 도 22내 S7로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S7로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

v. 도 22내 S78로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S8로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

w. 도 22내 S89로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S9로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

x. 도 22내 S910으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S10으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

y. 도 22내 S11로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S11로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; 또는

z. 도 22내 S12로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S12로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열

을 포함하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 21**

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체인, 항원-결합 단백질.

**청구항 22**

제 21 항에 있어서, 단클론성 항체인, 항원-결합 단백질.

**청구항 23**

제 21 항 또는 제 22 항에 있어서, IgG인, 항원-결합 단백질.

**청구항 24**

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, 연한천 3D 증식 검정에서 적어도 약 50% 콜로니 성장을 억제시키는, 항원-결합 단백질.

**청구항 25**

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 암 세포로 주사된 이종이식편 마우스에서 종양 성장을 억제시키는, 항원-결합 단백질.

**청구항 26**

제 25 항에 있어서, 난소 암 세포, 흑색종 암 세포, 방광 암 세포, 또는 자궁내막 암 세포로 주사된 이종이식편 마우스에서의 종양 성장을 억제시키는, 항원-결합 단백질.

**청구항 27**

제 26 항에 있어서, 난소 암 세포, 방광 암 세포, 또는 자궁내막 암 세포로 주사된 이종이식편 마우스에서 적어도 50% 종양 성장을 억제시키는, 항원-결합 단백질.

**청구항 28**

a. 서열번호: 504 또는 서열번호: 507의 중쇄 CDR1 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

b. 서열번호: 505 또는 서열번호: 508의 중쇄 CDR2 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

c. 서열번호: 506 또는 서열번호: 509의 중쇄 CDR3 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

d. 서열번호: 449 또는 서열번호: 476의 경쇄 CDR1 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

e. 서열번호: 450 또는 서열번호: 477의 경쇄 CDR2 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

f. 서열번호: 451 또는 서열번호: 454의 경쇄 CDR3 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는

g. (a)-(f) 중 임의의 2개 이상의 조합

을 포함하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 29**

a. 서열번호: 449-451 및 504-506; 그리고

b. 서열번호: 476, 477, 454 및 507-509

로 이루어지는 군으로부터 선택된 6개 CDR 아미노산 서열을 포함하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 30**

a. 서열번호: 490-503 중 어느 1개의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 도 22내 S1-S12로서 표지화된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는

b. 서열번호: 380-383, 388-390, 479, 및 481 중 어느 1개의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 도 22내 S1-S12로서 표지화된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는

c. 양쪽 (a) 및 (b)

를 포함하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 31**

제 30 항에 있어서, 상기 변이체 서열이 적어도 약 85% 서열 동일성 또는 약 90% 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

**청구항 32**

a. 서열번호: 389 및 490;

b. 서열번호: 389 및 491;

c. 서열번호: 389 및 492;

d. 서열번호: 389 및 493;

e. 서열번호: 389 및 494;

f. 서열번호: 389 및 495;

g. 서열번호: 383 및 496;

h. 서열번호: 383 및 497;

i. 서열번호: 383 및 498;

j. 서열번호: 383 및 499;

k. 서열번호: 383 및 500;

l. 서열번호: 383 및 501;

m. 서열번호: 383 및 503;

n. 서열번호: 389 및 502;

o. 도 22내 S1로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S1로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

p. 도 22내 S2로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S2로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

q. 도 22내 S3으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S3으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

r. 도 22내 S4로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S4로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

s. 도 22내 S5로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S5로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

t. 도 22내 S6으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S6으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

u. 도 22내 S7로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S7로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

v. 도 22내 S78로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S8로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

w. 도 22내 S89로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S9로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

x. 도 22내 S910으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S10으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

y. 도 22내 S11로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S11로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; 또는

z. 도 22내 S12로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S12로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열

로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열의 쌍을 포함하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 33**

a. 서열번호: 510 또는 513으로서 또는 도 23 또는 도 25에서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는

b. 서열번호: 511 또는 512로서 또는 도 24 또는 도 26에서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는

c. 양쪽 (a) 및 (b)

를 포함하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 34**

제 33 항에 있어서, 상기 변이체 서열이 적어도 약 85% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

**청구항 35**

제 34 항에 있어서, 상기 변이체 서열이 적어도 약 90% 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

**청구항 36**

아미노산 서열의 쌍을 포함하는 항원-결합 단백질로서 상기 쌍이

a. 서열번호: 510으로서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 511로서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단지 1개 내지 5개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 임의로, 여기서 상이한 상기 1개 내지 5개 아미노산은 중쇄에 대하여 도 23 또는 경쇄에 대하여 도 24에서 도시된 경우임, 또는

b. 서열번호: 513으로서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 512로서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단지 1개 내지 5개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 임의로, 여기서 상이한 상기 1개 내지 5개 아미노산은 중쇄에 대하여 도 25 또는 경쇄에 대하여 도 26에서 도시된 경우임

을 포함하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 37**

제 1 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, 아푸코실화된 글리칸을 포함하는 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 항원-결합 단백질.

**청구항 38**

제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 또는 본원에 기재된 항원-결합 단백질을 포함하는, 컨쥬게이트.

**청구항 39**

제 38 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질이 서열번호: 387 및 서열번호: 389에서 제시된 상기 아미노산 서열을 포함하는, 컨쥬게이트.

**청구항 40**

제 38 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질이 서열번호: 379 및 서열번호: 383에서 제시된 상기 아미노산 서열을 포함하는, 컨쥬게이트.

**청구항 41**

제 38 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서, 세포독성적 제제 또는 화학치료제를 포함하는, 컨쥬게이트.

**청구항 42**

제 41 항에 있어서, 상기 화학치료제가 튜불린 중합을 차단시킴으로써 세포 분열을 억제시키는 항-유사분열성 제제인, 컨쥬게이트.

**청구항 43**

제 42 항에 있어서, 상기 항-유사분열성 제제가 아우리스타틴인, 컨쥬게이트.

**청구항 44**

제 43 항에 있어서, 상기 아우리스타틴이 MMAE인, 컨쥬게이트.

**청구항 45**

제 38 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제가 절단가능한 링커를 통해 상기 항원-결합 단백질에 컨쥬게이션되는, 컨쥬게이트.

**청구항 46**

제 45 항에 있어서, 상기 절단가능한 링커가 VC-PAB-MMAE인, 컨쥬게이트.

**청구항 47**

제 38 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질이 항체인, 컨쥬게이트,

**청구항 48**

제 47 항에 있어서, 상기 항체가 단클론성 항체이고, 임의로 상기 단클론성 항체가 IgG 항체인, 컨쥬게이트.

**청구항 49**

제 47 항 또는 제 48 항에 있어서, 상기 항체가 인간 항체, 인간화된 항체, 또는 키메라 항체인, 컨쥬게이트.

**청구항 50**

제 38 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 당 컨쥬게이션된 상기 제제의 단위의 평균 수가 1 내지 8의 범위이고, 바람직하게는 항체 당 컨쥬게이션된 상기 제제의 단위의 평균 수가 3 내지 8의 범위인, 컨쥬게이트.

**청구항 51**

제 38 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 컨쥬게이트가 이종 컨쥬게이트인, 컨쥬게이트.

**청구항 52**

제 38 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 컨쥬게이트가 동종 컨쥬게이트인, 컨쥬게이트.

**청구항 53**

제 38 항 내지 제 50 항 및 제 52 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제가 상기 항원-결합 단백질의 특이적 부

위에 컨쥬게이션되는, 컨쥬게이트.

**청구항 54**

제 53 항에 있어서, 상기 특이적 부위가 짝짓기되지 않은 시스테인 잔기인, 컨쥬게이트.

**청구항 55**

제 47 항 내지 제 54 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 컨쥬게이트가 MC-VC-PAB-MMAE에 컨쥬게이션된 서열번호: 387 및 서열번호: 389에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는, 컨쥬게이트.

**청구항 56**

제 47 항 내지 제 54 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 컨쥬게이트가 MC-VC-PAB-MMAE에 컨쥬게이션된 서열번호: 379 및 서열번호: 383에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는, 컨쥬게이트.

**청구항 57**

제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 항원-결합 단백질을 포함하는, 융합 단백질.

**청구항 58**

제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질, 제 38 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 따른 컨쥬게이트, 또는 제 57 항에 따른 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 핵산.

**청구항 59**

제 58 항에 따른 핵산을 포함하는, 벡터.

**청구항 60**

제 58 항에 따른 핵산 또는 제 59 항에 따른 벡터를 포함하는, 숙주 세포.

**청구항 61**

(i) 세포 배양 배지에서 제 60 항에 따른 숙주 세포를 배양시키는 단계로서, 상기 숙주 세포가 제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는, 단계, 및 (ii) 상기 세포 배양 배지로부터 상기 항원-결합 단백질을 수확하는 단계를 포함하는, 클라우딘6 (CLDN6) 단백질에 결합하는 항원-결합 단백질의 생산 방법.

**청구항 62**

(i) 세포 배양 배지에서 제 60 항에 따른 숙주 세포를 배양시키는 단계로서, 상기 숙주 세포가 제 43 항에 따른 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는, 단계, 및 (ii) 상기 세포 배양 배지로부터 상기 융합 단백질을 수확하는 단계를 포함하는, 클라우딘6 (CLDN6) 단백질에 결합하는 항원-결합 단백질을 포함하는 융합 단백질의 생산 방법.

**청구항 63**

제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 항원-결합 단백질, 제 38 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 따른 컨쥬게이트, 제 57 항에 따른 융합 단백질, 제 58 항에 따른 핵산, 제 59 항에 따른 벡터, 제 60 항에 따른 숙주 세포, 또는 이들의 조합, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 조합시키는 단계를 포함하는, 약학적 조성물의 생산 방법

**청구항 64**

제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 항원-결합 단백질, 제 38 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 따른 컨쥬게이트, 제 57 항에 따른 융합 단백질, 제 58 항에 따른 핵산, 제 59 항에 따른 벡터, 제 60 항에 따른 숙주 세포, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

**청구항 65**

암을 치료하는데 효과적인 양으로 제 64 항에 따른 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, CLDN6-발현 암을 가진 대상체의 치료 방법.

**청구항 66**

종양 성장을 억제시키는데 효과적인 양으로 제 64 항에 따른 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 성장의 억제 방법.

**청구항 67**

종양 크기를 감소시키는데 효과적인 양으로 제 64 항에 따른 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 크기의 감소 방법.

**청구항 68**

암의 재발을 예방하는데 효과적인 양으로 제 64 항에 따른 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암의 재발의 예방 방법.

**청구항 69**

암의 재발을 예방하는데 효과적인 양으로 제 64 항에 따른 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, CLDN6의 낮은 과-발현자인 것으로 진단된 대상체에서 암의 치료 방법

**청구항 70**

제 65 항 내지 제 69 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 종양 세포에서 세포사멸을 유도하는, 방법.

**청구항 71**

제 65 항 내지 제 69 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 CLDN6을 발현시키는 세포에서 세포사멸을 유도하는, 방법.

**청구항 72**

상기 샘플을 제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 항원-결합 단백질, 제 38 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 따른 컨쥬게이트, 또는 제 57 항에 따른 융합 단백질과 접촉시키는 단계, 및 CLDN6에 결합된 상기 항원-결합 단백질, 컨쥬게이트 또는 융합 단백질을 포함하는 면역복합체에 대하여 검정하는 단계를 포함하는, 샘플에서 클라우딘6 (CLDN6)의 검출 방법.

**청구항 73**

상기 대상체로부터 수득된 세포 또는 조직을 포함하는 생물학적 샘플을 제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 따른 항원-결합 단백질, 제 38 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 따른 컨쥬게이트, 또는 제 57 항에 따른 융합 단백질과 접촉시키는 단계, 및 CLDN6에 결합된 상기 항원-결합 단백질, 컨쥬게이트 또는 융합 단백질을 포함하는 면역복합체에 대하여 검정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 클라우딘6 (CLDN6)-양성 암의 진단 방법.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 관련된 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본원은 2019년 3월 20일 출원된 미국 가출원 번호 62/821,391의 이익을 주장하고, 상기 출원의 전체 내용은 그 전체가 참고로 편입된다.

[0003] 전자적으로 제출된 자료의 참고에 의한 편입

[0004] 본원과 동시에 제출되고 하기와 같이 확인된 컴퓨터-판독가능한 뉴클레오타이드/아미노산 서열 목록은 그 전체

가 참고로 편입된다: 338,714 ASCII (Text) 파일명 "54086P1_Seqlisting.txt"; 2019년 3월 20일 창작.

## 배 경 기 술

[0005] **배경**

[0006] 항체는 세포, 박테리아, 바이러스, 또는 독소에서 별개 항원을 특이적으로 표적화하는 능력을 가져 제한된 부작용을 가짐을 특징으로 하는 강력한 치료적 제제의 구성요소이다. 1986년에, 최초 치료적 단클론성 항체인 오르토클론 OKT3이 시장에 출시되었다. 그 이후, 이러한 부류의 생물약학 제품이 크게 성장하였다. 지난 2014년에, 암 및 염증성, 심장혈관, 호흡기, 및 감염성 질환을 포함하는, 다양한 질환의 치료를 위하여 47개 단클론성 항체 제품이 미국 또는 유럽에서 승인을 받았다.

[0007] 십여 종이 넘는 단클론성 항체가 암을 치료하기 위해 미국 식품의약국에 의해 현재 승인되고 있다. 이들 제제 중에는, 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 적응증으로 하는 알렘투주맙 (Campath®), 및 유방암 치료에 사용되는 트라스투주맙 (Herceptin®)이 있다. 일부 항체는, 예를 들어, 브렌툭시맙 베도틴 (Adcetris®) 및 아도-트라스투주맙 엠탄신 (Kadcyla®)을 포함하는 화학치료적 약물로 표지화된다. 다른 항체 산물, 예컨대 블리나투모맙 (Blincyto)은 2종의 상이한 항원을 인식하고 이에 결합하도록 설계된다. 상기 항체 제품의 상업적 이용가능성에도 불구하고, 현행 암 발생률 및 암 사망은 여전히 높다. 암 발생률이 해마다 100,000명 남성 및 여성 당 450명 초과이고, 암 사망률이 해마다 100,000명 남성 및 여성 당 170명을 조금 넘는 것으로 보고되었다.

## 발명의 내용

[0008] **개요**

[0009] 클라우딘-6 (CLDN6)에 결합하는 항원-결합 단백질이 본원에 제공된다. 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6에 결합하고 마우스 CLDN6에 임의로 결합한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 CLDN6의 세포외 도메인 (ECD)에 결합한다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 CLDN6의 ECD의 세포외 루프 2 (EL2)에 결합한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 EL2에 결합하고 CLDN6의 ECD의 세포외 루프 1 (EL1)에 결합하지 않는다. 다양한 사례에서, 항원 결합 단백질은, 예를 들어, 클라우딘-3 (CLDN3), 클라우딘-4 (CLDN4), 및 클라우딘-9 (CLDN9)를 포함하는, 인간 클라우딘 계열의 추가의 구성원에 결합한다. 다양한 사례에서, 항원 결합 단백질은 CLDN6 그리고 CLDN4 및 CLDN9 중 적어도 1개에 결합한다. 다양한 사례에서, 항원 결합 단백질은 CLDN6에 결합하고 클라우딘 계열의 임의의 다른 구성원에 결합하지 않는다. 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 인간 난소 암 세포, 예를 들면, OVCA429 세포에 의해 내생적으로 발현된 CLDN6에 결합하고, OVCA429 세포로 FACS 친화도 검정에서 약 1200 nM 미만 IC50을 나타낸다. 다양한 사례에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은, 항원-결합 단백질에 부착된 임의의 다른 모이어티 없이, 대상체, 예를 들면, 인간에서 종양 성장을 억제시킨다.

[0010] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호: 504 또는 서열번호: 507의 중쇄 CDR1 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (b) 서열번호: 505 또는 서열번호: 508의 중쇄 CDR2 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (c) 서열번호: 506 또는 서열번호: 509의 중쇄 CDR3 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (d) 서열번호: 449 또는 서열번호: 476의 경쇄 CDR1 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (e) 서열번호: 450 또는 서열번호: 477의 경쇄 CDR2 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (f) 서열번호: 451 또는 서열번호: 454의 경쇄 CDR3 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 및/또는 (g) (a)-(f) 중 임의의 2개 이상의 조합을 포함한다.

[0011] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호: 490-503 중 어느 1개의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 도 22내 S1-S12로서 표지화된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (b) 서열번호: 380-383, 388-390, 479, 및 481 중 어느 1개의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 도 22내 S1-S12로서 표지화된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 양쪽 (a) 및 (b)를 포함한다.

[0012] 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 (a) 서열번호: 389 및 490; (b) 서열번호: 389 및 491; (c) 서열번호:

389 및 492; (d) 서열번호: 389 및 493; (e) 서열번호: 389 및 494; (f) 서열번호: 389 및 495; (g) 서열번호: 383 및 496; (h) 서열번호: 383 및 497; (i) 서열번호: 383 및 498; (j) 서열번호: 383 및 499; (k) 서열번호: 383 및 500; (l) 서열번호: 383 및 501; (m) 서열번호: 383 및 503; (n) 서열번호: 389 및 502; (o) 도 22내 S1로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S1로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; (p) 도 22내 S2로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S2로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; (q) 도 22내 S3으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S3으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; (r) 도 22내 S4로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S4로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; (s) 도 22내 S5로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S5로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; (t) 도 22내 S6으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S6으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; (u) 도 22내 S7로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S7로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; (v) 도 22내 S78로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S8로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; (w) 도 22내 S89로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S9로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; (x) 도 22내 S910으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S10으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; (y) 도 22내 S11로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S11로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; 또는 (z) 도 22내 S12로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S12로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열의 쌍을 포함한다.

[0013] 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호: 510 또는 513으로서 또는 도 23 또는 도 25에서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (b) 서열번호: 511 또는 512로서 또는 도 24 또는 도 26에서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (c) 양쪽 (a) 및 (b)를 포함한다.

[0014] 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 아미노산 서열의 쌍을 포함하되 여기서 상기 쌍은 (a) 서열번호: 510으로서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 511로서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 내지 5개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 임의로, 여기서 상이한 상기 1개 내지 5개 아미노산은 중쇄에 대하여 도 23 또는 경쇄에 대하여 도 24에서 도시된 경우인, 서열, 또는 (b) 서열번호: 513으로서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 512로서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 내지 5개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 임의로, 여기서 상이한 상기 1개 내지 5개 아미노산은 중쇄에 대하여 도 25 또는 경쇄에 대하여 도 26에서 도시된 경우인, 서열을 포함한다.

[0015] 대상체, 예를 들면, 인간에서 종양 성장을 억제시키는 이종성 모이어티에 컨쥬게이션된 (예를 들면, 임의의 화학치료제, 약물 또는 독성적 모이어티에 컨쥬게이션된) 항원-결합 단백질이 본원에 추가로 제공된다. 다양한 사례에서, 컨쥬게이션된 항원-결합 단백질은 단클론성 항체이다. 다양한 사례에서, 항체는 미세소관 동역학을 변경시키는 제제, *예를 들면*, MMAE에 컨쥬게이션된다. 다양한 사례에서, 컨쥬게이트는 절단가능한 링커, *예를 들면*, MC-VC-PAB를 포함한다. 다양한 양태에서, 컨쥬게이트는 동종 컨쥬게이트 또는 이종 컨쥬게이트이다. 다양한 양태에서, 이종성 모이어티는 항원-결합 단백질의 특이적 부위에 컨쥬게이션된다.

[0016] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 인간 암 세포에 의해 발현된 CLDN6에 결합한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6과 참조 항-CLDN6 항체 사이 결합 상호작용을 억제시킨다. 특정한 이론에 구속됨 없이, 본원에 제공된 항원-결합 단백질의 억제 작용은 종양 성장의 감소 방법 그리고 종양 또는 암을 가진 대상체의 치료 방법에 상기 실체를 유용하게 한다. 본원에 추가로 논의된 경우에, 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 항체, 항원-결합 항체 단편 이의, 또는 항체 단백질 산물이다.

[0017] 본 개시내용은 아미노산 서열의 특정된 그룹의 적어도 3, 4, 5, 또는 모든 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 또한 제공한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 본원에 개시된 CLDN6 항체의 적어도 3, 4, 5, 또는 6개 상보적 결정 영역 (CDR) 아미노산 서열을 포함한다.

[0018] 본 개시내용은 본원에 상세된 경우에 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 추가로 제공한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은, 본원에 추가로 기재된 경우에, 서열번호: 490-512 중 어느 1개의 아미노산 서열, 또는 도 22 내지 도 26 중 어느 1개에서 도시된 경우에 아미노산 서열, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0019] 관련된 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 및 컨쥬게이트는 본원에 추가로 제공된다. 상기 실체를 포함하는 키트 및 약학적 조성물은 더욱이 고려된다.

[0020] 항원-결합 단백질의 제조 방법이 또한 제공된다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은 항원-결합 단백질 또는 폴리펩타이드를 발현시키기 위해 본원에 기재된 바와 같이 항원-결합 단백질 또는 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양시키는 단계를 포함한다.

[0021] 암을 갖는 대상체의 치료 방법은 본원에 추가적으로 제공된다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은 대상체에서 암을 치료하는데 효과적인 양으로 본 개시내용의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0022] 본원에 기재된 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CLDN6-발현 암을 가진 대상체의 치료 방법이 또한 제공된다. 본원에 기재된 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 성장의 억제 방법이 추가로 고려된다.

[0023] 본원에 기재된 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 크기의 감소 방법, 또는 대상체에서 암의 재발의 예방 방법.

[0024] 본원에 기재된 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, CLDN6의 낮은 과-발현자인 것으로 진단된 대상체에서 암의 치료 방법이 본원에 또한 제공된다.

[0025] 다양한 구현예에서, 투여는 종양 세포에서, 예를 들어 CLDN6을 발현시키는 세포에서 세포사멸을 유도한다. 다양한 구현예에서, 투여는 항체-의존적 세포-매개된 세포독성 (ADCC) 또는 보체-의존적 세포독성 (CDC), 종양 괴사 및 세포의 사멸 또는 고갈, 및/또는 종양 세포 접착의 방해를 유도하고, 이들의 각각은 종양 퇴행 또는 종양 성장의 둔화를 초래한다.

## *도면의 간단한 설명*

[0026] **도면의 간단한 설명**

도 1은 정상 (비-암성) 조직에서 CLDN6 발현의 그래프를 나타낸다.

도 2는 Agilent44K 방법론에 의해 결정된 경우에 암 세포주에서 CLDN6 발현의 그래프를 나타낸다.

도 3은 RNASeq에 의해 결정된 경우에 암 세포주에서 CLDN6 발현의 그래프를 나타낸다.

도 4는 상이한 세포 모델에서 CLDN6-GFP 국소화를 묘사하는 형광성 이미지의 세트를 나타낸다.

도 5는 인간 CLDN6, 인간 CLDN3, 인간 CLDN4, 인간 CLDN9, 및 마우스 CLDN6의 서열 정렬을 나타낸다. EL1 및 EL2의 서열이 도시된다.

도 6a는 대조군 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 참조 Ab3, AB2, 및 AB3으로 치료 후 시간 (일)의 함수로서 자궁내막 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 종양 부피 ($mm^3$)의 그래프를 나타낸다. 도 6b는 대조군 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 참조 Ab3, AB2, 또는 AB3으로 치료된 자궁내막 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 14 일차에 종양 부피 ($mm^3$)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다.

도 7a는 대조군 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 및 AB3으로 치료 후 시간 (일)의 함수로서 방광 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 종양 부피 ($mm^3$)의 그래프를 나타낸다. 도 7b는 대조군 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 또는 AB3으로 치료된 방광 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 35 일차에 종양 부피 ($mm^3$)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다.

도 8a는 대조군 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, AB2, 및 AB3으로 치료 후 시간 (일)의 함수로서 난소 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 종양 부피 ($mm^3$)의 그래프를 나타낸다. 도 8b는 대조군 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, AB2, 또는 AB3으로 치료된 난소 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 20 일차에 종양 부피 ($mm^3$)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다.

도 9a는 대조군 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 참조 Ab3, 및 AB3으로 치료 후 시간 (일)의 함수로서 흑색종 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 종양 부피 ($mm^3$)의 그래프를 나타낸다. 도 9b는 대조군 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 참조 Ab3, 또는 AB3으로 치료된 흑색종 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 21 일차에 종양 부피 ($mm^3$)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다.

도 10a는, 대조군 항체로 치료된 마우스에 비해, AB3으로 치료된 종양-보유 마우스에서 달성된 종양 성장 억제 %의 그래프를 나타낸다. 도 10b는 CLDN6 id 자궁내막 암 세포주 (ARK2), 방광 암 세포주 (UMUC4), 난소 암 세포주 (OV90) 및 흑색종 세포주 (M202) 및 대조군 세포의 상이한 수준을 입증하는 웨스턴 블랏의 이미지를 나타낸다. α-튜불린의 수준은, 동등한 단백질 로딩을 입증하는, 대략 동일한 것이었다.

도 11은 시간 (일)의 함수로서 비히클 대조군, 대조군 항체, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 참조 Ab3, 및 AB3으로 치료된 종양-보유 마우스의 체중에서 변화 %의 그래프를 나타낸다.

도 12a는 비히클 대조군, 대조군 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 또는 지시된 항-CLDN6 항체들 중 1개로 치료 후 시간 (일)의 함수로서 난소 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 종양 부피 ($mm^3$)의 그래프를 나타낸다. 도 12b는 비히클 대조군, 대조군 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 또는 지시된 항-CLDN6 항체들 중 1개로 치료된 난소 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 28일차에 종양 부피 ($mm^3$)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다.

도 13은 시간 (일)의 함수로서 비히클 대조군, 대조군 항체, 참조 Ab1, 및 지시된 항-CLDN6 항체로 치료된 종양-보유 마우스의 체중으로 변화 %의 그래프를 나타낸다.

도 14는 본 발명의 몇몇 항-CLDN6 항체 그리고 참조 Ab1 및 참조 2에 대하여 용량 반응 곡선의 시리즈를 나타낸다. 마우스 IgG는 대조군으로서 사용되었다.

도 15a는 비히클 대조군, 대조군 IgG 항체, AB3의 마우스 형태, AB3의 제1 인간화된 형태, 및 AB3의 제2 인간화된 형태로 처리한 방광 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 35 일차에 종양 부피 ($mm^3$)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다. 도 15b는 도 15a에서 그룹들의 각각에 대하여 종양 부피($mm^3$)로 변화의 그래프를 나타낸다.

도 16a는 비히클 대조군, 대조군 IgG 항체, AB3의 마우스 형태, AB3의 제1 인간화된 형태, 및 AB3의 제2 인간화된 형태로 처리한 방광 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 35 일차에 종양 부피 ($mm^3$)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다. 2개 대조군 항체 (1개 마우스 및 1개 키메라)는 본 실험에서 또한 테스트된다. 도 16b는 도 16a에서 그룹들의 각각에 대하여 종양 부피($mm^3$)로 변화의 그래프를 나타낸다.

도 17a는 비히클 대조군, 대조군 IgG 항체, AB1의 마우스 형태, 및 AB1의 인간화된 형태로 처리한 방광 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 35 일차에 종양 부피 ($mm^3$)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다. 도 17b는 도 17a에서 그룹들의 각각에 대하여 종양 부피($mm^3$)로 변화의 그래프를 나타낸다.

도 18a는 비히클 대조군, 대조군 IgG 항체, AB4의 마우스 형태, 및 AB4의 인간화된 형태로 처리한 방광 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 35 일차에 종양 부피 ($mm^3$)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다. 도 18b는 도 18a에서 그룹들의 각각에 대하여 종양 부피 ($mm^3$)로 변화의 그래프를 나타낸다.

도 19a는 비히클 대조군, 대조군 IgG 항체, AB3의 마우스 형태, AB3의 키메라 형태, AB3의 제1 인간화된 형태, AB3의 제2 인간화된 형태, Ab 1의 마우스 형태, AB1의 인간화된 형태, AB4의 마우스 형태, AB4의 인간화된 형태로 처리한 방광 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 35 일차에 종양 부피 ($mm^3$)의 평균 변화의 그래프를 나타내고, 4개 대조군 항체 (1개 항체는 마우스 형태 또는 키메라 형태를 갖고 1개 항체는 마우스 또는 인간 형태를 가짐)는 본 실험에서 또한 테스트된다. 도 19b는 도 19a에서 그룹들의 각각에 대하여 종양 부피($mm^3$)로 변화의 그래프를 나타낸다.

도 20은 도 19a에서 기재된 경우에 치료된 방광 종양을 보유하는 마우스에서 종양의 55 일차에 종양 부피 ($mm^3$)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다.

도 21은 도 19a에서 기재된 경우에 치료된 32 일차에 치료된 종양-보유 마우스의 체중으로 변화 %의 그래프를 나타낸다.

도 22는 만들어졌고 특성규명된 (S1-S12 명명된) 12개 CLDN6 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 서열의 목록이다. S1-S6은 AB3의 인간화된 버젼 (인간화된 AB3-7)에 기반되었고 S7-S12은 AB1의 인간화된 버젼 (인간화된 AB1-11)에 기반되었다.

도 23 내지 도 26은 본 개시내용의 CLDN6 항체의 예시적 차세대 시컨싱 (NGS)-식별된 체세포 과돌연변이 (SHM)의 도식적 실례이다. 도 23은 중쇄에서 AB-3-기반된 항체 및 NGS-식별된 SHM의 실례이다. 도 24는 경쇄에서 AB-3-기반된 항체 및 NGS-식별된 SHM의 실례이다. 도 25는 중쇄에서 AB-1-기반된 항체 및 NGS-식별된 SHM의 실례이다. 도 26은 경쇄에서 AB-1-기반된 항체 및 NGS-식별된 SHM의 실례이다. 돌연변이는 Chothia 넘버링에서 열거된다.

도 27은 인간화된 AB3-7 (AB S1-S6) 또는 인간화된 AB1-11 (AB S7-S12)에 기반된 항체 S1-S12에 대하여 FACS 결합 검정 결과의 표이다. 테스트된 농도는 D 열에서 도시된다.

도 28은 상이한 세포주에서 가변된 농도로 항체 S1-S12에 대하여 FACS 결합 검정 결과의 표이다.

도 29a는 N-글리칸의 3개 유형 (올리고만노스, 복합체 및 하이브리드)의 실례이고 상기 당류에 대하여 흔히 사용된 기호이다. 도 29b는 푸코스 대사의 구제 경로 및 드 노보 경로의 다이아그램이다. 구제 경로에서, 유리 L-푸코스는 GDP-푸코스로 전환되고, 반면 드 노보 경로에서, GDP-푸코스는 GMD 및 FX에 의해 촉매화된 3개 반응을 통해 합성된다. GDP-푸코스는 그 다음 시토졸에서 골지 내강으로 GDP-Fuc 트란스퍼라제에 의해 수송되고 억셉터 올리고당 및 단백질로 이송된다. 다른 반응 산물, GDP는 관강 뉴클레오타이드 디포스파타제에 의해 구아노신 5 -모노포스페이트 (GMP) 및 무기 포스페이트 (Pi)로 전환된다. 전자는 (GDP-푸코스의 수송과 커플링되는 역수송 시스템을 통해) 시토졸로 유출되고, 반면에 후자는 골지 음이온 채널, GOLAC을 통해 골지 내강을 이탈하는 것으로 가정된다. 예를 들면, Nordeen 등. 2000; Hirschberg 등. 2001, 참고.

도 30은 본원에 기재된 바와 같이 인간 암 세포로 피하로 주사되고 이어서 치료된 마우스에서 종양 부피의 그래프이다.

도 31은 본원에 기재된 바와 같이 인간 암 세포로 피하로 주사되고 이어서 치료된 마우스에서 종양 부피의 그래프이다.

도 32는 본원에 기재된 바와 같이 인간 암 세포로 피하로 주사되고 이어서 치료된 마우스에서 종양 부피의 그래프이다.

도 33은 본원에 기재된 바와 같이 인간 암 세포로 피하로 주사되고 이어서 치료된 마우스에서 종양 부피의 그래프이다.

도 34a 내지 도 34h는 (AB23으로도 지칭된) AB3-7을 포함하는 CLDN6 항체-약물 컨쥬게이트 (ADC)의 생화학적 특성규명을 도시한다. 도 34a는 CLDN6 ADC의 생화학적 특성을 요약하는 표이다. 도 34b 내지 도 34h는 상이한 수의 약물에 컨쥬게이션된 항체의 상대적 풍부를 도시하는 HIC-HPLC의 크로마토그램을 나타낸다.

도 35는 선천적 PAGE에 의해 분석된 AB3-7을 포함하는 CLDN6 ADC의 분자적 완전성을 도시한다.

도 36은 CLDN6을 인공적으로 과발현시키는 세포 또는 천연 CLDN6-양성 세포에 AB3-7을 포함하는 CLDN6 항체-약물 컨쥬게이트 (ADC)의 결합 활동성 (유세포 분석)을 도시한다.

도 37은 CLDN6을 발현시키는 세포에 AB3-7을 포함하는 CLDN6 ADC의 결합 친화도를 도시한다. KD (해리 상수) 측정은 HEK293T CLDN6-mGFP A11 세포를 사용하여 KinExA 4000 (Sapidyne Instrument, Boise, Idaho)에 의해 실시되었다.

도 38은 AB3-7을 포함하는 CLDN6 ADC의 *시험관내* 특성규명을 도시한다. 패널은 CLDN6 ADC의 세포 내재화를 입증한다. H23-7은 AB3-7을 지칭한다.

도 39a 내지 도 39n은 CLDN6 ADC의 *시험관내* 항-암 활동성을 도시한다. 도 39a 내지 도 39g는 암 세포에서 AB-3-7을 포함하는 상이한 CLDN6 ADC의 2차원적 (2D) 항-증식성 효과를 도시한다: MC-VC-PAB-MMAE (종래) (도 39a); MC-VC-PAB-MMAE (D4 기술) (도 39b); MC-GGFG-MMAE (D4 기술) (도 39c); CL2A-SN38 (종래) (도 39d); CL2A-SN38 (D4 기술) (도 39e); MC-GGFG-DXD (도 39f); 및 MC-VC-PAB-DXD (도 39g). 도 39h 내지 도 39n은 상이한 암 세포주에서 CLDN6 ADC-11 (VC-PAB-MMAE에 컨쥬게이션된 AB1-11)의 2D 항-증식성 효과를 도시한다: ARK2 (도 39h); OVCA429 (도 39i); H841 (도 39j); OV90 (도 39k); H1693 (도 39l); M202 (도 39m); 및 MCF7 (도 39n).

도 40은 CLDN6-양성 난소 암 세포주 (OV90) 이종이식편에 대한 CLDN6 ADC-11의 *생체내* 항-암 효능을 도시한다.

도 41a 내지 도 41b는 CLDN6-음성 흑색종 암 세포주 (M202) 이종이식편에 대한 CLDN6 ADC-11의 항-암 활동성

없음을 도시한다.

도 42a 내지 도 42b는 암 세포주 이종이식편에 대한 CLDN6 ADC-23 (AB3-7-VC-PAB-MMAE)의 *생체내* 항-암 효능을 도시한다. 도 42a는 CLDN6-양성 방광 세포주 (UMUC4) 이종이식편에 대한 CLDN6 ADC-23의 항-암 활동성을 도시한다. 도 42b는 대조군 항체 또는 5 mg/kg ADC-23으로 치료 후 지시된 시점에 수집된 이종이식편 조직의 헤모톡실린 및 에오신 (H&E) 염색을 도시한다.

도 43a 내지 도 43e는 난소 암 환자-유래된 이종이식편 (PDX)에 대한 CLDN6 ADC-23의 *생체내* 항-암 효능을 도시한다. 도 43a는 웨스턴 블랏 분석에 의해 CLDN6 발현에 대하여 스크리닝된 난소 PDX 샘플의 패널을 도시한다. 도 43b는 면역저하된 마우스 (NSG)의 복강내 공간에 루시퍼라제 효소로 형질감염된 PDX의 난소 암 세포의 주사를 도시하는 도식적 다이아그램이다. 도 43c 내지 도 43e는 본원에 기재된 바와 같이 CLDN6 ADC-23으로 치료된 마우스의 생존률을 도시한다.

도 44a 내지 도 44c는 CLDN6-양성 난소 암 세포주 (OV90) 이종이식편에 대한 CLDN6 ADC-23의 용량-의존적 항-암 효능을 도시한다. 도 44a 및 도 44b는 지시된 용량 및 시간에 종양 크기의 퇴행을 도시한다. 도 44c는 CLDN6 ADC-23으로 용량화된 마우스의 체중에서 변화 퍼센트를 도시한다.

도 45a 내지 도 45c는 CLDN6-음성 흑색종 암 세포주 (M202) 이종이식편에서 CLDN6 ADC-23의 오조준 활동성이 없음을 도시한다. 도 45a 및 도 45b는 종양 부피에서 변화를 도시한다. 도 45b에서 도시된 종양 부피는 21 일차에 채취되었다. 도 45c는 CLDN6 ADC-23으로 용량화된 마우스의 체중에서 변화 퍼센트를 도시한다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0027] **상세한 설명**

[0028] *클라우딘 계열*

[0029] 폐색 접합부 또는 폐쇄 연접으로서 또한 공지된, 밀착 접합부는 세포주위 투과성을 조절하고 상피 및 내피 세포 시트에서 세포 극성을 유지하는 2개 인접한 세포 사이 자리잡은 척추동물 구조이다. 유전자의 클라우딘 (CLDN) 계열은 밀착 접합부의 중요한 성분인 막 단백질을 인코딩한다. CLDN 단백질은 4개 경막 (TM) 나선 (TM1, TM2, TM3, 및 TM4) 및 2개 세포외 루프 (EL1 및 EL2)를 포함한다. 인접한 세포의 CLDN 단백질의 세포외 루프는 서로 상호작용하여 세포성 시트를 밀봉시키고 관강 공간과 기저외측 공간 사이 세포주위 수송을 조절한다.

[0030] CLDN 단백질은 다양한 인간 질환 및 병리학에서 역할을 한다. 예를 들어, *CLDN1* 유전자에서 돌연변이는 담관의 폐색과 함께 피부의 점진적 스케일링을 초래하는 것으로 나타났다. *CLDN16* 유전자의 돌연변이체는 마그네슘 소모성 장애를 야기시킨다. *CLDN19* 돌연변이는 안구 병태, 예컨대 황반 결장종 및 근시로 이어지고, 반면 *CLDN14* 돌연변이는 비증후군성 열성 난청으로 이어질 수 있다. CLDN3 및 CLDN4는 장에서 *클로스트리듐 퍼프린겐스* (*Clostridium perfringens*) 장독소를 위한 표면 수용체인 것으로 공지되고, CLDN1, CLDN6, 및 CLDN9는 C형 간염 바이러스 (HCV) 진입을 위한 공-수용체이다. 몇몇 CLDN 단백질은 암에서 비정상적으로 발현된 것으로 나타났다. 예를 들어, CLDN1은 유방암 및 결장암에서 하향조절되고, 반면에 CLDN3 및 CLDN4는 다발성 암에서 고도로 상향조절된다.

[0031] 클라우딘-6 (CLDN6)은 CLDN 계열의 구성원이다. 인간 CLDN6 단백질을 인코딩하는 유전자는 16p13.3에 인간 염색체 16의 p 아암에서 자리잡고 침팬지, 붉은 털 원숭이, 개, 소, 마우스, 랫트, 제브라피쉬, 및 개구리에서 보존된다. CLDN6은 220-아미노산 전구체 단백질로서 인간에서 일반적으로 발현되고; 이의 최초 21개 아미노산은 신호 펩타이드를 구성한다. CLDN6 전구체 단백질의 아미노산 서열은 NCBI 참조 서열 NP_067018.2로서 국립 생명공학 정보 센터 (NCBI) 웹사이트에 공공으로 이용가능하고 서열번호: 1로서 본원에 제공된다. 서열번호: 1의 위치 143에서 아미노산은 Ile이다. 일부 사례에서, CLDN6을 인코딩하는 DNA 서열에서 단일-뉴클레오타이드 다형성 (SNP)으로 인해, 위치 143에서 아미노산은 Val이다. 위치 143에서 Val을 갖는 인간 CLDN6의 아미노산 서열은 서열번호: 178로서 본원에 제공된다.

[0032] *항원 결합 단백질*

[0033] 클라우딘-6 (CLDN6)에 결합하는 항원-결합 단백질이 본원에 제공된다. 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 당업계에 공지된 항원-결합 단백질의 다수 형태들 중 어느 1개를 취할 수 있다. 다양한 구현예에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 항체, 또는 항원-결합 항체 단편, 또는 항체 단백질 산물의 형태를 취한다.

[0034] 본 개시내용의 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 항체를 포함하거나, 항체로 본질적으로 이루어지거나,

항체로 이루어진다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "항체"는 종래 면역글로불린 형식을 갖는, 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 그리고 가변 및 불변 영역을 포함하는 단백질을 지칭한다. 예를 들어, 항체는, 각 쌍이 (전형적으로 약 25 kDa의 분자량을 갖는) 1개 "경"쇄 및 (전형적으로 약 50-70 kDa의 분자량을 갖는) 1개 "중"쇄를 갖는, 폴리펩타이드 쇄의 2개 동일 쌍의 "Y-형상화된" 구조인 IgG일 수 있다. 항체는 가변 영역 및 불변 영역을 갖는다. IgG 형식에서, 가변 영역은 일반적으로 약 100-110 또는 더 많은 아미노산이고, 3개 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하고, 항원 인식을 주로 담당하고, 상이한 항원에 결합하는 다른 항체 중에서 실질적으로 다양하다. 불변 영역은 항체가 면역계의 세포 및 분자를 모집하게 한다. 가변 영역은 각 경쇄 및 중쇄의 N-말단 영역으로 만들어지고, 반면 불변 영역은 중쇄 및 경쇄의 각각의 C-말단 부분들로 만들어진다. (Janeway 등, "Structure of the Antibody Molecule and the Immunoglobulin Genes", Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 4th ed. Elsevier Science Ltd./Garland Publishing, (1999)).

[0035] 항체의 CDR의 일반 구조 및 특성은 당업계에 기재되어 왔다. 간략히, 항체 스캐폴드에서, CDR은 이들이 항원 결합 및 인식을 주로 담당하는 영역을 구성하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역에서 프레임워크 내에 포매된다. 가변 영역은, 프레임워크 영역 (1991, Kabat 등에 의해, 설계된 프레임워크 영역 1-4, FR1, FR2, FR3, 및 FR4; 또한 Chothia 및 Lesk, 1987, 상기 참고) 내에서, 적어도 3개 중쇄 또는 경쇄 CDR을 전형적으로 포함한다 (Kabat 등, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service N.I.H., Bethesda, Md.; 또한 Chothia 및 Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia 등, 1989, Nature 342: 877-883 참고).

[0036] 항체는 당업계에서 공지된 임의의 불변 영역을 포함할 수 있다. 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로서 구분된다. 중쇄는 뮤, 델타, 감마, 알파, 또는 엡실론으로서 구분되고, 항체의 이소타입을 IgM, IgD, IgG, IgA, 및 IgE, 각각으로 정의한다. IgG는, 비제한적으로 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함하는, 몇몇 하위부류를 갖는다. IgM은, 비제한적으로, IgM1 및 IgM2를 포함하는, 하위부류를 갖는다. 본 개시내용의 구현예는 항체의 모든 상기 부류 또는 이소타입을 포함한다. 경쇄 불변 영역은, 예를 들어, 카파- 또는 람다-형 경쇄 불변 영역, 예를 들면, 인간 카파- 또는 람다-형 경쇄 불변 영역일 수 있다. 중쇄 불변 영역은, 예를 들어, 알파-, 델타-, 엡실론-, 감마-, 또는 뮤-형 중쇄 불변 영역, 예를 들면, 인간 알파-, 델타-, 엡실론-, 감마-, 또는 뮤-형 중쇄 불변 영역일 수 있다. 따라서, 다양한 구현예에서, 항체는, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 중 어느 1개를 포함하는, 이소타입 IgA, IgD, IgE, IgG, 또는 IgM의 항체이다. 다양한 양태에서, 항체는, 반감기/안정성을 개선하기 위해, 또는 항체를 발현/제작성에 더욱 적당하게 만들기 위해, 자연-발생 상대방에 비해, 1개 이상 아미노산 변형을 포함하는 불변 영역을 포함한다. 다양한 사례에서, 항체는 자연-발생 상대방에서 존재하는 C-말단 Lys 잔기가 제거되거나 클립핑되는 불변 영역을 포함한다.

[0037] 항체는 단클론성 항체일 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 포유동물, 예를 들면, 마우스, 토끼, 염소, 말, 닭, 햄스터, 인간, 및 기타 등등에 의해 생산된 자연-발생 항체와 실질적으로 비슷한 서열을 포함한다. 이와 관련하여, 항체는 포유류 항체, 예를 들면, 마우스 항체, 토끼 항체, 염소 항체, 말 항체, 닭 항체, 햄스터 항체, 인간 항체, 및 기타 등등으로서 간주될 수 있다. 특정 양태에서, 항원-결합 단백질은 항체, 예컨대 인간 항체이다. 특정 양태에서, 항원-결합 단백질은 키메라 항체 또는 인간화된 항체이다. 용어 "키메라 항체"는 2개 이상 상이한 항체로부터 도메인들을 함유하는 항체를 지칭한다. 키메라 항체는, 예를 들어, 1개 종으로부터 불변 도메인 및 두번째 종으로부터 가변 도메인을 함유할 수 있거나, 더욱 일반적으로, 적어도 2개 종으로부터 아미노산 서열의 스트레치를 함유할 수 있다. 키메라 항체는 동일한 종 내에서 2개 이상 상이한 항체의 도메인을 또한 함유할 수 있다. 용어 "인간화된"은 항체에 관련하여 사용된 경우 본래 공급원 항체보다 진정한 인간 항체에 더욱 비슷한 구조 및 면역학적 기능을 갖도록 조작되는 비-인간 공급원으로부터 적어도 CDR 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 예를 들어, 인간화하기는 비-인간 항체, 예컨대 마우스 항체에서 인간 항체로의 CDR 그라프팅을 포함할 수 있다. 인간화는 비-인간 서열을 인간 서열에 더욱 비슷하게 만들기 위해 선택성 아미노산 치환을 또한 포함할 수 있다. 인간 항체 중쇄 및 경쇄 불변 영역에 대하여 서열 정보를 포함하는, 정보는 Uniprot 데이터베이스 뿐만 아니라 항체 조작 및 생산의 분야에서의 것들에 널리-공지된 다른 데이터베이스를 통해서 공공으로 이용가능하다. 예를 들어, IgG2 불변 영역은 본원에 참고로 편입된 Uniprot 번호 P01859로서 Uniprot 데이터베이스로부터 이용가능하다.

[0038] 항체는 효소, 예컨대, 예를 들면, 파파인 및 펩신에 의해 단편으로 절단될 수 있다. 파파인은 항체를 절단시켜 2개 Fab 단편 및 단일 Fc 단편을 생산한다. 펩신은 항체를 절단시켜 $F(ab')_2$ 단편 및 pFc' 단편을 생산한다. 본 개시내용의 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 항체의 항원-결합 단편 (소위, 항원-결합 항체

단편, 항원-결합 단편, 항원-결합 부분)이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 항체 단편은 Fab 단편 또는 $F(ab')_2$ 단편이다.

[0039] 항체의 구조물은 적어도 약 12-150 kDa의 분자량 범위를 미치고 단량체성 (n = 1)부터, 이량체성 (n = 2), 삼량체성 (n = 3), 사량체성 (n = 4)까지, 그리고 잠재적으로 더 높은 원자가 (n) 범위를 갖는 대안적 항체 형식의 성장하는 범위를 창출하는 것으로 탐구되었고; 상기 대안적 항체 형식은 본원에 "항체 단백질 산물"로서 지칭된다. 항체 단백질 산물은 전체 항체 구조에 기반된 것들 그리고 전체 항원-결합 능력을 유지하는 항체 단편을 모방하는 것들, 예를 들면, (아래 논의된) scFv, Fab 및 VHH/VH를 포함한다. 이의 완전한 항원 결합 부위를 유지하는 최소 항원-결합 단편은, 가변 (V) 영역으로 전적으로 이루어지는, Fv 단편이다. 가용성, 가요성 아미노산 펩타이드 링커는 분자의 안정화를 위하여 scFv (단일 쇄 단편 가변) 단편에 V 영역을 연결하는데 사용되거나, 불변 (C) 도메인은 V 영역에 부가되어 Fab 단편 [단편, 항원-결합]을 생성한다. 양쪽 scFv 및 Fab 단편은 숙주 세포, 예를 들면, 원핵 숙주 세포에서 쉽게 생산될 수 있다. 다른 항체 단백질 산물은 디술피드-결합 안정화된 scFv (ds-scFv), 단일 쇄 Fab (scFab), 뿐만 아니라 올리고머화 도메인에 연결된 scFv로 이루어지는 상이한 형식을 포함하는 디아-, 트리아- 및 테트라-바디, 또는 미니바디 (미니Ab) 같은 이- 및 다량체성 항체 형식을 포함한다. 최소 단편은 낙타과 중쇄 Ab 뿐만 아니라 단일 도메인 Ab (sdAb)의 VHH/VH이다. 신규한 항체 형식을 창출하는데 가장 빈번하게 사용되는 구축 블록은, ~15 아미노산 잔기의 펩타이드 링커에 의해 연결된 중쇄 및 경쇄로부터 V 도메인 (VH 및 VL 도메인)을 포함하는, 단일-쇄 가변 (V)-도메인 항체 단편 (scFv)이다. 펩티바디 또는 펩타이드-Fc 융합은 더욱 또 다른 항체 단백질 산물이다. 펩티바디의 구조는 Fc 도메인에 그라프팅된 생물학적으로 활성 펩타이드로 이루어진다. 펩티바디는 당업계에서 널리-기재된다. 예를 들면, Shimamoto 등, mAbs 4(5): 586-591 (2012) 참고.

[0040] 다른 항체 단백질 산물은 단일 쇄 항체 (SCA); 디아바디; 트리아바디, 테트라바디; 이중특이적 또는 삼중특이적 항체, 및 기타 등등을 포함한다. 이중특이적 항체는 5개 주요 부류: BsIgG, 현수된 IgG, 이중특이적 항체 (BsAb) 단편, 이중특이적 융합 단백질, 및 BsAb 컨쥬게이트로 분할될 수 있다. 예를 들면, Spiess 등, Molecular Immunology 67(2) Part A: 97-106 (2015) 참고.

[0041] 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 이들 항체 단백질 산물 중 어느 1개를 포함하거나, 상기로 본질적으로 이루어지거나, 상기로 이루어진다. 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 scFv, Fab VHH/VH, Fv 단편, ds-scFv, scFab, 이량체성 항체, 다량체성 항체 (예를 들면, 디아바디,, 트리아바디, 테트라바디), 미니Ab, 낙타과 중쇄 항체의 펩티바디 VHH/VH, sdAb, 디아바디; 트리아바디; 테트라바디; 이중특이적 또는 삼중특이적 항체, BsIgG, 현수된 IgG, BsAb 단편, 이중특이적 융합 단백질, 및 BsAb 컨쥬게이트 중 어느 1개를 포함하거나, 상기로 본질적으로 이루어지거나, 상기로 이루어진다.

[0042] 다양한 사례에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 단량체성 형태로, 또는 중합체성, 올리고머성, 또는 다량체성 형태로 항체 단백질 산물이다. 항체가 2개 이상 별개 항원 결합 영역 단편을 포함하는 특정 구현예에서, 항체는, 항체에 의해 인식되고 결합되는 별개 에피토프의 수에 의존하여, 이중특이적, 삼중특이적, 또는 다중-특이적, 또는 2가, 3가, 또는 다가로 간주된다.

[0043] 다양한 구현예에서, 항-CLDN6 항체 또는 이의 항체 변이체는 인간 항체, 인간화된 항체, 키메라 항체, 단클론성 항체, 재조합성 항체, 항원-결합 항체 단편, 단일 쇄 항체, 단량체성 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, Fab 단편, IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체, 및 IgG4 항체로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0044] 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 치료적 제제에 연결된다. 아래 기재된 경우에, 치료적 제제는, 비제한적으로, 화학치료제, 사이토카인 및 성장 인자, 세포독성적 제제, 및 기타 등등을 포함하여 당업계에서 공지된 어느 것일 수 있다. 아래 "*컨쥬게이트*" 참고.

[0045] *CLDN6 및 에피토프*

[0046] 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6에 결합한다. 다양한 양태에서, CLDN6은

[0047] MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTGQMQCKVYDSLLALPQDLQAARALCVIALLVALFGLLVYLAGA KCTTCVEEKDSKARLVLTSGIVFVISGVLTLIPVCWTAHA**X**IRDFYNPLVAEAQKRELGASLYLGWAASGLLLLGGGLLCCTCPSGGSQGPSHYMARYSTSA PAISRGPSEYPTKNYV, 여기서 X는 Ile 또는 Val (서열번호: 202)임,

[0048] 의 아미노산 서열을 갖는 인간 CLDN6이다.

[0049] 다양한 양태에서, 인간 CLDN6은 서열번호: 1, 178, 및 200-202 중 어느 1개의 아미노산 서열을 포함한다.

[0050] 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6의 아미노산 서열 내에서 에피토프에 결합한다. 다양한 양태에서, CLDN6은 인간 CLDN6이고 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6의 아미노산 서열, 예를 들면, 서열번호: 1, 178, 및 200-202 내에서 에피토프에 결합한다. "에피토프"는 항원-결합 단백질에 의해 결합되는 CLDN6의 또는 상기 내에서 영역을 의미한다. 일부 구현예에서, 에피토프는 선형 에피토프이다. "선형 에피토프"는 항원-결합 단백질에 의해 결합되는 그리고 영역이 CLDN6의 아미노산 서열의 연속적인 아미노산으로 구성되는 CLDN6의 또는 상기 내에서 영역을 지칭한다. 선형 에피토프의 아미노산은 CLDN6의 일차 구조에서 서로에 인접한다. 따라서, 선형 에피토프는 항원, 즉, CLDN6의 아미노산 서열의 단편 또는 부분이다. 다른 다양한 구현예에서, 에피토프는 배좌적 또는 구조적 에피토프이다. "배좌적 에피토프" 또는 "구조적 에피토프"는 CLDN6이이의 적절히 폴딩된 상태에 있는 경우에만 서로 매우 가까이에 자리잡은 아미노산으로 구성되는 에피토프를 의미한다. 선형 에피토프와 달리, 배좌적 또는 구조적 에피토프의 아미노산은 CLDN6의 일차 구조 (즉, 아미노산 서열)에서 서로에 인접하지 않는다. 배좌적 또는 구조적 에피토프는 항원 (CLDN6)의 아미노산 서열의 연속적인 아미노산으로 만들어지지 않는다.

[0051] 다양한 양태에서, 에피토프는 CLDN6, 예를 들면, 인간 CLDN6의 세포외 도메인 (ECD) 내에서 자리잡는다. 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL (서열번호: 2)의 아미노산 서열을 갖는 CLDN6의 ECD의 세포외 루프 2 (EL2)에 결합한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질이 결합하는 에피토프는 서열번호: 2 내에 서 있다. 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 서열번호: 2의 N-말단 부분, 예를 들면, TAHAIIRDFYNPL (서열번호: 3)에 결합한다. 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 서열번호: 2의 C-말단 부분, 예를 들면, LVAEAQKREL (서열번호: 4)에 결합한다. 다양한 사례에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은, CLDN6의 세포외 루프 1 (EL1)이 아닌, EL2에 결합한다. 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원 결합 단백질이 결합하는 에피토프(들)은 서열번호: 185의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호: 186의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항-CLDN6 항체에 의해 결합된 에피토프와 상이하다. 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원 결합 단백질이 결합하는 에피토프(들)은 서열번호: 181의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호: 182의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항-CLDN6 항체에 의해 결합된 에피토프와 상이하다.

[0052] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6 및 비-인간 CLDN6에 결합한다. 다양한 사례에서, 비-인간 CLDN6은 침팬지, 붉은 털 원숭이, 개, 소, 마우스, 랫트, 제브라피시, 또는 개구리의 CLDN6이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6 및 마우스 CLDN6에 결합한다.

[0053] *친화도 및 결합도*

[0054] 본원에 제공된 항원-결합 단백질은 CLDN6에 비-공유 및 가역적 방식으로 결합한다. 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질의 CLDN6에의 결합 강도는, 항원-결합 단백질의 결합 부위와 에피토프 사이 상호작용의 강도의 척도인, 이의 친화도의 면에서 설명될 수 있다. 다양한 양태에서, 본원에 제공된 항원-결합 단백질은 CLDN6에 대하여 고-친화도를 갖고 그래서 저-친화도 항원-결합 단백질보다 더 짧은 시기에서 CLDN6의 더 많은 양을 결합시킬 것이다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은, 적어도 $10^{5}$ $mol^{-1}$, 적어도 $10^{6}$ $mol^{-1}$, 적어도 $10^{7}$ $mol^{-1}$, 적어도 $10^{8}$ $mol^{-1}$, 적어도 $10^{9}$ $mol^{-1}$, 또는 적어도 $10^{10}$ $mol^{-1}$ 또는 적어도 $10^{10}$ $mol^{-1}$ 최소 $10^{10}$ $mol^{-1}$인, 평형 결합 상수, $K_A$를 갖는다. 통상의 기술자에 의해 이해된 경우에, $K_A$는 pH, 온도 및 완충액 조성물을 포함하는 인자에 의해 영향받을 수 있다.

[0055] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질의 CLDN6에의 결합 강도는 이의 민감도의 면에서 설명될 수 있다. $K_D$는, 항원-결합 단백질과 CLDN6 사이, $k_{off}/k_{on}$의 비인, 평형 해리 상수이다. $K_D$ 및 $K_A$는 반대로 관련된다. $K_D$ 값은 항원-결합 단백질의 농도 (특정한 실험에 필요한 항원-결합 단백질의 양)에 관련하고 그래서 $K_D$ 값이 더 낮을수록 (농도가 더 낮을수록) 항원-결합 단백질의 친화도는 더 높다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질의 CLDN6에의 결합 강도는 $K_D$의 면에서 설명될 수 있다. 다양한 양태에서, 본원에 제공된 항원-결합 단백질의 $K_D$는 약 $10^{-1}$, 약 $10^{-2}$, 약 $10^{-3}$, 약 $10^{-4}$, 약 $10^{-5}$, 약 $10^{-6}$, 또는 그 미만이다. 다양한 양태에서, 본원에 제공된 항원-결합 단백질의 $K_D$는 마이크로몰, 나노몰, 피코몰 또는 펨토몰이다. 다양한 양태에서, 본원에 제공된 항원-결합 단백질의 $K_D$는 약 $10^{-4}$ 내지 $10^{-6}$ 또는 $10^{-7}$ 내지 $10^{-9}$ 또는 $10^{-10}$ 내지 $10^{-12}$ 또는 $10^{-13}$ 내지 $10^{-15}$의 범위 내이다. 다양한 양

태에서, 본원에 제공된 항원-결합 단백질의 $K_D$는 약 $1.0 \times 10^{-12}$ M 내지 약 $1.0 \times 10^{-8}$ M의 범위 내이다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질의 $K_D$는 약 $1.0 \times 10^{-11}$ M 내지 약 $1.0 \times 10^{-9}$ M의 범위 내이다.

[0056] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질의 친화도는 유세포 분석- 또는 형광-활성화된 세포 분류 (FACS)-기반된 검정을 사용하여 측정되거나 순위화된다. 유세포 분석-기반된 결합 검정은 당업계에서 공지된다. 예를 들면, Cedeno-Arias 등, Sci Pharm 79(3): 569-581 (2011); Rathanaswami 등, Analytical Biochem 373: 52-60 (2008); 및 Geuijen 등, J Immunol Methods 302(1-2): 68-77 (2005) 참고. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질의 친화도는 Trikha 등, Int J Cancer 110: 326-335 (2004) 및 Tam 등, Circulation 98(11): 1085-1091 (1998), 뿐만 아니라 아래에 기재된 경우에 경쟁 검정을 사용하여 측정되거나 순위화된다. 아래 "*경쟁 검정*" 제목의 섹션 참고. Trikh 등에서, 항원을 발현시키는 세포는 방사성검정에서 사용되었다. $^{125}$I-표지화된 항원-결합 단백질 (예를 들면, 항체)의 세포 표면 항원에의 결합은 현탁액내 세포로 측정된다. 다양한 양태에서, CLDN6 항체의 상대 친화도는 형광단에 컨쥬게이션된 CLDN6 항체의 상이한 농도들이 CLDN6을 발현시키는 세포로 인큐베이션되는 FACS-기반된 검정을 통해 결정되고 (항체-항원 결합의 직접 척도인) 방출된 형광은 결정된다. 각 용량 또는 농도에 대하여 형광의 곡선 플롯팅은 실시된다. 최대 값은 형광이 안정되거나 최대에 도달하는 최저 농도이고, 이는 결합 포화가 일어나는 경우이다. 최대 값의 절반은 EC50 또는 IC50으로 간주되고 최저 EC50/IC50을 가진 항체는 동일한 방식에서 테스트된 다른 항체에 비해 최고 친화도를 갖는 것으로 간주된다. 그러한 검정은 본원에 실시예 5에서 기재된다.

[0057] 다양한 양태에서, $IC_{50}$ 값은 경쟁적 결합 억제 검정에서 결정된 경우에 항원-결합 단백질의 $K_D$의 근사값이다. 다양한 사례에서, 아래 논의된 경우에, 경쟁 검정은 참조 항체, 형광단-컨쥬게이션된 2차 항체, 및 CLDN6을 발현시키는 세포로 실시된 FACS-기반된 검정이다. 다양한 양태에서, 세포는 유전적으로-조작되어 CLDN6을 과발현시킨다. 일부 양태에서, 세포는 CLDN6을 발현시키기 위해 바이러스성 벡터로 형질도입된 HEK293T 세포이다. 대안적 양태에서, 세포는 CLDN6을 내생적으로 발현시킨다. FACS-기반된 검정이 실시되기 전, 일부 양태에서, CLDN6을 내생적으로 발현시키는 세포는 저 CLDN6-발현 세포 또는 고 CLDN6-발현 세포로서 사전-결정된다. 일부 양태에서, 세포는 암 또는 종양 세포이다. 다양한 양태에서, 세포는 세포주, 예를 들면, 난소 세포주, 자궁내막 세포주, 방광 세포주, 폐 세포주, 위장 (GI) 세포주, 간 세포주, 폐 세포주, 및 기타 등등 출신의 세포이다. 다양한 양태에서, CLDN6을 내생적으로 발현시키는 세포는 OVCA429 난소 세포, ARK2 자궁내막 세포, OAW28 난소 세포, UMUC-4 방광 세포, PEO14 난소 세포, OV177 난소 세포, H1693 폐 세포, MKN7 상부 GI 세포, OV-90 난소 세포, HUH-7 간 세포, JHOS-4 난소 세포, H1435 폐 세포, 및 NUGC3 상부 GI 세포로 이루어지는 군으로부터 선택된 것으로. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 세포에 의해 발현된 인간 CLDN6과 참조 항체 사이 결합 상호작용을 억제시키고, 여기에서 참조 항체는 본 개시내용의 항원-결합 단백질이 아닌 CLDN6에 결합하는 것으로 공지된다. 다양한 사례에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6에 결합하기 위하여 참조 항체와 경쟁하고 이에 의해 *시험관내* 경쟁적 결합 검정에 의해 결정된 경우에 참조 항체에 결합된 인간 CLDN6의 양을 감소시킨다. 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6과 참조 항체 사이 결합 상호작용을 억제시키고 억제는 $IC_{50}$을 특징으로 한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6과 참조 항체 사이 결합 상호작용을 억제시키기 위하여 약 2500 nM 미만의 $IC_{50}$을 나타낸다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 약 2000 nM 미만, 약 1500 nM 미만, 약 1000 nM 미만, 약 900 nm 미만, 약 800 nm 미만, 약 700 nm 미만, 약 600 nm 미만, 약 500 nm 미만, 약 400 nm 미만, 약 300 nm 미만, 약 200 nm 미만, 또는 약 100 nm 미만의 $IC_{50}$을 나타낸다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 약 90 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 70 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 또는 약 10 nM 미만의 $IC_{50}$을 나타낸다. 다양한 사례에서, 본 개시내용의 항원 결합 단백질은 CLDN6에 결합하기 위하여 CLDN6에 결합하는 것으로 공지된 참조 항체에 대해 경쟁한다 (여기에서 참조 항체는 본 개시내용의 항원-결합 단백질의 어느 것과 상이하다). *경쟁 검정* 하에서 추가 설명 참고.

[0058] 결합도는 항체-항원 복합체의 전체적 강도의 척도를 제공한다. 3개 주요 파라미터: 에피토프에 대하여 항원-결합 단백질의 친화도, 양쪽 항원-결합 단백질 및 CLDN6의 원자가, 그리고 상호작용하는 파트들의 구조적 정렬에 의존적이다. 항원-결합 단백질의 원자가 (항원 결합 부위의 수)가 더 클수록, 그것이 결합할 수 있는 항원 (CLDN6)의 양이 더 커진다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 CLDN6에 대하여 강한 결합도를 갖는다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 다가이다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 2가이다. 다양한 사례에서,

항원 항원-결합 단백질은 1가이다.

[0059] *교차-반응성*

[0060] 다양한 구현예에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6에 결합하고 CLDN 계열의 임의의 다른 구성원에 결합하지 않는다, 예를 들면, CLDN 계열의 임의의 다른 구성원과 교차-반응하지 않는다. 다양한 사례에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN-6 특이적이다. 다양한 구현예에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN3, CLDN4, CLDN9, 또는 이들의 조합에 대하여 항원-결합 단백질의 선택성의 적어도 10-배, 5-배, 4-배, 3-배, 2-배 초과인 CLDN6에 대하여 선택성을 갖는다. 다양한 구현예에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN3, CLDN4, 및 CLDN9의 각각에 대하여 항원-결합 단백질의 선택성의 적어도 10-배, 5-배, 4-배, 3-배, 2-배 초과인 CLDN6에 대하여 선택성을 갖는다. 선택성은 CLDN6, 또는 CLDN 계열 구성원에 대하여 항원 결합 단백질에 의해 나타난 $K_D$에 기반될 수 있고, 여기서 $K_D$는 당업계에서 공지된 기법, 예를 들면, 표면 플라즈몬 공명, FACS-기반된 친화도 검정에 의해 결정될 수 있다.

[0061] 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6에 결합하고 클라우딘3 (CLDN3), 클라우딘4 (CLDN4), 및 클라우딘9 (CLDN9) 중 어느 것에 결합하지 않는다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 CLDN3, CLDN4, 및 CLDN9 중 어느 것에 결합하지 않고 CLDN6을 내생적으로 발현시키는 OVCA429 세포를 이용한 FACS-기반된 검정에서 약 1200 nM 미만 (예를 들면, 약 1000 nM 미만, 약 750 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 250 nM 미만)의 $IC_{50}$을 나타낸다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 CLDN3, CLDN4, 및 CLDN9 중 어느 것에 결합하지 않고 결합 포화의 50%가 CLDN6을 내생적으로 발현시키는 OVCA429 세포로 달성되는 농도는 약 1200 nM 미만 (예를 들면, 약 1000 nM 미만, 약 750 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 250 nM 미만)이다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 CLDN3, CLDN4, 및 CLDN9에 대한 것보다 더 큰 CLDN 6에 대하여 적어도 5-배 선택성을 나타내고 결합 포화의 50%가 CLDN6을 내생적으로 발현시키는 OVCA429 세포로 달성되는 농도는 약 1200 nM 미만 (예를 들면, 약 1000 nM 미만, 약 750 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 250 nM 미만)이다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 CLDN6 인공적 및 내생적 모델에 대하여 약 1200 nM 미만 (예를 들면, 약 1000 nM 미만, 약 750 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 250 nM 미만)의 IC50을 나타내고 CLDN3, CLDN4 및/또는 CLDN9로부터 약 5-배 초과 비 분리시키는 CLDN6 IC50을 나타낸다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 CLDN6에 대하여 약 1200 nM 미만 (예를 들면, 약 1000 nM 미만, 약 750 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 250 nM 미만)의 IC50을 나타내고 IC50 적어도 5-배 초과인 CLDN3, CLDN4, 및 CLDN9 중 어느 1개에 대하여 IC50을 나타낸다.

[0062] 다양한 구현예에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6에 결합하고 CLDN 계열의 적어도 1개 다른 구성원과 교차-반응한다 (예를 들면, 상기에 결합한다). 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6 그리고 CLDN3, CLDN4, 및 CLDN9 중 1개 이상에 결합한다. 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6 및 CLDN4 또는 CLDN9에 결합하지만, CLDN3에 결합하지 않는다. 다양한 사례에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6 및 CLDN4에 결합하지만 CLDN3에도 CLDN9에도 결합하지 않는다. 다양한 사례에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6 및 CLDN9에 결합하지만 CLDN3 또는 CLDN4에 결합하지 않는다.

[0063] *경쟁 검정*

[0064] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6과 참조 항체 사이 결합 상호작용을 억제시키고, 여기에서 참조 항체는 CLDN6에 결합하는 것으로 공지되지만 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 아니다. 다양한 사례에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6에 결합하기 위하여 참조 항체와 경쟁하고 이에 의해 *시험관내* 경쟁적 결합 검정에 의해 결정된 경우에 참조 항체에 결합된 인간 CLDN6의 양을 감소시킨다. 다양한 구현예에서, 참조 항체는 인간 CLDN6의 세포외 도메인의 아미노산 서열 내에서, 임의로, EL2 또는 EL1 내에서 에피토프에 결합한다. 다양한 양태에서, 참조 항체는 서열번호: 179에 의해 인코딩된 경쇄 가변 서열, 및 서열번호: 180에 의해 인코딩된 중쇄 가변 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 참조 항체는 서열번호: 181의 경쇄 가변 서열, 및 서열번호: 182의 중쇄 가변 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6과 참조 항체 사이 결합 상호작용을 억제시키고 억제는 $IC_{50}$을 특징으로 한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6과 참조 항체 사이 결합 상호작용을 억제시키기 위하여 약 2500 nM 미만의 $IC_{50}$을 나타낸다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 약 2000 nM 미만, 약 1500 nM 미만, 약 1000 nM 미만, 약 900 nm 미만, 약 800 nm 미만, 약 700 nm 미만, 약 600 nm 미만, 약 500 nm 미만, 약 400 nm 미만, 약 300 nm 미만, 약 200 nm 미만, 또는 약 100 nm 미만의 $IC_{50}$을 나타낸다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 약 90 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 70 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 또는 약

10 nM 미만의 $IC_{50}$을 나타낸다.

[0065] 다양한 사례에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6에 결합하기 위하여 참조 항체와 경쟁하고 이에 의해 *시험관내* 경쟁적 결합 검정에 의해 결정된 경우에 참조 항체에 결합된 인간 CLDN6의 양을 감소시킨다. 다양한 양태에서, *시험관내* 경쟁적 결합 검정은 참조 항체의 Fc에 결합하는 형광단-컨쥬게이션된 2차 항체의 형광이 본 개시내용의 항원-결합 단백질의 특정한 양의 부재 또는 존재 하에서 측정되는 FACS-기반된 검정이다. 그와 같은 FACS-기반된 검정은 본원에 실시예에서 기재된다. 다양한 양태에서, FACS-기반된 검정은 참조 항체, 플루오르포어-컨쥬게이션된 2차 항체 및 CLDN6을 발현시키는 세포로 실시된다. 다양한 양태에서, 세포는 유전적으로-조작되어 CLDN6을 과발현시킨다. 일부 양태에서, 세포는 CLDN6을 발현시키기 위해 바이러스성 벡터로 형질도입된 HEK293T 세포이다. 대안적 양태에서, 세포는 CLDN6을 내생적으로 발현시킨다. FACS-기반된 검정이 실시되기 전, 일부 양태에서, CLDN6을 내생적으로 발현시키는 세포는 저 CLDN6-발현 세포 또는 고 CLDN6-발현 세포로서 사전-결정된다. 일부 양태에서, 세포는 암 또는 종양 세포이다. 다양한 양태에서, 세포는 세포주, 예를 들면, 난소 세포주, 자궁내막 세포주, 방광 세포주, 폐 세포주, 위장 (GI) 세포주, 간 세포주, 폐 세포주, 및 기타 등등 출신 세포이다. 다양한 양태에서, CLDN6을 내생적으로 발현시키는 세포는 OVCA429 난소 세포, ARK2 자궁내막 세포, OAW28 난소 세포, UMUC-4 방광 세포, PEO14 난소 세포, OV177 난소 세포, H1693 폐 세포, MKN7 상부 GI 세포, OV-90 난소 세포, HUH-7 간 세포, JHOS-4 난소 세포, H1435 폐 세포, 및 NUGC3 상부 GI 세포로 이루어지는 군으로부터 선택된 것으로서. 다양한 사례에서, 본 개시내용의 항원 결합 단백질은 고 친화도로 ARK2 세포, OVCA429 세포, LS513 세포, 또는 MCF7 세포 중 1개 이상에 의해 내생적으로 발현된 CLDN6에 결합한다. 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은 ARK2 세포, OVCA429 세포, LS513 세포, 또는 MCF7 세포 중 1개 이상을 사용하는 FACS-기반된 경쟁적 결합 억제 검정에서 결정된 경우에 약 3000 nM 미만의 $IC_{50}$을 나타낸다. 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은, ARK2 세포, OVCA429 세포, LS513 세포, 또는 MCF7 세포 중 1개 이상을 사용하는 FACS-기반된 경쟁적 결합 억제 검정에서 결정된 경우에, 약 2500 nM 미만, 약 2000 nM 미만, 약 1750 nM 미만, 약 1500 nM 미만, 약 1250 nM 미만, 약 1000 nM 미만, 약 750 nM 미만, 또는 약 500 nM 미만의 $IC_{50}$을 나타낸다. 다양한 양태에서, 항원 결합 단백질은, ARK2 세포, OVCA429 세포, LS513 세포, 또는 MCF7 세포 중 1개 이상을 사용하는 FACS-기반된 경쟁적 결합 억제 검정에서 결정된 경우에, 약 400 nM 미만, 약 300 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 75 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 25 nM 미만, 또는 약 10 nM 미만의 $IC_{50}$을 나타낸다.

[0066] 항원에, 또는 이의 에피토프에 결합하기 위하여 제2 항체와 경쟁하는 항체의 능력을 테스트하는, 다른 결합 검정, 예를 들면, 경쟁적 결합 검정 또는 경쟁 검정은 당업계에서 공지된다. 예를 들면, Trikha 등, Int J Cancer 110: 326-335 (2004); Tam 등, Circulation 98(11): 1085-1091 (1998). 미국 특허 출원 공개 번호 US20140178905, Chand 등, Biologicals 46: 168-171 (2017); Liu 등, Anal Biochem 525: 89-91 (2017); 및 Goolia 등, J Vet Diagn Invest 29(2): 250-253 (2017) 참고. 또한, 2개 항체를 비교하는 다른 방법은 당업계에서 공지되고, 예를 들어, 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 포함한다. SPR은 항체 및 제2 항체의 결합 상수를 결정하는데 사용될 수 있고 2개 결합 상수는 비교될 수 있다.

[0067] *항체 생산 방법 및 관련된 방법*

[0068] 항원-결합 단백질 (예를 들면, 항체, 항원-결합 항체 단편, 및 항체 단백질 산물)의 적당한 제조 방법은 당업계에서 공지된다. 예를 들어, 항체를 생산하기 위한 표준 하이브리도마 방법은, 예를 들면, Harlow 및 Lane (eds.), Antibodies: A Laboratory Manual, CSH Press (1988), 및 CA. Janeway 등. (eds.), Immunobiology, 5th Ed., Garland Publishing, New York, NY (2001))에서 기재된다. 본 개시내용 또는 CLDN6 단클론성 항체의 다양한 제조 방법은 본원에 실시예에서 제공된다.

[0069] 숙주 종에 의존하여, 다양한 아쥬반트는 숙주에 의한 더 많은 항체 생산을 초래하는 면역학적 반응을 증가시키는데 사용될 수 있다. 상기 아쥬반트는 비제한적으로 프로인트, 미네랄 겔 예컨대 수산화알루미늄, 및 표면 활성 물질 예컨대 리소레시틴, 플루로닉 폴리올, 폴리아니온, 펩타이드, 오일 유탁액, 열쇠구멍 삿갓조개 헤모시아닌, 및 디니트로페놀을 포함한다. BCG (바실리 칼메트-게랑(bacilli Calmette-Guerin)) 및 코리네박테리움 파루붐(Corynebacterium parvum)은 잠재적으로 유용한 인간 아쥬반트이다.

[0070] 항체 생산의 다른 방법은 표 1에서 요약된다.

[0071] 표 1

| 기법 | 다양한 참고문헌 |
|---|---|
| EBV-하이브리도마 방법 및 박테리오파지 벡터 발현 시스템 | Haskard 및 Archer, J. Immunol. Methods, 74(2), 361-67 (1984), Roder 등, Methods Enzymol., 121, 140-67 (1986), 및 Huse 등, Science, 246, 1275-81 (1989)). |
| 비-인간 동물에서 항체의 생산 방법 | 미국 특허 5,545,806, 5,569,825, 및 5,714,352, 그리고 미국 특허 출원 공개 번호 2002/0197266 |
| 고도로 특이적 결합 시약의 재조합성 면역글로불린 라이브러리 또는 패널을 스크리닝함으로써 또는 림프구 개체군에서 생체내 생산 유도 | Orlandi 등 (Proc Natl Acad Sci 86: 3833-3837; 1989), 및 Winter G and Milstein C (Nature 349: 293-299, 1991). |
| 재조합성 단백질의 생산 방법 | 단백질 생산 및 정제" Nat Methods 5(2): 135-146 (2008). |
| 파아지 디스플레이 | Janeway 등, 상기, Huse 등, 상기, 및 미국 특허 6,265,150). 관련된 방법은 또한 미국 특허 번호 5,403,484; 미국 특허 번호 5,571,698; 미국 특허 번호 5,837,500; 미국 특허 번호 5,702,892 에서 기재된다. 미국 특허 번호 5,780,279; 미국 특허 번호 5,821,047; 미국 특허 번호 5,824,520; 미국 특허 번호 5,855,885; 미국 특허 번호 5,858,657; 미국 특허 번호 5,871,907; 미국 특허 번호 5,969,108; 미국 특허 번호 6,057,098; 및 미국 특허 번호 6,225,447 에서 기재된 기법 |
| 항체는 트랜스제닉 마우스에 의해 생산될 수 있다 | 미국 특허 번호 5,545,806 및 5,569,825, 그리고 Janeway 등, 상기. |

[0072]

[0073] 항체가 생산되는 방법과 무관하게 CLDN6의 에피토프에 결합하는 능력에 대하여 항체의 테스트 방법은 당업계에 공지되고 임의의 항체-항원 결합 검정, 예컨대, 예를 들어, 방사성면역검정 (RIA), ELISA, 웨스턴 블랏, 면역침전, SPR, 및 경쟁적 억제 검정을 포함한다 (예를 들면, Janeway 등, 상기, 및 미국 특허 출원 공개 번호 2002/0197266, 그리고 경쟁 검정에 관한 상기 섹션 참고).

[0074] *서열/구조*

[0075] (a) 표 A에서 제시된 중쇄 (HC) 상보성-결정 영역 (CDR) 1 아미노산 서열 또는 서열번호: 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 및 131로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (b) 표 A에서 제시된 HC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 86, 102, 108, 114, 120, 126, 및 132로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (c) 표 A에서 제시된 HC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 및 133으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (d) 표 A에서 제시된 경쇄 (LC) CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호: 8, 14, 20, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122, 및 128로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (e) 표 A에서 제시된 LC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123, 및 129로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (f) 표 A에서 제시된 LC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124, 및 130으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을

갖는 이의 변이체 서열; 또는 (g) (a) 내지 (f) 중 임의의 2개 이상의 조합을 포함하는 항원-결합 단백질이 본원에 제공된다.

[0076] 표 A

| | LC CDR1 | LC CDR2 | LC CDR3 | HC CDR1 | HC CDR2 | HC CDR3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AB1 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| AB2 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 |
| AB3 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 |
| AB4 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 |
| AB5 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 |
| AB6 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 |
| AB7 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 |
| AB8 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 |
| AB9 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 | 61 |
| AB10 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 |
| AB11 | 68 | 69 | 70 | 71 | 72 | 73 |
| AB12 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 | 79 |
| AB13 | 80 | 81 | 82 | 83 | 84 | 85 |
| AB14 | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 |
| AB15 | 92 | 93 | 94 | 95 | 96 | 97 |
| AB16 | 98 | 99 | 100 | 101 | 102 | 103 |
| AB17 | 104 | 105 | 106 | 107 | 108 | 109 |
| AB18 | 110 | 111 | 112 | 113 | 114 | 115 |
| AB19 | 116 | 117 | 118 | 119 | 120 | 121 |
| AB20 | 122 | 123 | 124 | 125 | 126 | 127 |
| AB21 | 128 | 129 | 130 | 131 | 132 | 133 |

[0077]

[0078] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 표 A에서 제시된 LC CDR1 아미노산 서열, LC CDR2 아미노산 서열, 및 LC CDR3 아미노산 서열 그리고 표 A에서 제시된 HC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 표 A에서 제시된 HC CDR1 아미노산 서열, HC CDR2 아미노산 서열, 및 HC CDR3 아미노산 서열 그리고 표 A에서 제시된 LC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다.

[0079] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 표 A의 단일 행에서 서열번호:에 의해 설계된 아미노산 서열의 적어도 3, 4, 또는 5개를 포함한다. 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 표 A의 단일 행의 서열번호:에 의해 설계된 LC CDR 아미노산 서열들의 각각 그리고 표 A의 단일 행의 서열번호:에 의해 설계된 HC CDR 아미노산 서열들 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다. 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 표 A의 단일 행의 서열번호:에 의해 설계된 HC CDR 아미노산 서열들의 각각 그리고 표 A의 단일 행의 서열번호:에 의해 설계된 LC CDR 아미노산 서열들 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다. 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 표 A의 단일 행의 서열번호:에 의해 설계된 CDR 아미노산 서열들의 모두 6개를 포함한다. 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호: 74-79; (b) 서열번호: 50-55; (c) 서열번호: 122-127; (d) 서열번호: 26-31; (e) 서열번호: 128-133; (f) 서열번호: 38-43; (g) 서열번호: 62-67; (h) 서열번호: 80-85; (i) 서열번호: 44-49; (j) 서열번호: 86-91; (k) 서열번호: 104-109; (l) 서열번호: 56-61; (m) 서열번호: 32-37; (n) 서열번호: 110-115; (o) 서열번호: 98-103; (p) 서열번호: 92-97; (q) 서열번호: 116-121; (r) 서열번호: 8-13; (s) 서열번호: 68-73; (t) 서열번호: 14-19; 및 (u) 서열번호: 20-25로 이루어지는 군으로부터 선택된 6개 CDR 아미노산 서열을 포함한다.

[0080] 다양한 사례에서, 표 A의 아미노산 서열은 적어도 1개 이상 (예를 들면, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 더 많은) 개재 아미노산(들)에 의해 분리된다. 다양한 사례에서, LC CDR1 및 LC CDR2의 서열들 사이 약 10 내지 약 20개 아미노산 그리고 LC CDR2 및 LC CDR3의 서열들 사이 약 25 내지 약 40개 아미노산이 있다. 다양한 사례에서, LC CDR1 및 LC CDR2의 서열들 사이 약 14 내지 약 16개 아미노산 그리고 LC CDR2 및 LC CDR3의 서열들 사이 약 30 내지 약 35개 아미노산이 있다. 다양한 사례에서, HC CDR1 및 HC CDR2의 서열들 사이 약 10 내지 약 20개 아미노산 그리고 HC CDR2 및 HC CDR3의 서열들 사이 약 25 내지 약 40개 아미노산이 있다. 다양한 사례에서, HC CDR1 및 HC CDR2의 서열들 사이 약 14 내지 약 16개 아미노산 그리고 HC CDR2 및 HC CDR3의 서열들

사이 약 30 내지 약 35개 아미노산이 있다.

[0081] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 (a) 표 B에서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 서열번호: 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 및 175로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (b) 표 B에서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 서열번호: 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 및 176으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (c) 양쪽 (a) 및 (b)를 포함한다.

[0082] 표 B

| | 경쇄 가변 영역 | 중쇄 가변 영역 |
|---|---|---|
| AB1 | 134 | 135 |
| AB2 | 136 | 137 |
| AB3 | 138 | 139 |
| AB4 | 140 | 141 |
| AB5 | 142 | 143 |
| AB6 | 144 | 145 |
| AB7 | 146 | 147 |
| AB8 | 148 | 149 |
| AB9 | 150 | 151 |
| AB10 | 152 | 153 |
| AB11 | 154 | 155 |
| AB12 | 156 | 157 |
| AB13 | 158 | 159 |
| AB14 | 160 | 161 |
| AB15 | 162 | 163 |
| AB16 | 164 | 165 |
| AB17 | 166 | 167 |
| AB18 | 168 | 169 |
| AB19 | 170 | 171 |
| AB20 | 172 | 173 |
| AB21 | 174 | 175 |

[0083]

[0084] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호: 156 및 157; (b) 서열번호: 148 및 149; (c) 서열번호: 172 및 173; (d) 서열번호: 140 및 141; (e) 서열번호: 174 및 175; (f) 서열번호: 144 및 145; (g) 서열번호: 152 및 153; (h) 서열번호: 158 및 159; (i) 서열번호: 146 및 147; (j) 서열번호: 160 및 161; (k) 서열번호: 166 및 167; (l) 서열번호: 150 및 151; (m) 서열번호: 142 및 143; (n) 서열번호: 168 및 169; (o) 서열번호: 164 및 165; (p) 서열번호: 162 및 163; (q) 서열번호: 170 및 171; (r) 서열번호: 134 및 135; (s) 서열번호: 154 및 155; (t) 서열번호: 136 및 137; 및 (u) 서열번호: 138 및 139로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열의 쌍을 포함한다.

[0085] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 179 및 180의 서열에 의해 인코딩된 아미노산 서열의 쌍을 포함하지 않는다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 181 및 182의 아미노산 서열의 쌍을 포함하지 않는다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 183 및 184의 서열에 의해 인코딩된 아미노산 서열의 쌍을 포함하지 않는다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 185 및 186의 아미노산 서열의 쌍을 포함하지 않는다.

[0086] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 상기-참조된 아미노산 서열과 비슷한 아미노산 서열을 포함하지만, 항원-결합 단백질은 이의 생물학적 기능, 예를 들면, 인간 CLDN6에 결합하는, 종양 성장을 감소시키는, 암을 치료하

는 이의 능력을 실질적으로 유지시킨다.

[0087] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은, 상기-참조된 아미노산 서열(들)에 비해, 단 1, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 더 많은 아미노산만큼 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 참조된 서열의 변이체 서열을 포함하고, 여기에서 변이체 서열은, 참조된 서열에 비해, 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하다. 다양한 양태에서, CDR들의 외부에서 발생하는 1개 이상 아미노산 치환, 예를 들면, 1개 이상 아미노산 치환을 포함하는 항원-결합 단백질은 중쇄 또는 경쇄의 프레임워크 영역(들) 내에서 발생한다. 다양한 양태에서, 1개 이상 아미노산 치환을 포함하는 항원-결합 단백질 한층 더 항원-결합 단백질은 6개 CDR의 아미노산 서열을 보유한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은, 상기-참조된 아미노산 서열(들)에 비해, 단 1, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 더 많은 보존적 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "보존적 아미노산 치환"은 유사한 특성, 예를 들면, 크기, 전하, 소수성, 친수성, 및/또는 방향성을 갖는 또 다른 아미노산으로 1개 아미노산의 치환을 지칭하고, 하기 5개 그룹들 중 1개 내에서 교환을 포함한다:

[0088] I. 작은 지방족, 비극성 또는 약간 극성 잔기:

[0089] Ala, Ser, Thr, Pro, Gly;

[0090] II. 극성, 음전하된 잔기 및 그들의 아미드 및 에스테르:

[0091] Asp, Asn, Glu, Gln, 시스테인산 및 호모시스테인산;

[0092] III. 극성, 양전하된 잔기:

[0093] His, Arg, Lys; 오르니틴 (Orn)

[0094] IV. 큰, 지방족, 비극성 잔기:

[0095] Met, Leu, Ile, Val, Cys, 노르류신 (Nle), 호모시스테인

[0096] V. 큰, 방향족 잔기:

[0097] Phe, Tyr, Trp, 아세틸 페닐알라닌

[0098] 다양한 양태에서, 보존적 아미노산 치환은 아미노산의 하기 그룹들 중 1개 내에서 교환이다:

[0099] I. 지방족 아미노산: Gly, Ala, Val, Leu, Ile

[0100] II. 측쇄 하이드록실을 포함하는 비-방향족 아미노산: Serc Thr

[0101] III. 황 측쇄를 포함하는 아미노산: Cys, Met

[0102] IV: 측쇄 방향족 고리를 포함하는 아미노산: Phe, Tyr, Trp

[0103] V: 산성 아미노산: Glu; Asp

[0104] VI: 염기성 아미노산: Arg; Lys

[0105] VII: 측쇄 아미드를 포함하는 아미노산: Gln, Asn

[0106] VIII: 측쇄 이미다졸을 포함하는 아미노산: His, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA)

[0107] IX: 이미노산: Pro, 4-하이드록시-Pro, 4-아미노-Pro

[0108] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 상기-참조된 아미노산 서열에 약 30% 또는 초과, 약 50% 또는 초과, 또는 약 70% 또는 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 상기-참조된 아미노산 서열에 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%를 갖거나 90% 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 상기-참조된 아미노산 서열의 전장을 따라 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%를 갖거나 90% 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 상기-참조된 아미노산 서열의 전장을 따라 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0109] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은, 상기-참조된 서열에 비해, 변이체 서열이 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는, 참조된 서열의 변이체 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은, 상기-참조된 서열에

비해, 변이체 서열이 적어도 또는 약 80% 서열 동일성을 갖는, 참조된 서열의 변이체 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은, 상기-참조된 서열에 비해, 변이체 서열이 적어도 또는 약 90% 서열 동일성을 갖는, 참조된 서열의 변이체 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은, 상기-참조된 서열에 비해, 변이체 서열이 적어도 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는, 참조된 서열의 변이체 서열을 포함한다.

[0110] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 표 A의 단일 열에서 서열번호의 1, 2, 3, 4, 또는 5개 서열 그리고 서열번호: 8-133 중 어느 것에 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 적어도 1개 변이체 서열을 포함한다. 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호: 74-79; (b) 서열번호: 50-55; (c) 서열번호: 122-127; (d) 서열번호: 26-31; (e) 서열번호: 128-133; (f) 서열번호: 38-43; (g) 서열번호: 62-67; (h) 서열번호: 80-85; (i) 서열번호: 44-49; (j) 서열번호: 86-91; (k) 서열번호: 104-109; (l) 서열번호: 56-61; (m) 서열번호: 32-37; (n) 서열번호: 110-115; (o) 서열번호: 98-103; (p) 서열번호: 92-97; (q) 서열번호: 116-121; (r) 서열번호: 8-13; (s) 서열번호: 68-73; (t) 서열번호: 14-19; 및 (u) 서열번호: 20-25로부터 선택된 서열의 세트의 1, 2, 3, 4, 또는 5개 서열을 포함하고, 여기서 상기 항원-결합 단백질은 상기 세트의 서열들 중 적어도 1개에 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 적어도 1개 변이체 서열을 추가로 포함한다. 예를 들어, 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 74-79의 4개 서열, 즉, 서열번호: 74-77을 포함하고, 여기서 항원-결합 단백질은 2개 변이체 서열: 서열번호: 78에 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 1개 변이체 서열 그리고 서열번호: 79에 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 또 다른 변이체 서열을 포함한다.

[0111] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 134-175 중 어느 것에 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열의 쌍을 포함한다. 다양한 사례에서, 항원 결합 단백질은 (a) 서열번호: 156 및 157; (b) 서열번호: 148 및 149; (c) 서열번호: 172 및 173; (d) 서열번호: 140 및 141; (e) 서열번호: 174 및 175; (f) 서열번호: 144 및 145; (g) 서열번호: 152 및 153; (h) 서열번호: 158 및 159; (i) 서열번호: 146 및 147; (j) 서열번호: 160 및 161; (k) 서열번호: 166 및 167; (l) 서열번호: 150 및 151; (m) 서열번호: 142 및 143; (n) 서열번호: 168 및 169; (o) 서열번호: 164 및 165; (p) 서열번호: 162 및 163; (q) 서열번호: 170 및 171; (r) 서열번호: 134 및 135; (s) 서열번호: 154 및 155; (t) 서열번호: 136 및 137; 및 (u) 서열번호: 138 및 139에 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열의 쌍을 포함한다. 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 서열의 쌍: 표 B의 1개 서열 그리고 서열번호: 134-175의 어느 것에 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열인 또 다른 서열을 포함한다. 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 서열의 쌍: (a) 서열번호: 156 및 157; (b) 서열번호: 148 및 149; (c) 서열번호: 172 및 173; (d) 서열번호: 140 및 141; (e) 서열번호: 174 및 175; (f) 서열번호: 144 및 145; (g) 서열번호: 152 및 153; (h) 서열번호: 158 및 159; (i) 서열번호: 146 및 147; (j) 서열번호: 160 및 161; (k) 서열번호: 166 및 167; (l) 서열번호: 150 및 151; (m) 서열번호: 142 및 143; (n) 서열번호: 168 및 169; (o) 서열번호: 164 및 165; (p) 서열번호: 162 및 163; (q) 서열번호: 170 및 171; (r) 서열번호: 134 및 135; (s) 서열번호: 154 및 155; (t) 서열번호: 136 및 137; 및 (u) 서열번호: 138 및 139로부터 선택된 1개 서열, 그리고 (a) 내지 (u)의 서열에 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열인 또 다른 서열을 포함한다. 예를 들어, 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 134의 서열을 포함하고 항원-결합 단백질은 서열번호 135에 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열을 추가로 포함한다.

[0112] 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 반응성 아미노산을 감소 또는 제거하여 원치 않는 측쇄 반응을 축소 또는 예방하기 위해 1개 이상 아미노산 치환을 가진 상기-참조된 아미노산 서열의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 항원-결합 단백질은 1개 이상의 (i) His, Tyr, 또는 Phe로 치환된 Trp 잔기; (ii) Gln, Ser, Ala, 또는 Asp로 치환된 Asn 잔기; (iii) Ala, Ser, 또는 Glu로 치환된 Pro 잔기 직전에 발생하는 Asp 잔기, (iv) Gln, Ser, 또는 Ala로 치환된 Asn 잔기; 및/또는 (v) Tyr, Ser, 또는 Ala로 치환된 Cys 잔기를 가진 상기-참조된 아미노산 서열의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은, SHM 이벤트를 기반으로 또는 다른 유사한 다수의 항체 서열의 통계적 분석을 기반으로, 더 큰 결합 친화도, 더 큰 안정성, 또는 다른 양성 속성을 갖는 것으로 예측된 아미노산 치환을 가진 상기-참조된 아미노산 서열의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 (a) 표 A1에서 제시된 HC CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호: 452, 455, 461,

465, 71, 및 472로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70(예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (b) 표 A1에서 제시된 HC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 475, 456, 462, 466, 468, 및 473으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열; 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (c) 표 A1에서 제시된 HC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 453, 457, 463, 467, 469, 및 474로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열; 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (d) 표 A1에서 제시된 LC CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호: 449, 476, 458, 464, 68, 및 470으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열; 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (e) 표 A1에서 제시된 LC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 450, 477, 459, 57, 69, 및 471로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열; 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (f) 표 A1에서 제시된 LC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 451, 454, 460, 58, 70, 및 112로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70%(예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열 또는 (g) (a) 내지 (f) 중 임의의 2개 이상의 조합을 포함한다.

표 A1

| | LC CDR1 | LC CDR2 | LC CDR3 | HC CDR1 | HC CDR2 | HC CDR3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **AB1*** | 449 | 450 | 451 | 452 | 475 | 453 |
| **AB3*** | 476 | 477 | 454 | 455 | 456 | 457 |
| **AB4*** | 458 | 459 | 460 | 461 | 462 | 463 |
| **AB9*** | 464 | 57 | 58 | 465 | 466 | 467 |
| **AB11*** | 68 | 69 | 70 | 71 | 468 | 469 |
| **AB18*** | 470 | 471 | 112 | 472 | 473 | 474 |

[0113]

[0114] 일부 양태에서, HC CDR1은 서열번호: 452의 N-말단에 바로 Gly를 포함하고, 임의로, 일부 양태에서, HC CDR1은 SEQ 452의 C-말단에 바로 MX를 포함하고, 여기서 X는 H, N, 또는 S이다. 다양한 양태에서, HC CDR3은 서열번호: 453의 N-말단에 바로 Ala를 포함한다. 다양한 양태에서, LC CDR1은 서열번호: 449의 N-말단에 바로 TAS, 및, 임의로, 서열번호: 449의 C-말단에 바로 XH를 추가로 포함하고, 여기서 X는 H, S, Y, 또는 Q이다. 일부 양태에서, 아래 기재된 경우에, 서열번호: 449의 제1 아미노산은 S 또는 Q이다. 일부 양태에서, 아래 기재된 경우에, 서열번호: 451의 제1 아미노산은 S 또는 Q이다.

[0115] 다양한 양태에서, HC CDR1은 서열번호: 455의 N-말단에 바로 Gly를 포함하고, 임의로, 다양한 양태에서, HC CDR1은 서열번호: 455의 C-말단에 바로 MX를 포함하고, 여기서 X는 N, S, 또는 H이다. 일부 양태에서, HC CDR2는 서열번호: 서열번호: 456의 N-말단에 바로 Gln, 및 임의로 서열번호: 456의 C-말단에 바로 H를 포함한다. 다양한 양태에서, LC CDR1은 서열번호: 476의 N-말단에 바로 RIS를 포함하고, 임의로, 서열번호: 476의 C-말단에 바로 LA를 포함한다. 다양한 양태에서, LC CDR2는 서열번호: 477의 C-말단에 바로 XLVE를 포함하고, 여기서 X는 I 또는 S이다.

[0116] 다양한 양태에서, HC CDR1은 서열번호: 461의 C-말단에 바로 MH를 포함한다. 다양한 양태에서, HC CDR2는 서열번호: 462의 N-말단에 바로 Tyr, 및 임의로, 서열번호: 462의 C-말단에 바로 TH를 포함한다. 예시적 양태에서, HC CDR3은 서열번호: 463의 최초 2개 아미노산을 포함하지 않는다. 다양한 양태에서, LC CDR1은 서열번호: 458의 N-말단에 바로 RSS, 및 임의로, 서열번호: 458의 C-말단에 바로 LN을 포함한다. 다양한 양태에서, LC CDR2는 서열번호: 459의 C-말단에 바로 XRFS를 포함하고, 여기서 X는 Q, S, A, 또는 D이다.

[0117] 다양한 양태에서, HC CDR1은 서열번호: 465의 C-말단에 바로 MH를 포함한다. 다양한 양태에서, HC CDR2는 서열번호: 466의 N-말단에 바로 YI, 및 임의로, 서열번호: 466의 C-말단에 바로 Xaa를 포함하고, 여기서 Xaa는 N, S, Q, 또는 A이다. 다양한 양태에서, LC CDR1은 서열번호: 464의 N-말단에 바로 LAS, 및 임의로, 서열번호: 464의 C-말단에 바로 LA를 포함한다. 다양한 양태에서, LC CDR2는 서열번호: 57의 C-말단에 바로 SLAD를 포함한다.

[0118] 다양한 양태에서, HC CDR1은 서열번호: 71의 C-말단에 바로 MH를 포함한다. 다양한 양태에서, HC CDR2는 서열번

호: 468의 N-말단에 바로 Tyr 및 임의로 서열번호: 468의 C-말단에 바로 IY를 포함한다. 다양한 양태에서, LC CDR1은 서열번호: 68의 N-말단에 바로 RAS, 및 임의로 SEQ 68에 대한 C-말단에 바로 SYIH를 포함한다. 다양한 양태에서, LC CDR2는 서열번호: 69에 대한 C-말단에 바로 XLES를 포함하고, 여기서 X는 N, Q, S, A, 또는 D이다.

[0119] 다양한 양태에서, LC CDR1은 서열번호: 470의 N-말단에 바로 KSS, 및 임의로 SEQ 470에 대한 C-말단에 바로 YLA를 포함한다. 다양한 양태에서, LC CDR2는 서열번호: 471의 C-말단에 바로 TRES를 포함한다. 다양한 양태에서, HC CDR1은 서열번호: 472의 C-말단에 바로 MN을 포함한다. 다양한 양태에서, HC CDR2는 SEQ 473의 N-말단에 바로 Xaa이고, 여기서 Xaa는 N, Q, S, 또는 A이며, 그리고 임의로, SEQ 473의 C-말단에 바로 Thr을 포함한다.

[0120] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 표 A1에서 제시된 LC CDR1 아미노산 서열, LC CDR2 아미노산 서열, 및 LC CDR3 아미노산 서열 그리고 표 A1에서 제시된 HC CDR 아미노산 서열들 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 표 A1에서 제시된 HC CDR1 아미노산 서열, HC CDR2 아미노산 서열, 및 HC CDR3 아미노산 서열 그리고 표 A1에서 제시된 LC CDR 아미노산 서열들 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다.

[0121] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 표 A1의 단일 행에서 서열번호:에 의해 설계된 아미노산 서열들 중 적어도 3, 4, 또는 5개를 포함한다. 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 표 A1의 단일 행의 서열번호:에 의해 설계된 LC CDR 아미노산 서열들의 각각 그리고 표 A1의 단일 행에서의 서열번호:에 의해 설계된 HC CDR 아미노산 서열들 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다. 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 표 A1의 단일 행의 서열번호:에 의해 설계된 HC CDR 아미노산 서열들의 각각 그리고 표 A1의 단일 행의 서열번호:에 의해 설계된 LC CDR 아미노산 서열들 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다. 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 표 A1의 단일 행의 서열번호:에 의해 설계된 CDR 아미노산 서열들의 모두 6개를 포함한다. 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호: 449-453 및 475; (b) 서열번호: 476-477, 454-457; (c) 서열번호: 458-463; (d) 서열번호: 57, 58, 464-467; (e) 서열번호: 68-71 및 468-469; 및 (f) 서열번호: 112, 및 470-474로 이루어지는 군으로부터 선택된 6개 CDR 아미노산 서열을 포함한다.

[0122] 다양한 사례에서, 표 A1의 아미노산 서열은 적어도 1개 이상 (예를 들면, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 더 많은) 개재 아미노산(들)에 의해 분리된다. 다양한 사례에서, LC CDR1 및 LC CDR2의 서열들 사이 약 10 내지 약 20개 아미노산 그리고 LC CDR2 및 LC CDR3의 서열들 사이 약 25 내지 약 40개 아미노산이 있다. 다양한 사례에서, LC CDR1 및 LC CDR2의 서열들 사이 약 14 내지 약 16개 아미노산 그리고 LC CDR2 및 LC CDR3의 서열들 사이 약 30 내지 약 35개 아미노산이 있다. 다양한 사례에서, HC CDR1 및 HC CDR2의 서열들 사이 약 10 내지 약 20개 아미노산 그리고 HC CDR2 및 HC CDR3의 서열들 사이 약 25 내지 약 40개 아미노산이 있다. 다양한 사례에서, HC CDR1 및 HC CDR2의 서열들 사이 약 14 내지 약 16개 아미노산 그리고 HC CDR2 및 HC CDR3의 서열들 사이 약 30 내지 약 35개 아미노산이 있다.

[0123] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 (a) 표 B1에서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 서열번호: 478, 480, 482, 484, 486, 및 488로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70%(예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (b) 표 B1에서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 서열번호: 479, 481, 483, 485, 487, 및 489로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (c) 양쪽 (a) 및 (b)를 포함한다.

표 B1

[0124]

| | HC 가변 | LC 가변 |
|---|---|---|
| **AB1*** | 478 | 479 |
| **AB3*** | 480 | 481 |
| **AB4*** | 482 | 483 |
| **AB9*** | 488 | 489 |
| **AB11*** | 486 | 487 |
| **AB18*** | 484 | 485 |

[0125] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호: 478 및 479; (b) 서열번호: 480 및 481; (c) 서열번호: 482 및 483; (d) 서열번호: 484 및 485; (e) 서열번호: 486 및 487; 및 (f) 서열번호: 488 및 489로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열의 쌍을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어

도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 표 B1에서 열거된 서열번호:를 갖는 서열의 변이체 서열을 포함하고, 여기서 상이한 아미노산(들)은 "인간화된 항체"에서 아래 기재된 위치에 발생한다.

[0126] *인간화된 항체*

[0127] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 표 A, 표 A1, 표 B, 또는 표 B1에서 기재된 항원 결합 단백질의 인간화된 버젼이다.

[0128] *인간화된 AB1*

[0129] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 5, 8, 11, 12, 13, 20, 31, 33, 35, 38, 40, 48, 50, 55, 57, 59, 61, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 74, 76, 79, 80, 82, 87, 90, 91, 98, 101, 및 116 중 1개 이상에 중쇄 가변 영역에서 1개 이상 (예를 들면, 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, 32, 33, 34, 또는 35개) 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB1의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 428의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 20, 31, 35, 48, 50, 59, 67, 70, 74, 79, 98, 101 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개)에 중쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB1의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 429의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 상기-인용된 위치에 아미노산은 아래 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다:

[0130] (별도 삽입)

| *위치* | *아미노산* | *위치* | *아미노산* | *위치* | *아미노산* |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | Q, V | 8 | A, G | 11 | L,V |
| 12 | A, K | 13 | R, K | 20 | M, V |
| 31 | S, T, V, D | 33 | Y, T | 35 | H, N, S |
| 38 | K, R | 40 | R, A | 48 | I, M |
| 50 | F, V, T, Y, I | 55 | G, S | 57 | S, Y |
| 59 | D, E, N, S | 61 | N, A | 65 | K, Q |
| 66 | D, G | 67 | R, Q, N, K | 68 | T, V |
| 70 | L, M | 72 | R, A | 74 | K, T |
| | | 79 | V, D, S, A | 82 | Q, E |
| 87 | T, R | 91 | S, T | 98 | N, Q, H, D, R |
| 101 | Y | 76 | ST | 116 | A, S |

[0131]

[0132] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 1, 3, 4, 9, 10, 11, 15, 17, 21, 24, 27, 29, 32, 34, 35, 43, 44, 48, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 61, 67, 71, 72, 73, 79, 80, 81, 84, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 101, 107 중 1개 이상 예를 들면, 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, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 또는 41개)에 경쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB1의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 430의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 4, 21, 32, 34, 48, 51, 53, 61, 67, 79, 84, 91, 및 93 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 13개)에 경쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB1의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 431의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 상기-인용된 위치에 아미노산은 아래 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다:

| 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Q, D | 3 | V, Q | 4 | L, M |
| 9 | A, S | 10 | I, S | 11 | M, L |
| 15 | L, V | 17 | E, D | 21 | M, I |
| 24 | T, R | 27 | S, Q | 32 | T, V, F, D, S |
| 34 | F, L | 35 | H, S, Y, Q, N | 43 | S, K |
| 44 | S, A | 48 | W, L | 51 | S, T, Q, A |
| 52 | T, A | 53 | S, T, D, Q | 54 | N, S |
| | | 56 | A, Q | 61 | R, Q, S, D, |
| 67 | A, S, T, G | 71 | S, D | 72 | Y, F |
| 73 | S, T | 79 | M, L | 80 | E, Q |
| 81 | A, P | 84 | A, F | 90 | H, Q |
| 91 | Q, H, S | 93 | H, Q, S, Y | 94 | R, S |
| 97 | L, P | 101 | A, Q | 107 | L, I |
| 29 | V, I | 92 | Y, S | 95 | S, T |

[0133]

[0134] *인간화된 AB3*

[0135] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 3, 5, 18, 19, 23, 31, 33, 35, 40, 42, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 64, 76, 79, 80, 81, 87, 94, 95, 99, 106, 112, 114 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 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, 32, 또는 33개)에 중쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB3의 인간화된 버전이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 432의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 31, 35, 50, 55, 79, 99, 106 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개)에 중쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB3의 인간화된 버전이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 433의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 상기-인용된 위치에 아미노산은 아래 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다:

| 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | K, Q | 5 | E, L | 18 | M, L |
| 19 | K, R | 23 | V, A | 31 | N, S, R |
| 33 | W, A | 35 | N, S, H | 40 | S, A |
| 42 | E, G | 49 | A, S | 50 | Q, S, N, H, A |
| | | 52 | R, S | 53 | L, G |
| 54 | K, S | 55 | S, N, T, A, G | 56 | D, G |
| | | | | 59 | A, S |
| 61 | H, Y | 64 | E, D | 76 | D, N |
| 79 | R, N, Q, D, S | 80 | S, T | 81 | V, L |
| 87 | N, S | 94 | G, A | 95 | T, V, I |
| 99 | N, D, T, K, A | 106 | C, Y, A, S, T | 112 | T, L |
| 114 | I, T | | | | |

[0136]

[0137] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 9, 17, 18, 25, 27, 28, 30, 34, 40, 43, 45, 48, 50, 52, 53, 55, 56, 70, 72, 74, 76, 84, 85, 90, 91, 93, 94, 97, 및 100 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 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, 또는 29개)에 경쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB3의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 434의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 25, 34, 48, 53, 55, 84, 85, 90, 및 93 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9개)에 경쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB3의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 435의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 상기-인용된 위치에 아미노산은 아래 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다:

[0138]

| *위치* | *아미노산* | *위치* | *아미노산* | *위치* | *아미노산* |
|---|---|---|---|---|---|
| 9 | A, S | 17 | E, D | 18 | T, R |
| 25 | I, V, L, T, A | 34 | A, S, N | 40 | Q, P |
| 43 | S, A | 45 | Q, K | 48 | V, I |
| 53 | I, V, L, T, S | 55 | V, T, L, A, Q | 70 | Q, D |
| 72 | S, T | 74 | K, T | 76 | N, S |
| 84 | G, A | 85 | N, Q, S, T | 90 | H, Q, S, T |
| 93 | T, S, N, G | 100 | G, Q | 27 | E, Q |
| 28 | N, S | 30 | Y, S | 50 | N, A |
| 52 | K, S | 56 | E, S | 91 | H, S |
| 94 | V, T | 97 | T, P | | |

[0139] *인간화된 AB4*

[0140] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 5, 11, 12, 13, 20, 29, 31, 33, 37, 38, 40, 45, 48, 50, 55, 56, 57, 59, 61, 62, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 74, 76, 79, 82, 84, 87, 91, 97, 101, 117 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36개에 중쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB4의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 436의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 20, 29, 31, 37, 45, 48, 56, 59, 61, 62, 65, 66, 68, 70, 74, 79, 84, 97, 및 101 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 19개)에 중쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB4의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 437의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 상기-인용된 위치에 아미노산은 아래 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다:

| 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | Q, V | 11 | L, V | 12 | A, K |
| 13 | R, K | 20 | M, V | 33 | T, Y |
| 37 | I, V, F, Y | 38 | K, R | 40 | R, A |
| 45 | Q, L, V, T, N | 48 | I, M | 50 | Y, I |
| 55 | S, G | 56 | T, G, S, V, D | 57 | Y, S |
| 59 | H, K, S, Q, N | 61 | I, A, N, F, Y, V | 62 | K, Q |
| 65 | K, Q | 66 | D, G | 67 | K, R |
| 68 | A, V | 70 | L, M | 72 | A, R |
| 74 | T, K | 76 | S, T | 79 | A, V |
| 82 | Q, E | 84 | R, S, Q, D | 87 | T, R |
| 91 | S, T | 97 | S, A, T, V | 101 | L, V, F |
| 117 | A, S | 29 | F, Y, S, T | 31 | S, T, Y, D |

[0141]

[0142] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 7, 14, 17, 18, 31, 33, 39, 41, 42, 44, 50, 51, 55, 57, 60, 81, 88, 92, 94, 95, 96, 99, 100, 105 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24개)에 경쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB4의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 438의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 33, 39, 55, 57, 81, 95, 및 96 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개)에 경쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB4의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 439의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 상기-인용된 위치에 아미노산은 아래 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다:

| 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 |
|---|---|---|---|---|---|
| 7 | T, S | 14 | S, T | 17 | D, Q |
| 18 | Q, P | 31 | Y, H | 33 | D, N, E, Q |
| 39 | H, N, Q, D | 41 | F, Y | 42 | L, Q |
| 44 | K, R | 50 | K, R | 51 | R, L |
| 55 | K, R, Q | 57 | S, T, V | 60 | D, F |
| 81 | R, S, N, D | 88 | L, V | 92 | F, Y |
| 94 | M, S | 95 | Q, H , T | 96 | S, T, G, D |
| 99 | W, V | 105 | G, Q | | |

[0143]

[0144] *인간화된 AB18*

[0145] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 5, 9, 11, 12, 20, 38, 40, 41, 43, 44, 48, 61, 65, 67, 68, 70, 72, 74, 76, 79, 82, 84, 87, 91, 및 116 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개)에, 임의로, 하기 위치: 20, 48, 68, 70, 79 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 또는 5개)에 중쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB18의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 440 또는 441의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 상기-인용된 위치에 아미노산은 아래 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다:

| 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | K, V | 9 | P, A | 11 | L, V |
| 12 | E, K | 20 | I, V | 38 | K, R |
| 40 | S, A | 41 | N, P | 43 | K, Q |
| 44 | S, G | 48 | I, V, M | 61 | N, A |
| 65 | T, Q | 67 | K, R | 68 | A, V |
| 70 | L, M | 72 | V, R | 74 | K, T |
| 76 | S, T | 79 | A, V | 82 | Q, E |
| 84 | K, S | 87 | T, R | 91 | S, T |
| 116 | S, L | | | | |

[0146]

[0147] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 1, 3, 9, 15, 18, 19, 21, 22, 49, 51, 69, 93, 84, 78, 105, 및 111 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개)에, 임의로, 하기 위치: 19, 21, 또는 84 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 또는 3개)에 경쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB18의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 442 또는 443의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 상기-인용된 위치에 아미노산은 아래 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다:

| 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | N, D | 3 | M, V | 9 | S, D |
| 15 | A, L | 18 | K, R | 19 | V, A |
| 21 | M, I | 22 | S, N | 49 | S, P |
| 51 | R, K | 69 | T, S | 83 | N, S |
| 84 | V, L | 89 | L, V | 105 | A, Q |
| 111 | L, I | | | | |

[0148]

[0149] *인간화된 AB9*

[0150] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 1, 5, 9, 11, 12, 20, 38, 40, 41, 43, 44, 48, 61, 63, 65, 67, 69, 70, 72, 73, 74, 76, 79, 84, 87, 91, 93, 112, 및 113 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 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, 또는 29개)에 중쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB9의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 444의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 상기-인용된 위치에 아미노산은 아래 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다:

| 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | E, Q | 5 | Q, V | 9 | P, A |
| 11 | L, V | 12 | V, K | 20 | M, V |
| 38 | K R, | 40 | S, A | 41 | H, P |
| 43 | K Q | 44 | S, G | 48 | I, M |
| 61 | N, A | 63 | N, K | 65 | K, Q |
| 67 | K, R | 69 | A, V | 70 | L, M |
| 72 | V, R | 73 | N, D | 74 | K, T |
| 76 | S, T | 79 | A, V | 84 | R, S |
| 87 | T, R | 91 | S, T | 93 | A, V |
| 112 | T, L | 113 | L, V | | |

[0151]

[0152] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 9, 11, 15, 17, 18, 43, 45, 70, 72, 73, 74, 80, 84, 85, 및 100 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개)에 경쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB9의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 445의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 상기-인용된 위치에 아미노산은 아래 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다:

| 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 |
|---|---|---|---|---|---|
| 9 | A, S | 11 | Q, L | 15 | L, V |
| 17 | E, D | 18 | S, R | 43 | S, A |
| 45 | Q, K | 70 | R, D | 72 | S, T |
| 73 | F, L | 74 | K, R | 80 | A, P |
| 84 | V, A | 85 | S, T | 100 | G, Q |

[0153]

[0154] *인간화된 AB11*

[0155] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 1, 15, 18, 19, 42, 49, 63, 75, 76, 78, 80, 84, 88, 및 93 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개)에 중쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB11의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 446의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 상기-인용된 위치에 아미노산은 아래 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다:

| 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | D, E | 15 | R, G | 18 | R, L |
| 19 | K, R | 42 | E, G | 49 | A, S |
| 63 | T, S | 75 | P, A | 76 | T, K |
| 78 | T, S | 80 | F, Y | 84 | T, N |
| 88 | S, A | 93 | M, V | | |

[0156]

[0157] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 하기 위치: 4, 9, 17, 22, 64, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 87, 89, 104, 및 110 중 1개 이상 (예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개), 임의로, 하기 위치: 4, 82, 110 중 1개 이상에 경쇄 가변 영역에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에서 제시된 경우에 AB11의 인간화된 버젼이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 447 또는 448의 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 상기-인용된 위치에 아미노산은 아래 표에 따른 아미노산으로부터

선택된다:

| 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 | 위치 | 아미노산 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4 | L, M | 9 | A, D | 17 | Q, E |
| 22 | S, N | 64 | A, D | 78 | N, T |
| 80 | H, S | 81 | P, S | 82 | V, L |
| 83 | E, Q | 84 | E, A | 87 | A, V |
| 89 | T, V | 104 | A, Q | 110 | L, I |

[0158]

[0159] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 (a) 표 C에서 에서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 376-379, 384-387, 391-396, 403-408, 412, 413, 416-419, 및 422-427로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 85%, 또는 약 90%, 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (b) 표 C에서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 380-383, 388-390, 397-402, 409-411, 414, 415, 420, 및 421로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 85%, 또는 약 90%, 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (c) 양쪽 (a) 및 (b)를 포함한다.

표 C

| | 인간화된 경쇄 가변 영역 | 인간화된 중쇄 가변 영역 |
|---|---|---|
| AB1 | 380, 381, 382,383 | 376, 377, 378, 379 |
| AB3 | 388, 389, 390 | 384, 385, 386, 387, 422 |
| AB4 | 397, 398, 399, 400, 401, 402 | 391, 392, 392, 394, 395, 396, 423, 424, 425, 426, 427 |
| AB9 | 409, 410, 411, | 403, 404, 405, 406, 407, 408 |
| AB11 | 414, 415 | 412, 413 |
| AB18 | 420, 421 | 416, 417, 418, 419 |

[0160]

[0161] 다양한 구현예에서, 인간화된 항원-결합 단백질은 표 D에서 나타난 경우에 아미노산 서열의 쌍을 포함한다.

표 D

| 인간화된 AB | HC | LC |
|---|---|---|
| 1-1 | 376 | 380 |
| 1-2 | 377 | 380 |
| 1-3 | 377 | 381 |
| 1-4 | 377 | 382 |
| 1-5 | 377 | 383 |
| 1-6 | 378 | 381 |
| 1-7 | 378 | 382 |
| 1-8 | 378 | 383 |
| 1-9 | 379 | 381 |
| 1-10 | 379 | 382 |
| 1-11 | 379 | 383 |
| 3-1 | 384 | 388 |
| 3-2 | 385 | 388 |
| 3-3 | 385 | 389 |
| 3-4 | 386 | 388 |
| 3-5 | 386 | 389 |
| 3-6 | 387 | 388 |
| 3-7 | 387 | 389 |
| 3-9 | 422 | 389 |
| 4-1 | 391 | 397 |
| 4-2 | 392 | 397 |
| 4-3 | 392 | 398 |
| 4-4 | 393 | 398 |
| 4-5 | 394 | 398 |
| 4-6 | 395 | 398 |

[0162]

| 인간화된 AB | HC | LC |
|---|---|---|
| 4-7 | 396 | 398 |
| 4-8 | 423 | 398 |
| 4-9 | 424 | 398 |
| 4-10 | 425 | 398 |
| 4-11 | 426 | 398 |
| 4-12 | 427 | 398 |
| 9-1 | 403 | 409 |
| 9-2 | 404 | 409 |
| 9-3 | 405 | 410 |
| 9-4 | 405 | 411 |
| 9-5 | 406 | 410 |
| 9-6 | 406 | 411 |
| 9-7 | 407 | 410 |
| 9-8 | 407 | 411 |
| 9-9 | 408 | 410 |
| 9-10 | 408 | 411 |
| 11-1 | 412 | 414 |
| 11-2 | 413 | 414 |
| 11-3 | 413 | 415 |
| 18-1 | 416 | 420 |
| 18-2 | 417 | 420 |
| 18-3 | 417 | 420 |
| 18-4 | 417 | 421 |
| 18-5 | 418 | 420 |
| 18-6 | 418 | 421 |
| 18-7 | 419 | 420 |
| 18-8 | 419 | 421 |

[0163]

[0164] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은, 표 C에서 열거된 서열번호에 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 각각 갖는, 변이체 서열의 쌍을 포함한다. 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 서열들의 쌍: 표 C에서 열거된 서열번호:로부터 선택된 1개 서열 그리고 표 D에서 열거된 서열번호:를 갖는 서열 표 C에서 열거된 서열번호:를 갖는 서열에 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열인 또 다른 서열을 포함한다.

[0165] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 서열들의 쌍: 표 D에서 열거된 서열번호:로부터 선택된 1개 서열, 그리고 표 D에서 열거된 서열번호:를 갖는 서열에 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열인 또 다른 서열을 포함한다. 예를 들어, 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 419의 서열을 포함하고 항원-결합 단백질은 서열번호 421에 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열을 추가로 포함한다.

[0166] 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 중쇄 (HC) 가변 영역에서 또는 경쇄 (LC) 가변 영역에서, 또는 양쪽에서 1개 이상 (예를 들면, 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, 32, 33, 34, 또는 35개) 아미노산 치환을 가진 표 D에서 제시된 경우에 인간화된 항원-결합 단백질이다. 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 HC 가변 영역, LC 가변 영역, 또는 양쪽에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 AB1-11의 인간화된 항원-결합 단백질이다. 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 1, 2, 3, 4, 또는 5개 아미노산 치환을 가진 서열번호: 379의 HC를 포함한다. 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 504의 HC CDR1, 서열번호: 505의 HC CDR2, 서열번호: 506의 HC CDR3, 또는 이들의 조합을

포함한다. 예시적 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 503의 HC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 496-501 중 어느 1개의 HC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 도 22내 S7-S12로서 표지화된 HC 서열을 포함한다. 다양한 사례에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 449의 LC CDR1, 서열번호: 450의 LC CDR2, 서열번호: 451의 LC CDR3, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 380-383, 및 479 중 어느 1개의 LC를 포함한다. 예시적 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 383의 LC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 도 22내 S7-S12로서 표지화된 LC 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 HC 가변 영역, LC 가변 영역, 또는 양쪽에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 AB3-7의 인간화된 항원-결합 단백질이다. 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 아미노산 치환을 가진 서열번호: 387의 HC를 포함한다. 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 507의 HC CDR1, 서열번호: 508의 HC CDR2, 서열번호: 509의 HC CDR3, 또는 이들의 조합을 포함한다. 예시적 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 502의 HC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 490-495 중 어느 1개의 HC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 도 22내 S1-S6으로서 표지화된 HC 서열을 포함한다. 다양한 사례에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 476의 LC CDR1, 서열번호: 477의 LC CDR2, 서열번호: 454의 LC CDR3, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 388-390, 및 481 중 어느 1개의 LC를 포함한다. 예시적 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 389의 LC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 도 22내 S1-S6으로서 표지화된 LC 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 HC 가변 영역, LC 가변 영역, 또는 양쪽에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 AB3의 인간화된 항원-결합 단백질이다. 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 139의 HC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 510 중 어느 1개의 HC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 도 23에서 도시된 경우에 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 510의 HC 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 138의 HC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 511 중 어느 1개의 HC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 도 24에서 도시된 경우에 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 511의 HC 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 HC 가변 영역, LC 가변 영역, 또는 양쪽에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 AB1의 인간화된 항원-결합 단백질이다. 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 135의 HC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 513 중 어느 1개의 HC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 도 25에서 도시된 경우에 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 513의 HC 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 134의 HC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 512 중 어느 1개의 HC를 포함한다. 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 도 26에서 도시된 경우에 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 512의 HC 서열을 포함한다.

[0167] *아푸코실화된 항체*

[0168] 많은 분비된 단백질은 당 모이어티 (예를 들면, 글리칸, 당류)가 단백질의 특이적 아미노산에 공유적으로 부착되는 공정인 번역후 당화를 겪는다. 진핵 세포에서, 당화 반응의 2개 유형: (1) 글리칸이 인식 서열 Asn-X-Thr/Ser의 아스파라긴에 부착되고, 여기서 "X"가 프롤린을 제외한 임의의 아미노산인, N-연결된 당화, 및 (2) 글리칸이 세린 또는 트레오닌에 부착되는 O-연결된 당화가 발생한다. (N-연결된 또는 O-연결된) 당화 유형과 무관하게, 단백질 글리코폼의 미세이종성은 각 부위 (O 또는 N)와 연관된 글리칸 구조의 넓은 범위로 인해 실재한다.

[0169] 모든 N-글리칸은 공통 핵심 당 서열: Manα1-6(Manα1-3)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1-Asn-X-Ser/Thr ($Man_3GlcNAc_2Asn$)을 갖고 3개 유형: (A) 2개 N-아세틸글루코사민 (GalNAc) 모이어티 및 대수 (예를 들면, 5, 6, 7, 8 또는 9)의 만노스 (Man) 잔기로 이루어지는, 고 만노스 (HM) 또는 올리고만노스 (OM) 유형 (B) 2개 초과 GlcNAc 모이어티 및 임의의 수의 다른 당 유형을 포함하는, 복합체 유형 또는 (C) 분지의 한쪽에서 Man 잔기 및 복잡한 분지의 기저에 GlcNAc를 포함하는 하이브리드 유형 중 1개로 카테고리화된다. (Stanley 등, Chapter 8: N-Glycans, Essentials of Glycobiology, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009로부터 취득된) 도 1a는 N-글리칸의 3개 유형을 도시한다.

[0170] N-연결된 글리칸은 갈락토오스 (Gal), N-아세틸갈락토사민 (GalNAc), 갈락토사민 (GalN), 글루코스 (GLc), N-아세틸글루코아사민 (ClcNAc), 글루코아사민 (GlcN), 만노스 (Man), N-아세틸만노사민 (ManNAc), 만노사민

(ManN), 자일로스 (Xyl), NO아세틸뉴라민산 (Neu5Ac), N-글리콜릴뉴라민산 (Neu5Gc), 2-케토-3-독시노논산 (Kdn), 푸코스 (Fuc), 글루쿠론산 (GLcA), 이두론산 (IdoA), 갈락투론산 산 (Gal A), 만누론산 (Man A)의 1개 이상 단당류를 전형적으로 포함한다. 상기 당류에 대하여 흔히 사용된 기호는 도 29a에서 도시된다.

[0171] N-연결된 당화는 소포체 (ER)에서 시작하고, 여기에서 반응의 복잡한 세트는 2개 GlcNAc 잔기 및 3개 Man 잔기로 본질적으로 구성된 핵심 글리칸 구조의 부착을 초래한다. ER에서 형성된 글리칸 복합체는 골지체에서 효소의 작용에 의해 변형된다. 당류가 효소에 상대적으로 접근하기 어려우면, 본래 HM 형태로 전형적으로 유지한다. 효소가 당류에 접근할 수 있으면, 다수의 Man 잔기는 절단제거되고 당류는 추가로 변형되어, 복합체 유형 N-글리칸 구조를 초래한다. 예를 들어, cis-골지에서 자리잡은 만노시다제-1은 HM 글리칸을 절단 또는 가수분해할 수 있고, 반면, 내측-골지에 자리잡은, 푸코실트란스퍼라제 FUT-8은 글리칸을 푸코실화시킨다 (Hanrue Imai-Nishiya (2007), BMC Biotechnology, 7:84).

[0172] 따라서, 당 조성물 및 글리칸 구조의 구조적 공간배열은, 다른 인자 중에서, ER 및 골지체에서 당화 기계, 글리칸 구조에 대한 기계 효소의 접근가능성, 각 효소의 작용의 순서 및 단백질이 당화 기계에서 방출되는 단계에 의존하여, 다양하다.

[0173] 본 개시내용의 예시적 구현예에서, 항원-결합 단백질은 Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 용어 "Fc 폴리펩타이드"는 본원에 사용된 경우에 항체의 Fc 영역에서 유래된 폴리펩타이드의 천연 및 뮤테인 형태를 포함한다. 예시적 양태에서, 현재 개시된 항원-결합 단백질의 Fc 폴리펩타이드는 글리칸을 포함한다. 다양한 사례에서, 글리칸은 푸코스가 부족하거나 아푸코실화된다. 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 아푸코실화된 글리칸을 포함한다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "아푸코실화된 글리칸" 또는 "아푸코 글리칸" 또는 "아푸코실화된 글리코폼" 또는 "Afuc"는 핵심 푸코스, 예를 들면, N-당화 부위의 Asn과 아미드 결합에 포함된 GlcNAc 잔기에서 α1,6-연결된 푸코스가 부족한 글리코폼을 지칭한다. 아푸코실화된 글리코폼은, 비제한적으로, A1G0, A2G0, A2G1a, A2G1b, A2G2, 및 A1G1M5를 포함한다. 추가의 아푸코실화된 글리칸은, 예를 들면, A1G1a, G0[H3N4], G0[H4N4], G0[H5N4], fo-n[h3n3]을 포함한다. 예를 들면, Reusch 및 Tejada, Glycobiology 25(12): 1325-1334 (2015) 참고.

[0174] 본 개시내용은 아푸코실화된 글리칸을 포함하는 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 항원 결합 단백질을 포함하는, 조성물, 예를 들면, 약학적 조성물을 또한 제공한다. 예시적 양태에서, 조성물에서 존재하는 항원-결합 단백질의 적어도 또는 약 25%는 아푸코실화된 글리칸을 포함하는 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 항원-결합 단백질이다. 예시적 양태에서, 조성물에서 존재하는 항원-결합 단백질의 적어도 또는 약 25%는 아푸코실화된다. 임의로, 조성물에서 존재하는 항원-결합 단백질의 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 이상은 아푸코실화된다. 특정한 글리코프로파일의 항원-결합 단백질을 포함하는 조성물의 생산 방법은 당업계에서 공지된다. 예시적 구현예에서, 항원 결합 단백질은 드 노보 경로 또는 구제 경로의 효소의 활동성을 변경시키기 위해 유전적으로 변형되는 세포에서 재조합 생산된다. 푸코스 대사의 이들 2개 경로는 도 29b에서 도시된다. 예시적 구현예에서, 세포는 유전적으로 변형되어 푸코실-트란스퍼라제 (FUT, 예를 들면,FUT1, FUT2, FUT3, FUT4, FUT5, FUT6, FUT7, FUT8, FUT9), 푸코스 키나제, GDP-푸코스 피로포스포릴라제, GDP-D-만노스-4,6-탈수효소 (GMD), 및 GDP-케토-6-데옥시만노스-3,5-에피머라제, 4-리덕타제(FX) 중 임의의 1개 이상의 활동성을 변경시킨다. 예시적 구현예에서, 세포는 유전적으로 변형되어 유전자 인코딩 FX를 녹-아웃시킨다. 예를 들면, 국제 특허 공개 번호 WO2017/079165 A1; Kanda 등, J Biotechnol 130, 2007, 300-310, Yamane-Ohunuki 등, Biotechnol Bioeng 87, 2004, 614-622, Malphettes 등, Biotechnol Bioeng 106, 2010, 774-783 참고.

[0175] *핵산*

[0176] 본 개시내용은 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 추가로 제공한다. "핵산"은 본원에 사용된 경우에 "폴리뉴클레오타이드", "올리고뉴클레오타이드", 및 "핵산 분자"를 포함하고, 단일-가닥 또는 이중-가닥될 수 있거나, 자연 공급원으로부터 합성 또는 수득 (예를 들면, 단리 및/또는 정제)될 수 있는, 자연, 비-자연 또는 변경된 뉴클레오타이드를 함유할 수 있는, 그리고, 변형되지 않은 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드들 사이 발견된 포스포디에스테르 대신, 자연, 비-자연 또는 변경된 인터-뉴클레오타이드 연결기, 예컨대 포스포로아미데이트 연결기 또는 포스포로티오에이트 연결기를 함유할 수 있는, DNA 또는 RNA의 중합체, 또는 이의 변형된 형태를 일반적으로 의미한다. 핵산은 본 개시내용의 항원-결합 단백질의 어느 것을 인코딩하는 임의의 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 다양한 양태에서, 핵산은 (a) 표 A 또는 A1에서 제시된 중쇄 (HC) 상보성-결정 영역 (CDR) 1 아미노산 서열 또는 서열번호: 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 452, 455, 461, 465, 및 472로

이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (b) 표 A 또는 A1에서 제시된 HC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 86, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 475, 456, 462, 466, 468, 및 473으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열;, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (c) 표 A 또는 A1에서 제시된 HC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 453, 457, 463, 467, 469, 및 474로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열;, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (d) 표 A 또는 A1에서 제시된 경쇄 (LC) CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호: 8, 14, 20, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 449, 476, 458, 464, 및 470으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열; 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (e) 표 A 또는 A1에서 제시된 LC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 450, 477, 459, 및 471로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열; 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (f) 표 A에서 제시된 LC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 451, 454, 및 460으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (g) (a) 내지 (f) 중 임의의 2개 이상의 조합을 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 핵산은 표 A 또는 A1에서 제시된 LC CDR1 아미노산 서열, LC CDR2 아미노산 서열, 및 LC CDR3 아미노산 서열 그리고 표 A 또는 A1에서 제시된 HC CDR 아미노산 서열들 중 적어도 1 또는 2개를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 핵산은 표 A 또는 A1에서 제시된 HC CDR1 아미노산 서열, HC CDR2 아미노산 서열, 및 HC CDR3 아미노산 서열 그리고 표 A 또는 A1에서 제시된 LC CDR 아미노산 서열들 중 적어도 1 또는 2개를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 다양한 구현예에서, 핵산은 (a) 표 A 또는 A1의 단일 행에서 서열번호:에 의해 설계된 아미노산 서열들 중 적어도 3, 4, 또는 5개, (b) 표 A 또는 A1의 단일 행의 서열번호:에 의해 설계된 LC CDR 아미노산 서열들의 각각 그리고 표 A 또는 A1의 단일 행에서의 서열번호:에 의해 설계된 HC CDR 아미노산 서열들 중 적어도 1 또는 2개, (c) 표 A 또는 A1의 단일 행의 서열번호:에 의해 설계된 HC CDR 아미노산 서열들의 각각 그리고 표 A 또는 A1의 단일 행의 서열번호:에 의해 설계된 LC CDR 아미노산 서열들 중 적어도 1 또는 2개, (d) 표 A의 단일 행의 서열번호:에 의해 설계된 CDR 아미노산 서열들의 모두 6개, 및/또는 (e) (a) 서열번호: 74-79; (b) 서열번호: 50-55; (c) 서열번호: 122-127; (d) 서열번호: 26-31; (e) 서열번호: 128-133; (f) 서열번호: 38-43; (g) 서열번호: 62-67; (h) 서열번호: 80-85; (i) 서열번호: 44-49; (j) 서열번호: 86-91; (k) 서열번호: 104-109; (l) 서열번호: 56-61; (m) 서열번호: 32-37; (n) 서열번호: 110-115; (o) 서열번호: 98-103; (p) 서열번호: 92-97; (q) 서열번호: 116-121; (r) 서열번호: 8-13; (s) 서열번호: 68-73; (t) 서열번호: 14-19; (u) 서열번호: 20-25, (v) 서열번호: 449-453 및 475; (w) 서열번호: 476-477, 454-457; (x) 서열번호: 458-463; (y) 서열번호: 57, 58, 464-467; (z) 서열번호: 68-71 및 468-469; 및 (aa) 서열번호: 112, 및 470-474로 이루어지는 군으로부터 선택된 6개 CDR 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 다양한 구현예에서, 핵산은 (a) 표 B 또는 B1에서 에서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 478, 480, 482, 484, 486 및 488로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (b) 표 B 또는 B1에서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 479, 481, 483, 485, 487, 및 489로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (c) 양쪽 (a) 및 (b)를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

다양한 구현예에서, 핵산은 (a) 서열번호: 156 및 157; (b) 서열번호: 148 및 149; (c) 서열번호: 172 및 173; (d) 서열번호: 140 및 141; (e) 서열번호: 174 및 175; (f) 서열번호: 144 및 145; (g) 서열번호: 152 및 153; (h) 서열번호: 158 및 159; (i) 서열번호: 146 및 147; (j) 서열번호: 160 및 161; (k) 서열번호: 166 및 167; (l) 서열번호: 150 및 151; (m) 서열번호: 142 및 143; (n) 서열번호: 168 및 169; (o) 서열번호: 164 및 165; (p) 서열번호: 162 및 163; (q) 서열번호: 170 및 171; (r) 서열번호: 134 및 135; (s) 서열번호: 154 및 155; (t) 서열번호: 136 및 137; 및 (u) 서열번호: 138 및 139로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열들의 쌍을 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 다양한 구현예에서, 핵산은 표 D에서 열거된 쌍으로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열들의 쌍을 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 핵산은 서열번호: 208-375 중 임의의 1개 이상의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 임의의 삽입, 결실, 역위, 및/또는 치환을 포함하지 않는다. 다른 구현예에서, 핵산은 1개 이상 삽입, 결실, 역위, 및/또는 치환을 포함한다.

[0177] 다양한 양태에서, 핵산은 중쇄 (HC) 가변 영역에서 또는 경쇄 (LC) 가변 영역에서, 또는 양쪽에서 1개 이상 (예를 들면, 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, 32, 33, 34, 또는 35개) 아미노산 치환을 가진 표 D에서 제시된 경우에 인간화된 항원-결합 단백질인 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 핵산은 HC 가변 영역, LC 가변 영역, 또는 양쪽에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 AB1-11의 인간화된 항원-결합 단백질인 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 핵산은 1, 2, 3, 4, 또는 5개 아미노산 치환을 가진 서열번호: 379의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 핵산은 서열번호: 504의 HC CDR1, 서열번호: 505의 HC CDR2, 서열번호: 506의 HC CDR3, 또는 이들의 조합을 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 사례에서, 핵산은 서열번호: 503의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 서열번호: 496-501 중 어느 1개의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 도 22내 S7-S12로서 표지화된 HC 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 다양한 사례에서, 핵산은 서열번호: 449의 LC CDR1, 서열번호: 450의 LC CDR2, 서열번호: 451의 LC CDR3, 또는 이들의 조합을 포함하는 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 서열번호: 380-383, 및 479 중 어느 1개의 LC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 사례에서, 핵산은 서열번호: 383의 LC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 도 22내 S7-S12로서 표지화된 LC 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 핵산은 HC 가변 영역, LC 가변 영역, 또는 양쪽에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 AB3-7의 인간화된 항원-결합 단백질인 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 핵산은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 아미노산 치환을 가진 서열번호: 387의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 핵산은 서열번호: 507의 HC CDR1, 서열번호: 508의 HC CDR2, 서열번호: 509의 HC CDR3, 또는 이들의 조합을 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 사례에서, 핵산은 서열번호: 502의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 서열번호: 490-495 중 어느 1개의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 도 22내 S1-S6으로서 표지화된 HC 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 다양한 사례에서, 핵산은 서열번호: 476의 LC CDR1, 서열번호: 477의 LC CDR2, 서열번호: 454의 LC CDR3, 또는 이들의 조합을 포함하는 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 서열번호: 388-390, 및 481 중 어느 1개의 LC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 사례에서, 핵산은 서열번호: 389의 LC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 도 22내 S1-S6으로서 표지화된 LC 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0178] 예시적 양태에서, 핵산은 HC 가변 영역, LC 가변 영역, 또는 양쪽에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 AB3의 인간화된 항원-결합 단백질인 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 핵산은 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 139의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 서열번호: 510 중 어느 1개의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 도 23에서 도시된 경우에 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 510의 HC 서열을 포함

하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 핵산은 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 138의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 서열번호: 511 중 어느 1개의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 도 24에서 도시된 경우에 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 511의 HC 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 핵산은 HC 가변 영역, LC 가변 영역, 또는 양쪽에서 1개 이상 아미노산 치환을 가진 AB1의 인간화된 항원-결합 단백질인 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 핵산은 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 135의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 서열번호: 513 중 어느 1개의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 도 25에서 도시된 경우에 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 513의 HC 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예시적 양태에서, 핵산은 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 134의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 서열번호: 512 중 어느 1개의 HC를 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 도 26에서 도시된 경우에 1, 2, 3, 4, 또는 5개 (또는 더 많은) 아미노산 치환을 가진 서열번호: 512의 HC 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 임의의 삽입, 결실, 역위, 및/또는 치환을 포함하지 않는다. 다른 구현예에서, 핵산은 1개 이상 삽입, 결실, 역위, 및/또는 치환을 포함한다.

[0179] 일부 양태에서, 본 개시내용의 핵산은 재조합성이다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "재조합성"은 (i) 살아있는 세포에서 복제할 수 있는 핵산 분자에 자연 또는 합성 핵산 세그먼트를 결합시킴으로써 살아있는 세포 외부에서 작제되는 분자, 또는 (ii) 상기 (i)에서 기재된 것들의 복제에서 비롯하는 분자를 지칭한다. 본원에서 목적을 위하여, 복제는 시험관내 복제 또는 생체내 복제일 수 있다.

[0180] 핵산은 일부 양태에서 당업계에서 공지된 절차를 사용하는 화학적 합성 및/또는 효소적 결찰 반응에 근거하여 작제된다. 예를 들어, Sambrook 등, *상기*; 및 Ausubel 등, *상기* 참고. 예를 들어, 핵산은 분자의 생물학적 안정성을 증가시키도록 또는 하이브리드화시 형성된 이중체의 물리적 안정성을 증가시키도록 설계된 천연 발생 뉴클레오타이드 또는 다양하게 변형된 뉴클레오타이드 (예를 들면, 포스포로티오에이트 유도체 및 아크리딘 치환된 뉴클레오타이드)를 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다. 핵산을 생성하는데 사용될 수 있는 변형된 뉴클레오타이드의 예는, 비제한적으로, 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 5-클로로로우라실, 5-요오도우라실, 하이포크산틴, 크산틴, 4-아세틸시토신, 5-(카복시하이드록시메틸)우라실, 5-카복시메틸아미노메틸-2-티오우리드메, 5-카복시메틸아미노메틸우라실, 디하이드로우라실, 베타-D-갈락토실퀘오신, 이노신, $N^6$-이소펜테닐아데닌, 1-메틸구아닌, 1-메틸이노신, 2,2-디메틸구아닌, 2-메틸아데닌, 2-메틸구아닌, 3-메틸시토신, 5-메틸시토신, N-치환된 아데닌, 7-메틸구아닌, 5-메틸암모메틸우라실, 5-메톡시아미노메틸-2-티오우라실, 베타-D-만노실퀘오신, 5'-메톡시카복시메틸우라실, 5-메톡시우라실, 2-메틸티오-$N^6$-이소펜테닐아데닌, 우라실-5-옥시아세트산(v), 위부톡소신, 슈도우라틸, 퀘오신, 2-티오시토신, 5-메틸-2-티오우라실, 2-티오우라실, 4-티오우라실, 5-메틸우라실, 우라실-5-옥시아세트산 메틸에스테르, 3-(3-아미노-3-N-2-카복시프로필)우라실, 및 2,6-디아미노푸린을 포함한다. 대안적으로, 본 개시내용의 핵산들 중 1개 이상은 회사, 예컨대 Macromolecular Resources (Fort Collins, CO) 및 Synthegen (Houston, TX)로부터 구매될 수 있다.

[0181] *벡터*

[0182] 본 개시내용의 핵산은 일부 양태에서 벡터에 편입된다. 이와 관련하여, 본 개시내용은 현재 개시된 핵산들 중 임의의 것을 포함하는 벡터를 제공한다. 다양한 양태에서, 벡터는 재조합성 발현 벡터이다. 본원에서 목적을 위하여, 용어 "재조합성 발현 벡터"는, 작제물이 mRNA, 단백질, 폴리펩타이드, 또는 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 경우, 숙주 세포에 의한 mRNA, 단백질, 폴리펩타이드, 또는 펩타이드의 발현을 허용하는 유전적으로-변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 작제물을 의미하고, 벡터는 세포 내에서 발현된 mRNA, 단백질, 폴리펩타이드, 또는 펩타이드를 갖는데 충분한 조건 하에서 세포와 접촉된다. 본 개시내용의 벡터는 전반적으로 자연 발생적이지 않다. 하지만, 벡터의 일부는 자연-발생적일 수 있다. 현재 개시된 벡터는, 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있거나, 부분적으로 자연 공급원으로부터 합성 또는 수득될 수 있고, 자연, 비-자연 또는 변경된 뉴클레오타이드를 함유할 수 있는, 비제한적으로 DNA 및 RNA를 포함하는, 뉴

클레오타이드의 임의의 유형을 포함할 수 있다. 벡터는 자연-발생 또는 비-자연-발생 인터뉴클레오타이드 연결기, 또는 양쪽 유형의 연결기를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 변경된 뉴클레오타이드 또는 비-천연 발생 인터뉴클레오타이드 연결기는 벡터의 전사 또는 복제를 방해하지 않는다.

[0183] 본 개시내용의 벡터는 임의의 적당한 벡터일 수 있고, 임의의 적당한 숙주를 형질도입, 형질전환 또는 형질감염시키는데 사용될 수 있다. 적당한 벡터, 예컨대 플라스미드 및 바이러스는 번식 및 확장을 위하여 또는 발현을 위하여 또는 양쪽을 위하여 설계된 것들을 포함한다. 벡터는 플라스미드 기반된 발현 벡터일 수 있다. 다양한 양태에서, 벡터는 pUC 시리즈 (Fermentas Life Sciences), pBluescript 시리즈 (Stratagene, LaJoIIa, CA), pET 시리즈 (Novagen, Madison, WI), pGEX 시리즈 (Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden), 및 pEX 시리즈 (Clontech, Palo Alto, CA)로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 박테리오파지 벡터, 예컨대 λGTIO, λGT1 1, λZapII (Stratagene), λEMBL4, 및 λNM1 149는 또한 사용될 수 있다. 식물 발현 벡터의 예는 pBIO1, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 및 pBIN19 (Clontech)를 포함한다. 동물 발현 벡터의 예는 pEUK-Cl, pMAM 및 pMAMneo (Clontech)를 포함한다. 일부 양태에서, 벡터는 바이러스성 벡터, 예를 들면, 레트로바이러스성 벡터이다. 다양한 양태에서, 벡터는 아데노바이러스 벡터, 아데노-관련된 바이러스 (AAV) 벡터, 단순 포진 바이러스 (HSV) 벡터, 수포성 구내염 바이러스 (VSV) 벡터, 백시니아 바이러스 벡터, 또는 렌티바이러스 벡터이다. 예를 들면, Howarth 등, Cell Biol. Toxicol. 26(1): 1-20 (2010) 참고. 다양한 양태에서, 벡터는 절지동물, 예를 들면, 곤충을 감염시키는 바큘로바이러스 벡터이다. 다양한 양태에서, 바큘로바이러스 벡터는 아우토그라파칼리포니카 다중 핵 바이러스 (AcMNPV) 또는 누에핵 다면체형성 (BmNPV)이다. 예를 들면, Khan, Adv Pharm Bull 3(2): 257-263 (2013); Miller, Bioessays 11(4): 91-96 (1989); Atkinson 등, Pestic Sci 28: 215-224 (1990) 참고.

[0184] 본 개시내용의 벡터는 예를 들어, Sambrook 등, 상기, 및 Ausubel 등, 상기에 기재된 표준 재조합성 DNA 기법을 사용하여 제조될 수 있다. 원형 또는 선형인, 발현 벡터의 작제물은 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 기능적인 복제 시스템을 함유하도록 제조될 수 있다. 복제 시스템은, 예를 들면, CoIE1, 2 μ 플라스미드, λ, SV40, 소 유두종 바이러스, 및 기타 등등에서 유래될 수 있다.

[0185] 일부 양태에서, 벡터는 적당한 경우 그리고 벡터가 DNA- 또는 RNA-기반인지를 고려하여, 벡터가 도입되어야 하는 숙주의 유형 (예를 들면, 박테리아, 진균, 식물, 또는 동물)에 특이적인, 조절성 서열, 예컨대 전사 및 번역 개시 및 종결 코돈을 포함한다.

[0186] 벡터는 형질전환된 또는 형질감염된 숙주의 선택을 허용하는 1개 이상 마커 유전자를 포함할 수 있다. 마커 유전자는 살생체 내성, 예를 들면, 항생제, 중금속 등에 대한 내성, 영양요구성 숙주에서 원영양을 제공하기 위한 보완 및 기타 등등을 포함한다. 현재 개시된 발현 벡터에 대하여 적당한 마커 유전자는 예를 들어 네오마이신/G418 내성 유전자, 하이그로마이신 내성 유전자, 히스티디놀 내성 유전자, 테트라사이클린 내성 유전자 및 암피실린 내성 유전자를 포함한다.

[0187] 벡터는 (기능적 부분들 및 이의 기능적 변이체를 포함하는) 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열에, 또는 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 하이브리드화하거나 이에 상보적인 뉴클레오타이드 서열에 작동가능하게 연결된 천연 또는 규범적 프로모터를 포함할 수 있다. 예를 들면, 강한, 약한, 유도성, 조직-특이적 및 발달성- 특이적인, 프로모터의 선택은 숙련가의 보통 기술내이다. 유사하게, 프로모터와 뉴클레오타이드 서열을 조합하는 것은 또한 숙련가의 보통 기술내이다. 프로모터는 비-바이러스성 프로모터 또는 바이러스성 프로모터, 예를 들면, 사이토메갈로바이러스 (CMV) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터, 및 뮤린 줄기세포 바이러스의 긴-말단 반복부에서 발견된 프로모터일 수 있다.

[0188] *숙주 세포*

[0189] 본 개시내용의 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포가 본원에 제공된다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "숙주 세포"는 현재 개시된 벡터를 함유하고 핵산 (예를 들면, mRNA, 단백질)에 의해 인코딩된 발현 산물을 생산할 수 있는 세포의 임의의 유형을 지칭한다. 숙주 세포는 일부 양태에서 접착성 세포 또는 현탁된 세포, 즉, 현탁액에서 성장하는 세포이다. 숙주 세포는 다양한 양태에서 배양된 세포 또는 일차 세포, 즉, 유기체, 예를 들면, 인간으로부터 직접적으로 단리된 것이다. 숙주 세포는 임의의 세포 유형일 수 있고, 조직의 임의의 유형으로부터 기원할 수 있고, 임의의 발달성 시기일 수 있다.

[0190] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 당화된 단백질이고 숙주 세포는 당화-유능한 세포이다. 다양한 양태에서, 당화-유능한 세포는, 비제한적으로, 효모 세포, 섬유모양의 진균 세포, 원생동물 세포, 조류 세포, 곤충 세포,

또는 포유류 세포를 포함하는, 진핵 세포이다. 상기 숙주 세포는 당업계에서 기재된다. 예를 들면, Frenzel, 등, *Front Immunol* 4: 217 (2013) 참고. 다양한 양태에서, 진핵 세포는 포유류 세포이다. 다양한 양태에서, 포유류 세포는 비-인간 포유류 세포이다. 일부 양태에서, 세포는 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 및 이의 유도체 (예를 들면, CHO-K1, CHO pro-3), 마우스 골수종 세포 (예를 들면, NS0, GS-NS0, Sp2/0), 이수소엽산환원효소 (DHFR) 활동성에서 결핍이도록 조작된 세포 (예를 들면, DUKX-X11, DG44), 인간 배아 신장 293 (HEK293) 세포 또는 이의 유도체 (예를 들면, HEK293T, HEK293-EBNA), 녹색 아프리카 원숭이 신장 세포 (예를 들면, COS 세포, VERO 세포), 인간 자궁경부암 세포 (예를 들면, HeLa), 인간 뼈 골육종 상피 세포 U2-OS, 선암성 인간 폐포 기저 상피 세포 A549, 인간 섬유육종 세포 HT1080, 마우스 뇌 종양 세포 CAD, 배아 암종 세포 P19, 마우스 배아 섬유아세포 세포 NIH 3T3, 마우스 섬유아세포 세포 L929, 마우스 신경아세포종 세포 N2a, 인간 유방암 세포 MCF-7, 망막모세포종 세포 Y79, 인간 망막모세포종 세포 SO-Rb50, 인간 간 암 세포 Hep G2, 마우스 B 골수종 세포 J558L, 또는 새끼 햄스터 신장 (BHK) 세포이다 (Gaillet 등. 2007; Khan, Adv Pharm Bull 3(2): 257-263 (2013)).

[0191] 벡터 증폭 또는 복제의 목적을 위하여, 숙주 세포는 일부 양태에서 원핵 세포, 예를 들면, 박테리아성 세포이다.

[0192] 본원에 기재된 적어도 1개 숙주 세포를 포함하는 세포의 개체군이 본 개시내용에 의해 또한 제공된다. 세포의 개체군은 일부 양태에서, 벡터들 중 임의의 것을 포함하지 않는, 적어도 1개 다른 세포 이외에, 기재된 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함하는 이종 개체군이다. 대안적으로, 일부 양태에서, 세포의 개체군은 실질적으로 동종 개체군이고, 여기에서 개체군은 벡터를 포함하는 (예를 들면, 상기로 본질적으로 이루어지는) 주로 숙주 세포를 포함한다. 개체군은 일부 양태에서 세포의 클론성 개체군이고, 여기에서 개체군의 모든 세포는 벡터를 포함하는 단일 숙주 세포의 클론이고, 이로써 개체군의 모든 세포는 벡터를 포함한다. 본 개시내용의 다양한 구현예에서, 세포의 개체군은 본원에 기재된 바와 같이 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함하는 클론성 개체군이다.

[0193] *제조 방법*

[0194] CLDN6에 결합하는 항원-결합 단백질의 생산 방법이 본원에 또한 제공된다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은 세포 배양 배지에서 본원에 기재된 바와 같이 항원-결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양시키는 단계 그리고 세포 배양 배지로부터 항원-결합 단백질을 수확하는 단계를 포함한다. 숙주 세포는 본원에 기재된 숙주 세포의 임의의 것일 수 있다. 다양한 양태에서, 숙주 세포는 CHO 세포, NS0 세포, COS 세포, VERO 세포, 및 BHK 세포로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 다양한 양태에서, 숙주 세포 배양시키기의 단계는 성장 배지에서 숙주 세포를 배양시켜 숙주 세포의 성장 및 확장을 지원하는 단계를 포함한다. 다양한 양태에서, 성장 배지는 적시에 세포 밀도, 배양 생존력 및 생산성을 증가시킨다. 다양한 양태에서, 성장 배지는 아미노산, 비타민, 무기 염, 글루코스, 및 혈청을 성장 인자, 호르몬, 및 부착 인자로서 포함한다. 다양한 양태에서, 성장 배지는 아미노산, 비타민, 미량 원소, 무기 염, 지질 및 인슐린 또는 인슐린-유사 성장 인자로 이루어지는 완전히 화학적으로 정의된 배지이다. 영양소 이외에, 성장 배지는 pH 및 삼투압 유지를 또한 돕는다. 몇몇 성장 배지는 상업적으로 이용가능하고 당업계에서 설명된다. 예를 들면, Arora, "Cell Culture Media: A Review" MATER METHODS 3:175 (2013) 참고.

[0195] 다양한 양태에서, 상기 방법은 급식 배지에서 숙주 세포를 배양시키는 단계를 포함한다. 다양한 양태에서, 상기 방법은 급식된-배치 모드로 급식 배지에서 배양시키는 단계를 포함한다. 재조합성 단백질 생산의 방법은 당업계에서 공지된다. 예를 들면, Li 등, "Cell culture processes for monoclonal antibody production" MAbs 2(5): 466-477 (2010) 참고.

[0196] 항원-결합 단백질의 제조 방법은 세포 배양물 또는 이의 상청액으로부터 단백질을 정제하기 위하여 그리고 바람직하게는 정제된 단백질을 회수하기 위하여 1개 이상 단계를 포함할 수 있다. 다양한 양태에서, 상기 방법은 1개 이상 크로마토그래피 단계, 예를 들면, 친화도 크로마토그래피 (예를 들면, 단백질 A 친화도 크로마토그래피), 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피를 포함한다. 다양한 양태에서, 상기 방법은 단백질 A 친화도 크로마토그래피 수지를 사용하여 단백질을 정제시키는 단계를 포함한다.

[0197] 다양한 구현예에서, 상기 방법은 정제된 단백질, 등을 제형화시켜, 이에 의해 정제된 단백질을 포함하는 제형을 수득하기 위한 단계를 추가로 포함한다. 상기 단계는 Formulation and Process Development Strategies for Manufacturing, eds. Jameel 및 Hershenson, John Wiley & Sons, Inc. (Hoboken, NJ), 2010에서 설명된다.

[0198] 다양한 양태에서, 폴리펩타이드에 연결된 항원-결합 단백질 그리고 항원-결합 단백질은 융합 단백질의

일부이다. 그래서, 본 개시내용은 CLDN6에 결합하는 항원-결합 단백질을 포함하는 융합 단백질의 생산 방법을 추가로 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은 세포 배양 배지에서 본원에 기재된 바와 같이 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양시키는 단계 그리고 세포 배양 배지로부터 융합 단백질을 수확하는 단계를 포함한다.

[0199] *컨쥬게이트*

[0200] 본 개시내용은 제2 모이어티 (예를 들면, 이종성 모이어티, 컨쥬게이트 모이어티)에 부착된, 연결된 또는 컨쥬게이션된 항원-결합 단백질을 또한 제공한다. 따라서, 본 개시내용은 항원-결합 단백질 및 이종성 모이어티를 포함하는 컨쥬게이트를 제공한다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "이종성 모이어티"는 "컨쥬게이트 모이어티"와 동의어이고 본 개시내용의 항원-결합 단백질과 상이한 (화학적 또는 생화학적, 자연-발생 또는 비-코딩된) 임의의 분자를 지칭한다. 다양한 이종성 모이어티는, 비제한적으로, 중합체, 탄수화물, 지질, 핵산, 올리고뉴클레오타이드, DNA 또는 RNA, 아미노산, 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 치료적 제제, (예를 들면, 세포독성적 제제, 사이토카인), 또는 진단적 제제를 포함한다.

[0201] 일부 구현예에서, 이종성 모이어티는 중합체이다. 중합체는 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 중합체는 임의의 분자량일 수 있다. 중합체는 일부 구현예에서 약 2 kDa 내지 약 100 kDa의 평균 분자량을 갖는다 (용어 "약"은, 수용성 중합체의 제조에서, 일부 분자가 언급된 분자량보다 더 많이, 일부 더 적게, 칭량할 것을 나타냄). 중합체의 평균 분자량은 일부 양태에서 약 5 kDa 내지 약 50 kDa, 약 12 kDa 내지 약 40 kDa 또는 약 20 kDa 내지 약 35 kDa이다.

[0202] 일부 구현예에서, 중합체는 단일 반응성 기, 예컨대 아실화를 위한 활성 에스테르 또는 알킬화를 위한 알데하이드를 갖도록 변형되어서, 이로써 중합의 정도는 제어될 수 있다. 중합체는 일부 구현예에서 부착되는 단백질이 수성 환경, 예컨대 생리학적 환경에서 침전하지 않도록 수용성이다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 조성물이 치료적 용도에 사용되는 경우, 중합체는 약학적으로 허용가능하다. 추가적으로, 일부 양태에서, 중합체는 중합체의 혼합물, 예를 들면, 공-중합체, 블록 공-중합체이다.

[0203] 일부 구현예에서, 중합체는 폴리아미드, 폴리카보네이트, 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리알킬렌 테레프탈레이트를 포함하는, 폴리알킬렌 및 이들의 유도체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트)를 포함하는 아크릴 및 메타크릴 에스테르의 중합체, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 할라이드, 폴리(비닐 아세테이트), 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 폴리비닐 폴리머, 폴리글리콜라이드, 폴리실록산, 폴리우레탄 및 이들의 공중합체, 알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르, 니트로 셀룰로스, 셀룰로스 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시-프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시부틸 메틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 카복실에틸 셀룰로스, 셀룰로스 트리아세테이트, 및 셀룰로스 황산나트륨 염을 포함하는 셀룰로스, 폴리프로필렌, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 및 폴리(에틸렌 테레프탈레이트)를 포함하는 폴리에틸렌, 및 폴리스티렌으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0204] 본원에 사용을 위하여 특히 바람직한 수용성 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 본원에 사용된 경우에, 폴리에틸렌 글리콜은 다른 단백질, 예컨대 모노-(C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜을 유도체화하는데 사용될 수 있는 PEG 형태들의 임의의 것을 포괄하는 의미이다. PEG는 광범위한 분자량으로 이용가능한 선형 또는 분지형 중성 폴리에테르이고, 물 및 대부분 유기 용매에서 가용성이다.

[0205] 일부 구현예에서, 이종성 모이어티는 탄수화물이다. 일부 구현예에서, 탄수화물은 단당 (예를 들면, 글루코스, 갈락토스, 프룩토스), 이당 (예를 들면, 수크로스, 락토스, 말토스), 올리고당 (예를 들면, 라피노스, 스타키오스), 다당 (전분, 아밀라제, 아밀로펙틴, 셀룰로스, 키틴, 칼로스, 라미나린, 크실란, 만난, 후코이단, 갈락토만난이다.

[0206] 일부 구현예에서, 이종성 모이어티는 지질이다. 지질은 일부 구현예에서 지방산, 에이코사노이드, 프로스타글란딘, 류코트리엔, 트롬복산, N-아실 에탄올아민), 글리세로지질 (예를 들면, 일-, 이-, 삼-치환된 글리세롤), 글리세로인지질 (예를 들면, 포스파티딜콜린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린), 스핑고지질 (예를 들면, 스핑고신, 세라미드), 스테롤 지질 (예를 들면, 스테로이드, 콜레스테롤), 프레놀 지질, 당

지질, 또는 폴리케티드, 오일, 왁스, 콜레스테롤, 스테롤, 지용성 비타민, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 인지질이다.

[0207] 일부 구현예에서, 이종성 모이어티는 치료적 제제이다. 치료적 제제는 당업계에서 공지된 것들 중 임의의 것일 수 있다. 본원에 고려되는 치료적 제제의 예는, 비제한적으로, 자연 효소, 자연 공급원에서 유래된 단백질, 재조합성 단백질, 천연 펩타이드, 합성 펩타이드, 환식 펩타이드, 항체, 수용체 효능제, 세포독성적 제제, 면역글로빈, 베타-아드레날린성 차단 제제, 칼슘 채널 차단제, 관상 혈관확장제, 심장 글리코시드, 항부정맥제, 심장 교감신경 흥분제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 이뇨제, 수축변력제, 콜레스테롤 및 트리글리세리드 감소제, 담즙산 격리제, 피브레이트, 3-하이드록시-3-메틸글루테릴 (HMG)-CoA 환원효소 억제제, 니아신 유도체, 항아드레날린성 제제, 알파-아드레날린성 차단 제제, 중추 작용 항아드레날린성 제제, 혈관확장제, 칼륨-절약제제, 티아지드 및 관련된 제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 말초 혈관확장제, 항안드로겐, 에스트로겐, 항생제, 레티노이드, 인슐린 및 유사체, 알파-글루코시다제 억제제, 비구아니드, 메글리티니드, 술포닐우레아, 티자올리딘디온, 안드로겐, 프로게스토겐, 골 대사 조절제, 뇌하수체 전엽 호르몬, 시상하부 호르몬, 뇌하수체 후엽 호르몬, 성선자극호르몬, 성선자극호르몬-방출 호르몬 길항제, 배란 촉진제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 항갑상선 제제, 갑상선 호르몬, 벌크 형성 제제, 완하제, 연동운동방지제, 식물상 조절제, 장 흡착제, 장 항-감염제, 식욕부진제, 항악액제, 항염증제, 식욕 억제제, 항비만 제제, 제산제, 상부 위장관 제제, 항콜린성 제제, 아미노살리실산 유도체, 생물학적 반응 조절제, 코르티코스테로이드, 진경제, 5-$HT_4$ 부분 효능제, 항히스타민제, 칸나비노이드, 도파민 길항제, 세로토닌 길항제, 세포 보호제, 히스타민 H2- 수용체 길항제, 점막 보호성 제제, 양성자 펌프 억제제, H. 필로리 박멸 요법, 적혈구생성 촉진제, 조혈 제제, 빈혈 제제, 헤파린, 항섬유소 용해제, 지혈제, 혈액 응고 인자, 아데노신 디포스페이트 억제제, 당단백질 수용체 억제제, 섬유소원-혈소판 결합 억제제, 트롬복산-$A_2$ 억제제, 플라스미노겐 활성화제, 항혈전성 제제, 글루코코르티코이드, 미네랄코르티코이드, 코르티코스테로이드, 선택적 면역억제성 제제, 항진균제, 예방성 요법에 관여된 약물, AIDS-연관된 감염, 사이토메갈로바이러스, 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 뉴클레오시드 유사체 역 트라스크립트세 억제제, 프로테아제 억제제, 빈혈, 카포시 육종, 아미노글리코시드, 카바페넴, 세팔로스포린, 글리코폽티드, 린코사미드, 마크롤리스, 옥사졸리디논, 페니실린, 스트렙토그라민, 술폰아미드, 트리메토프림 및 유도체, 테트라사이클린, 구충제, 아메비시, 비구아니드, 신코나 알칼로이드, 엽산 길항제, 퀴놀린 유도체, 폐포자충 요법, 하이드라지드, 이미다졸, 트리아졸, 니트로이미드자올, 환식 아민, 뉴라미니다제 억제제, 뉴클레오시드, 포스페이트 결합제, 콜린에스테라제 억제제, 보조 요법, 바르비투레이트 및 유도체, 벤조디아제핀, 감마 아미노부티르산 유도체, 히단토인 유도체, 이미노스틸벤 유도체, 숙신이미드 유도체, 항경련제, 맥각 알칼로이드, 항편두통 제제, 생물학적 반응 조절제, 카르밤산 섭취제, 삼환식 유도체, 탈분극 제제, 비탈분극 제제, 신경근 마비성 제제, CNS 자극제, 도파민성 시약, 모노아민 산화효소 억제제, COMT 억제제, 알킬 술포네이트, 에틸렌이민, 이미다조테트라진, 질소 머스타드 유사체, 니트로소우레아, 백금-함유 화합물, 항대사물질, 푸린 유사체, 피리미딘 유사체, 우레아 유도체, 안트라사이클린, 악티노마이신d, 캄프토테신 유도체, 에피포도필로톡신, 탁산, 빈카 알칼로이드 및 유사체, 항안드로겐, 항에스트로겐, 비스테로이드성 아로마타제 억제제, 단백질 키나제 억제제 항종양제, 아자스피로데칸디온 유도체, 항불안제, 각성제, 모노아민 재흡수 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 항우울제, 벤즈이소옥사졸 유도체, 부티로페논 유도체, 디벤조디아제핀 유도체, 디벤조티아제핀 유도체, 디페닐부틸피페리딘 유도체, 페노티아진, 티에노벤조디아제핀 유도체, 티옥산텐 유도체, 알레르기성 추출물, 비스테로이드성 제제, 류코트리엔 수용체 길항제, 크산틴, 엔도텔린 수용체 길항제, 프로스타글란딘, 폐 계면활성제, 점액 용해제, 유사분열 억제제, 요산뇨제, 크산틴 산화효소 억제제, 포스포디에스테라제 억제제, 메테아민 염, 니트로푸란 유도체, 퀴놀론, 평활근 이완제, 부교감신경흥분성 제제, 할로겐화 탄화수소, 아미노 벤조산의 에스테르, 아미드 (예를 들면 리도카인, 아르티카인 하이드로클로라이드, 부피바카인 하이드로클로라이드), 해열제, 수면제 및 진정제, 사이클로피롤론, 피라졸로피리미딘, 비스테로이드성 항-염증성 약물, 오피오이드, 파라-아미노페놀 유도체, 알코올 탈수소효소 억제제, 헤파린 길항제, 흡착제, 구토제, 오포이드 길항제, 콜린에스테라제 재활성화제, 니코틴 대체 요법, 비타민 A 유사체 및 길항제, 비타민 B 유사체 및 길항제, 비타민 C 유사체 및 길항제, 비타민 D 유사체 및 길항제, 비타민 E 유사체 및 길항제, 비타민 K 유사체 및 길항제를 포함한다.

[0208] 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 종양 전이 억제에서 효과적인 1개 이상 사이토카인 및 성장 인자에 컨쥬게이션될 수 있고, 여기서 사이토카인 또는 성장 인자는 적어도 1개 세포 개체군에서 항증식성 효과를 갖는 것으로 나타났다. 상기 사이토카인, 림포카인, 성장 인자, 또는 다른 조혈 인자는, 비제한적으로 M-CSF, GM-CSF, TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, TNFα, TNF1, TNF2, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, 트롬보포이에틴, 줄기 세포 인자, 및 에리트

로포이에틴을 포함한다. 본원에 사용을 위한 추가의 성장 인자는 안지오제닌, 골 형태형성 단백질-1, 골 형태형성 단백질-2, 골 형태형성 단백질-3, 골 형태형성 단백질-4, 골 형태형성 단백질-5, 골 형태형성 단백질-6, 골 형태형성 단백질-7, 골 형태형성 단백질-8, 골 형태형성 단백질-9, 골 형태형성 단백질-10, 골 형태형성 단백질-11, 골 형태형성 단백질-12, 골 형태형성 단백질-13, 골 형태형성 단백질-14, 골 형태형성 단백질-15, 골 형태형성 단백질 수용체 IA, 골 형태형성 단백질 수용체 IB, 뇌 유래된 신경영양 인자, 섬모 신경영양 인자, 섬모 신경영양 인자 수용체 α, 사이토카인-유도된 호중구 화학주성 인자 1, 사이토카인-유도된 호중구, 화학주성 인자 2 α, 사이토카인-유도된 호중구 화학주성 인자 2 β, β 내피 세포 성장 인자, 엔도텔린 1, 상피-유래된 호중구 유인물질, 신경교 세포주-유래된 신경영양 인자 수용체 α 1, 신경교 세포주-유래된 신경영양 인자 수용체 α 2, 성장 관련된 단백질, 성장 관련된 단백질 α, 성장 관련된 단백질 β, 성장 관련된 단백질 γ, 헤파린 결합 표피 성장 인자, 간세포 성장 인자, 간세포 성장 인자 수용체, 인슐린-유사 성장 인자 I, 인슐린-유사 성장 인자 수용체, 인슐린-유사 성장 인자 II, 인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질, 각질세포 성장 인자, 백혈병 억제성 인자, 백혈병 억제성 인자 수용체 α, 신경 성장 인자 신경 성장 인자 수용체, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 사전-B 세포 성장 자극 인자, 줄기 세포 인자, 줄기 세포 인자 수용체, 형질전환 성장 인자 α, 형질전환 성장 인자 β, 형질전환 성장 인자 β1, 형질전환 성장 인자 β1.2, 형질전환 성장 인자 β2, 형질전환 성장 인자 β3, 형질전환 성장 인자 β5, 잠복성 형질전환 성장 인자 β1, 형질전환 성장 인자 β 결합 단백질 I, 형질전환 성장 인자 β 결합 단백질 II, 형질전환 성장 인자 β 결합 단백질 III, 종양 괴사 인자 수용체 유형 I, 종양 괴사 인자 수용체 유형 II, 우로키나제-형 플라스미노겐 활성화제 수용체, 및 키메라 단백질 그리고 이들의 생물학적으로 또는 면역학적으로 활성 단편을 포함한다.

[0209] 일부 구현예에서, 컨쥬게이트는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 그리고 세포독성적 제제를 포함한다. 세포독성적 제제는 세포에 독성적인 임의의 (화학적 또는 생화학적) 분자이다. 일부 양태에서, 세포독성적 제제가 본 발명의 화합물에 컨쥬게이션되는 경우, 수득된 결과는 상승작용적이다. 다시 말하면, 화합물 및 세포독성적 제제의 조합 요법의 유효성은 상승작용적이다, 즉, 유효성은 각각의 첨가적 개별 효과로부터 예상된 유효성 초과이다. 그러므로, 세포독성적 제제의 투약량은 감소될 수 있고 그래서, 독성 문제 및 다른 부작용의 위험은 동반해서 감소된다. 일부 구현예에서, 세포독성적 제제는 화학치료제이다. 화학치료제는 당업계에 공지되고, 비제한적으로, 미국 특허 번호 6,630,124에 기재된 바와 같이 백금 배위 화합물, 토포이소머라제 억제제, 항생제, 항유사분열성 알칼로이드 및 디플루오로뉴클레오시드를 포함한다.

[0210] 일부 구현예에서, 화학치료제는 백금 배위 화합물이다. 용어 "백금 배위 화합물"은 이온의 형태로 백금을 제공하는 임의의 종양 세포 성장 억제 백금 배위 화합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 백금 배위 화합물은 시스-디암민디아쿠오백금(II)-이온; 클로로(디에틸렌트리아민)-백금(II) 클로라이드; 디클로로(에틸렌디아민)-백금(II), 디암민(1,1-사이클로부탄디카복실라토) 백금(II) (카보플라틴); 스피로플라틴; 이프로플라틴; 디암민(2-에틸말로나토)-백금(II); 에틸렌디아민말로나토백금(II); 아쿠아(1,2-디아미노디클로헥산)-술파토백금(II); (1,2-디아미노사이클로헥산)말로나토백금(II); (4-카록시프탈라토)(1,2-디아미노사이클로헥산)백금(II); (1,2-디아미노사이클로헥산)-(이소시트라토)백금(II); (1,2-디아미노사이클로헥산)시스(피루바토)백금(II); (1,2-디아미노사이클로헥산)옥살라토백금(II); 오르마플라틴; 및 테트라플라틴이다.

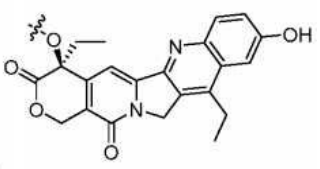
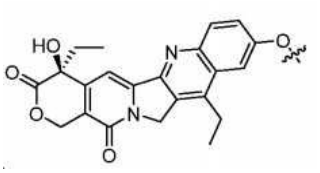
[0211] 일부 구현예에서, 시스플라틴은 본 발명의 조성물 및 방법에서 이용된 백금 배위 화합물이다. 시스플라틴은 Bristol Myers-Squibb Corporation으로부터 명칭 PLATINOL™ 하에서 상업적으로 이용가능하고 물, 멸균 식염수 또는 다른 적당한 비히클과 구성을 위한 분말로서 이용가능하다. 본 발명에서 사용에 적당한 다른 백금 배위 화합물은 공지되고 상업적으로 이용가능하고/거나 종래 기법에 의해 제조될 수 있다. 시스플라틴, 즉 시스-디클로로디암민디아쿠오백금 II는 다양한 인간 고형 악성 종양의 치료에서 화학치료제로서 여러 해 동안 성공적으로 사용되어 왔다. 더욱 최근에, 다른 디아미노-백금 착물은 다양한 인간 고형 악성 종양의 치료에서 화학치료제로서 효능을 또한 보여주었다. 상기 디아미노-백금 착물은, 비제한적으로, 스피로백금 및 카보백금을 포함한다. 시스플라틴 및 다른 디아미노-백금 착물이 인간에서 화학치료제로서 널리 사용되어 왔어도, 이들은 독성 문제 예컨대 신장 손상으로 이어질 수 있는 높은 투약 수준으로 전달되어야 했다.

[0212] 일부 구현예에서, 화학치료제는 토포이소머라제 억제제이다. 토포이소머라제는 진핵 세포에서 DNA 위상을 변경할 수 있는 효소이다. 이들은 세포성 기능 및 세포 증식에 결정적이다. 일반적으로, 진핵 세포에서 토포이소머라제의 2개 부류, 유형 I 및 유형 II가 있다. 토포이소머라제 I은 대략 100,000 분자량의 단량체성 효소이다. 상기 효소는 DNA에 결합하고 일시적 단일-가닥 절단을 도입하고, 이중 나선을 풀고 (또는 풀리게 하고), DNA 가닥에서 해리하기 전에 절단부를 후속적으로 재밀봉한다. 다양한 토포이소머라제 억제제는 난소, 암, 식도 암 또는 비-소 세포 폐 암종으로 이환된 인간의 치료에서 임상적 효능을 최근에 보여주었다.

[0213] 일부 양태에서, 토포이소머라제 억제제는 캄프토테신 또는 캄프토테신 유사체이다. 캄프토테신은 중국 고유의 캄프토테카 아쿠미나타(Camptotheca accuminata) 나무와 인도 고유의 노타포다이트 포에티다(Nothapodytes foetida) 나무에서 생산된 수-불용성, 세포독성적 알칼로이드이다. 캄프토테신은 다수의 종양 세포에 대해 종양 세포 성장 억제 활동성을 나타낸다. 캄프토테신 유사체 부류의 화합물은 전형적으로 DNA 토포이소머라제 I의 특이적 억제제이다. 용어 "토포이소머라제의 억제제"는 캄프토테신에 구조적으로 관련되는 임의의 종양 세포 성장 억제 화합물을 의미한다. 캄프토테신 유사체 부류의 화합물은 비제한적으로 토포테칸, 이리노테칸 및 9-아미노-캄프토테신을 포함한다.

[0214] 추가의 구현예에서, 세포독성적 제제는 1991년 4월 2일 발행된, 미국 특허 번호 5,004,758, 및 20' 공개 번호 EP 0 321 122로서 1989년 6월 21일 공개된, 유럽 특허 출원 번호 88311366.4; 1986년 8월 5일 발행된, 미국 특허 번호 4,604,463, 및 1985년 4월 17일 공개된, 유럽 특허 출원 공개 번호 EP 0 137 145; 1984년 9월 25일 발행된, 미국 특허 번호 4,473,692, 및 1983년 3월 16일 공개된, 유럽 특허 출원 공개 번호 EP 0 074 256; 1985년 10월 8일 발행된, 미국 특허 번호 4,545,880, 및 1983년 3월 16일 공개된, 유럽 특허 출원 공개 번호 EP 0 074 256; 1983년 9월 14일 공개된, 유럽 특허 출원 공개 번호 EP 0 088 642; Wani 등, J. Med. Chem., 29, 2358-2363 (1986); Nitta 등, Proc. 14th International Congr. Chemotherapy, Kyoto, 1985, Tokyo Press, Anticancer Section 1, p. 28-30에서 청구된 또는 기재된 임의의 종양 세포 성장 억제 캄프토테신 유사체, 특히 CPT-11로 불리는 화합물이다. CPT-11은 10-하이드록시-7-에틸 캄프토테신의 C-10에서 카바메이트 연결기를 통해서 결합된 4-(피페리디노)-피페리딘 측쇄를 가진 캄프토테신 유사체이다. CPT-11은 현재 인간 임상 시험 진행중이고 이리노테칸으로도 지칭되고; Wani 등, J. Med. Chem., 23, 554 (1980); Wani 등, J. Med. Chem., 30, 1774 (1987); 1982년 8월 3일 발행된, 미국 특허 번호 4,342,776; 1990년 9월 13일 출원된, 미국 특허 출원 일련 번호 581,916 및 1991년 3월 20일 공개된, 유럽 특허 출원 공개 번호 EP 418 099; 1985년 4월 23일 발행된, 미국 특허 번호 4,513,138, 및 1983년 3월 23일 공개된, 유럽 특허 출원 공개 번호 EP 0 074 770; 1983년 8월 16일 발행된, 미국 특허 번호 4,399,276, 및 1982년 7월 28일 공개된, 유럽 특허 출원 공개 번호 0 056 692; 이들 각각의 전체 개시내용은 이로써 참고로 편입된다. 캄프토테신 유사체 부류의 상기-열거된 화합물들 중 모두는 상업적으로 이용가능하고/거나 상기-열거된 참고문헌에서 기재된 것들을 포함하는 종래 기법에 의해 제조될 수 있다. 토포이소머라제 억제제는 토포테칸, 이리노테칸 및 9-아미노캄프토테신으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.

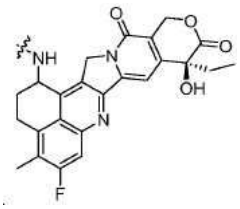
[0215] 일부 구현예에서, 캄프토테신 유사체는 이리노테칸 (CPT-11)의 활성 대사산물이다. 일부 상기 구현예에서, 캄프토테신 유사체는 7-에틸-10-하이드록시캄프토테신 (SN-38)이다. 대사산물로서, SN-38은 카복실에스테라제에 의한 이리노테칸의 가수분해로 형성된다. 일부 구현예에서, SN-38은 하기 구조들 중 하나를 갖는다:

[0216]  또는 .

[0217] SN-38은 미국 특허 출원 일련 번호 7,999,083; 미국 특허 출원 일련 번호 8,080,250; 미국 특허 출원 일련 번호 8,759,496; 미국 특허 출원 일련 번호 8,999,344; 미국 특허 출원 일련 번호 10,195,288; 및 미국 특허 출원 일련 번호 9,808,537에서 설명되어 있다.

[0218] 일부 구현예에서, 캄프토테신 유사체는 엑사테칸 메탄술포네이트이다. 엑사테칸 메탄술포네이트는 다른 CPT 유사체보다 더욱 유능한 토포이소머라제 I 억제성 활동성 및 항종양 활동성을 나타내는 수용성 캄프토테신 (CPT)이다. 이 밖에도, 엑사테칸은 p-당단백질 (P-gp)-매개된 다중-약물 내성 세포에 대해 효과적이다.

[0219] 일부 구현예에서, 캄프토테신 유사체는, SN-38보다 10-배 더 높은 토포이소머라제 I 억제성 효력을 갖는, 엑사테칸의 유능한 유도체인, 데룩테칸 (Dxd)이다. 일부 구현예에서, Dxd는 하기 구조를 갖는다:

[0220] 

[0221] Dxd는 미국 특허 출원 일련 번호 6,407,115; 미국 특허 출원 일련 번호 10,195,288; 미국 특허 출원 일련 번호 9,808,537; 및 미국 특허 출원 일련 번호 6,407,115에서 설명되어 있다.

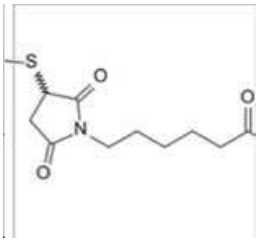
[0222] (이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물을 포함하는) 캄프토테신 유사체 부류의 수많은 화합물의 제조 뿐만 아니라 캄프토테신 유사체 부류의 그와 같은 화합물 및 불활성, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 경구 및 비경구 약학적 조성물의 제조는, 이의 교시가 참고로 본원에 편입되는, 공개 번호 EP 0 321 122로서 1989년 6월 21일 공개된, 유럽 특허 출원 번호 88311366.4 및 1991년 4월 2일 발행된, 미국 특허 번호 5,004,758에서 광범위하게 설명된다.

[0223] 본 발명의 더 더욱 다른 구현예에서, 화학치료제는 항생제 화합물이다. 적당한 항생제는, 비제한적으로, 독소루비신, 미토마이신, 블레오마이신, 다우노루비신 및 스트렙토조신을 포함한다.

[0224] 일부 구현예에서, 화학치료제는 항유사분열성 알칼로이드이다. 일반적으로, 항유사분열성 알칼로이드는 일일초로부터 추출될 수 있고, 항암 화학요법 제제로서 효능적인 것으로 나타났다. 많은 다수의 절반-합성 유도체는 양쪽 화학적으로 그리고 약리학적으로 연구되어 왔다 (O. Van Tellingen 등, Anticancer Research, 12, 1699-1716 (1992) 참고). 본 발명의 항유사분열성 알칼로이드는, 비제한적으로, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 탁솔 및 비노렐빈을 포함한다. 후자 2개 항유사분열성 알칼로이드는 Eli Lilly 및 Company, 및 Pierre Fabre Laboratories, 각각으로부터 상업적으로 이용가능하다 (미국 특허 번호 5,620,985 참고). 일 구현예에서, 항유사분열성 알칼로이드는 비노렐빈이다.

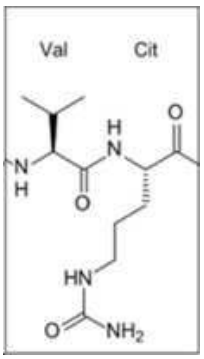
[0225] 본 발명의 다른 구현예에서, 화학치료제는 디플루오로뉴클레오시드이다. 2'-데옥시-2',2'-디플루오로뉴클레오시드는 항바이러스성 활동성을 갖는 것으로서 당업계에서 공지된다. 상기 화합물은 미국 특허 번호 4,526,988 및 4,808614에서 개시되고 교시된다. 유럽 특허 출원 공개 184,365는 이들 동일한 디플루오로뉴클레오시드가 종양용해성 활동성을 갖는다는 것을 개시한다. 특정 양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용된 2'-데옥시-2',2'-디플루오로뉴클레오시드는, 젬시타빈 하이드로클로라이드로서도 공지된, 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 하이드로클로라이드이다. 젬시타빈은 상업적으로 이용가능하거나, 이의 교시가 참고로 본원에 편입되는, 미국 특허 번호 4,526,988, 4,808,614 및 5,223,608에서 개시되고 교시된 경우에 다-단계 공정에서 합성될 수 있다.

[0226] 다양한 양태에서, 화학치료제는 튜불린 중합을 차단시킴, 미세소관을 탈안정화시킴, 또는 미세소관 동역학을 변경시킴으로써 세포 분열을 억제시키는 항-유사분열성 제제, *예를 들면*, 메이탄시노이드 또는 이의 유도체 (*예를 들면*, DM1 또는 DM4), 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 다양한 사례에서, 화학치료제는 아우리스타틴이다. 예를 들어, 아우리스타틴은 일부 양태에서, 돌라스타틴, 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE), 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE), 또는 PF-06380101이다. 아우리스타틴은 당업계에서 기재된다. 예를 들면, Maderna, A.; 등, Mol Pharmaceutics 12(6): 1798-1812 (2015) 참고. 다양한 양태에서, 컨쥬게이트는 MMAE와 조합으로 본 개시내용의 항체를 포함한다. 임의로, 컨쥬게이트는 링커를 포함한다. 일부 양태에서, 링커는 절단가능한 연결 모이어티를 포함한다. 다양한 사례에서, 컨쥬게이트는, MMAE에 연결되는 스페이서에 차례로 연결되는, 카텝신-절단가능한 링커에 연결되는 부착 기에 연결된 본 개시내용의 항체를 포함한다. 양태에서, 부착 기는 항체의 Fc 영역의 Cys 잔기를 통해 항체에 부착된다. 예시적 양태에서, 부착 기는 화학식 I의 구조를 포함한다:

[0227] 

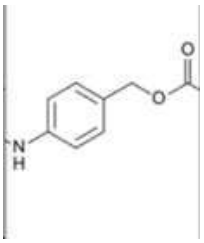
[0228] *[화학식 I]*

[0229] 예시적 양태에서, 카텝신 절단가능한 링커는 화학식 II의 구조를 포함한다:

[0230] 

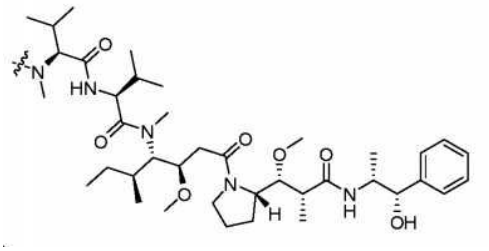

[0231] *[화학식 II].*

[0232] 예시적 양태에서, 스페이서는 화학식 III의 구조를 포함한다:

[0233] 


[0234] *[화학식 III].*

[0235] 일부 구현예에서, MMAE는 하기 구조를 갖는다:

[0236] 


[0237] 본 개시내용은 폴리펩타이드에 연결된 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 포함하는 컨쥬게이트를 또한 제공하여서, 이로써 상기 컨쥬게이트는 융합 단백질이다. 그러므로, 본 개시내용은 폴리펩타이드에 연결된 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 다양한 구현예에서, 폴리펩타이드는 진단적 표지, 예를 들면, 형광성 단백질, 예컨대 녹색 형광성 단백질, 또는 다른 태그, 예를 들면, Myc 태그이다. 다양한 양태에서, 폴리펩타이드는 사이토카인, 림포카인, 성장 인자, 또는 상기 열거된 다른 조혈 인자 중 1개이다.

[0238] *링커*

[0239] 일부 구현예에서, 컨쥬게이트는 이종성 모이어티에 직접적으로 연결된다. 대안적 구현예에서, 컨쥬게이트는 이종성 모이어티에 본 개시내용의 화합물을 결합시키는 링커를 포함한다. 일부 양태에서, 링커는 1 내지 약 60개의 원자, 또는 1 내지 30개 원자 또는 더 긴, 2 내지 5개 원자, 2 내지 10개 원자, 5 내지 10개 원자, 또는 10 내지 20개 원자 긴 쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 쇄 원자는 모두 탄소 원자이다. 일부 구현예에서, 링커의 백본에서 쇄 원자는 C, O, N, 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 쇄 원자 및 링커는 더욱 가용성 컨쥬게이트를 제공하기 위해 그들의 예상된 용해도 (친수성)에 따라 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 표적 조직 또는 장기 또는 세포에서 발견된 가수분해성 조건이나 효소 또는 다른 촉매에 의해 절단 처리되는 작용기를 제공한다. 일부 구현예에서, 링커의 길이는 입체 장애의 가능성을 감소시키는데 충분히 길다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 또는 펩티딜 링커이다. 상기 펩티딜 링커는 임의의 길이일 수 있다. 다양한 링커는 길이로 약 1 내지 50개 아미노산, 길이로 5 내지 50개, 3 내지 5개, 5 내지 10개, 5 내지 15개, 또는 10 내지 30개 아미노산이다.

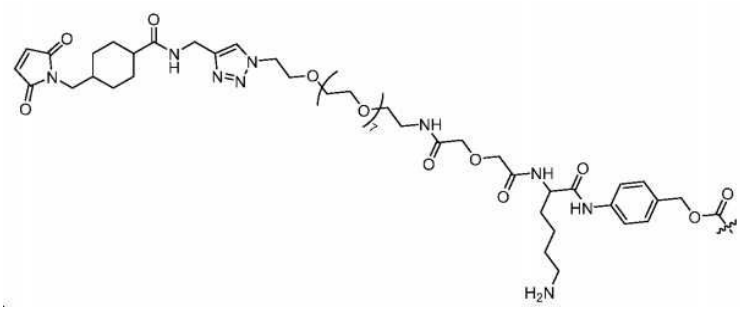
[0240] 다양한 적당한 링커는 당업계에서 공지된다. 링커는, 예를 들면, 생리학적 조건 하에서, 예를 들면, 세포내 조

건 하에서 절단가능할 수 있어서 (절단가능한 링커), 이로써 링커의 절단은 세포내 환경에서 약물을 방출시킨다. 대안적으로, 링커는 세포외 조건 하에서, *예를 들면*, 종양 세포 외부에서 또는 종양 덩어리의 부근에서 절단가능할 수 있어서, 이로써 링커의 절단은 종양 세포 내부에서 우선적으로 침투하는 약물을 방출시킨다. 다른 구현예에서, 링커는 절단가능하지 않고 (비-절단가능한 링커), 약물은 예를 들어 항체 분해에 의해 방출된다.

[0241] 링커는 항체 모이어티에서 화학적으로 반응성 기에, 예를 들면, 유리 아미노, 이미노, 하이드록실, 티올, 또는 카보닐 기에 (예를 들면, N- 또는 C-말단에, 1개 이상 라이신 잔기의 엡실론 아미노기에, 1개 이상 글루탐산 또는 아스파르트산 잔기의 유리 카복실산기에, 1개 이상 시스테이닐 잔기의 술프하이드릴기에, 또는 1개 이상 세린 또는 트레오닌 잔기의 하이드록실기에) 결합될 수 있다. 링커가 결합되는 부위는 항체 모이어티의 아미노산 서열에서 천연 잔기일 수 있거나, 예를 들면, DNA 재조합성 기술에 의해 (예를 들면, 아미노산 서열에서 시스테인 또는 프로테아제 절단 부위 도입에 의해) 또는 단백질 생화학 (예를 들면, 환원, pH 조정, 또는 단백질분해)에 의해, 항체 모이어티에 도입될 수 있다. 링커가 결합되는 부위는 또한 비-천연 아미노산일 수 있다. 링커가 결합되는 부위는 또한 항체에서 글리칸일 수 있다.

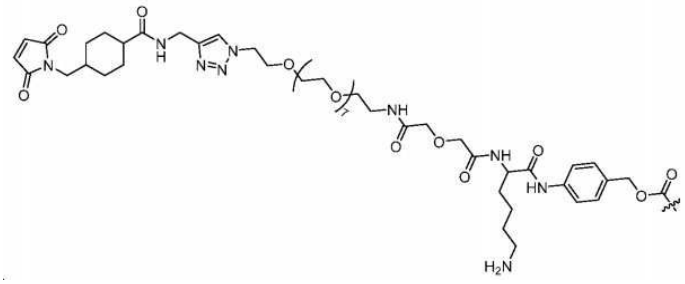
[0242] 전형적으로, 링커는 연결 중인 2개 기가 결합되는 조건 하에서 실질적으로 불활성이다. 용어 "이관능적 가교화 제제", "이관능적 링커" 또는 "가교화 제제"는 링커의 각 단부에 2개 반응성 기를 소유하는 변형화 제제를 지칭하여서, 이로써 1개 반응성 기는 세포독성적 화합물과 먼저 반응되어 링커 모이어티 및 제2 반응성 기를 보유하는 화합물을 제공할 수 있고, 그 다음 항체와 반응할 수 있다. 대안적으로, 이관능적 가교화 제제의 1개 단부는 항체와 먼저 반응되어 링커 모이어티 및 제2 반응성 기를 보유하는 항체를 제공할 수 있고, 그 다음 세포독성적 화합물과 반응할 수 있다. 연결 모이어티는 특정한 부위에 세포독성적 모이어티를 방출시키는 화학적 결합을 함유할 수 있다. 적당한 화학적 결합은 당업계에서 널리 공지되고 디술피드 결합, 티오에테르 결합, 산 불안정성 결합, 광불안정성 결합, 프로테아제/펩티다제 불안정성 결합, 및 에스테라제 불안정성 결합을 포함한다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,208,020; 5,475,092; 6,441,163; 6,716,821; 6,913,748; 7,276,497; 7,276,499; 7,368,565; 7,388,026 및 7,414,073 참고. 일부 구현예에서, 결합은 디술피드 결합, 티오에테르, 및/또는 프로테아제/펩티다제 불안정성 결합이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 다른 링커는 비-절단가능한 링커, 예컨대 US 20050169933에서 상세히 기재된 것들, 하전된 링커, 또는 친수성 링커, 예컨대 US 2009/0274713, US 2010/0129314, 및 WO 2009/134976에서 기재된 것들을 포함하고, 이들 각각은 참고로 본원에 분명히 편입된다.

[0243] 일부 구현예에서, 링커는 컨쥬게이트에 친수성을 부여하는 친수성 링커이다. 일부 구현예에서, 친수성 링커는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다. 일부 구현예에서, 친수성 링커는 CLA2이다. 일부 구현예에서, CLA2 링커는 하기 구조를 갖는다:

[0244] 

[0245] CLA2는 미국 특허 번호 8,080,250; 8,759,496; 및 10,195,288에서 기재되어 있다.

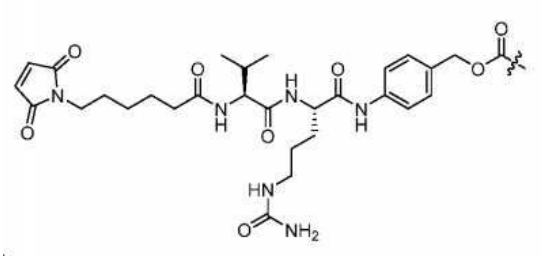
[0246] 일부 구현예에서, 친수성 링커는 CL2E이다. 일부 구현예에서, CL2E는 하기 구조를 갖는다:

[0247] 

[0248] CL2E는 미국 특허 번호 8,080,250; 8,759,496; 및 10,195,288에서 기재되어 있다.

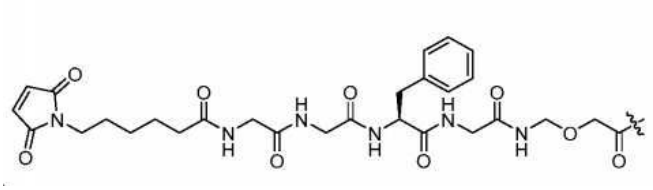
[0249] 일부 구현예에서, 링커는 세포내 환경에서 (예를 들면, 리소좀 또는 엔도솜 또는 카베올레아 내에서) 존재하는 절단화 제제에 의해 절단가능하다. 링커는, 예를 들면, 세포내 또는 세포외 펩티다제 또는, 비제한적으로, 리소좀성 또는 엔도솜성 프로테아제를 포함하는, 프로테아제 효소에 의해 절단되는 펩타이드 링커일 수 있다. 일부 구현예에서, 펩타이드 링커는 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개 아미노산 길이를 포함한다.

[0250] 일부 구현예에서, 펩타이드 링커는, 발린 및 시트룰린 잔기를 포함하는, MC-VC-PAB이다. 일부 구현예에서, MC-VC-PAB 링커는 하기 구조를 갖는다:

[0251] 

[0252] MC-VC-PAB는 미국 특허 번호 7,659,241; 7,829,531; 6,884,869; 6,214,345; 및 6,214,345에서 기재되어 있다.

[0253] 일부 구현예에서, 펩타이드 링커는 말레이미도카프로일 글리신-글리신-페닐알라닌-글리신 (MC-GGFG)이다. 일부 구현예에서, MC-GGFG 링커는 하기 구조를 갖는다:

[0254] 

[0255] MC-GGFG는 미국 특허 번호 9,808,537 및 10,195,288에서 기재되어 있다.

[0256] 다른 구현예에서, 절단가능한 링커는 pH-민감성, 즉, 특정 pH 값에서 가수분해에 민감성이다. 일부 구현예에서, pH-민감성 링커는 산성 조건 하에서 가수분해가능하다. 예를 들어, 리소좀 (예를 들면, 하이드라존, 세미카바존, 티오세미카바존, 시스-아코니틱 아미드, 오르토에스테르, 아세탈, 케탈, 또는 기타 등등)에서 가수분해가능한 산-불안정성 링커는 사용될 수 있다 (예를 들면, 미국 특허 번호 5,122,368; 5,824,805; 5,622,929; Dubowchik 및 Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123; Neville 등, 1989, Biol. Chem. 264: 14653-14661 참고). 상기 링커는 중성 pH 조건 하에서, 예컨대 혈액에서의 것들 하에서 상대적으로 안정하지만, 리소좀의 대략적 pH인, pH 5.5 또는 5.0 아래에서 불안정하다. 특정 구현예에서, 가수분해가능한 링커는 티오에테르 링커 (예컨대, 예를 들면, 아실하이드라존 결합을 통해 치료적 제제에 부착된 티오에테르이다 (예를 들면, 미국 특허 번호 5,622,929 참고).

[0257] 다른 구현예에서, 링커는 환원 조건 하에서 절단가능하다 (예를 들면, 디술피드 링커). 디술피드 결합을 통해 세포독성적 화합물과 항체의 연결을 가능하게 하는 이관능적 가교화 제제는, 비제한적으로, N-숙신이미딜-4-(4-니트로피리딜-2-디티오)부타노에이트, N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트 (SPDP), N-숙신이미딜-4-(2-피리딜디티오)펜타노에이트 (SPP), N-숙신이미딜-4-(2-피리딜디티오)부타노에이트 (SPDB), N-숙신이미딜-4-(2-피리딜디티오)-2-술포 부타노에이트 (술포-SPDB)를 포함한다. 술포-SPDB는, 예를 들면, 참고로 본원에 편입된, 미국 특허 8,236,319에서 기재된다. 대안적으로, 티올기 예컨대 2-이미노티올란, 호모시스테인 티오락톤, 또는 S-아세틸숙신산 무수물을 도입하는 가교화 제제는 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 링커는 pH-민감성, 펩타이드, 또는 이전에 기재된 디술피드 링커 중 1개 이상의 조합을 함유할 수 있다.

[0258] "헤테로이관능적 가교화 제제"는 2개 상이한 반응성 기를 갖는 이관능적 가교화 제제이다. 양쪽 아민-반응성 N-하이드록시숙신이미드기 (NHS 기) 및 카보닐-반응성 하이드라진기를 함유하는 헤테로이관능적 가교화 제제는 항체와 세포독성적 화합물을 연결시키는데 또한 사용될 수 있다. 상기 상업적으로 이용가능한 헤테로이관능적 가교화 제제의 예는 숙신이미딜 6-하이드라지노니코틴아미드 아세톤 하이드라존 (SANH), 숙신이미딜 4-하이드라지도테레프탈레이트 하이드로클로라이드 (SHTH) 및 숙신이미딜 하이드라지늄 니코티네이트 하이드로클로라이드

(SHNH)를 포함한다. 산-불안정성 연결기를 보유하는 컨쥬게이트는 본 발명의 하이드라진-보유 벤조디아제핀 유도체를 사용하여 또한 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 이관능적 가교화 제제의 예는 숙신이미딜-p-포르밀 벤조에이트 (SFB) 및 숙신이미딜-p-포르밀페녹시아세테이트 (SFPA)를 포함한다.

[0259] 본원에 기재된 링커는 본원에 기재된 이종성 모이어티와 임의의 조합으로 사용될 수 있다. 상기-열거된 링커 및 본원에 기재된 이종성 모이어티의 모두는 상업적으로 이용가능하고/거나 상기-열거된 참고문헌에서 기재된 것들을 포함하는 종래 기법에 의해 제조될 수 있다.

[0260] *컨쥬게이션*

[0261] 이종성 모이어티-대-항원-결합 단백질 비 (HAR)는 항원-결합 분자 당 연결된 이종성 모이어티의 수를 나타낸다. 일부 구현예에서, HAR은 1 내지 15, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2 범위이다. 일부 구현예에서, HAR은 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3 범위이다. 다른 구현예에서, HAR은 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 4, 약 5 또는 약 6이다. 일부 구현예에서, HAR은 약 2 내지 약 4 범위이다. HAR은 종래 수단 예컨대 질량 분석법, UV/Vis 분광법, ELISA 검정, 및/또는 HPLC에 의해 특성규명될 수 있다.

[0262] 일부 구현예에서, 컨쥬게이트는 (또한 "종래"로서 지칭된) 이종 컨쥬게이트이고, 여기서 항원-결합 단백질은 상이한 수의 이종성 모이어티에 컨쥬게이션된다. 일부 구현예에서, 이종 컨쥬게이트는 컨쥬게이트의 가우시안 분포 또는 준-가우시안 분포를 따르고, 여기서 분포는 평균보다 더 높게 컨쥬게이션된 일부 항원-결합 단백질 그리고 평균보다 더 낮게 컨쥬게이션된 일부 항원-결합 단백질로 평균 이종성 모이어티 로딩 값에 집중한다.

[0263] 일부 구현예에서, 컨쥬게이트는 동종 컨쥬게이트이고, 여기서 항원-결합 단백질의 실질적 백분율은 이종성 모이어티의 정의된 수에 컨쥬게이션된다. 일부 구현예에서, 동종 컨쥬게이트는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 HAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 동종 컨쥬게이트는 2, 4, 6 또는 8의 HAR을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 동종 컨쥬게이트는 4의 HAR을 포함한다. 다른 바람직한 구현예에서, 동종 컨쥬게이트는 2의 HAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 동종 컨쥬게이트는 정의된 HAR을 가진 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100 퍼센트 컨쥬게이트 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 동종 컨쥬게이트는 정의된 HAR을 가진 약 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100 퍼센트 컨쥬게이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 동종 컨쥬게이트는 정의된 HAR을 가진 적어도 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100 퍼센트 컨쥬게이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 동종 컨쥬게이트는 가우시안 또는 준-가우시안 분포인 HAR 분포를 포함한다. 일부 구현예에서, 동종 컨쥬게이트의 동종성은 크로마토그램, *예를 들면*, HPLC 또는 임의의 적당한 크로마토그래피에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 크로마토그램은 HIC 크로마토그램이다. 동종 컨쥬게이트는 부위-특이적 컨쥬게이션에 의해 생성될 수 있다.

[0264] 일부 구현예에서, 이종성 모이어티는 부위-특이적 방식으로 항원-결합 단백질 (예를 들면, 항체)에 컨쥬게이션된다. 다양한 부위-특이적 컨쥬게이션 방법, 예를 들면, 짝짓기되지 않은 시스테인 잔기에서 티오맙 또는 TDC 또는 컨쥬게이션 (Junutula 등. (2008) *Nat. Biotechnol.* 26:925-932; Dimasi 등. (2017) *Mol. Pharm.* 14:1501-1516; Shen 등. (2012) *Nat. Biotechnol.* 30:184-9); 티올 브릿지 링커 (Behrens 등. (2015) *Mol. Pharm.* 12:3986-98); 트란스글루타미나제를 사용하여 글루타민에서 컨쥬게이션 (Dennler 등. (2013) *Methods Mol. Bio.* 1045:205-15; Dennler 등. (2014) *Bioconjug Chem.* 25:569-78); 조작된 비천연 아미노산 잔기에서 컨쥬게이션 (Axup 등. (2012) *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 104-16101-6; Tian 등. (2014) *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 111:1766-71; VanBrunt 등. (2015) *Bioconjug Chem* 26:2249-60; Zimmerman 등. (2014) *Bioconjug Chem* 25:351-61); 셀레노시스테인 컨쥬게이션 (Li 등. (2017) *Cell Chem Biol* 24:433-442); 글리칸-매개된 컨쥬게이션 (Okeley 등. (2013) *Bioconjug Chem* 24:1650-5); 갈락토스 또는 GalNAc 유사체에서 컨쥬게이션 (Ramakrishnan and Qasba (2002) *J Biol Chem* 277:20833-9; van Geel 등. (2015) *Bioconjug Chem* 26:2233-42); 글리칸 조작을 통함 (Zhou 등. (2014) *Bioconjug Chem* 25:510-20; Tang 등. (2017) *Nat Protoc* 12:1702-1721); 짧은 펩타이드 태그, 예컨대 글루타민 태그 또는 소르타제 A-매개된 트란스펩티드화 조작을 통함 (Strop 등. (2013) *Chem Biol* 20:161-7; Beerli 등. (2015) *PLoS One* 10:e0131177); 및 알데하이드 태그를 통함 (Wu 등. (2009) *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 106:3000-5)은 당업계에서 공지된다.

[0265] *컨쥬게이트 (예를 들면, ADC)의 예측불가능*

[0266] 항체-약물 컨쥬게이트가 임상 적용에 충분히 안전하고 효과적일, 항체 프로파일 또는 약물 페이로드 프로파일에 근거하여, 사전에 예측하는 것은 불가능하다. 예를 들어, 특정한 약물 페이로드는 1개 표적에 대한 항체에 컨쥬게이션된 경우 완벽하게 잘 기능할 수 있지만, 상이한 표적에 대한 항체에, 또는 심지어 동일한 표적에 대한 상이한 항체에 컨쥬게이션된 경우 거의 마찬가지로 작동하지 않을 수 있다. 상이한 항체-약물 컨쥬게이트가 생체내 상이한 항-종양 활동성을 표시하는 이유는 새로운 항체-약물 컨쥬게이트의 설계에서 정확히 예측하도록 충분히 잘 이해되지 않는다. 많은 인자의 예측불가능한 상호작용이 역할을 하는 것이 추측된다. 이들 인자는, 예를 들어, 표적 항원에 대한 항체-약물 컨쥬게이트의 결합 친화도, 고형 종양을 침투하는 컨쥬게이트의 능력, 뿐만 아니라 독성 야기 없이 종양에 적절한 노출 동안 순환에서 반감기를 포함할 수 있다.

[0267] 복잡성 및 예측불가능은 항체 친화도 단독에 의해 잘 입증된다. 친화도가 높은 항체 또는 항체-약물 컨쥬게이트는 더욱 양호한 세포성 흡수를 추적하고, 이는 세포 내부에서 방출된 세포독성적 페이로드의 더 높은 수준으로 이어진다. 더 높은 친화도는 항체-의존적 세포성 세포독성 (ADCC)을 향상시키는 것으로 또한 공지된다. 모든 이들 속성은 항체-약물 컨쥬게이트의 세포 사멸 특성을 선호한다. 하지만, 항체 또는 항체-약물 컨쥬게이트의 높은 친화도가, 생체내 강한 항-종양 활동성을 달성하기 위해, 항체-약물 컨쥬게이트의 친화도가 너무 높지 않거나 너무 낮지 않은, 바로 맞아야 하는 것을 시사하는, "항원 장벽 효과"를 통해 효율적인 종양 침투를 예방할 수 있다는 것이 또한 공지된다. 현재까지, 항체-약물 컨쥬게이트에 대하여 친화도의 가장 효율적이거나 효과적인 수준일 것을 예측하는 방법은 공지되지 않는다.

[0268] 이 밖에도, *생체내* 항-종양 활동성은 링커 및 페이로드 단독의 기전에 의해 예측될 수 없다. 예를 들어, O. Ab 등, *Mol. Cancer Ther.* 14(&):1605-1613 (2015)은, 전-임상 암 모델에서 테스트된 경우, 상이한 링커를 통해 동일한 항-튜불린 독소에 컨쥬게이션된 동일한 항체가 극적으로 상이한 항-종양 활동성을 나타냈다는 것을 입증하였다. 이러한 예가 특히 놀라운 것은 2개 링커의 화학적 구조가 매우 유사하기 때문이다. 게다가, 우수한 컨쥬게이트에서 존재하는 링커는 친수성 모이어티를 함유하였다. 친수성 대사산물은 일반적으로 막-투과성이 덜하고, 로소좀 (컨쥬게이트 분해의 부위)으로부터 유출에서 더 느려진다고 생각되어, 방출된 페이로드의 항-튜불린 활동성에서 지연으로 이어진다. 이러한 성과는 페이로드 전달의 "이상적" 동역학에 대하여 논하지만, 현재까지, 상기 동역학을 구성하는 것이 무엇인지에 대한 통찰력이 없다. 이러한 복잡성에 추가하는 것은, 특정한 세포 유형에 대하여 정의된 경우조차, 페이로드 전달의 이상적인 동역학이 모든 세포 유형에 적용되는지 여부의 개방형 질문이다. 그래서, 링커 또는 페이로드의 화학적 조성물로부터 그저 가장 효과적인 *생체내* 항-종양 활동성을 예측하는 것이 가능하지 않다.

[0269] *조성물, 약학적 조성물 및 제형*

[0270] 현재 개시된 경우에 항원-결합 단백질, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 컨쥬게이트를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 조성물은 일부 양태에서 항원-결합 단백질을 단리된 및/또는 정제된 형태로 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 본 개시내용의 항원-결합 단백질의 단일 유형 (예를 들면, 구조)을 포함하거나 본 개시내용의 2개 이상 항원-결합 단백질의 조합을 포함하고, 여기서 상기 조합은 상이한 유형 (예를 들면, 구조)의 2개 이상 항원-결합 단백질을 포함한다.

[0271] 일부 양태에서, 조성물은 예를 들면, 특정 온도, 예를 들면, 실온에서 항원-결합 단백질 안정화, 저장 수명 증가, 분해, 예를 들면, 산화 프로테아제 매개된 분해 감소, 항원-결합 단백질의 반감기 증가 등을 통해 항원-결합 단백질의 화학-물리 특성을 향상시키는 제제를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은, 임의로 본 개시내용의 항원-결합 단백질과 혼화물로 또는 항원-결합 단백질에 컨쥬게이션된 이종성 모이어티 또는 컨쥬게이트 모이어티로서 본원에 개시된 제제들 중 임의의 것을 포함한다.

[0272] 본 개시내용의 다양한 양태에서, 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제를 추가적으로 포함한다. 일부 구현예에서, (이후 "활성 제제"로서 지칭된) 현재 개시된 경우에 항원-결합 단백질, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 컨쥬게이트는, 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제와 함께, 활성 제제를 포함하는 약학적 조성물로 제형화된다. 이와 관련하여, 본 개시내용은 대상체, 예를 들면, 포유동물에 투여를 위한 활성 제제를 포함하는 약학적 조성물을 추가로 제공한다.

[0273] 일부 구현예에서, 활성 제제는 환자에게 투여에 적당한 순도 수준으로 약학적 조성물에서 존재한다. 일부 구현예에서, 활성 제제는 적어도 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%의 순도 수준, 및 약학적으로 허용가능한 희석제, 담체 또는 부형제를 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 0.001 내지 약 30.0 mg/ml의 농도로 활성 제제를 함유한다.

[0274] 다양한 양태에서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 표준 약학적 담체, 예컨대 인산염 완충된 식염 용액, 물, 유화액 예컨대 유/수 또는 수/유 유화액, 및 다양한 유형의 습윤화 제제 중 임의의 것을 포함한다. 상기 용어는 미국 연방 정부의 규제 당국에 의해 승인된 또는, 인간을 비롯한 동물에 사용하기 위하여 미국 약전에서 열거된 제제 중 임의의 것을 또한 포괄한다.

[0275] 약학적 조성물은 예를 들어, 산성화 제제, 첨가제, 흡착제, 에어로졸 추진제, 공기 변위 제제, 알칼리화 제제, 고결방지 제제, 항응고제, 항균 보존제, 항산화제, 방부제, 기제, 결합제, 완충화 제제, 킬레이트화 제제, 코팅 제제, 착색화 제제, 데시컨트, 세제, 희석제, 소독제, 붕해제, 분산화 제제, 용해 증진 제제, 염료, 연화제, 유화 제제, 유화 안정화제, 충전제, 필름 형성 제제, 풍미 증강제, 풍미화 제제, 유동 증강제, 겔화 제제, 과립화 제제, 습윤제, 윤활제, 점막접착제, 연고 기제, 연고, 유성 비히클, 유기 기제, 향정 기제, 색소제, 가소제, 광택화 제제, 보존제, 격리화 제제, 피부 침투제, 가용화 제제, 용매, 안정화 제제, 좌약 기제, 표면 활성 제제, 계면활성제, 현탁화 제제, 감미화 제제, 치료적 제제, 증점화 제제, 강장 제제, 독성 제제, 점도-증가 제제, 수-흡수 제제, 수-혼화성 공용매, 연수제, 또는 습윤 제제를 포함하는, 임의의 약학적으로 허용가능한 원료를 포함할 수 있다. *예를 들면*, 전체가 참고로 편입되는, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Third Edition, A. H. Kibbe (Pharmaceutical Press, London, UK, 2000). 전체가 참고로 편입되는, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) *참고*.

[0276] 다양한 양태에서, 약학적 조성물은 이용된 투약량 및 농도에서 수령자에게 비독성인 제형 물질을 포함한다. 특이적 구현예에서, 활성 제제 및 1개 이상 약학적으로 허용가능한 염; 폴리올; 계면활성제; 삼투압 균형화 제제, 강장 제제; 항-산화제; 항생제; 항진균약; 증량 제제; 동결보호제; 소포화 제제; 킬레이트화 제제; 보존제; 착색제; 진통제; 또는 추가의 약학적 제제를 포함하는 약학적 조성물. 다양한 양태에서, 약학적 조성물은 1개 이상 폴리올 및/또는 1개 이상 계면활성제를, 임의로, 비제한적으로, 약학적으로 허용가능한 염; 삼투압 균형화 제제 제제 (강장 제제); 항-산화제; 항생제; 항진균약; 증량 제제; 동결보호제; 소포화 제제; 킬레이트화 제제; 보존제; 착색제; 및 진통제를 포함하는, 1개 이상 부형제 이외에, 포함한다.

[0277] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은, 예를 들어, 조성물의 pH, 삼투압 농도, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 무균성, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 흡착 또는 침투를 변형, 유지 또는 보존하기 위하여 제형 물질을 함유할 수 있다. 상기 구현예에서, 적당한 제형 물질은 비제한적으로 아미노산 (예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신); 항균제; 항산화제 (예컨대 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨); 완충액 (예컨대 붕산염, 중탄산염, Tris-HCl, 시트르산염, 인산염 또는 다른 유기 산); 증량 제제 (예컨대 만니톨 또는 글리신); 킬레이트화 제제 (예컨대 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)); 착물화 제제 (예컨대 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린); 충전제; 단당; 이당; 및 기타 탄수화물 (예컨대 글루코스, 만노스 또는 덱스트린); 단백질 (예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색화, 풍미화 및 희석 제제; 유화 제제; 친수성 중합체 (예컨대 폴리비닐피롤리돈); 저 분자량 폴리펩타이드; 염-형성 카운터이온 (예컨대 나트륨); 보존제 (예컨대 염화벤즈알코늄, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매 (예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알코올 (예컨대 만니톨 또는 소르비톨); 현탁화 제제; 계면활성제 또는 습윤 제제 (예컨대 플루로닉스, PEG, 소르비탄 에스테르 폴리소르베이트 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 티록사팔); 안정성 증강 제제 (예컨대 수크로스 또는 소르비탈); 강장 증강 제제 (예컨대 알칼리 금속 할라이드, 바람직하게는 나트륨 또는 칼륨 클로라이드, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약학적 아쥬반트를 포함한다. REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18" Edition, (A. R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company 참고.

[0278] 약학적 조성물은 생리학적으로 상용성 pH를 달성하도록 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 pH는 예를 들어 약 4 또는 약 5 내지 약 8.0 또는 약 4.5 내지 약 7.5 또는 약 5.0 내지 약 7.5일 수 있다. 다양한 구현예에서, 약학적 조성물의 pH는 5.5 내지 7.5이다.

[0279] 본 개시내용은 약학적 조성물의 생산 방법을 제공한다. 다양한 양태에서, 상기 방법은 항원-결합 단백질, 컨쥬게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 이들의 조합을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제와 조합시키는 단계를 포함한다.

[0280] *투여의 루트*

[0281] 본 개시내용과 관련하여, 활성 제제, 또는 동종을 포함하는 약학적 조성물은 임의의 적당한 투여의 루트를 통해 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 활성 제제는 비경구, 비강, 경구, 폐, 국부, 질, 또는 직장 투여를 통해 대상체에게 투여될 수 있다. 투여의 루트에 관한 하기 논의는 다양한 구현예를 예시하기 위해 그저 제공되고 임의의 식으로 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0282] 비경구 투여에 적당한 제형은 수성 및 비-수성, 등장성 멸균 주사 용액을 포함하고, 항-산화제, 완충액, 정균제, 및 의도된 수령자의 혈액으로 제형을 등장성으로 만드는 용질, 그리고 현탁화 제제, 가용화제, 증점 제제, 안정화제, 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 함유할 수 있다. 용어, "비경구"는 소화관을 통하지 않지만 일부 다른 루트 예컨대 피하, 근육내, 척추내, 또는 정맥내에 의한 것을 의미한다. 본 개시내용의 활성 제제는 약학적으로 허용가능한 계면활성제, 예컨대 비누 또는 세제, 현탁화 제제, 예컨대 펙틴, 카바머, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 또는 카복시메틸셀룰로스, 또는 유화 제제 및 다른 약학적 아쥬반트의 첨가와 또는 첨가 없이 약학적 담체, 예컨대, 물, 식염수, 수성 덱스트로스 및 관련된 당 용액, 알코올, 예컨대 에탄올 또는 헥사데실 알코올, 글리세롤, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜, 디메틸술폭시드, 글리세롤, 케탈 예컨대 2,2-디메틸-153-디옥솔란-4-메탄올, 에테르, 폴리(에티렌글리콜) 400, 오일, 지방산, 지방산 에스테르 또는 글리세리드, 또는 아세틸화된 지방산 글리세리드를 포함하는 멸균 액체 또는 액체들의 혼합물에서 생리학적으로 허용가능한 희석제와 투여될 수 있다.

[0283] 비경구 제형에서 사용될 수 있는 오일은 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 오일을 포함한다. 오일의 구체적 예는 땅콩, 대두, 참깨, 면실, 옥수수, 올리브, 바셀린 및 미네랄을 포함한다. 비경구 제형에서 사용을 위한 적당한 지방산은 올레산, 스테아르산 및 이소스테아르산을 포함한다. 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트는 적당한 지방산 에스테르의 예이다.

[0284] 비경구 제형에서 사용을 위한 적당한 비누는 지방 알칼리 금속, 암모늄, 및 트리에탄올아민 염을 포함하고, 적당한 세제는 (a) 양이온성 세제 예컨대, 예를 들어, 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드, 및 알킬 피리디늄 할라이드, (b) 음이온성 세제 예컨대, 예를 들어, 알킬, 아릴, 및 올레핀 술포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르, 및 모노글리세리드 술페이트, 술포숙시네이트, (c) 비이온성 세제 예컨대, 예를 들어, 지방 아민 옥사이드, 지방산 알칸올아미드, 및 폴리옥시에틸렌폴리프로필렌 공중합체, (d) 양쪽성 세제 예컨대, 예를 들어, 알킬-β-아미노프로피오네이트, 및 2-알킬 -이미다졸린 4차 암모늄 염, 그리고 (e) 이들의 혼합물을 포함한다.

[0285] 비경구 제형은 일부 구현예에서 용액내 본 개시내용의 활성 제제의 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%를 함유한다. 보존제 및 완충액은 사용될 수 있다. 주사의 부위에 자극을 최소화 또는 제거하기 위해, 상기 조성물은 약 12 내지 약 17의 친수성-친유성 균형 (HLB)을 갖는 1개 이상 비이온성 계면활성제를 함유할 수 있다. 상기 제형에서 계면활성제의 수량은 전형적으로 약 5 중량% 내지 약 15 중량% 범위일 것이다. 적당한 계면활성제는 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트 및, 프로필렌 글리콜과 프로필렌 옥사이드의 축합에 의해 형성된, 소수성 염기를 가진 에틸렌 옥사이드의 고 분자량 부가물을 포함한다. 비경구 제형은 일부 양태에서 단위-용량 또는 다중-용량 밀봉된 컨테이너, 예컨대 앰풀 및 바이알에 제시되고, 사용 직전에, 주사를 위하여, 멸균 액체 부형제, 예를 들어, 물의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조된 (동결건조된) 조건에서 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 일부 양태에서 이전에 기재된 종류의 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조된다.

[0286] 주사가능한 제형은 본 개시내용에 따른다. 주사가능한 조성물에 대하여 효과적 약학적 담체를 위한 요건은 당업자에게 널리 공지된다 (예를 들면, *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker 및 Chalmers, eds., pages 238-250 (1982), 및 *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986) 참고).

[0287] *투약량*

[0288] 본 개시내용의 활성 제제는 종양 성장의 억제 방법, 뿐만 아니라, 암의 치료 또는 예방 방법을 포함하여 본원에 추가로 기재된 바와 같은 다른 방법에 유용한 것으로 믿어진다. 본 개시내용의 목적을 위하여, 투여된 활성 제제의 양 또는 용량은, 합리적인 시간 프레임에 걸쳐 대상체 또는 동물에서, 예를 들면, 치료적 또는 예방성 반응에 영향을 미치는데 충분해야 한다. 예를 들어, 본 개시내용의 활성 제제의 용량은, 투여의 시간으로부터, 약 1 내지 4 분, 1 내지 4 시간 또는 1 내지 4 주 또는 더 긴, 예를 들면, 5 내지 20 주 이상의 기간에서 본원에 기재된 바와 같이 암을 치료하는데 충분해야 한다. 특정 구현예에서, 기간은 심지어 더 길어질 수 있다. 용량은 특정한 활성 제제의 효능 및 동물 (예를 들면, 인간)의 조건, 뿐만 아니라 치료되어야 하는 동물 (예를 들면,

인간)의 체중에 의해 결정될 것이다.

[0289] 투여된 용량을 결정하기 위한 많은 검정은 당업계에서 공지된다. 본원에서 목적을 위하여, 각 세트가 활성 제제의 상이한 용량으로 주어지는, 포유동물의 세트 중에서 포유동물에게 본 개시내용의 활성 제제의 주어진 용량의 투여시 암이 치료되는 정도를 비교하는 단계를 포함하는 검정은 포유동물에게 투여되어야 하는 시작 용량을 결정하는데 사용될 수 있다. 특정 용량의 투여시 암이 치료되는 정도는, 예를 들어, 마우스 이종이식편 모델에서 활성 제제로 달성된 종양 퇴행의 정도에 의해 표시될 수 있다. 종양 퇴행의 검정 방법은 당업계에서 공지되고 실시예에서 본원에 기재된다.

[0290] 본 개시내용의 활성 제제의 용량은 본 개시내용의 특정한 활성 제제의 투여를 동반할 수 있는 임의의 불리한 부작용의 실재, 성격 및 정도에 의해 또한 결정될 것이다. 전형적으로, 주치의는, 다양한 인자, 예컨대 연령, 체중, 일반 건강, 식단, 성별, 투여되어야 하는 본 개시내용의 활성 제제, 투여의 루트, 및 치료중인 병태의 중증도를 고려하여, 각 개별 환자를 치료하기 위한 것과 본 개시내용의 활성 제제의 투약량을 결정할 것이다. 예로써 그리고 본 개시내용을 제한하지 않기 위해, 본 개시내용의 활성 제제의 용량은 약 0.0001 내지 약 1 g/kg치료중인 대상체의 체중/일, 약 0.0001 내지 약 0.001 g/kg 체중/일, 또는 약 0.01 mg 내지 약 1 g/kg 체중/일일 수 있다.

[0291] *제어된 방출 제형*

[0292] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 활성 제제는 저장소 형태로 변형될 수 있어서, 이로써 본 개시내용의 활성 제제가 투여되는 바디에 방출되는 방식은 바디 내에서 시간 및 위치에 관하여 제어된다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,450,150 참고). 본 개시내용의 활성 제제의 저장소 형태는, 예를 들어, 활성 제제 및 다공성 또는 비-다공성 물질, 예컨대 중합체를 포함하는 이식가능한 조성물일 수 있고, 여기서 활성 제제는 물질 및/또는 비-다공성 물질의 분해에 의해 캡슐화되거나 이들 전반에 걸쳐 확산된다. 저장소는 그 다음 대상체의 바디 내에서 원하는 자리에 이식되고 활성 제제는 예정된 속도로 이식물로부터 방출된다.

[0293] 활성 제제를 포함하는 약학적 조성물은 특정 양태에서 *생체내* 방출 프로파일의 임의의 유형을 갖도록 변형된다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 즉시 방출, 제어된 방출, 점진된 방출, 확장된 방출, 지연된 방출, 또는 2상성 방출 제형이다. 제어된 방출을 위한 펩타이드의 제형화 방법은 당업계에서 공지된다. 예를 들어, Qian 등, *J Pharm* 374: 46-52 (2009) 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2008/130158, WO2004/033036; WO2000/032218; 및 WO 1999/040942 참고.

[0294] 본 조성물은, 예를 들어, 미셀 또는 리포솜, 또는 일부 다른 캡슐화된 형태를 추가로 포함할 수 있거나, 확장된 방출 형태로 투여되어 연장된 저장 및/또는 전달 효과를 제공할 수 있다.

[0295] *용도*

[0296] 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 종양 성장을 억제시키는데 유용하다. 특정한 이론에 구속됨 없이, 본원에 제공된 항원-결합 단백질의 억제 작용은 상기 실체가 암의 치료 방법에서 유용하도록 한다.

[0297] 따라서, 대상체에서 종양 성장의 억제 방법 그리고 대상체에서 종양 크기의 감소 방법이 본원에 제공된다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은 대상체에서 종양 성장을 억제시키기에 또는 종양 크기를 감소시키기에 효과적인 양으로 본 개시내용의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 양태에서, 난소 종양, 흑색종 종양, 방광 종양, 또는 자궁내막 종양의 성장은 억제된다. 다양한 양태에서, 난소 종양, 흑색종 종양, 방광 종양, 또는 자궁내막 종양의 크기는 감소된다.

[0298] 본원에 사용된 경우에, 용어 "억제하다" 또는 "감소하다" 및 이로부터 생기는 단어는 100% 또는 완전한 억제 또는 감소가 아닐 수 있다. 오히려, 당업자가 잠재적 이익 또는 치료적 효과를 갖는 것으로 인식하는 억제 또는 감소의 가변하는 정도가 있다. 이와 관련하여, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 임의의 양 또는 수준까지 종양 성장을 억제시킬 수 있거나 종양 크기를 감소시킬 수 있다. 다양한 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 의해 제공된 억제는 적어도 또는 약 10% 억제 (예를 들면, 적어도 또는 약 20% 억제, 적어도 또는 약 30% 억제, 적어도 또는 약 40% 억제, 적어도 또는 약 50% 억제, 적어도 또는 약 60% 억제, 적어도 또는 약 70% 억제, 적어도 또는 약 80% 억제, 적어도 또는 약 90% 억제, 적어도 또는 약 95% 억제, 적어도 또는 약 98% 억제)이다. 다양한 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 의해 제공된 감소는 적어도 또는 약 10% 감소 (예를 들면, 적어도 또는 약 20% 감소, 적어도 또는 약 30% 감소, 적어도 또는 약 40% 감소, 적어도 또는 약 50% 감소, 적어도 또는 약 60% 감소, 적어도 또는 약 70% 감소, 적어도 또는 약 80% 감소, 적어도 또는 약 90% 감소, 적어도 또는 약 95%

감소, 적어도 또는 약 98% 감소)이다.

[0299] 암, 예를 들면, CLDN6-발현 암을 가진 대상체의 치료 방법이 본원에 추가적으로 제공된다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은 대상체에서 암을 치료하기에 효과적인 양으로 본 개시내용의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0300] 본원에서 목적을 위하여, 본원에 개시된 방법의 암은 임의의 암, 예를 들면, 림프계 또는 혈류를 통해서 바디의 다른 부분들까지 확산할 수 있는 비정상이고 제어되지 않은 세포 분열에 의해 야기된 임의의 악성 성장 또는 종양일 수 있다. 암은 일부 양태에서 급성 림프구성 암, 급성 골수성 백혈병, 폐포 횡문근육종, 골암, 뇌암, 유방암, 항문, 항문관, 또는 항문직장의 암, 눈의 암, 간내 담관의 암, 관절의 암, 목, 담낭, 또는 흉막의 암, 코, 비강, 또는 중이의 암, 구강의 암, 외음부의 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성암, 결장암, 식도암, 자궁경부암, 위장 유암종 종양, 호지킨 림프종, 하인두암, 신장암, 후두암, 간암, 폐암, 악성 중피종, 흑색종, 다발성 골수종, 비인두암, 비-호지킨 림프종, 난소암, 췌장암, 복막, 장막, 및 장간막 암, 인두암, 전립선암, 직장암, 신장암 (예를 들면, 신세포 암종 (RCC)), 소장암, 연조직암, 위암, 고환암, 갑상선암, 요관암, 및 방광암으로 이루어지는 군으로부터 선택된 것이다. 특정한 양태에서, 암은 두경부, 난소, 자궁경부, 방광 및 식도 암, 췌장, 위장 암, 위, 유방, 자궁내막 및 결장직장 암, 간세포성 암종, 교모세포종, 방광, 폐 암, 예를 들면, 비-소 세포 폐 암 (NSCLC), 기관지폐포 암종으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 다양한 양태에서, 암은 난소암, 흑색종, 방광 암, 폐 암, 간 암, 자궁내막 암이다. 다양한 양태에서, 암은 CLDN6의 중간 내지 높은 발현을 특징으로 하는 임의의 암이다. 예를 들면, 도 1 내지 도 3 참고. 다양한 양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병, 대형 B-세포 림프종, 위암, 전립선암, 흑색종, 결장암, 직장암, 방광암, 자궁경부암, 간암, 유방암, 신장 투명세포 암종, 두경부암, 육종, 신장 혐색소성 암, 저급 신경교종, 부신피질암, 교모세포종, 신장 유두 세포 암종, 폐 편평 세포 암종, 갑상선암, 폐 선암종, 췌장암, 자궁내막암, 자궁 암육종, 또는 난소암이다. 다양한 양태에서, 암은 난소암, 자궁내막암, 자궁암, 폐암, 위암, 유방암 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC) 암, 자궁경부암, 및 방광으로부터 선택된다..

[0301] 본원에 사용된 경우에, 용어 "치료하다" 뿐만 아니라 이에 관련된 단어는 반드시 100% 또는 완전한 치료를 암시하지 않는다. 오히려, 당업자가 잠재적 이익 또는 치료적 효과를 갖는 것으로서 인식하는 치료의 가변하는 정도가 있다. 이와 관련하여, 본 개시내용의 암의 치료 방법은 치료의 임의의 양 또는 임의의 수준을 제공할 수 있다. 게다가, 본 개시내용의 방법에 의해 제공된 치료는 치료중인 암의 1개 이상 병태 또는 증상 또는 징후의 치료를 포함할 수 있다. 또한, 본 개시내용의 방법에 의해 제공된 치료는 암의 진행 둔화를 포괄할 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 암에 대한 T 세포 활동성 또는 면역 반응 증진시킴, 종양 또는 암 성장 감소시킴, 종양 세포의 전이 감소시킴, 종양 또는 암 세포의 세포사 증가시킴, 및 기타 등등의 덕분에 암을 치료할 수 있다. 다양한 양태에서, 상기 방법은 암의 발병 또는 재발을 적어도 1 일, 2 일, 4 일, 6 일, 8 일, 10 일, 15 일, 30 일, 2 개 개월, 3 개월, 4 개월, 6 개월, 1 년, 2 년, 3 년, 4 년 또는 그 이상 지연시키는 방식으로 치료한다. 다양한 양태에서, 상기 방법은 대상체의 생존을 증가시키는 방식으로 치료한다.

[0302] 본 개시내용의 항원 결합 단백질은 샘플에서 CLDN6을 검출하는데 또는 CLDN6-양성 암을 진단하는데 또한 사용될 수 있다. 그러므로, 본 개시내용은 샘플에서 클라우딘6 (CLDN6)의 검출 방법을 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은, 본원에 기재된 경우에, 샘플을 항원-결합 단백질, 컨쥬게이트, 또는 융합 단백질과 접촉시키는 단계, 그리고 CLDN6에 결합된 항원-결합 단백질, 컨쥬게이트 또는 융합 단백질을 포함하는 면역복합체에 대하여 검정하는 단계를 포함한다. 본 개시내용은 대상체에서 클라우딘6 (CLDN6)-양성 암의 진단 방법을 또한 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은, 본원에 기재된 경우에, 대상체로부터 수득된 세포 또는 조직을 포함하는 생물학적 샘플을 항원-결합 단백질, 컨쥬게이트, 또는 융합 단백질과 접촉시키는 단계, 그리고 CLDN6에 결합된 항원-결합 단백질, 컨쥬게이트 또는 융합 단백질을 포함하는 면역복합체에 대하여 검정하는 단계를 포함한다.

[0303] *대상체*

[0304] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 대상체는, 비제한적으로, 설치목의 포유동물, 예컨대 마우스 및 햄스터, 그리고 토끼목의 포유동물, 예컨대 토끼를 포함하는, 포유동물, 고양잇과 (고양이) 및 갯과 (개)를 포함하는, 식육목 출신 포유동물, 소과 (소) 및 돼지과 (돼지)를 포함하는, 우제목 출신 포유동물 또는 말과 (말)를 포함하는, 퍼소닥틸라목의 포유동물이다. 일부 양태에서, 포유동물은 영장류, 세보이드, 시모이드목 (원숭이) 또는 유인원목 (인간 및 유인원)의 포유동물이다. 일부 양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0305] *키트*

[0306] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 키트로 제공된다. 다양한 양태에서, 키트는 항원-결합 단백질(들)을 단위 용량으로서 포함한다. 본원에서 목적을 위하여 "단위 용량"은 적당한 담체에서 분산된 별개 양을 지칭한다. 다양한 양태에서, 단위 용량은 원하는 효과, 예를 들면, 종양 성장의 억제, 종양 크기의 감소, 암의 치료가 있는 대상체를 제공하는데 충분한 양이다. 따라서, 단위 용량으로 임의로 제공된 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 다양한 양태에서, 키트는 몇몇 단위 용량, 예를 들면, 주 또는 월 공급의 단위 용량을 포함하고, 임의로, 각각은 개별적으로 패키징되거나 달리 다른 단위 용량으로부터 분리된다. 일부 구현예에서, 키트/단위 용량의 구성요소는 환자에게 투여를 위한 지침과 패키징된다. 일부 구현예에서, 키트는 환자에게 투여를 위한 1개 이상 장치, 예를 들면, 바늘 및 주사기, 그리고 기타 등등을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 항원-결합 단백질을 포함하는 컨쥬게이트, 또는 항원-결합 단백질을 포함하는 다량체 또는 이량체는 바로 사용할 수 있는 형태, 예를 들면, 주사기, 정맥 백, 등으로 사전-패키징된다. 일부 양태에서, 키트는, 본원에 기재된 것들의 임의의 것을 포함하는, 다른 치료적 또는 진단적 제제 또는 약학적으로 허용가능한 담체 (예를 들면, 용매, 완충액, 희석제, 등)을 추가로 포함한다. 특정한 양태에서, 키트는, 제제, 예를 들면, 화학요법 또는 방서산요법에서 사용된, 치료적 제제와 함께, 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 포함한다.

[0307] *다양한 구현예*

[0308] 본 개시내용의 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 인간 클라우딘6 (CLDN6) 단백질 (서열번호: 200)에 결합하고, 여기서 (a) 항원-결합 단백질은 CLDN6의 세포외 도메인 (ECD)의 세포외 루프 2 (EL2)에 결합하고 CLDN6의 ECD의 세포외 루프 1 (EL1)에 결합하지 않거나; 또는 (b) 클라우딘3 (CLDN3), 클라우딘4 (CLDN4), 및 클라우딘9 (CLDN9)의 어느 것에 결합하지 않고 약 1200 nM 미만을 가진 OVCA429 세포에 의해 내생적으로 발현된 CLDN6에 참조 항체의 결합을 억제시키거나; (c) 이들의 조합이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL (서열번호: 2)의 아미노산 서열 내에서 에피토프에 결합하거나, CLDN6의 TAHAIIRDFYNPL (서열번호: 3) 또는 LVAEAQKREL (서열번호: 4)의 아미노산 서열에 결합한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 클라우딘3 (CLDN3), 클라우딘4 (CLDN4), 및 클라우딘9 (CLDN9) 중 임의의 1개 이상에 결합하지 않는다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 CLDN3에 결합하지 않는다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 CLDN6, CLDN4, 및 CLDN9에 결합하지만, CLDN3에 결합하지 않는다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 CLDN6 및 CLDN4에 결합하지만 CLDN3 또는 CLDN9에 결합하지 않는다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 CLDN6 및 CLDN9에 결합하지만 CLDN3 또는 CLDN4에 결합하지 않는다.

[0309] 다양한 사례에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 약 1200 nM 미만을 가진 OVCA429 세포에 의해 내생적으로 발현된 CLDN6에 참조 항체의 결합을 억제시키고 참조 항체는 서열번호: 181의 경쇄 가변 서열 및 서열번호: 182의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호: 185의 경쇄 가변 서열 및 서열번호: 186의 중쇄 가변 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 약 1000 nM 미만 또는 750 nM 미만 (예를 들면, 약 500 nM 미만, 약 250 nM 미만, 아오부트 100 nM 미만)을 가진 OVCA429 세포에 의해 내생적으로 발현된 CLDN6에 참조 항체의 결합을 억제시키고 참조 항체는 서열번호: 181의 경쇄 가변 서열 및 서열번호: 182의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호: 185의 경쇄 가변 서열 및 서열번호: 186의 중쇄 가변 서열을 포함한다.

[0310] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 (a) 표 A 또는 A1에서 제시된 중쇄 CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호: 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 452, 455, 461, 465, 및 472로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (b) 표 A 또는 A1에서 제시된 중쇄 CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 86, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 475, 456, 462, 466, 468, 및 473으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (c) 표 A 또는 A1에서 제시된 중쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 453, 457, 463, 467, 469, 및 474로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (d) 표 A 또는 A1에서 제시된 경쇄 CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호: 8, 14, 20, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 449, 476, 458, 464, 및 470으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체

서열; (e) 표 A 또는 A1에서 제시된 경쇄 CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 450, 477, 459, 및 471로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (f) 표 A 또는 A1에서 제시된 경쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 451, 454, 및 460으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (g) (a) 내지 (f) 중 임의의 2개 이상의 조합을 포함한다.

[0311] 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 표 A 또는 A1에서 제시된 경쇄 CDR1 아미노산 서열, 경쇄 CDR2 아미노산 서열, 및 경쇄 CDR3 아미노산 서열 그리고 표 A 또는 A1에서 제시된 중쇄 CDR 아미노산 서열 중 1개 또는 2개를 포함한다. 일부 사례에서, 항원-결합 단백질은 표 A 또는 A1에서 제시된 중쇄 CDR1 아미노산 서열, 중쇄 CDR2 아미노산 서열, 및 중쇄 CDR3 아미노산 서열 그리고 표 A 또는 A1에서 제시된 경쇄 CDR 아미노산 서열 중 1개 또는 2개를 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호: 74-79; (b) 서열번호: 50-55; (c) 서열번호: 122-127; (d) 서열번호: 26-31; (e) 서열번호: 128-133; (f) 서열번호: 38-43; (g) 서열번호: 62-67; (h) 서열번호: 80-85; (i) 서열번호: 44-49; (j) 서열번호: 86-91; (k) 서열번호: 104-109; (l) 서열번호: 56-61; (m) 서열번호: 32-37; (n) 서열번호: 110-115; (o) 서열번호: 98-103; (p) 서열번호: 92-97; (q) 서열번호: 116-121; (r) 서열번호: 8-13; (t) 서열번호: 68-73; (u) 서열번호: 14-19; (v) 서열번호: 20-25, (v) 서열번호: 449-453 및 475; (w) 서열번호: 476-477, 454-457, (x) 서열번호: 458-463; (y) 서열번호: 57, 58, 464-467; (z) 서열번호: 68-71 및 468-469; 및 (aa) 서열번호: 112, 및 470-474로 이루어지는 군으로부터 선택된 6개 CDR 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 양태에서, 의 항원-결합 단백질은 (a) 표 B에서 에서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 서열번호: 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 및 175로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (b) 표 B에서 에서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 서열번호: 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 및 176으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% (예를 들면, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 양쪽 (a) 및 (b)를 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호: 156 및 157; (b) 서열번호: 148 및 149; (c) 서열번호: 172 및 173; (d) 서열번호: 140 및 141; (e) 서열번호: 174 및 175; (f) 서열번호: 144 및 145; (g) 서열번호: 152 및 153; (h) 서열번호: 158 및 159; (i) 서열번호: 146 및 147; (j) 서열번호: 160 및 161; (k) 서열번호: 166 및 167; (l) 서열번호: 150 및 151; (m) 서열번호: 142 및 143; (n) 서열번호: 168 및 169; (o) 서열번호: 164 및 165; (p) 서열번호: 162 및 163; (q) 서열번호: 170 및 171; (r) 서열번호: 134 및 135; (s) 서열번호: 154 및 155; (t) 서열번호: 136 및 137; 및 (u) 서열번호: 138 및 139로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열의 쌍을 포함한다.

[0312] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은 (a) 표 B1 또는 C에서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 서열번호: 376-379, 384-387, 391-396, 403-408, 412, 413, 416-419, 422-427, 478, 480, 482, 484, 486, 및 488로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 90%, 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (b) 표 B1 또는 C에서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 서열번호: 380-383, 388-390, 397-402, 409-411, 414, 415, 420, 421, 및 479, 481, 483, 485, 487, 및 489로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 90%, 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (c) 양쪽 (a) 및 (b)를 포함한다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 표 D에서 열거된 아미노산 서열의 쌍을 포함한다.

[0313] 본 개시내용은 (A) YTFTXYT, 여기서 X는 T, V, D, 또는 S임 (서열번호: 452)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, YTFTTYT (서열번호: 11)의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR1; (B) IXPSSGYT, 여기서 X는 Q, S, A, 또는 N임 (서열번호: 475)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, INPSSGYT (서열번호: 12)의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR2; (C) AXGDYYVAY, 여기서 X는 N, Q, H, 또는 D임 (서열번호: 453)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, ANGDYYVAY (서열번호:13)의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR3; (D) SSVSSXY, 여기서 X는 T, V, F, 또는 D임 (서열번호: 449)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, SSVSSTY (서열번호: 8)의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR1; (E) XTX, 여기서 위치 1에 X는 S, T, Q, 또는 A이고 위치 3에 X는 S, T, D, 또는 Q임 (서열번호:

450)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, STS (서열번호: 9)의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR2; 및 (F) HXYXRSPLT, 여기서 위치 2에 X는 Q, H, 또는 S이고 위치 4에 X는 H, Y, Q, 또는 S임 (서열번호: 451)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, HQYHRSPLT (서열번호: 10)의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR3을 포함하는 항원-결합 단백질을 제공한다.

[0314] (A) FTFSXYX, 여기서 위치 5에 X는 N, S, R, Q, 또는 A이고 위치 7에 X는 W, H, Y, F임 (서열번호: 455)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, FTFSNYW (서열번호: 23)의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR1; (B) IRLKXDXYAT, 여기서 위치 5에 X는 S, N, A, 또는 T이고 위치 7에 X는 Q, S, A, N임 (서열번호: 456)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, IRLKSDNYAT (서열번호: 24)의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR2; (C) XDGPPSGX, 여기서 위치 1에 X는 N, D, 또는 T이고 위치 8에 X는 S, T, A, C, 또는 Y임 (서열번호: 457)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, NDGPPSGC (서열번호: 25)의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR3; (D) EXIYSY, 여기서 X는 Q, S, A, D, 또는 N임 (서열번호: 476)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, ENIYSY (서열번호: 20)의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR1; (E) XAK, 여기서 위치 1에 X는 Q, S, A, D, 또는 N임 (서열번호: 477)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, NAK (서열번호: 21)의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR2; 및 (F) QXHYXVPWT, 여기서 위치 2에 X는 H, Q, S, 또는 T이고 위치 5에 X는 T, S, N, 또는 G임 (서열번호: 454)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, QHHYTVPWT (서열번호: 22)의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR3을 포함하는 항원-결합 단백질.

[0315] (A) YTXTXYT, 여기서 위치 3에 X는 F, Y, S, 또는 T이고 위치 5에 X는 S, T, Y, 또는 D (서열번호: 461)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, YTFTSYT (서열번호: 29)의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR1; (B) IXPSSXYT, 여기서 위치 2에 X는 Q, S, A, 또는 N이고 위치 6에 X는 T, S, V, D, 또는 G임 (서열번호: 462)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, INPSSTYT (서열번호: 30)의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR2; (C) XRGEXGGFAY, 여기서 위치 1에 X는 S, A, T, 또는 V이고 위치 5에 X는 L, V, 또는 F임 (서열번호: 463)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, SRGELGGFAY (서열번호: 31)의 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR3; (D) QSLVHSXGXTY, 여기서 위치 7에 X는 D, N, E, Q, S, 또는 A이고 위치 9에 X는 Q, S, A, D, 또는 N임 (서열번호: 458)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, QSLVHSDGNTY (서열번호: 26)의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR1; (E) XVX, 여기서 위치 1에 X는 K, Q, 또는 R이고 위치 3에 X는 S, T, 또는 V임 (서열번호: 459)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, KVS (서열번호: 27)의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR2; 및 (F) SXXTHVPYT, 여기서 위치 2에 X는 Q, H, 또는 T이고 위치 3에 X는 S, G, T, 또는 D임 (서열번호: 460)의 아미노산 서열을 포함하는, 임의로, SQSTHVPYT (서열번호: 28)의 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR3을 포함하는 항원-결합 단백질.

[0316] 다양한 구현예에서, 항원-결합 단백질은

[0317] (a) 서열번호: 504 또는 서열번호: 507의 중쇄 CDR1 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

[0318] (b) 서열번호: 505 또는 서열번호: 508의 중쇄 CDR2 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

[0319] (c) 서열번호: 506 또는 서열번호: 509의 중쇄 CDR3 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

[0320] (d) 서열번호: 449 또는 서열번호: 476의 경쇄 CDR1 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

[0321] (e) 서열번호: 450 또는 서열번호: 477의 경쇄 CDR2 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

[0322] (f) 서열번호: 451 또는 서열번호: 454의 경쇄 CDR3 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

[0323] (g) (a) 내지 (f) 중 임의의 2개 이상의 조합

[0324] 을 포함한다.

[0325] 임의로, 변이체 서열은 적어도 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90% 또는 적어도 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는다.

[0326] 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 449의 경쇄 CDR1 아미노산 서열, 경쇄 CDR2 아미노산 서열 또

는 서열번호: 450, 및 경쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 451 그리고 서열번호: 504의 중쇄 CDR1 아미노산 서열, 중쇄 CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 505, 및 중쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 506의 1개 또는 2개를 포함한다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 서열번호: 476의 경쇄 CDR1 아미노산 서열, 경쇄 CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 477, 및 경쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 454 그리고 서열번호: 507의 중쇄 CDR1 아미노산 서열, 중쇄 CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호: 508, 및 중쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호: 509의 1개 또는 2개를 포함한다. 임의로, 의 항원-결합 단백질은 서열번호: 449-451 및 504-506; 및 서열번호: 476, 477, 454 및 507-509로 이루어지는 군으로부터 선택된 6개 CDR 아미노산 서열을 포함한다.

[0327] 예시적 양태에서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호: 490-503 중 어느 1개의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 도 22내 S1-S12로서 표지화된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (b) 서열번호: 380-383, 388-390, 479, 및 481 중 어느 1개의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 도 22내 S1-S12로서 표지화된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (c) 양쪽 (a) 및 (b)를 포함한다. 일부 양태에서, 변이체 서열은 적어도 약 80% 또는 적어도 약 85% 서열 동일성을 갖거나, 변이체 서열은 적어도 약 90% 또는 적어도 약 95% 서열 동일성을 갖는다.

[0328] 예시적 사례에서, 항원-결합 단백질은 아미노산 서열:

[0329] 서열번호: 389 및 490;

[0330] 서열번호: 389 및 491;

[0331] 서열번호: 389 및 492;

[0332] 서열번호: 389 및 493;

[0333] 서열번호: 389 및 494;

[0334] 서열번호: 389 및 495;

[0335] 서열번호: 383 및 496;

[0336] 서열번호: 383 및 497;

[0337] 서열번호: 383 및 498;

[0338] 서열번호: 383 및 499;

[0339] 서열번호: 383 및 500;

[0340] 서열번호: 383 및 501;

[0341] 서열번호: 383 및 503;

[0342] 서열번호: 389 및 502;

[0343] 도 22내 S1로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S1로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0344] 도 22내 S2로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S2로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0345] 도 22내 S3으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S3으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0346] 도 22내 S4로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S4로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0347] 도 22내 S5로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S5로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0348] 도 22내 S6으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S6으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0349] 도 22내 S7로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S7로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0350] 도 22내 S78로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S8로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0351] 도 22내 S89로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S9로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0352] 도 22내 S910으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S10으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0353] 도 22내 S11로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S11로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; 또는

[0354] 도 22내 S12로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S12로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열

[0355] 의 쌍을 포함한다.

[0356] 일부 양태에서, 항원-결합 단백질은 항체, 예를 들면, 단클론성 항체이다. 다양한 양태에서, 항체는 IgG이다. 임의로, 항원-결합 단백질은 연한천 3D 증식 검정에서 적어도 약 50% 콜로니 성장을 억제시키거나, 인간 암 세포로 주사된 이종이식편 마우스에서 종양 성장을 억제시키거나, 난소 암 세포, 흑색종 암 세포, 방광 암 세포, 또는 자궁내막 암 세포로 주사된 이종이식편 마우스에서 종양 성장을 억제시키거나, 난소 암 세포, 방광 암 세포, 또는 자궁내막 암 세포로 주사된 이종이식편 마우스에서 적어도 50% 종양 성장을 억제시킨다.

[0357] 따라서, 다양한 구현예, 본 개시내용은

[0358] (a) 서열번호: 504 또는 서열번호: 507의 중쇄 CDR1 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

[0359] (b) 서열번호: 505 또는 서열번호: 508의 중쇄 CDR2 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

[0360] (c) 서열번호: 506 또는 서열번호: 509의 중쇄 CDR3 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

[0361] (d) 서열번호: 449 또는 서열번호: 476의 경쇄 CDR1 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

[0362] (e) 서열번호: 450 또는 서열번호: 477의 경쇄 CDR2 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열;

[0363] (f) 서열번호: 451 또는 서열번호: 454의 경쇄 CDR3 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는

[0364] (g) (a) 내지 (f) 중 임의의 2개 이상의 조합

[0365] 을 포함하는 항원-결합 단백질을 제공한다.

[0366] 서열번호: 449-451 및 504-506; 그리고 서열번호: 476, 477, 454 및 507-509로 이루어지는 군으로부터 선택된 6개 CDR 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질이 또한 제공된다.

[0367] 본 개시내용은

[0368] (a) 서열번호: 490-503 중 어느 1개의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 도 22내 S1-S12로서 표지화된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는

[0369] (b) 서열번호: 380-383, 388-390, 479, 및 481 중 어느 1개의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 도 22내 S1-S12로서 표지화된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는

[0370] (c) 양쪽 (a) 및 (b)

[0371] 를 포함하는 항원-결합 단백질을 제공한다.

[0372] 다양한 양태에서, 변이체 서열은 적어도 약 85% 서열 동일성 또는 약 90% 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는다.

[0373] 본 개시내용은

[0374] 서열번호: 389 및 490;

[0375] 서열번호: 389 및 491;

[0376] 서열번호: 389 및 492;

[0377] 서열번호: 389 및 493;

[0378] 서열번호: 389 및 494;

[0379] 서열번호: 389 및 495;

[0380] 서열번호: 383 및 496;

[0381] 서열번호: 383 및 497;

[0382] 서열번호: 383 및 498;

[0383] 서열번호: 383 및 499;

[0384] 서열번호: 383 및 500;

[0385] 서열번호: 383 및 501;

[0386] 서열번호: 383 및 503;

[0387] 서열번호: 389 및 502;

[0388] 도 22내 S1로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S1로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0389] 도 22내 S2로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S2로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0390] 도 22내 S3으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S3으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0391] 도 22내 S4로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S4로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0392] 도 22내 S5로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S5로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0393] 도 22내 S6으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S6으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0394] 도 22내 S7로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S7로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0395] 도 22내 S78로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S8로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0396] 도 22내 S89로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S9로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0397] 도 22내 S910으로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S10으로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열;

[0398] 도 22내 S11로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S11로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열; 또는

[0399] 도 22내 S12로서 표지화된 중쇄 가변 영역 서열 및 도 22내 S12로서 표지화된 경쇄 가변 영역 서열

[0400] 로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노산 서열의 쌍을 포함하는 항원-결합 단백질을 또한 제공한다.

[0401] (a) 서열번호: 510 또는 513으로서 또는 도 23 또는 도 25에서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는

[0402] (b) 서열번호: 511 또는 512로서 또는 도 24 또는 도 26에서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 또는 2개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는

[0403] (c) 양쪽 (a) 및 (b)

[0404] 를 포함하는 항원-결합 단백질이 본원에 제공된다.

[0405] 본 개시내용은 아미노산 서열의 쌍을 포함하는 항원-결합 단백질을 또한 제공하되 여기서 상기 쌍은

[0406] (a) 서열번호: 510으로서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 511로서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 내지 5개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 임의로, 여기서 상이한 상기 1개 내지 5개 아미노산은 중쇄에 대하여 도 23 또는 경쇄에 대하여 도 24에서 도시된 경우임, 또는

[0407] (b) 서열번호: 513으로서 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열번호: 512로서 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열, 또는 단 1개 내지 5개 아미노산만큼 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 임의로, 여기서 상이한 상기 1개 내지 5개 아미노산은 중쇄에 대하여 도 25 또는 경쇄에 대하여 도 26에서 도시된 경우임

[0408] 을 포함한다.

[0409] 다양한 양태에서, 현재 개시된 항원-결합 단백질은 아푸코실화된 글리칸을 포함하는 Fc 폴리펩타이드를 포함한다.

[0410] 다양한 양태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 항체, 예를 들면, 단클론성 항체이다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 IgG이다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 연한천 3D 증식 검정에서 적어도 약 50% 콜로니 성장을 억제시키거나 인간 암 세포로 주사된 이종이식편 마우스에서 종양 성장을 억제시킨다. 다양한 양태에서, 항원-결합 단백질은 난소 암 세포, 흑색종 암 세포, 방광 암 세포, 또는 자궁내막 암 세포로 주사된 이종이식편 마우스에서 종양 성장을 억제시킨다. 다양한 사례에서, 항원-결합 단백질은 난소 암 세포, 방광 암 세포, 또는 자궁내막 암 세포로 주사된 이종이식편 마우스에서 종양 성장을 적어도 50% 억제시킨다.

[0411] 본 개시내용은 본원에 기재된 항원-결합 단백질 및 이종성 모이어티를 포함하는 컨쥬게이트를 제공한다. 예시적 양태에서, 컨쥬게이트는 세포독성적 제제 또는 화학치료제, 예컨대, 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 것들을 포함한다. 화학치료제는 다양한 양태에서 튜불린 중합을 차단시킴으로써 세포 분열을 억제시키는 항-유사분열성 제제이다. 일부 사례에서, 항-유사분열성 제제는 아우리스타틴, 임의로 MMAE이다.

[0412] 본 개시내용은 본원에 기재된 항원-결합 단백질을 포함하는 융합 단백질을 또한 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 항원 결합 단백질, 컨쥬게이트, 또는 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 추가로 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 항원 결합 단백질, 컨쥬게이트, 또는 융합 단백질을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 추가적으로 제공한다.

[0413] 본 개시내용은, (i) 본 개시내용의 숙주 세포를 세포 배양 배지에서 배양시키는 단계로서, 숙주 세포가 이전의 청구항들 중 어느 1개의 항원 결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 단계, 그리고 (ii) 항원-결합 단백질을 세포 배양 배지로부터 수확하는 단계를 포함하는, 클라우딘6 (CLDN6) 단백질에 결합하는 항원-결합 단백질의 생산 방법을 제공한다. 또한, (i) 본 개시내용의 숙주 세포를 세포 배양 배지에서 배양시키는 단계로서, 숙주 세포가 본 개시내용의 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 단계, 그리고 (ii) 융합 단백질을 세포 배양 배지로부터 수확하는 단계를 포함하는, 클라우딘6 (CLDN6) 단백질에 결합하는 항원-결합 단백질을 포함하는 융합 단백질의 생산 방법이 제공된다.

[0414] 본 개시내용은 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 컨쥬게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 이들의 조합, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 조합시키는 단계를 포함하는 약학적 조성물의 생산 방법을 게다가 제공한다. 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 컨쥬게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 이들의 조합, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 또한 제공된다.

[0415] 암을 치료하는데 효과적인 양으로 본원에 기재된 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CLDN6-발현 암을 가진 대상체의 치료 방법이 본원에 제공된다. 종양 성장을 억제시키는데 효과적인 양으로 본원에 기재된 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 성장의 억제 방법이 또한 제공된다. 본 개시내용은 종양 크기를 감소시키는데 효과적인 양으로 본원에 기재된 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 크기의 감소 방법을 제공한다. 암의 재발을 예방하는데 효과적인 양으로 본원에 기재된 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암의 재발의 예방 방법이 추가로 제공된다.

[0416] 본 개시내용은 샘플을 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 컨쥬게이트, 또는 융합 단백질과 접촉시키는 단계, 그리고 CLDN6에 결합된 항원-결합 단백질, 컨쥬게이트 또는 융합 단백질을 포함하는 면역복합체에 대하여 검정하는 단계를 포함하는, 샘플에서 클라우딘6 (CLDN6)의 검출 방법을 제공한다. 대상체로부터 수득된 세포 또는 조직을 포함하는 생물학적 샘플을 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 컨쥬게이트, 또는 융합 단백질과 접촉시키는 단계, 그리고 CLDN6에 결합된 항원-결합 단백질, 컨쥬게이트 또는 융합 단백질을 포함하는 면역복합체에 대하여 검정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 클라우딘6 (CLDN6)-양성 암의 진단 방법이 본원에 또한 제공된다.

[0417] 본 개시내용은 CLDN6의 낮은 과-발현자인 것으로 진단된 대상체에서 암의 치료 방법을 또한 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은 암의 재발을 예방하는데 효과적인 양으로 현재 개시된 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 투여하기는 종양 세포에서 세포사멸을 유도하고, 임의로, 투여하기는 CLDN6을 발현시키는 세포에서 세포사멸을 유도한다. 다양한 양태에서, 대상체는 종양을 갖고 상기 종양은 4개

그룹: 높은 발현자, 중간 발현자, 낮은 발현자, 및 비-발현자 중 1개로 절반-정량적으로 카테고리화된다. 다양한 사례에서, 높은 발현자는 12 로그 초과 단편/백만 킬로베이스 (Fragments Per Kilobase Million; FPKM) CLDN6 RNA로서 정의되고, 여기서 CLDN6 RNA는 RNASeq에 의해 측정되거나, CLDN6 단백질 수준은 면역조직화학 (IHC)에 의해 측정된 경우에 3+ 초과이다. 다양한 사례에서, 중간 발현자는 10 로그 초과 FPKM CLDN6 RNA로서 정의되고, 여기서 CLDN6 RNA는 RNASeq에 의해 측정되거나, CLDN6 단백질 수준은 IHC에 의해 측정된 경우에 2+ 초과이다. 다양한 사례에서, 낮은 발현자는 6 로그 초과 FPKM CLDN6 RNA로서 정의되고, 여기서 CLDN6 RNA는 RNASeq에 의해 측정되거나, CLDN6 단백질 수준은 IHC에 의해 측정된 경우에 1+ 초과이다. 다양한 사례에서, 비-발현자는 6 로그보다 미만 FPKM CLDN6 RNA로서 정의되고, 여기서 CLDN6 RNA는 RNASeq에 의해 측정되거나, CLDN6 단백질 수준은 IHC 검출 한계 아래이다. 다양한 양태에서, 상기 종양을 갖는 대상체는 CLDN6의 높은 발현자, 중간 발현자, 낮은 발현자, 또는 비-발현자로서 마찬가지로 기재된다.

[0418] 하기 실시예는 그저 본 개시내용을 예시하기 위해 그리고 어떠한 식으로든 이의 범위를 제한하지 않기 위해 주어진다.

[0419] **실시예**

[0420] **실시예 1**

[0421] 본 실시예는 상이한 세포 및 조직 공급원에서 CLDN6 RNA 수준의 분석을 입증한다.

[0422] 상이한 공급원 물질에서 CLDN6의 발현에 대하여 기준선을 확립하기 위해, Translational Oncology Research laboratory (TORL)에 의해 창출된 환자 샘플, 정상 조직 및 세포주에서 CLDN6 발현의 발현 수준은 검정되었다.

[0423] 환자 샘플에서 CLDN6 RNA의 수준은 National Cancer Institute (NCI)에 의해 관리된 The Cancer Genome Atlas (TCGA) 데이터베이스에 들어있는 정보를 사용하여 측정되었다. 정상 조직에서 CLDN6 수준은 Common Fund에 의해 유지된 Genotype-Tissue Expression (GTEX) 데이터베이스에서 정보를 사용하여 측정되었다. GTEX 데이터베이스로부터 조직의 분석은 CLDN6이, 다른 조직 중에, 뇌, 뇌하수체, 췌장, 신장, 폐, 갑상선, 및 자궁경부를 포함하는 다양한 부위에서 검출가능함을 보여주었다 (도 1).

[0424] CLDN6 발현 수준은 Agilent 44K 마이크로어레이 (4x44K 에러이 칩, Agilent Technologies, Santa Clara, CA) 및 RNA 시컨싱 (RNA-Seq) 검정을 사용하여 TORL 암 세포주에서 측정되었다. RNASeq는 BGI Americas (Cambridge, MA)에 의해 그들의 "정량화를 위한 RNASeq" 서비스를 사용하여 수행되었다. 도 2 및 도 3에서 도시된 바와 같이, 난소, 두경부, 폐, 및 방광 암 세포는, CLDN6 발현 수준이 유방, 신장, 결장, 육종 및 간 암 세포에서 검출가능하였어도, CLDN6의 최고 수준을 발현시켰다.

[0425] **실시예 2**

[0426] 본 실시예는 CLDN6을 과발현시키도록 조작된 세포의 생산을 입증한다.

[0427] CLDN6을 과발현시키도록 조작된 모델을 발생시켰다. 이들 모델은 실시예 5에서 기재된 CLDN6 항체의 효능을 결정하는데 사용되었다. 간략히, CLDN6을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 CMV 프로모터 및 뇌심근염 바이러스 (EMCV)의 약독화된 내부 리보솜 진입 부위 (IRES)를 갖는 바이시스트로닉 벡터로 조작되었다. IRES는 관심 유전자 (GOI) cDNA (CLDN6)와 푸로마이신 cDNA 사이에 자리잡혔다. 우드척 전사후 조절 요소 (WPRE)는 푸로마이신 cDNA의 하류에 자리잡혔다. 벡터는 GFP 마커 서열 또는 MycDDK 태그를 또한 발현시켰다. GFP를 함유하는 발현 벡터의 서열은 서열번호: 189로서 본원에 제공된다.

[0428] 발현 벡터는 (스크리닝 목적을 위하여) HEK293T 세포 그리고 (면역화를 위하여) NIH3T3 세포에 바이러스적으로 형질도입되었다. 양성으로 형질도입된 세포는 푸로마이신을 함유하는 배지 (1 μg/ml)에서 생존에 근거하여 선택되었다. 양성 세포는 CLDN6 과발현 세포의 안정한, 균일한, 클론성 개체군을 수득하기 위해 아클론화되었다.

[0429] 아클론 CLDN6 발현은 BD Biosciences Accuri™ 유세포 분석기 (San Jose, CA)에서 참조 CLDN6 단클론성 항체 (mAb)를 사용하여 유세포 분석에 의해 확인되었다. 2차 항체 및 컨쥬게이트: Alexa Fluor® 647 Goat 항-마우스 IgG (최소 x-반응성) 항체 (Biolegend, San Diego, CA; Cat#405322)는 아클론에 의해 발현된 CLDN6과 참조 CLDN6 mAb 사이 결합 활동성을 검출하는데 사용되었다.

[0430] CLDN6의 세포성 국소화는 CLDN6-녹색 형광 단백질 (GFP) 융합 단백질을 발현시키는 세포로 Cellavista® 이미징 시스템 (Synentec (Mountain View, CA)을 사용하여 형광 현미경에 의해 결정되었다. 도 4에서 도시된 바와 같이, GFP의 형광은 세포막에서 검출되어, CLDN6이 세포막에 국소화한다는 것을 증명하였다.

[0431] **실시예 3**

[0432] 본 실시예는 참조 및 대조군 항체의 생산을 입증한다.

[0433] 기준 (참조) CLDN6-특이적 항체 및 대조군 항체는 항체 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 ExpiCHO™ 발현 시스템 (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)에 클로닝시켜 재조합성 마우스 IgG2A 키메라 항체를 생산함으로써 만들어졌다. 이들 항체는 실시예 5에서 기재된 새롭게 생성된 CLDN6 특이적 항체와 함께 테스트되었다.

[0434] 간략히, 대조군 및 기준 항체 서열을 함유하는 플라스미드는 제조업체의 프로토콜에 따라 ExpiCHO™ Expression System (카탈로그 번호: A29133, ThermoFisher Scientific, USA)을 사용하여 형질감염되었다. 세포는 키트에서 제공된 배지에서 1 일차에 37℃ 및 8% $CO_2$에서 그리고 그 다음 32℃ 및 5% $CO_2$ 형질감염후에 배양되었다. 항체는 10 분 동안 1,000g 이어서 30 분 동안 5,000g로 원심분리에 의해 ExpiCHO™ 배양 배지를 정화시킴으로써 정제되었다. 상청액은 그 다음 0.45μm 필터 이어서 0.22μm 필터를 사용하여 여과되었다. 후속적으로, 상청액은 제조업체의 프로토콜에 따라 단백질 A/G 수지 (Life Technologies, Carlsbad, CA; 카탈로그# 20424)를 사용하여 친화도 정제 처리되었다. ELISA 정제에 앞서, 배양 배지에서 항체 역가는 로딩된 배지의 양이 수지 결합 능력의 80% 미만 차지되도록 대략 결정되었다. 인큐베이션 후, 수지는 PBS로 세정되었고 Elution Buffer (Life Technologies, 카탈로그# 21004)로 용출되었다. 용출 분획은 Tris Buffer, pH8.0을 첨가함으로써 생리학적 pH로 즉시 조정되었다. 정제된 항체는 후속적으로 PBS 완충액에서 Amicon Ultra-15 Centrifugal Filter Unit (Life Technologies, 카탈로그# UFC900324)를 사용하여 완충액 교환 및 단백질 농축 처리되었다. 항체 농도는 BCA 단백질 검정에 의해 결정되었다. SDS-PAGE 및 쿠마씨-염색은 항체 순도를 테스트하기 위해 실시되었다. 정제된 단백질은 분취되었고 장기 저장을 위하여 -80℃에 저장되었거나 즉시 사용을 위하여 4℃로 유지되었다.

[0435] 항체의 완전성은 비-환원 대 환원 조건 하에서 SDS-PAGE 이어서 쿠마씨 염색에 의해 검증되었고; 비-환원 조건 하에서, 150 kDa 주변에 1개 우세한 대역, 반면에 환원 조건 하에서 2개 대역, 50 kDa 및 25 kDa가 관찰되었다.

[0436] 서열 유사성을 갖는 다른 CLDN 계열 구성원 (도 5), 즉, CLDN3, CLDN4, 및 CLDN9에 특이적인 항체는, 플라스미드에서 함유된 항체 서열이 CLDN3, CLDN4, 또는 CLDN9에 특이적인 항체인 것을 제외하고, 본질적으로 동일한 방식으로 생산되었다.

[0437] **실시예 4**

[0438] 본 실시예는 높은 내생적 CLDN6 발현을 가진 세포주의 특성규명을 입증한다.

[0439] 암 세포주의 패널은 FACS 및 웨스턴 블랏에 의해 CLDN6의 그들의 내생적 발현에 대하여 분석되었다. 간략히, 항체의 표적에의 결합은 CLDN6을 과발현시키는 세포 (예를 들면, 실시예 2에서 기재된, CLDN6을 과발현시키는 HEK293T 세포), 그리고, 실시예 1에서 결정된 경우에, 높은 또는 낮은 수준에서 CLDN6을 내생적으로 발현시키는 세포주를 사용하여 FACS에 의해 검증되었다. CLDN6-발현 세포는 빙상에서 30 분 동안 (실시예 3에서 기재된) 참조 또는 대조군 항체로 인큐베이션되었고, 세정 후, 빙상에서 30 분 동안 Alexa Fluor® 647 컨쥬게이션된 Goat 항-마우스IgG (최소 x-반응성) 항체, Biolegend cat#405322로 인큐베이션되었다. 형광은 BD Biosciences Accuri™ 유세포 분석기 (San Jose, CA)에 의해 판독되었다.

[0440] 웨스턴 블랏은 참조 및 대조군 항체로 니트로셀룰로스에서 실시되었다. 간략히, 세포 용해물로부터 샘플은 단백질 함량을 변성시키기 위해 비등되었다. SDS-PAGE (SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동)은 폴리펩타이드의 길이로 변성된 단백질을 분리시키는데 사용되었다. 분리된 단백질은 그 다음 아크릴아미드 겔에서 니트로셀룰로스 막으로 이송되었다. 2% 소 혈청 알부민 (BSA) 용액은 막을 차단하는데 사용되어, 비-특이적 항체 결합을 최소화시켰다. 막은 참조 또는 대조군 항체로 인큐베이션되었다. 막은 참조 또는 대조군 항체를 인식하는 호스래디쉬 퍼옥사이드 (HRP)-컨쥬게이션된 2차 항체로 염색되었고 2차 항체의 검출은 화학발광을 통해 이루어졌다.

[0441] 과발현된 주는 대조군 및 참조 항체를 검증하는데 사용되었고, 검증되었다면, 대조군 및 참조 항체는 내생적 세포주를 특성규명하는데 사용되었다. CLDN6을 과발현시키는 세포는 이들 검정에서 양성 대조군으로서 포함되었다.

[0442] FACS 검정은, 자궁내막 암 세포주, 방광 암 세포주, 폐 암 세포주, 및 상부 GI 암 세포주 이외에, 4개 난소 암 세포주가 높은 수준으로 표면에서 CLDN6을 발현시킨다는 것을 보여주었다. CLDN6 발현의 높은 수준은 웨스턴 블랏에 의해 또한 검출되었다. 추가의 2개 난소 암 세포주, 추가의 간 암 세포주, 추가의 폐 암 세포주, 및 추가의 상부 GI 암 세포주는, 웨스턴 블랏에 의해 검출된 경우에, 표면에서 중간 수준으로 CLDN6을 발현시키는 것으로 나타났다. 자궁내막 종양 세포 및 방광 종양 세포는 *생체내* 이종이식편으로서 CLDN6의 높은 수준을 또한 발

현시켰다. 테스트된 암 세포주에 의한 CLDN6의 내생적 발현 수준은 표 2에서 요약된다.

[0443] 표 2

| 세포주 명칭 | 일차 조직학 | CLDN6 RNASeq | 그룹 | FACS에 의한 표면 발현 | WB (세포주)에 의한 단백질 발현 | WB (이종이식편)에 의한 단백질 발현 | 종양형성성 Sub Q | 종양형성성 IP (누드) | 종양형성성 IP (SCID) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| OVCA429 | 난소 | 393.99 | 양성 대조군 | ++++ | ++++ | | 무 | 느림 | TBD |
| ARK2 | 자궁내막 | 335.06 | 양성 대조군 | ++++ | ++++ | +++ | 유 | | |
| OAW28 | 난소 | 273.78 | 양성 대조군 | ++++ | ++++ | | 무 | TBD | TBD |
| UMUC-4 | 방광 | 242.93 | 양성 대조군 | ++++ | ++++ | ++ | 유 | 느림 | TBD |
| PEO14 | 난소 | 196.63 | 양성 대조군 | ++++ | +++ | | 무 | TBD | TBD |
| OV177 | 난소 | 195.53 | 양성 대조군 | ++++ | + | | 무 | TBD | TBD |
| H1693 | 폐 | 184.12 | 양성 대조군 | ++++ | +++ | | TBD | | |
| MKN7 | 상부 GI | 118.6 | 양성 대조군 | +++ | ++ | | TBD | | |
| OV-90 | 난소 | 108.23 | 양성 대조군 | ++ | ++ | + | 유 | | |
| HUH-7 | 간 | 93.52 | 양성 대조군 | ++ | + | | 유 | | |
| JHOS-4 | 난소 | 69.3 | 양성 대조군 | ++ | + | | 무 | TBD | TBD |
| H1435 | 폐 | 42.8 | 양성 대조군 | ++ | +/- | | TBD | | |
| NUGC 3 | 상부 GI | 41.11 | 양성 대조군 | ++ | ++ | + | 유 | | |
| RMG-1 | 난소 | 0.63 | 음성 대조군 | - | - | - | 유 | TBD | TBD |
| COLO704 | 난소 | 0.44 | 음성 대조군 | - | - | - | 유 | TBD | TBD |
| MCF-7 | 유방 | 0 | 음성 대조군 | - | - | - | 유 | | |
| LS513 | 결장 | 0 | 음성 대조군 | - | - | - | 유 | | |
| M202 | 흑색종 | 0 | 음성 대조군 | - | - | - | 유 | | |
| M275 | 흑색종 | 0 | 음성 대조군 | - | - | | 유 | | |
| KOC-7C | 난소 | 0 | 음성 대조군 | - | - | - | 유 | 유 | TBD |

[0444]

[0445] **실시예 5**

[0446] 본 실시예는 CLDN6 특이적 항체의 생산에 대하여 마우스의 면역화를 입증한다.

[0447] CLDN6-특이적 항체는 Fred Hutchinson Cancer Research Center의 기법에 따라 3개 상이한 펩타이드 면역원의 혼합물로 Balb/c 및 CD1 마우스를 면역화시킴으로써 생산되었다. 3개 펩타이드는 CLDN6 세포외 도메인에서 제2 루프 (즉, EL2)에 미쳤다. 펩타이드는 EL2의 전장, EL2의 제1 (N-말단) 절반에 미치는 펩타이드, 및 EL2의 제2 (C-말단) 절반에 미치는 펩타이드를 포함한다. 표 3은 3개 펩타이드의 서열을 제공한다.

표 3

| 펩타이드 면역원 | EL2 | 서열번호: |
|---|---|---|
| Ac-CWTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL-아미드 | 전장 EL2 | 2 |
| Ac-CTAHAIIRDFYNPL-아미드 | N-말단 절반 | 3 |
| Ac-LVAEAQKRELGC-아미드 | C-말단 절반 | 4 |

[0448]

[0449] 마우스는 또한 인간 CLDN6-myc-DDK 발현 벡터를 포함하는 플라스미드를 사용하여 전장 CLDN6을 과발현시키는 3T3 세포로 면역화되었다.

[0450] 비장세포는 면역화된 마우스로부터 수확되었고 BTX Electrofusion (BTX, Holliston, MA)에 의해 골수종 주와 융합되어 하이브리도마를 생성하였다. 7680개 일차 하이브리도마 배양물은 생성되었고 384-웰 플레이트에서 배

양되었다. 펩타이드를 결합시키는 항체의 능력은 3개 상이한 펩타이드 표적을 발현시키는 비드를 사용하여 비드 어레이에 의해 사정되었다. 1920개 잠재적 양성 항체는 내생적 및 인공 세포주 모델에 대해 유세포 분석에 의해 추가로 스크리닝된 96 웰 플레이트로 재차 어레이되었다.

[0451] 양성 하이브리도마 상청액은 그 다음 표적 영역에 대한 서열 유사성을 갖는 단백질 (예를 들면, 다른 CLDN 단백질)의 내생적 및 인공 모델에 대해 유세포 분석에 의해 카운터-스크리닝되었다. 2차 스크린 및 카운터스크린으로부터, ~20 CLDN6-스펙픽 항체는 추가의 연구를 위하여 선정되었다. 이들 항체는 아클론화되었고 가변 중쇄 및 경쇄 서열은 결정되었다. 표 B 및 서열 목록 참고.

[0452] CLDN6 항체는 ExpiCHO™ 발현을 사용하여 전장 IgG 항체로서 형식화되었다. 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 pcDNA™3.4-TOPO® 벡터 (카탈로그 번호: A14697, ThermoFisher Scientific, USA)에 근거하여 실험실에서 조작된 항체 발현 벡터로 클론화되었고 (키트 (ExpiCHO™ Expression System, 카탈로그 번호: A29133, ThermoFisher Scientific, USA)에서 제공된 프로토콜에 따름)에 의해 CHO 세포에 형질감염되었다. 항체는 정제되었고 CLDN6에 대한 항체의 세포 표면 결합 그리고 항체 IC50은 CLDN6 항체가 제조업체의 프로토콜을 따라 Alexa Fluor® 647 NHS Ester (숙신이미딜 에스테르), Cat# A20106 (ThermoFisher Scientific)으로 직접적으로 컨쥬게이션된 FACS에 의해 결정되었다. CLDN6 항체는 150,000개 세포 시스템으로 50 μl 부피에서 0.32nM부터 1000 nM까지 (일련의 희석 1:5, 6개 지점) 테스트되었다.

[0453] CLDN6-발현 세포는 FACS 검정에서 사용되어 세포의 표면에서 CLDN6에 결합하는 그리고 다른 CLDN 계열 구성원과 교차-반응하는 CLDN6 항체의 능력을 결정하였다. GFP에 융합된 인간 CLDN6, GFP에 융합된 마우스 CLDN6, CLDN9-GFP, CLDN4-GFP, 또는 CLDN3-GFP, 또는 (CLDN6 없는) GFP 단독을 발현시키도록 조작된 HEK293 T 세포는 CLDN6 발현의 인공 모델로서 사용되었다. ARK2, OVCA429, LS513 및 MCF7 세포는 CLDN6 발현의 내생적 모델뿐만 아니라 CLDN3/4 발현을 위한 모델로서 사용되었다.

[0454] 테스트된 세포의 각 유형에 대하여 그리고 각 mAb에 대하여, 세포는 세포 표면 단백질을 보호하기 위해 (트립신 대신) EDTA에 의해 배양 플라스크의 표면으로부터 탈착되었다. 탈착된 세포는 그 다음 예정된 농도로 빙상에서 암실에 30 분 동안 Alexa Fluor®-표지화된 CLDN6 mAb로 인큐베이션되었다. CLDN6 mAb는 Alexa Fluor® 647 NHS Ester (숙신이미딜 에스테르)로 직접적으로 표지화되었다. 세정 후, 세포는 BD Accuri™ Flow Cytometer C6에 의해 판독되어 채널 FL4H에서 항체-항원 단백질 결합을 검출하였다. 각 항체는 가변된 농도에서 테스트되어 용량-형광 곡선을 확립하였다. 항체의 EC50/IC50 (생물학적 용량-반응 데이터가 플롯팅되고 곡선 유형에 맞춤화되어 EC50/IC50을 주어지도록 하는 온라인 이용가능한 Very Simple IC50 Tool 키트를 사용하여 (생존가능한 단일항 세포에서 게이팅된) FL4H의 값에 근거하여 최대 값 절반이 계산된 항체의 농도. 최대 값은 형광이 최대가 되는 항체의 최저 농도이었다. 항체는 다른 CLDN 단백질 예컨대 CLDN9, CLDN3, 및 CLDN4와 교차-반응하는 그들의 능력에 대하여 또한 스크리닝되었다. 이들 값은 테스트된 항체의 세트 중에 각 항체의 상대 친화도를 결정하는데 사용되었다. 교차-반응성 데이터는 비슷한 방법론을 사용하여, 그러나 CLDN6, CLDN3, CLDN4 및 CLDN9에 대하여 상이한 발현 프로파일을 갖는 세포로 수득되었다.

[0455] 이러한 방식에서 결정된 경우에 상대 친화도 데이터 및 교차-반응성 데이터는 표 4 및 5에서 제시된다.

표 4

| AB# | 순위 | HEK293T-CLDN6-mGFP 인공 CLDN6+ | HEK293T-CLDN6-mGFP 인공 CLDN6+ (마우스) | HEK293T CLDN9-mGFP 인공 CLDN9+ | HEK293T CLDN4-mGFP 인공 CLDN4+ | HEK293T CLDN3-mGFP 인공 CLDN3+ | HEK293T-mGFP 친계 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 109 | 72 | 2765 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 2 | 2 | 182 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 3 | 3 | 604 | 2487 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 4 | 4 | 17 | 5000 | 1860 | 739 | 5000 | 5000 |
| 5 | 5 | 10 | 11 | 25 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 6 | 6 | 1427 | 2222 | 2769 | 26 | 5000 | 5000 |
| 7 | 7 | 579 | 1548 | 1938 | 2088 | 5000 | 5000 |
| 8 | 8 | 1918 | 5000 | 2769 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 9 | 9 | 2671 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 10 | 10 | 2757 | 5000 | 246 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 11 | 11 | 1696.29 | 2375 | 5000 | 2238 | 5000 | 5000 |
| 12 | Neg | 5000 | 5000 | 2468 | 2087 | 5000 | 5000 |
| 13 | Neg | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 14 | Neg | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 16 | Neg | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 17 | Neg | 2,645.95 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 18 | Neg | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 15 | Neg | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 19 | Neg | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 참조 Ab2 | 0 | 122 | 46 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 참조 Ab1 | 0 | 57 | 651 | 2943 | 5000 | 5000 | 5000 |

[0456]

[0457] AB#는 표 A 및 B에서 열거된 AB#에 상응한다.

표 5

| AB# | ARK2 내생적 CLDN6+ | OVCA429 내생적 CLDN6+ | LS513 내생적 CLDN3/4+ | MCF7 내생적 CLDN3/4+ |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 105 | 84 | 5000 | 5000 |
| 2 | 1365 | 912 | 5000 | 5000 |
| 3 | 1653 | 1096 | 5000 | 5000 |
| 4 | 48 | 168 | 730 | 653 |
| 5 | 8 | 5 | 781 | 1485 |
| 6 | 765 | 394 | 133 | 1135 |
| 7 | 353 | 531 | 635 | 979 |
| 8 | 1136 | 1090 | 1126 | 1063 |
| 9 | 1140 | 1165 | 1040 | 5000 |
| 10 | 2143 | 2473 | 1947 | 5000 |
| 11 | 362.81 | 834.65 | 492.567 | 427.031 |
| 12 | 1297 | 2294 | 2266 | 5000 |
| 13 | 1147 | 2287 | 1594 | 5000 |
| 14 | 1304 | 1661 | 1161 | 546 |
| 16 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 17 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 18 | 1,354.80 | 2,435.18 | 5000 | 5000 |
| 15 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 19 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 |
| 참조 Ab2 | 1115 | 1283 | 2222 | 5000 |
| 참조 Ab1 | 162 | 62 | 5000 | 5000 |

[0458]

[0459] AB#는 표 A 및 B에서 열거된 AB#에 상응한다.

[0460] **실시예 6**

[0461] 본 실시예는 키메라 마우스 IgG mAb의 특성규명을 입증한다.

[0462] 연한천 3D 증식 검정 및 이종이식편 결합 검정은 실시예 5에서 기재된 mAb를 추가로 특성규명하기 위해 실시되었다. 간략히, 1x RPMI 배지내 0.6% SeaPlaque 아가로스에서 10,000개 세포를 함유하는 250 μL 최상층 혼합물은 48-웰 플레이트의 각 웰에 대하여 1x RPMI 배지내 0.6% SeaPlaque 아가로스의 고형화된 250uL 최하층의 최상

부에 배치되었다. 1x RPMI 배지를 함유하는 250uL 액체 피더 층은 고형화된 최상층 위에 배치되었다. 연한천 검정의 모두 3개 층은, 1:10 희석하는, 150ng/mL (1uM)에서 시작하고 1.5ng/mL에서 종료하는 트라스투주맙, Cldn6 mAb, 또는 마우스 IgG2a 대조군 있거나 없이 제조되었다. 각 테스트 조건은 이중으로 수행되었다. 세포는 3 주 동안 콜로니를 형성하게 되었고 그 다음 0.05% 중성 레드로 염색되었고, EVOS XL 역광 현미경에서 이미지화되었다. 치료된 대 대조군에서 콜로니 수의 ≥20% 감소가 있는 세포주는 민감성으로 간주되었다.

[0463] 표 6에서 나타난 경우에, 많은 세포주는 지시된 항체로 치료된 경우 콜로니 수의 저하를 나타냈다.

표 6

| | 생체내<br>3D 활동성 |
|---|---|
| 참조 Ab1** | 70% |
| 참조 Ab2** | 50% |
| AB1 | 50% |
| AB2 | 50% |
| AB3 | 50% |
| AB4 | 70% |
| AB5 | 70% |
| AB6 | 70% |
| AB7 | 50% |
| AB8 | 0% |
| AB9 | 0% |
| AB10 | 50% |
| AB11 | 50% |
| AB12 | 0% |
| AB13 | 50% |
| AB14 | 0% |
| AB19 | 50% |
| AB16 | 25% |
| AB17 | 0% |
| AB18 | 0% |
| AB19 | 0% |

[0464]

[0465] *생체내* 결합 연구는 인간 암 세포주로 주사된 이종이식편 마우스에서 실시되었다. 간략히, 인간 암 세포주의 이종이식편 모델은 6주령 CD-1 무흉선 누드 마우스 (Charles River Laboratories)에서 확립되었다. 하기 조건은 각 세포주의 피하 주사를 위하여 따라졌다: 50% 매트리겔 (BD Biosciences)을 모두 가진 ARK2 0.75 × $10^7$, UMUC4 1.0 × $10^7$, OV90 1.0 × $10^7$ 및 M202 0.5 × $10^7$ 세포. 충분한 수의 마우스는 치료 아암당 8마리 마우스를 달성하도록 주사되었다. 종양이 150 내지 300 $mm^3$의 평균 크기에 도달한 경우, 마우스는 치료 그룹으로 랜덤화되었다. 치료를 위하여, 각 치료적 항체 (AB3, AB2, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 참조 Ab 3 (트라스투주맙) 및 비-표적화 IgG2-대조군은 정맥내 꼬리 정맥 (IV) 주사를 위하여 1mg/ml의 작업화 농도로 멸균 염수에서 희석되었다. M202 연구를 위하여, 트라메티닙 (DMSO-용질, MedChem Express)은 제1 주간 주기 동안 5 일 온, 2 일 오프 일정으로 PO에 의해 1.0mg/kg (10% Cremaphor, 10% PEG400)으로 용량화되었고, 이어서 용량화의 남은 2 주 동안 0.5mg/kg으로 감소되었다. 종양 이종이식편은 일주에 3회 캘리퍼스로 측정되었고, $mm^3$로 종양 부피는 높이 × 폭 × 길이를 곱하여서 결정되었다. 마우스는 2-7 주 동안 치료되었다. 연구의 마지막에, 동물은 안락사되었고 종양 조직은 절개되고 분할되어 바이오마커 분석을 위하여 스냅-냉동된 또는 포르말린 고정된 파라핀 포매된 (FFPE) 조직으로서 저장되었다. 모든 동물 작업은 IACUC에 의해 그리고 캘리포니아 대학교 로스앤젤레스 동물 연구 위원회에서 승인된 프로토콜 하에 실시되었다. 데이터는 StudyDirector (San Francisco, CA)로부터 StudyLog 소프트웨어를 사용하여 분석되었다. 결과는 각 그룹에 대하여 평균 부피로서 나타난다. 오차 막대는 평균의 표준 편차 (SE)를 나타낸다.

[0466] 이종이식편 검정의 결과는 도 6 내지 도 10에서 도시된다. 도 6a 및 도 6b에서 도시된 바와 같이, AB2 및 AB3의 각각은, 자궁내막 종양을 보유하는 마우스에서, 대조군 IgG2 항체에 비해, 14 일차에 종양 부피에서 상당한 평균 변화를 야기시켰다. 도 7a 및 도 7b에서 도시된 바와 같이, AB3은, 방광 종양을 보유하는 마우스에서, 대조군 IgG2 항체에 비해, 35 일차에 종양 부피에서 상당한 평균 변화를 야기시켰다. 도 8a 및 도 8b는 AB2 및 AB3의 각각이 난소 종양을 보유하는 마우스에서, 대조군 IgG2 항체에 비해 20 일차에 종양 부피에서 상당한 평균 변화를 야기시켰다는 것을 도시한다. 도 9a 및 도 9b는, 도 9a 및 도 9b에서 사용된 모델이 CLDN6, CLDN3,

CLDN4, 및 CLDN9의 어느 것도 발현시키지 않았고, 그러므로 음성 대조군으로서 사용되었기 때문에, AB3이 CLDN-특이적 방식으로 기능한다는 것을 입증한다. 도 9a 및 도 9b의 데이터는 AB3이 참조 Ab1 및 참조 Ab2보다 덜한 오조준 활동성을 갖는다는 것을 또한 시사한다. 도 10a는 도 6 내지 도 9의 결과를 요약한다. 도 10a에서 도시된 바와 같이, AB3은, 각각이 CLDN6을 발현시키는, 자궁내막, 방광, 및 난소 종양을 보유하는 마우스에서 종양 성장을 상당히 감소시켰지만, CLDN6을 발현시키지 않았던, 흑색종 종양을 보유하는 마우스에서 종양 성장을 감소시키지 않았다 (도 10b). 도 11에서 도시된 바와 같이, 치료 동안 마우스 체중에서 평균 쇄는 실질적으로 변화하지 않았서, 치료의 안전성을 시사하였다.

[0467] 실험의 제2 세트는 인간 난소 암 세포주, OV90의 이종이식편 모델에서 실시되었다. 마우스는 실시예 5에서 기재된 10개 mAb들 중 1개로 또는 대조군 항체 (마우스 IgG2a 항체, 참조 CLDN6 ab)로 또는 PBS 비히클 대조군으로 주사되었다. 그룹 당 8마리 마우스가 있었고 각 동물은 매 4 일 10 mg/kg 항체로 정맥내로 주사되었다. 도 12a 및 도 12b에서 도시된 바와 같이, 실시예 5에서 기재된 몇몇 항체는 난소 종양을 보유하는 마우스에서 종양 부피를 감소시켰다. 테스트된 모든 항체가, 비히클 대조군에 비해, 종양 부피를 감소시켰어도, 최상 수행자 중에는 AB3, AB4, AB7, 및 AB10이 있었다. 도 13에서 도시된 바와 같이, AB3, AB4, AB7, 또는 AB10으로 치료된 동물의 체중은 상당히 변화하지 않아서, 그들의 안전성을 시사하였다.

[0468] **실시예 7**

[0469] 본 실시예는 키메라 마우스 IgG mAb의 추가 특성규명을 입증한다.

[0470] 내재화 정량화 검정은 실시되었다. 간략히, 참조 Ab1, AB3, 또는 AB4 결합에 의해 유발된 CLDN6 단백질 내재화의 연구는 항체 결합 후 내재화되는 공지된 세포 표면 수용체인 편재적으로 발현된 트란스페린 수용체 (TfR)인 양성 대조군으로 수행되었다.

[0471] TfR 및 CLDN6 항체는 Texas Red™-X, 숙신이미딜 에스테르, 혼합된 이성체, cat# T6134 (ThermoFisher Scientific)로 표지화되었다. 세포는 세포를 부착 및 성장시키기 위해 항체 치료 1 일 전 μ-Slide 8 Well 챔버 (Cat# 80826, ibidi Cells In Focus Inc.)에서 씨딩되었다. 세포는 빙상에서 어둠에 30 분 동안 표지화된 항체로 인큐베이션되었다. 그 다음 CLDN6 또는 TfR 표지화된 세포를 함유하는 챔버는 Echo 랩 형광 현미경에 의해 판독되어 내재화 전 이미지를 수집하였다. 챔버는 그 다음 37℃에 40분 동안 인큐베이션되어 내재화 과정을 허용하였고 이미지는 Echo 랩 형광 현미경에 의해 재차 수집되었다. AB3 및 AB4는, 참조 Ab1에 의해 야기된 것과 비교된, CLDN6 내재화의 더 큰 정도를 야기시켰다 (데이터 도시되지 않음).

[0472] **실시예 8**

[0473] 본 실시예는 키메라 마우스 IgG mAb의 추가 특성규명을 입증한다.

[0474] 2차원적 (2D) 증식 검정은 다음과 같이 실시예 5에서 기재된 선택 항체로 실시되었다: 세포는 24-웰 플레이트에서 웰 당 5,000 내지 20,000개 세포로 이중으로 씨딩되었다. 이튿날, 세포는 (트라스투주맙, Cldn6 mAb, 또는 마우스 IgG2A 대조군 중 어느 하나 100 nM에서 시작하는) mAb의 6개 1-5 희석액 그리고 1ng/μL 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)-컨쥬게이션된 항-마우스 2차 (Moradec, LLC)의 고정된 농도로 치료되어 용량 반응 곡선을 생성하였다. 미치료된 세포의 웰은 1 일차, 항체 치료의 날, 그리고 6 일차에서 정량화되어 세포 성장의 범위를 결정하였다. mAb로 치료된 웰은 6 일차에서 정량화되었고 각 치료 조건에서 성장은 미처리된 세포의 성장에 대해 정상화된 퍼센트 비로서 결정되었다. 정량화는 Z1 Particle Counter (Beckman Coulter, Inc)에서 수행되었다.

[0475] 결과는 도 14에서 도시된다. AB2, AB3, AB4 및 AB5는 증식 억제에 최대 효능을 입증하였다. 이들 항체의 각각에 대하여 IC50은 0.1 nM 내지 1 nM이었다. AB7, AB10, AB11, 및 AB15의 각각은, AB2, AB3, AB4, 및 AB5보다 더 적은 정도이어도, 본 검정에서 증식을 억제시키는 능력을 또한 입증하였다.

[0476] **실시예 9**

[0477] 본 실시예는 본 개시내용의 항체의 인간화를 입증한다.

[0478] 표 A에서 열거된 항체의 하위세트는 인간화 분석을 위하여 선택되었다. AB1, AB3, AB4, AB9, AB11, 및 AB18 항체의 중쇄 가변 (VH) 및 경쇄 가변 (VL) 서열은 인간 VH 유전자 및 인간 VL카파 유전자 (IMGT® the international ImMunoGeneTics information system® www.imgt.org; 설립자 및 이사: Marie-Paule Lefranc, Montpellier, France).로부터 공지된 인간 생식계열 서열의 라이브러리에 비교되었고; 사용된 데이터베이스는 IMGT 인간 VH 유전자 (F+ORF, 273 생식계열 서열) 및 IMGT 인간 VL카파 유전자 (F+ORF, 74 생식계열 서열)이었

다. 억셉터 인간 생식계열은 친계 항체에 서열로 가장 가까운 것들로부터 선정되었다.

[0479] 표 7은 각 항체의 각 VH 및 VL에 대하여, 선정된 인간 중쇄 결합 영역 (J 유전자) 그리고 억셉터 서열로서 선정된 인간 생식계열 서열에 관한 정보를 제공한다. 결합 영역 (J 유전자)은 *IMGT® the international ImMunoGeneTics information system®*www.imgt.org *(설립자 및 이사: Marie-Paule Lefranc, Montpellier, France)*에서 컴파일링된 인간 결합 영역 서열로부터 선정되었다.

표 7

| | 인간 HC 생식계열 | 인간 HC 결합 영역 (J 유전자) | 인간 LC 생식계열 | 인간 LC 결합 영역 (J 유전자) |
|---|---|---|---|---|
| AB1 | IGHV1-46(대립유전자 1) | IGHJ4(대립유전자 1) | IGLV1-39(대립유전자 1) | IGKJ2(대립유전자 1) |
| AB3 | IGHV3-23(대립유전자 1) | IGHJ4(대립유전자 1) | IGLV1-39(대립유전자 1) | IGKJ2(대립유전자 1) |
| AB4 | IGHV1-46(대립유전자 1) | IGHJ4(대립유전자 1) | IGLV2-30(대립유전자 1) | IGKJ2(대립유전자 1) |
| AB9 | IGHV1-46(대립유전자 1) | IGHJ4(대립유전자 1) | IGLV1-39(대립유전자 1) | IGKJ2(대립유전자 1) |
| AB11 | IGHV3-48(대립유전자 1) | IGHJ4(대립유전자 1) | IGLV4-1(대립유전자 1) | IGKJ2(대립유전자 1) |
| AB18 | IGHV1-46(대립유전자 1) | IGHJ4(대립유전자 1) | IGLV4-1(대립유전자 1) | IGKJ2(대립유전자 1) |

[0480]

[0481] CDR은 AbM 정의에 따라 정의되었다 (CDR 정의를 비교하는 표에 대하여 Dr. Andrew C. R. Martin의 웹사이트 www.bioinf.org.uk/abs/ 참고).

[0482] 상응하는 친계 뮤린 서열에 대한 인간 생식계열 프레임워크 (즉, VH 및 VL에서 비-CDR 잔기) 위치의 변경은 인간화된 항체의 결합을 최적화시키는데 필요할 수 있다. 인간화된 항체의 버젼을 위한 서열은 서열번호: 376-421로서 제공된다.

[0483] AB1의 경우, HC의 CDR2의 Asn52 (순차적 넘버링) 및 LC에서 CDR2의 Asn54의 각각은 서열 및 배좌에 기반된 탈아미드화에 대하여 잠재성이 낮은 것으로 결정되었다.

[0484] AB3의 경우, HC의 CDR1의 Asn31 (순차적 넘버링), HC의 CDR2의 Asn57, LC의 CDR1의 Asn 28, 및 LC의 CDR2의 Asn50의 각각은 서열 및 배좌에 기반된 탈아미드화에 대하여 잠재성이 낮은 것으로 결정되었다. HC의 CDR1의 Trp33은 용매-노출될 가능성으로서 그리고, 특히 스트레스 조건 하에서, 산화에 대하여 잠재성이 있는 것으로 결정되었다. 용매-노출될 가능성이 있으므로, HC의 CDR3에서 항체를 제조하는 경우 문제성일 수 있는 CDR 내에서 유리 Cys106이 있는 것으로 결정되었다. 이러한 Cys 잔기는 Tyr, Ser 또는 Ala로의 변경에 대하여 권장되었다. 이들 변경된 항체의 결합의 유지는 테스트된다. LC의 CDR2의 Ile53은 용매-노출되는 것으로 결정되었고 비-특이적 결합을 초래할 수 있었다. 이러한 Ile 잔기가 Ser로 변경되는 것이 제안되었다. 이러한 변경된 항체의 결합의 유지는 테스트된다.

[0485] AB4의 경우, HC의 CDR2의 Asn52 (순차적 넘버링) 및 LC의 CDR2의 Asn58의 각각은 서열 및 배좌에 기반된 탈아미드화에 대하여 잠재성이 낮은 것으로 결정되었다. LC의 CDR1에서 서열 DGNT는, (서열 DG에서) 이소아스파르테이트 형성에 대하여 잠재성이 높고 뿐만 아니라 (서열 NT에서) 탈아미드화에 대하여 잠재성이 있는 것으로 결정되었으므로, 문제성으로서 결정되었다. 이러한 서열은 변경을 위하여 권장되었다.

[0486] AB9의 경우, HC의 CDR1내 Asn33 (순차적 넘버링), 및 HC의 CDR2내 Asn52 및 Asn59는 서열 및 배좌에 기반된 탈아미드화에 대하여 잠재성이 낮은 것으로 결정되었다. Asn54는 서열 및 배좌에 기반된 탈아미드화에 대하여 잠재성이 중간인 것으로 결정되었다. HC의 CDR2내 NGG 서열은 탈아미드화 이어서 이소아스파르테이트 형성에 대하여 잠재성이 높은/중간인 것으로 결정되었다. 그래서, 이러한 아미노산 서열이 변경되는 것이 권장되었다. HC의 CDR3내 유리 Cys106은, 용매-노출될 가능성으로서 결정되므로, 항체를 제조하는 경우 문제성일 수 있다. 이러한 Cys 잔기는 Tyr, Ser 또는 Ala로의 변경에 대하여 제안된다. 이들 변경된 항체의 결합의 유지는 테스트된다. HC의 CDR1내 Arg28은 인간 항체에서 종종 발견되지 않는다. 이러한 잔기는 Thr로 변경되고 결합의 유지는 테스트

하였다. AB 9의 경우, LC의 CDR1내 Trp32 (순차적 넘버링)는 용매-노출될 가능성으로서 결정되었고, 특히 스트레스 조건 하에서, 산화를 겪을 수 있었다. 동일한 CDR의 Leu24는 인간 항체에서 종종 발견되지 않는다. 이러한 잔기는 Arg로 변경되고 결합의 유지는 테스트된다.

[0487] AB11의 경우, HC의 CDR2내 Asp54-Ser55 (순차적 넘버링)는 이소아스파르테이트 형성에 대하여 잠재성이 낮은 것으로 결정되었다. LC의 CDR2내 Asn57은 서열 및 배좌에 기반된 탈아미드화에 대하여 잠재성이 낮은 것으로 결정되었다.

[0488] AB18의 경우, HC의 CDR1내 Asn33 및 CDR-H2 Asn50 (순차적 넘버링)은 서열 및 배좌에 기반된 탈아미드화에 대하여 잠재성이 낮은 것으로 결정되었다. HC의 CDR2에서, Asp-Pro (DP) 서열은 산성 조건 하에서 단편화를 겪을 잠재성이 있는 것으로 결정되었다. VL 도메인에서, LC의 CDR1내 Asn34 및 Asn37은 서열 및 배좌에 기반된 탈아미드화에 대하여 잠재성이 낮은 것으로 결정되었다. LC의 CDR3에서, Trp56은 용매-노출될 가능성으로서 결정되었고, 특히 스트레스 조건 하에서, 산화를 겪을 수 있었다.

[0489] 표 8은 인간화된 VH 및 VL을 조합하기 위한 체계를 보여준다. 인간화된 버젼의 어느 것도 키메라 mAb에 동등하지 않으면, 바람직한 쌍은 굵은 밑줄친 본문에서 보여진다.

표 8

[0490]

| 친계 | 인간화된 Ab # | VH (서열번호:) | VL (서열번호:) |
|---|---|---|---|
| AB1 | AB1-1 | 376 | 380 |
| | AB1-2 | 377 | 380 |
| | **AB1-3** | **377** | **381** |
| | **AB1-4** | **377** | **382** |
| | **AB1-5** | **377** | **383** |
| | **AB1-6** | **378** | **381** |
| AB3 | AB3-1 | 384 | h21G5-L1 (임의적) |
| | **AB3-2** | **385** | **388** |
| | **AB3-3** | **385** | **389** |
| | **AB3-4** | **386** | **388** |
| | **AB3-5** | **386** | **389** |
| | AB3-6 | 387 | 388 |
| | AB3-7 (AB23 으로서도 지칭됨) | 387 | 389 |
| AB4 | AB4-1 | 391 | 397 |
| | AB4-2 | 392 | 397 |
| | **AB4-3** | **392** | **398** |
| | **AB4-4** | **393** | **398** |
| | **AB4-5** | **394** | **398** |
| | AB4-6 | 395 | **398** |
| | AB4-7 | 396 | **398** |
| AB9 | AB9-1 | 403 | 409 |
| | AB9-2 | 404 | 409 |
| | **AB9-3** | **405** | **410** |
| | **AB9-4** | **405** | **411** |
| | AB9-5 | 406 | 410 |
| | AB9-6 | 406 | 411 |
| | AB9-7 | 407 | 410 |
| | AB9-8 | 407 | 411 |
| | AB9-9 | 408 | 410 |
| | AB9-10 | 408 | 411 |
| AB11 | AB11-1 | 412 | 414 |
| | **AB11-2** | **413** | **414** |

| | AB11-3 | 413 | 415 |
|---|---|---|---|
| AB18 | AB18-1 | 416 | 420 |
| | AB18-2 | 417 | 420 |
| | AB18-3 | 417 | 420 |
| | AB18-4 | 417 | 421 |
| | AB18-5 | 418 | 420 |
| | AB18-6 | 418 | 421 |
| | AB18-7 | 419 | 420 |

[0491]

[0492] 표 8에서 기재된 인간화된 항체는 실시예 5에서 본질적으로 기재된 경우에 작제되었고 발현되었다. FACS 검정은 실시예 5에서 본질적으로 기재된 경우에 실시되어 인간화된 항체의 상대 항원 결합 강도를 결정하였다. 인간화된 항체의 2개 용량 (1.5 μg 또는 0.3 μg)은 단백질이 조작된 293T 클론에 의해 발현된 인간 CLDN6 또는 뮤린 CLDN6에의 결합에 대하여 테스트되었다. 검정의 결과는 표 9에서 제공된다.

표 9

| 인간화된 Ab 설계 | 인간 CLDN6 (1.5μg Ab) | 인간 CLDN6 (0.3μg Ab) | 마우스 CLDN6 |
|---|---|---|---|
| 2nd Ab 단독 | 768.07 | 768.07 | 1061.72 |
| 64A-chim | 224297.77 | 124463.44 | 170906.13 |
| h64A | 233932.53 | 93415.06 | 188577.77 |
| SC27-108-chim | 320381.33 | 150854.98 | 284326.77 |
| AB1-Chim | 364416.49 | 311923.02 | 513665.18 |
| AB1-3 | 142182.2 | 141773.57 | 89292.21 |
| AB1-4 | 197142.08 | 101763.71 | 75860.6 |
| AB1-5 | 213233.57 | 137828.05 | 128498.45 |
| AB1-6 | 227152.34 | 119699.97 | 77561.34 |
| AB1-7 | 207009.91 | 79207.94 | 99740.72 |
| AB1-8 | 209971.67 | 98785.97 | 121717.49 |
| AB1-11 | 112923.25 | 64892.04 | 101386.62 |
| AB3-chim | 459373.03 | 267327.83 | 67927.47 |
| AB3-2 | 395813.97 | 309318.89 | 31741.02 |
| AB3-3 | 339510.79 | 250519.45 | 23038.44 |
| AB3-4 | 55845.14 | 11641.7 | 1521.79 |
| AB3-5 | 48550.83 | 13335.93 | 783.28 |
| AB3-7 | 169209.42 | 105881.93 | 56071.82 |
| AB3-8 | 151519.51 | 108419.64 | 21509.63 |
| AB4-chim | 326603.58 | 176289.63 | 3639.29 |
| AB4-3 | 47760.08 | 14309.78 | 671.08 |
| AB4-4 | 48975.26 | 14081.47 | 741.03 |
| AB4-5 | 43385.34 | 16765.44 | 2003.95 |
| AB4-6 | 29243.78 | 10841.68 | 14205.6 |
| AB4-7 | 33342.17 | 19215.28 | 6635.91 |
| AB4-8 | 77642.77 | 49310.15 | 4703.98 |
| AB4-9 | 56854.11 | 37231.13 | 1778.41 |
| AB4-10 | 77159.9 | 50809.2 | 2647.29 |
| AB4-11 | 61204.92 | 37798.69 | 1227.86 |
| AB4-12 | 86189.87 | 71121.12 | 1133.16 |
| AB18-chim | 135142.76 | 73775.39 | 57373.94 |
| AB18-3 | 58948.59 | 30357.27 | 2512.77 |
| AB18-4 | 54378.24 | 32424.7 | 4294.94 |
| AB18-5 | 51871.17 | 29448.66 | 8191.13 |
| AB18-6 | 58464.54 | 26883.47 | 3680.42 |
| AB9-chim | 72036.29 | 46694.71 | 6745.58 |
| AB9-3 | 24649.43 | 9504.6 | 3175.17 |
| AB9-4 | 34309.83 | 15331.51 | 1709.25 |
| AB11-chim | 3491.4 | 1671.35 | 5490.52 |
| AB11-2 | 2557.3 | 1289.17 | 7160.15 |
| AB11-3 | 2364.44 | 1009.7 | 5521.52 |

[0493]

[0494] FACS 검정은 또한 실시되어 지시된 암 세포주에 의해 발현된 경우에 CLDN6에의 결합에 대하여 (1.5 μg 또는 0.3 μg 중 하나로) 인간화된 항체의 상대 항원 결합 강도를 결정하였다. 검정의 결과는 표 10에서 제공된다. 제2 Ab 단독은 음성 대조군으로서 사용되었다. 64A-chim, h64A, 및 SC27-108-chim은 참조 항체로서 사용되었다 상응하는 친계 항체 (인간화에 앞선 항체)는 대조군으로서 사용되었고 "chim"으로 설계되었다.

표 10

| 인간화된 Ab 설계 | OVCA429 1.5μg | ARK2 1.5μg | ARK2 0.3μg | M202 1.5μg | M202 0.3μg |
|---|---|---|---|---|---|
| 2nd Ab 단독 | 885.77 | 1351.21 | 1351.21 | 638.83 | 638.83 |
| 64A-chim | 140378.55 | 80449.93 | 66518.52 | 1456.2 | 628.72 |
| h64A | 161168.87 | 69118.48 | 90346.66 | 3093.69 | 2467.63 |
| SC27-108-chim | 54987.78 | 25522.86 | 62410.85 | 2293.1 | 742.74 |
| AB1-Chim | 176836.16 | 51913.52 | 58762.01 | 23377.33 | 9426.64 |
| AB1-3 | 27535.69 | 10776.6 | 2829.25 | 1225.78 | 694.08 |
| AB1-4 | 34551.99 | 10039.46 | 3641.11 | 970.7 | 697.98 |
| AB1-5 | 54331.07 | 22353.67 | 7494.86 | 869.06 | 684.3 |
| AB1-6 | 29949.91 | 7743.19 | 2816.15 | 880.4 | 1423.53 |
| AB1-7 | 44711.89 | 11224.28 | 4443.54 | 876.24 | 611.15 |
| AB1-8 | 65974.83 | 17642.9 | 5805.35 | 583.54 | 1886.84 |
| AB1-11 | 테스트되지 않음 | 97659.62 | 53926.71 | 5079.26 | 978.76 |
| AB3-chim | 138190.1 | 29114.68 | 17055.33 | 1120.39 | 843.5 |
| AB3-2 | 85941.69 | 33618.84 | 14656.49 | 1483.17 | 727.98 |
| AB3-3 | 88679.61 | 54901.39 | 1156.25 | 801.56 | 749.95 |
| AB3-4 | 2955.8 | 1459.46 | 1315.36 | 839.75 | 563.41 |
| AB3-5 | 2951.18 | 2909.74 | 1275.51 | 713.46 | 611.66 |
| AB3-7 | 테스트되지 않음 | 90420.04 | 35995.73 | 7841 | 1742.34 |
| AB3-8 | 테스트되지 않음 | 23259.52 | 11856.48 | 1903.05 | 952.71 |
| AB4-chim | 64796.15 | 38447.83 | 19142.38 | 1343.31 | 1007.71 |
| AB4-3 | 1155.95 | 1522.98 | 1192.96 | 708.25 | 984.95 |
| AB4-4 | 1203.16 | 1398.82 | 1048.05 | 899.25 | 618.43 |
| AB4-5 | 1351.27 | 1198.66 | 966.62 | 1203.98 | 653.41 |
| AB4-6 | 테스트되지 않음 | 9842.52 | 3303.34 | 2520.88 | 1281.68 |
| AB4-7 | 테스트되지 않음 | 7563.59 | 2765.93 | 3322.65 | 1444.19 |
| AB4-8 | 테스트되지 않음 | 7313.46 | 3118.74 | 1495.74 | 974.83 |
| AB4-9 | 테스트되지 않음 | 7787.35 | 3058.96 | 1179.5 | 825.33 |
| AB4-10 | 테스트되지 않음 | 20227.28 | 7212.1 | 1392.45 | 546.63 |
| AB4-11 | 테스트되지 않음 | 9167.61 | 6392.04 | 895.77 | 549.19 |
| AB4-12 | 테스트되지 않음 | 24221.65 | 9690.02 | 2015.4 | 1506.93 |
| AB18-chim | 25521.37 | 9149.19 | 3442.7 | 1048.6 | 895.4 |
| AB18-3 | 2703.41 | 1210.4 | 1079.32 | 684.33 | 592.8 |
| AB18-4 | 3220.08 | 1379.11 | 1134.22 | 1231.31 | 762.51 |
| AB18-5 | 4273.83 | 1330.44 | 1313.83 | 1001.99 | 594.43 |
| AB18-6 | 6753.92 | 1936.48 | 1393.53 | 914.2 | 865.43 |
| AB9-chim | 3569.69 | 4487.55 | 3508.75 | 1331.44 | 680.03 |
| AB9-3 | 1257.3 | 1471.97 | 1139.54 | 1659.76 | 1111.31 |
| AB9-4 | 1110.93 | 1553.6 | 1116.78 | 1149.55 | 625.38 |
| AB11-chim | 2440.63 | 1260.97 | 1315.28 | 973.48 | 610.05 |
| AB11-2 | 2694.81 | 1937.51 | 1400.43 | 1766.07 | 872.68 |
| AB11-3 | 2201.32 | 1541.47 | 1320.38 | 1134.3 | 940.92 |

[0495]

[0496] "chim"은 항체의 예비-인간화된 형태이다.

[0497] *시험관내* 항원 결합 데이터에 기반하여, 3개 인간화된 항체는 추가 테스팅 및 개발을 위하여 선택되었다. 항체는 AB1, AB3, 및 AB4에서 유래되었다.

[0498] AB1, AB3, 및 AB4의 인간화된 버젼의 *생체내* 결합 연구는 실시예 6에서 본질적으로 기재된 바와 같이 방광 암 세포주 UMUC4로 주사된 이종이식편 마우스에서 실시되었다. 간략히, UMUC4의 이종이식편 모델은 6주령 CD-1 무흉선 누드 마우스 (Charles River Laboratories)에서 확립되었다. 종양이 150 내지 300 $mm^3$의 평균 크기에 도달한 후, 마우스는 치료 그룹으로 랜덤화되었다. 인간화된 항체는 정맥내 꼬리 정맥 (IV) 주사를 위하여 1mg/ml의 작업화 농도로 멸균 염수에서 희석되었다. 종양 이종이식편은 일주에 3회 캘리퍼스로 측정되었고, $mm^3$로 종양 부피는 높이 × 폭 × 길이를 곱셈시킴으로써 결정되었다. 마우스는 2-7 주 동안 치료되었다. 연구의 마지막에, 동물은 안락사되었고 종양 조직은 절개되었고 분할되어 바이오마커 분석을 위하여 스냅-냉동된 또는 포르말린 고정된 파라핀 포매된 (FFPE) 조직으로서 저장되었다.

[0499] 이종이식편 검정의 결과는 도 15 내지 도 21에서 도시된다. 도 15는 인간화된 AB3의 2개 버젼 (AB3-2 및 AB3-4)에 대하여 이종이식편 검정 결과를 도시하고, 여기서 치료는 Q4D 투여된 10 mg/kg을 포함하였다. 대조군은 비히클 대조군 (PBS), 인간 IgG (10 mg/kg Q4D), 및 AB3의 뮤린 버젼 (10 mg/kg Q4D)을 포함하였다. 본 도에서 도시된 바와 같이, 인간화된 AB3-4는 35 일 치료 기간에 걸쳐 종양 부피에서 저하를 입증하였다. 도 16은 2개 추가의 대조군 (64A MSE 및 이의 키메라 버젼 (64A-CHIM))이 실시된 것을 제외하고 도 15에서 도시된 실험과 동일한 치료에 대하여 이종이식편 검정 결과를 도시한다. 도 15에서 처럼, 도 16은 인간화된 AB3-4를 이용한 치료

시 종양 부피에서 두드러진 저하를 보여준다.

[0500] 도 17은 인간화된 AB1-5에 대하여 이종이식편 검정 결과를 도시한다. 대조군은 비히클 대조군 (PBS), 인간 IgG (10 mg/kg Q4D), 및 AB1의 뮤린 버젼 (10 mg/kg Q4D)을 포함하였다. 도 17에서 도시된 바와 같이, 인간화된 AB1-5로 치료된 마우스는 종양 부피에서 두드러진 저하를 입증하였다.

[0501] 도 18은 인간화된 AB4-3에 대하여 이종이식편 검정 결과를 도시한다. 대조군은 비히클 대조군 (PBS), 인간 IgG (10 mg/kg Q4D), 및 AB4의 뮤린 버젼 (10 mg/kg Q4D)을 포함하였다. 인간화된 AB4-3으로 치료된 마우스는 종양 부피에서 두드러진 저하를 입증하지 않았다.

[0502] 도 19 내지 도 21은 도 15 내지 도 18의 모두 4개 인간화된 항체가 테스트된 이종이식편 검정의 결과를 입증한다. 참조 CLDN6 항체의 마우스 및 키메라 버젼은 대조군으로서 사용되었다. 도 19에서 도시된 바와 같이, 인간화된 AB3-4 및 AB1-5로 치료된 마우스는 종양 부피에서 저하를 입증하였다. 도 20은 55 일차까지 시간의 과정에 걸쳐 종양 부피를 입증한다. 검정에서 마우스의 체중은 도 21에서 도시된다.

[0503] **실시예 10**

[0504] *인실리코* 분석은 AB1, AB3, 및 AB4의 상이한 서열로 실시되었다. 특히, 각 항체에 대하여, (a) 본래 친계 클론, (b) 가장 가까운 마우스 생식계열 서열, (c) 가장 가까운 인간 생식계열 서열, 및 (d) 인간화된 서열을 위한 서열들은 정렬되었다. 친화도 돌연변이를 겪는 것으로 믿어진 아미노산은 별표로 표시되고 반면 항체 데이터베이스 정보에 따른 그 위치에 아미노산과 상이한 아미노산은 해시태그로 표시된다. 각 서열에 대하여 CDR은 박스표시된다. 이러한 분석에 기반하여, 몇몇 인간화된 항체는 표 10에서 열거된 서열을 갖는 것으로 만들어질 것이다.

표 10

[0505]

| 모 클론 | 공통 서열 HC | 공통 서열 LC |
|---|---|---|
| AB1 | 422 | 423 |
| AB3 | 424 | 425 |
| AB4 | 426 | 427 |

[0506] 이들 공통 서열에 의해 정의된 경우에 서열을 갖는 다중체 항체는 실시예 5에서 본질적으로 기재된 경우에 만들어지고 (실시예 5에서 본질적으로 기재된 경우에) FACS를 통해 항원 결합에 대하여 *시험관내* 그리고 (실시예 6에서 본질적으로 기재된 경우에) 마우스에서 종양 부피를 저하시키는 능력에 대하여 *생체내* 테스트된다.

[0507] **실시예 11**

[0508] 본 실시예는 본 개시내용의 CLDN6 항체의 차세대 시컨싱 (NGS) 분석을 기재한다.

[0509] AB1 및 AB3의 서열은 각 항체에 대하여 중쇄 및 경쇄의 체세포 과돌연변이 (SHM) 관련된 변이체를 식별하기 위해 NGS 분석 처리되었다. NGS 분석은 각 항체에 대하여 양쪽 중쇄 및 경쇄 서열에서 SHM의 지점을 식별하였다. 분석은 AB3에 대하여 1452개 상이한 중쇄 서열 및 326개 상이한 경쇄 서열 그리고 AB1에 대하여 372개 상이한 중쇄 서열 및 3081개 상이한 경쇄 서열을 드러냈다. 실시예 결과는 도 23 내지 도 26에서 도시된다. 도 23 및 도 24는 변이체 AB3의 중쇄 및 경쇄, 각각으로의 식별된 변화를 도시하고, 반면 도 25 및 도 26은 변이체 AB1의 중쇄 및 경쇄, 각각으로의 식별된 변화를 도시한다. Chothia 넘버링에서의 돌연변이는 각 도의 최하부에 제공된다.

[0510] 중쇄에서 NGS-확인된 SHM을 가진 항체는 결합 관여를 위한 가망성을 기반으로 선택되었다. 6개 항체는 인간화된 AB3-7 (AB S1-S6)을 기반으로 제작되었고 6개 항체는 인간화된 AB1-11 (AB S7-S12)을 기반으로 만들어졌고 후속적으로 표현형에 대하여 평가되었다. 도 22는 경쇄 서열과 짝짓기된 친계 및 12개 변이체 중쇄 서열의 목록이다. 12개 항체 (AB S1-S12)의 FACS 결합 연구는 본원에 본질적으로 기재된 경우에 실시되었고 도 27에서 도시된다.

[0511] FACS 결합 검정은 AB S1-S12의 상이한 양으로 또한 실시되었다. 이러한 제한 희석 검정에서 테스트된 항체 농도는 0.32 nM, 1.6 nM, 8 nM, 40 nM, 200 nM, 및 1000 nM이었고 상이한 세포주 발현 CLDN6은 사용되었다. 결과는 도 28에서 도시된다.

[0512] 이들 데이터는 새롭게 식별된 항체 (S1-S12)가 상응하는 친계 인간화된 항체에 비해 증가된 결합을 입증하였다는 것을 뒷받침한다.

[0513] **실시예 12**

[0514] 본 실시예는 본원에 기재된 인간화된 항체의 *생체내* 분석을 입증한다.

[0515] *생체내* 연구는 실시예 6에서 본질적으로 기재된 경우에 인간 암 세포주로 주사된 이종이식편 마우스에서 실시되었다. 본 연구에서, CLDN6을 강하게 발현시키는 방광 암 세포주인, UMUC4 세포주, 그리고 CLDN6을 발현시키는 난소 암 세포주인, OV-90 세포주의 세포는 사용되었다. 양쪽 세포주는 피하로 마우스에 투여된 경우 종양형성성이다. 간략히, 인간 암 세포주의 이종이식편 모델은 6주령 CD-1 무흉선 누드 마우스 (Charles River Laboratories)에서 확립되었다. 하기 조건은 각 세포주의 피하 주사에 따라졌다: 50% 메트리겔 (BD Biosciences)을 모두 가진 UMUC4 $1.0 \times 10^7$ 및 OV90 $1.0 \times 10^7$. CD-1 누드 마우스 (그룹 당 8마리 마우스)는 UMUC4 또는 OV-90 세포주로 우측 옆구리에서 피하로 주사되었다. 종양이 150 내지 300 $mm^3$의 평균 크기에 도달한 경우, 마우스는 치료 그룹으로 랜덤화되었다. 치료를 위하여, 각 치료적 항체 (인간화된 AB1-11, 휴머닌즈드 AB3-7) 및 인간 IgG 대조군 항체는 멸균 염수에서 희석되었고 일상적으로 매 4 일 1회 (Q4D - 도 30) 또는 주마다 1회 (QW - 도 31) 10 mg/kg으로 정맥내 꼬리 정맥 (IV) 주사를 통해 투여되었다. 종양 이종이식편은 일주에 3회 캘리퍼스로 측정되었고, $mm^3$로 종양 부피는 높이 × 폭 × 길이를 곱셈시킴으로써 결정되었다. 마우스는 21-36 일 동안 치료되었다 연구의 마지막에, 동물은 안락사되었고 종양 조직은 절개되었고 분할되어 바이오마커 분석을 위하여 스냅-냉동된 또는 포르말린 고정된 파리판 포매된 (FFPE) 조직으로서 저장되었다. 모든 동물 작업은 IACUC에 의해 그리고 캘리포니아 대학교 로스앤젤레스 동물 연구 위원회에서 승인된 프로토콜 하에 실시되었다. 데이터는 StudyDirector (San Francisco, CA)로부터 StudyLog 소프트웨어를 사용하여 분석되었다. 결과는 각 그룹에 대하여 평균 부피로서 나타난다. 오차 막대는 평균의 표준 편차 (SE)를 나타낸다.

[0516] 이종이식편 검정의 결과는 도 30 및 도 31에서 도시된다. 도 30에서 도시된 바와 같이, AB1-11 또는 AB3-7로 Q4D 치료는 대조군 치료된 마우스에 비해 종양 부피 또는 UMUC4 종양에서 현저한 저하를 초래하였다. 양쪽 인간화된 항체들은 연구 기간의 마지막까지 대조군 마우스에 비해 종양 부피에서 60% 저하를 달성하였다.

[0517] 도 31에서 도시된 바와 같이, 인간화된 항체 중 어느 하나로 치료된 마우스의 OV-90 종양 부피는 대조군 치료된 마우스의 종양 부피 미만이었다. 연구의 마지막까지, AB1-11은 대조군 마우스에 비해 종양 부피에서 33% 저하를 달성하였고 반면 AB3-7은 16% 저하를 달성하였다.

[0518] 이들 데이터는 인간화된 항체가 상응하는 마우스 항체로 먼저 관찰된 치료적 효능을 유지한다는 것을 뒷받침한다.

[0519] **실시예 13**

[0520] 본 실시예는 생체내 테스트된 항체 약물 컨쥬게이트를 입증한다.

[0521] MMAE 및 인간화된 AB1-11을 포함하는 컨쥬게이트는 만들어졌고 실시예 6에서 본질적으로 기재된 경우에 OV-90 난소 암 세포주 발현 CLDN6으로 주사된 이종이식편 마우스를 사용하여 생체내 테스트되었다. 본 실험에서, CD-1 누드 마우스 (그룹 당 8마리 마우스)는 OV-90 세포로 우측 옆구리에 피하로 주사되었다. 종양이 150 내지 300 $mm^3$의 평균 크기에 도달한 경우, 마우스는 치료 그룹으로 랜덤화되었다. 치료를 위하여, 마우스는 꼬리 정맥 주사로 주마다 1회 (1) 10 mg/kg 인간화된 AB1-11 항체, (2) 10 mg/kg 인간 IgG 대조군 항체, (3) AB1-11 없이 MMAE를 포함하는 5 mg/kg 표적화되지 않은 컨쥬게이트, 및 (4) MMAE 및 AB1-11을 포함하는 10 mg/kg 표적화된 항체 약물 컨쥬게이트 (ADC) 투여되었다. 표적화되지 않은 컨쥬게이트는 비-표적화 인간 IgG 대조군 항체에 컨쥬게이션된 MMAE를 포함하였다. 종양 이종이식편은 일주에 3회 캘리퍼스로 측정되었고, $mm^3$로 종양 부피는 높이 × 폭 × 길이를 곱셈시킴으로써 결정되었다. 마우스는 20-36 일 동안 치료되었다 연구의 마지막에, 동물은 안락사되었고 종양 조직은 절개되었고 분할되어 바이오마커 분석을 위하여 스냅-냉동된 또는 포르말린 고정된 파리판 포매된 (FFPE) 조직으로서 저장되었다. 모든 동물 작업은 IACUC에 의해 그리고 캘리포니아 대학교 로스앤젤레스 동물 연구 위원회에서 승인된 프로토콜 하에 실시되었다. 데이터는 StudyDirector (San Francisco, CA)로부터 StudyLog 소프트웨어를 사용하여 분석되었다. 결과는 각 그룹에 대하여 평균 부피로서 나타난다. 오차 막대는 평균의 표준 편차 (SE)를 나타낸다.

[0522] 도 32에서 도시된 바와 같이, 표적화된 ADC의 투여는 종양 부피에서 상당한 저하로 이어졌다. 연구의 마지막까

지, 표적화된 ADC로 치료된 마우스의 종양 부피는 대조군 치료된 마우스에 비해 70% 초과 저하를 나타냈다.

[0523] 동일한 생체내 분석은 OV-90 세포 대신 UMUC4 방광 암 세포로 피하로 주사된 마우스로 실시되었고 치료는 꼬리 정맥 주사로 주마다 1회 (1) 10 mg/kg 인간화된 AB1-11 항체, (2) 10 mg/kg 인간 IgG 대조군 항체, (3) AB1-11 없이 MMAE를 포함하는 5 mg/kg 표적화되지 않은 컨쥬게이트, 및 (4) MMAE 및 AB1-11을 포함하는 10 mg/kg 표적화된 항체 약물 컨쥬게이트 (ADC) 투여되었다. 표적화되지 않은 컨쥬게이트는 비-표적화 인간 IgG 대조군 항체에 컨쥬게이션된 MMAE를 포함하였다. 표적화된 컨쥬게이트는 총 3회 주어졌고, 반면에 다른 치료는 주마다 1회 총 5회 투여되었다. 표적화된 ADC 치료된 마우스에 대하여 측정이 최대 80 일 동안 측정되었어도, 종양 부피 측정은 상기 기재된 경우에 실시되었다.

[0524] 도 33에서 도시된 바와 같이, 표적화된 ADC의 투여는 거의 200 $mm^3$부터 거의 0 $mm^3$까지 저하하는 종양 부피를 입증한다. 효과는 연구의 80 일까지 또는 마지막 ADC 치료 후 약 60 일 초과 실시하였다.

[0525] 이들 데이터는 본 개시내용의 항체를 포함하는 항체 약물 컨쥬게이트가 종양 크기를 감소시키는데 그리고 암을 치료하는데 효과적임의 뒷받침한다.

[0526] **실시예 14**

[0527] 본 실시예는 CLDN6 ADC의 *시험관내* 특성규명을 입증한다.

[0528] 다양한 링커-약물 조합을 포함하는 ADC는 인간화된 AB3-7 항체 (AB23으로도 지칭됨, *예를 들면*, 표 8): (a) VC-PAB-MMAE, (b) GGFG-MMAE, (c) CL2A-SN38, (d) GGFG-Dxd, 및 (e) VC-PAB-Dxd로 만들어졌다. ADC는 WuXi Biologics (Shanghai, China)에서 제조되었다.

[0529] 도 34a 내지 도 34h는 AB3-7을 포함하는 CLDN6 ADC의 생화학적 특성규명을 도시한다. 도 34a는 AB3-7을 포함하는 7개 CLDN6 ADC의 생화학적 특성을 요약하는 표이다. D4로서 표지화되는 ADC는 항체 (D4 기술, WuXi Biologics의 기술) 당 4개 약물에 컨쥬게이션되는 중인 상당 수의 항체를 포함하는 실질적으로 동종 컨쥬게이트를 지칭한다. CTRL로서 표지화되는 ADC는 항체 당 약물의 수의 가우시안 분포를 포함하는 종래 이종 컨쥬게이트 (종래)를 지칭한다. ADC는 낮은 백분율의 컨쥬게이션되지 않은 항체, 고분자량 (HMW) 종, 및 컨쥬게이션되지 않은 유리 약물을 포함하였다. ADC는, 이들을 *생체내* 연구에 적당하게 만드는, 낮은 수준의 내독소를 또한 포함하였다. 도 34b 내지 도 34h는 각 ADC에 대하여 상이한 수의 약물에 컨쥬게이션된 항체의 상대 풍부를 보여주는 HIC-HPLC 크로마토그램을 나타낸다. 예를 들어, D0 하에서 피크 면적은 컨쥬게이션되지 않은 AB3-7의 상대 풍부를 나타낸다. 유사하게, D1, D2, D3...D8 하에서 피크 면적은 항체 당 1, 2, 3...8개 약물에 컨쥬게이션된 AB3-7 항체의 상대 풍부를 나타낸다.

[0530] 도 35는 AB3-7을 포함하는 CLDN6 ADC의 분자성 완전성이 컨쥬게이션에 의해 변경되지 않았음을 보여준다. CLDN6 ADC 및 컨쥬게이션되지 않은 AB3-7 항체의 분자성 완전성은 NativePAGE (NativePAGE 4-16% Bis-Tris Protein Gels (Cat.# BN1002BOX, ThermoFisher)에 의해 사정되었다. 선천적 PAGE는 그들의 선천적 구조의 순 전하, 크기, 및 형태에 따라 단백질을 분리시킨다. 선천적 조건 하에서, 모두 7개 CLDN6 ADC는 구조적으로 온전하게 남아있고 컨쥬게이션되지 않은 AB3-7 항체와 비교된 분해의 어떠한 표시도 나타내지 않았다. 그래서, 컨쥬게이션은 AB3-7 항체의 분자성 완전성을 변경시키지 않는다.

[0531] 도 36은 컨쥬게이션이 AB3-7 항체의 결합 친화도에 영향을 미치지 않는다는 것을 도시한다. 유세포 분석은 AB3-7을 포함하는 CLDN6 ADC가 CLDN6에 대하여 특이적 및 높은 결합 친화도를 유지하였다는 것을 보여준다. ADC 결합 활동성은 3개 세포주: (a) UMUC4 방광 암 세포주 (선천적으로 발현시키는 CLDN6), (b) ((OE) CLDN6을 인공적으로 과발현시키도록 조작된) HEK293T CLDN6-mGFP A11, 및 (c) M202 흑색종 세포주 (CLDN6-음성 세포)에 대하여 유세포 분석으로 분석되었다. 구체적으로, ADC는 30분 동안 4℃에 50 μl 2% FBS/PBS에서 ~150,000 세포로 인큐베이션되었고 이어서 2% FBS/PBS로 세정되었다. ADC는 그 다음 30분 동안 4℃에 Biolegend (409320)로부터 Alexa Fluor® 647 항-인간 IgG Fc 항체로 인큐베이션되었다. 결합은 BD Accuri™ C6 유세포 분석기로 측정되었다. 7개 상이한 CLDN6 ADC는 CLDN6-양성 세포주 (UMUC4 세포 및 HEK293T CLDN6-mGFP A11)에 대한 그들의 컨쥬게이션되지 않은 항체 AB3-7과 비교해서 유세포 분석에 의해 유사한 결합 친화도를 보여주었고, 반면 CLDN6-음성 세포주 (M202)에 대하여 결합 없음을 보여주었다.

[0532] 도 37은 컨쥬게이션이 AB3-7 항체의 결합 친화도에 영향을 미치지 않는다는 것을 추가로 도시한다. 해리 상수 (KD)의 측정은 AB3-7을 포함하는 CLDN6 ADC가 CLDN6에 대하여 특이적 및 높은 결합 친화도를 유지하였음을 입증하였다. CLDN6 ADC의 세포-기반된 항체 친화도 (KD)는 KinExA 4000 (Sapidyne Instrument, Boise, Idaho)에 의

해 측정되었다. 간략히, HEK293T CLDN6-mGFP A11 세포는 베르센을 사용하여 탈착되었고 밤새 4℃에 2% FBS/DMEM에서 500pM 또는 10nM 항체로 평형화되었다. $5x10^6$ 세포/ml에서 시작하는 세포 농축 그리고 2-배 일련의 희석은 최대 10개 지점 수행되었다. 다음 날, 세포는 10 분 동안 1500 rpm으로 원심분리되었고 상청액은 저장되었다. PMMA 비드 (Sapidye Instrument, Cat.# 440176)는 30 μg/ml에 염소-항-인간 IgG (Jackson ImmunoResearch Labs (Cat.# 109-005-003)로 사전-코팅되었다. 형광성 2차 항체 Alexa Fluor® 647 AffiniPure Goat Anti-Human IgG (Jackson ImmunoResearch Labs, Cat.# 109-605-088)는 0.5 μg/ml로 1% BSA/PBS에서 희석되었다. 항체 용액 단독 (Signal 100%) 및 비특이적 결합 (NSB, 완충액 단독) 대조군은 측정에서 또한 포함되었다. KD는 n-곡선 분석으로 분석된 2개 항체 곡선을 사용하여 계산되었다. 도 37에서 입증된 경우에, 결합 친화도 (KD)는 모든 ADC 및 컨쥬게이션되지 않은 AB3-7에 걸쳐서 유사하다. 그래서, 다양한 링커-약물 조합에 대한 컨쥬게이션은 HEK293T CLDN6-mGFP A11 세포에서 발현된 CLDN6에 대하여 항체 결합 친화도를 변경시키지 않았다.

[0533] 도 38은 AB3-7을 포함하는 CLDN6 ADC가 ADC의 활성화에서 중요한 단계인 암 세포에 의해 효과적으로 내재화되는 것을 도시한다. 구체적으로, ARK2 세포 (CLDN6을 발현시키는 자궁 암육종)는 핵 (청색), 리소좀 (녹색) 및 CLDN6 ADC (적색)으로 염색되었다. 최상부 패널에서 이미지는 초기 단계에 (ADC/항체 염색 후 30분 이내) 촬영되었고, 하부 패널에서의 것들은 나중 단계에 (ADC/항체 염색 후 5-6 시간 사이) 촬영되어서 ADC 또는 컨쥬게이션되지 않은 항체로 복합된 CLDN6의 내재화를 보여주었다. 도 38에서 입증된 경우에, 컨쥬게이션은 이의 컨쥬게이션되지 않은 항체 AB3-7의 것들과 비교에서 항체 내재화 속도를 변화시키지 않았다.

[0534] **실시예 15**

[0535] 본 실시예는 암 세포에 대한 CLDN6 ADC의 *시험관내* 항-암 활동성을 입증한다.

[0536] 도 39a 내지 도 39g는 암 세포에서 AB3-7을 포함하는 상이한 CLDN6 ADC의 2D 항-증식성 효과를 도시한다. CLDN6 ADC의 항-증식성 활동성은 4개 암 세포주; CLDN6-양성 세포주 (UMUC4, OV90) 및 CLDN6-음성 세포주 (MCF7, M202)에 대해 테스트되었다. 각 세포주는 웰 당 300-1000개 세포 범위인 48-웰 플레이트의 웰들에 균일하게 씨딩되었다. 48시간 후, 세포주 당 웰 당 세포의 수의 기준선 측정은 측정되었다. 세포의 남아있는 웰들은 6개 약물 농도의 1:5 일련의 희석물로 치료되어, 200nM (30ng/mL) 내지 0.064nm (0.0096ng/mL) 범위의 최종 치료 농도를 초래하였다. 7 일 후, 항-증식성 활동성은 치료된 대 미치료된 대조군에서 세포의 계수를 비교함으로써 사정되었다.

[0537] 도 39a 내지 도 39g에서 입증된 경우에, MC-VC-PAB-MMAE (종래) 및 MC-VC-PAB-MMAE (D4 기술)를 포함하는 CLDN6 ADC는 CLDN6-양성 세포 (UMUC4)에 대해 최대 항-증식성 효력 및 특이성을 나타냄에서 비교가능하였다. CL2A-SN38 (종래) 및 CL2A-SN38 (D4 기술)을 포함하는 CLDN6 ADC는 똑같이 유사한 항-증식성 효력을 나타냈지만, CLDN6-양성 세포와 CLDN6-음성 세포 사이 무차별하게 사멸시키는, 비특이적이었다. MC-GGFG-MMAE를 포함하는 CLDN6 ADC는 CLDN6-양성 세포 (UMUC4)에 대해 특이성과 낮은 항-증식성 효력을 보여주었다. MC-GGFG-DXD 및 MC-VC-PAB-DXD를 포함하는 CLDN6 ADC는 임의의 세포주에 대해 항-증식성 효과 없음을 보여준다.

[0538] 도 39h 내지 도 39n은 다양한 세포주에 대해 VC-PAB-MMAE (ADC-11)에 컨쥬게이션된 AB1-11을 포함하는 CLDN6의 2D 항-증식성 효과를 도시한다. 구체적으로, 4개 세포주는 테스트되었다: CLDN6-양성 세포주 (ARK2, OVCA429, H841, OV90, H1693) 및 CLDN6-음성 세포주 (MCF7, M202). 각 세포주는, 웰 당 300-1000개 세포 범위의, 48-웰 플레이트의 웰들에 균일하게 씨딩되었다. 48시간 후, 세포주 당 웰 당 세포의 수의 기준선 측정은 측정되었다. 세포의 남아있는 웰들은, (a) CLDN6-표적화 ADC-11, (b) 대조군 ADC (VC-PAB-MMAE에 컨쥬게이션된 비-표적화 IgG), (c) 컨쥬게이션되지 않은 비-표적화 IgG, 및 (d) 컨쥬게이션되지 않은 AB1-11의 1:5 일련의 희석물로 치료되어, 1000 nM (150 ng/mL) 내지 0.32 nM (0.0048 ng/mL) 범위의 최종 치료 농도를 초래하였다. 7 일 후, 항-증식성 활동성은 치료된 대조군 대 미치료된 대조군에서 세포의 계수를 비교함으로써 사정되었다.

[0539] 도 39h 내지 도 39n에서 입증된 경우에, ADC-11은 CLDN6-음성 세포주 (M202 및 MCF7)에 대한 활동성 없음과 CLDN6-양성 세포주 (ARK2, OVCA429, H841, OV90, H1693)에 대한 강건한 항-증식성 활동성을 나타냈다.

[0540] **실시예 16**

[0541] 본 실시예는 암 세포주 이종이식편에 대해 CLDN6 ADC의 *생체내* 항-암 효능을 보여준다.

[0542] 모든 *생체내* 실험의 경우, 종양 이종이식편은 캘리퍼스로 3 회/주 측정되었고, $mm^3$로 종양 부피는 높이 × 폭 × 길이를 곱셈시킴으로써 결정되었다. 모든 동물 작업은 IACUC에 의해 그리고 UCLA 동물 연구 위원회에서 승인

된 프로토콜 하에 실시되었다. 데이터는 StudyDirector (San Francisco, CA)로부터 StudyLog 소프트웨어를 사용하여 분석되었다.

[0543] 도 40은 CLDN6-양성 난소 암 세포주 (OV90) 이종이식편에 대해 CLDN6 ADC의 항-암 효능을 도시한다. 본원에 테스트된 CLDN6 ADC는 VC-PAB-MMAE (ADC-11; 종래)에 컨쥬게이션된 인간화된 AB1-11을 포함한다. OV90 난소 암 세포주 이종이식편은 동물의 우측 뒤쪽 옆구리에 50% 매트리겔 (BD Biosciences)을 가진 1.0 × $10^7$ 세포의 피하 주사로 6주령 CD-1 무흉선 누드 마우스 (Charles River Laboratories)에서 확립되었다. 종양이 100-200$mm^3$의 평균 크기에 도달한 경우, 마우스 (n=8)는 1) 4 주 10mg/kg QW IV로 비-표적화 인간 IgG1 대조군 항체, 2) 4 주 동안 10mg/kg QW IV (정맥내 주사)로 인간화된 CLDN6-AB1-11 (HU-11), 3) 3 주 동안 5mg/kg QW IV로 ADC-11, 및 4) 3 주 동안 5mg/kg QW IV 비-표적화 대조군 ADC의 치료 그룹으로 랜덤화되었다. 이종이식편은 종양 진행까지 용량화후 추적되었다. CLDN6 ADC를 이용한 치료는 이종이식편 종양 퇴행을 초래하였다. CLDN6 ADC의 활동성은 컨쥬게이션되지 않은 CLDN6 mAb 또는 비-표적화 대조군 ADC로 관찰된 것보다 우수하다.

[0544] 도 41a 및 도 41b는 CLDN6-음성 흑색종 암 세포주 (M202) 이종이식편에 대해 CLDN6 ADC-11 (종래)의 항-암 활동성 없음을 보여준다. ADC-11은 CLDN6을 발현시키지 않는 M202 세포주 이종이식편에서 어떠한 항-암 활동성을 보여주지 않았다. M202 흑색종 암 세포주 이종이식편은 동물의 우측 뒤쪽 옆구리에 50% 매트리겔 (BD Biosciences)을 가진 1.0 × $10^7$ 세포의 피하 주사로 6주령 CD-1 무흉선 누드 마우스 (Charles River Laboratories)에서 확립되었다. 종양이 100-300$mm^3$의 평균 크기에 도달한 경우, 마우스 (n=8)는 1) 4 주 10mg/kg QW IV로 비-표적화 인간 IgG1 대조군 항체 또는 2) 3 주 동안 5mg/kg QW IV로 ADC-11의 치료 그룹으로 랜덤화되었다. CLDN6-음성 이종이식편에 대한 CLDN6 ADC의 항-암 활동성의 부족은 CLDN6 ADC 활동성의 특이성을 입증한다.

[0545] 도 42a 및 도 42b는 암 세포주 이종이식편에 대한 CLDN6 ADC-23의 *생체내* 항-암 효능을 도시한다. 본원에 테스트된 CLDN6 ADC는 VC-PAB-MMAE (ADC-23; 종래)에 컨쥬게이션된 인간화된 AB3-7을 포함한다. 도 42a는 CLDN6 ADC-23이 CLDN6-양성 방광 세포주 (UMUC4) 이종이식편에 대해 효능성임을 도시한다. 구체적으로, UMUC4 방광 암 세포주 이종이식편은 동물의 우측 뒤쪽 옆구리에 50% 매트리겔 (BD Biosciences)을 가진 1.0 × $10^7$ 세포의 피하 주사로 6주령 CD-1 무흉선 누드 마우스 (Charles River Laboratories)에서 확립되었다. 종양이 100-200$mm^3$의 평균 크기에 도달한 경우, 마우스 (n=8)는 1) 4 주 동안 10mg/kg 주당 1회 (QW IV)로 비-표적화 인간 IgG1 (Hu-IgG1) 대조군 항체, 2) 4 주 동안 10mg/kg QW IV로 인간화된 CLDN6-AB3-7 (Hu23), 3) 3 주 동안 5mg/kg QW IV로 ADC-23의 치료 그룹으로 랜덤화되었다. 이종이식편은 종양 진행까지 용량화후 또는 치료의 개시 후 60 일 추적되었다. 도 42b는 Hu-IgG1 대조군 항체 또는 5mg/kg ADC-23으로 치료 후 지시된 시점에 수집된 이종이식편 조직의 헤모톡실린 및 에오신 (H&E) 염색을 도시한다. 연구 동안 수집된 이종이식편 조직의 조직병리학적 분석은 상피-종양 세포 함량이 ADC-23-치료된 마우스에서 상실되었음을 보여주었다 (도 42b).

[0546] CLDN6 ADC-23을 이용한 치료는 UMUC4 CLDN6-양성 세포주 이종이식편에서 이종이식편 종양 퇴행을 초래하였다. 도 42a 및 도 42b에서 나타낸 데이터 그리고 상기 나타낸 것들은 양쪽 CLDN6 ADC (ADC-11 및 ADC-23)가 CLDN6-양성 세포주 이종이식편 표적화에서 효과적임을 입증한다.

[0547] **실시예 17**

[0548] 본 실시예는 환자-유래된 이종이식편 (PDX)에 대해 CLDN6 ADC-23의 *생체내* 항-암 활동성을 보여준다.

[0549] 도 43a 내지 도 43e는 난소 암 PDX 모델에 대해 CLDN6 ADC-23 (종래)의 *생체내* 항-암 효능을 도시한다. 구체적으로, 난소 PDX 샘플의 패널은 웨스턴 블랏 분석에 의한 CLDN6 단백질 발현에 대하여 스크리닝되었다 (도 43a). 2개 CLDN6-양성 (DF189 & DF181) 및 1개 CLDN6-음성 (DF20) 샘플은 연구를 위하여 선택되었다. 각 PDX로부터 난소 암 세포는 면역저하된 마우스 (NSG)의 복강내 공간으로 주사 전 루시퍼라제 효소로 형질감염되었다 (도 43b). 도 43c 내지 도 43e는 (1) 4 주 10 mg/kg QW IV로 비-표적화 Hu-IgG1 대조군 항체, (2) 4 주 동안 10mg/kg QW IV로 인간화된 CLDN6 AB3-7, 또는 (3) 3 주 동안 5mg/kg QW IV로 ADC-23으로 치료된 마우스에서 주당 1회 측정된 루시퍼라제 활동성 생산고를 도시한다. Hu-IgG1 대조군 또는 CLDN6 AB3-7 mAb로 치료된 마우스는 테스트된 PDX 모델의 각각에 대하여 암 세포의 이식후 대략 50 일에 마우스가 안락사되어야 하는 때가지 복강내 공간에서 종양 부담에서 연속적인 증가를 보여주었다. 하지만, ADC-23으로 치료된 마우스는 종양 부담에서 상당한 감소 그리고 전체적 생존에서 상당한 개선을 보여주었다. 이들 반응은 CLDN6-양성 난소 암 세포로 주사된 마우스로 제한되었다 (도 43c 및 도 43d). DF20 CLDN6 음성 모델은 전체적 생존에 관한 영향 없이 치료에 제한된

이익만을 보여주었다 (도 43e).

[0550] **실시예 18**

[0551] 본 실시예는 CLDN6 ADC-23의 용량-의존적 활동성을 보여준다.

[0552] 도 44a 내지 도 44c는 CLDN6-양성 난소 암 세포주 (OV90) 이종이식편에 대한 CLDN6 ADC-23 (D4 기술)의 용량-의존적 항-암 활동성을 도시한다. OV90 난소 암 세포주 이종이식편은 동물의 우측 뒤쪽 옆구리에 50% 매트리겔 (BD Biosciences)을 가진 1.0 × $10^7$ 세포의 피하 주사로 6주령 CD-1 무흉선 누드 마우스 (Charles River Laboratories)에서 확립되었다. 종양이 ~200$mm^3$의 평균 크기에 도달한 경우, 마우스 (n=6)는 치료 그룹으로 랜덤화되었다. OV90 이종이식편을 가진 마우스는 3 주 동안 0.1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg IV QW 범위의 다양한 용량으로 치료되었다. 항-종양 활동성에서의 감소는 용량화 농도가 저하됨에 따라 관찰되었다. 2.5 mg/kg의 CLDN6 ADC-23을 이용한 치료는 균일한 이종이식편 퇴행을 유도하였다 (도 44a 및 도 44b). 마우스 체중에 관한 영향은 주어진 임의의 용량으로 CLDN6 ADC-23을 이용한 치료에 반응하여 관찰되지 않았다 (도 44c). 그래서, 신규한 CLDN6 ADC-23의 선택적 및 용량-의존적 활동성은 CLDN6-양성 난소 암 세포주 이종이식편에서 확인되었다.

[0553] 도 45a 내지 도 45c는 CLDN6-음성 흑색종 암 세포주 (M202) 이종이식편에서 CLDN6 ADC-23 (D4 기술)의 오조준 활동성이 없다는 것을 도시한다. M202 흑색종 암 세포주 이종이식편은 동물의 우측 뒤쪽 옆구리에 50% 매트리겔 (BD Biosciences)을 가진 1.0 × $10^7$ 세포의 피하 주사로 6주령 CD-1 무흉선 누드 마우스 (Charles River Laboratories)에서 확립되었다. 종양이 ~200$mm^3$의 평균 크기에 도달한 경우, 마우스 (n=6)는 치료 그룹으로 랜덤화되었다. M202 흑색종 이종이식편을 보유하는 마우스는 3 주 동안 0.1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg IV QW 범위의 다양한 용량으로 치료되었다. CLDN6-음성 M202 이종이식편에 대한 CLDN6 ADC의 항-암 활동성 없음은 주어진 임의의 용량에서 관찰되었다 (도 45a 및 도 45b). 마우스 체중에 관한 영향 없음은 주어진 임의의 용량에서 CLDN6 ADC를 이용한 치료에 반응하여 관찰되었다 (도 45c).

[0554] 본원에 인용된, 공개, 특허 출원, 및 특허를 포함하는, 모든 참고문헌은 각 참고문헌이 참고로 편입되도록 개별적으로 그리고 구체적으로 지시되었고 본원에 이 전체가 제시된 것과 동일한 정도로 참고로 이로써 편입된다.

[0555] 용어들 "한" 및 "하나" 및 "상기" 그리고 본 개시내용 기재하기의 맥락에서 (특히 하기 청구항들의 맥락에서) 유사한 관련물의 사용은, 본원에 달리 지시되지 않는 한 또는 맥락에 의해 분명하게 반박되지 않는 한, 양쪽 단수형 및 복수형을 포함하도록 해석되어야 한다. 용어들 "포함하는", "갖는", "포함한", 및 "함유하는"은 달리 명시되지 않는 한 개방-말단형 용어 (즉, "비제한적으로, 포함하는" 의미)로서 해석되어야 한다.

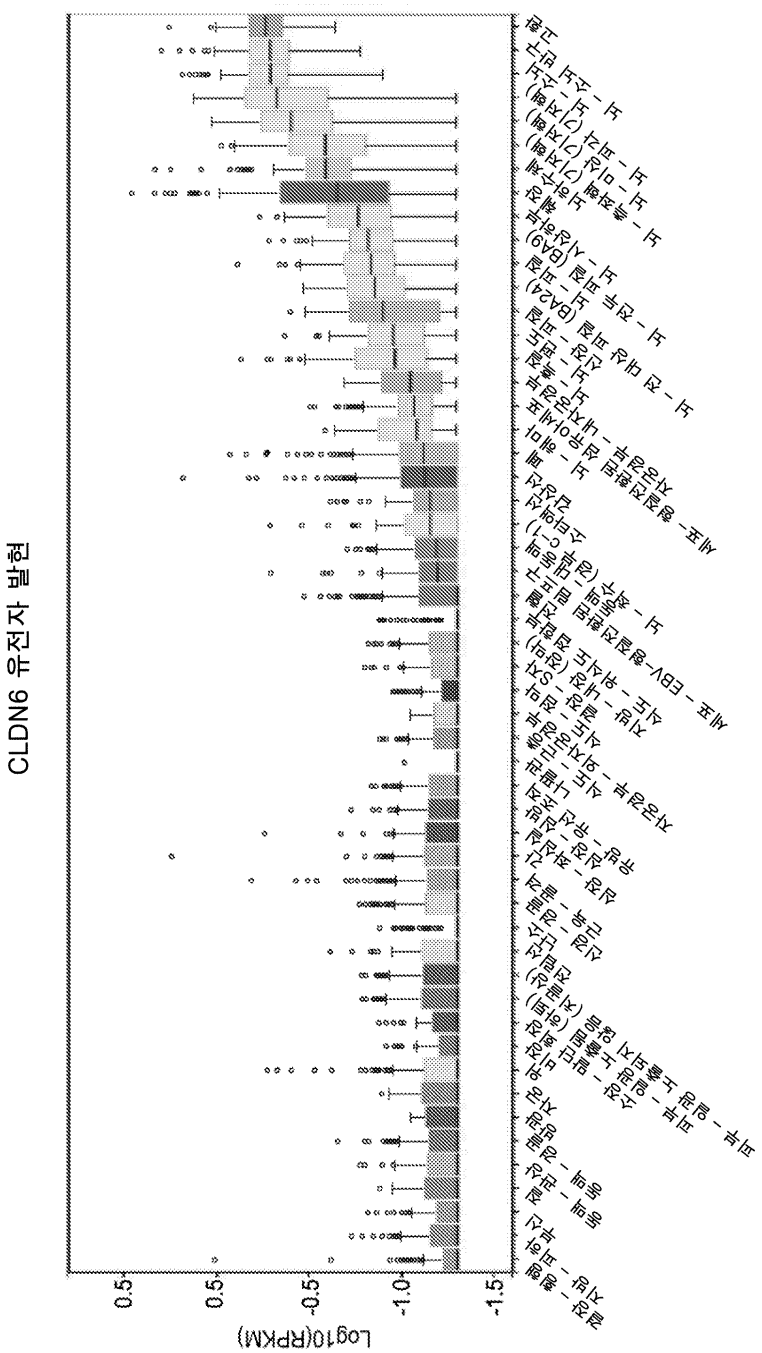
[0556] 본원에 값들의 범위의 인용은 단지, 본원에 달리 지시되지 않는 한, 범위 및 각 종료점 내에 해당하는 각 별도 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서 역할을 하기 위한 것이고, 각 별도 값 및 종료점은 본원에 개별적으로 인용된 것처럼 명세서에서 편입된다.

[0557] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 지시되지 않는 한 또는 달리 맥락에 의해 분명히 반박되지 않는 한 임의의 적당한 순서로 수행될 수 있다. 임의의 및 모든 예, 또는 본원에 제공된 다양한 언어 (예를 들면, "예컨대")의 사용은 그저 본 개시내용을 더욱 양호하게 예시하기 위한 것이고 달리 주장되지 않는 한 본 개시내용의 범위에 제한을 두지 않는다. 명세서에서 언어는 본 개시내용의 실무에 본질적으로서 임의의 비-청구된 요소를 나타내는 것으로 해석되지 않아야 한다.

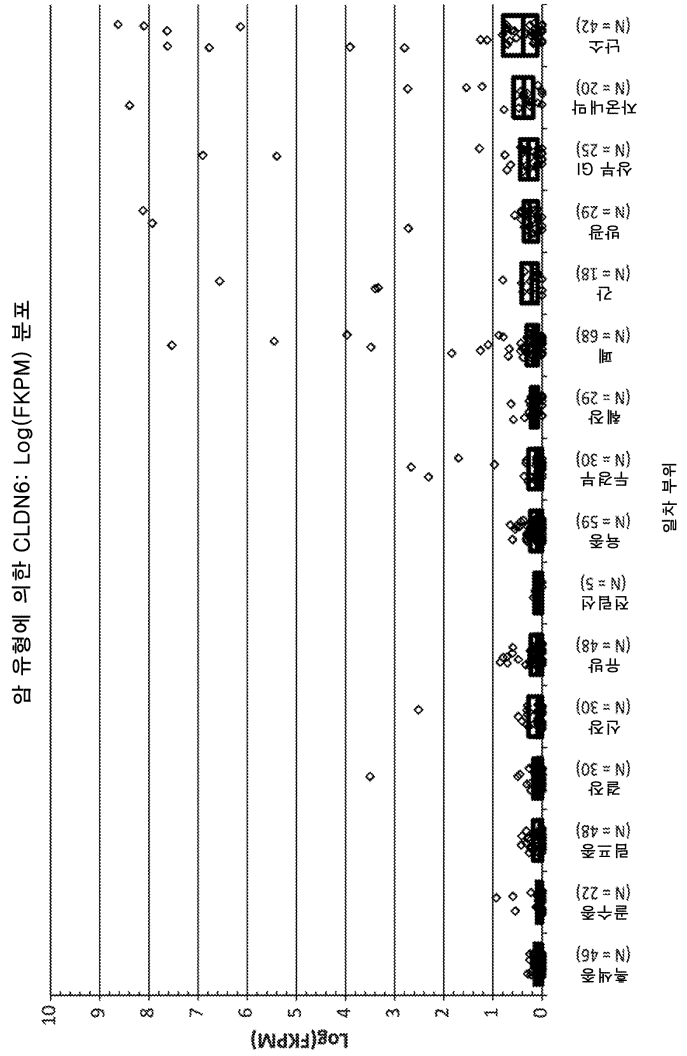
[0558] 본 개시내용의 바람직한 구현예는, 본 개시내용 실시를 위하여 본 발명가들에게 공지된 최선의 모드를 포함하여, 본원에 기재된다. 그들 바람직한 구현예의 변동은 상기 설명 판독시 당업자들에게 명백해질 수 있다. 발명가들은 숙련자가 적절한 경우 상기 변동을 이용하는 것을 예상하고, 발명가들은 본원에 구체적으로 기재된 것과 달리 본 개시내용이 실시되기를 의도한다. 따라서, 본 개시내용은 준거법에 의해 허용됨에 따라 이에 첨부된 청구항에서 인용된 주제의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 게다가, 이의 모든 가능한 변동에서 상기-기재된 요소들의 임의의 조합은 본원에 달리 지시되지 않는 한 또는 맥락에 의해 분명히 반박되지 않는 한 본 개시내용에 의해 포괄된다.

도면

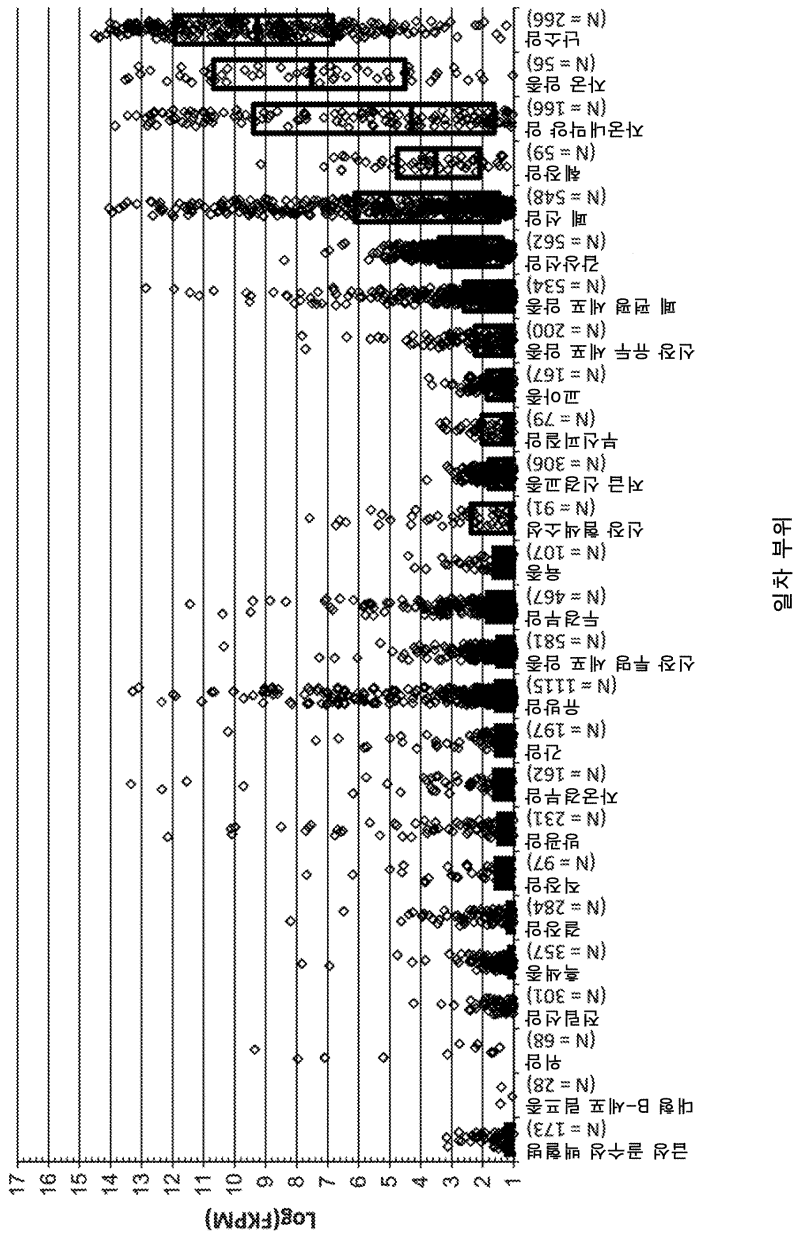
도면1



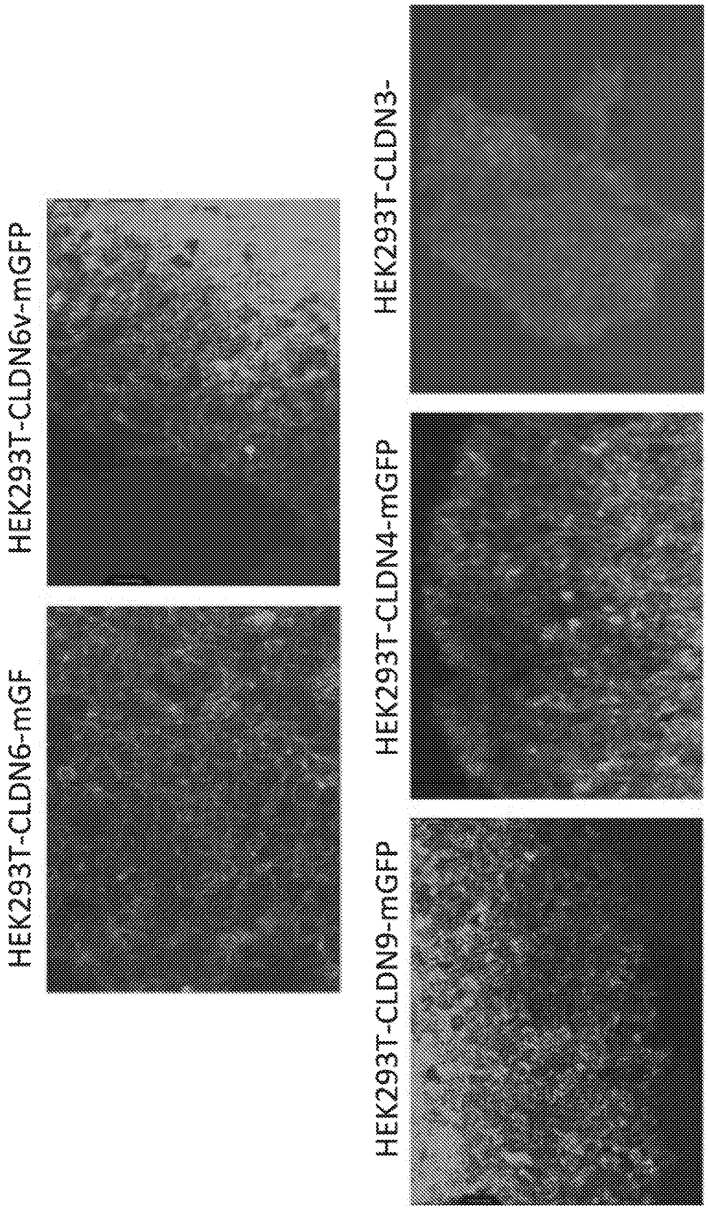
도면2


암 유형에 의한 CLDN6: Log(FKPM) 분포
Log(FKPM)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
원발부위
흑색종 (N = 46)
골수종 (N = 22)
림프종 (N = 48)
결장 (N = 30)
신장 (N = 30)
유방 (N = 48)
전립선 (N = 5)
육종 (N = 59)
두경부 (N = 30)
췌장 (N = 29)
폐 (N = 68)
간 (N = 18)
방광 (N = 29)
상부 GI (N = 25)
자궁내막 (N = 20)
난소 (N = 42)

도면3


Log(FKPM)
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
급성 골수성 백혈병 (N = 173)
대형 B-세포 림프종 (N = 28)
위암 (N = 68)
전립선암 (N = 301)
흑색종 (N = 357)
결장암 (N = 284)
직장암 (N = 97)
방광암 (N = 231)
자궁경부암 (N = 162)
간암 (N = 197)
유방암 (N = 1115)
신장 투명 세포 암종 (N = 581)
두경부암 (N = 467)
육종 (N = 107)
신장 혈색소성 (N = 91)
저급 신경교종 (N = 306)
부신피질암 (N = 79)
교아종 (N = 167)
신장 유두 세포 암종 (N = 200)
폐 편평 세포 암종 (N = 534)
갑상선암 (N = 562)
폐 선암 (N = 548)
췌장암 (N = 59)
자궁내막양 암 (N = 166)
자궁 암종 (N = 56)
난소암 (N = 266)
유사 차원

도면4


HEK293T-CLDN6-mGF
HEK293T-CLDN6v-mGFP
HEK293T-CLDN9-mGFP
HEK293T-CLDN4-mGFP
HEK293T-CLDN3-

*도면5*

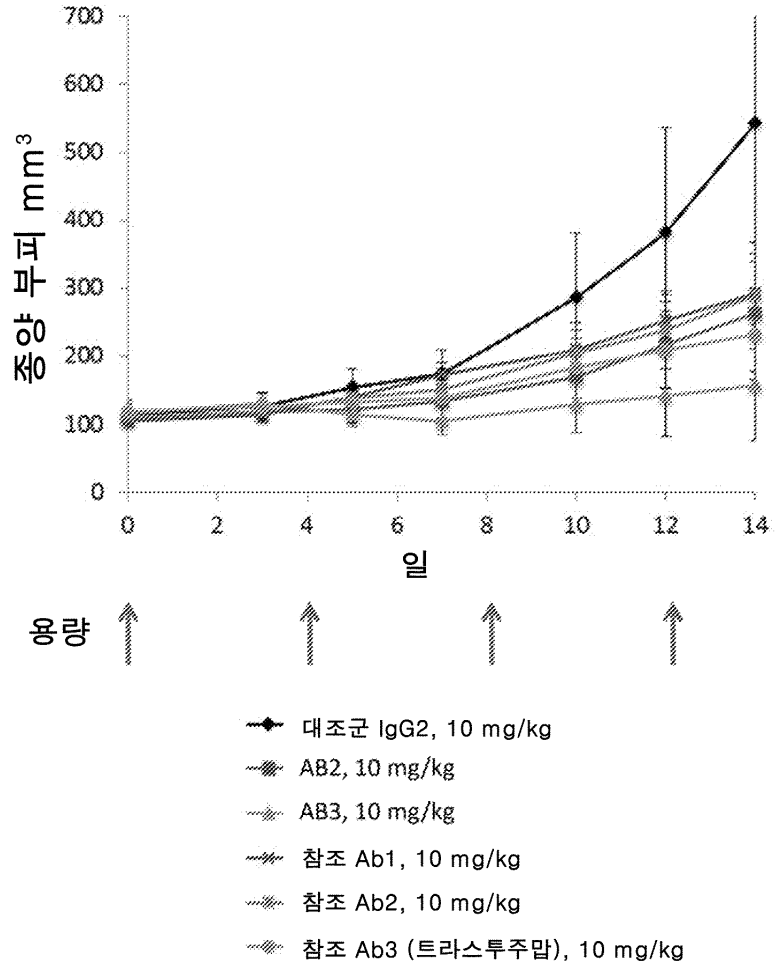



ECD 루프 1 서열번호:177

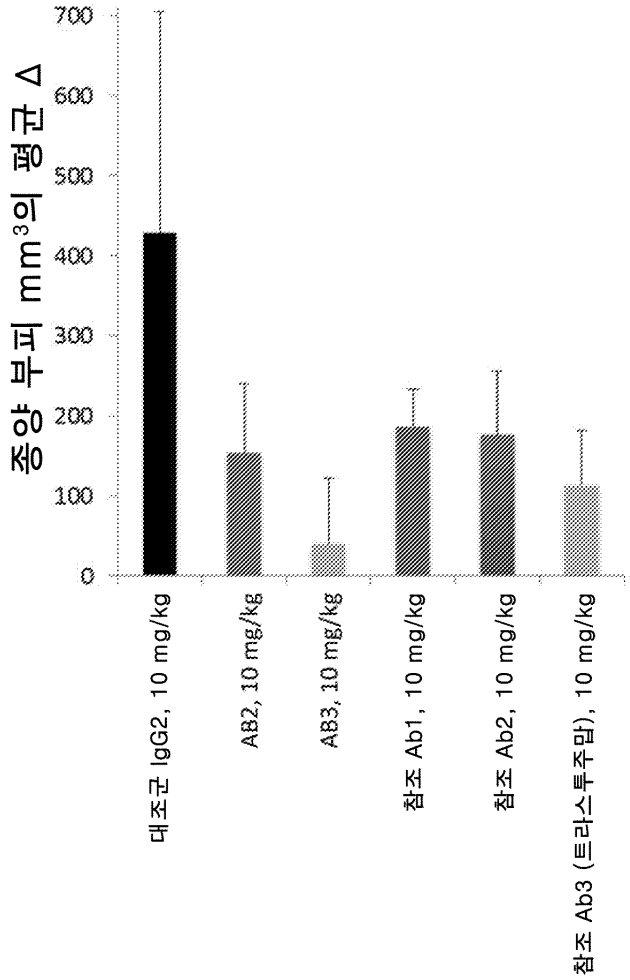
ECD 루프 2 서열번호:2

CLD6_인간=서열번호:1
CLD3_인간=서열번호:5
CLD4_인간=서열번호:6
CLD9_인간=서열번호:7
CLD6_마우스=서열번호:176

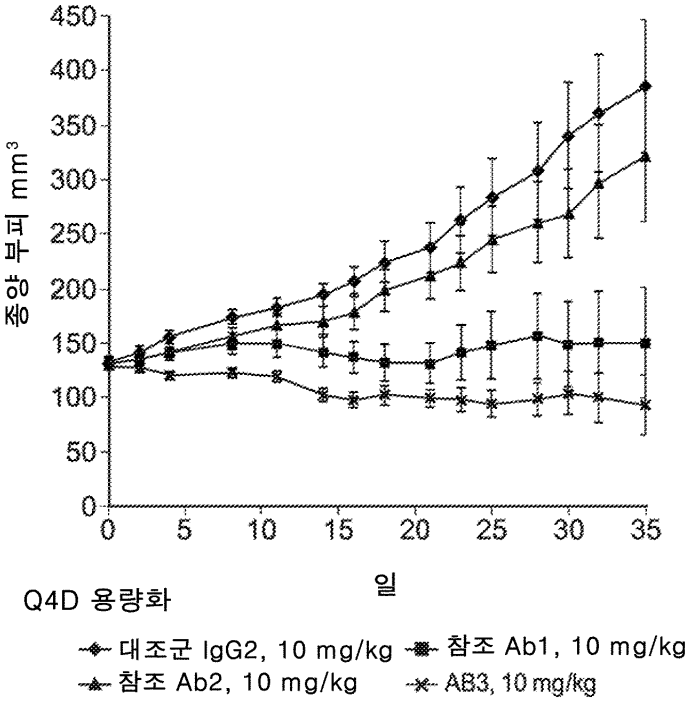
도면6a


700
600
500
400
300
200
100
0
종양 부피 mm3
0
2
4
6
8
10
12
14
일
용량
대조군 IgG2, 10 mg/kg
AB2, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg
참조 Ab1, 10 mg/kg
참조 Ab2, 10 mg/kg
참조 Ab3 (트라스투주맙), 10 mg/kg

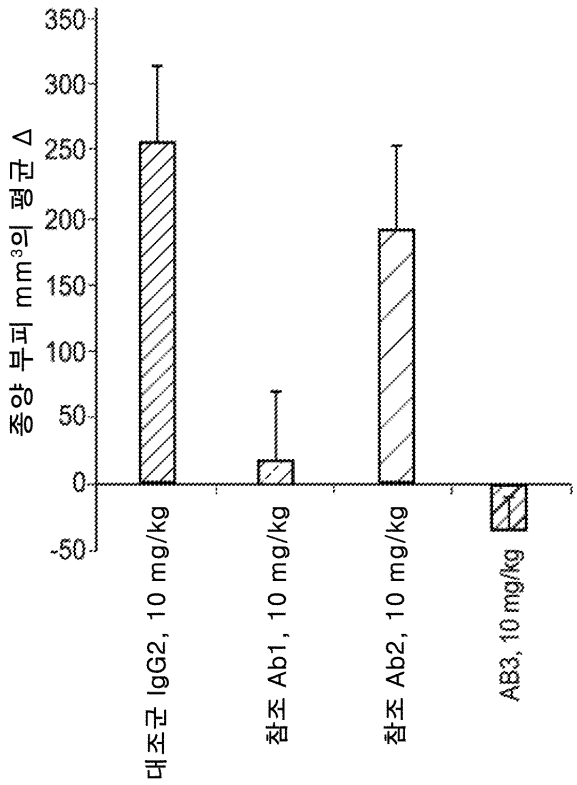
도면6b


종양 부피 mm3의 평균 Δ
700
600
500
400
300
200
100
0
대조군 IgG2, 10 mg/kg
AB2, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg
참조 Ab1, 10 mg/kg
참조 Ab2, 10 mg/kg
참조 Ab3 (트라스투주맙), 10 mg/kg

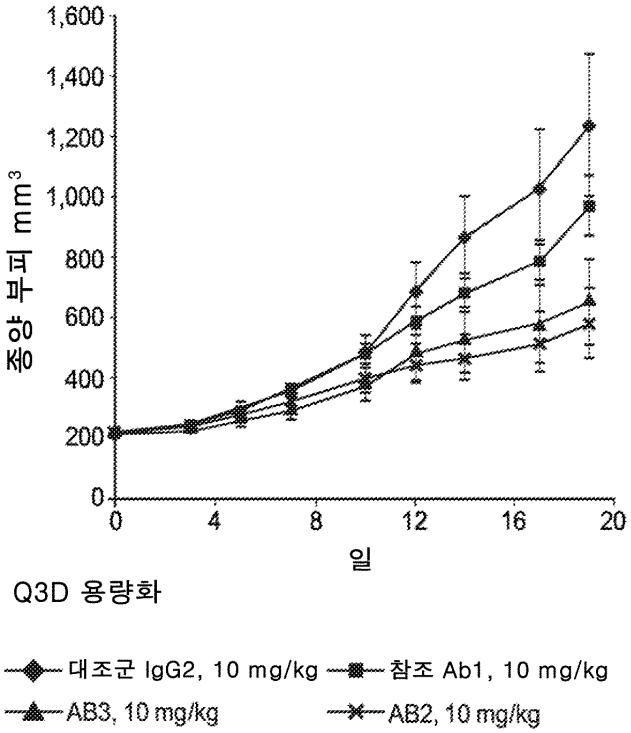
도면7a


종양 부피 mm3
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
5
10
15
20
25
30
35
일
Q4D 용량화
대조군 IgG2, 10 mg/kg
참조 Ab1, 10 mg/kg
참조 Ab2, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg

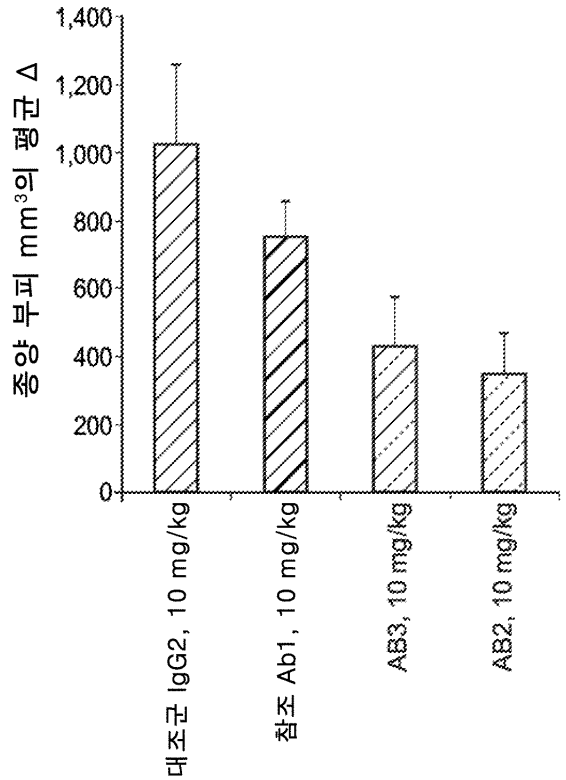
도면7b


종양 부피 mm3의 평균 Δ
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
대조군 IgG2, 10 mg/kg
참조 Ab1, 10 mg/kg
참조 Ab2, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg

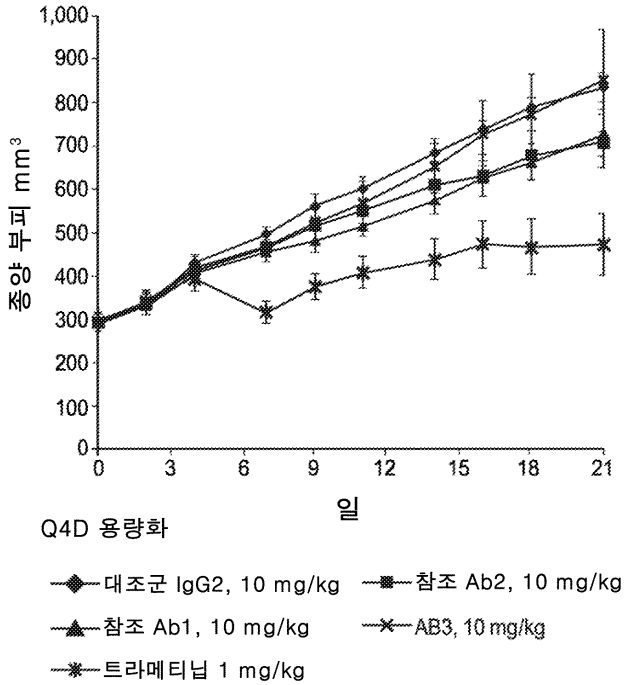
도면8a


종양 부피 mm3
1,600
1,400
1,200
1,000
800
600
400
200
0
0
4
8
12
16
20
일
Q3D 용량화
대조군 IgG2, 10 mg/kg
참조 Ab1, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg
AB2, 10 mg/kg

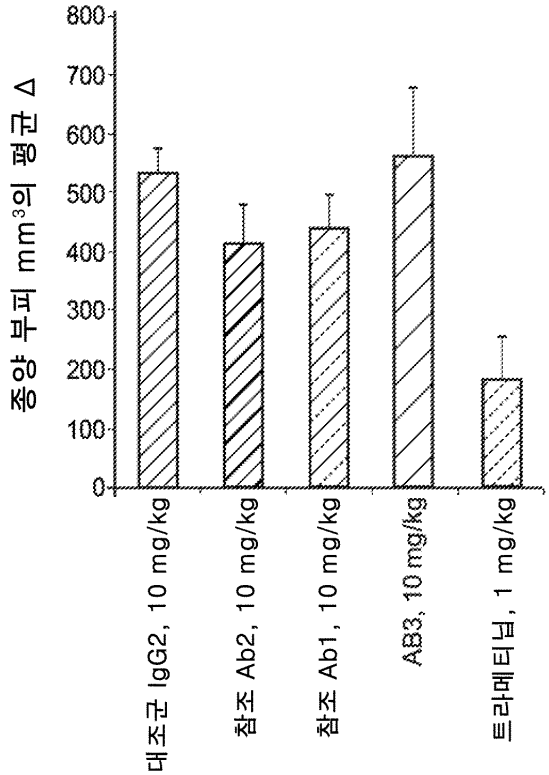
도면8b


종양 부피 mm3의 평균 Δ
1,400
1,200
1,000
800
600
400
200
0
대조군 IgG2, 10 mg/kg
참조 Ab1, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg
AB2, 10 mg/kg

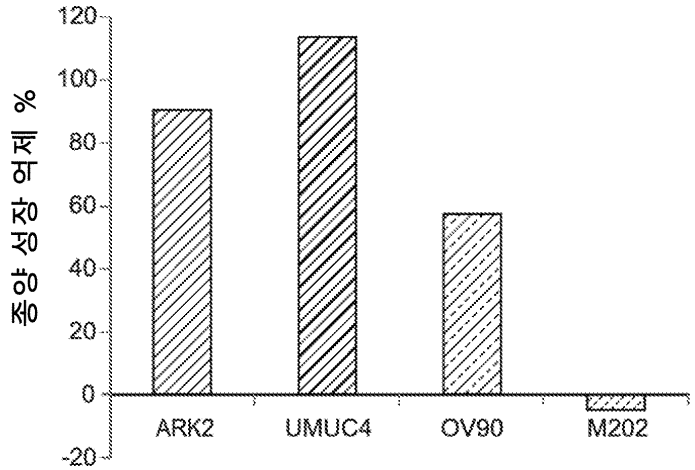
도면9a


종양 부피 mm3
1,000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
3
6
9
12
15
18
21
일
Q4D 용량화
대조군 IgG2, 10 mg/kg
참조 Ab2, 10 mg/kg
참조 Ab1, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg
트라메티닙 1 mg/kg

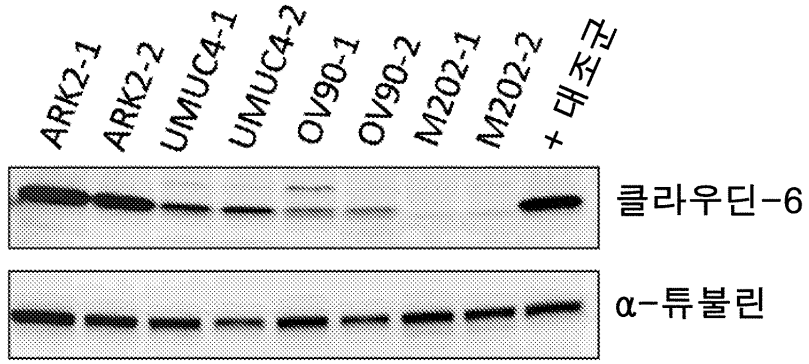
도면9b


종양 부피 mm3의 평균 Δ
800
700
600
500
400
300
200
100
0
대조군 IgG2, 10 mg/kg
참조 Ab2, 10 mg/kg
참조 Ab1, 10 mg/kg
AB3, 10 mg/kg
트라메티닙, 1 mg/kg

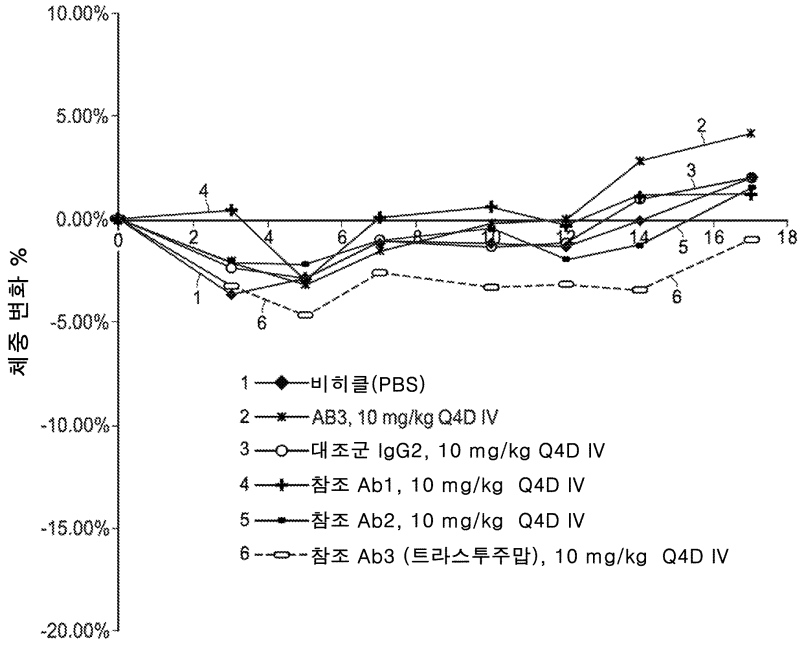
도면10a


종양 성장 억제 %
120
100
80
60
40
20
0
-20
ARK2
UMUC4
OV90
M202

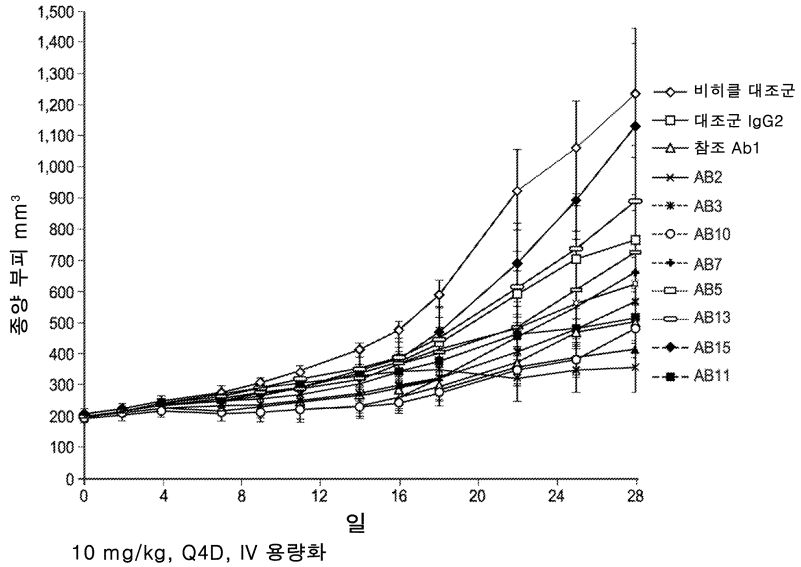
도면10b




도면11

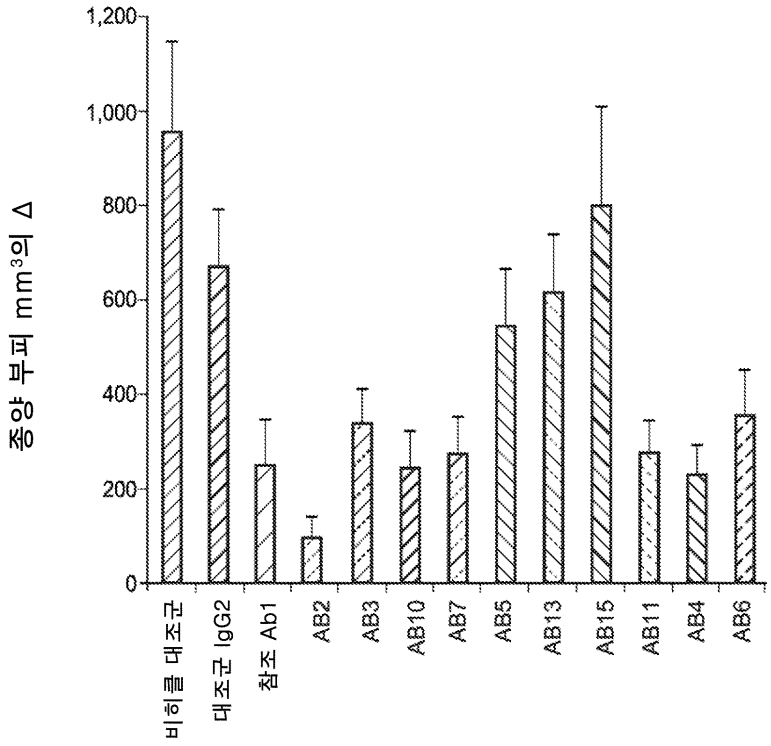



도면12a

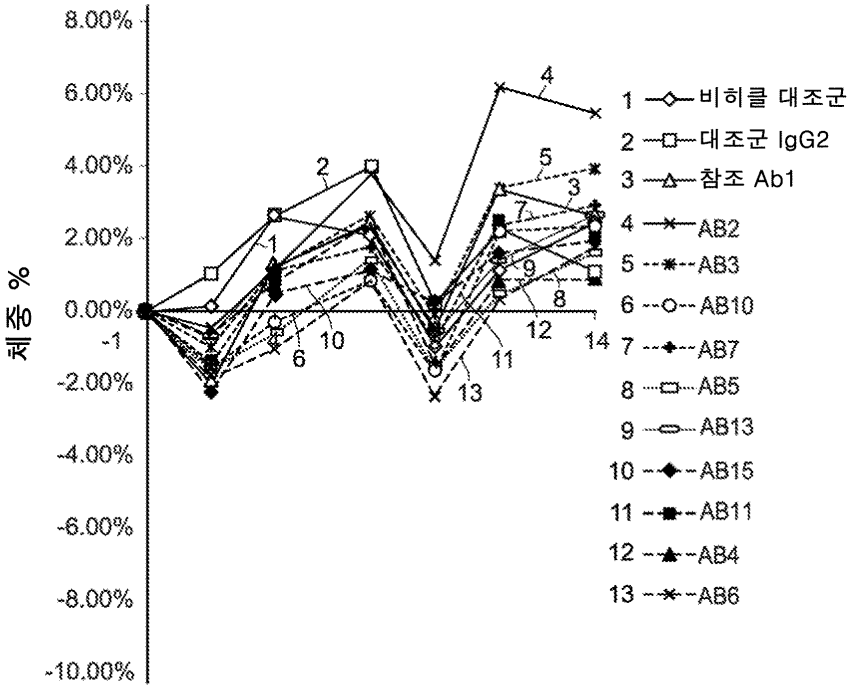



10 mg/kg, Q4D, IV 용량화

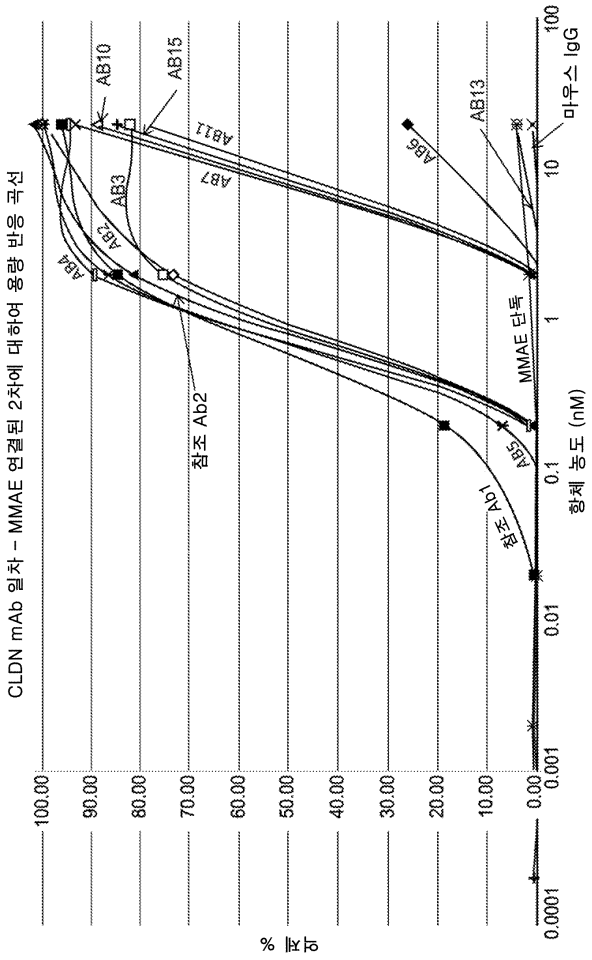
도면12b


중양 부피 mm³의 Δ
1,200
1,000
800
600
400
200
0
비히클 대조군
대조군 IgG2
참조 Ab1
AB2
AB3
AB10
AB7
AB5
AB13
AB15
AB11
AB4
AB6

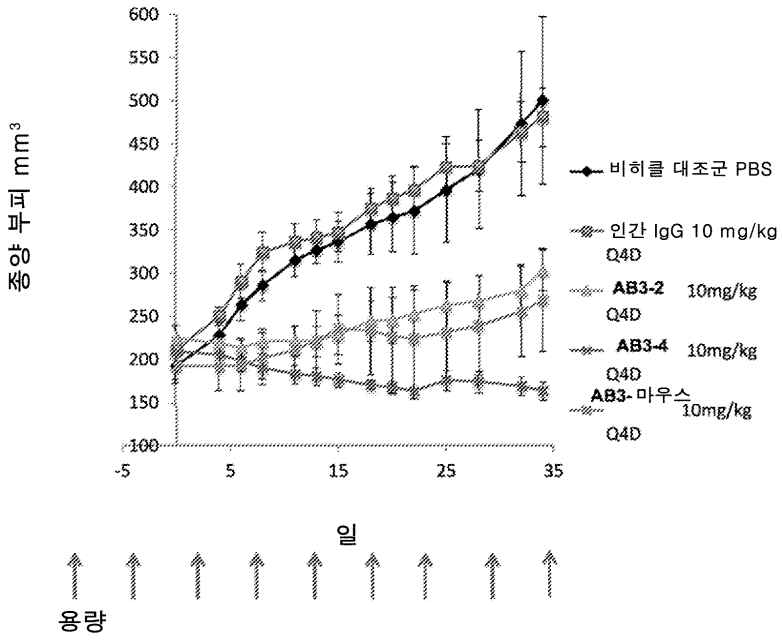
도면13


체중 %
8.00%
6.00%
4.00%
2.00%
0.00%
-1
-2.00%
-4.00%
-6.00%
-8.00%
-10.00%
1 비히클 대조군
2 대조군 IgG2
3 참조 Ab1
4 AB2
5 AB3
6 AB10
7 AB7
8 AB5
9 AB13
10 AB15
11 AB11
12 AB4
13 AB6

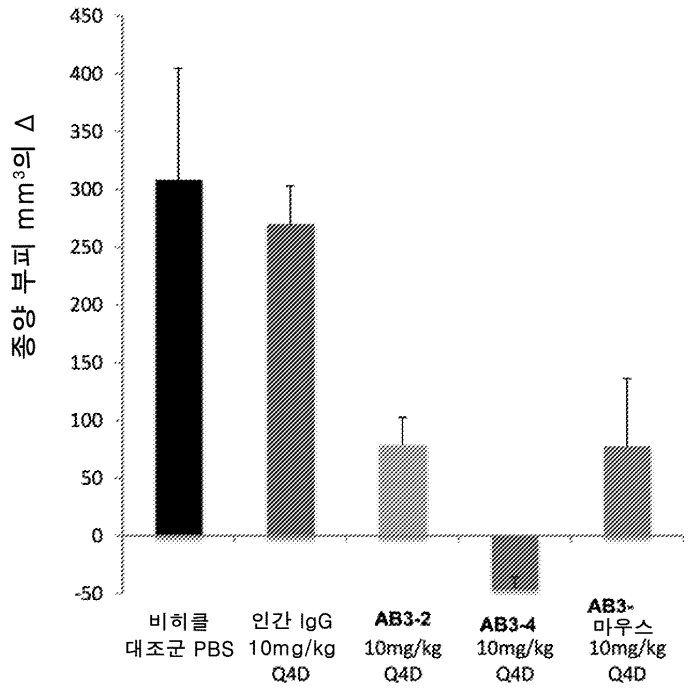
도면14


CLDN mAb 일차 – MMAE 연결된 2차에 대하여 용량 반응 곡선
AB10
AB15
AB11
AB7
AB3
AB2
AB4
AB6
AB13
참조 Ab2
AB5
참조 Ab1
MMAE 단독
마우스 IgG
항체 농도 (nM)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
억제 %

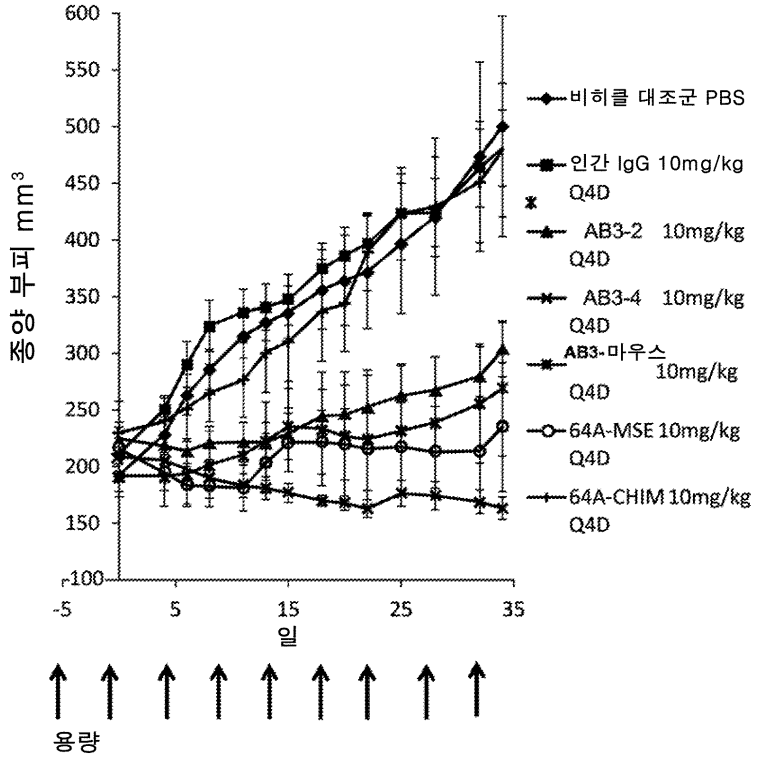
도면15a


종양 부피 mm3
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
-5
5
15
25
35
일
용량
비히클 대조군 PBS
인간 IgG 10 mg/kg
Q4D
AB3-2 10mg/kg
Q4D
AB3-4 10mg/kg
Q4D
AB3-마우스 10mg/kg
Q4D

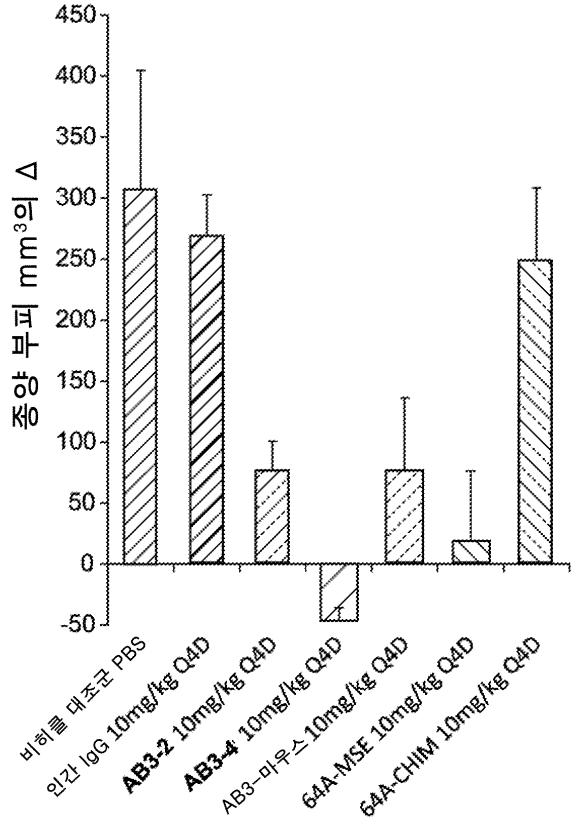
도면15b


종양 부피 mm3의 Δ
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
비히클 대조군 PBS
인간 IgG 10mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3-마우스 10mg/kg Q4D

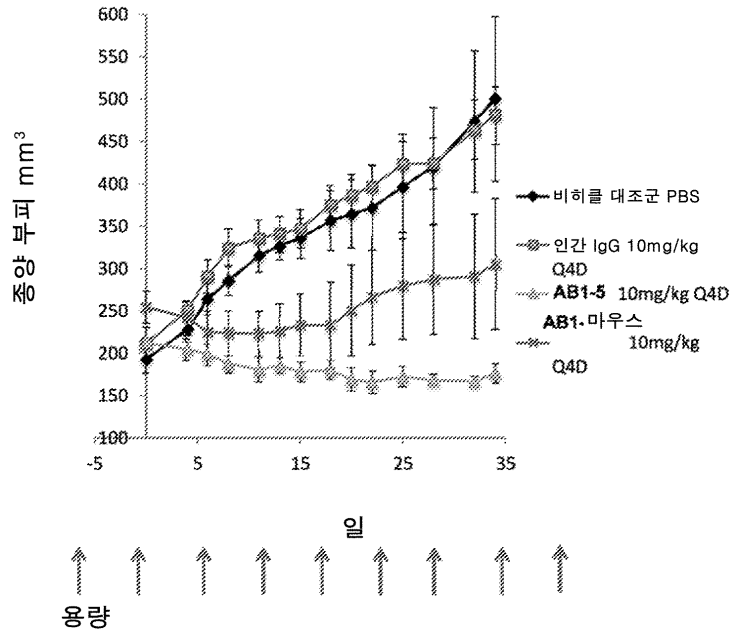
도면16a


종양 부피 mm3
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
-5
5
15
25
35
일
용량
비히클 대조군 PBS
인간 IgG 10mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3-마우스 10mg/kg Q4D
64A-MSE 10mg/kg Q4D
64A-CHIM 10mg/kg Q4D

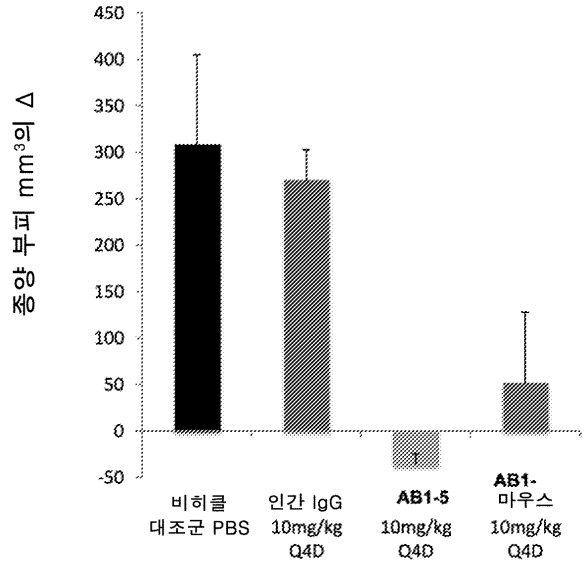
도면16b


종양 부피 mm3의 Δ
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
비히클 대조군 PBS
인간 IgG 10mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3-마우스 10mg/kg Q4D
64A-MSE 10mg/kg Q4D
64A-CHIM 10mg/kg Q4D

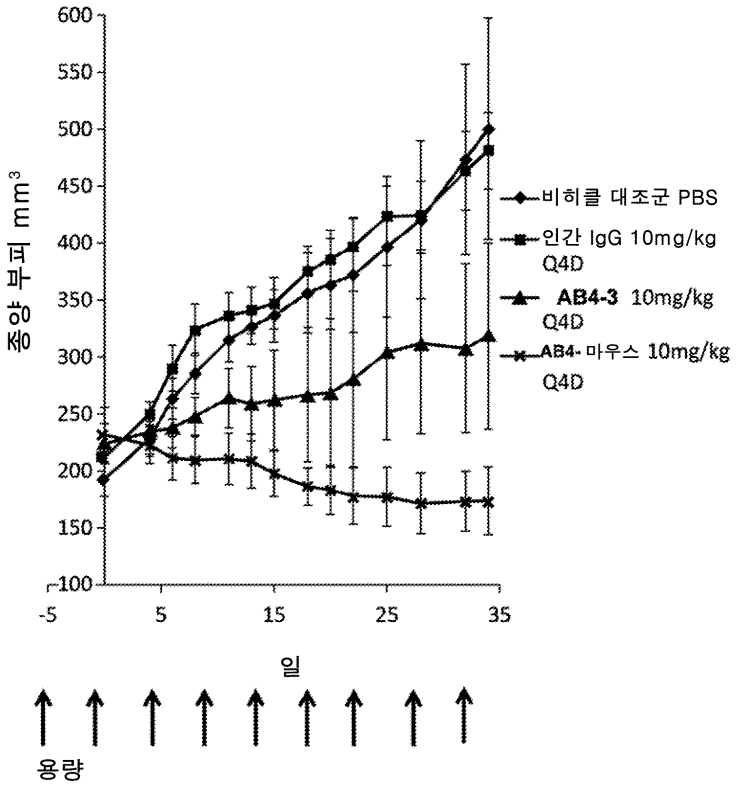
도면17a


종양 부피 mm3
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
-5
5
15
25
35
일
용량
비히클 대조군 PBS
인간 IgG 10mg/kg Q4D
AB1-5 10mg/kg Q4D
AB1-마우스 10mg/kg Q4D

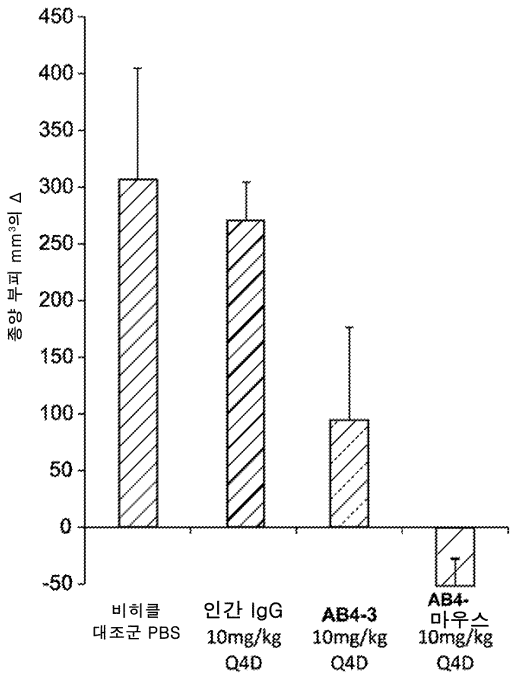
도면17b


종양 부피 mm3의 Δ
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
비히클
대조군 PBS
인간 IgG
10mg/kg
Q4D
AB1-5
10mg/kg
Q4D
AB1-
마우스
10mg/kg
Q4D

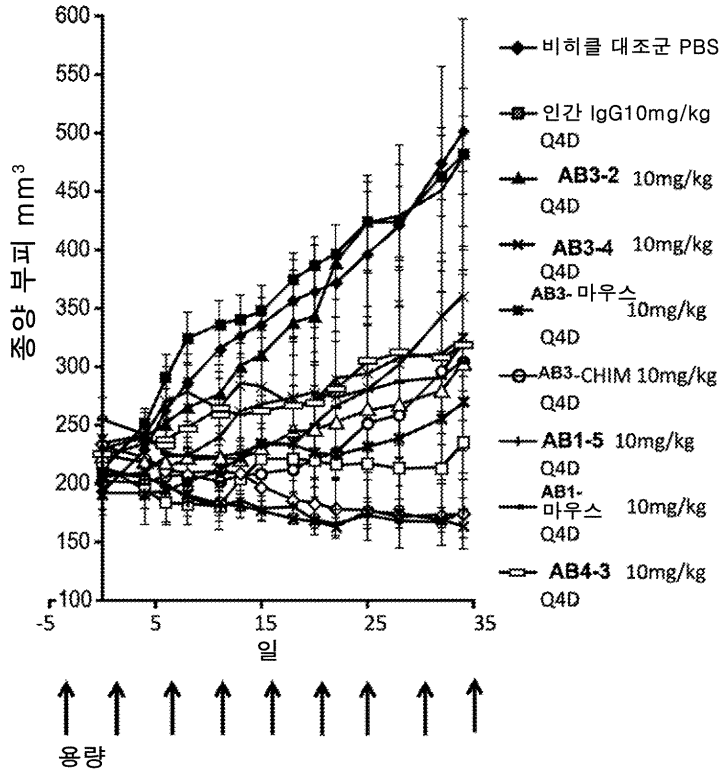
도면18a


종양 부피 mm3
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
-100
-5
5
15
25
35
일
용량
비히클 대조군 PBS
인간 IgG 10mg/kg
Q4D
AB4-3 10mg/kg
Q4D
AB4- 마우스 10mg/kg
Q4D

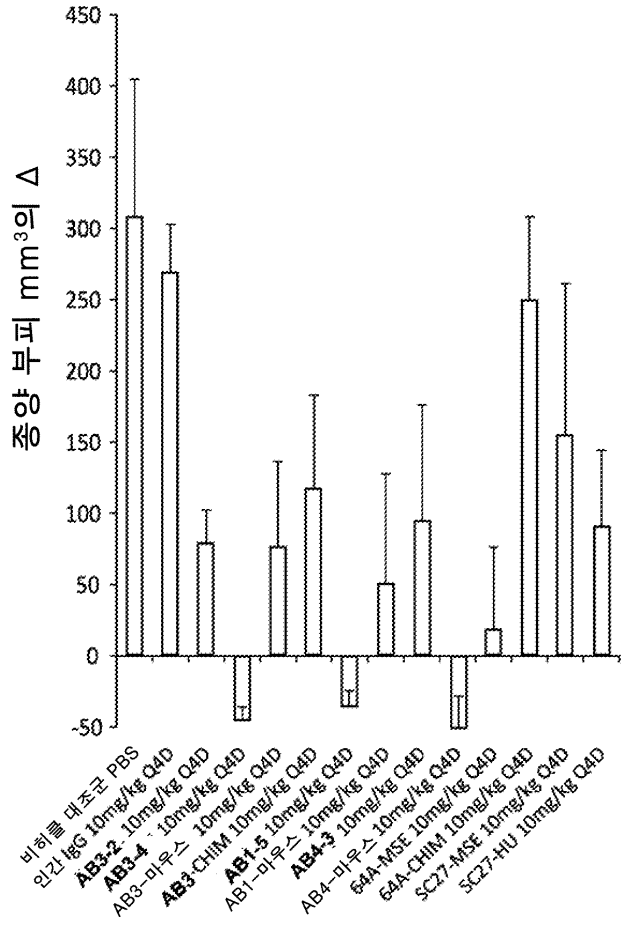
도면18b


종양 부피 mm³의 Δ
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
비히클 대조군 PBS
인간 IgG 10mg/kg Q4D
AB4-3 10mg/kg Q4D
AB4-마우스 10mg/kg Q4D

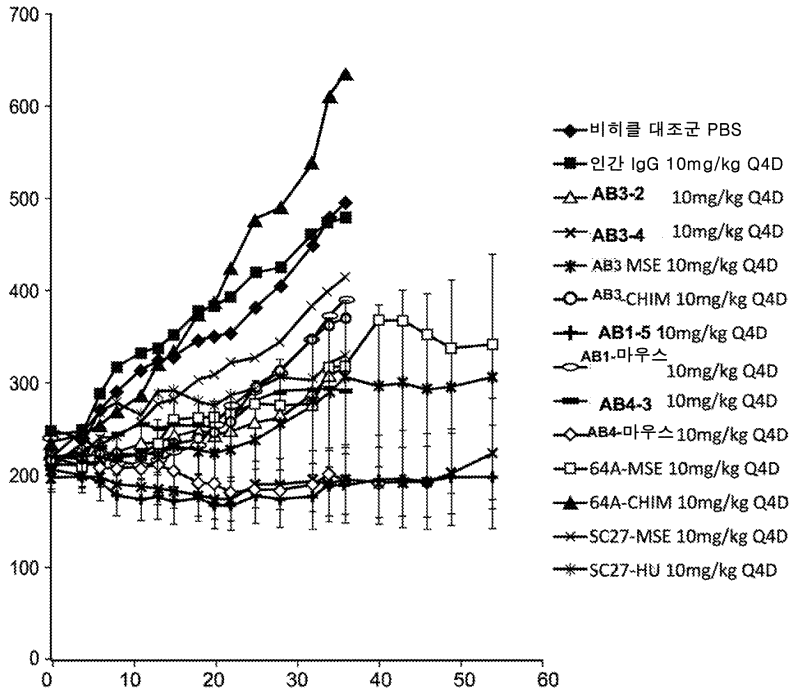
도면19a


종양 부피 mm³
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
-5
5
15
25
35
일
용량
비히클 대조군 PBS
인간 IgG10mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3-마우스 10mg/kg Q4D
AB3-CHIM 10mg/kg Q4D
AB1-5 10mg/kg Q4D
AB1-마우스 10mg/kg Q4D
AB4-3 10mg/kg Q4D

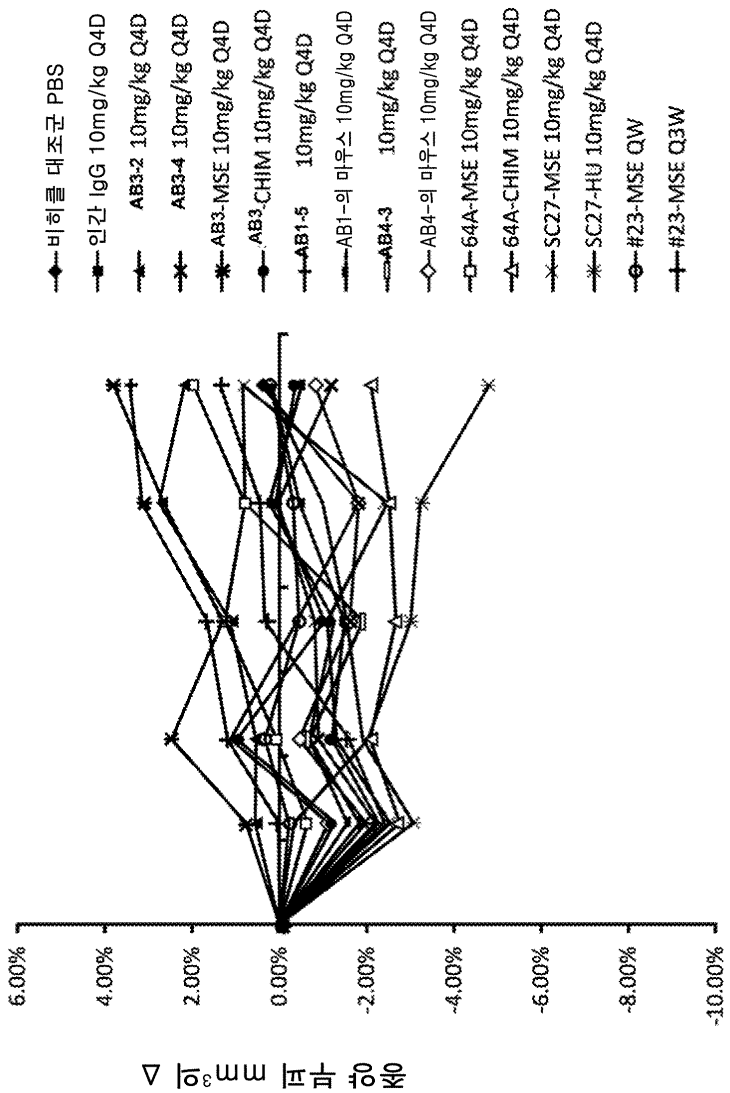
도면19b


종양 부피 mm3의 Δ
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
비히클 대조군 PBS
인간 IgG 10mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3-마우스 10mg/kg Q4D
AB3-CHIM 10mg/kg Q4D
AB1-5 10mg/kg Q4D
AB1-마우스 10mg/kg Q4D
AB4-3 10mg/kg Q4D
AB4-마우스 10mg/kg Q4D
64A-MSE 10mg/kg Q4D
64A-CHIM 10mg/kg Q4D
SC27-MSE 10mg/kg Q4D
SC27-HU 10mg/kg Q4D

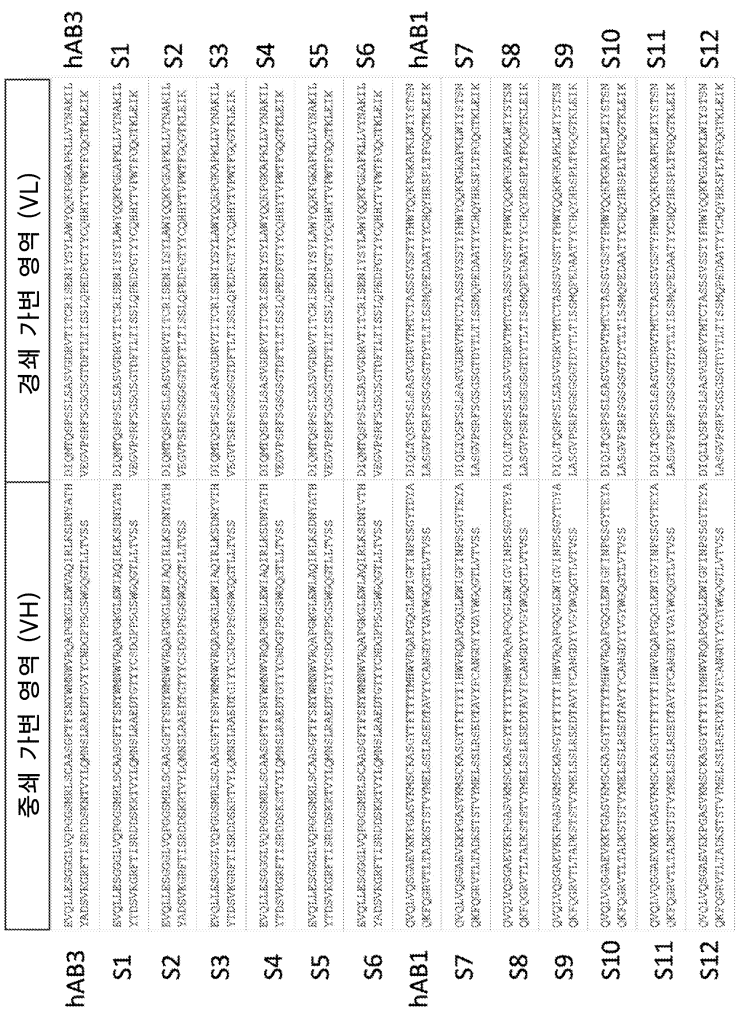
도면20


700
600
500
400
300
200
100
0
0
10
20
30
40
50
60
비히클 대조군 PBS
인간 IgG 10mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3 MSE 10mg/kg Q4D
AB3-CHIM 10mg/kg Q4D
AB1-5 10mg/kg Q4D
AB1-마우스 10mg/kg Q4D
AB4-3 10mg/kg Q4D
AB4-마우스 10mg/kg Q4D
64A-MSE 10mg/kg Q4D
64A-CHIM 10mg/kg Q4D
SC27-MSE 10mg/kg Q4D
SC27-HU 10mg/kg Q4D

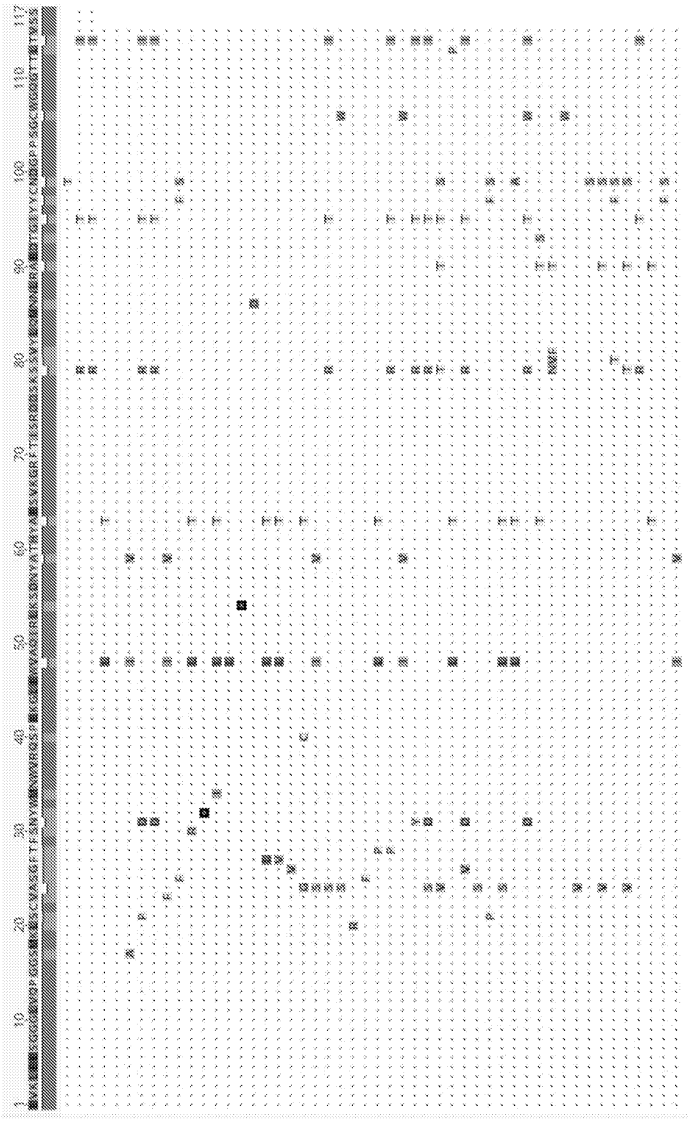
도면21


비히클 대조군 PBS
인간 IgG 10mg/kg Q4D
AB3-2 10mg/kg Q4D
AB3-4 10mg/kg Q4D
AB3-MSE 10mg/kg Q4D
AB3-CHIM 10mg/kg Q4D
AB1-5 10mg/kg Q4D
AB1-의 마우스 10mg/kg Q4D
AB4-3 10mg/kg Q4D
AB4-의 마우스 10mg/kg Q4D
64A-MSE 10mg/kg Q4D
64A-CHIM 10mg/kg Q4D
SC27-MSE 10mg/kg Q4D
SC27-HU 10mg/kg Q4D
#23-MSE QW
#23-MSE Q3W
6.00%
4.00%
2.00%
0.00%
-2.00%
-4.00%
-6.00%
-8.00%
-10.00%
종양 부피 mm3의 Δ

도면22

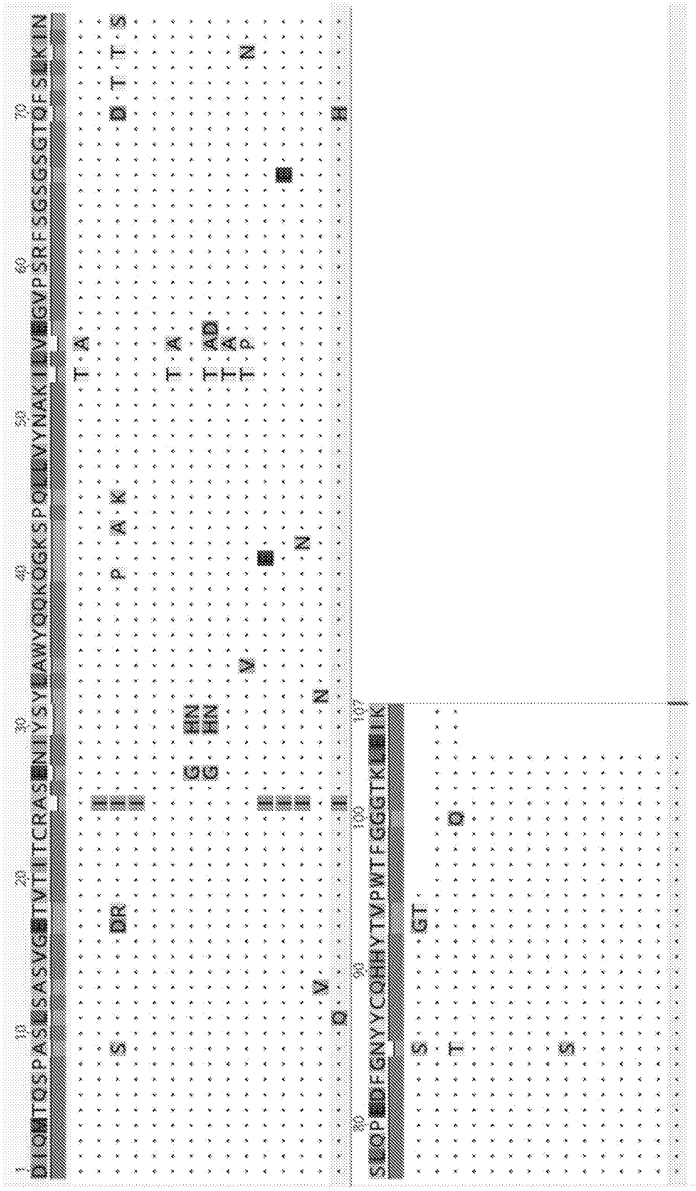

중쇄 가변 영역 (VH)
경쇄 가변 영역 (VL)
hAB3
S1
S2
S3
S4
S5
S6
hAB1
S7
S8
S9
S10
S11
S12

도면23



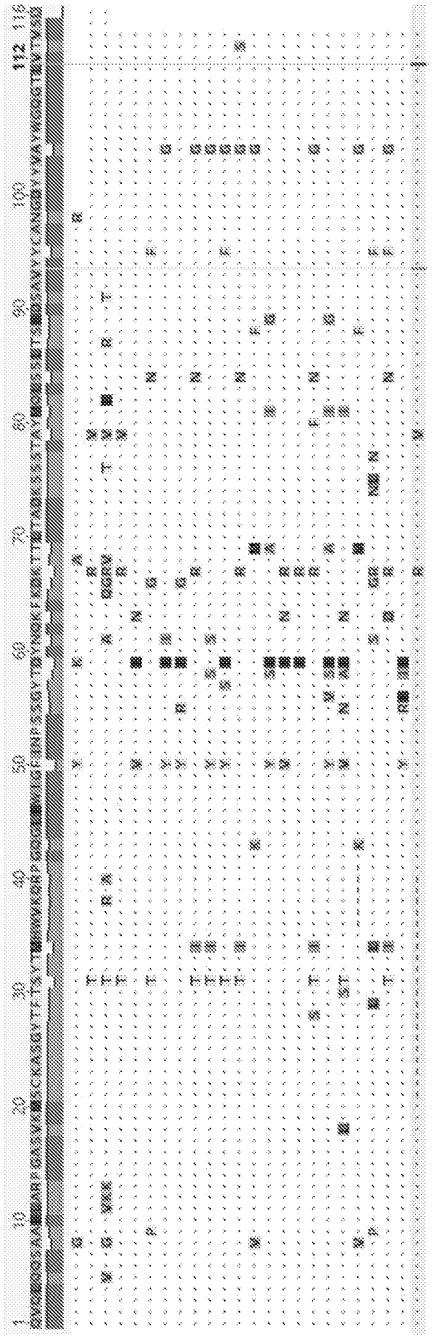
AB3 중쇄: A(H24)SV, G(H26)V, N(H31)D, V(H48)IL, A(H56)V, A(H60)T, S(N76)RK, A(H84)T, I(H89)T, Y(H91)F, A(H93)S, C(H102)W

도면24



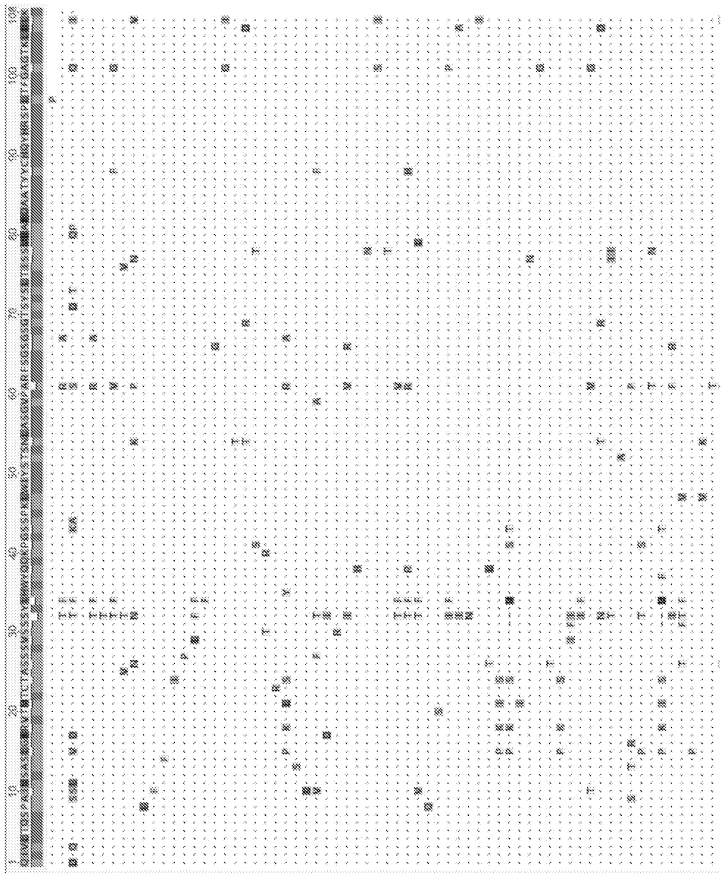
AB3 경쇄 : A(L25)IVL, T(L53)I, V(L55)A, S(L85)TNR,

도면25



AB1 중쇄 : S(H31)T, M(H34)IL, Y(H50)FV, T(H57)S, D(H58)E, K(H62)N, D(H72)G, K(H73)R, A(H78)V, S(H82a)N, Y(H98)F, A(H101)G

도면26



AB1 경쇄 : S(L31)TIN, L(L33)FM, A(H60)RVPT, N(H53)TK

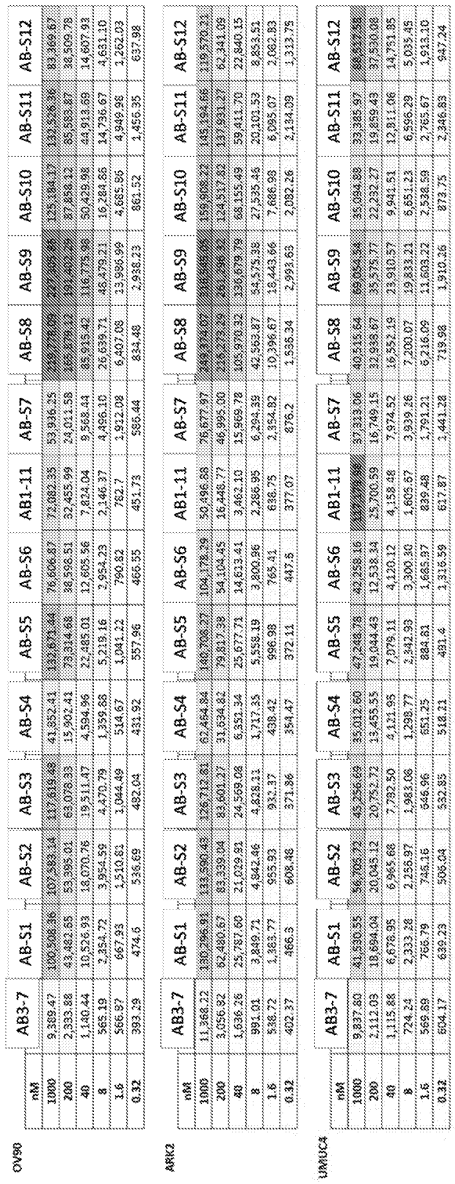
도면27

| | D | E | F | G | H | I | J | K | L | N | O | P | Q |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 농도 (mg/ml) | 순도SDS-PAGE(%) | 조정된 농도 (mg/ml) | 넣은 4.5ug 량ml | 45ul을 만들기 위한 PBS | HEK293T 비감구 1.0ug | HEK293T CLDN6 클론 A11 1.0ug | M2d2 1.0ug | AM2 1.0ug | HEK293T 비감구 1.0ug GFP | HEK293T CLDN6 클론 A11 1.0ug GFP | M2d2 1.0ug GFP | AM2 1.0ug GFP |
| 2 | 4.04 | 95 | 3.84 | 1.17 | 43.83 | 790.77 | 159,670.35 | 1,577.77 | 26,871.38 | 1,987.72 | 263,609.72 | 3,129.07 | 2,547.29 |
| 3 | 4.86 | 95 | 4.62 | 0.97 | 44.03 | 775.16 | 162,615.52 | 1,031.60 | 38,481.74 | 2,000.32 | 255,311.20 | 3,132.12 | 3,099.45 |
| 4 | 4.19 | 90 | 3.77 | 1.19 | 43.81 | 1,012.63 | 179,399.68 | 1,766.40 | 40,340.11 | 2,035.44 | 268,949.57 | 3,125.73 | 3,264.88 |
| 5 | 4.04 | 90 | 3.64 | 1.24 | 43.76 | 871.63 | 103,300.51 | 1,126.11 | 13,041.68 | 2,099.52 | 256,942.66 | 3,199.44 | 3,037.91 |
| 6 | 4.8 | 90 | 4.14 | 1.09 | 43.91 | 1,182.99 | 172,761.22 | 1,619.41 | 45,508.76 | 2,247.94 | 218,014.63 | 3,097.02 | 3,138.87 |
| 7 | 3.87 | 90 | 3.48 | 1.29 | 43.71 | 1,776.60 | 137,752.47 | 1,911.32 | 30,006.33 | 2,313.18 | 247,752.35 | 3,077.88 | 2,883.57 |
| 8 | 10 | 100 | 10.00 | 0.45 | 44.55 | 588.33 | 107,697.75 | 711.13 | 11,164.56 | 2,342.33 | 231,265.77 | 3,195.62 | 3,260.58 |
| 9 | 7.57 | 95 | 7.19 | 0.63 | 44.37 | 760.56 | 140,464.50 | 859.31 | 30,749.09 | 2,641.52 | 444,449.47 | 2,500.27 | 3,185.14 |
| 10 | 9.03 | 95 | 8.58 | 0.52 | 44.48 | 1,032.63 | 142,324.71 | 4,291.82 | 157,421.48 | 2,865.74 | 454,855.34 | 4,413.56 | 2,906.09 |
| 11 | 3.56 | 95 | 3.38 | 1.33 | 43.67 | 996.33 | 148,768.61 | 1,359.04 | 133,707.53 | 2,806.37 | 468,890.24 | 2,415.04 | 3,467.41 |
| 12 | 9.27 | 90 | 8.34 | 0.54 | 44.46 | 731.67 | 148,025.10 | 1,122.48 | 81,039.93 | 2,882.36 | 466,422.96 | 2,450.33 | 2,685.77 |
| 13 | 3.82 | 95 | 3.63 | 1.24 | 43.76 | 738.75 | 141,975.03 | 813.74 | 109,817.51 | 2,637.38 | 459,943.61 | 2,514.71 | 2,695.76 |
| 14 | 1.58 | 95 | 1.50 | 3.00 | 42.00 | 979.19 | 157,478.89 | 1,208.61 | 110,696.17 | 2,814.89 | 448,763.33 | 2,551.39 | 3,612.99 |
| 15 | 10 | 100 | 10.00 | 0.45 | 44.55 | 1,049.34 | 159,381.25 | 4,056.15 | 61,308.34 | 2,877.20 | 443,566.10 | 4,653.58 | 2,849.07 |

1 열: AB-S1
2 열: AB-S2
3 열: AB-S3
4 열: AB-S4
5 열: AB-S5
6 열: AB-S6
8 열: 인간화된AB3-7
9 열: AB-S7
10 열: AB-S8
11 열: AB-S9
12 열: AB-S10
13 열: AB-S11
14 열: AB-S12
15 열: 인간화된AB1-11

컬럼 L : CLDN6을 인공적으로 과발현시키는 세포주
컬럼 K : CLDN6 발현이 없는 세포주
컬럼 L : CLDN6의 내생적 발현이 높은 세포주

도면28



OV90

| nM | AB3-7 | AB-S1 | AB-S2 | AB-S3 | AB-S4 | AB-S5 | AB-S6 | AB1-11 | AB-S7 | AB-S8 | AB-S9 | AB-S10 | AB-S11 | AB-S12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1000 | 9,369.47 | 106,508.36 | 107,383.14 | 117,618.48 | 41,852.41 | 13,671.44 | 76,606.87 | 73,082.35 | 33,936.25 | 232,750.00 | 237,965.00 | 125,184.17 | 133,526.36 | 83,369.67 |
| 200 | 2,933.88 | 43,481.65 | 53,995.01 | 63,078.33 | 15,902.41 | 73,214.68 | 38,598.51 | 32,455.94 | 24,011.58 | 151,379.13 | 164,603.56 | 87,858.12 | 85,583.87 | 38,509.78 |
| 40 | 1,140.44 | 10,526.93 | 18,070.76 | 19,511.47 | 4,594.96 | 22,485.01 | 12,695.56 | 7,824.04 | 9,568.44 | 85,915.42 | 118,778.98 | 80,429.98 | 44,913.69 | 14,607.93 |
| 8 | 565.19 | 2,354.72 | 3,954.59 | 4,470.79 | 1,359.68 | 5,219.16 | 2,954.23 | 2,146.37 | 4,456.16 | 26,639.71 | 48,479.21 | 16,284.86 | 14,736.67 | 4,631.10 |
| 1.6 | 566.97 | 667.93 | 1,510.81 | 1,044.49 | 514.67 | 1,041.22 | 790.82 | 762.7 | 1,912.08 | 6,407.08 | 13,986.99 | 4,685.86 | 4,949.96 | 1,262.03 |
| 0.32 | 393.29 | 474.6 | 536.69 | 482.04 | 431.92 | 557.96 | 466.55 | 451.73 | 586.44 | 834.48 | 2,938.23 | 861.52 | 1,456.35 | 637.98 |

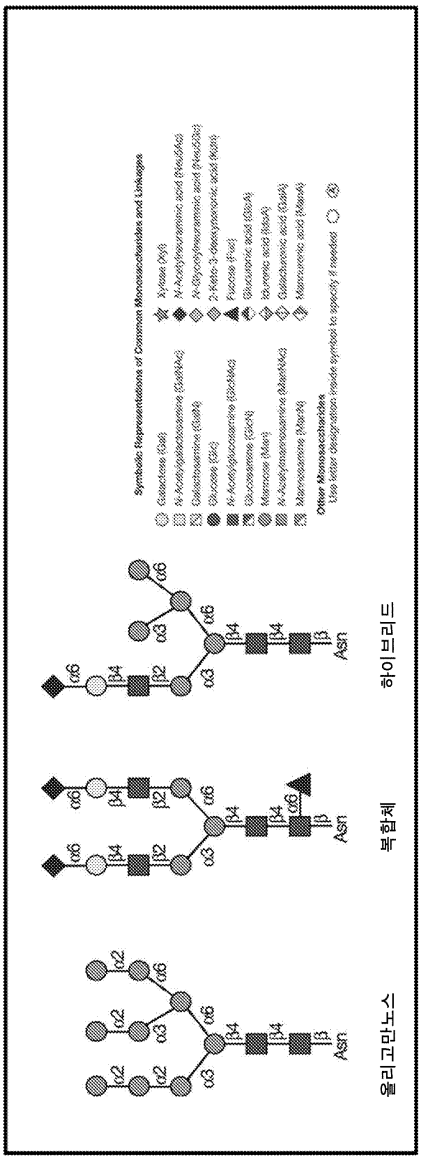
ARK2

| nM | AB3-7 | AB-S1 | AB-S2 | AB-S3 | AB-S4 | AB-S5 | AB-S6 | AB1-11 | AB-S7 | AB-S8 | AB-S9 | AB-S10 | AB-S11 | AB-S12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1000 | 11,368.22 | 130,266.93 | 133,590.43 | 126,712.81 | 62,464.84 | 140,706.27 | 104,178.29 | 50,496.88 | 76,677.97 | 249,394.67 | 248,488.00 | 159,698.22 | 148,194.66 | 119,570.23 |
| 200 | 3,056.82 | 82,480.67 | 83,339.04 | 83,601.27 | 31,634.82 | 79,817.38 | 54,104.45 | 16,448.77 | 46,995.00 | 151,173.33 | 154,795.50 | 124,537.62 | 137,931.27 | 82,341.08 |
| 40 | 1,636.26 | 25,787.60 | 21,029.91 | 24,569.08 | 6,531.34 | 25,677.71 | 14,613.41 | 3,462.10 | 15,869.78 | 105,970.32 | 136,679.79 | 68,155.49 | 59,411.70 | 22,840.15 |
| 8 | 991.01 | 3,849.71 | 4,842.46 | 4,826.11 | 1,717.33 | 5,558.19 | 3,800.96 | 2,286.95 | 6,294.39 | 42,593.87 | 54,575.38 | 27,935.46 | 20,101.53 | 8,853.51 |
| 1.6 | 538.72 | 1,383.77 | 955.93 | 932.37 | 438.42 | 996.98 | 765.41 | 636.75 | 2,354.82 | 10,396.67 | 18,443.66 | 7,686.98 | 6,095.07 | 2,682.83 |
| 0.32 | 402.37 | 466.3 | 608.48 | 371.86 | 354.47 | 372.11 | 447.6 | 377.07 | 876.2 | 1,536.34 | 2,993.63 | 2,082.26 | 2,134.89 | 1,313.75 |

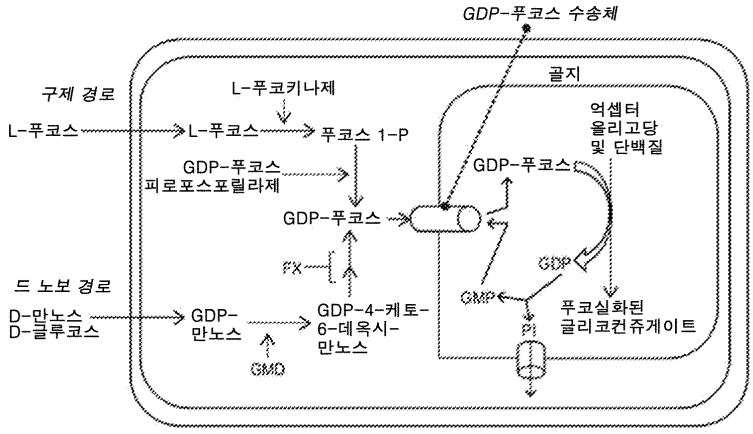
UMUC4

| nM | AB3-7 | AB-S1 | AB-S2 | AB-S3 | AB-S4 | AB-S5 | AB-S6 | AB1-11 | AB-S7 | AB-S8 | AB-S9 | AB-S10 | AB-S11 | AB-S12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1000 | 9,837.80 | 41,530.55 | 56,703.73 | 45,256.69 | 35,012.60 | 47,248.78 | 42,258.18 | 37,733.06 | 37,333.06 | 40,515.64 | 69,054.34 | 35,094.88 | 33,385.97 | 36,447.86 |
| 200 | 2,112.03 | 10,694.04 | 20,045.12 | 20,752.72 | 13,455.55 | 19,044.43 | 12,538.34 | 15,700.59 | 16,749.15 | 32,938.97 | 35,575.77 | 22,232.27 | 19,859.43 | 37,530.08 |
| 40 | 1,115.88 | 6,678.95 | 6,965.68 | 7,782.50 | 4,121.95 | 7,979.11 | 4,120.12 | 4,158.48 | 7,974.52 | 16,552.19 | 23,910.57 | 9,941.51 | 12,811.06 | 14,751.85 |
| 8 | 724.24 | 2,333.28 | 2,256.97 | 1,983.06 | 1,298.77 | 2,342.93 | 3,300.30 | 1,605.67 | 3,939.36 | 7,200.07 | 19,833.31 | 8,651.23 | 6,596.29 | 5,035.45 |
| 1.6 | 569.89 | 766.79 | 746.16 | 646.96 | 651.25 | 884.81 | 1,685.97 | 839.48 | 1,791.21 | 6,216.09 | 11,603.22 | 2,538.59 | 2,765.67 | 1,913.10 |
| 0.32 | 604.17 | 639.23 | 506.04 | 532.85 | 518.21 | 491.4 | 1,316.59 | 617.87 | 1,441.28 | 719.98 | 1,910.26 | 873.75 | 2,346.83 | 947.24 |

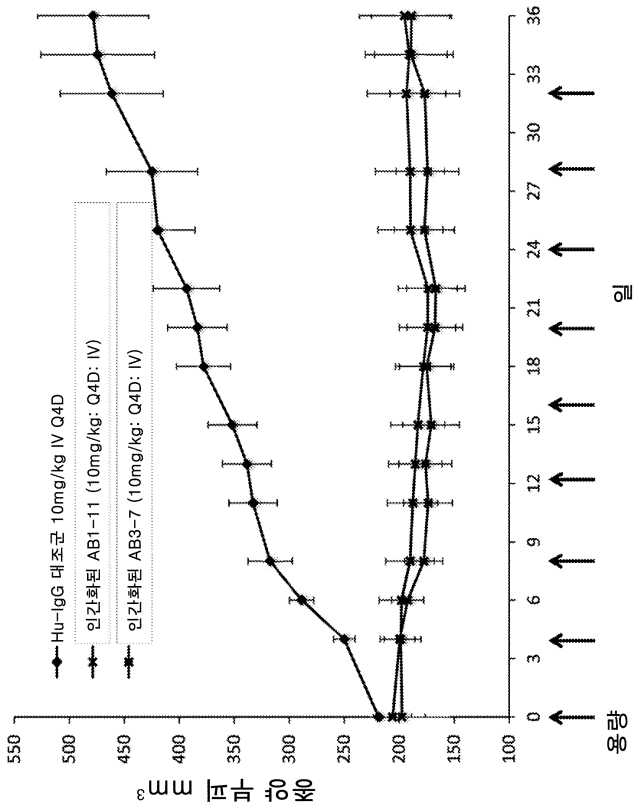
도면29a


Symbolic Representations of Common Monosaccharides and Linkages
Other Monosaccharides
Use letter designation inside symbol to specify if needed
하이브리드
복합체
올리고만노스
Asn

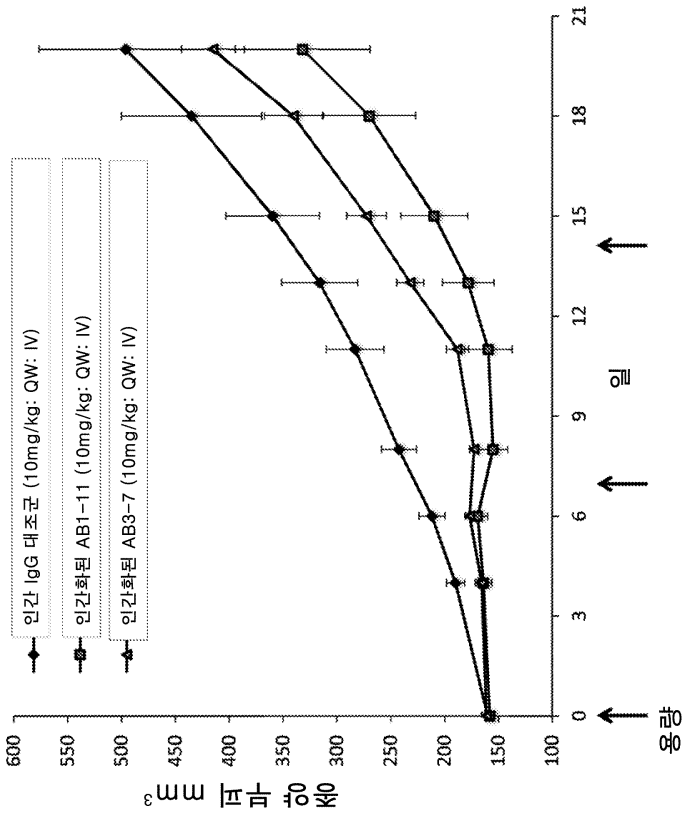
도면29b


GDP-푸코스 수송체
골지
구제 경로
L-푸코키나제
L-푸코스
L-푸코스
푸코스 1-P
GDP-푸코스
피로포스포릴라제
GDP-푸코스
억셉터
올리고당
및 단백질
GDP-푸코스
FX
GDP
GMP
드 노보 경로
D-만노스
D-글루코스
GDP-
만노스
GDP-4-케토-
6-데옥시-
만노스
GMD
Pi
푸코실화된
글리코컨쥬게이트

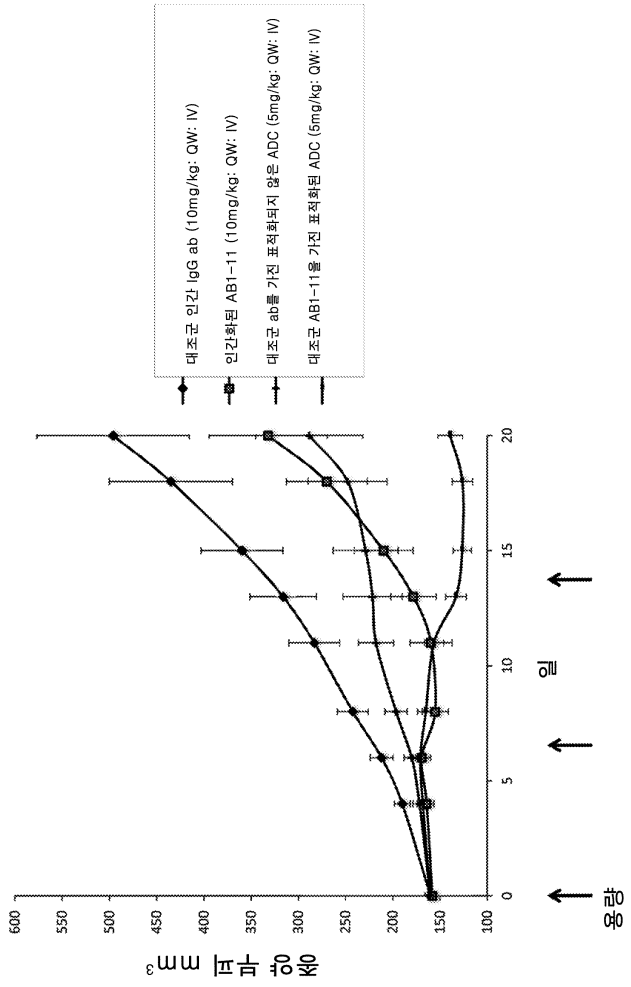
도면30


Hu-IgG 대조군 10mg/kg IV Q4D
인간화된 AB1-11 (10mg/kg: Q4D: IV)
인간화된 AB3-7 (10mg/kg: Q4D: IV)
종양 부피 mm³
일
용량

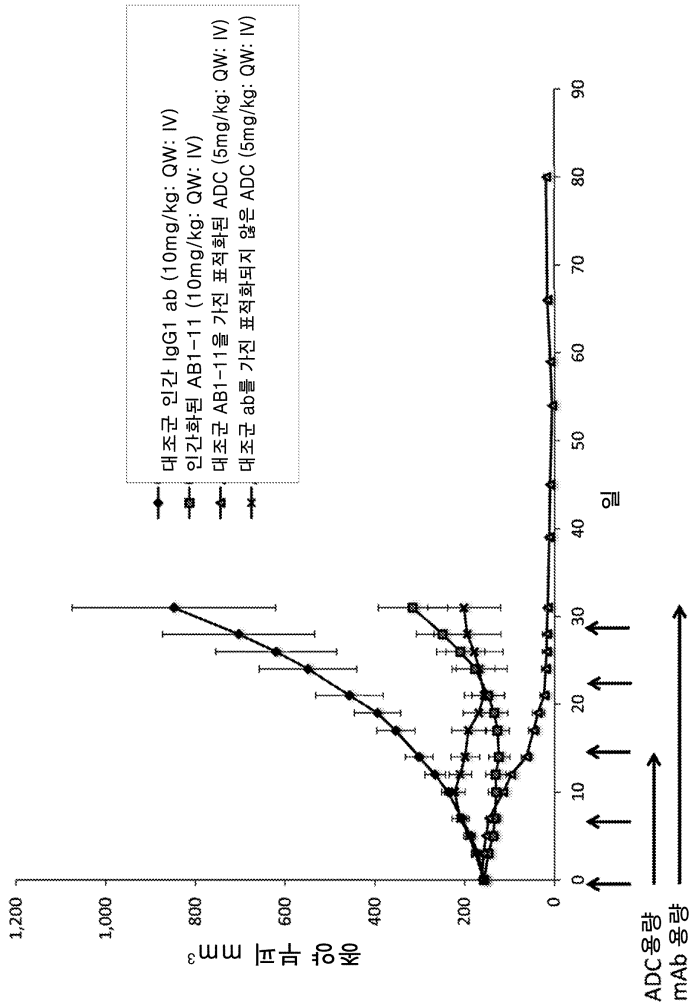
도면31


인간 IgG 대조군 (10mg/kg: QW: IV)
인간화된 AB1-11 (10mg/kg: QW: IV)
인간화된 AB3-7 (10mg/kg: QW: IV)
종양 부피 mm³
일
용량

도면32


대조군 인간 IgG ab (10mg/kg: QW: IV)
인간화된 AB1-11 (10mg/kg: QW: IV)
대조군 ab를 가진 표적화되지 않은 ADC (5mg/kg: QW: IV)
대조군 AB1-11을 가진 표적화된 ADC (5mg/kg: QW: IV)
종양 부피 mm3
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
0
5
10
15
20
일
용량

도면33


대조군 인간 IgG1 ab (10mg/kg: QW: IV)
인간화된 AB1-11 (10mg/kg: QW: IV)
대조군 AB1-11을 가진 표적화된 ADC (5mg/kg: QW: IV)
대조군 ab를 가진 표적화되지 않은 ADC (5mg/kg: QW: IV)
종양 부피 mm3
일
ADC용량
mAb 용량

## 요약 표

| Lot# | HIC-DAR | SEC-DAR | D4 (%) | 컨쥬게이션되지 않음 (%) | Conc. (mg/ml) | 순도 (%) | HMWs (%) | 유리 약물 (%) | 내독소 (EU/mg) | 수율 (mg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WBP2227-20191210-23-7-MC-vc-PAB-MMAE-CTRL | 3.92 | - | **33.0** | 6.0 | 5.21 | 97.8 | 2.2 | 1.1 | 0.1 | 65 |
| WBP2227-20200102-23-7-MC-vc-PAB-MMAE-D4 | 4.06 | - | **74.9** | 2.4 | 4.15 | 96.8 | 3.2 | < 0.2 | 0.2 | 64 |
| WBP2227-20200109-23-7-MC-GGFG-MMAE-D4 | 3.91 | - | **71.6** | 3.0 | 3.90 | 98.2 | 1.8 | 0.4[c] | 0.4[d] | 55 |
| WBP2227-20191231-23-7-CL2A-SN38-CTRL[a] | - | 4.02 | - | 13.0 | 2.85 | 96.7 | 3.3 | < 1[c] | 0.1[d] | 52 |
| WBP2227-20200113-23-7-CL2A-SN38-D4[b] | - | 4.26 | **73.1** | 6.0 | 4.37 | 97.1 | 2.9 | < 1[c] | 0.1[d] | 62 |
| WBP2227-20200108-23-7-MC-GGFG-Dxd | 3.90 | - | **64.1** | 6.2 | 3.22 | 97.1 | 2.9 | 0.4 | 0.1[d] | 65 |
| WBP2227-20200113-23-7-MC-vc-PAB-Dxd[a] | 3.90 | - | **61.4** | 10.3 | 4.25 | 97.9 | 2.1 | 1.87 | 0.2 | 66 |

Confidential Information

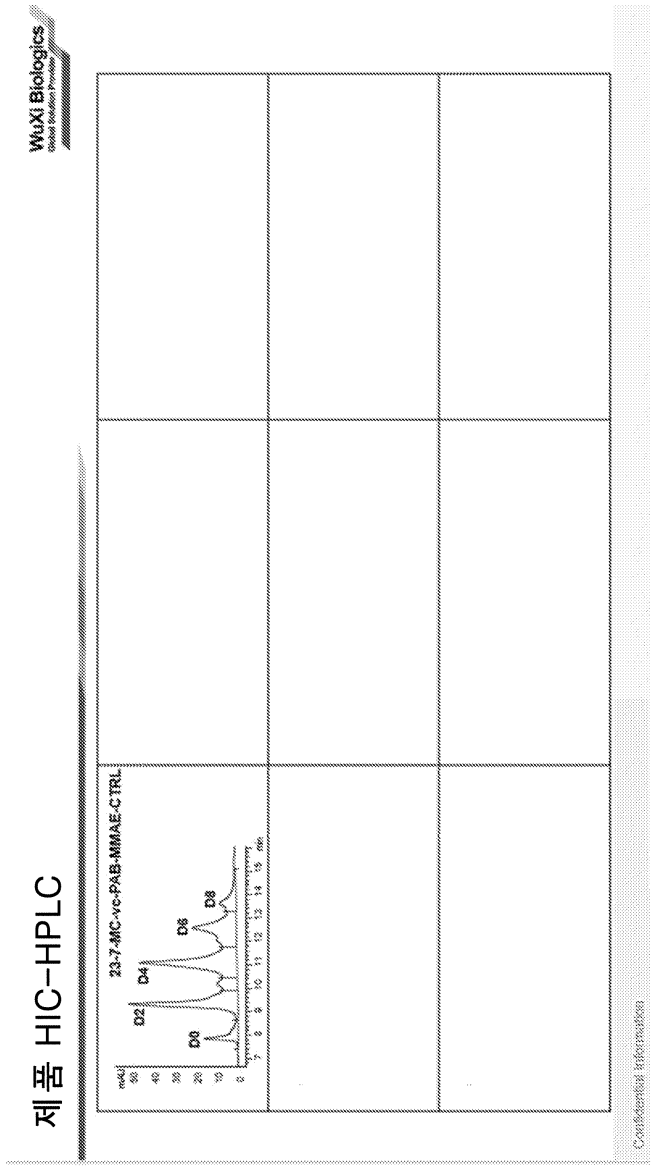
- 저장 완충액 및 온도: 20 mM L-히스티딘, pH 5.5; -80 ℃;
- HIC-HPLC에 의해 결정된 DAR 및 컨쥬게이션되지 않은 mAb
- Nanodrop One에 의해 결정된 농도;
- SEC-HPLC에 의해 결정된 순도 및 응집;
- C18 컬럼을 가진 RP-HPLC에 의해 결정된 유리 약물;
- endosafe-PTS 9547에 의해 결정된 내독소 수준.

a. 저장 완충액 및 온도: 20 mM 숙신, pH 6.0; -80 ℃;
b. 저장 완충액 및 온도: 20 mM L-히스티딘, pH 6.0; -80 ℃;
c. C4 컬럼을 가진 RP-HPLC-질량 스펙트럼에 의해 결정된 유리 약물;
d. 동적 탁도계 투구게 테스트에 의해 결정된 내독소 수준.

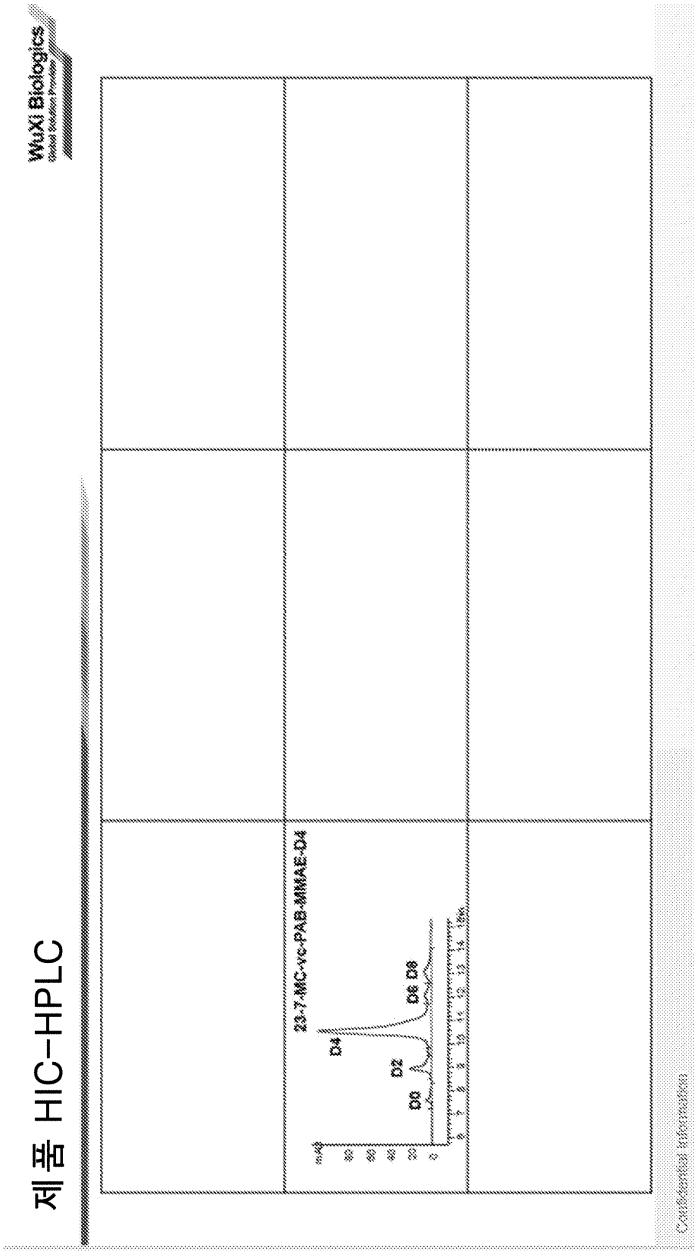


공개특허 10-2021-0154158

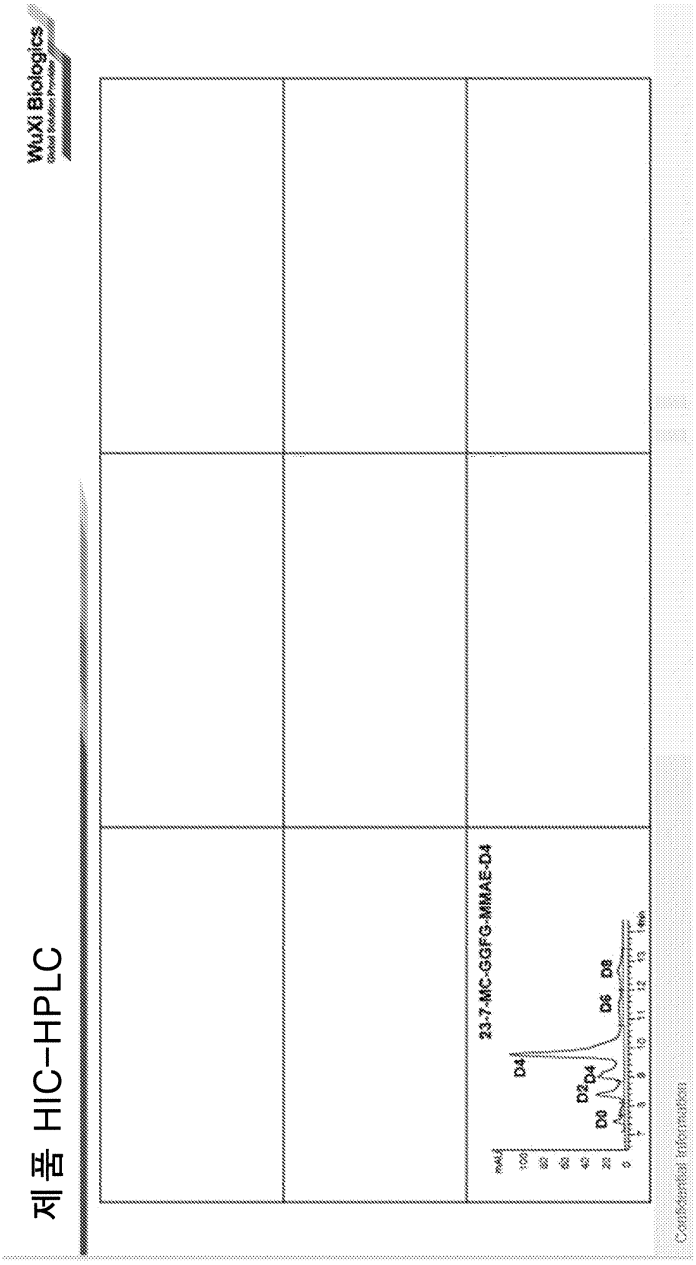
도면34b


WuXi Biologics
Global Solution Provider
제품 HIC-HPLC
23-7-MC-vc-PAB-MMAE-CTRL
D0
D2
D4
D6
D8
Confidential Information

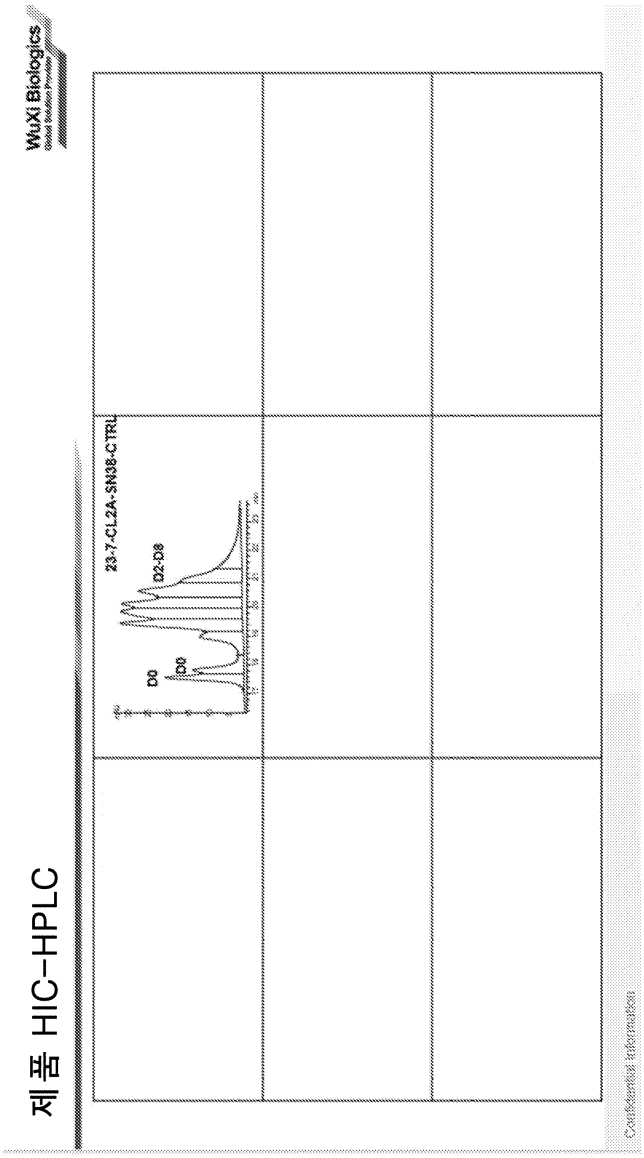
도면34c


WuXi Biologics
제품 HIC-HPLC
23-7-MC-vc-PAB-MMAE-D4
D4
D2
D0
D6 D8
Confidential Information

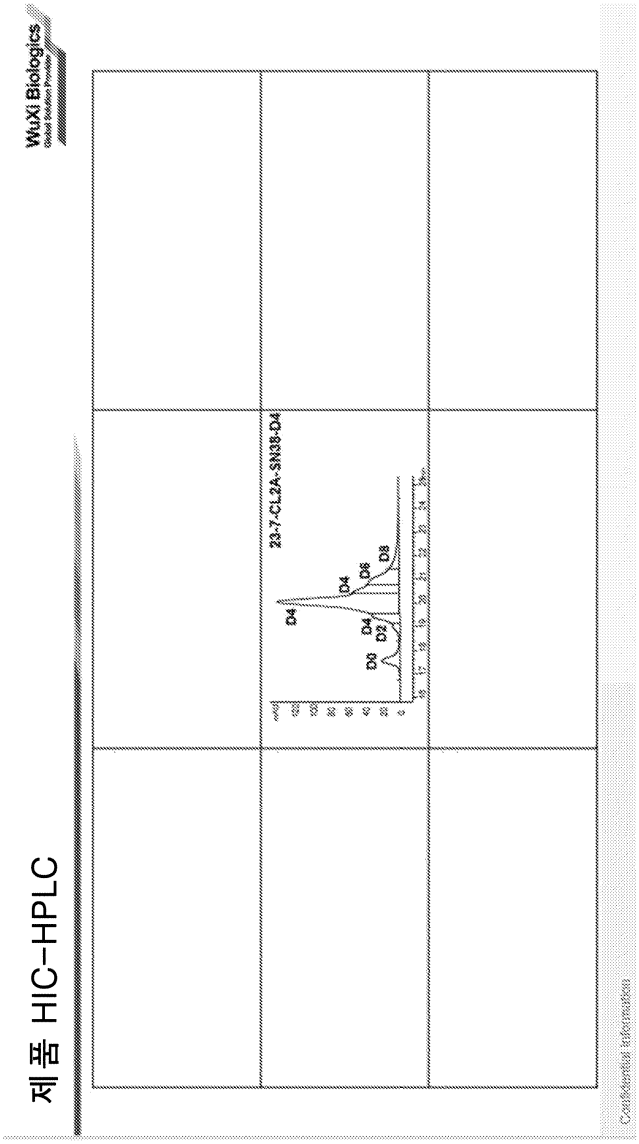
도면34d


WuXi Biologics
제품 HIC-HPLC
23-7-MC-GGFG-MMAE-D4
D0
D2
D4
D6
D8
Confidential Information

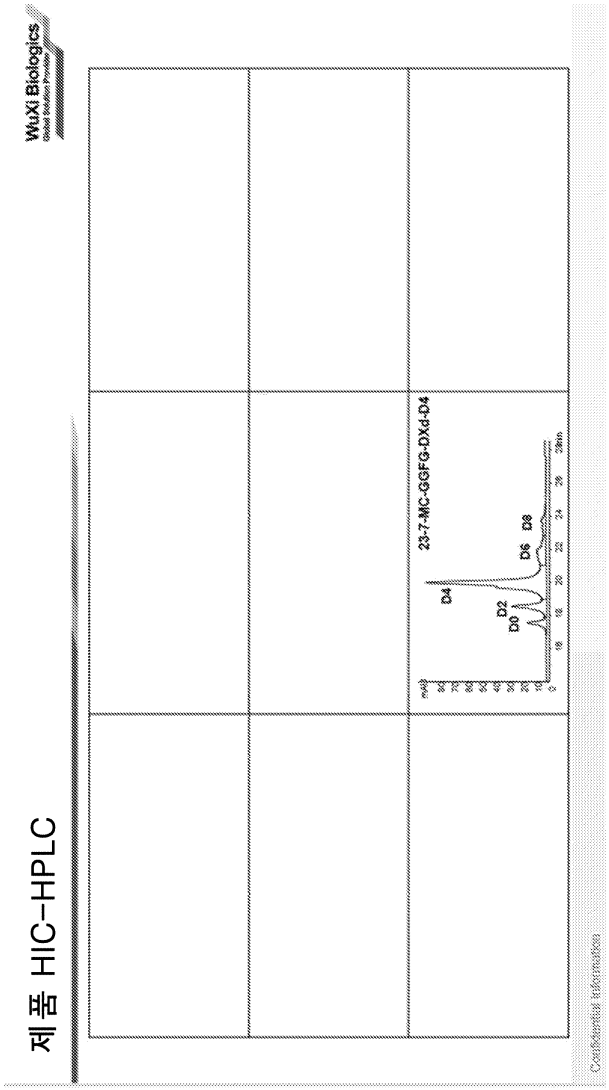
도면34e


WuXi Biologics
제품 HIC-HPLC
23-7-CL2A-SN38-CTRL
D0
D0
D2-D8
Confidential Information

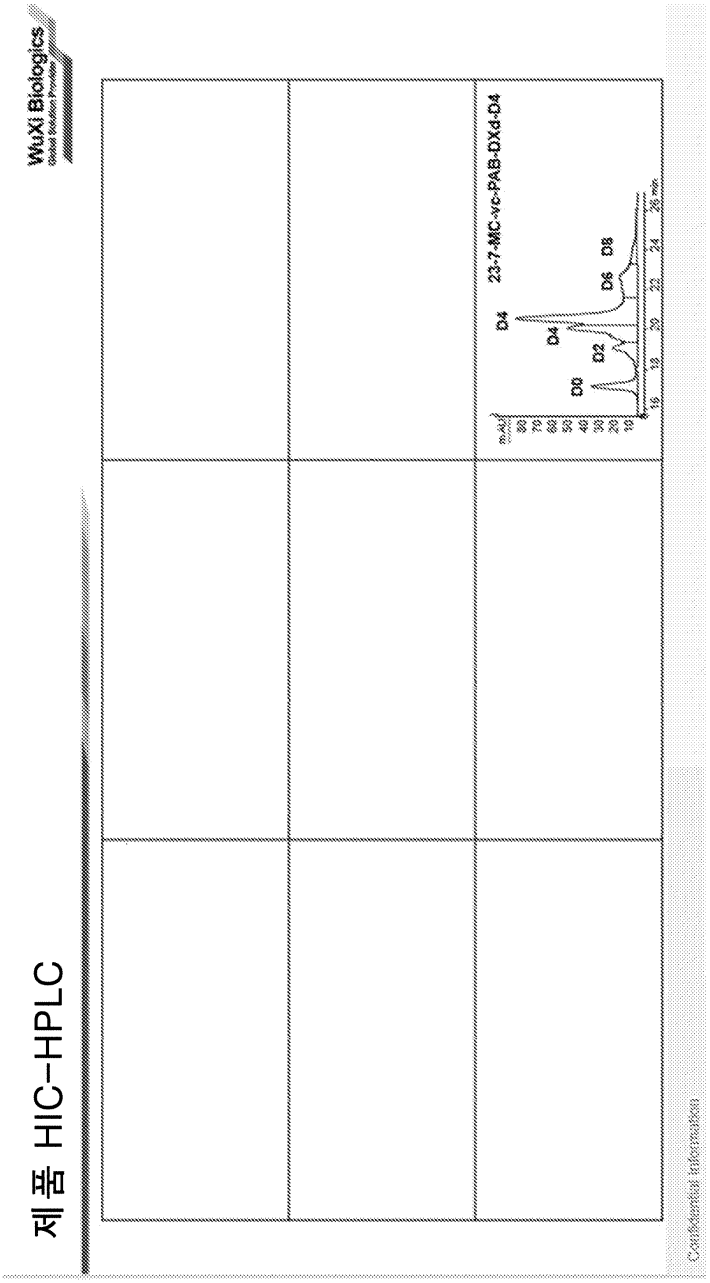
도면34f


WuXi Biologics
23-7-CL2A-SN38-D4
D4
D4
D6
D8
D4
D2
D0
제품 HIC-HPLC
Confidential Information

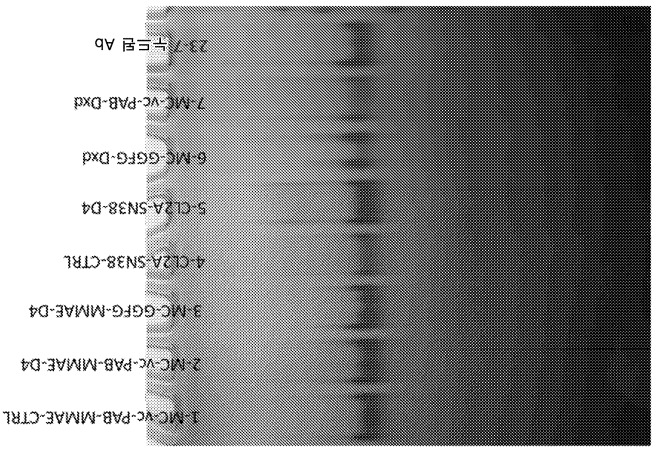
도면34g


WuXi Biologics
제품 HIC-HPLC
23-7-MC-GGFG-DXd-D4
D4
D2
D0
D6
D8
Confidential Information

도면34h


WuXi Biologics
제품 HIC-HPLC
23-7-MC-vc-PAB-DXd-D4
D0
D2
D4
D4
D6
D8
n.A.
Confidential Information

도면35



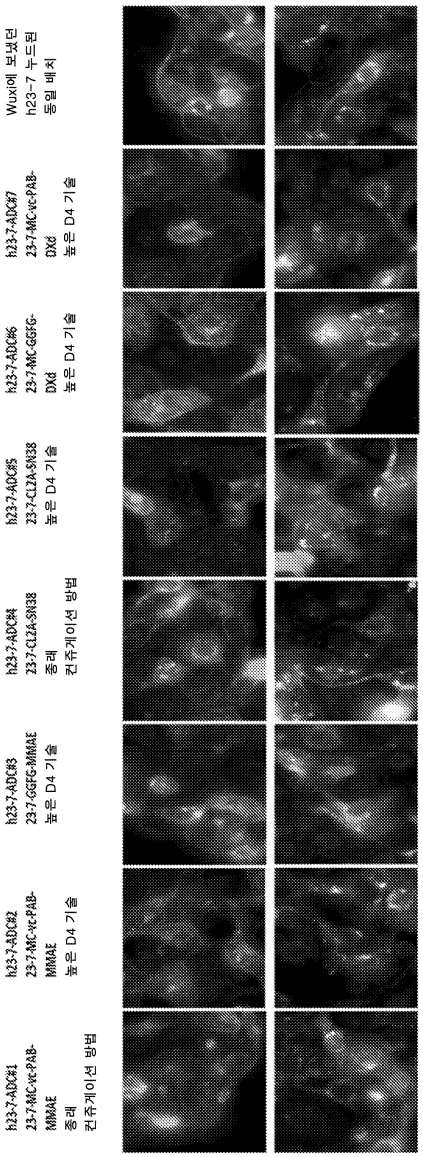

도면36

| | CLDN6-ADCs | 유동속 표지 | 0.1μg Ab/샘플 | | | 1μg Ab/샘플 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 양성 세포주 | 양성 인공 OE 세포주 | 음성 세포주 | 양성 세포주 | 양성 인공 OE 세포주 | 음성 세포주 |
| | | | UMUC4 | HEK293T CLDN6-mGFP A11 | M202 | UMUC4 | HEK293T CLDN6-mGFP A11 | M202 |
| 1 | WBP2227-20191219-23-7-MC-vc-PAB-MMAE-CTRL | 23-7-ADC1 | 8,919.55 | 128,083.32 | 927.12 | 28,820.18 | 204,123.33 | 862.54 |
| 2 | WBP2227-20200102-23-7-MC-vc-PAB-MMAE-D4 | 23-7-ADC2 | 9,446.99 | 126,605.73 | 893.31 | 26,899.61 | 247,085.64 | 913.31 |
| 3 | WBP2227-20200109-23-7-MC-GGFG-MMAE-D4 | 23-7-ADC3 | 8,789.80 | 133,062.24 | 769.02 | 31,565.36 | 213,145.02 | 726.01 |
| 4 | WBP2227-20191231-23-7-CL2A-SN38-CTRL | 23-7-ADC4 | 9,986.85 | 125,873.13 | 730.25 | 33,821.28 | 257,200.14 | 914.24 |
| 5 | WBP2227-20200113-23-7-CL2A-SN38-D4 | 23-7-ADC5 | 9,138.96 | 134,515.99 | 831.15 | 34,593.90 | 212,790.01 | 796.68 |
| 6 | WBP2227-20200107-23-7-MC-GGFG-Dxd | 23-7-ADC6 | 10,489.23 | 120,680.42 | 854.62 | 32,801.26 | 196,185.70 | 823.43 |
| 7 | WBP2227-20200113-23-7-MC-vc-PAB-Dxd | 23-7-ADC7 | 10,793.44 | 110,404.22 | 741.90 | 32,637.46 | 194,003.99 | 939.83 |
| 8 | CLDN6 #23-7 누드뮌 Ab (동일 배치) | 23-7 | 8,823.06 | 107,267.03 | 744.69 | 27,278.44 | 232,085.32 | 833.69 |
| 9 | 제2 Ab 단독 | 제2 Ab 단독 | 1,114.73 | 1,242.89 | 778.99 | 1,114.73 | 1,242.89 | 778.99 |

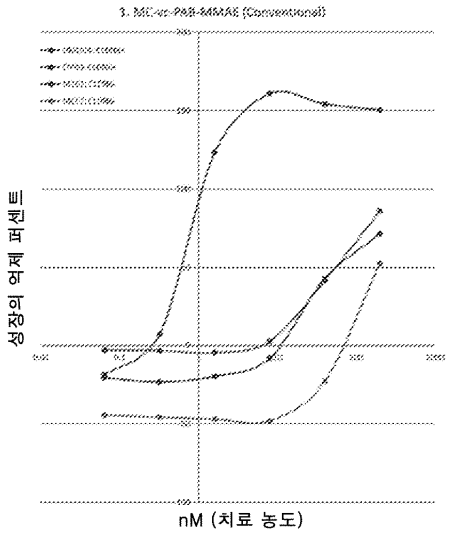
도면37

| CLDN6 ADCs | KD | | | 발현 수준 | | 평형 세포 모델 | 에 의해 탈착된 세포 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | KD (nM) | 오차% | 95% 신뢰 구간 (CI) | 발현 수준 | 95% 신뢰 구간 (CI) | 곡선 | | |
| WBP2227-20191219-23-7-MC-vc-PAB-MMAE-CTRL | 6.68 | 3.59 | 3.41nM - 14.99nM | 9.843E+05 | 5.714E+05 - 2.220E+06 | 500pM, 10nM | HEK293T CLDN6-mGFP A11 | 베르센 |
| WBP2227-20200102-23-7-MC-vc-PAB-MMAE-D4 | 5.34 | 4.89 | 1.49nM - 17.05nM | 4.324E+05 | 1.112E+05 - 1.447E+06 | 500pM, 10nM | | |
| WBP2227-20200109-23-7-MC-GGFG-MMAE-D4 | 1.01 | 2.84 | 0.56nM - 1.66nM | 6.769E+05 | 5.015E+05 - 9.045E+05 | 500pM, 10nM | | |
| WBP2227-20191231-23-7-CL2A-SN38-CTRL | 1.91 | 3.45 | 1.05nM - 3.38nM | 9.892E+05 | 7.024E+05 - 1.456E+06 | 500pM, 10nM | | |
| WBP2227-20200113-23-7-CL2A-SN38-D4 | 2.87 | 4.65 | 1.07nM - 7.74nM | 9.535E+05 | 4.935E+05 - 2.206E+06 | 500pM, 10nM | | |
| WBP2227-20200107-23-7-MC-GGFG-Dxd | 3.01 | 3.05 | 1.46nM - 6.47nM | 9.922E+05 | 6.106E+05 - 1.822E+06 | 500pM, 10nM | | |
| WBP2227-20200113-23-7-MC-vc-PAB-Dxd | 3.42 | 2.52 | 2.10nM - 5.42nM | 5.176E+05 | 3.440E+05 - 7.643E+05 | 500pM, 10nM | | |
| CLDN6 Ab #23-7(누드뮌 Ab) | 1.13 | 2.57 | 0.53nM - 2.03nM | 4.821E+05 | 3.155E+05 - 6.993E+05 | 500pM, 10nM | | |

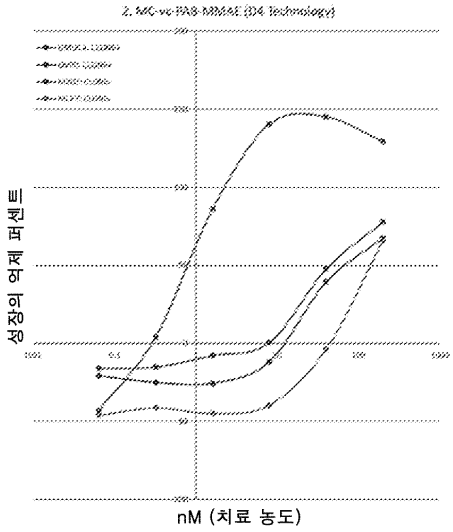
도면38


h23-7-ADC#1
23-7-MC-vc-PAB-MMAE
종래
컨쥬게이션 방법
h23-7-ADC#2
23-7-MC-vc-PAB-MMAE
높은 D4 기술
h23-7-ADC#3
23-7-GGFG-MMAE
높은 D4 기술
h23-7-ADC#4
23-7-CL2A-SN38
종래
컨쥬게이션 방법
h23-7-ADC#5
23-7-CL2A-SN38
높은 D4 기술
h23-7-ADC#6
23-7-MC-GGFG-DXd
높은 D4 기술
h23-7-ADC#7
23-7-MC-vc-PAB-DXd
높은 D4 기술
Wux에 보냈던
h23-7 누드원
동일 배치

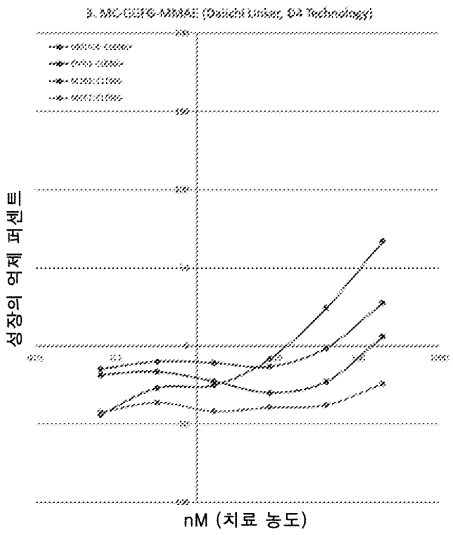
도면39a


1. MC-vc-PAB-MMAE (Conventional)
성장의 억제 퍼센트
nM (치료 농도)

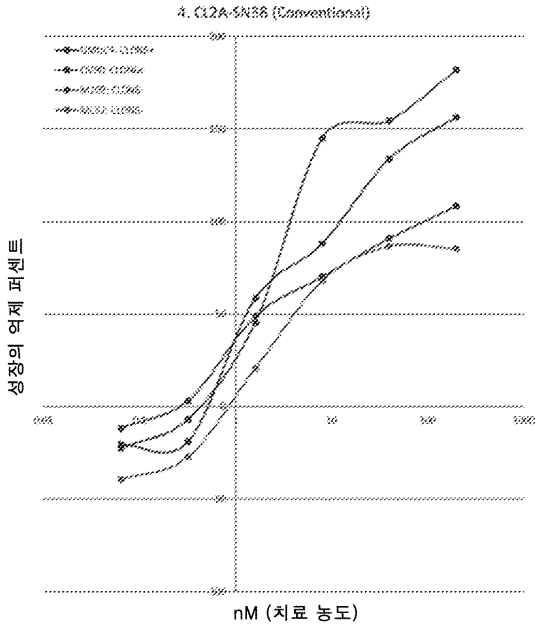
도면39b



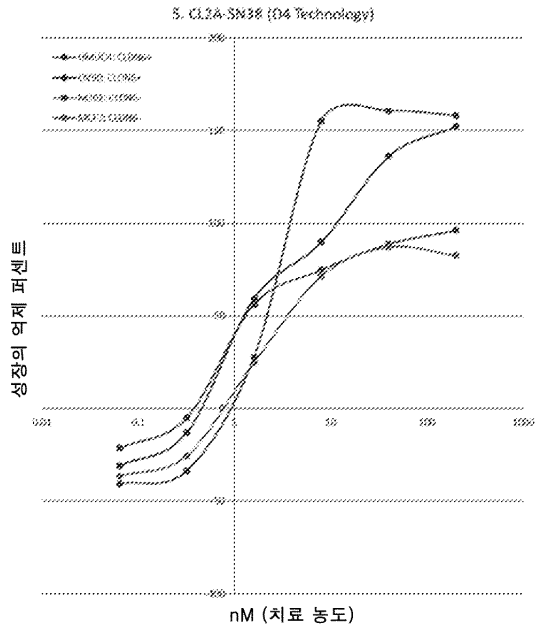

도면39c



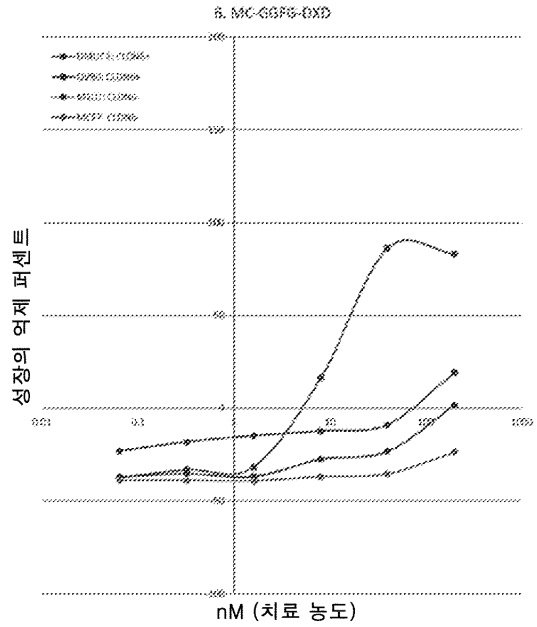
도면39d


4. C12A-SN38 (Conventional)
성장의 억제 퍼센트
nM (치료 농도)

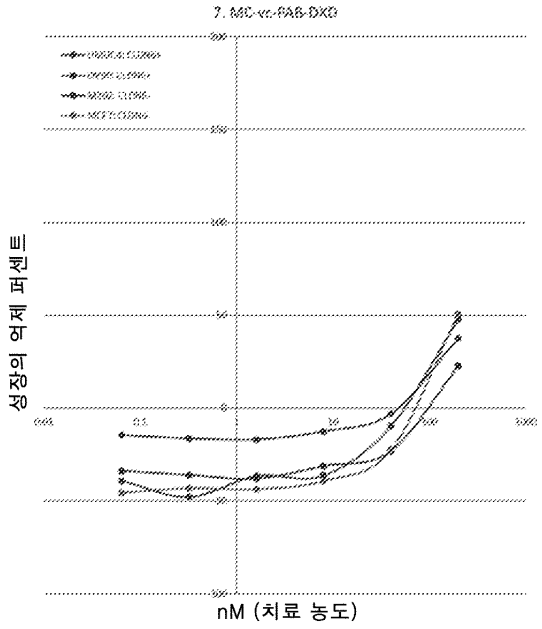
도면39e


5. C12A-SN38 (D4 Technology)
성장의 억제 퍼센트
nM (치료 농도)

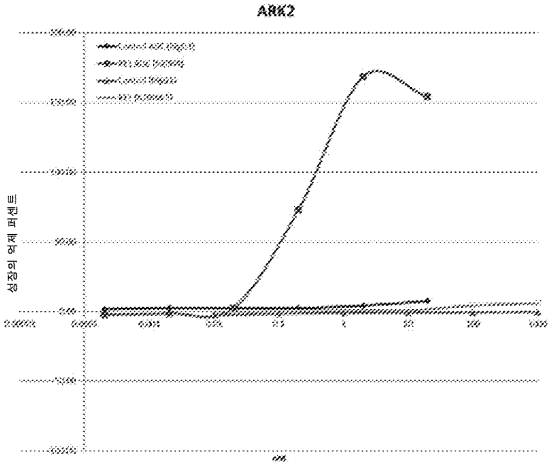
도면39f



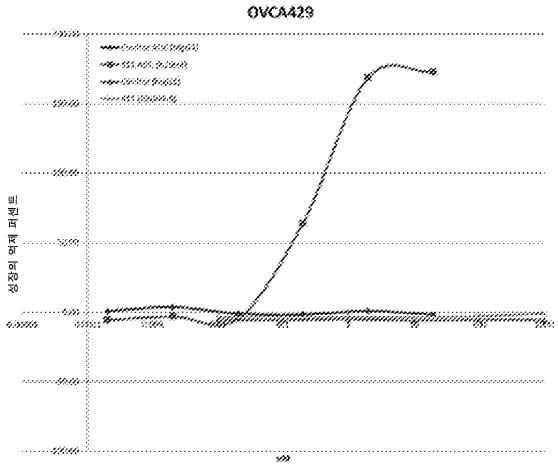

도면39g



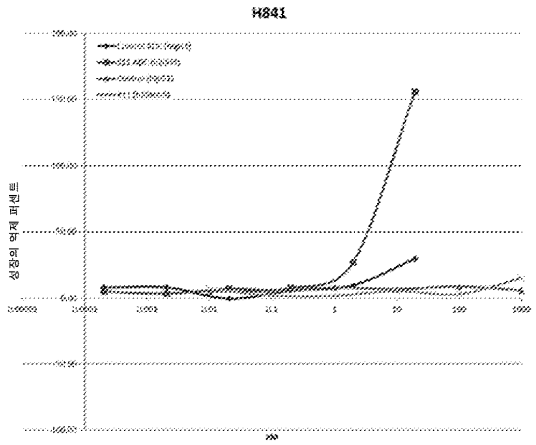
도면39h



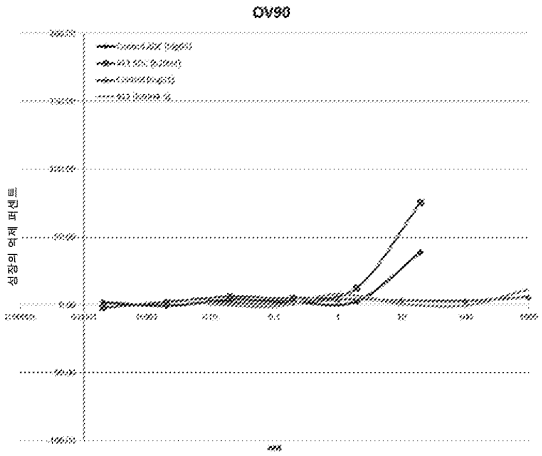

도면39i



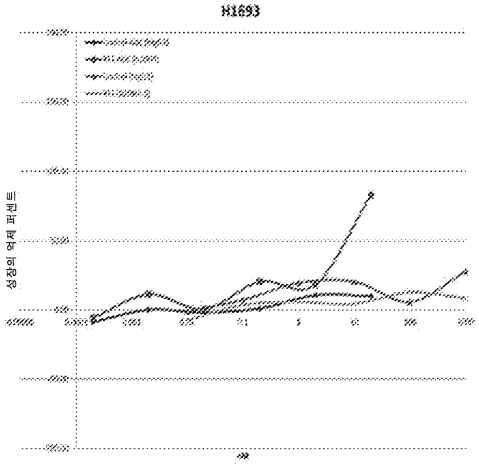

도면39j



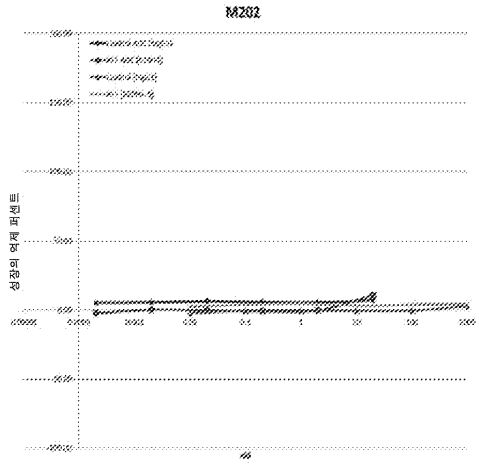
도면39k



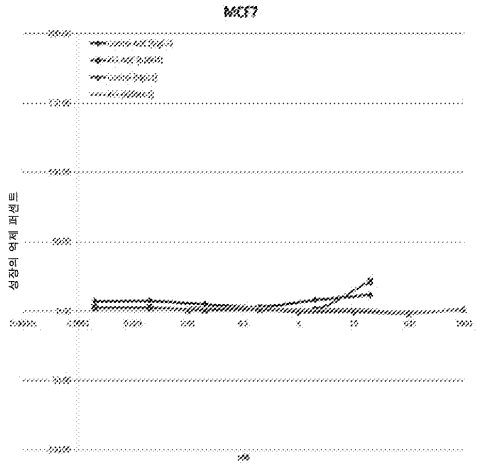

도면39l



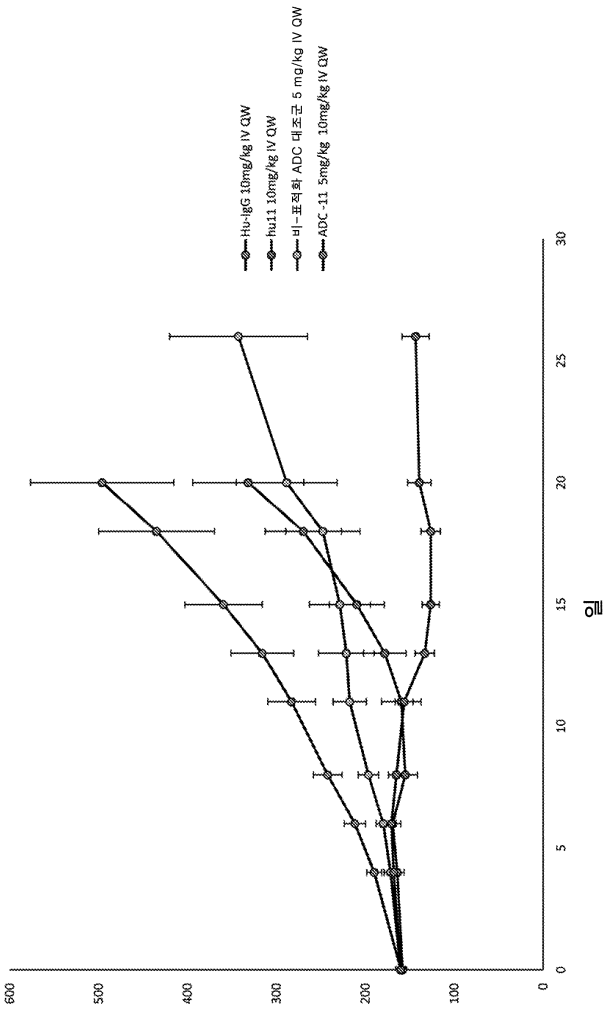

도면39m



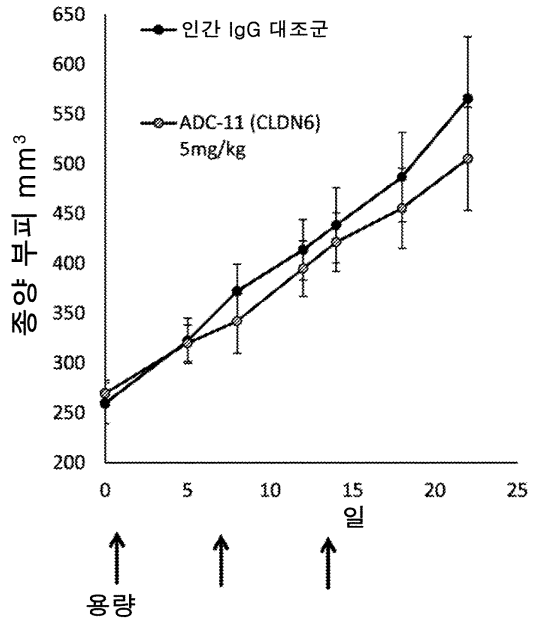
도면39n


MCF7
성장의 억제 퍼센트

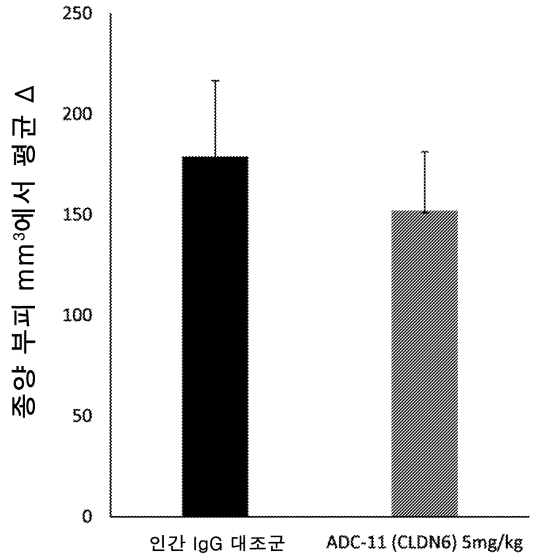
도면40


Hu-IgG 10mg/kg IV QW
hu11 10mg/kg IV QW
비-표적화 ADC 대조군 5 mg/kg IV QW
ADC-11 5mg/kg 10mg/kg IV QW
일
0
5
10
15
20
25
30
100
200
300
400
500
600

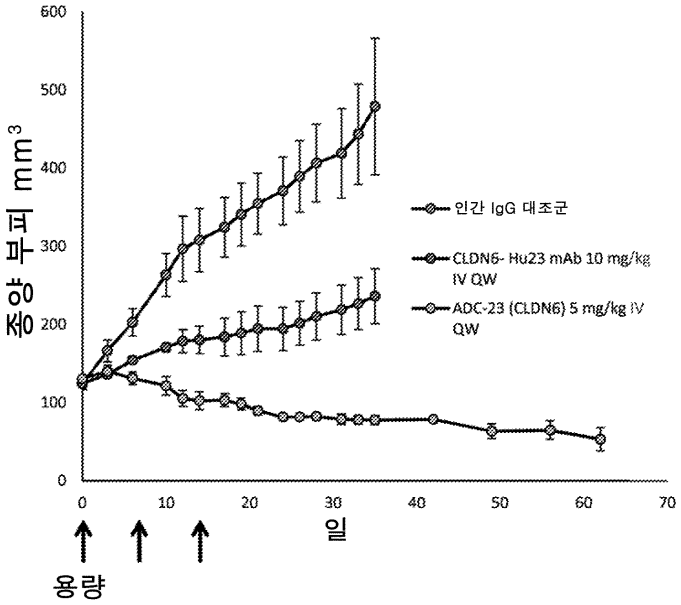
도면41a


650
600
550
500
450
400
350
300
250
200
종양 부피 mm3
인간 IgG 대조군
ADC-11 (CLDN6)
5mg/kg
0
5
10
15
20
25
일
용량

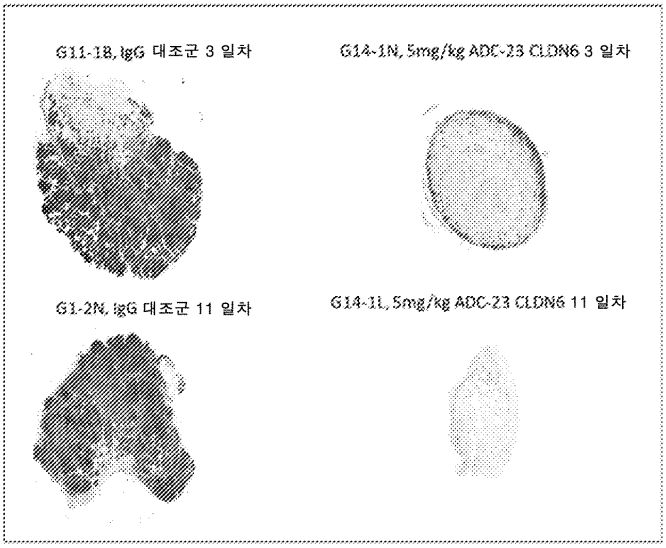
도면41b


250
200
150
100
50
0
종양 부피 mm3에서 평균 Δ
인간 IgG 대조군
ADC-11 (CLDN6) 5mg/kg

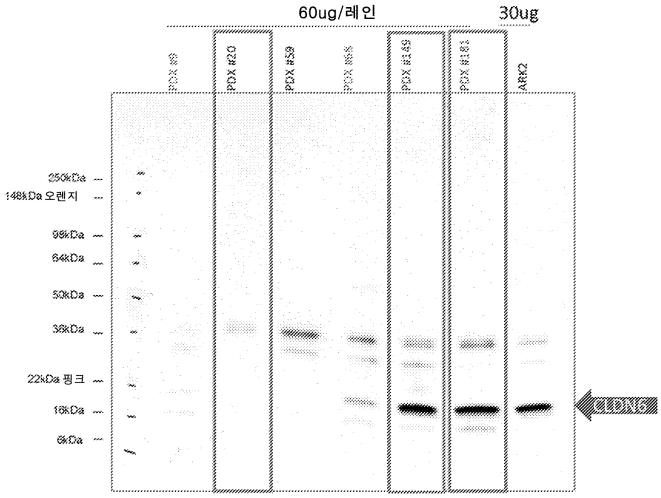
도면42a


종양부피 mm3
600
500
400
300
200
100
0
0
10
20
30
40
50
60
70
일
용량
인간 IgG 대조군
CLDN6- Hu23 mAb 10 mg/kg IV QW
ADC-23 (CLDN6) 5 mg/kg IV QW

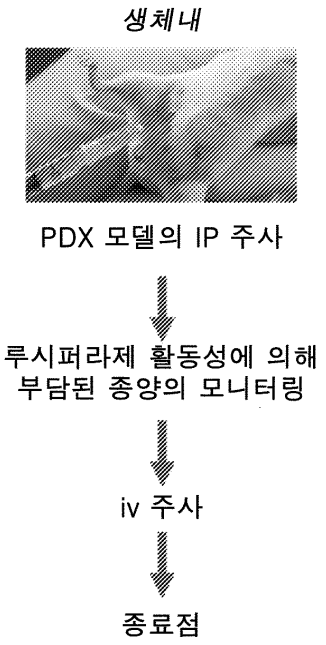
도면42b


G11-1B, IgG 대조군 3 일차
G14-1N, 5mg/kg ADC-23 CLDN6 3 일차
G1-2N, IgG 대조군 11 일차
G14-1L, 5mg/kg ADC-23 CLDN6 11 일차

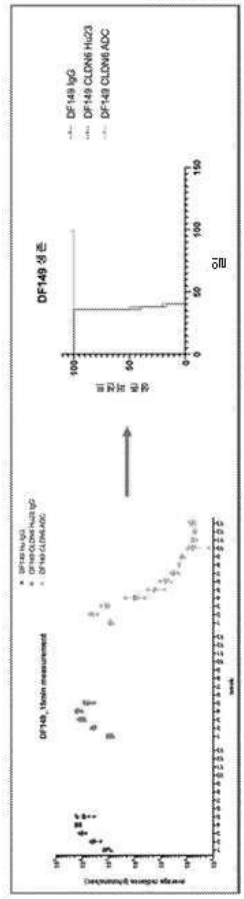
도면43a


60ug/레인
30ug
PDX #20
PDX #59
PDX #149
PDX #181
ARK2
250kDa
148kDa 오렌지
98kDa
64kDa
50kDa
36kDa
22kDa 핑크
16kDa
6kDa

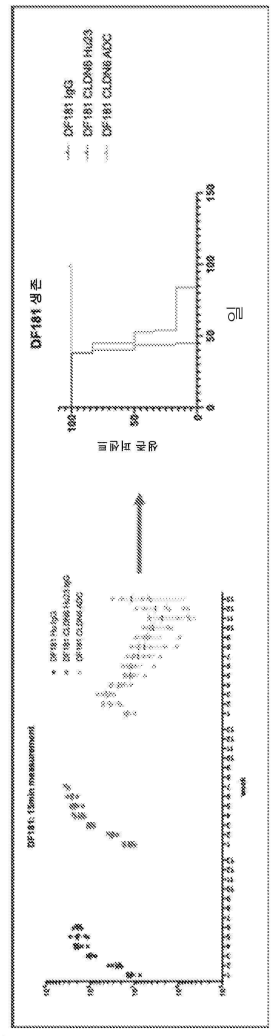
도면43b


생체내
PDX 모델의 IP 주사
루시퍼라제 활동성에 의해
부담된 종양의 모니터링
iv 주사
종료점

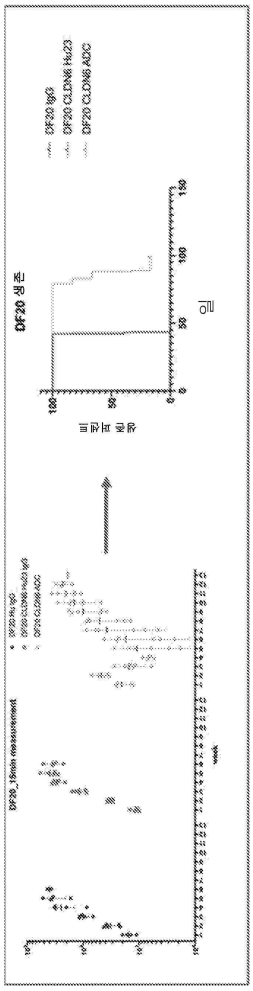
도면43c



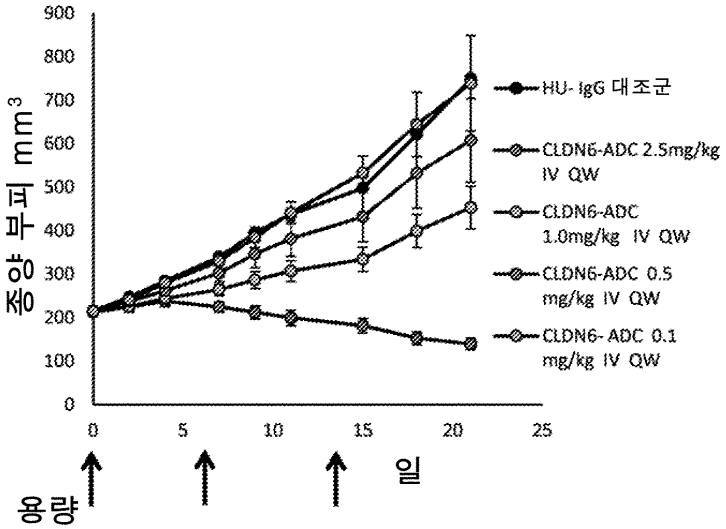
도면43d


DF181 IgG
DF181 CLON8 Hu23
DF181 CLON8 ADC
DF181 샘초
생존 퍼센트
일
0
50
100
150

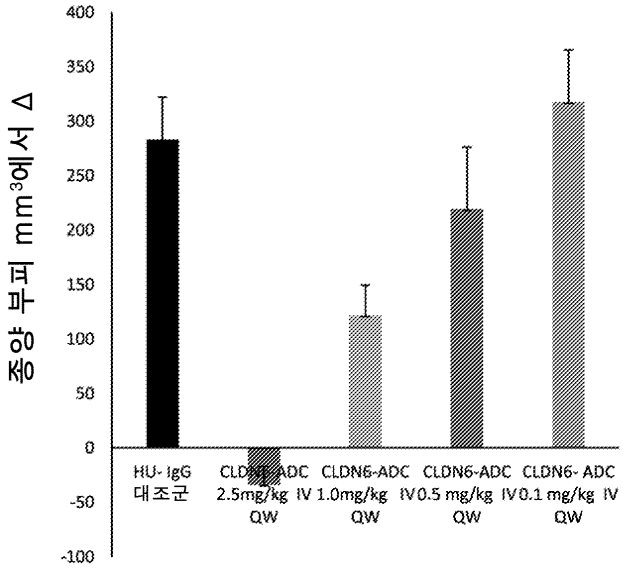
도면43e


DF20 생존
일

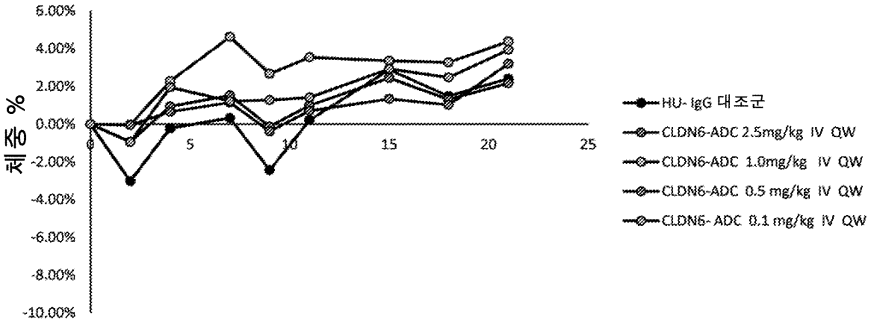
도면44a


종양 부피 mm3
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
25
일
용량
HU- IgG 대조군
CLDN6-ADC 2.5mg/kg IV QW
CLDN6-ADC 1.0mg/kg IV QW
CLDN6-ADC 0.5 mg/kg IV QW
CLDN6- ADC 0.1 mg/kg IV QW

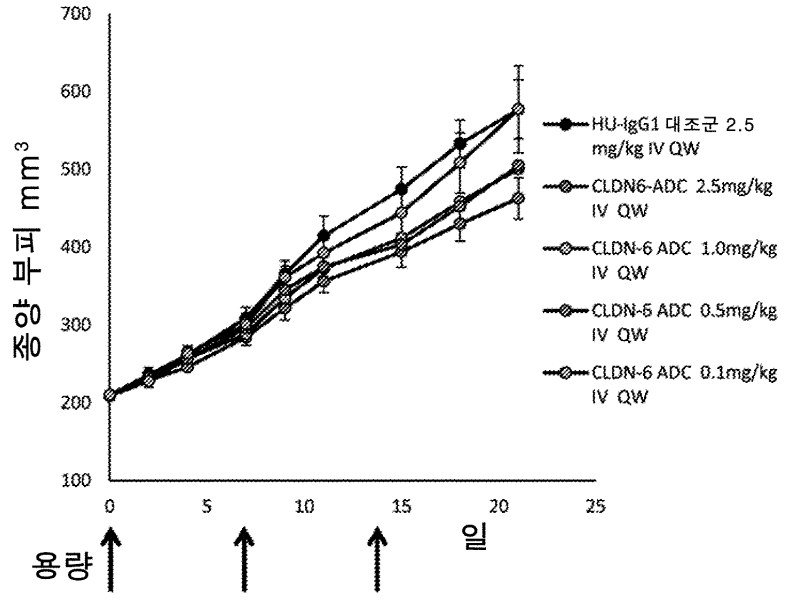
도면44b



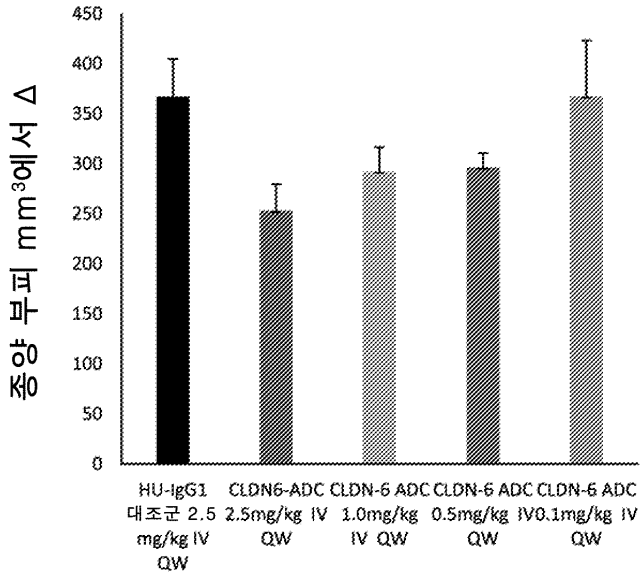

도면44c



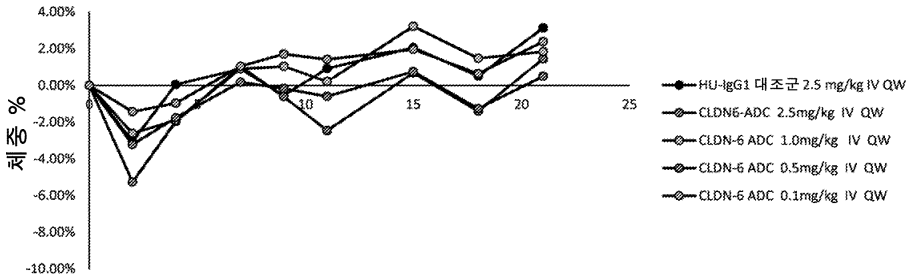

도면45a



도면45b




도면45c




## 서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

<120> CLAUDIN-6 ANTIBODIES AND DRUG CONJUGATES

<130> 32424/54086P1

<160> 513

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<300><308> NCBI / NP_067018.2

<309> 2017-06-04

<313> (1)..(220)

<400> 1

Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
1 5 10 15
Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val

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

85 90 95
Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp
100 105 110
Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser
115 120 125
Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Ile Ile
130 135 140
Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu

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

210 215 220
<210> 2
<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Trp Thr Ala His Ala Ile Ile Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala

1 5 10 15

Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu

20

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Thr Ala His Ala Ile Ile Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu

1 5 10

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu

1 5 10

<210> 5

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<300><308> NCBI / NP_001297.1

<309> 2017-07-10

<313> (1)..(220)

<400> 5

Met Ser Met Gly Leu Glu Ile Thr Gly Thr Ala Leu Ala Val Leu Gly

1 5 10 15

Trp Leu Gly Thr Ile Val Cys Cys Ala Leu Pro Met Trp Arg Val Ser

20 25 30

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

Ala Leu Val Gly Ala Gln Cys Thr Asn Cys Val Gln Asp Asp Thr Ala
100 105 110
Lys Ala Lys Ile Thr Ile Val Ala Gly Val Leu Phe Leu Leu Ala Ala
115 120 125
Leu Leu Thr Leu Val Pro Val Ser Trp Ser Ala Asn Thr Ile Ile Arg
130 135 140
Asp Phe Tyr Asn Pro Val Val Pro Glu Ala Gln Lys Arg Glu Met Gly
145 150 155 160

Ala Gly Leu Tyr Val Gly Trp Ala Ala Ala Ala Leu Gln Leu Leu Gly
165 170 175
Gly Ala Leu Leu Cys Cys Ser Cys Pro Pro Arg Glu Lys Lys Tyr Thr
180 185 190
Ala Thr Lys Val Val Tyr Ser Ala Pro Arg Ser Thr Gly Pro Gly Ala
195 200 205
Ser Leu Gly Thr Gly Tyr Asp Arg Lys Asp Tyr Val
210 215 220

<210> 6

<211

> 209

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<300><308> NCBI / NP_001296.1

<309> 2017-07-10

<313> (1)..(209)

<400> 6

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

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

Ala Lys Ala Lys Thr Met Ile Val Ala Gly Val Val Phe Leu Leu Ala
115 120 125
Gly Leu Met Val Ile Val Pro Val Ser Trp Thr Ala His Asn Ile Ile
130 135 140
Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Ser Gly Gln Lys Arg Glu Met
145 150 155 160
Gly Ala Ser Leu Tyr Val Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Asn Cys Pro Pro Arg Thr Asp Lys Pro
180 185 190
Tyr Ser Ala Lys Tyr Ser Ala Ala Arg Ser Ala Ala Ala Ser Asn Tyr
195 200 205
Val

<210> 7
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<300><308> NCBI / NP_066192.1

<309> 2017-04-15

<313> (1)..(217)

<400> 7

Met Ala Ser Thr Gly Leu Glu Leu Leu Gly Met Thr Leu Ala Val Leu
1 5 10 15

Gly Trp Leu Gly Thr Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Leu Trp Lys Val
20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala
65 70 75 80

Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu Gly Leu Leu
85 90 95

Val Ala Ile Thr Gly Ala Gln Cys Thr Thr Cys Val Glu Asp Glu Gly
100 105 110

Ala Lys Ala Arg Ile Val Leu Thr Ala Gly Val Ile Leu Leu Leu Ala
115 120 125

Gly Ile Leu Val Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Ile Ile
130 135 140

Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Leu Lys Arg Glu Leu
145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ala Ala Leu Leu Met Leu
165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Pro Pro Gln Val Glu Arg
180 185 190

Pro Arg Gly Pro Arg Leu Gly Tyr Ser Ile Pro Ser Arg Ser Gly Ala
195 200 205

Ser Gly Leu Asp Lys Arg Asp Tyr Val

210 215

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 8

Ser Ser Val Ser Ser Thr Tyr

1 5

<210> 9

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 9

Ser Thr Ser

1

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 10

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 11

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Thr

1 5

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 12

Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 13

Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr

1 5

<210> 14

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 14

Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

1 5

<210> 15

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 15

Asn Ala Lys

1

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 16

Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 17

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp

1 5

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 18

Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 19

Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys

1 5

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 20

Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

1 5

<210> 21

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 21

Asn Ala Lys

1

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 22

Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 23

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp

1 5

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 24

Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 25

Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys

1 5

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 26

Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 27

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 27

Lys Val Ser

1

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 28

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 29

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Thr

1 5

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 30

Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr

1 5

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 31

Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 32

Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 33

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 33

Lys Val Ser

1

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 34

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 35

Gly Tyr Ile Phe Thr His Tyr Ile

1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 36

Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr

1 5

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 37

Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Pro Tyr Tyr Ser Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 38

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 39

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 39

Trp Ala Ser

1

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 40

Lys Gln Ser Tyr Tyr Leu Tyr Thr

1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 41

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 42

Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ile

1 5

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 43

Ala Arg Phe Gly Lys Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 44

Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 45

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 45

Ser Thr Ser

1

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 46

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 47

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 47

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr

1 5

<210> 48

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 48

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 49

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 49

Ala Arg Gly Val Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Thr Tyr

1 5 10

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 50

Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 51

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 51

Lys Val Ser

1

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 52

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 53

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Thr

1 5

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 54

Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Ser

1 5

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 55

Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 56

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 56

Gln Thr Ile Gly Thr Trp

1 5

<210> 57

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 57

Ala Ala Ala

1

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 58

Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg Thr

1 5

<210> 59

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 59

Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr Asn

1 5

<210> 60

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 60

Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 61

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys

1 5 10

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 62

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 63

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 63

Lys Val Ser

1

<210> 64

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 64

Ser Gln Ile Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 65

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 65

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser

1 5

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 66

Ile Ser Thr Glu Thr Gly Glu Pro

1 5

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 67

Thr Arg Gly Leu Trp Ser Ser Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 68

Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr

1 5 10

<210> 69

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 69

Leu Ala Ser

1

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 70

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 71

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 71

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

1 5

<210> 72

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 72

Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile

1 5

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 73

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr

1 5 10

<210> 74

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 74

Gln Asp Ile Gly Gly Asn

1 5

<210> 75

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 75

Ser Thr Ser

1

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 76

Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 77

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 78

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 78

Ile Arg Ser Gly Gly Thr Thr

1 5

<210> 79

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 79

Ala Lys Val Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 80

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 80

Ser Ser Ile Ser Ser Asn Tyr

1 5

<210> 81

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400

> 81

Arg Thr Ser

1

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 82

Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro Leu Thr

1 5

<210> 83

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 83

Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Tyr Leu

1 5

<210> 84

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 84

Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 85

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 85

Ala Arg Ser Tyr Phe Gly Arg Ser Tyr Pro Tyr Thr Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 86

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr

1 5 10

<210> 87

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 87

Ala Ala Ser

1

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 88

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr

1 5

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 89

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala

1 5

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 90

Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 91

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 91

Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Ser Leu Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 92

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 92

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<210

> 93

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 93

Trp Ala Ser

1

<210> 94

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 94

His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr

1 5

<210> 95

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 95

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

1 5

<210> 96

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 96

Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile

1 5

<210> 97

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 97

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr

1 5 10

<210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 98

Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe

1 5 10

<210> 99

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 99

Ala Ala Ser

1

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 100

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 101

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 101

Gly Phe Pro Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 102

Ile Asn Ser Asp Gly Asn Thr

1 5

<210> 103

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 103

Thr Arg Asn Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Glu Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 104

Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 105

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 105

Ser Thr Ser

1

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 106

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 107

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 107

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp

1 5

<210> 108

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 108

Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr

1 5

<210> 109

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 109

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Thr Val Leu Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 110

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 110

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 111

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 111

Trp Ala Ser

1

<210> 112

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 112

His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr

1 5

<210> 113

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 113

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn

1 5

<210> 114

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 114

Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser

1 5

<210> 115

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 115

Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 116

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 116

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 117

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 117

Trp Ala Ser

1

<210> 118

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 118

His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr

1 5

<210> 119

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 119

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr

1 5

<210> 120

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 120

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Val Thr

1 5

<210> 121

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 121

Thr Arg Asp Pro Leu Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Ser Thr Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 122

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 122

Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 123

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 123

Lys Val Ser

1

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 124

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 125

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 125

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Thr

1 5

<210> 126

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 126

Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr

1 5

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 127

Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 128

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 128

Gln Gly Ile Arg Gly Asn

1 5

<210> 129

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 129

Ser Thr Ser

1

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 130

Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 131

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 131

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala

1 5

<210> 132

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 132

Ile Arg Ser Gly Gly Ile Thr

1 5

<210> 133

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 133

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

1 5 10

<210> 134

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 134

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr

20 25 30

Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Arg Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Ala Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 135

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 135

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ala

115

<210> 136

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 136

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile 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 Ile Leu Val 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 Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 137

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 137

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

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Ile Val Ser Ser
115

<210> 138

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic peptide

<400> 138

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile 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 Ile Leu Val 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 Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 139
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 139
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

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

<210> 140

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 140

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

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn 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 Leu Lys Ile

65 70 75 80

Arg Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 141

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 141

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

<210> 142
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 142

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

Asp Gln Pro Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asp 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 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 Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 143
<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 143

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 Ile Phe Thr His Tyr
20 25 30

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

Gly Cys Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 144

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 144

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Tyr Tyr Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 145

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 145

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

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ile 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 Lys Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Phe Gly Lys Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 146

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 146

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

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

85 90 95
Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 147

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 147

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

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln 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 Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

<210> 148
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 148
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

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr 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 Leu 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 Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 149
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 149

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 150

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 150

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

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

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

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

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

<210> 151
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<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 Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe

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

<210
> 152
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<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 Ala Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe 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 Arg Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ile
85 90 95

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

<210> 153

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 153

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Ala Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Ile Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Gly Phe

50 55 60

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

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

<210> 154
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> Synthetic peptide
<400> 154

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

Arg Phe Ser 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 Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 155
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 155

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 156

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 156

Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 157

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 157

Glu Val Lys Leu Met Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys Val Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 158

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 158

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

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

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

<210> 159
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 159
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Tyr

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

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Gly Arg Ser Tyr Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 160

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 160

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser 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 Gln Ser Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 161

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 161

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Ala Leu Ala Arg Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Ser Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 162

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 162

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln

85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 163

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 163

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 164

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 164

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

100 105 110

<210> 165

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 165

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Pro Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asn Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 166

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 166

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 167

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 167

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Ser Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Thr Val Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 168

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln

85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 169

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 169

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

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 170

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 170

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

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

35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln

85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 171

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 171

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Arg Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Val Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Asp Pro Leu Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Ser Thr Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 172

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 172

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

100 105 110

<210> 173

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 173

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

35 40 45

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

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 174
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 174
Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Gly Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Thr Ser Ile Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105
<210> 175

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 175

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Met Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Ala Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

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

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 176

<211> 219

<212> PRT

<213> Mus musculus

<300><308> NCBI / NP_061247.1

<309> 2017-08-07

<313> (1)..(219)

<400> 176

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

Gly Trp Val Asn Ala Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Met Val Trp Glu

35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys

50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala

65 70 75 80

Arg Ala Leu Cys Val Val Thr Leu Leu Ile Val Leu Leu Gly Leu Leu

85 90 95

Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Asp Arg Asn

100 105 110

Ser Lys Ser Arg Leu Val Leu Ile Ser Gly Ile Ile Phe Val Ile Ser

115 120 125

Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ser Ile Ile

130 135 140

Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Asp Ala Gln Lys Arg Glu Leu

145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu

165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Ala Cys Ser Ser Gly Gly Thr Gln Gly

180 185 190

Pro Arg His Tyr Met Ala Cys Tyr Ser Thr Ser Val Pro His Ser Arg

195 200 205

Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val

210 215

<210> 177

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 177

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

1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu

35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys

50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala

65 70 75 80

<210> 178

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 178

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

1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu

35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys

50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala

65 70 75 80

Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu

85 90 95

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

100 105 110

Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser

115 120 125

Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Val Ile

130 135 140

Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu

145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu

165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly

180 185 190

Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser

195 200 205

Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val

210 215 220

<210> 179

<211> 322

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 179

Cys Ala Gly Ala Thr Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys

1 5 10 15

Ala Gly Ala Gly Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Thr Thr Ala Thr

20 25 30

Gly Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys

35 40 45

Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala

50 55 60

Cys Ala Thr Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly

65 70 75 80

Cys Thr Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Thr Ala Cys Ala Thr Gly

85 90 95

Cys Ala Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala

100 105 110

Ala Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Thr Cys Cys

115 120 125

Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Thr Gly Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys

130 135 140

Thr Cys Thr Ala Cys Ala Thr Cys Gly Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly

145 150 155 160

Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Thr Gly Cys Cys Cys Gly Cys

165 170 175

Ala Ala Gly Gly Thr Thr Thr Ala Gly Cys Gly Gly Thr Cys Gly Gly

180 185 190

Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Thr Cys Ala Thr

195 200 205

Ala Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys

210 215 220

Gly Cys Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Ala Gly

225 230 235 240

Gly Ala Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Ala Thr Ala Cys Thr

245 250 255

Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Cys

260 265 270

Cys Ala Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly

275 280 285

Ala Cys Ala Thr Thr Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Thr Ala

290 295 300

Cys Cys Ala Ala Ala Cys Thr Cys Gly Ala Gly Ala Thr Thr Ala Ala

305 310 315 320

Gly Cys

<210> 180

<211> 351

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 180

Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Thr
20 25 30

Gly Gly Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Cys Cys
35 40 45

Ala Gly Cys Ala Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr

50 55 60

Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Ala
65 70 75 80

Cys Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys Gly Gly Cys Thr Ala Thr
85 90 95

Ala Cys Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Gly Ala
100 105 110

Ala Gly Cys Ala Gly Thr Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala

115 120 125

Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys
130 135 140

Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Ala Cys Cys Cys Ala Thr
145 150 155 160

Ala Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Thr
165 170 175

Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Thr

180 185 190

Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys
195 200 205

Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly
210 215 220

Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr Ala Cys
225 230 235 240
Ala Thr Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys

245 250 255
Thr Gly Ala Cys Ala Ala Gly Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Thr Cys
260 265 270
Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Cys
275 280 285
Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Gly Cys Thr
290 295 300
Thr Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly

305 310 315 320
Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala
325 330 335
Cys Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys
340 345 350

<210> 181
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 181
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ile Met Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Tyr Pro Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 182

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 182

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln 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 Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Gly Phe Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 183

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 183

gaaattgtgc tcacccagtc tccagcactc atggctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atcacctgca gtgtcagctc aagtataagt tccagcaact tgcactggta ccagcagaag 120

tcaggaacct cccccaaact ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtccct 180

gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag caacatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttacccaca cacgttcgga 300

gggggggacca agctggaaat aaaa 324

<210> 184

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 184

caggtccaaa tgcagcagtc tggagctgag ctggtaaggc ctgggacttc agtgaaggtg 60

tcctgcaagg cttctggata cgccttcact aattacttga tagagtgggt aaagcagagg 120

cctggacagg gccttgagtg gattggactg attaatcctg gaagtggtgg tactaattac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggcaacactg actgcagaca aatcctccac cactgcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgatgac tctgcggttt atttctgtgc aagacggtcc 300

cctctaggga gttggatcta ctatgcttac gacggtgttg cttactgggg ccaagggact 360

ctggtcactg tctctgca 378

<210> 185

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 185

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu

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

<210> 186
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 186
Gln Val Gln Met Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Ser Pro Leu Gly Ser Trp Ile Tyr Tyr Ala Tyr Asp Gly
100 105 110
Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120 125
<210> 187
<211> 645

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 187

gatattgtgc taactcagtc tccagccacc ctgtctgtga ctccaggaaa tagcgtcagt 60

ctttcctgca gggccagcca aagtattggc ggtaacctac actggtatca acaaaaatca 120

catgagtctc caaggcttct catcaagtat gcttcccagt ccatctctgg gatcccctcc 180

aggttcagtg gcagtggatc agggacagat ttcactctca gtatcaacag tgtggagact 240

gaagattttg gaatgtattt ctgtcaacag agtaacagct ggccttacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acgggcagat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 188

<211> 1335

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 188

gacgtgcagc ttcaggagtc aggacctagc ctcgtgaaac cttctcagac tctgtccctc 60

acctgttctg tcactggcga ctccatcacc agtgattact ggagctggat ccggaaattc 120

ccagggaata gacttgagta catggggtac gtaagctaca gtggtagcac ttactacaat 180

ccatctctca aaagtcgaat ctccatcacc cgagacacat ccaagaacca gtactacctg 240

gatttgaatt ctgtgactac tgaggacaca gccacatatt actgtgcaaa ctgggacggt 300

gattactggg gccaagggac tctggtcact gtctcttcag cagctaaaac aacagcccca 360

tcggtctatc cactggcccc tgtgtgtgga gatacaactg gctcctcggt gactctagga 420

tgcctggtca agggttattt ccctgagcca gtgaccttga cctggaactc tggatccctg 480

tccagtggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac cctcagcagc 540

tcagtgactg taacctcgag cacctggccc agccagtcca tcacctgcaa tgtggcccac 600

ccggcaagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgagccca gagggcccac aatcaagccc 660

tgtcctccat gcaaatgccc agcacctaac ctcttgggtg gaccatccgt cttcatcttc 720

cctccaaaga tcaaggatgt actcatgatc tccctgagcc ccatagtcac atgtgtggtg 780

gtggatgtga gcgaggatga cccagatgtc cagatcagct ggtttgtgaa caacgtggaa 840

gtacacacag ctcagacaca aacccataga gaggattaca acagtactct ccgggtggtc 900

agtgccctcc ccatccagca ccaggactgg atgagtggca aggagttcaa atgcaaggtc 960

aacaacaaag acctcccagc gcccatcgag agaaccatct caaaacccaa agggtcagta 1020

agagctccac aggtatatgt cttgcctcca ccagaagaag agatgactaa gaaacaggtc 1080

actctgacct gcatggtcac agacttcatg cctgaagaca tttacgtgga gtggaccaac 1140

aacgggaaaa cagagctaaa ctacaagaac actgaaccag tcctggactc tgatggttct 1200

tacttcatgt acagcaagct gagagtggaa aagaagaact gggtggaaag aaatagctac 1260

tcctgttcag tggtccacga gggtctgcac aatcaccaca cgactaagag cttctcccgg 1320

actccgggta aatga 1335

<210> 189

<211> 8806

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 189

aatgtagtct tatgcaatac tcttgtagtc ttgcaacatg gtaacgatga gttagcaaca 60

tgccttacaa ggagagaaaa agcaccgtgc atgccgattg gtggaagtaa ggtggtacga 120

tcgtgcctta ttaggaaggc aacagacggg tctgacatgg attggacgaa ccactgaatt 180

gccgcattgc agagatattg tatttaagtg cctagctcga tacataaacg ggtctctctg 240

gttagaccag atctgagcct gggagctctc tggctaacta gggaacccac tgcttaagcc 300

tcaataaagc ttgccttgag tgcttcaagt agtgtgtgcc cgtctgttgt gtgactctgg 360

taactagaga tccctcagac cctttttagtc agtgtggaaa atctctagca gtggcgcccg 420

aacagggact tgaaagcgaa agggaaacca gaggagctct ctcgacgcag gactcggctt 480

gctgaagcgc gcacggcaag aggcgagggg cggcgactgg tgagtacgcc aaaaattttg 540

actagcggag gctagaagga gagagatggg tgcgagagcg tcagtattaa gcgggggaga 600

attagatcgc gatgggaaaa aattcggtta aggccagggg gaaagaaaaa atataaatta 660

aaacatatag tatgggcaag cagggagcta gaacgattcg cagttaatcc tggcctgtta 720

gaaacatcag aaggctgtag acaaatactg ggacagctac aaccatccct tcagacagga 780

tcagaagaac ttagatcatt atataataca gtagcaaccc tctattgtgt gcatcaaagg 840

atagagataa aagacaccaa ggaagcttta gacaagatag aggaagagca aaacaaaagt 900

aagaccaccg cacagcaagc ggccgctgat cttcagacct ggaggaggag atatgaggga 960

caattggaga agtgaattat ataaatataa agtagtaaaa attgaaccat taggagtagc 1020

acccaccaag gcaaagagaa gagtggtgca gagagaaaaa agagcagtgg gaataggagc 1080

tttgttcctt gggttcttgg gagcagcagg aagcactatg ggcgcagcgt caatgacgct 1140

gacggtacag gccagacaat tattgtctgg tatagtgcag cagcagaaca atttgctgag 1200

ggctattgag gcgcaacagc atctgttgca actcacagtc tggggcatca agcagctcca 1260

ggcaagaatc ctggctgtgg aaagatacct aaaggatcaa cagctcctgg ggatttgggg 1320

ttgctctgga aaactcattt gcaccactgc tgtgccttgg aatgctagtt ggagtaataa 1380

atctctggaa cagatttgga atcacacgac ctggatggag tgggacagag aaattaacaa 1440

ttacacaagc ttaatacact ccttaattga agaatcgcaa aaccagcaag aaaagaatga 1500

acaagaatta ttggaattag ataaatgggc aagtttgtgg aattggttta acataacaaa 1560

ttggctgtgg tatataaaat tattcataat gatagtagga ggcttggtag gtttaagaat 1620

agtttttgct gtactttcta tagtgaatag agttaggcag ggatattcac cattatcgtt 1680

tcagacccac ctcccaaccc cgaggggacc cgacaggccc gaaggaatag aagaagaagg 1740

tggagagaga gacagagaca gatccattcg attagtgaac ggatctcgac ggtatcggtt 1800

aacttttaaa agaaaagggg ggattggggg gtacagtgca ggggaaagaa tagtagacat 1860

aatagcaaca gacatacaaa ctaaagaatt acaaaaacaa attacaaaaa ttcaaaattt 1920

tccgataagc ttgggagttc cgcgttacat aacttacggt aaatggcccg cctggctgac 1980

cgcccaacga cccccgccca ttgacgtcaa taatgacgta tgttcccata gtaacgccaa 2040

tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg agtatttacg gtaaactgcc cacttggcag 2100

tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc cccctattga cgtcaatgac ggtaaatggc 2160

ccgcctggca ttatgcccag tacatgacct tatgggactt tcctacttgg cagtacatct 2220

acgtattagt catcgctatt accatggtga tgcggttttg gcagtacatc aatgggcgtg 2280

gatagcggtt tgactcacgg ggatttccaa gtctccaccc cattgacgtc aatgggagtt 2340

tgttttggca ccaaaatcaa cgggactttc caaaatgtcg taacaactcc gccccattga 2400

cgcaaatggg cggtaggcgt gtacggtggg aggtctatat aagcagagct cgtttagtga 2460

accgtcagat cgcctggaga cgccatccac gctgttttga cctccataga agacaccgac 2520

tctagaacta gtggatcccc cgggctgcag gaattcgtcg actggatccg gtaccgagga 2580

gatctgccgc cgcgatcgcc ggcgcgccag atctcaagct taactagtta gcggaccgac 2640

gcgtacgcgg ccgctcgaga tgagcggggg cgaggagctg ttcgccggca tcgtgcccgt 2700

gctgatcgag ctggacggcg acgtgcacgg ccacaagttc agcgtgcgcg gcgagggcga 2760

gggcgacgcc gactacggca agctggagat caagttcatc tgcaccaccg gcaagctgcc 2820

cgtgccctgg cccaccctgg tgaccaccct ctgctacggc atccagtgct tcgcccgcta 2880

ccccgagcac atgaagatga acgacttctt caagagcgcc atgcccgagg gctacatcca 2940

ggagcgcacc atccagttcc aggacgacgg caagtacaag acccgcggcg aggtgaagtt 3000

cgagggcgac accctggtga accgcatcga gctgaagggc aaggacttca aggaggacgg 3060

caacatcctg ggccacaagc tggagtacag cttcaacagc cacaacgtgt acatccgccc 3120

cgacaaggcc aacaacggcc tggaggctaa cttcaagacc cgccacaaca tcgagggcgg 3180

cggcgtgcag ctggccgacc actaccagac caacgtgccc ctgggcgacg gccccgtgct 3240

gatccccatc aaccactacc tgagcactca gaccaagatc agcaaggacc gcaacgaggc 3300

ccgcgaccac atggtgctcc tggagtcctt cagcgcctgc tgccacaccc acggcatgga 3360

cgagctgtac aggtccggac tcagataagt ttaaacccga tatcatcatc tagggcggcc 3420

aattccgccc ctctcccccc ccctaacgtt actggccgaa gccgcttgga ataaggccgg 3480

tgtgcgtttg tctatatgtt attttccacc atattgccgt cttttggcaa tgtgagggcc 3540

cggaaacctg gccctgtctt cttgacgagc attcctaggg gtctttcccc tctcgccaaa 3600

ggaatgcaag gtctgttgaa tgtcgtgaag gaagcagttc ctctggaagc ttcttgaaga 3660

caaacaacgt ctgtagcgac cctttgcagg cagcggaacc ccccacctgg cgacaggtgc 3720

ctctgcggcc aaaagccacg tgtataagat acacctgcaa aggcggcaca accccagtgc 3780

cacgttgtga gttggatagt tgtggaaaga gtcaaatggc tctcctcaag cgtattcaac 3840

aaggggctga aggatgccca gaaggtaccc cattgtatgg gatctgatct ggggcctcgg 3900

tgcacatgct ttacatgtgt ttagtcgagg ttaaaaaaac gtctaggccc cccgaaccac 3960

ggggacgtgg ttttcctttg aaaaacacga tgataagctt gccacaaccc acaaggagac 4020

gaccttccat gaccgagtac aagcccacgg tgcgcctcgc cacccgcgac gacgtccccc 4080

gggccgtacg caccctcgcc gccgcgttcg ccgactaccc cgccacgcgc cacaccgtcg 4140

acccggaccg ccacatcgag cgggtcaccg agctgcaaga actcttcctc acgcgcgtcg 4200

ggctcgacat cggcaaggtg tgggtcgcgg acgacggcgc cgcggtggcg gtctggacca 4260

cgccggagag cgtcgaagcg ggggcggtgt tcgccgagat cggcccgcgc atggccgagt 4320

tgagcggttc ccggctggcc gcgcagcaac agatggaagg cctcctggcg ccgcaccggc 4380

ccaaggagcc cgcgtggttc ctggccaccg tcggcgtctc gcccgaccac cagggcaagg 4440

gtctgggcag cgccgtcgtg ctccccggag tggaggcggc cgagcgcgcc ggggtgcccg 4500

ccttcctgga gacctccgcg ccccgcaacc tccccttcta cgagcggctc ggcttcaccg 4560

tcaccgccga cgtcgaggtg cccgaaggac cgcgcacctg gtgcatgacc cgcaagcccg 4620

gtgcctgaaa ttagatcgat accgtcgaca atcaacctct ggattacaaa atttgtgaaa 4680
gattgactgg tattcttaac tatgttgctc cttttacgct atgtggatac gctgctttaa 4740
tgcctttgta tcatgctatt gcttcccgta tggctttcat tttctcctcc ttgtataaat 4800
cctggttgct gtctctttat gaggagttgt ggcccgttgt caggcaacgt ggcgtggtgt 4860
gcactgtgtt tgctgacgca acccccactg gttggggcat tgccaccacc tgtcagctcc 4920
tttccgggac tttcgctttc cccctcccta ttgccacggc ggaactcatc gccgcctgcc 4980
ttgcccgctg ctggacaggg gctcggctgt tgggcactga caattccgtg gtgttgtcgg 5040

ggaagctgac gtcctttcca tggctgctcg cctgtgttgc cacctggatt ctgcgcggga 5100
cgtccttctg ctacgtccct tcggccctca atccagcgga ccttccttcc cgcggcctgc 5160
tgccggctct gcggcctctt ccgcgtcttc gccttcgccc tcagacgagt cggatctccc 5220
tttgggccgc ctccccgcct gaatacgagc tcggtacctt taagaccaat gacttacaag 5280
gcagctgtag atcttagcca ctttttaaaa gaaaaggggg gactggaagg gctaattcac 5340
tcccaacgaa gacaagatct gctttttgct tgtactgggt ctctctggtt agaccagatc 5400
tgagcctggg agctctctgg ctaactaggg aacccactgc ttaagcctca ataaagcttg 5460

ccttgagtgc ttcaagtagt gtgtgcccgt ctgttgtgtg actctggtaa ctagagatcc 5520
ctcagaccct tttagtcagt gtggaaaatc tctagcagta gtagttcatg tcatcttatt 5580
attcagtatt tataacttgc aaagaaatga atatcagaga gtgagaggaa cttgtttatt 5640
gcagcttata atggttacaa ataaagcaat agcatcacaa atttcacaaa taaagcattt 5700
ttttcactgc attctagttg tggtttgtcc aaactcatca atgtatctta tcatgtctgg 5760
ctctagctat cccgccccta actccgccca tcccgcccct aactccgccc agttccgccc 5820
attctccgcc ccatggctga ctaatttttt ttatttatgc agaggccgag gccgcctcgg 5880

cctctgagct attccagaag tagtgaggag gctttttttgg aggcctaggg acgtacccaa 5940
ttcgccctat agtgagtcgt attacgcgcg ctcactggcc gtcgttttac aacgtcgtga 6000
ctgggaaaac cctggcgtta cccaacttaa tcgccttgca gcacatcccc ctttcgccag 6060
ctggcgtaat agcgaagagg cccgcaccga tcgcccttcc caacagttgc gcagcctgaa 6120
tggcgaatgg gacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg 6180
cagcgtgacc gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc 6240
ctttctcgcc acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg 6300

gttccgattt agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgattagg gtgatggttc 6360

acgtagtggg ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt 6420

ctttaatagt ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aaccctatct cggtctattc 6480

ttttgattta taagggattt tgccgatttc ggcctattgg ttaaaaaatg agctgattta 6540

acaaaaattt aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaatttccc aggtggcact 6600

tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg 6660

tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt 6720

atgagtattc aacatttccg tgtcgcccct attccctttt ttgcggcatt ttgccttcct 6780

gtttttgctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca 6840

cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc 6900

gaagaacgtt ttccaatgat gagcactttt aaagttctgc tatgtggcgc ggtattatcc 6960

cgtattgacg ccgggcaaga gcaactcggt cgccgcatac actattctca gaatgacttg 7020

gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta 7080

tgcagtgctg ccataaccat gagtgataac actgcggcca acttacttct gacaacgatc 7140

ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt 7200

gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacg acgagcgtga caccacgatg 7260

cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct 7320

tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc 7380

tcggcccttc cggctggctg gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct 7440

cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac 7500

acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgctga gataggtgcc 7560

tcactgatta agcattggta actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat 7620

ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttga taatctcatg 7680

accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc 7740

aaaggatctt cttgagatcc ttttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa 7800

ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag 7860

gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtgta gccgtagtta 7920

ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta 7980

ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag 8040

ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggggtt cgtgcacaca gcccagcttg 8100

gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg 8160

cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag 8220

cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc 8280

cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa 8340

aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg 8400

ttctttcctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagtgagct 8460

gataccgctc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcgagt cagtgagcga ggaagcggaa 8520

gagcgcccaa tacgcaaacc gcctctcccc gcgcgttggc cgattcatta atgcagctgg 8580

cacgacaggt ttcccgactg gaaagcgggc agtgagcgca acgcaattaa tgtgagttag 8640

ctcactcatt aggcacccca ggctttacac tttatgcttc cggctcgtat gttgtgtgga 8700

attgtgagcg gataacaatt tcacacagga aacagctatg accatgatta cgccaagcgc 8760

gcaattaacc ctcactaaag ggaacaaaag ctggagctgc aagctt 8806

<210> 190

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (143)..(143)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 190

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

1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu

35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys

50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala

65 70 75 80

Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu

85 90 95

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

100 105 110

Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser

115 120 125

Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Xaa Ile

130 135 140

Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu

145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu

165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly

180 185 190

Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser

195 200 205

Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val

210 215 220

<210> 191

<211> 68

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 191

cagaaactca tctcagaaga ggatctggca gcaaatgata tcctggatta caaggatgac 60

gacgataa 68

<210> 192

<211> 683

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300><308> NCBI / NM_021195.4

<309> 2017-06-04

<313> (1)..(683)

<400> 192

ccgcgatcgc catggcctct gccggaatgc agatcctggg agtcgtcctg acactgctgg 60

gctgggtgaa tggcctggtc tcctgtgccc tgcccatgtg gaaggtgacc gctttcatcg 120

gcaacagcat cgtggtggcc caggtggtgt gggagggcct gtggatgtcc tgcgtggtgc 180

agagcaccgg ccagatgcag tgcaaggtgt acgactcact gctggcgctg ccacaggacc 240

tgcaggctgc acgtgccctc tgtgtcatcg ccctccttgt ggccctgttc ggcttgctgg 300

tctaccttgc tggggccaag tgtaccacct gtgtggagga gaaggattcc aaggcccgcc 360

tggtgctcac ctctgggatt gtctttgtca tctcaggggt cctgacgcta atccccgtgt 420

gctggacggc gcatgccgtc atccgggact tctataaccc cctggtggct gaggcccaaa 480

agcgggagct gggggcctcc ctctacttgg gctgggcggc ctcaggcctt ttgttgctgg 540

gtgggggggtt gctgtgctgc acttgcccct cgggggggtc ccagggcccc agccattaca 600

tggcccgcta ctcaacatct gcccctgcca tctctcgggg gccctctgag taccctacca 660

agaattacgt cacgcgtacg cgg 683

<210> 193

<211> 677

<212> DNA

<213> Mus musculas

<300><308> NCBI / NM_018777.4

<309> 2017-08-07

<313> (1)..(677)

<400> 193

gccgcgatcg ccatggcctc tactggtctg caaatcttgg ggatcgtcct gaccctgctt 60

ggctgggtca acgccctggt gtcctgtgcc ctgcccatgt ggaaggtgac cgccttcatc 120

ggcaacagca tcgtcgtggc ccagatggtg tgggaggggc tgtggatgtc ctgtgtggtt 180

cagagcactg gccagatgca gtgcaaggtg tatgactcac tgttggcgct gccccaggac 240

ctgcaggctg ccagagccct ctgtgttgtc accctcctca ttgtcctgct tggcctgctc 300

gtgtacctgg ctggagccaa gtgcactacc tgtgtggaag ataggaactc caagtctcgt 360

ctggtgctca tctctggcat catctttgtc atttctgggg tcctgacgct cattcctgtc 420

tgctggactg cccactctat catccaggac ttctacaacc ccttggtggc tgatgctcaa 480

aagcgggagc tgggggcctc cctctacctg ggctgggcag cctcaggcct tttgctgctg 540

ggtggagggc tactatgctg cgcctgctct tctggaggga cccagggacc cagacattac 600

atggcctgct attctacatc tgtcccacat tctcggggac cctccgaata tcccaccaag 660

aattatgtga cgcgtac 677

<210> 194

<211> 683

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 194

cgcgatcgcc atggcctctg ccggaatgca gatcctggga gtcgtcctga cactgctggg 60

ctgggtgaat ggcctggtct cctgtgccct gcccatgtgg aaggtgaccg ctttcatcgg 120

caacagcatc gtggtggccc aggtggtgtg ggagggcctg tggatgtcct gcgtggtgca 180

gagcaccggc cagatgcagt gcaaggtgta cgactcactg ctggcgctgc cacaggacct 240

gcaggctgca cgtgccctct gtgtcatcgc cctccttgtg gccctgttcg gcttgctggt 300

ctaccttgct ggggccaagt gtaccacctg tgtggaggag aaggattcca aggcccgcct 360

ggtgctcacc tctgggattg tctttgtcat ctcaggggtc ctgacgctaa tccccgtgtg 420

ctggacggcg catgccatca tccgggactt ctataacccc ctggtggctg aggcccaaaa 480

gcgggagctg ggggcctccc tctacttggg ctgggcggcc tcaggccttt tgttgctggg 540

tgggggggttg ctgtgctgca cttgcccctc gggggggtcc cagggcccca gccattacat 600

ggcccgctac tcaacatctg cccctgccat ctctcggggg ccctctgagt accctaccaa 660

gaattacgtc acgcgtacgc ggc 683

<210> 195

<211> 672

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300><308> NCBI / NM_020982.3

<309> 2017-04-15

<313> (1)..(672)

<400> 195

gccgcgatcg ccatggcttc gaccggctta gaactgctgg gcatgaccct ggctgtgctg 60

ggctggctgg ggaccctggt gtcctgcgcc ctgcccctgt ggaaggtgac cgccttcatc 120

ggcaacagca tcgtggtggc ccaggtggtg tgggagggcc tgtggatgtc ctgcgtggtg 180

cagagcacgg gccagatgca gtgcaaggtg tacgactcac tgctggctct gccgcaggac 240

ctgcaggccg cacgtgccct ctgtgtcatt gccctcctgc tggccctgct tggcctcctg 300

gtggccatca caggtgccca gtgtaccacg tgtgtggagg acgaaggtgc caaggcccgt 360

atcgtgctca ccgcgggggt catcctcctc ctcgccggca tcctggtgct catccctgtg 420

tgctggacgg cgcacgccat catccaggac ttctacaacc ccctggtggc tgaggccctc 480

aagcgggagc tgggggcctc cctctacctg ggctgggcgg cggctgcact gcttatgctg 540

ggcgggggggc tcctctgctg cacgtgcccc ccgccccagg tcgagcggcc ccgcggacct 600

cggctgggct actccatccc ctcccgctcg ggtgcatctg gactggacaa gagggactac 660

gtgacgcgta cg 672

<210> 196

<211> 651

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300><308> NCBI / NM_001305.4

<309> 2017-07-10

<313> (1)..(651)

<400> 196

ccgcgatcgc catggcctcc atggggctac aggtaatggg catcgcgctg gccgtcctgg 60

gctggctggc cgtcatgctg tgctgcgcgc tgcccatgtg gcgcgtgacg gccttcatcg 120

gcagcaacat tgtcacctcg cagaccatct gggagggcct atggatgaac tgcgtggtgc 180

agagcaccgg ccagatgcag tgcaaggtgt acgactcgct gctggcactg ccgcaggacc 240

tgcaggcggc ccgcgccctc gtcatcatca gcatcatcgt ggctgctctg ggcgtgctgc 300

tgtccgtggt ggggggcaag tgtaccaact gcctggagga tgaaagcgcc aaggccaaga 360

ccatgatcgt ggcgggcgtg gtgttcctgt tggccggcct tatggtgata gtgccggtgt 420

cctggacggc ccacaacatc atccaagact tctacaatcc gctggtggcc tccgggcaga 480

agcgggagat gggtgcctcg ctctacgtcg gctgggccgc ctccggcctg ctgctccttg 540

gcgggggggct gctttgctgc aactgtccac cccgcacaga caagccttac tccgccaagt 600

attctgctgc ccgctctgct gctgccagca actacgtgac gcgtacgcgg c 651

<210> 197

<211> 680

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300><308> NCBI / NM_001306.3

<309> 2017-07-10

<313> (1)..(680)

<400> 197

gccgcgatcg ccatgtccat gggcctggag atcacgggca ccgcgctggc cgtgctgggc 60

tggctgggca ccatcgtgtg ctgcgcgttg cccatgtggc gcgtgtcggc cttcatcggc 120

agcaacatca tcacgtcgca gaacatctgg gagggcctgt ggatgaactg cgtggtgcag 180

agcaccggcc agatgcagtg caaggtgtac gactcgctgc tggcactgcc acaggacctt 240

caggcggccc gcgccctcat cgtggtggcc atcctgctgg ccgccttcgg gctgctagtg 300

gcgctggtgg gcgcccagtg caccaactgc gtgcaggacg acacggccaa ggccaagatc 360

accatcgtgg caggcgtgct gttccttctc gccgccctgc tcaccctcgt gccggtgtcc 420

tggtcggcca acaccattat ccgggacttc tacaaccccg tggtgcccga ggcgcagaag 480

cgcgagatgg gcgcgggcct gtacgtgggc tgggcggccg cggcgctgca gctgctgggg 540

ggcgcgctgc tctgctgctc gtgtccccca cgcgagaaga agtacacggc caccaaggtc 600

gtctactccg cgccgcgctc caccggcccg ggagccagcc tgggcacagg ctacgaccgc 660

aaggactacg tcacgcgtac 680

<210> 198

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 198

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

1 5 10 15

Asn Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Gly Asn

20 25 30

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

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Thr

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 199

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 199

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Trp Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val

115 120 125

Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys

130 135 140

Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu

145 150 155 160

Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr

165 170 175

Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln

180 185 190

Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp

195 200 205

Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr

275 280 285

His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro

290 295 300

Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro

325 330 335

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

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp

355 360 365

Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr

370 375 380

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

385 390 395 400

Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu

405 410 415

Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His

420 425 430

His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

435 440

<210> 200

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (143)..(143)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 200

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

1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu

35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys

50 55 60

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

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

Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser
195 200 205
Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
210 215 220

<210> 201
<211> 220
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> misc_feature
<222> (143)..(143)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 201
Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu

1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu

35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys

50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala

65 70 75 80

Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu

85 90 95

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

100 105 110

Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser

115 120 125

Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Xaa Ile

130 135 140

Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu

145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu

165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly

180 185 190

Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser

195 200 205

Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val

210 215 220

<210> 202

<400> 202

000

<210> 203

<400> 203

000

<210> 204

<400> 204

000

<210> 205

<400> 205

000

<210> 206

<400> 206

000

<210> 207

<400> 207

000

<210> 208

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 208

tccagtgtaa gttccactta c 21

<210> 209

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 209

agcacatcc 9

<210> 210

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 210

caccagtatc atcgttcccc gctcacg 27

<210> 211

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 211

ggctacacct ttactaccta cacg 24

<210> 212

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 212

attaatccta gcagtggata tact 24

<210> 213

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 213

gcaaacgggg attactacgt cgcttac 27

<210> 214

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 214

gagaatattt acagttat 18

<210> 215

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 215

aatgcaaaa 9

<210> 216

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 216

caacatcatt atactgttcc gtggacg 27

<210> 217

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 217

ggtttcactt tcagtgatta ctgg 24

<210> 218

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 218

attagattga aatctgataa ttatgcaaca 30

<210> 219

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 219

aatgatggcc ccccctcggg gtgt 24

<210> 220

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 220

gagaatattt acagttat 18

<210> 221

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 221

aatgcaaaa 9

<210> 222

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 222

caacatcatt atactgttcc gtggacg 27

<210> 223

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 223

ggattcactt tcagtaatta ctgg 24

<210> 224

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 224

attagattga aatctgataa ttatgcaaca 30

<210> 225

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 225

aatgatggcc ccccctcggg gtgt 24

<210> 226

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 226

cagagccttg tacacagtga tggaaacacc tat 33

<210> 227

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 227

aaagtttcc 9

<210> 228

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 228

tctcaaagta cacatgttcc ttacacg 27

<210> 229

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 229

ggctacacct ttactagcta cacg 24

<210> 230

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 230

attaatccta gcagtactta tact 24

<210> 231

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 231

tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac 30

<210> 232

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 232

cagagcattg tacatagtaa tggaaacacc tat 33

<210> 233

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 233

aaagtttcc 9

<210> 234

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 234

tttcaaggtt cacatgttcc attcacg 27

<210> 235

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 235

ggatacatat tcactcacta tatt 24

<210> 236

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 236

attaatcctt acaatgatgg tact 24

<210> 237

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 237

gcaagatact acggctaccc ttactattct atggactac 39

<210> 238

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 238

cagagtctgc tcaacagtag aacccgaaag aactac 36

<210> 239

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 239

tgggcatcc 9

<210> 240

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 240

aagcaatctt attatctgta cacg 24

<210> 241

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 241

ggctactcca tcaccagtgg ttattac 27

<210> 242

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 242

atcagctacg atggtggcat t 21

<210> 243

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 243

gcaagatttg gtaaggggggc tatggactac 30

<210> 244

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 244

tcaagtgtaa gttccagtta c 21

<210> 245

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 245

agcacatcc 9

<210> 246

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 246

caccagtatc atcgttcccc acccacg 27

<210> 247

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 247

ggttactcat tcactggcta cacc 24

<210> 248

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 248

attaatcctt acaatggtgg tact 24

<210> 249

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 249

gcaagagggg tctatgatta cgacggattt acttac 36

<210> 250

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 250

cagagccttg tacacagtga tggaaacacc tat 33

<210> 251

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 251

aaagtttcc 9

<210> 252

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 252

tctcaaagta cacatgttcc ttacacg 27

<210> 253

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 253

ggctacacct ttactaccta cacg 24

<210> 254

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 254

attaatcctc gcagtggtta tagt 24

<210> 255

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 255

tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac 30

<210> 256

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 256

cagaccattg gtacatgg 18

<210> 257

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 257

gctgcagcc 9

<210> 258

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 258

caacaacttt acagtattcc tcggacg 27

<210> 259

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 259

ggatacagat tcactgacta caac 24

<210> 260

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 260

attaacccta acaatggtgg tact 24

<210> 261

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 261

gcaagagatt acttgtactt ctttgactgc 30

<210> 262

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 262

cagagccttg tacacagtaa tggaaacacc tat 33

<210> 263

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 263

aaagtttcc 9

<210> 264

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 264

tctcaaatta cacatgttcc gtacacg 27

<210> 265

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 265

ggttatacct tcacagacta ttca 24

<210> 266

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 266

ataagcactg agactggtga gcca 24

<210> 267

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 267

actagaggtc tatggtcctc gtttgcttac 30

<210> 268

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 268

aaaagtgtca gtacatctgg ctatagttat 30

<210> 269

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 269

cttgcatcc 9

<210> 270

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 270

cagcacagta gggagcttcc gctcacg 27

<210> 271

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 271

ggattcactt tcagtagctt tgga 24

<210> 272

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 272

attagtagtg acagtaggac catc 24

<210> 273

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 273

gcaagagact acggtagaac ctacgaggct tac 33

<210> 274

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 274

caggacattg gaggaaat 18

<210> 275

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 275

tccacatcc 9

<210> 276

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 276

ctacagcgta atgcgtatcc gctcact 27

<210> 277

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 277

ggattcactt tcagtagtta tgcc 24

<210> 278

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 278

attagaagtg gtggtaccac c 21

<210> 279

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 279

gcaaaagtgg gcggtaaccc ctatcctatg gactac 36

<210> 280

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 280

tcaagtataa gttccaatta c 21

<210> 281

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 281

aggacatcc 9

<210> 282

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 282

cagcagggta gtagtatacc gctcacg 27

<210> 283

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 283

ggatacgcct tcagtaatta cttg 24

<210> 284

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 284

attaatcctg gaagtggtgg tact 24

<210> 285

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 285

gcaagatcat acttcggtag aagctacccc tatactatgg actac 45

<210> 286

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 286

caaagtgttg attatgatgg tgataattat 30

<210> 287

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 287

gctgcatcc 9

<210> 288

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 288

cagcaaagta atgaggatcc attcacg 27

<210> 289

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 289

ggctacacat tcactgatta tgct 24

<210> 290

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 290

attagtacat actctggtaa taca 24

<210> 291

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 291

gcaagaaggg gcgattacag cctctatgct atggactac 39

<210> 292

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 292

caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac 36

<210> 293

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 293

tgggcatcc 9

<210> 294

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 294

catcaatacc tctcctcgcg cacg 24

<210> 295

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 295

ggattcactt tcagtagctt tgga 24

<210> 296

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 296

attagtagtg acagtaggac catc 24

<210> 297

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 297

gcaagagact acggtagaac ctacgaggct tac 33

<210> 298

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 298

gaaagtgttg ataattatgg cattagtttt 30

<210> 299

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 299

gctgcatcc 9

<210> 300

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 300

cagcaaagta aggaggttcc gctcacg 27

<210> 301

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 301

ggattccctt tcagtagctc tgcc 24

<210> 302

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 302

attaatagtg atggtaacac c 21

<210> 303

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 303

acaagaaacg gggactatag gtacgacgag tttgcttac 39

<210> 304

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 304

tcaagtgtaa gttccagtta c 21

<210> 305

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 305

agcacatcc 9

<210> 306

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 306

caccagtatc atcgttcccc acccacg 27

<210> 307

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 307

ggctacacct ttactggcta ctgg 24

<210> 308

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 308

attaatccta gcactggtta tact 24

<210> 309

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 309

gcaagagagg ggattactac tgtgctggtt gactac 36

<210> 310

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 310

caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac 36

<210> 311

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 311

tgggcatcc 9

<210> 312

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 312

catcaatacc tctcctcgcg cacg 24

<210> 313

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 313

ggttactctt tcactggcta caat 24

<210> 314

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 314

attgatcctt actatggtgg ttct 24

<210> 315

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 315

gcaagagaga ggtcgggcta cgttttctct gctatggact ac 42

<210> 316

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 316

caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac 36

<210> 317

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 317

tgggcatcc 9

<210> 318

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 318

catcaatacc tctcctcgcg cacg 24

<210> 319

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 319

ggttactcat tcactggcta cacc 24

<210> 320

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 320

attaatcctt acaatggtgt tact 24

<210> 321

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 321

acaagagatc ccctttacta cggctacagg gactctacta tggactac 48

<210> 322

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 322

cagagccttg tacacagtga tggaaacacc tat 33

<210> 323

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 323

aaagtttcc 9

<210> 324

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 324

tctcaaagta cacatgttcc ttacacg 27

<210> 325

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 325

ggctacacct ttactagcta cacg 24

<210> 326

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 326

attaatccta gcagtacgta tact 24

<210> 327

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 327

tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac 30

<210> 328

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 328

cagggcatta gaggtaat 18

<210> 329

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 329

tccacatcc 9

<210> 330

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 330

ctacagcgta atgcgtatcc tctcacg 27

<210> 331

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 331

ggattcactt tcagtagttt tgcc 24

<210> 332

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 332

attagaagtg gtggtattac c 21

<210> 333

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 333

gcaagagtta gtacggctac gtactatggt atggactac 39

<210> 334

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 334

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc cagtgtaagt tccacttact ttcactggta ccaacagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

cgtcgcttca gtggcagtgc gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttattgccac cagtatcatc gttccccgct cacgttcggt 300

gctgggacca agctggagct gaaac 325

<210> 335

<211> 349

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 335

caggtccagc tgcagcagtc tgcagctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctttact acctacacga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggattc attaatccta gcagtggata tactgactac 180

aatcagaagt tcaaggacag gaccacattg actgcagaca aatcctccag cacagtctac 240

atgcaactga gtagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aaacggggat 300

tactacgtcg cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgcag 349

<210> 336

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 336

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gaataagcga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaatct tagtagaagg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatactg ttccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaaac tggaaatcaa ac 322

<210> 337

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 337

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcctgtgttg cctctggttt cactttcagt gattactgga tgaactgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg ggcttgaatg ggttgctcaa attagattga aatctgataa ttatgcaaca 180

cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagaagt 240

gtctacctgc aaatgaacaa cttaagggct gaagacactg gaacttatta ctgcaatgat 300

ggcccccccct cggggtgttg gggccaaggc accactctca tagtctcctc ag 352

<210> 338

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 338

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gaataagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaatct tagtagaagg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatactg ttccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaaac tggaaatcaa ac 322

<210> 339

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 339

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aattactgga tgaactgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg ggcttgaatg ggttgctcaa attagattga aatctgataa ttatgcaaca 180

cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagaagt 240

gtctacctgc aaatgaacaa cttaagggct gaagacactg gaacttatta ctgcaatgat 300

ggccccccct cggggtgttg gggccaaggc accactctca tagtctcctc ag 352

<210> 340

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 340

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtgatg gaaacaccta tttaaattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgtttt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

aggagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337

<210> 341

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 341

caggtccagt tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agctacacga tgcactggat aaaacagaga 120

cctggacagg gtcaggaatg gattggatac attaatccta gcagtactta tactcattac 180

attaagaaat tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactgc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgttc aagaggggaa 300

ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc ag 352

<210> 342

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 342

gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaaccctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagattgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttcca 300

ttcacgttcg gctcggggac aaggttggaa ataaaac 337

<210> 343

<211> 361

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 343

gaagtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata catattcact cactatatta tgcactgggt gaagcagaag 120

cctgggcagg gccttgagtg gattggatgt attaatcctt acaatgatgg tactaagtac 180

aatgagaagt tcaaaggcaa ggccacactg acttcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggagctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagatactac 300

ggctaccctt actattctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

g 361

<210> 344

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 344

gccattgtga tgttccagtc tccatcctcc ctggttgtgt cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca aatccagtca gagtctgctc aacagtagaa cccgaaagaa ctacttggct 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tctactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gcaagcaatc ttattatctg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337

<210> 345

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 345

gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctggc ctcgtgaaat cttctcagtc tctgtctctc 60

acctgctctg tcactggcta ctccatcacc agtggttatt actggaaatg gatccggcag 120

tttccaggaa acaaactgga atggatgggc tacatcagct acgatggtgg cattaactac 180

aacccatctc tcaaaaatcg aatctccatc actcgtgaca catctaagaa ccagtttttc 240

ctgaagttga attctgtgac tactgaggac acagccaaat attactgtgc aagatttggt 300

aaggggggcta tggactactg gggtcaagga acctcagtca ccgtctcctc ag 352

<210> 346

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 346

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctgggggga ccgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc cacgttcggc 300

tcggggacaa agttggaaat aaaac 325

<210> 347

<211> 358

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 347

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctacacca tgaactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga accttgagtg gattggactt attaatcctt acaatggtgg tactaactac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 240

atggagctcc tcagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaggggtc 300

tatgattacg acggatttac ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcag 358

<210> 348

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 348

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtgatg gaaacaccta tttatattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337

<210> 349

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 349

caggtccagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctttact acctacacga tgcactggtt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatcctc gcagtggtta tagtaattac 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca agtcctccaa cacagcctac 240

atgcaactga acaccctgac atctgaggac tctaaagtct attactgttc aagaggggaa 300

ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc ag 352

<210> 350

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 350

gacattcaga tgacccagtc tcctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 60

atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggttag catggtatca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctcagctcct gatttatgct gcagccagct tggcagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gtagtggatc tggcacaaga ttttctttca agatcagcag cctacaggct 240

gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacagta ttcctcggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 351

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 351

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cagattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggatat attaacccta acaatggtgg tactaactac 180

aaccaaaact tcaagggcaa ggccacattg actgtgaaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atcggaggat tctgcagcct attactgtgc aagagattac 300

ttgtacttct ttgactgctg gggccaaggc accactctca cagtctcctc ag 352

<210> 352

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 352

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gagctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg 120

ttcctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcacgga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaattac acatgttccg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337

<210> 353

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 353

caaatccagt tggtgcagtc tggacctgcg ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggtta taccttcaca gactattcaa tgcactggat aaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataagcactg agactggtga gccaacatat 180

gcagatggct tcaagggacg gtttgacttc tctttggaaa cctctgccga cactgcctat 240

ttgtccatca acaacctcac aaatgaggac acggctacat atttctgtac tagaggtcta 300

tggtcctcgt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc ag 352

<210> 354

<211> 334

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 354

gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 60

atctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat acactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatccaa cctagaatct 180

ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgctc 300

acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac 334

<210> 355

<211> 355

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 355

gatgtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctagagggtc ccggaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120

ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagtagtg acagtaggac catctattat 180

gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccacgaa caccctgttc 240

ctgcaaatga ccagtctcag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagagactac 300

ggtagaacct acgaggctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgcag 355

<210> 356

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 356

gacatccaga tgattcagtc tccatcgtcc atgtttgcct ctctgggaga cagagtcagt 60

ctctcttgtc gggctagtca ggacattgga ggaaatttag actggtatca gcagaaacca 120

ggtggaacta ttaaactcct gatctactcc acatccaatt taaattctgg tgtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagat tattctctca ccatcaccag cctggagtct 240

gaagattttg cagactatta ctgtctacag cgtaatgcgt atccgctcac tttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 357

<211> 355

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 357

gaagtgaaac tgatggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agttatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcgtcc attagaagtg gtggtaccac ctactatcca 180

gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagataatg ccaggaacat cctgtacctg 240

cgaatgagta gtctgaggtc tgaggacacg gccatatatt actgtgcaaa agtgggcggt 300

aacccctatc ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcag 355

<210> 358

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 358

gaaattgtgc tcacccagtc tccaaccacc atggctgcat ctcccgggga gaagatcact 60

atcacctgca gtgccagctc aagtataagt tccaattact tgcattggta tcagcagaag 120

ccaggattct cccctaaact cttgatttat aggacatcca atctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaattgg caccatggag 240

gctgaagatg ttgccactta ctactgccag cagggtagta gtataccgct cacgttcggt 300

gctgggacca agctggagct gaaac 325

<210> 359

<211> 367

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 359

caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtaaggc ctgggacttc agtgaaggtg 60

tcctgcaagg cttctggata cgccttcagt aattacttga tagagtgggt taagcagagg 120

cctggacagg gccttgagtg gattggagtg attaatcctg gaagtggtgg tactaactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggcaacaatg actgcagaca aatcctccag cactgcctac 240

atgcacctca gcaacctgac atctgaggac tctgtggtct atttctgtgc aagatcatac 300

ttcggtagaa gctaccccta tactatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360

tcctcag 367

<210> 360

<211> 334

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 360

gatattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg ataattatgt gaactggtac 120

caacagaaag taggacagcc acccaaactc ctcatctctg ctgcatccaa tctagaatct 180

gggatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccattc 300

acgttcggct cggggacaaa gttggaaata aaac 334

<210> 361

<211> 361

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 361

caggtccagc tgcagcagtc tgggcctgag ctggtgaggc ctggggtctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg gttccggcta cacattcact gattatgcta tgcactgggt gaagcagagt 120

catgcaaaga gtctagagtg gattggagtt attagtacat actctggtaa tacaaactac 180

aaccagaagt ttcaggacaa ggccaccatg actgtagaca aatcctccag cacagcctat 240

atggcacttg ccagattgac atctgacgat tctgccatct attactgtgc aagaaggggc 300

gattacagcc tctatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

g 361

<210> 362

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 362

aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact 60

atgagctgta agtccagtca aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct agactgctga tctactgggc atccactagg 180

gaatctggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240

atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcatcaata cctctcctcg 300

cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

<210> 363

<211> 355

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 363

gatgtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctagagggtc ccggaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120

ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagtagtg acagtaggac catctattat 180

gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccacgaa caccctgttc 240

ctgcaaatga ccagtctcag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagagactac 300

ggtagaacct acgaggctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgcag 355

<210> 364

<211> 334

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 364

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctctgt ctctagggca gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactggttc 120

caacagaaac ccggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa ccaaggatcc 180

ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240

cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgctc 300

acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac 334

<210> 365

<211> 358

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 365

gaagtgaggc tggtggagtc tgggggaggc ttgatgcagc ctggagggtc cctgaaactc 60

ccctgtgcag cctctggatt ccctttcagt agctctgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatcc attaatagtg atggtaacac ctactatccc 180

gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagatagtg ccaggaacat cctgtacctc 240

caaatgagca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt actgtacaag aaacggggac 300

tataggtacg acgagtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcag 358

<210> 366

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 366

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc cacgttcgga 300

gctgggacca agctggagct gaaac 325

<210> 367

<211> 358

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 367

caggtccagc ttcagcagtc tggggctgaa ctggcaaaac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctttact ggctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gcttggatac attaatccta gcactggtta tactgagtcc 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccac cacagcctac 240

atgcaactga gaagcctgac acctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagggg 300

attactactg tgctggttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctcag 358

<210> 368

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 368

aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact 60

atgagctgta agtccagtca aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct agactgctga tctactgggc atccactagg 180

gaatctggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240

atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcatcaata cctctcctcg 300

cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

<210> 369

<211> 364

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 369

caggtgcagc tgaagcagtc tggacctgag ctggagaagc ctggcgcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctctttcact ggctacaata tgaactgggt gaagcagagc 120

aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat attgatcctt actatggtgg ttctacctac 180

aaccagaagt tcacgggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtgt attactgtgc aagagagagg 300

tcgggctacg ttttctctgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tcag 364

<210> 370

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 370

aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact 60

atgagctgta agtccagtca aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct agactgctga tctactgggc atccactagg 180

gaatctggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240

atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcatcaata cctctcctcg 300

cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

<210> 371

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 371

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggaggttc aatgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctacacca tgaactgggt gaagcggagc 120

catggaaaga accttgagtg gattggactt attaatcctt acaatggtgt tactacctac 180

aaccagaact tcaagggcaa ggccacatta gctgtagaca agtcatccag cacagcctac 240

atggagctcc tcggtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtac aagagatccc 300

ctttactacg gctacaggga ctctactatg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc 360

gtctcctcag 370

<210> 372

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 372

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtgatg gaaacaccta tttaaattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgtttt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

aggagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337

<210> 373

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 373

gaggtccagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agctacacga tgcactggat aaaacagaga 120

cctggacagg gtcaggaatg gattggatac attaatccta gcagtacgta tactcattac 180

attaagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactgc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgttc aagaggggaa 300

ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc ag 352

<210> 374

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 374

gacatccaga tgattcagtc tccatcgtcc atgtttgcct ctctgggaga cagagtcagt 60

ctctcttgtc gggctagtca gggcattaga ggtaatttag actggtatca gcagaaacca 120

ggtggaacta ttaaactcct gatctactcc acatccattt taaattctgg tgtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagat tattctctca ccatcaccag cctagagtct 240

gaagattttg cagactatta ctgtctacag cgtaatgcgt atcctctcac gttcggttct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 375

<211> 358

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 375

gaagtgaagt tggtggagtc tgggggaggc ttaatgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcgg cctctggatt cactttcagt agttttgcct tgtcttgggt tcgccagact 120

ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatcc attagaagtg gtggtattac ctaccatgca 180

gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagataatg ccgggaacat cctgtacctg 240

caaatgaaca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt tctgtgcaag agttagtacg 300

gctacgtact atggtatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctcctcag 358

<210> 376

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 376

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 Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 377

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 377

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 Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 378

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 378

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 379

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 379

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp 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 Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 380

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 380

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 Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr

20 25 30

Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 381

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 381

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 Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr

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

85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 382

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 382

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

Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 383

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 383

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr

20 25 30

Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 384

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 384

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

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

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

Ser Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Lys Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 385

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 385

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

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

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

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

50 55 60

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 386
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 386
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 387

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 387

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

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

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 388

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 388

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 Ile 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 Ile

35 40 45

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

<210> 389
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 389
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 Ile 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 Lys Ile Leu Val 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 Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 390
<211> 107
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 390

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 Ile 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 Lys Ser Leu Val 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 Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 391

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 391

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 392

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 392

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 Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 393

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 393

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr 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

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 394

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 394

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr 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

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 395

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 395

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu 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 Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 396

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 396

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu 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 Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 397

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 397

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

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

<210> 398
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 398
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg 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 Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 399
<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 399

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

20 25 30
Glu Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg 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 Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser

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

<210> 400

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 400

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg 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 Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

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

<210> 401
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 401

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

35 40 45
Pro Arg 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 Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 402
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 402

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

Pro Arg 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 Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 403
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 403
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 Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 404

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 404

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 Arg Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 405

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 405

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

50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr 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 Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210
> 406
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 406
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu 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 Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210
> 407
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 407
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

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

<210
> 408
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 408

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210

> 409

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 409

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 Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

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

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

50 55 60

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

<210> 410
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 410
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 Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp 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 Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 411
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 411

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 412

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 412

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 413

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 413

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 414

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 414

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 Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu 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 His Ser Arg
85 90 95
Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 415
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 415
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu 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 Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

<210> 416

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 416

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 Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 417

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 417

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 Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 418

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 418

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr 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 Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 419

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 419

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu 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 Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 420

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400

> 420

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 Leu Phe Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 421

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 421

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln

85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 422

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 422

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 423

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 423

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

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

<210> 424
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 424
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

<210> 425
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 425

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

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

<210> 426
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 426

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu 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 Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 427

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 427

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu 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 Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 428

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220

><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221

> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(50)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (55)..(55)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (57)..(57)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (59)..(59)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (61)..(61)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(68)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222

> (70)..(70)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (72)..(72)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (74)..(76)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(80)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (82)..(82)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(87)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (90)..(91)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (98)..(98)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (101)..(101)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (116)..(116)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 428

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr

20 25 30

Xaa Met Xaa Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa

35 40 45

Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Gln Lys Phe

50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Xaa

65 70 75 80

Met Xaa Leu Ser Ser Leu Xaa Ser Glu Xaa Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Xaa Gly Asp Xaa Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Xaa

115

<210> 429

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(50)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (59)..(59)

<223

> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (67)..(67)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (70)..(70)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (98)..(98)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (101)..(101)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 429

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

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr
20 25 30

Thr Met Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
35 40 45

Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Xaa Val Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Xaa 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 Xaa Gly Asp Xaa Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 430

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220

><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(35)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(44)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (51)..(56)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221

> misc_feature

<222> (61)..(61)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (67)..(67)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (71)..(73)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(81)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (84)..(84)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (90)..(91)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (93)..(96)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (101)..(101)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (107)..(107)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 430

Xaa Ile Xaa Xaa Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Xaa Ser Ala Ser Xaa Gly
1 5 10 15

Xaa Arg Val Thr Xaa Thr Cys Xaa Ala Ser Xaa Ser Xaa Ser Ser Xaa
20 25 30

Tyr Xaa Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Xaa Xaa Pro Lys Leu Xaa
35 40 45

Ile Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Val Pro Xaa Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Xaa Ser Gly Thr Xaa Xaa Xaa Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Xaa
65 70 75 80

Xaa Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
100 105

<210> 431

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (51)..(51)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (53)..(53)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220

><221> misc_feature

<222> (61)..(61)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (67)..(67)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (84)..(84)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221

> misc_feature

<222> (93)..(93)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 431

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

Asp Arg Val Thr Xaa Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Xaa
20 25 30

Tyr Xaa His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Xaa
35 40 45

Ile Tyr Xaa Thr Xaa Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Xaa Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Xaa Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro
85 90 95

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

<210> 432

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221

> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (49)..(50)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (52)..(59)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (61)..(61)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (64)..(64)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(81)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222

> (87)..(87)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (94)..(95)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (99)..(99)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (106)..(106)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (112)..(112)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222

> (114)..(114)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 432

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Xaa Met Xaa Trp Val Arg Gln Xaa Pro Xaa Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Ala Xaa

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Xaa Ser Lys Xaa Xaa

65 70 75 80

Xaa Tyr Leu Gln Met Asn Xaa Leu Arg Ala Glu Asp Thr Xaa Xaa Tyr

85 90 95

Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Xaa

100 105 110

Leu Xaa Val Ser Ser

115

<210

> 433

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(50)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (55)..(55)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221

> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (99)..(99)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (106)..(106)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 433

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

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

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

Ala Xaa Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 434

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(18)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(28)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(43)

<223

> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(50)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (52)..(53)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (55)..(56)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (70)..(70)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (72)..(72)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (84)..(85)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220

><221> misc_feature

<222> (90)..(91)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (93)..(94)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (97)..(97)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (100)..(100)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 434

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

Xaa Xaa Val Thr Ile Thr Cys Arg Xaa Ser Xaa Xaa Ile Xaa Ser Tyr
20 25 30

Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Lys Xaa Pro Xaa Leu Leu Xaa
35 40 45

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

50 55 60

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

Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Pro Trp
85 90 95

Xaa Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 435

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (53)..(53)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (55)..(55)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (84)..(85)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (90)..(90)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220

><221> misc_feature

<222> (93)..(93)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 435

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 Xaa Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Xaa Leu Xaa 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 Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 436

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

<221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(38)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221

> misc_feature

<222> (50)..(50)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (55)..(57)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (59)..(59)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (61)..(62)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(68)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (70)..(70)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (72)..(72)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222

> (82)..(82)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (84)..(84)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(87)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (97)..(97)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (101)..(101)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (117)..(117)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 436

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

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr
20 25 30

Xaa Met His Trp Xaa Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Xaa
35 40 45

Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Lys Phe
50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr
65 70 75 80

Met Xaa Leu Xaa Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Xaa
115

<210> 437

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (56)..(56)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (59)..(59)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (61)..(62)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220

><221> misc_feature

<222> (65)..(66)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (68)..(68)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (70)..(70)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221

> misc_feature

<222> (84)..(84)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (97)..(97)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (101)..(101)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 437

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

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Xaa Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Xaa
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Xaa Tyr Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Lys Phe
50 55 60

Xaa Xaa Arg Xaa Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr
65 70 75 80

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

Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 438

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(18)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (41)..(42)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(44)

<223

> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(51)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (55)..(55)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (57)..(57)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (88)..(88)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (92)..(92)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (94)..(96)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (99)..(100)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (105)..(105)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 438

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

Xaa Xaa Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Xaa Ser
20 25 30

Xaa Gly Asn Thr Tyr Leu Xaa Trp Xaa Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Xaa Xaa Asn Pro Ser Xaa Thr Xaa Thr His Tyr 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

Xaa Arg Val Glu Ala Glu Asp Xaa Gly Val Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
85 90 95

Thr His Xaa Xaa Tyr Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 439

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (55)..(55)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (57)..(57)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (95)..(96)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 439

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Xaa Gly Asn Thr Tyr Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Xaa Val Xaa 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

Xaa Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Xaa Xaa

85 90 95

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

100 105 110

<210> 440

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(12)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(41)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

<221> misc_feature

<222> (43)..(44)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (61)..(61)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (67)..(68)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221

> misc_feature

<222> (70)..(70)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (72)..(72)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (82)..(82)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (84)..(84)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(87)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (116)..(116)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 440

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Xaa Gln Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Leu Glu Trp Xaa

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Xaa Gln Lys Phe

50 55 60

Xaa Gly Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr

65 70 75 80

Met Xaa Leu Xaa Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Xaa Val Thr Val Ser

115 120

<210> 441

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (68)..(68)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (70)..(70)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 441

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Xaa Thr Xaa Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Xaa 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 Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120

<210> 442

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(22)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (49)..(49)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (51)..(51)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (69)..(69)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (84)..(84)

<223

> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (93)..(93)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (105)..(105)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (111)..(111)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 442

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

Glu Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser

20 25 30

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

Xaa Pro Xaa Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Xaa Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Xaa Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Xaa Cys His Gln

85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
100 105 110

<210> 443

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221

> misc_feature

<222> (84)..(84)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 443

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

1 5 10 15

Glu Arg Xaa Thr Xaa Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln

85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 444

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(12)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(41)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(44)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (61)..(61)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220

><221> misc_feature

<222> (63)..(63)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (67)..(67)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (69)..(70)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (72)..(74)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221

> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (84)..(84)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(87)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (93)..(93)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (112)..(113)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 444

Xaa Val Gln Leu Xaa Gln Ser Gly Xaa Glu Xaa Xaa Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Xaa Gln Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Leu Glu Trp Xaa
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Xaa Gln Xaa Phe
50 55 60

Xaa Gly Xaa Val Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Xaa Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Xaa
100 105 110

Xaa Thr Val Ser Ser
115

<210> 445

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (43)..(43)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (70)..(70)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (72)..(74)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220
><221> misc_feature
<222> (80)..(80)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (84)..(85)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (100)..(100)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 445

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

20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Xaa Pro Xaa Leu Leu Ile
35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Ile Ser Ser Leu Gln Xaa

65 70 75 80

Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 446

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223

> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (49)..(49)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (63)..(63)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(76)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (80)..(80)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (84)..(84)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (88)..(88)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (93)..(93)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 446

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

Ser Xaa Xaa Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr
100 105

<210> 447

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (64)..(64)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (80)..(84)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220

><221> misc_feature

<222> (87)..(87)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (89)..(89)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (104)..(104)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (110)..(110)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 447

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

Xaa Arg Ala Thr Ile Xaa Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Xaa
50 55 60

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

Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
100 105 110

<210> 448

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (82)..(82)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (110)..(110)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 448

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu 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 Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
100 105 110

<210> 449

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is T, V, F, or D

<400> 449

Ser Ser Val Ser Ser Xaa Tyr
1 5

<210> 450

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is S, T, Q, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is S, T, D, or Q

<400> 450

Xaa Thr Xaa

1

<210> 451

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Q, H or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is H, Y, Q, or S

<400> 451

His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 452

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is T, V, D, or S

<400> 452

Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr Thr

1 5

<210> 453

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is N, Q, H, D, S, R, or A

<400> 453

Ala Xaa Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr

1 5

<210> 454

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is H, Q, S, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is T, S, N, or G

<400> 454

Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 455

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is N, S, R, q, s, or a

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is w, h, y, or f

<400> 455

Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr Xaa

1 5

<210> 456

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is S, N, A, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Q, S,A, or N

<400> 456

Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Xaa Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 457

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is N, D, A, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is S, T, A, C, Y

<400> 457

Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa

1 5

<210> 458

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is D, N, E, Q, S, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Q, S, A, D, or N

<400> 458

Gln Ser Leu Val His Ser Xaa Gly Xaa Thr Tyr

1 5 10

<210> 459

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is K, Q, or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is S, T, or V

<400> 459

Xaa Val Xaa

1

<210> 460

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Q, H, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is S, G, T, or D

<400> 460

Ser Xaa Xaa Thr His Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 461

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is F, Y, S, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is S, T, Y , or D

<400> 461

Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr Thr Met His
1 5

<210> 462

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Q, S, A, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is T, S, V, D, or G

<400> 462

Ile Xaa Pro Ser Ser Xaa Tyr Thr

1 5

<210> 463

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is S, A, T, or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is L, V, or F

<400> 463

Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 464

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is W, H, Y, or F

<400> 464

Gln Thr Ile Gly Tyr Xaa

1 5

<210> 465

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is R or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

<400> 465

Gly Tyr Xaa Phe Thr Asp Tyr Xaa

1 5

<210> 466

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

<400> 466

Ile Xaa Pro Xaa Xaa Gly Gly Thr

1 5

<210> 467

<211> 8

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is C, Y, S, or A

<400> 467

Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Xaa

1 5

<210> 468

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is D, E, S, or A

<400> 468

Ile Ser Ser Xaa Ser Arg Thr Ile

1 5

<210> 469

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 469

Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr

1 5

<210> 470

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Q, S, A, D, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Q, S, A, D, or N

<400> 470

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Xaa Gln Lys Xaa Tyr

1 5 10

<210> 471

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is H, Y, F, or W

<400> 471

Xaa Ala Ser

1

<210> 472

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

<400> 472

Gly Tyr Ser Phe Thr Phe Tyr Xaa

1 5

<210> 473

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is A, S, E, or D

<400> 473

Ile Xaa Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser

1 5

<210> 474

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 474

Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 475

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Q, S, A, or N

<400> 475

Ile Xaa Pro Ser Ser Gly Tyr Thr

1 5

<210> 476

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Q, S, A, D, or N

<400> 476

Glu Xaa Ile Tyr Ser Tyr

1 5

<210> 477

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Q, S, A, D, or N

<400> 477

Xaa Ala Lys

1

<210> 478

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is M or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> Xaa is T, V, D, or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (48)..(48)

<223> Xaa is I or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (52)..(52)

<223> Xaa is Q, S, A, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (70)..(70)

<223> Xaa is L or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (74)..(74)

<223> Xaa is T or K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (98)..(98)

<223> Xaa is N, Q, H, D, S, R,or A

<400> 478

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

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr
20 25 30

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

Gly Phe Ile Xaa Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 479

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is L or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is M or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> Xaa is T, V, F, or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (48)..(48)

<223> Xaa is W or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (51)..(51)

<223> Xaa is S, t, Q or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (53)..(53)

<223> Xaa is S,T, D or Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is M or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (84)..(84)

<223> Xaa is A or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (91)..(91)

<223> Xaa is Q, H or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (93)..(93)

<223> Xaa is H, Y, Q, or S

<400> 479

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

Asp Arg Val Thr Xaa Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Xaa
20 25 30

Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Xaa
35 40 45

Ile Tyr Xaa Thr Xaa Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro
85 90 95

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

<210> 480

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> Xaa is N, S, R, Q or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> Xaa is W, H, Y or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (55)..(55)

<223> Xaa is S, N, A, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (57)..(57)

<223> Xaa is Q, S, A, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (99)..(99)

<223> Xaa is N, D, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (106)..(106)

<223> Xaa is S, T, A, C, or Y

<400> 480

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

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

Xaa Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Xaa Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 481

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Q, S, A, D, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (48)..(48)

<223> Xaa is V or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (50)..(50)

<223> Xaa is S, T, Q or A

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (84)..(84)

<223> Xaa is G or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (90)..(90)

<223> Xaa is H, Q, S or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (93)..(93)

<223> Xaa is T, S, N, or G

<400> 481

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 Ile Ser Glu Xaa Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Xaa Ala Lys Ile Leu Val 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 Xaa Thr Tyr Tyr Cys Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp
85 90 95

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

<210> 482

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is M or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is F, Y, S or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> Xaa is S, T, Y, or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is I or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (45)..(45)

<223> Xaa is Q or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (48)..(48)

<223

> Xaa is I or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (52)..(52)

<223> Xaa is Q, S, A, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (56)..(56)

<223> Xaa is T, S, V, D or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (61)..(61)

<223> Xaa is I or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (62)..(62)

<223> Xaa is K or Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is K or Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is D or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (68)..(68)

<223> Xaa is A or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (70)..(70)

<223> Xaa is L or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (74)..(74)

<223> Xaa is T or K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is A or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (97)..(97)

<223> Xaa is S, A, T, or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (101)..(97)

<223> Xaa is L, V, or F

<220><221> misc_feature

<222> (101)..(101)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 482

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Xaa Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Xaa

35 40 45

Gly Tyr Ile Xaa Pro Ser Ser Xaa Tyr Thr His Tyr Xaa Xaa Lys Phe

50 55 60

Xaa Xaa Arg Xaa Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 483

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> Xaa is D, N, E, Q, S, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa is Q, S, A, D, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (55)..(55)

<223> Xaa is K, Q, or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (57)..(57)

<223> Xaa is S, T, or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (95)..(95)

<223> Xaa is Q, H, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (96)..(96)

<223> Xaa is S, G, T, or D

<400> 483

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Gly Xaa Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Xaa Val Xaa 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 Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Xaa Xaa
85 90 95

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

100 105 110

<210> 484

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is I or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (48)..(48)

<223> Xaa is I or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (52)..(52)

<223> Xaa is A, S, E or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (68)..(68)

<223> Xaa is A or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (70)..(70)

<223> Xaa is L or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is A or V

<400> 484

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Ile Xaa Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Xaa Thr Xaa Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Xaa 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 Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 485

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is V or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is M or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> Xaa is Q, S, A, D, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (37)..(37)

<223> Xaa is Q, S, A, D, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (56)..(56)

<223> Xaa is H, Y, F, or W

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (84)..(84)

<223> Xaa is V or L

<400> 485

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

Glu Arg Xaa Thr Xaa Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser

20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Xaa Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln

85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 486

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (54)..(54)

<223> Xaa is D, E, S, or A

<400> 486

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

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

20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser Ser Xaa Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

<210> 487
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is M or L
<220><221> MISC_FEATURE

<222> (82)..(82)
<223> Xaa is V or L
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (110)..(110)
<223> Xaa is I or L
<400> 487
Asp Ile Val Xaa Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu 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 Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

<210> 488

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is R or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> Xaa is N, Q, S or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (52)..(52)

<223> Xaa is N, Q, S or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (54)..(54)

<223> Xaa is N, Q, S or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (55)..(55)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (106)..(106)

<223> Xaa is C, Y, S, or A

<400> 488

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

1 5 10 15

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

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

<210> 489
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa is L or R
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> Xaa is W, H, Y, or F
<400> 489
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 Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Xaa
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

<210> 490
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 490
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 491
<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 491

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

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

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ser Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 492

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 492

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

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 493
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 493
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 494

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 494

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

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

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Thr Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ser Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 495

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 495

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

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

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

35 40 45

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 496
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 496

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

Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu 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 Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 497

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 497

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu 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 Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 498

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 498

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp 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 Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 499

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 499

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu 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 Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 500
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 500

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

Gly Val Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu 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 Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 501
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 501

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 502

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (48)..(48)

<223> Xaa is any aliphatic amino acid, optionally Ile or Leu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (59)..(59)

<223> Xaa is any aliphatic amino acid, optionally, Ala or Val

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (63)..(63)

<223> Xaa is any aliphatic or any amino acid with a polar side chain,

optionally, Ala or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is any basic amino acid or any amino acid with a polar side chain, optionally Arg or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (95)..(95)

<223> Xaa is any aliphatic amino acid or any amino acid with a polar side chain, optionally, Thr or Ile

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (99)..(99)

<223> Xaa is any acidic amino acid or any amino acid with a polar side chain, optionally, Ser or Asn

<400> 502

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Xaa

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Xaa Thr His Tyr Xaa Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Xaa Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 503

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (34)..(34)

<223> Xaa is any aliphatic amino acid or any amino acid comprising a sulfur containing side chain; optionally, Ile or Met

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (50)..(50)

<223> Xaa is any aliphatic amino acid or any aromatic amino acid, optionally, Phe or Val

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (59)..(59)

<223> Xaa is any acidic amino acid, optionally, Glu or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (95)..(95)

<223> Xaa is any aromatic amino acid, optionally, Phe or Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (104)..(104)

<223> Xaa is any aliphatic amino acid, optionally, Gly or Ala

<400> 503

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Thr Xaa His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Xaa 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 Xaa Cys
85 90 95

Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Xaa Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 504

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 504

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Thr

1 5

<210> 505

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 505

Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr

1 5

<210> 506

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><

221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is any aliphatic amino acid, optionally, Gly or Ala

<400> 506

Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Xaa Tyr

1 5

<210> 507

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 507

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp

1 5

<210> 508

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(9)..(9)

<223> Xaa is any aliphatic amino acid, optionally, Ala or Val

<400> 508

Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Xaa Thr

1 5 10

<210> 509

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is any acidic amino acid or any amino acid with a polar side chain, optionally, Ser or Asn

<400> 509

Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser

1 5

<210> 510

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 510

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr

85 90 95

Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 511

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 511

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

1 5 10 15

Glu Thr 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 Ile Leu Val 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 Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 512

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 512

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 513

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 513

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Thr Thr Leu 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 Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ala

115