

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2018-0010264 (43) 공개일자 2018년01월30일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01)		(71) 출원인 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 미국 뉴저지 (우편번호 08540-4000) 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 피.오. 박스 4000
(52) CPC특허분류 C07K 16/2818 (2013.01) C07K 16/2878 (2013.01)		(72) 발명자 카이, 제홍 미국 94087 캘리포니아주 서니베일 웨스트 레밍턴 드라이브 725
(21) 출원번호 10-2017-7037201		차크라보르티, 인드라니 미국 94555 캘리포니아주 프레몬트 카폴렛 서클 33997 (뒷면에 계속)
(22) 출원일자(국제) 2016년05월26일 심사청구일자 없음		(74) 대리인 양영준, 심미성
(85) 번역문제출일자 2017년12월26일		
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/034470		
(87) 국제공개번호 WO 2016/196228 국제공개일자 2016년12월08일		
(30) 우선권주장 62/168,377 2015년05월29일 미국(US) (뒷면에 계속)		

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **OX40에 대한 항체 및 그의 용도**

(57) 요약

OX40에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다. 또한, 암의 치료에서와 같은 치료 용도에 서의 이들 단백질의 용도가 제공된다. 추가로, 항체를 생산하는 세포, 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 제공된다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/30 (2013.01)
C07K 16/3023 (2013.01)
C07K 16/3038 (2013.01)
C07K 16/3069 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/567 (2013.01)

(72) 발명자

가르시아, 마리-미셸, 나바로

미국 95123 캘리포니아주 산 호세 팜 벨리 불러바드 #2086 150

캠페, 토마스, 디.

미국 94087 캘리포니아주 서니베일 요크타운 드라이브 1093

코르만, 알란, 제이.

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700

코지치, 알렉산더, 티.

미국 08540 뉴저지주 프린스턴 사어 드라이브 303

레마르, 하디아

미국 95337 캘리포니아주 트레이시 테니스 레인 2502

마우러, 마르크

미국 98115 워싱턴주 시애틀 라벤나 애비뉴 노쓰 스트리트 7035

밀번, 크리스티나, 마리아

미국 95062 캘리포니아주 산타 크루즈 포플러 애비뉴 515

퀴글리, 마이클

미국 19002 펜실베이니아주 앰블러 스웨데스포트 로드 142

로드리게즈, 마리아

미국 95110 캘리포니아주 산 호세 노쓰 퍼스트 스트리트 393

샤오, 시양

미국 95035 캘리포니아주 밀피타스 데이빗 레인 1553

스리니바산, 모한

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700

스티븐스, 브렌다, 엘.

미국 98112 워싱턴주 시애틀 트윈티썬드 애비뉴 스트리트 1027

투디움, 켄트

미국 94602 캘리포니아주 오클랜드 햄펠 스트리트 1220

왕, 수잔, 치엔-쓰

미국 94539 캘리포니아주 프레몬트 카미노 산타 바바라 41914

고케메이제르, 조셉

미국 02215 매사추세츠주 보스턴 #3알 커먼웰스 애비뉴 403

왕, 시-타오

(30) 우선권주장

62/264,691	2015년12월08일	미국(US)
62/239,574	2015년10월09일	미국(US)
62/327,140	2016년04월25일	미국(US)
62/333,556	2016년05월09일	미국(US)

미국 02481 매사추세츠주 웰레슬리 인터베일 로드 15

창, 한

미국 08550 뉴저지주 웨스트 원저 앤스 코트 2

후양, 크리스틴

미국 08540 뉴저지주 프린스턴 데본샤이어 드라이브 38

유레-쿤켈, 마리아

미국 08536 뉴저지주 플레인스보로 실버스 레인 31

양, 쟁

미국 08536 뉴저지주 플레인스보로 발로우 코트 5

펑, 안

미국 15215 펜실베이니아주 피츠버그 씨드 스트리트 115

귀르날다, 패트릭

미국 01701 매사추세츠주 프레이밍햄 리볼리 로드 10

론버그, 닐스

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700

바른하르트, 브라이언 씨.

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700

얌니우크, 아론 피.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

헤닝, 칼라 에이.

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700

한, 미셸 민후아

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700

레이, 밍

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

슈바이처, 리앙

중국 상하이 #15-1802 베이징 웨스트 로드 758 룡

해처, 산드라 브이.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

라즈팔, 아르빈드

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700

아누르, 프라빈

미국 08550 뉴저지주 원저 이스턴 서클 6

셀비, 마크 제이.

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 베이 로드 700

명세서

청구범위

청구항 1

중쇄 CDR1 (서열식별번호: 87), CDR2 (서열식별번호: 317) 및 CDR3 (서열식별번호: 89) 서열, 및 경쇄 CDR1 (서열식별번호: 90), CDR2 (서열식별번호: 91) 및 CDR3 (서열식별번호: 92) 서열을 포함하는, 인간 OX40에 결합하는 단리된 항체.

청구항 2

중쇄 가변 영역 서열 (서열식별번호: 318) 및 경쇄 가변 영역 서열 (서열식별번호: 94)을 포함하는, 인간 OX40에 결합하는 단리된 항체.

청구항 3

중쇄 서열 (서열식별번호: 124) 및 경쇄 서열 (서열식별번호: 116)을 포함하는, 인간 OX40에 결합하는 단리된 항체.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 항체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 중쇄 불변 영역이 C-말단 리신이 결여되어 있거나, 또는 C-말단에 리신 이외의 다른 아미노산을 포함하는 것인 항체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항원-특이적 T 세포 반응을 자극하는 항체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 비아코어에 의해 측정 시, 가용성 인간 OX40에 1 nM 이하의 K_D 로 결합하는 항체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 서열 DVVSSKPCKPCTWCNLR (서열식별번호: 178)의 모두 또는 일부에 결합하는 항체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, IgG1 이소형인 항체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 항체인 항체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산.

청구항 12

제11항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 13

제12항의 발현 벡터로 형질전환된 세포.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 항체 및 담체를 포함하는 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 항-PD1 항체 및 CTLA-4 항체로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 17

암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 항체를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 18

암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제14항 내지 제16항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 암이 자궁경부암, 결장직장암, 방광암, 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 20

- (a) 각각 서열식별번호: 11-13을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 14-16을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- (b) 각각 서열식별번호: 19-21을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 22-24를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- (c) 각각 서열식별번호: 19-21을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 25-27을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- (d) 각각 서열식별번호: 31-33을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 34-36을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- (e) 각각 서열식별번호: 39-41을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 42-44를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- (f) 각각 서열식별번호: 39-41을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 45-47을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- (g) 각각 서열식별번호: 51-53을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 54-56을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- (h) 각각 서열식별번호: 59-61을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 62-64를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- (i) 각각 서열식별번호: 67-69를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 70-72를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- (j) 각각 서열식별번호: 75-77을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 78-80을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열이며, 여기서 임의로 서열식별번호: 76에서 Asp-Gly 서열이 이성질화를 겪지 않는 아미노산 서열로 대체된 것;

(k) 각각 서열식별번호: 75-77을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 81-83을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; 또는

(1) 각각 서열식별번호: 87-89를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 90-92를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열

을 포함하는, 인간 OX40에 결합하는 단리된 모노클로날 항체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 참조

[0002] 본 출원은 각각 2016년 5월 9일, 2016년 4월 25일, 2015년 12월 8일, 2015년 10월 9일 및 2015년 5월 29일에 출원된 미국 가출원 번호 62/333,556, 62/327,140, 62/264,691, 62/239,574 및 62/168,377에 대한 우선권을 주장한다. 상기 언급된 출원의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출된 서열 목록을 함유하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 2016년 5월 26일에 작성된 상기 ASCII 카피는 MXI_543PC_Sequence_Listing.txt로 명명되고, 417,528 바이트 크기이다.

배경 기술

[0005] OX40 (TNFRSF4)은 ACT35, IMD16, TXGP1L, 및 CD134로도 공지되어 있고, 활성화된 CD4+ T 세포 상에서 발현되는 공동자극 수용체의 TNFSFR 패밀리의 50-kD 유형 I 막형단 당단백질이다. 암과 관련하여, OX40-발현 활성화된 T 세포는 종양 침윤 림프구에서 발견된다. OX40 및 그의 리간드, OX40-L은 T-세포 반응을 유도하고 유지시키는데 결정적인 역할을 한다. 최근 연구는 CD4+ T 세포의 활성화 및 기억 및 이펙터 T 세포를 통해 생존 신호를 촉진하는 것을 포함한 유효 반응의 주요 성분을 사용하여, 암과 싸우는 항종양 T 세포 기능을 증진시키는 것의 유용성을 입증한 바 있다. 예를 들어 면역 반응, 예컨대 T 세포 반응을 증진시키는 것을 통해 암과 같은 질환을 치료하는 개선된 전략에 대한 계속되는 필요를 고려하여, T 세포 반응을 조정하는 신규 작용제, 예컨대 OX40을 표적화하는 것, 뿐만 아니라 이러한 작용제를 사용하는 방법 (예를 들어, 조합 방법)이 치료상 유익할 것이다.

발명의 내용

[0006] OX40에 특이적으로 결합하고, 바람직한 기능적 특성을 갖는 항체, 예컨대 인간 모노클로날 항체가 본원에 제공된다. 이들 특성은 인간 OX40 및 시노몰구스 OX40에 대한 높은 친화도 결합 및 예를 들어 종양-보유 대상체에서 항원-특이적 T 세포 반응을 자극하는 능력을 포함한다. 또한, 샘플에서 OX40을 검출하는 방법이 본원에 제공된다.

[0007] 한 측면에서, 인간 OX40에 특이적으로 결합하고, 하기 특성:

[0008] (1) 예를 들어 비아코어(Biacore)에 의해 측정 시, 가용성 인간 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 K_D 의 결합;

[0009] (2) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 막 결합된 인간 OX40에의 예를 들어 1 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 1 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;

[0010] (3) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 시노몰구스 OX40에의, 예를 들어 막 결합된 시노몰구스 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;

[0011] (4) (i) OX40-발현 T 세포에서의 증가된 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산 및/또는 (ii) 증진된 T 세포 증식에 의해 입증되는 바와 같은, T 세포 활성화의 유도 또는 증진;

[0012] (5) 예를 들어 hOX40-293 세포를 사용한 검정에서, FACS에 의해 측정 시 OX40에 대한 OX40 리간드의 결합의, 예를 들어 1 nM 이하의 EC_{50} 으로의 억제;

- [0013] (6) 성숙 인간 OX40의 세포외 부분 (서열식별번호(SEQ ID NO): 2) 상의 에피토프, 예를 들어 영역 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178) 또는 DSYKPGVDCAPCPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK (서열식별번호: 179) 내의 에피토프에의 결합;
- [0014] (7) 인간 OX40에의 결합에 대한 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 18E9, 8B11, 20B3, 및 20C1과의 경쟁;
- [0015] (8) 인간 OX40에의 결합에 대한 6E1-1, 6E1-2, 14A2-1, 및 14A2-2와의 경쟁
- [0016] 중 적어도 하나를 나타내는 항체 또는 그의 항원-결합 부분이 본원에 제공된다.
- [0017] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 항종양 면역 반응, 예를 들어 항원-특이적 T 세포 반응을 자극한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 OX40-발현 T 세포에서 시토카인 생산 (예를 들어, IL-2 및/또는 IFN- γ)을 증가시키거나 T 세포 증식을 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 항체는 인간 보체의 C1q 성분에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항체는 활성화된 CD4+ T 세포의 NK 세포-매개 용해를 유도한다. 특정 실시양태에서, 항체는 OX40 발현 세포의 대식세포-매개 식세포작용을 촉진한다. 특정 실시양태에서, 항체는 CD4+ T 세포 증식의 조절 T 세포-매개 억제를 억제한다.
- [0018] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 Fc 수용체, 예컨대 하나 이상의 활성화 Fc γ R에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 다가 가교를 통해 T 세포 활성화를 유도하거나 증진시킨다.
- [0019] OX40에 특이적으로 결합하고, 서열식별번호: 318 및 94; 서열식별번호: 17 및 18; 28 및 29; 28 및 30; 37 및 38; 48 및 49; 48 및 50; 57 및 58; 65 및 66; 73 및 74; 84 및 85; 84 및 86; 93 및 94로부터 선택된 가변 중쇄 및 가변 경쇄 쌍으로 3개의 가변 중쇄 CDR 및 3개의 가변 경쇄 CDR을 포함하는, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.
- [0020] 또한, OX40에 결합하고,
- [0021] (a) 각각 서열식별번호: 87, 317, 및 89를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 90-92를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0022] (b) 각각 서열식별번호: 11-13을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 14-16을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0023] (c) 각각 서열식별번호: 19-21을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 22-24를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0024] (d) 각각 서열식별번호: 19-21을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 25-27을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0025] (e) 각각 서열식별번호: 31-33을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 34-36을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0026] (f) 각각 서열식별번호: 39-41을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 42-44를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0027] (g) 각각 서열식별번호: 39-41을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 45-47을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0028] (h) 각각 서열식별번호: 51-53을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 54-56을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0029] (i) 각각 서열식별번호: 59-61을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 62-64를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0030] (j) 각각 서열식별번호: 67-69를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 70-72를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0031] (k) 각각 서열식별번호: 75-77을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 78-80을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0032] (l) 각각 서열식별번호: 75-77을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 81-83을 포

합하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; 또는

- [0033] (m) 각각 서열식별번호: 87-89를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 90-92를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열
- [0034] 을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.
- [0035] OX40에 결합하고 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역이 서열식별번호: 318, 17, 28, 37, 48, 57, 65, 73, 84, 및 93으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.
- [0036] OX40에 결합하고 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역이 서열식별번호: 94, 18, 29, 30, 38, 49, 50, 58, 66, 74, 85, 86, 및 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.
- [0037] OX40에 결합하고, 서열식별번호: 318 및 94; 17 및 18; 28 및 29; 28 및 30; 37 및 38; 48 및 49; 48 및 50; 57 및 58; 65 및 66; 73 및 74; 84 및 85; 84 및 86; 93 및 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일한, 예를 들어 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.
- [0038] OX40에 결합하고, 서열식별번호: 124 및 116; 95 및 96; 97 및 98; 99 및 100; 101 및 102; 103 및 104; 105 및 106; 107 및 108; 109 및 110; 111 및 112; 113 및 114; 115 및 116; 117 및 118; 119 및 120; 121 및 122; 123 및 116; 124 및 116; 및 125 및 116으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.
- [0039] 특정 실시양태에서, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 (a) 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 18E9, 8B11, 20B3, 또는 20C1과 OX40 상의 동일한 에피토프에 결합하거나, 또는 6E1-1, 6E1-2, 14A2-1 또는 14A2-2와 OX40 상의 동일한 에피토프에 결합하고, (b) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시 활성화된 T 세포 상의 OX40에 대한 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및/또는 20C1의 결합을 적어도 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 억제한다.
- [0040] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 인간 OX40의 성숙 세포의 부분 (서열식별번호: 2)의 영역 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178) 또는 DSYKPGVDCAPCPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK (서열식별번호: 179) 내에 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 인간 및 시노물구스 OX40 둘 다에 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 마우스 및/또는 래트 OX40에 결합하지 않는다.
- [0041] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체 또는 그의 변이체이다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 CDR 영역 내의 메티오닌 잔기는 산화를 겪지 않는 아미노산 잔기로 치환된다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 또는 인간화 항체이다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 활성화 Fc γ R에 대해 증진된 결합을 갖는 Fc를 포함한다.
- [0042] IgG2 힌지, 및 IgG2 이소형의 것이 아닌 CH1, CH2 및 CH3 중 적어도 하나를 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하는, OX40에 결합하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.
- [0043] 특정 실시양태에서, 중쇄는 서열식별번호: 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 124 및 125로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 124 및 125의 아미노산 서열과 최대 10개의 아미노산에서 상이하거나 또는 그와 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 중쇄를 포함한다.
- [0044] 특정 실시양태에서, 경쇄는 서열식별번호: 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 및 122로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 및 122의 아미노산 서열과 최대 10개의 아미노산에서 상이하거나 또는 그와 적

어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 경쇄를 포함한다.

- [0045] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 면역원성이 아니다.
- [0046] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 이성질화를 겪는 아미노산 서열이 결여되어 있다. 예를 들어, 아미노산 서열 Asp-Gly가 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 서열에 존재하는 경우에, 서열은 이성질화를 겪지 않는 아미노산 서열로 치환된다. 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 76에 제시된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열을 포함하지만, 여기서 Asp-Gly 서열 (LISYDGSRKHYADSVKG; 서열식별번호: 76) 내의 Asp 또는 Gly는 이성질화를 겪지 않는 아미노산 서열, 예를 들어 Asp-Ser 또는 Ser-Gly 서열로 대체된다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 88에 제시된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열을 포함하지만, 여기서 Asp-Gly 서열 (AIDTDGGTFYADSVRG; 서열식별번호: 88) 내의 Asp 또는 Gly는 이성질화를 겪지 않는 아미노산 서열, 예를 들어 Ser-Gly, Asp-Ala, 또는 Ser-Thr 서열로 대체된다.
- [0047] 서열식별번호: 282-296으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산을 포함하는 OX40에 결합하는 항체가 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 282-296으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어진 중쇄를 포함한다.
- [0048] 제2 결합 특이성을 갖는 분자에 연결된 항-OX40 항체를 포함하는 이중특이적 분자가 본원에 제공된다.
- [0049] 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산, 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터, 및 발현 벡터로 형질전환된 세포가 본원에 제공된다.
- [0050] 작용제에 연결된, 본원에 기재된 항-OX40 항체를 포함하는 면역접합체가 본원에 제공된다.
- [0051] 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 및 담체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.
- [0052] 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트는 추가로 항-CTLA4 항체, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체를 포함한다.
- [0053] 세포에서 항-OX40 항체를 발현시키고 항체를 세포로부터 단리하는 것을 포함하는, 항-OX40 항체를 제조하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0054] T 세포를 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분과 접촉시켜 항원-특이적 T 세포 반응이 자극되도록 하는 것을 포함하는, 항원-특이적 T 세포 반응을 자극하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0055] 세포, 예를 들어 이펙터 T 세포를 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 및 CD3과 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 이펙터 T 세포는 활성화 또는 공동-자극되는 것인, T 세포, 예를 들어 이펙터 T 세포를 활성화 또는 공동-자극하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0056] T 세포를 유효량의 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분과 접촉시키는 것을 포함하는, T 세포에서 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산 및/또는 T 세포의 증식을 증가시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0057] 유효량의 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 항-OX40 항체를 포함하는 이중특이적 분자 또는 접합체, 또는 항-OX40 항체를 포함하는 조성물을 투여하여, T 세포로부터 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산을 증가시키는 것을 포함하는, 대상체에서 T 세포에서의 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산을 증가시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0058] 유효량의 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 접합체를 투여하여 (여기서 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 이펙터 또는 증진된 이펙터 기능을 가짐), 종양에서 T 조절 세포의 수를 감소시키는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 대상체의 종양에서 T 조절 세포의 수를 감소 또는 고갈시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0059] 유효량의 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 접합체를 대상체에게 투여하여 대상체에서 면역 반응이 자극되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 종양을 갖고, 종양에 대한 면역 반응이 자극된다.
- [0060] 대상체에게 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 접합체를 투여하여 대상체에서 종양의 성장이 억제되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0061] 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 항-OX40 항체를 포함하는 이중특이적 분자 또는 접합체, 또는 항-OX40 항체를 포함하는 조성물을 투여하여 암을 치료하는 것을 포함하는, 예를 들어 면역요법에 의해 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 암은 방광

암, 유방암, 자궁/자궁경부암, 난소암, 전립선암, 고환암, 식도암, 위장암, 췌장암, 결장직장암, 결장암, 신장암, 두경부암, 폐암, 위암, 배세포암, 골암, 간암, 갑상선암, 피부암, 중추 신경계의 신생물, 림프종, 백혈병, 골수종, 육종, 및 바이러스-관련 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 암은 전이성 암, 불응성 암 또는 재발성 암이다.

[0062] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 항-OX40 항체와 함께 1종 이상의 추가의 치료제, 예를 들어 항-PD1 항체, LAG-3 항체, CTLA-4 항체, 및/또는 PD-L1 항체를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0063] 샘플을 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분과, 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 및 OX40 사이에 복합체의 형성을 가능하게 하는 조건 하에 접촉시키고 복합체의 형성을 검출하는 것을 포함하는, 샘플에서 OX40의 존재를 검출하는 방법이 본원에 제공된다.

[0064] 암의 치료, 대상체에서의 면역 반응의 자극, 항원-특이적 T 세포 반응의 자극, T 세포의 활성화 또는 공동-자극, T 세포에서의 IL-2 및/또는 IFN- γ 와 같은 시토카인의 생산 및/또는 T 세포의 증식의 증가, 종양에서의 T 조절 세포의 수의 감소 또는 고갈, 및/또는 종양 세포의 성장의 억제를 위한, 본원에 기재된 항-OX40 항체의 용도가 본원에 제공된다. 또한, 대상체에서의 면역 반응의 자극, 항원-특이적 T 세포 반응의 자극, T 세포의 활성화 또는 공동-자극, T 세포에서의 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산 및/또는 T 세포의 증식의 증가, 종양에서의 T 조절 세포의 수의 감소 또는 고갈, 및/또는 종양 세포 성장의 억제를 위한 의약을 제조하기 위한, 본원에 기재된 항-OX40 항체의 용도가 본원에 제공된다.

[0065] 인간 대상체에게 서열식별번호: 318에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-OX40 항체의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 방법은 적어도 하나의 투여 주기를 포함하고, 여기서 주기는 2주의 기간이고, 여기서 적어도 하나의 주기 각각에 대해 항-OX40 항체의 하나의 용량은 1 mg/kg 체중의 용량; 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량; 약 1 mg/kg 체중의 용량; 또는 약 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0066] 한 실시양태에서, 방법은 서열식별번호: 301에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 302에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 방법은 적어도 하나의 투여 주기를 포함하고, 여기서 주기는 2, 3, 또는 4주의 기간이고, 여기서 적어도 하나의 주기 각각에 대해 항-OX40 항체의 하나의 용량은 1 mg/kg 체중의 용량; 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량; 약 1 mg/kg 체중의 용량; 또는 약 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량으로 투여되고, 항-PD-1 항체의 하나의 용량은 240, 360, 또는 480 mg의 용량 또는 약 240, 360, 또는 480 mg의 용량으로 투여된다.

[0067] 또 다른 실시양태에서, 방법은 서열식별번호: 309에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 310에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 방법은 적어도 하나의 투여 주기를 포함하고, 여기서 주기는 3주의 기간이고, 여기서 적어도 하나의 주기 각각에 대해 항-OX40 항체의 하나의 용량은 1 mg/kg 체중의 용량; 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량; 약 1 mg/kg 체중의 용량; 또는 약 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량으로 투여되고, 항-CTLA-4 항체의 하나의 용량은 1 mg/kg의 용량 또는 약 1 mg/kg의 용량으로 투여되고,

[0068] 여기서 항-OX40 항체는 적어도 하나의 주기 동안 항-CTLA-4 항체와 함께 투여된 후, 적어도 하나의 주기 동안 항-OX40 항체 단독요법이 이어진다. 일부 실시양태에서, 치료는 8주기로 이루어진다. 한 실시양태에서, 항-OX40 항체는 처음 4주기 동안 항-CTLA-4 항체와 함께 투여된 후, 마지막 4주기 동안 항-OX40 항체 단독요법이 이어진다.

[0069] 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 각각 서열식별번호: 124 및 116에 제시된 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다.

[0070] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체, 또는 항-OX40 항체 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체는 정맥내 투여를 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체는 함께 제제화된다. 다른 실시양태에서, 항-OX40 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체는 개별적으로 제제화된다.

[0071] 일부 실시양태에서, 치료는 8주기로 이루어진다. 한 실시양태에서, 항-OX40 항체, 또는 항-OX40 항체 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체는 각각의 주기의 제1일에 투여된다.

[0072] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 투여 전에 투여된다. 한 실시양태에서, 항-OX40 항체는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 투여 전 약 30분 내에 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 투여 후에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체와 공동으로 투여된다.

[0073] 특정 실시양태에서, 치료는 종양 크기의 감소, 시간의 경과에 따른 전이성 병변의 수의 감소, 완전 반응, 부분 반응, 및 안정 질환으로부터 선택된 적어도 하나의 치료 효과를 발생시킨다. 일부 실시양태에서, 종양은 자궁 경부암, 방광암, 결장직장암, 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암과 연관된다.

[0074] 본 개시내용의 다른 특색 및 이점은 하기 상세한 설명 및 실시예로부터 명백해질 것이고, 이는 제한하는 것으로서 해석되어서는 안 된다.

도면의 간단한 설명

[0075] 도 1a는 3F4 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 126) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 17)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 11), CDR2 (서열식별번호: 12) 및 CDR3 (서열식별번호: 13) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 1b는 3F4 인간 모노클로날 항체의 카파 경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 127) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 18)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 14), CDR2 (서열식별번호: 15) 및 CDR3 (서열식별번호: 16) 영역이 표시되고, V 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 2a는 14B6 (14B6-1 및 14B6-2) 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 128) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 28)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 19), CDR2 (서열식별번호: 20) 및 CDR3 (서열식별번호: 21) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 2b는 14B6-1 인간 모노클로날 항체의 카파 경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 129) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 29)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 22), CDR2 (서열식별번호: 23) 및 CDR3 (서열식별번호: 24) 영역이 표시되고, V 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 2c는 14B6-2 인간 모노클로날 항체의 카파 경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 130) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 30)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 26), CDR2 (서열식별번호: 27) 및 CDR3 (서열식별번호: 28) 영역이 표시되고, V 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 3a는 23H3 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 131) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 37)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 31), CDR2 (서열식별번호: 32) 및 CDR3 (서열식별번호: 33) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 3b는 23H3 인간 모노클로날 항체의 카파 경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 132) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 38)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 34), CDR2 (서열식별번호: 35) 및 CDR3 (서열식별번호: 36) 영역이 표시되고, V 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 4a는 6E1 (6E1-1 및 6E1-2) 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 133) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 48)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 39), CDR2 (서열식별번호: 40) 및 CDR3 (서열식별번호: 41) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 4b는 6E1-1 인간 모노클로날 항체의 카파 경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 134) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 49)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 42), CDR2 (서열식별번호: 43) 및 CDR3 (서열식별번호: 44) 영역이 표시되고, V 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 4c는 6E1-2 인간 모노클로날 항체의 카파 경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 135) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 50)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 45), CDR2 (서열식별번호: 46) 및 CDR3 (서열식별번호: 47) 영역이 표시되고, V 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 5a는 18E9 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 136) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 57)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 51), CDR2 (서열식별번호: 52) 및 CDR3 (서열식별번호: 53) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 5b는 18E9 인간 모노클로날 항체의 카파 경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열 (서열식별번호: 137) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 58)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 54), CDR2 (서열식별번호: 55) 및 CDR3 (서열식별번호: 56) 영역이 표시되고, V 및 J 배선 유래가 설명된다.

노산 서열 (서열식별번호: 58)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 54), CDR2 (서열식별번호: 55) 및 CDR3 (서열식별번호: 56) 영역이 표시되고, V 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 6a는 8B11 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 138) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 65)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 59), CDR2 (서열식별번호: 60) 및 CDR3 (서열식별번호: 61) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 6b는 8B11 인간 모노클로날 항체의 카파 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 139) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 66)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 62), CDR2 (서열식별번호: 63) 및 CDR3 (서열식별번호: 64) 영역이 표시되고, V 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 7a는 20B3 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 140) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 73)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 67), CDR2 (서열식별번호: 68) 및 CDR3 (서열식별번호: 69) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 7b는 20B3 인간 모노클로날 항체의 카파 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 141) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 74)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 70), CDR2 (서열식별번호: 71) 및 CDR3 (서열식별번호: 72) 영역이 표시되고, V 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 8a는 14A2 (14A2-1 및 14A2-2) 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 142) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 84)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 75), CDR2 (서열식별번호: 76) 및 CDR3 (서열식별번호: 77) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 8b는 14A2-1 인간 모노클로날 항체의 카파 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 143) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 85)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 78), CDR2 (서열식별번호: 79) 및 CDR3 (서열식별번호: 80) 영역이 표시되고, V 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 8c는 14A2-2 인간 모노클로날 항체의 카파 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 144) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 86)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 81), CDR2 (서열식별번호: 82) 및 CDR3 (서열식별번호: 83) 영역이 표시되고, V 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 9a는 20C1 인간 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 145) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 93)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 87), CDR2 (서열식별번호: 88) 및 CDR3 (서열식별번호: 89) 영역이 표시되고, V, D 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 9b는 20C1 인간 모노클로날 항체의 카파 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 146) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 94)을 보여준다. CDR1 (서열식별번호: 90), CDR2 (서열식별번호: 91) 및 CDR3 (서열식별번호: 92) 영역이 표시되고, V 및 J 배선 유래가 설명된다.

도 10a는 OX40.21 인간 모노클로날 항체의 중쇄의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 176) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 124)을 보여준다. 경쇄의 뉴클레오타이드 서열 (서열식별번호: 168) 및 아미노산 서열 (서열식별번호: 116)은 도 10b에 제시된다.

도 11a-11d는 FACS에 의해 평가된 바와 같은, 활성화된 인간 T 세포에 대한 다양한 항-OX40 항체의 결합 곡선 및 EC₅₀ (nM 단위)을 보여주며, hIgG1 및 2차 항체는 대조군으로서 제공된다.

도 12a-12c는 FACS에 의해 평가된 바와 같은, 활성화된 시노물구스 T 세포에 대한 다양한 항-OX40 항체의 결합 곡선 및 EC₅₀ (nM 단위)을 보여주며, hIgG1 및 2차 항체는 대조군으로서 제공된다.

도 13a-13c는 스캐차드 분석에 의해 평가된 바와 같은, 활성화된 인간 T 세포, 인간 OX40을 과다발현하는 HEK293 세포, 및 시노물구스 원숭이 OX40을 과다발현하는 CHO 세포에 대한 항-OX40 항체, OX40.21의 결합 곡선 및 K_D를 보여준다.

도 14a는 다양한 아세톤-고정된 동결 인간 조직 절편의 항-OX40 항체 OX40.8, OX40.6, 및 OX40.16에 의한 면역조직학적 염색을 보여준다. 영상은, 심내막 및 판막에서 10 µg/ml에서의 OX40.16을 제외하고, 증식성 편도의 경우에 1 µg/ml 및 다른 조직의 경우에 5 µg/ml의 항체 농도에서의 대표적인 염색을 보여준다. 모든 3종의 항체가 편도 내 림프구의 작은 하위세트를 양성 염색한 한편, OX40.8은 또한 심장 내 근필라멘트-유사 구조를 염색하였고, OX40.6은 심장 근육, 편도 내 소동맥 내 내피/내피하 매트릭스, 및 심장 내 심내막 및 판막을 염색

하였다. GC, 배 중심; MZ, 외투 구역.

도 14b는 다양한 아세톤-고정된 동결 인간 조직 절편의 항-OX40 항체 OX40.21 (OX40.16의 변이체)에 의한 면역 염색을 보여준다. 영상은 5 µg/ml의 항체 농도에서의 대표적인 염색을 보여준다. 항체는 편도 및 흉선 내 림프구의 작은 하위세트를 양성 염색하였다. 편도 내의 양성 세포는 배 중심, 외투 구역, 및 모낭간 영역에 분포되었고, 한편 흉선 내의 양성 세포는 주로 수질에 국재화되었다. 심장, 간, 신장, 및 폐에서는 어떠한 특이적 염색도 관찰되지 않았다. GC, 배 중심; Me, 수질; MZ, 외투 구역.

도 15a는 간세포성 암종 (HCC), 결장직장 암종 (CRC), 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC), 및 흑색종 (Mel)에서의 OX40+ 종양 침윤 림프구의 분포를 보여준다. 각각의 종양 유형에 대한 12 내지 20개 사례의 수동 점수화는 현미경의 20x 대물렌즈 하에서의 양성 세포의 수의 추정에 의해 수행하였다. 최소, 20x 대물렌즈 시야당 <1개 세포; 정도, 20x 대물렌즈 시야당 1~<10개 세포; 중등도, 20x 대물렌즈 시야당 10~<50개 세포; 현저, 20x 대물렌즈 시야당 50~<200개 세포; 강력, 20x 대물렌즈 시야당 >200개 세포.

도 15b 및 15c는 결장직장 암종 (CRC) 및 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC) 샘플로부터의 인접 FFPE 절편 상에서의 CD3, FoxP3, 및 OX40에 대한 면역조직학적 염색을 보여준다. 도 15b는 저배율 시야로, OX40+ 및 FoxP3+ TIL 둘 다는 CD3+ TIL의 작은 분획이고, 주로 종양 기질 내에 분포되어 있다는 것을 보여준다. 도 15c는 보다 고배율 시야로, CRC에서의 OX40+ 및 FoxP3+ (Treg) TIL의 잠재적인 부분적 공동-국재화를 보여준다.

도 16은 다양한 항-OX40 항체가 인간 OX40-형질감염된 293 세포 ("hOX40-293 cells")에 대한 OX40 리간드 (OX40-L)의 결합을 억제하는 능력을 보여주며, hIgG1은 대조군이다.

도 17은 다양한 항-OX40 항체 사이의 OX40-L 차단 관계를 요약한다.

도 18은 FACS에 의해 평가 시 다양한 항-OX40 항체가 hOX40-293 세포에 대한 항-OX40 항체 클론 L106의 결합을 억제하는 능력을 보여주며, PE-표지된 L106 단독, PE-표지된 mIgG1, 및 비염색된 세포는 대조군이다.

도 19a-19c는 FACS에 의해 평가 시, 다양한 항-OX40 항체가 hOX40-293 (도 19a 및 19b) 또는 hOX40-HT1080 세포 (도 19c)에 대한 알로피코시아닌 (APC)-접합된 OX40.1 항체의 결합을 억제하는 능력을 보여준다. hIgG1 및/또는 hIgG4는 대조군으로서 사용되었다.

도 19d-19g는 다양한 항-OX40 항체가 hOX40-293 세포에 대한 비오틴-접합된 OX40.4 또는 OX40.5 항체의 결합을 억제하는 능력을 보여준다. hIgG1 및 스트렙타비딘-APC는 대조군으로서 사용되었다.

도 19h는 도 19a-19c에 제시된 결과에 기초한 OX40.1에 관한 에피토프 빈을 요약한다.

도 19i는 도 19d-19g에 제시된 결과에 기초한 OX40.5 또는 OX40.4에 관한 에피토프 빈을 요약한다.

도 20a는 OX40.21이 N-연결된 당의 존재에 관계없이, 오직 비-환원된 인간 OX40에만 결합한다는 것을 보여준다.

도 20b 및 20c는 탈글리코실화 후에 펩티드 맵핑에 의해 확인된 2개의 N-글리코펩티드를 보여준다: AspN118 (도 20b) 및 AspN12 (도 20c) 둘 다의 경우에 60% 점유.

도 20d는 OX40.16, OX40.21, 및 OX40.8에 의해 결합된 OX40 내 영역을 도시한다.

도 20e는 LC-MS에 의한, OX40.16, OX40.21, 및 OX40.8에 의해 인식되는 펩티드의 확인을 보여준다.

도 21a-21d는 CHO-CD3-CD32A 세포와 공동-배양한 경우에 인간 1차 CD4+ T 세포 증식에 대한 다양한 항-OX40 항체의 효과를 보여준다. CHO 세포 단독, T 세포 단독, T 세포 단독과 공동-배양된 CHO 세포, 및 hIgG1은 대조군으로서 사용되었다.

도 22a-22d는 CHO-CD3-CD32A 세포와 공동-배양된 인간 1차 CD4+ T 세포로부터의 인터페론 감마 (IFN-γ) 분비에 대한 다양한 항-OX40 항체의 효과를 보여준다. CHO 세포 단독, T 세포 단독, T 세포 단독과 공동-배양된 CHO 세포, 및 hIgG1은 대조군으로서 사용되었다.

도 23a-23f는 상이한 공여자로부터 단리된 스태필로코쿠스 장독소 B (SEB)-활성화된 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)의 배양물 중 1차 T 세포로부터의 IL-2 분비의 자극에 대한 다양한 항-OX40 항체의 효과를 보여준다.

도 24는 활성화된 CD4+ 세포의 NK92 세포 유도된 용해에 대한 다양한 항-OX40 항체의 효과를 보여준다.

도 25a 및 25b는 2명의 공여자로부터 단리된 활성화된 CD4+ T 세포의 1차 NK 세포-매개 용해에 대한 다양한 항-OX40 항체의 효과를 NK:표적 세포 비에 의해 보여준다.

도 26은 hOX40-293 세포의 식세포작용에 대한 다양한 항-OX40 항체의 효과를 1차 인간 대식세포에 의해 보여준다.

도 27은 OX40.21에 대한 인간 보체 C1q 성분의 결합의 수준을 보여준다. IgG1 및 IgG1.1 (무이펙터)은 대조군으로서 사용되었다.

도 28a-28c는 OX40이 종양 침윤 림프구에서 발현되며, 패턴은 일반적으로 CD4+ 세포로 제한되고 CD8+ 세포 상에서 최소 발현을 갖는다는 것을 보여준다.

도 28d는 OX40이 마우스 Sa1N 종양에서 CD4+ T 세포 및 조절 T 세포에 의해 발현된다는 것을 보여준다.

도 28e는 OX40이 마우스 MC38 종양에서 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 및 조절 T 세포에 의해 발현된다는 것을 보여준다.

도 29는 다양한 항-OX40 항체가 인간 CD4+ T 세포의 조절 T (Treg) 세포-매개 억제를 역전시키는 능력을 보여준다. Treg 세포의 존재 및 부재 둘 다에서, 항-OX40 항체는 IgG1 이소형 대조군과 비교하여 T 반응자 (Tresp) 세포의 증식을 증가시켰다.

도 30a 및 30b는 정맥내로 투여된 OX40.6 항체의 원숭이로부터의 클리어런스를 보여준다. 원숭이 중 2마리는 가속된 클리어런스를 나타내었고, 이는 항-약물 항체의 형성과 상관된다.

도 31은 다양한 항-OX40 항체, 뿐만 아니라 품질 관리 샘플 QC-1, QC-2 및 QC-3에 대한 백분율 항원성에 대한 T-세포 증식 결과를 도시한 그래프이다.

도 32a-32c는 MC38 결장 선암종 모델에서 이소형 (mIgG1 및 mIgG2 이소형)으로 치료된 개별 마우스에서 종양 부피에서의 변화에 의해 측정된 항종양 활성에 대한 키메라 OX86 항체 (OX40과 OX40-L 사이의 상호작용을 차단하지 않는, OX86의 래트 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 항체, 즉 비-차단 항체)의 상이한 이소형의 효과를 보여준다: (도 32a) 대조군 마우스 IgG1 항체 ("대조군"), (도 32b) OX86 mIgG1 항체 ("OX-40 mIgG1"), (도 32c) OX86 mIgG2 항체 ("OX-40 mIgG2a").

도 33a-33c는 종양 및 말초 내 CD4+ 조절 T 세포의 수, 및 비장 내 세포 수에 대한 OX86 항체의 상이한 이소형 (mIgG1 및 mIgG2a)의 효과를 보여준다.

도 34a-34c는 MC38 결장 선암종 모델에서 표시된 항체로 치료된 개별 마우스에서 종양 부피에서의 변화에 의해 측정된 항종양 활성에 대한 인간 IgG1을 갖는 키메라 OX86 항체의 효과를 보여준다: (도 34a) 인간 IgG1 이소형 대조군 ("이소형"), (도 34b) OX86-hIgG1 키메라 항체 ("OX86-hG1"), (도 34c) OX86-hIgG1-S267E 항체 ("OX86-hG1-S267E"). hIgG1에서 S267E 치환은 FcR에 대한 결합을 증가시킴으로써 그의 이펙터 기능을 증가시킨다 (CD32A 및 CD32B). OX86-hIgG1은 강력한 항종양 활성을 나타내었다.

도 35a-35d는 조절 T 세포 고갈에 대한 키메라 OX86 hIgG1 항체의 효과를 보여준다.

도 36a-36e는 피하 마우스 CT-26 종양 모델에서 표시된 항체로 치료된 개별 마우스에서 종양 부피에서의 변화에 의한 항종양 활성에 대한, 상이한 투여량에서 햄스터 항-마우스 OX40 항체 (8E5)를 차단하는 것 (즉, OX40과 OX40 리간드 사이의 상호작용을 차단함)의 효과를 보여준다. (도 36a) 햄스터 Ig 대조군, (도 36b) 8E5, 10 mg/kg, (도 36c) 8E5, 3 mg/kg, (도 36d) 8E5, 1 mg/kg, (도 36e) 8E5, 0.3 mg/kg.

도 37a-37d는 MC38 결장 선암종 모델에서 표시된 항체 및 조합물로 치료된 개별 마우스에서 종양 부피에서의 변화에 의해 측정된 항종양 활성에 대한 OX86-rG1 항체 및 항-PD1 항체에 의한 조합 요법의 효과를 보여준다: (도 37a) 이소형 대조군, (도 37b) 항-PD1 항체, (도 37c) OX86-rG1 ("항-OX40"), (도 36d) OX86-rG1 + 항-PD1 항체 ("항-OX40 + 항-PD1").

도 38a 및 38b는 각각 제22일 및 제41일에서의 KLH, CD69+ 발현 CD4+CD8- T 세포에 대한 생체의 회상 반응을 보여준다. 동물을 연구 제1일에 KLH로 면역화하였다. 데이터 포인트는 CD4+CD8- T 세포의 백분율로서의 개별 동물 (수컷 및 암컷) 결과를 나타낸다. 수평 막대는 군 평균을 나타낸다.

도 39는 항-his Fab 포획된 FcγR-his 단백질에 대한 항체 결합을 보여준다. 결합 반응은 1:1 mAb:FcγR 결합 화학량론을 가정하여 이론적 Rmax의 백분율로서 플롯팅된다. 각각의 항체에 대한 막대는 슬라이드 하단의 색상 범례에 제공된 순서대로 제시된다.

도 40은 항-his Fab 포획된 FcγR-his 단백질에 대한 항체 결합을 보여준다. 결합 반응은 1:1 mAb:FcγR 결합

화확량론을 가정하여 이론적 R_{max} 의 백분율로서 플롯팅된다. 각각의 항체에 대한 막대는 슬라이드 하단의 색상 범례에 제공된 순서대로 제시된다.

도 41a-41d는 CT26 결장 선암종 모델에서 표시된 항체 및 조합물로 치료된 개별 마우스에서 종양 부피에서의 변화에 의해 측정된 항종양 활성에 대한 효능작용 항-OX40 항체 (OX86-rG1) 및 항-CTLA-4 항체 (9D9-mG2b)에 의한 조합 요법의 효과를 보여준다: (도 41a) 이소형 대조군, (도 41b) 항-CTLA-4 항체, (도 41c) OX86-rG1, (도 41d) OX86-rG1 + 항-CTLA-4 항체.

도 42는 1/2a상 임상 시험 프로토콜의 개략도이다.

도 43은 1/2a상 임상 시험을 위한 연구 방문 스케줄의 개략도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0076] OX40에 특이적으로 결합함으로써 하류 OX40 신호전달을 활성화하는 단리된 항체, 특히 모노클로날 항체, 예를 들어 인간 모노클로날 항체 ("효능제 항-OX40 항체")가 본원에 기재된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 특정한 기능적 특색을 특징으로 하고/거나, 특정 아미노산 서열을 포함하는 CDR 영역과 같은 특정한 구조적 특색을 포함한다. 단리된 항체, 이러한 항-OX40 항체, 이러한 항체를 포함하는 면역접합체 및 이중특이적 분자를 제조하는 방법, 및 항체를 함유하도록 제제화된 제약 조성물이 본원에 제공된다. 또한, 면역 반응 증진을 위해, 단독으로 또는 다른 면역자극제 (예를 들어, 항체) 및/또는 암 요법과 조합하여 항체를 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 따라서, 본원에 기재된 항-OX40 항체는, 예를 들어 종양 성장을 억제하고 바이러스 감염을 치료하는 것을 포함하는 광범위한 치료 용도에서의 치료에 사용될 수 있다.
- [0077] 정의
- [0078] 본 기재내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 특정 용어를 먼저 정의한다. 추가의 정의는 상세한 설명 전반에 걸쳐 제시된다.
- [0079] 본원에 사용된 용어 "OX40"은 OX40 리간드 (OX40-L)에 결합하는 TNF-수용체 슈퍼패밀리의 구성원인 수용체를 지칭한다. OX40은 또한 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리, 구성원 4 (TNFRSF4), ACT35, IMD16, TXGP1L, 및 CD134로서 지칭된다. 용어 "OX40"은 세포에 의해 자연 발현되는 OX40의 임의의 변이체 또는 이소형을 포함한다. 따라서, 본원에 기재된 항체는 인간 이외의 종으로부터의 OX40 (예를 들어, 시노몰구스 OX40)과 교차-반응할 수 있다. 대안적으로, 항체는 인간 OX40에 대해 특이적일 수 있고, 다른 종과는 어떠한 교차-반응성도 나타내지 않을 수 있다. OX40 또는 그의 임의의 변이체 및 이소형은 이들을 자연 발현하는 세포 또는 조직으로부터 단리될 수 있거나 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 기술 및/또는 본원에 기재된 것을 사용하여 재조합 생산될 수 있다.
- [0080] 인간 OX40 전구체 (수탁 번호 NP_003318.1)의 아미노산 서열은 서열식별번호: 1에 제시된다. 성숙 인간 OX40의 세포외 도메인의 아미노산 서열은 서열식별번호: 2에 제시된다. 시노몰구스 OX40의 아미노산 서열은 서열식별번호: 3에 제시된다. 인간 OX40-L의 아미노산 서열은 서열식별번호: 4에 제시된다.
- [0081] 본원에 사용된 용어 "프로그램화된 사멸 1", "프로그램화된 세포 사멸 1", "단백질 PD-1", "PD-1", "PD1", "PDCD1", "hPD-1" 및 "hPD-I"는 상호교환가능하게 사용되고, 인간 PD-1의 변이체, 이소형, 중 상동체, 및 PD-1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 PD-1 서열은 진뱅크(GenBank) 수탁 번호 U64863 하에 발견될 수 있다.
- [0082] 용어 "세포독성 T 림프구-연관 항원-4", "CTLA-4", "CTLA4", "CTLA-4 항원" 및 "CD152" (예를 들어 문헌 [Murata (1999) Am. J. Pathol. 155:453-460] 참조)는 상호교환가능하게 사용되고, 인간 CTLA-4의 변이체, 이소형, 중 상동체, 및 CTLA-4와 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다 (예를 들어 문헌 [Balzano (1992) Int. J. Cancer Suppl. 7:28-32] 참조). 인간 CTLA-4의 완전한 서열은 진뱅크 수탁 번호 L15006에 제시되어 있다.
- [0083] 본원에 사용된 용어 "항체"는 전체 항체 및 그의 임의의 항원 결합 단편 (즉, "항원-결합 부분") 또는 단일쇄를 포함할 수 있다. "항체"는, 한 실시양태에서, 디설파이드 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 당단백질, 또는 그의 항원 결합 부분을 지칭한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H 로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 특정 자연 발생 IgG, IgD 및 IgA 항체에서, 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 특정 자연 발생 항체에서, 각각의 경쇄는 경쇄 가변

영역 (본원에서 V_L 로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, CL로 구성된다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 초가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 은 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함한 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0084] 항체는 전형적으로, 10^{-7} 내지 10^{-11} M 또는 그 미만의 해리 상수 (K_D)에 의해 반영되는 높은 친화도로 그의 동족 항원에 특이적으로 결합한다. 약 10^{-6} M 초과인 임의의 K_D 는 일반적으로 비특이적 결합을 나타내는 것으로 간주된다. 본원에 사용된 항원에 "특이적으로 결합하는" 항체는 항원 및 실질적으로 동일한 항원에 높은 친화도로 결합하지만 (이는 10^{-7} M 이하, 바람직하게는 10^{-8} M 이하, 보다 더 바람직하게는 5×10^{-9} M 이하, 및 가장 바람직하게는 10^{-8} M 내지 10^{-10} M 또는 그 미만의 K_D 를 갖는 것을 의미함), 비관련 항원에는 높은 친화도로 결합하지 않는 항체를 지칭한다. 항원이 주어진 항원에 대해 고도의 서열 동일성을 나타내는 경우에, 예를 들어 주어진 항원의 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 95%, 보다 바람직하게는 적어도 97%, 또는 보다 더 바람직하게는 적어도 99% 서열 동일성을 나타내는 경우에, 이러한 항원은 주어진 항원과 "실질적으로 동일"하다. 예로서, 인간 OX40에 특이적으로 결합하는 항체는 특정 비-인간 영장류 중 (예를 들어, 시노몰구스 원숭이)으로부터의 OX40과 교차-반응할 수 있지만, 다른 종으로부터의 OX40 (예를 들어, 무린 OX40), 또는 OX40 이외의 항원과는 교차-반응하지 않을 수 있다.

[0085] 이뮤노글로불린은 IgA, 분비형 IgA, IgG 및 IgM을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적으로 공지된 이소형 중 임의의 것으로부터의 것일 수 있다. IgG 이소형은 특정 종에서 하위부류로 분류된다: 인간에서 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4, 및 마우스에서 IgG1, IgG2a, IgG2b 및 IgG3. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 IgG1 또는 IgG2 하위유형의 것이다. 이뮤노글로불린, 예를 들어 IgG1은 최대 수개의 아미노산에서 서로 상이한 여러 동종이형으로 존재한다. "항체"는 예로서, 자연 발생 및 비-자연 발생 항체 둘 다, 모노클로날 및 폴리클로날 항체; 키메라 및 인간화 항체; 인간 및 비인간 항체; 완전 합성 항체; 및 단일쇄 항체를 포함할 수 있다.

[0086] 본원에 사용된 용어 항체의 "항원-결합 부분"은 항원 (예를 들어, 인간 OX40)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 1개 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것이 제시된 바 있다. 항체, 예를 들어 본원에 기재된 항-OX40 항체의 용어 "항원-결합 부분" 내에 포괄되는 결합 단편의 예는 (i) V_L , V_H , CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) V_H 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (v) V_H 도메인으로 이루어진 dAb 단편 (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546); 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR) 또는 (vii) 합성 링커에 의해 임의로 연결될 수 있는 2개 이상의 단리된 CDR의 조합을 포함한다. 또한, Fv 단편의 2개의 도메인, V_L 및 V_H 가 별개의 유전자에 의해 코딩되더라도, 이들은 제조법 방법을 사용하여 이들을 단일 단백질 채로 제조될 수 있게 하는 합성 링커에 의해 연결될 수 있고, 여기서 V_L 및 V_H 영역은 쌍형성하여 단일쇄 Fv (scFv)로 공지된 1가 분자를 형성한다; 예를 들어, 문헌 [Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883]을 참조한다. 이러한 단일쇄 항체도 또한 용어 항체의 "항원-결합 부분"에 포괄되는 것으로 의도된다. 이들 및 다른 잠재적 구조물이 문헌 [Chan & Carter (2010) Nat. Rev. Immunol. 10:301]에 기재되어 있다. 이들 항체 단편은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 획득되고, 단편은 무손상 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다. 항원-결합 부분은 제조법 DNA 기술에 의해, 또는 무손상 이뮤노글로불린의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생산될 수 있다.

[0087] "이중특이적" 또는 "이중기능적 항체"는 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 하이브리드 항체이다. 이중특이적 항체는 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함한 다양한 방법에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990);

Kostelny et al., J. Immunol. 148, 1547-1553 (1992)]을 참조한다.

- [0088] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 특정한 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 디스플레이하는 항체 또는 모든 항체가 특정한 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 디스플레이하는 항체의 조성물을 지칭한다. 전형적으로 이러한 모노클로날 항체는 단세포 또는 항체를 코딩하는 핵산으로부터 유래될 것이고, 임의의 서열 변형을 의도적으로 도입하는 것 없이 증식될 것이다. 따라서, 용어 "인간 모노클로날 항체"는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 임의적인 불변 영역을 갖는 모노클로날 항체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 인간 모노클로날 항체는, 예를 들어, 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소말 비-인간 동물 (예를 들어, 인간 중쇄 트랜스진 및 경쇄를 포함하는 계놈을 갖는 트랜스제닉 마우스)로부터 수득된 B 세포를 불멸화 세포와 융합시킴으로써 수득된 하이브리도마에 의해 생산된다.
- [0089] 본원에 사용된 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 모든 인간 항체, 예컨대 (a) 인간 이뮤노글로불린 유전자에 대해 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소말인 동물 (예를 들어, 마우스) 또는 그로부터 제조된 하이브리도마로부터 단리된 항체, (b) 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포, 예를 들어 트랜스펙토마로부터 단리된 항체, (c) 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 및 (d) 인간 이뮤노글로불린 유전자 서열을 다른 DNA 서열로 스플라이싱하는 것을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는, 배선 유전자에 의해 코딩되지만, 예를 들어 항체 성숙 동안 발생하는 후속 재배열 및 돌연변이를 포함하는 특정한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열을 이용하는 가변 및 불변 영역을 포함한다. 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 (예를 들어, 문헌 [Lonberg (2005) Nature Biotech. 23(9):1117-1125] 참조), 가변 영역은, 재배열되어 외래 항원에 특이적인 항체를 형성하는 다양한 유전자에 의해 코딩된 항원 결합 도메인을 함유한다. 재배열에 더하여, 가변 영역은 외래 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시키기 위해 다중 단일 아미노산 변화 (체세포 돌연변이 또는 과다돌연변이로 지칭됨)에 의해 추가로 변형될 수 있다. 불변 영역은 항원에 대해 추가로 반응하여 변화할 것이다 (즉, 이소형 스위치). 따라서, 항원에 반응하여 경쇄 및 중쇄 이뮤노글로불린 폴리펩티드를 코딩하는, 재배열되고 체세포 돌연변이된 핵산 서열은 원래의 배선 서열과 동일하지 않을 수 있지만, 그 대신 실질적으로 동일하거나 유사할 것이다 (즉, 적어도 80% 동일성을 가짐).
- [0090] "인간" 항체 (HuMAb)는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 다가 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 또한, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우에, 불변 영역은 또한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된다. 본원에 기재된 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그래프팅된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 용어 "인간" 항체 및 "완전 인간" 항체는 동의어로 사용된다.
- [0091] "인간화" 항체는 비-인간 항체의 CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두가 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 상응하는 아미노산으로 대체된 항체를 지칭한다. 인간화 형태의 항체의 한 실시양태에서, CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두는 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 아미노산으로 대체된 반면에, 1개 이상의 CDR 영역 내의 일부, 대부분 또는 모든 아미노산은 변화되지 않는다. 특정한 항원에 결합하는 항체의 능력을 제거하지 않는 한, 아미노산의 작은 부가, 결실, 삽입, 치환 또는 변형은 허용가능하다. "인간화" 항체는 원래 항체의 것과 유사한 항원 특이성을 보유한다.
- [0092] "키메라 항체"는, 가변 영역은 한 종으로부터 유래되고, 불변 영역은 또 다른 종으로부터 유래된 항체, 예컨대 가변 영역은 마우스 항체로부터 유래되고, 불변 영역은 인간 항체로부터 유래된 항체를 지칭한다.
- [0093] 본원에 사용된 "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 항체 부류 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, 및 IgE 항체)를 지칭한다.
- [0094] "동종이형"은 특정 이소형 그룹 내의 자연 발생 변이체를 지칭하며, 변이체는 소수의 아미노산에서 상이하다 (예를 들어, 문헌 [Jefferis et al. (2009) mAbs 1:1] 참조). 본원에 기재된 항체는 임의의 동종이형을 가질 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, "IgG1f" 또는 "IgG1.1f" 이소형으로 지칭되는 항체는 각각 동종이형 "f"의, 즉 예를 들어 서열식별번호: 5에 제시된 바와 같이 (표 23의 서열식별번호: 5에서 밑줄표시된 잔기 참조) 카바트(Kabat)에서와 같이 EU 인덱스에 따라 214R, 356E 및 358M을 갖는, IgG1 및 무이펙터 IgG1.1 항체이다.

[0095] 어구 "항원을 인식하는 항체" 및 "항원에 특이적인 항체는 본원에서 용어 "항원에 특이적으로 결합하는 항체"와 상호교환가능하게 사용된다.

[0096] 본원에 사용된 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다 (예를 들어, OX40에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 OX40 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 그러나, OX40의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 상이한 종으로부터의 다른 OX40 단백질과 교차-반응성을 가질 수 있다.

[0097] 본원에 사용된 "OX40-L이 OX40에 결합하는 것을 억제하는" 항체는 관련 기술분야-인식 방법, 예를 들어 본원에 기재된 FACS-기반 결합 검정에서, 예를 들어 hOX40-293 세포를 사용한 결합 검정에서 OX40-L이 OX40에 결합하는 것을 약 1 µg/mL 이하, 예컨대 약 0.9 µg/mL 이하, 약 0.85 µg/mL 이하, 약 0.8 µg/mL 이하, 약 0.75 µg/mL 이하, 약 0.7 µg/mL 이하, 약 0.65 µg/mL 이하, 약 0.6 µg/mL 이하, 약 0.55 µg/mL 이하, 약 0.5 µg/mL 이하, 약 0.45 µg/mL 이하, 약 0.4 µg/mL 이하, 약 0.35 µg/mL 이하, 약 0.3 µg/mL 이하, 약 0.25 µg/mL 이하, 약 0.2 µg/mL 이하, 약 0.15 µg/mL 이하, 또는 약 0.1 µg/mL 이하의 EC50으로 억제하는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0098] "이펙터 기능"은 항체 Fc 영역과 Fc 수용체 또는 리간드의 상호작용, 또는 그로부터 발생한 생화학적 이벤트를 지칭한다. 예시적인 "이펙터 기능"은 C1q 결합, 보체 의존성 세포독성 (CDC), Fc 수용체 결합, FcγR-매개 이펙터 기능 예컨대 ADCC 및 항체 의존성 세포-매개 식세포작용 (ADCP), 및 세포 표면 수용체 (예를 들어, B 세포 수용체; BCR)의 하향조절을 포함한다. 이러한 이펙터 기능은 일반적으로 Fc 영역이 결합 도메인 (예를 들어, 항체 가변 도메인)과 조합될 것을 필요로 한다.

[0099] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 이뮤노글로불린의 Fc 영역에 결합하는 수용체이다. IgG 항체에 결합하는 FcR은 이들 수용체의 대립유전자 변이체 및 대안적으로 스플라이싱된 형태를 포함한, FcγR 패밀리의 수용체를 포함한다. FcγR 패밀리는 3종의 활성화 (마우스에서 FcγRI, FcγRIII, 및 FcγRIV; 인간에서 FcγRIA, FcγRIIA, 및 FcγRIIIA) 및 1종의 억제 (FcγRIIB) 수용체로 이루어진다. 인간 FcγR의 다양한 특성이 표 1에 요약되어 있다. 대부분의 선천성 이펙터 세포 유형은 1종 이상의 활성화 FcγR 및 억제 FcγRIIB를 공발현하는 반면에, 자연 킬러 (NK) 세포는 1종의 활성화 Fc 수용체 (마우스에서 FcγRIII 및 인간에서 FcγRIIIA)를 선택적으로 발현하지만, 마우스 및 인간에서 억제 FcγRIIB는 발현하지 않는다. 인간 IgG1은 대부분의 인간 Fc 수용체에 결합하고, 그것이 결합하는 활성화 Fc 수용체의 유형과 관련하여 무린 IgG2a와 동등한 것으로 간주된다.

[0100] 표 1. 인간 FcγR의 특성

Fcγ	대립유전자 변이체	인간 IgG에 대한 친화도	이소형 선호도	세포 분포
FcγRI	기재된 것 없음	높음 (K _D ~10 nM)	IgG1=3>4>>2	단핵구, 대식세포, 활성화된 호중구, 수지상 세포?
FcγRIIA	H131	낮음 내지 중간	IgG1>3>2>4	호중구, 단핵구, 대식세포, 호산구, 수지상 세포, 혈소판
	R131	낮음	IgG1>3>4>2	
FcγRIIIA	V158	중간	IgG1=3>>4>2	NK 세포, 단핵구, 대식세포, 비만 세포, 호산구, 수지상 세포?
	F158	낮음	IgG1=3>>4>2	
FcγRIIB	I232	낮음	IgG1=3=4>2	B 세포, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, 비만 세포
	T232	낮음	IgG1=3=4>2	

[0101]

[0102] "Fc 영역" (결정화가능 단편 영역) 또는 "Fc 도메인" 또는 "Fc"는, 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 상에 위치하는 Fc 수용체 또는 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)에 대한 결합을 포함한, 이뮤노글로불린의 숙주 조직 또는 인자에 대한 결합을 매개하는 항체의 중쇄의 C-말단 영역을 지칭한다. 따라서, Fc 영역은 제1 불변 영역 이뮤노글로불린 도메인 (예를 들어, CH1 또는 CL)을 제외한 항체의 불변 영역을 포함한다. IgG, IgA 및 IgD 항체 이소형에서, Fc 영역은 항체의 2개의 중쇄의 각각에서 C_{H2} 및 C_{H3} 불변 도메인을 포함하고; IgM 및

IgE Fc 영역은 각각의 폴리펩티드 쇠에서 3개의 중쇄 불변 도메인 (C_H 도메인 2-4)을 포함한다. IgG의 경우에, Fc 영역은 이뮤노글로불린 도메인 $C\gamma 2$ 및 $C\gamma 3$, 및 $C\gamma 1$ 과 $C\gamma 2$ 사이의 힌지를 포함한다. 이뮤노글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 달라질 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 통상적으로 위치 C226 또는 P230에서의 아미노산 잔기 (또는 이들 2종의 아미노산 사이의 아미노산)로부터 중쇄의 카르복시-말단까지의 스트레치로 정의되고, 여기서 넘버링은 카바트에서와 같은 EU 인덱스에 따른다. 문헌 [Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, MD]; 또한 미국 특허 출원 공개 번호 2008/0248028의 도 3C-3F를 참조한다. 인간 IgG Fc 영역의 C_{H2} 도메인은 약 아미노산 231로부터 약 아미노산 340까지 연장되는 반면에, C_{H3} 도메인은 Fc 영역의 C_{H2} 도메인의 C-말단 측에 위치하며, 즉, IgG의 약 아미노산 341로부터 약 아미노산 447까지 연장된다. 본원에 사용된 Fc 영역은 임의의 동종이형 변이체를 포함한 천연 서열 Fc, 또는 변이체 Fc (예를 들어, 비-자연 발생 Fc)일 수 있다. Fc는 또한 단리된 상태의 또는 Fc-포함 단백질 폴리펩티드 예컨대 "Fc 융합 단백질" (예를 들어, 항체 또는 이뮤노어드레신)로도 지칭되는 "Fc 영역을 포함하는 결합 단백질"의 문맥에서의 이러한 영역을 지칭할 수 있다.

[0103]

"힌지", "힌지 도메인" 또는 "힌지 영역" 또는 "항체 힌지 영역"은 $CH1$ 도메인을 $CH2$ 도메인에 연결하는 중쇄 불변 영역의 도메인을 지칭하고, 힌지의 상부, 중간 및 하부 부분을 포함한다 (Roux et al. J. Immunol. 1998 161:4083). 힌지는 항체의 결합 영역과 이펙터 영역 사이에 다양한 수준의 가요성을 제공하고, 또한 2개의 중쇄 불변 영역 사이에 분자간 디설피드 결합을 위한 부위를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은, 힌지는 모든 IgG 이소형의 경우에 Glu216에서 시작하고 Gly237에서 종결된다 (Roux et al., 1998 J Immunol 161:4083). 야생형 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 힌지의 서열이 표 2 및 23에 제시된다.

[0104] 표 2. 힌지 영역 아미노산

Ig 유형	C-말단 C _H 1*	상부 힌지	중간 힌지	하부 힌지
IgG1	VDKRV (SEQ ID NO: 186)	EPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 188)	CPPCP (SEQ ID NO: 192)	APELLGG (SEQ ID NO: 200)
IgG2	VDKTV (SEQ ID NO: 187)	ERK	CCVECPPCP (SEQ ID NO: 193)	APPVAG (SEQ ID NO: 201)
IgG3 (17-15-15-15)	VDKRV (SEQ ID NO: 186)	ELKTPLGDTTHT (SEQ ID NO: 189)	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₃ (SEQ ID NO: 194)	APELLGG (SEQ ID NO: 200)
IgG3 (17-15-15)	VDKRV (SEQ ID NO: 186)	ELKTPLGDTTHT (SEQ ID NO: 189)	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₂ (SEQ ID NO: 195)	APELLGG (SEQ ID NO: 200)
IgG3 (17-15)	VDKRV (SEQ ID NO: 186)	ELKTPLGDTTHT (SEQ ID NO: 189)	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₁ (SEQ ID NO: 196)	APELLGG (SEQ ID NO: 200)
IgG3 (15-15-15)	VDKRV (SEQ ID NO: 186)	EPKS (SEQ ID NO: 190)	CDTPPPCPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₂ (SEQ ID NO: 197)	APELLGG (SEQ ID NO: 200)
IgG3 (15)	VDKRV (SEQ ID NO: 186)	EPKS (SEQ ID NO: 190)	CDTPPPCPRCP (SEQ ID NO: 198)	APELLGG (SEQ ID NO: 200)
IgG4	VDKRV (SEQ ID NO: 186)	ESKYGPP (SEQ ID NO: 191)	CPSCP (SEQ ID NO: 199)	APEFLGG (SEQ ID NO: 200)

[0105]

[0106] * CH1 도메인의 C-말단 아미노산 서열.

[0107]

용어 "힌지"는 야생형 힌지 (예컨대, 표 23에 제시된 것) 뿐만 아니라 그의 변이체 (예를 들어, 비-자연-발생 힌지 또는 변형된 힌지)를 포함한다. 예를 들어, 용어 "IgG2 힌지"는 표 23에 제시된 바와 같은 야생형 IgG2 힌지, 및 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5개 및/또는 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 돌연변이, 예를 들어 치환, 결실 또는 부가를 갖는 변이체를 포함한다. 예시적인 IgG2 힌지 변이체는 1, 2, 3개 또는 모든 4개의 시스테인 (C219, C220, C226 및 C229)이 또 다른 아미노산으로 변화된 IgG2 힌지를 포함한다. 구체적 실시양태에서, IgG2는 C219S 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 힌지는 적어도 2개의 이소형으로부터의 서열을 포함하는 하이브리드 힌지이다. 예를 들어, 힌지는 하나의 이소형으로부터의 상부, 중간 또는 하부 힌지, 및 하나 이상의 다른 이소형으로부터의 나머지 힌지를 포함할 수 있다. 예를 들어, 힌지는 IgG2/IgG1 힌지일 수 있고, 예를 들어 IgG2의 상부 및 중간 힌지 및 IgG1의 하부 힌지를 포함할 수 있다. 힌지는 이펙터 기능을 가질 수 있거나 또는 이펙터 기능이 박탈될 수 있다. 예를 들어, 야생형 IgG1의 하부 힌지가 이펙터 기능을 제공한다.

[0108]

용어 "CH1 도메인"은 가변 도메인을 중쇄 불변 도메인 내의 힌지에 연결하는 중쇄 불변 영역을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, CH1 도메인은 A118에서 시작하고 V215에서 종결된다. 용어 "CH1 도메인"은 야생형 CH1 도메인 (예컨대 IgG1의 경우에 서열식별번호: 202를 갖고 IgG2의 경우에 서열식별번호: 203을 가짐; 표 23) 뿐만 아니라 그의 변이체 (예를 들어, 비-자연 발생 CH1 도메인 또는 변형된 CH1 도메인)를 포함한다. 예를 들어, 용어 "CH1 도메인"은 야생형 CH1 도메인, 및 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5개 및/또는 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 돌연변이, 예를 들어 치환, 결실 또는 부가를 갖는 변이체를 포함한다. 예시적인 CH1 도메인은 항

체의 생물학적 활성, 예컨대 ADCC, CDC 또는 반감기를 변형시키는 돌연변이를 갖는 CH1 도메인을 포함한다. 항체의 생물학적 활성에 영향을 미치는 CH1 도메인에 대한 변형이 본원에 제공된다.

[0109] 용어 "CH2 도메인"은 힌지를 중쇄 불변 도메인 내의 CH3 도메인에 연결하는 중쇄 불변 영역을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, CH2 도메인은 P238에서 시작하고 K340에서 종결된다. 용어 "CH2 도메인"은 야생형 CH2 도메인 (예컨대, IgG1의 경우에 서열식별번호: 204를 갖고 IgG2의 경우에 서열식별번호: 205를 가짐; 표 23) 뿐만 아니라 그의 변이체 (예를 들어, 비-자연 발생 CH2 도메인 또는 변형된 CH2 도메인)를 포함한다. 예를 들어, 용어 "CH2 도메인"은 야생형 CH2 도메인, 및 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5개 및/또는 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 돌연변이, 예를 들어 치환, 결실 또는 부가를 갖는 변이체를 포함한다. 예시적인 CH2 도메인은 항체의 생물학적 활성, 예컨대 ADCC, CDC 또는 반감기를 변형시키는 돌연변이를 갖는 CH2 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, CH2 도메인은 이펙터 기능을 감소시키는 치환 A330S/P331S를 포함한다. 항체의 생물학적 활성에 영향을 미치는 CH2 도메인에 대한 다른 변형이 본원에 제공된다.

[0110] 용어 "CH3 도메인"은 중쇄 불변 도메인 내의 CH2 도메인에 대해 C-말단인 중쇄 불변 영역을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, CH3 도메인은 G341에서 시작하고 K447에서 종결된다. 용어 "CH3 도메인"은 야생형 CH3 도메인 (예컨대, IgG1의 경우에 서열식별번호: 206을 갖고 IgG2의 경우에 서열식별번호: 207을 가짐; 표 23) 뿐만 아니라 그의 변이체 (예를 들어, 비-자연 발생 CH3 도메인 또는 변형된 CH3 도메인)를 포함한다. 예를 들어, 용어 "CH3 도메인"은 야생형 CH3 도메인, 및 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5개 및/또는 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 돌연변이, 예를 들어 치환, 결실 또는 부가를 갖는 변이체를 포함한다. 예시적인 CH3 도메인은 항체의 생물학적 활성, 예컨대 ADCC, CDC 또는 반감기를 변형시키는 돌연변이를 갖는 CH3 도메인을 포함한다. 항체의 생물학적 활성에 영향을 미치는 CH3 도메인에 대한 변형이 본원에 제공된다.

[0111] "천연 서열 Fc 영역" 또는 "천연 서열 Fc"는 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역 뿐만 아니라 그의 자연 발생 변이체를 포함한다. 천연 서열 Fc는 Fc의 다양한 동종이형을 포함한다 (예를 들어 문헌 [Jefferis et al. (2009) mAbs 1:1] 참조).

[0112] 용어 "에피토프" 또는 "항원 결정기"는 이뮤노글로불린 또는 항체가 특이적으로 결합하는 항원 상의 부위 (예를 들어, OX40)를 지칭한다. 단백질 항원 내의 에피토프는 인접 아미노산 (통상적으로 선형 에피토프) 또는 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치되는 비인접 아미노산 (통상적으로 입체형태적 에피토프) 둘 다로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 항상 그러한 것은 아니지만 전형적으로 변성 용매에의 노출 시 유지되는 반면에, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 의한 처리 시 상실된다. 에피토프는 전형적으로 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산을 공유한 공간 입체형태로 포함한다. 어떠한 에피토프가 주어진 항체에 의해 결합되는지 결정하는 방법 (즉, 에피토프 맵핑)은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 이뮤노블롯팅 및 면역침전 검정을 포함하고, 여기서 중첩 또는 인접 펩티드 (예를 들어, OX40으로부터)는 주어진 항체 (예를 들어, 항-OX40 항체)와의 반응성에 대해 시험된다. 에피토프의 공간 입체형태를 결정하는 방법은 관련 기술분야의 기술 및 본원에 기재된 기술, 예를 들어 X선 결정학, 2-차원 핵 자기 공명 및 HDX-MS를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)] 참조).

[0113] 용어 "에피토프 맵핑"은 항체-항원 인식에 수반되는 항원 상의 분자 결정기의 확인 과정을 지칭한다.

[0114] 2종 이상의 항체와 관련하여 용어 "동일한 에피토프에 결합하다"는 항체가 주어진 방법에 의해 결정 시, 아미노산 잔기의 동일한 그룹에 결합한다는 것을 의미한다. 항체가 본원에 기재된 항체와 "OX40 상의 동일한 에피토프"에 결합하는지 여부를 결정하는 기술은, 관련 기술분야-인식 에피토프 맵핑 방법, 예컨대 에피토프의 원자 해상도를 제공하는 항원:항체 복합체의 결정의 X선 분석, 및 수소/중수소 교환 질량 분광측정법 (HDX-MS)을 포함한다. 다른 방법은 항체의 항원 단편 (예를 들어 단백질분해 단편)에 대한 또는 항원의 돌연변이된 변형에 대한 결합을 모니터링하는 것이고, 여기서 항원 서열 내 아미노산 잔기의 변형으로 인한 결합의 상실은 종종 에피토프 성분의 지표 (예를 들어, 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발 - Cunningham & Wells (1985) Science 244:1081)로 간주된다. 또한, 에피토프 맵핑에 대한 컴퓨터 조합 방법을 사용할 수도 있다. 이들 방법은 관심 항체가 조합 파지 디스플레이 펩티드 라이브러리로부터 특이적인 짧은 펩티드를 친화도 단리하는 능력에 의존한다. 동일하거나 밀접하게 관련된 VH 및 VL 또는 동일한 CDR 1, 2 및 3 서열을 갖는 항체는 동일한 에피토프에 결합할 것으로 예상된다.

[0115] "표적에 대한 결합에 대해 또 다른 항체와 경쟁하는" 항체는 다른 항체가 표적에 결합하는 것을 (부분적으로 또

는 완전히) 억제하는 항체를 지칭한다. 2종의 항체가 표적에 대한 결합에 대해 서로 경쟁하는지 여부, 즉 하나의 항체가 다른 항체가 표적에 결합하는 것을 억제하는지 여부 및 그 정도는 공지된 경쟁 실험을 사용하여 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체는 또 다른 항체가 표적에 결합하는 것과 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 경쟁하고, 그의 결합을 억제한다. 억제 또는 경쟁 수준은 항체가 "차단 항체" (즉, 표적과 먼저 인큐베이션되는 콜드 항체)인지에 따라 상이할 수 있다. 경쟁 검정은 예를 들어, 문헌 [Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harb Protoc ; 2006; doi:10.1101/pdb.prot4277 또는 Chapter 11 of "Using Antibodies" by Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA 1999]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 경쟁 항체는 동일한 에피토프, 중첩 에피토프 또는 인접한 에피토프에 결합한다 (예를 들어, 입체 장애에 의해 입증되는 바와 같음).

[0116] 다른 관련 기술분야-인식 경쟁적 결합 검정은 고체 상 직접 또는 간접 방사선면역검정 (RIA), 고체 상 직접 또는 간접 효소 면역검정 (EIA), 샌드위치 경쟁 검정 (문헌 [Stahli et al., Methods in Enzymology 9:242 (1983)] 참조); 고체 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (문헌 [Kirkland et al., J. Immunol. 137:3614 (1986)] 참조); 고체 상 직접 표지 검정, 고체 상 직접 표지 샌드위치 검정 (문헌 [Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988)] 참조); I-125 표지를 사용한 고체 상 직접 표지 RIA (문헌 [Morel et al., Mol. Immunol. 25(1):7 (1988)] 참조); 고체 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (Cheung et al., Virology 176:546 (1990)); 및 직접 표지 RIA (Moldenhauer et al., Scand. J. Immunol. 32:77 (1990))를 포함한다.

[0117] 본원에 사용된 용어 "특이적 결합", "선택적 결합", "선택적으로 결합하다" 및 "특이적으로 결합하다"는 다른 항원이 아닌 미리 결정된 항원 상의 에피토프에 대한 항체 결합을 지칭한다. 전형적으로, 항체는 (i) 예를 들어 미리 결정된 항원, 예를 들어 재조합 인간 OX40을 분석물로서 사용하고 항체를 리간드로서 사용하는 비아코어(BIACORE) 2000 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 기기에서의 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 기술에 의해 결정하였을 때, 대략 10^{-7} M 미만, 예컨대 대략 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만 또는 심지어 그 미만의 평형 해리 상수 (KD)로 결합하고, (ii) 미리 결정된 항원 또는 밀접하게-관련된 항원 이외의 비-특이적 항원 (예를 들어, BSA, 카세인)에 대한 결합에 대한 그의 친화도보다 적어도 2-배 더 큰 친화도로 미리 결정된 항원에 결합한다. 따라서, "인간 OX40에 특이적으로 결합하는" 항체는 가용성 또는 세포 결합 인간 OX40에 10^{-7} M 이하, 예컨대 대략 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만 또는 심지어 그 미만의 K_D 로 결합하는 항체를 지칭한다. "시노몰구스 OX40과 교차-반응하는" 항체는 10^{-7} M 이하, 예컨대 대략 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만 또는 심지어 그 미만의 K_D 로 시노몰구스 OX40에 결합하는 항체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 비-인간 종으로부터의 OX40 (예를 들어, 뮤린 OX40)과 교차-반응하지 않는 항체는 표준 결합 검정에서 이들 단백질에 대해 본질적으로 검출가능하지 않은 결합을 나타낸다.

[0118] 본원에 사용된 용어 " k_{assoc} " 또는 " k_a "는 특정한 항체-항원 상호작용의 회합률 상수를 지칭하는 것으로 의도되는 반면에, 본원에 사용된 용어 " k_{dis} " 또는 " k_d "는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리율 상수를 지칭하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 " K_D "는 k_d 대 k_a 의 비 (즉, k_d/k_a)로부터 수득된 평형 해리 상수를 지칭하는 것으로 의도되고, 이는 몰 농도 (M)로 표현된다. 항체에 대한 K_D 값은 관련 기술분야에 널리 확립된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 항체의 K_D 를 결정하는 바람직한 방법은 표면 플라즈몬 공명을 사용하는 것, 바람직하게는 바이오센서 시스템 예컨대 비아코어® SPR 시스템 또는 유동 세포측정법 및 스캐차드 분석을 사용하는 것에 의한다.

[0119] 본원에 사용된 IgG 항체에 대한 용어 "높은 친화도"는 표적 항원에 대해 10^{-8} M 이하, 보다 바람직하게는 10^{-9} M 이하 및 보다 더 바람직하게는 10^{-10} M 이하의 K_D 를 갖는 항체를 지칭한다. 그러나, "높은 친화도" 결합은 다른 항체 이소형의 경우에 달라질 수 있다. 예를 들어, IgM 이소형의 경우에 "높은 친화도" 결합은 10^{-7} M 이하, 보다 바람직하게는 10^{-8} M 이하의 K_D 를 갖는 항체를 지칭한다.

[0120] 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 사용하는 시험관내 또는 생체내 검정과 관련하여 용어 "EC50"은 최대 반응의 50%, 즉 최대 반응과 기준선 사이의 중간인 반응을 유도하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 농도를 지칭한다.

- [0121] 용어 "고정된 OX40에 결합하다"는 본원에 기재된 항체가, 예를 들어 세포의 표면 상에 발현된 또는 고체 지지체에 부착된 OX40에 결합하는 능력을 지칭한다.
- [0122] 본원에 사용된 용어 "교차-반응하다"는 본원에 기재된 항체가 상이한 종으로부터의 OX40에 결합하는 능력을 지칭한다. 예를 들어, 인간 OX40에 결합하는 본원에 기재된 항체는 또한 또 다른 종으로부터의 OX40 (예를 들어, 시노물구스 OX40)에도 결합할 수 있다. 본원에 사용된 교차-반응성은 결합 검정 (예를 들어, SPR, ELISA)에서 정제된 항원과의 특이적 반응성을 검출하거나, 또는 OX40을 생리학상 발현하는 세포에 결합시키거나, 또는 달리아와 기능적으로 상호작용시킴으로써 측정될 수 있다. 교차-반응성을 결정하는 방법은, 예를 들어 비아코어® 2000 SPR 기기 (비아코어 아베(Biacore AB), 스웨덴 옅살라)를 사용하는 비아코어® 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 분석에 의한 본원에 기재된 바와 같은 표준 결합 검정, 또는 유동 세포측정 기술을 포함한다.
- [0123] 대상에 적용되는 바와 같은 본원에 사용된 용어 "자연 발생"은 대상이 자연에서 발견될 수 있다는 사실을 지칭한다. 예를 들어, 자연에서 공급원으로부터 단리될 수 있고 실험실에서 사람에게 의해 의도적으로 변형되지 않은 유기체 (바이러스 포함)에 존재하는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열은 자연 발생이다.
- [0124] "폴리펩티드"는쇄의 길이에 대한 상한치 없이, 적어도 2개의 연속적으로 연결된 아미노산 잔기를 포함하는쇄를 지칭한다. 단백질 내의 1개 이상의 아미노산 잔기는 변형 예컨대, 비제한적으로, 글리코실화, 인산화 또는 디설피드 결합을 함유할 수 있다. "단백질"은 1개 이상의 폴리펩티드를 포함할 수 있다.
- [0125] 본원에 사용된 용어 "핵산 분자"는 DNA 분자 및 RNA 분자를 포함하는 것으로 의도된다. 핵산 분자는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있고, cDNA일 수 있다.
- [0126] 또한, 본원, 예를 들어 표 23에 제시된 서열의 "보존적 서열 변형", 즉 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되거나 또는 아미노산 서열을 함유하는 항체의 항원에 대한 결합을 제거하지 않는 뉴클레오티드 및 아미노산 서열 변형이 제공된다. 이러한 보존적 서열 변형은 보존적 뉴클레오티드 및 아미노산 치환, 뿐만 아니라 뉴클레오티드 및 아미노산 부가 및 결실을 포함한다. 예를 들어, 변형은 관련 기술분야에 공지된 표준 기술, 예컨대 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개 돌연변이유발에 의해 표 23에서의 서열에 도입될 수 있다. 보존적 서열 변형은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 보존적 아미노산 치환을 포함한다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 관련 기술분야에서 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 항-OX40 항체에서 예측되는 비필수 아미노산 잔기는 바람직하게는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 또 다른 아미노산 잔기로 대체된다. 항원 결합을 제거하지 않는 뉴클레오티드 및 아미노산 보존적 치환을 확인하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Brummell et al., Biochem. 32:1180-1187 (1993); Kobayashi et al. Protein Eng. 12(10):879-884 (1999); 및 Burks et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:412-417 (1997)]) 참조. 대안적으로, 또 다른 실시양태에서, 돌연변이는 항-OX40 항체 코딩 서열의 모두 또는 일부를 따라서 무작위로, 예컨대 포화 돌연변이유발에 의해 도입될 수 있고, 그에 따라 변형된 항-OX40 항체는 개선된 결합 활성에 대해 스크리닝될 수 있다.
- [0127] 핵산의 경우에, 용어 "실질적 상동성"은 2개의 핵산 또는 그의 지정된 서열이 최적으로 정렬되고 비교된 경우에, 적절한 뉴클레오티드 삽입 또는 결실에 의해 적어도 약 80%의 뉴클레오티드, 통상적으로 적어도 약 90% 내지 95%, 및 보다 바람직하게는 적어도 약 98% 내지 99.5%의 뉴클레오티드에서 동일한 것을 나타낸다. 대안적으로, 실질적인 상동성은 절편이 선택적 혼성화 조건 하에 상보적 가닥과 혼성화되는 경우에 존재한다.
- [0128] 폴리펩티드의 경우에, 용어 "실질적 상동성"은 2개의 폴리펩티드 또는 그의 지정된 서열이, 최적으로 정렬되고 비교된 경우에, 적절한 아미노산 삽입 또는 결실에 의해 적어도 약 80%의 아미노산, 통상적으로 적어도 약 90% 내지 95%, 및 보다 바람직하게는 적어도 약 98% 내지 99.5%의 아미노산에서 동일한 것을 나타낸다.
- [0129] 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성은 서열이 최적으로 정렬된 경우에 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이며 (즉, % 상동성 = 동일한 위치의 #/위치의 총 # x 100), 최적 정렬은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려하여 결정된다. 2개의 서열 사이의 서열 비교 및 퍼센트 동일성의 결정은 하기 비제한적 예에 기재된 바와 같이 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다.
- [0130] 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 NWsgapdna.CMP 매트릭스 및 40, 50, 60, 70, 또는 80의 갭 가

중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 사용하는 GCG 소프트웨어 패키지 (<http://www.gcg.com>에서 이용가능) 내의 GAP 프로그램을 사용하여 결정될 수 있다. PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하는 ALIGN 프로그램 (버전 2.0) 내로 혼입된 문헌 [E. Meyers and W. Miller (CABIOS, 4:11-17 (1989))]의 알고리즘을 사용하여 2개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성이 또한 결정될 수 있다. 또한, 2개의 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 블로섬 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 갭 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4, 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6을 사용하는 GCG 소프트웨어 패키지 (<http://www.gcg.com>에서 이용가능) 내의 GAP 프로그램 내로 혼입된 문헌 [Needleman and Wunsch (J. Mol. Biol. (48):444-453 (1970))] 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0131] 추가로 본원에 기재된 핵산 및 단백질 서열은, 예를 들어 관련 서열을 확인하기 위해 공중 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "질의 서열"로서 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌 [Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 (버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다. NBLAST 프로그램, 점수 = 100, 워드길이 = 12로 BLAST 뉴클레오타이드 검색을 수행하여 본원에 기재된 핵산 분자와 상동성인 뉴클레오타이드 서열을 수득할 수 있다. XBLAST 프로그램, 점수 = 50, 워드길이 = 3으로 BLAST 단백질 검색을 수행하여 본원에 기재된 단백질 분자와 상동성인 아미노산 서열을 수득할 수 있다. 비교 목적으로 갭이 있는 정렬을 수득하기 위해, 갭드 BLAST를 문헌 [Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402]에 기재된 바와 같이 사용할 수 있다. BLAST 및 갭드 BLAST 프로그램을 사용하는 경우에, 각각의 프로그램 (예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다. www.ncbi.nlm.nih.gov를 참조한다.

[0132] 핵산은 전세포 중, 세포 용해물 중에서, 또는 부분적으로 정제되거나 실질적으로 순수한 형태로 존재할 수 있다. 핵산은 다른 세포 성분 또는 다른 오염물, 예를 들어 다른 세포 핵산 (예를 들어, 염색체의 다른 부분) 또는 단백질로부터, 알칼리/SDS 처리, CsCl 밴딩, 칼럼 크로마토그래피, 아가로스 겔 전기영동 및 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 것을 포함한 표준 기술에 의해 정제되었을 때 "단리되거나" 또는 "실질적으로 순수해진다". 문헌 [F. Ausubel, et al., ed. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)]을 참조한다.

[0133] 핵산, 예를 들어 cDNA는 유전자 서열을 제공하는 표준 기술에 따라 돌연변이될 수 있다. 코딩 서열의 경우에, 이들 돌연변이는 목적하는 바와 같이 아미노산 서열에 영향을 미칠 수 있다. 특히, 천연 V, D, J, 불변, 스위치 및 본원에 기재된 다른 이러한 서열과 실질적으로 상동이거나 또는 그로부터 유래된 DNA 서열이 고려된다.

[0134] 본원에 사용된 용어 "벡터"는 그것이 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 한 유형의 벡터는 추가의 DNA 절편이 라이게이션될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 지칭하는 "플라스미드"이다. 또 다른 유형의 벡터는 추가의 DNA 절편이 바이러스 게놈 내로 라이게이션될 수 있는 바이러스 벡터이다. 특정 벡터는 그것이 도입되는 숙주 세포에서 자율 복제될 수 있다 (예를 들어, 박테리아 복제 기점을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터). 다른 벡터 (예를 들어, 비-에피솜 포유동물 벡터)는 숙주 세포 내로의 도입 시 숙주 세포의 게놈 내로 통합될 수 있고, 이에 의해 숙주 게놈과 함께 복제된다. 또한, 특정 벡터는 작동가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터" (또는 간단하게 "발현 벡터")로 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기술에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드 형태이다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "벡터"는 상호교환가능하게 사용될 수 있으며, 이는 플라스미드가 가장 통상적으로 사용되는 벡터의 형태이기 때문이다. 그러나, 등가의 기능을 수행하는 다른 형태의 발현 벡터, 예컨대 바이러스 벡터 (예를 들어, 복제 결함 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스)가 또한 포함된다.

[0135] 본원에 사용된 용어 "재조합 숙주 세포" (또는 간단히 "숙주 세포")는 세포에 자연적으로 존재하지 않는 핵산을 포함하는 세포를 지칭하는 것으로 의도되고, 이는 재조합 발현 벡터가 도입된 세포일 수 있다. 이러한 용어는 특정한 대상 세포 뿐만 아니라 이러한 세포의 자손까지 지칭하는 것으로 의도된다는 것을 이해하여야 한다. 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 후속 세대에서 특정 변형이 발생할 수 있기 때문에, 이러한 자손은 실제로는 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 여전히 본원에 사용된 용어 "숙주 세포"의 범주 내에 포함된다.

[0136] 본원에 사용된 용어 "항원"은 임의의 자연 또는 합성 면역원성 물질, 예컨대 단백질, 펩티드 또는 합텐을 지칭한다. 항원은 OX40 또는 그의 단편일 수 있다. 항원은 또한, 그에 대한 예방적 또는 치료적 면역 반응이 바람직한 중앙 항원, 예를 들어 중앙 세포에 의해 발현되는 항원일 수 있다 (예를 들어, 항-OX40 항체와 조합되어 투여되는 중앙 백신으로서 사용하기 위함). 항원은 암의 예방 또는 치료를 위한 중앙-연관 항원을 포함한다. 중앙-연관 항원의 예는 β hCG, gp100 또는 Pmel17, HER2/neu, WT1, 메소텔린, CEA, gp100, MART1, TRP-2, 멜란

-A, NY-ESO-1, NY-BR-1, NY-CO-58, MN (gp250), 이디오타입, MAGE-1, MAGE-3, MAGE-A3, 티로시나제, 텔로머라제, SSX2 및 MUC-1 항원, 및 배세포 유래 종양 항원의 서열의 모두 또는 일부를 포함하는 서열을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 종양 연관 항원은 또한 혈액형 항원, 예를 들어 Le^a, Le^b, LeX, LeY, H-2, B-1, B-2 항원을 포함한다. 대안적으로, 1개 초과 항원이 구축물에 포함될 수 있다. 예를 들어, MAGE 항원은 GM-CSF 또는 IL-12와 같은 아주반트와 함께 다른 항원, 예컨대 펠라닌 A, 티로시나제 및 gp100과 조합될 수 있고, 항-APC 항체와 연결될 수 있다.

[0137] 상기 항원의 서열은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, MAGE-3 cDNA 서열의 예는 US 6,235,525 (Ludwig Institute for Cancer Research)에 제공되어 있고; NY-ESO-1 핵산 및 단백질 서열의 예는 US 5,804,381 및 US 6,069,233 (Ludwig Institute for Cancer Research)에 제공되어 있고; 펠라닌-A 핵산 및 단백질 서열의 예는 US 5,620,886 및 US 5,854,203 (Ludwig Institute for Cancer Research)에 제공되어 있고; NY-BR-1 핵산 및 단백질 서열의 예는 US 6,774,226 및 US 6,911,529 (Ludwig Institute for Cancer Research)에 제공되어 있고, NY-CO-58 핵산 및 단백질 서열의 예는 WO 02/90986 (Ludwig Institute for Cancer Research)에 제공되어 있고; HER-2/neu 단백질에 대한 아미노산 서열의 예는 진뱅크® 수탁 번호 AAA58637에서 입수가능하고; 인간 암배아성 항원-유사 1 (CEA-1)에 대한 뉴클레오타이드 서열 (mRNA)은 진뱅크® 수탁 번호 NM020219에서 입수가능하다.

[0138] "면역 반응"은 외래 작용제에 대한 척추동물 내에서의 생물학적 반응을 지칭하며, 반응은 이들 작용제 및 그에 의해 유발되는 질환에 대해 유기체를 보호한다. 면역 반응은 침입 병원체, 병원체로 감염된 세포 또는 조직, 암성 또는 다른 비정상 세포, 또는 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우에는 정상 인간 세포 또는 조직의 선택적 표적화, 그에 대한 결함, 그에 대한 손상, 그의 파괴, 및/또는 그의 척추동물 신체로부터의 제거를 발생시키는, 면역계 세포 (예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 킬러 (NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 수지상 세포 또는 호중구) 및 이들 세포 중 임의의 것 또는 간에 의해 생산된 가용성 거대분자 (항체, 시토카인 및 보체 포함)의 작용에 의해 매개된다. 면역 반응은 예를 들어 T 세포, 예를 들어 이펙터 T 세포 또는 Th 세포, 예컨대 CD4+ 또는 CD8+ T 세포의 활성화 또는 억제, 또는 Treg 세포의 억제를 포함한다.

[0139] "면역조정제" 또는 "면역조절제"는 면역 반응의 조정, 조절 또는 변형에 수반될 수 있는 작용제, 예를 들어 신호전달 경로의 성분을 지칭한다. 면역 반응의 "조정", "조절" 또는 "변형"은 면역계 세포에서의 또는 이러한 세포 (예를 들어, 이펙터 T 세포)의 활성화에서의 임의의 변경을 지칭한다. 이러한 조정은 다양한 세포 유형의 개수에서의 증가 또는 감소, 이들 세포의 활성화에서의 증가 또는 감소, 또는 면역계 내에서 발생할 수 있는 임의의 다른 변화에 의해 나타날 수 있는 면역계의 자극 또는 억제를 포함한다. 억제 및 자극 면역조정제 둘 다가 확인된 바 있고, 이들 중 일부는 종양 미세환경에서 증진된 기능을 가질 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 면역조정제는 T 세포의 표면 상에 위치한다. "면역조정 표적" 또는 "면역조절 표적"은 물질, 작용제, 모이어티, 화합물 또는 분자에 의한 결함에 대해 표적화되고, 그의 활성이 결함에 의해 변경되는 면역조정제이다. 면역조정 표적은 예를 들어, 세포 표면 상의 수용체 ("면역조정 수용체") 및 수용체 리간드 ("면역조정 리간드")를 포함한다.

[0140] "면역요법"은 면역 반응을 유도, 증진, 억제, 또는 달리 변형하는 것을 포함하는 방법에 의해 질환을 앓거나, 질환에 걸릴 위험이 있거나, 또는 그의 재발을 겪고 있는 대상체를 치료하는 것을 지칭한다.

[0141] "면역자극 요법" 또는 "면역자극성 요법"은, 예를 들어 암을 치료하기 위해, 대상체에서 면역 반응의 증가 (유도 또는 증진)를 발생시키는 요법을 지칭한다.

[0142] "내인성 면역 반응을 강화시키는" 것은 대상체에서 기존의 면역 반응의 유효성 또는 효력을 증가시키는 것을 의미한다. 유효성 및 효능에서의 이러한 증가는 예를 들어, 내인성 숙주 면역 반응을 억제하는 메커니즘을 극복함으로써 또는 내인성 숙주 면역 반응을 증진시키는 메커니즘을 자극함으로써 달성될 수 있다.

[0143] "T 이펙터" ("T_{eff}") 세포는 세포용해 활성을 갖는 T 세포 (예를 들어, CD4+ 및 CD8+ T 세포) 뿐만 아니라 시토카인을 분비하여 다른 면역 세포를 활성화시키고 지시하는 T 헬퍼 (Th) 세포를 지칭하지만, 조절 T 세포 (Treg 세포)는 포함하지 않는다. 본원에 기재된 항-OX40 항체는 T_{eff} 세포, 예를 들어 CD4+ 및 CD8+ T_{eff} 세포를 활성화시킨다.

[0144] 면역 반응 또는 면역계를 자극하는 증가된 능력은 T 세포 공동자극 수용체의 증진된 효능제 활성화 및/또는 억제 수용체의 증진된 길항제 활성화로부터 발생할 수 있다. 면역 반응 또는 면역계를 자극하는 증가된 능력은 면역 반응을 측정하는 검정, 예를 들어 시토카인 또는 케모카인 방출, 세포용해 활성화 (표적 세포 상에서 직접적으로

또는 CD107a 또는 그랜자임을 검출하는 것을 통해 간접적으로 결정됨) 및 증식에서의 변화를 측정하는 검정에서 EC_{50} 의 배수 증가 또는 활성의 최대 수준에 의해 반영될 수 있다. 면역 반응 또는 면역계 활성을 자극하는 능력은 적어도 10%, 30%, 50%, 75%, 2배, 3배, 5배 또는 그 초과만큼 증진될 수 있다.

[0145] 본원에 사용된 용어 "연결된"은 2개 이상의 분자의 회합을 지칭한다. 연결은 공유 또는 비-공유일 수 있다. 연결은 또한 유전자적일 수 있다 (즉, 재조합적으로 융합됨). 이러한 연결은 관련 기술분야에 인지된 광범위한 기술, 예컨대 화학적 접합 및 재조합 단백질 생산을 사용하여 달성될 수 있다.

[0146] 본원에 사용된 "투여"는 치료제를 포함하는 조성물을, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 대상체에게 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 본원에 기재된 항체의 바람직한 투여 경로는 정맥내, 복강내, 근육내, 피하, 척추 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의하는, 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 비제한적으로, 정맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함한다. 대안적으로, 본원에 기재된 항체는 비-비경구 경로, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여 경로를 통해, 예를 들어, 비강내로, 경구로, 질로, 직장으로, 설하로 또는 국소로 투여될 수 있다. 또한, 투여는 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 1 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0147] 본원에 사용된 용어 "T 세포-매개 반응"은 이펙터 T 세포 (예를 들어, $CD8^+$ 세포) 및 헬퍼 T 세포 (예를 들어, $CD4^+$ 세포)를 포함하는 T 세포에 의해 매개되는 반응을 지칭한다. T 세포 매개 반응은, 예를 들어, T 세포 세포독성 및 증식을 포함한다.

[0148] 본원에 사용된 용어 "세포독성 T 림프구 (CTL) 반응"은 세포독성 T 세포에 의해 유도되는 면역 반응을 지칭한다. CTL 반응은 주로 $CD8^+$ T 세포에 의해 매개된다.

[0149] 본원에 사용된 용어 "억제하다" 또는 "차단하다" (예를 들어, 세포 상의 OX40에 대한 OX40-L의 결합의 억제/차단을 지칭함)는 상호교환가능하게 사용되고, 부분 및 완전 억제/차단 둘 다를 포괄한다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 OX40에 대한 OX40-L의 결합을, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같이 결정 시, 적어도 약 50%, 예를 들어 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 억제한다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 OX40에 대한 OX40-L의 결합을, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같이 결정 시, 50% 이하, 예를 들어 약 40%, 30%, 20%, 10%, 5% 또는 1% 억제한다.

[0150] 본원에 사용된 용어 종양의 "성장을 억제하다"는 종양의 성장에서의 임의의 측정가능한 감소, 예를 들어 종양의 성장의 적어도 약 10%, 예를 들어 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 99%, 또는 100% 억제를 포함한다.

[0151] 본원에 사용된 "암"은 신체 내 비정상 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 질환의 광범위한 그룹을 지칭한다. 비조절된 세포 분열은 이웃 조직을 침습하는 악성 종양 또는 세포의 형성을 발생시킬 수 있고 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위 부분으로 전이될 수 있다.

[0152] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환과 연관된 증상, 합병증, 상태 또는 생화학적 징후의 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전, 완화, 호전, 억제 또는 지연 또는 예방할 목적으로 대상체에 대하여 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정, 또는 대상체에게 활성제를 투여하는 것을 지칭한다. 예방은 질환을 갖지 않는 대상체에게 질환이 발생하는 것을 방지하거나 또는 발생한 경우에 그의 효과를 최소화하기 위해 투여하는 것을 지칭한다.

[0153] "혈액 악성종양"은 림프종, 백혈병, 골수종 또는 림프성 악성종양, 뿐만 아니라 비장 및 림프절의 암을 포함한다. 예시적인 림프종은 B 세포 림프종 (B-세포 혈액암) 및 T 세포 림프종 둘 다를 포함한다. B-세포 림프종은 호지킨 림프종 및 대부분의 비-호지킨 림프종 둘 다를 포함한다. B 세포 림프종의 비제한적 예는 미만성 대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 점막-연관 림프 조직 림프종, 소세포 림프구성 림프종 (만성 림프구성 백혈병과 중첩됨), 외투 세포 림프종 (MCL), 버킷 림프종, 종격동 대 B 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 림프종성 육아종증을 포함한다. T 세포 림프종의 비제한적 예는 결절외 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, 및 혈관면역모세포성 T 세포 림프종을 포함한다. 혈액 악성종양은 또한 백혈병, 예컨대 속발성 백

혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 및 급성 림프모구성 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 혈액 악성종양은 추가로 골수종, 예컨대 다발성 골수종 및 무증상 다발성 골수종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 혈액 및/또는 B 세포- 또는 T-세포-연관 암은 용어 혈액 악성종양에 포함된다.

[0154] 용어 "유효 용량" 또는 "유효 투여량"은 목적하는 효과를 달성하거나 적어도 부분적으로 달성하기에 충분한 양으로 정의된다. 약물 또는 치료제의 "치료 유효량" 또는 "치료 유효 투여량"은 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합되어 사용되는 경우에, 질환 증상의 중증도에서의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간에서의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지에 의해 입증되는 질환 퇴행을 촉진하는 약물의 임의의 양이다.

[0155] 고형 종양과 관련하여, 유효량은 종양 축소를 유발하고/거나 종양의 성장 속도를 감소시키거나 (예컨대 종양 성장을 억제함) 다른 원치않는 세포 증식을 방지 또는 지연시키는데 충분한 양을 포함한다. 특정 실시양태에서, 유효량은 종양 발생을 지연시키는데 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 종양 재발을 방지하거나 지연시키는데 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 약물 또는 조성물의 유효량은 (i) 암 세포의 수를 감소시킬 수 있고/거나; (ii) 종양 크기를 감소시킬 수 있고/거나; (iii) 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 어느 정도 억제하고, 지연시키고, 늦출 수 있고, 이를 정지시킬 수 있고/거나; (iv) 종양 전이를 억제하고, 즉 어느 정도 늦출 수 있고, 이를 정지시킬 수 있고/거나; (v) 종양 성장을 억제할 수 있고/거나; (vi) 종양 발생 및/또는 재발을 방지하거나 지연시킬 수 있고/거나; (vii) 암과 연관된 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 한 예에서, "유효량"은 암의 유의한 감소 또는 암, 예컨대 진행성 고형 종양의 진행을 늦추는데 영향을 미치는 것으로 임상적으로 입증된, 조합된 항- OX40 항체의 양 및 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니블루맵) 또는 항-CTLA-4 항체 (예를 들어, 이필리무맵)의 양이다. 본원에 사용된 용어 "고정 용량", "균일 용량" 및 "균일-고정 용량"은 상호교환가능하게 사용되고, 환자의 체중 또는 체표면적 (BSA)에 관계없이 환자에게 투여되는 용량을 지칭한다. 따라서, 고정 또는 균일 용량은 mg/kg 용량으로서 제공되지 않고, 작용제의 절대량으로서 제공된다.

[0156] 본원에 사용된 "체표면적 (BSA)-기반 용량"은 개별 환자의 체표면적 (BSA)에 대해 조정된 용량을 지칭한다. BSA-기반 용량은 mg/kg 체중으로서 제공될 수 있다. 직접 측정 없이 BSA에 이르는 다양한 계산이 공개되어 있고, 그 중 뒤 부아(Du Bois) 식이 가장 광범위하게 사용된다 (문헌 [Du Bois D, Du Bois EF (Jun 1916) Archives of Internal Medicine 17 (6): 863-71; 및 Verbraecken, J. et al. (Apr 2006). Metabolism - Clinical and Experimental 55 (4): 515-24] 참조). 다른 예시적인 BSA 식은 모스텔러(Mosteller) 식 (Mosteller RD. N Engl J Med., 1987; 317:1098), 헤이콕(Haycock) 식 (Haycock GB, et al., J Pediatr 1978, 93:62-66), 게한(Gehan) 및 조지(George) 식 (Gehan EA, George SL, Cancer Chemother Rep 1970, 54:225-235), 보이드(Boyd) 식 (Current, JD (1998), The Internet Journal of Anesthesiology 2 (2); 및 Boyd, Edith (1935), University of Minnesota. The Institute of Child Welfare, Monograph Series, number x. London: Oxford University Press), 후지모토(Fujimoto) 식 (Fujimoto S, et al., Nippon Eiseigaku Zasshi 1968;5:443-50), 타카히라(Takahira) 식 (Fujimoto S, et al., Nippon Eiseigaku Zasshi 1968;5:443-50), 및 슐리히(Schlich) 식 (Schlich E, et al., Ernahrungs Umschau 2010;57:178-183)을 포함한다.

[0157] 약물의 "예방 유효량" 또는 "예방 유효 투여량"은 질환이 발생할 위험 또는 질환이 재발할 위험이 있는 대상 체에게 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합되어 투여되는 경우에, 질환의 발생 또는 재발을 억제하는 약물의 양이다. 질환 퇴행을 촉진하거나 질환의 발생 또는 재발을 억제하는 치료제 또는 예방제의 능력은 숙련된 진료 의에게 공지된 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측케하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 치료제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다.

[0158] 예로서, 항암제는 대상체에서 암 진행을 늦추거나 암 퇴행을 촉진하는 약물이다. 바람직한 실시양태에서, 약물의 치료 유효량은 암을 제거하는 지점까지 암 퇴행을 촉진한다. "암 퇴행을 촉진하는" 것은 유효량의 약물을 단독으로 또는 항신생물제와 조합하여 투여하여 환자에서 종양 성장 또는 크기의 감소, 종양의 괴사, 적어도 1종의 질환 증상의 중증도 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간 증가, 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지, 또는 달리 질환 증상의 호전을 발생시키는 것을 의미한다. 약리학적 유효성은 환자에게서 암 퇴행을 촉진하는 약물의 능력을 지칭한다. 생리학적인 안전성은 약물의 투여로부터 발생하는 세포, 기관 및/또는 유기체 수준에서의 독성의 허용가능하게 낮은 수준, 또는 다른 유해 생리학적 효과 (유해 효과)를 지칭한다.

[0159] 종양의 치료에 대한 예로서, 치료 유효량 또는 투여량의 약물은 바람직하게는 세포 성장 또는 종양 성장을 미치

료 대상체에 비해 적어도 약 20%, 보다 바람직하게는 적어도 약 40%, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 60%, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 80% 억제한다. 가장 바람직한 실시양태에서, 치료 유효량 또는 투여량의 약물은 세포 성장 또는 종양 성장을 완전히 억제하고 즉, 바람직하게는 세포 성장 또는 종양 성장을 100% 억제한다. 종양 성장을 억제하는 화합물의 능력은 하기 기재된 검정을 사용하여 평가될 수 있다. 대안적으로, 조성물의 이러한 특성은 세포 성장을 억제하는 화합물의 능력을 검사함으로써 평가될 수 있고, 이러한 억제는 숙련된 진료의에게 공지된 검정에 의해 시험관내에서 측정될 수 있다. 본원에 기재된 다른 바람직한 실시양태에서, 종양 퇴행은 적어도 약 20일, 보다 바람직하게는 적어도 약 40일, 또는 보다 더 바람직하게는 적어도 약 60일의 기간 동안 관찰되고 계속될 수 있다.

- [0160] 용어 "환자" 및 "대상체"는 예방적 또는 치유적 치료를 제공받는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 암, 예컨대 진행성 고형 종양을 갖는 대상체 또는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 용어 "비-인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다.
- [0161] 본원에 기재된 다양한 측면이 하기 서브섹션에서 추가로 상세하게 기재된다.
- [0162] I. 항-OX40 항체
- [0163] 특정한 기능적 특색 또는 특성을 특징으로 하는 항체, 예를 들어 완전 인간 항체가 본원에 기재된다. 예를 들어, 항체는 인간 OX40에 특이적으로 결합한다. 추가적으로, 항체는 하나 이상의 비-인간 영장류로부터의 OX40, 예컨대 시노몰구스 OX40과 교차 반응할 수 있다. 이러한 항체는 단독요법으로서 사용되는 경우에, 또는 면역-종양학 작용제, 예컨대 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵) 또는 항-CTLA-4 항체 (예를 들어, 이필리무맵)와 함께 사용되는 경우에 암의 치료에 유용하다.
- [0164] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 하기 기능적 특성 중 하나 이상 또는 모두를 나타낸다:
- [0165] (1) 예를 들어 비아코어® SPR 분석에 의해 측정 시, 가용성 인간 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 K_D 로의 결합;
- [0166] (2) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 막 결합된 인간 OX40에의 예를 들어 1 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 1 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0167] (3) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 시노몰구스 OX40에의, 예를 들어 막 결합된 시노몰구스 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0168] (4) (i) OX40-발현 T 세포에서의 증가된 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산 및/또는 (ii) 증진된 T 세포 증식에 의해 입증된 바와 같은, T 세포 활성화의 유도 또는 증진;
- [0169] (5) 예를 들어 hOX40-293 세포를 사용한 검정에서, FACS에 의해 측정 시 OX40에 대한 OX40 리간드의 결합의, 예를 들어 1 nM 이하의 EC_{50} 으로의 억제;
- [0170] (6) 성숙 인간 OX40의 세포외 부분 (서열식별번호: 2) 상의 에피토프, 예를 들어 영역 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178) 또는 DSYKPGVDCAPCPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK (서열식별번호: 179) 내의 에피토프에의 결합;
- [0171] (7) 인간 OX40에의 결합에 대한 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 18E9, 8B11, 20B3, 및 20C1과의 경쟁;
- [0172] (8) 인간 OX40에의 결합에 대한 6E1-1, 6E1-2, 14A2-1, 및 14A2-2와의 경쟁.
- [0173] 바람직하게는, 항체는 OX40에 높은 친화도로, 예를 들어 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-11} M 이하, 10^{-12} M 이하, 10^{-12} M 내지 10^{-7} M, 10^{-11} M 내지 10^{-7} M, 10^{-10} M 내지 10^{-7} M, 또는 10^{-9} M 내지 10^{-7} M의 K_D 로 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 가용성 인간 OX40에, 예를 들어 비아코어® SPR 분석에 의해 결정 시, 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M (1 nM) 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-12} M 내지 10^{-7} M, 10^{-11} M 내지 10^{-7} M, 10^{-10} M 내지 10^{-7} M, 10^{-9} M 내지 10^{-7} M, 또는 10^{-8} M 내지 10^{-7} M의 K_D 로 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 예컨대 활성화된 인간 T 세포 상의 결합된 (예를 들어, 세포 막 결합된) 인간 OX40에, 예를 들어 유동 세포측정법에 의해 결정 시, 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M (1 nM) 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-12} M 내

지 10^{-7} M, 10^{-11} M 내지 10^{-8} M, 10^{-10} M 내지 10^{-8} M, 10^{-9} M 내지 10^{-8} M, 10^{-11} M 내지 10^{-9} M, 또는 10^{-10} M 내지 10^{-9} M의 K_D 로 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 예컨대 활성화된 인간 T 세포 상의 결합된 (예를 들어, 세포 막 결합된) 인간 OX40에, 예를 들어 FACS에 의해 결정 시, 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M (1 nM) 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-12} M 내지 10^{-7} M, 10^{-11} M 내지 10^{-8} M, 10^{-10} M 내지 10^{-8} M, 10^{-9} M 내지 10^{-8} M, 10^{-11} M 내지 10^{-9} M, 또는 10^{-10} M 내지 10^{-9} M의 EC_{50} 으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 가용성 인간 OX40에 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M (1 nM) 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-12} M 내지 10^{-7} M, 10^{-11} M 내지 10^{-7} M, 10^{-10} M 내지 10^{-7} M, 10^{-9} M 내지 10^{-7} M, 또는 10^{-8} M 내지 10^{-7} M의 K_D 로, 및 세포 막 결합된 인간 OX40에 10^{-7} M 이하, 10^{-8} M 이하, 10^{-9} M (1 nM) 이하, 10^{-10} M 이하, 10^{-12} M 내지 10^{-7} M, 10^{-11} M 내지 10^{-8} M, 10^{-10} M 내지 10^{-8} M, 10^{-9} M 내지 10^{-8} M, 10^{-11} M 내지 10^{-9} M, 또는 10^{-10} M 내지 10^{-9} M의 K_D 또는 EC_{50} 으로 결합한다.

[0174] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 시노물구스 OX40에 결합할 수 있고, 예를 들어 막 결합된 시노물구스 OX40에, 예를 들어 FACS (예를 들어, 실시예에 기재된 바와 같음)에 의해 측정 시, 예를 들어 100 nM 이하, 10 nM 이하, 100 nM 내지 0.01 nM, 100 nM 내지 0.1 nM, 100 nM 내지 1 nM, 또는 10 nM 내지 1 nM의 EC_{50} 으로 결합할 수 있다.

[0175] 본원에 기재된 항-OX40 항체는, 예를 들어 종양에서 예를 들어 T_{eff} 세포를 활성화시킴으로써, Treg 세포에 의한 T이펙터 세포의 억제를 제한함으로써, 종양 Treg 세포를 고갈 및/또는 억제함으로써, 및/또는 NK 세포를 활성화시킴으로써 면역 반응을 자극 또는 증진시킬 수 있다. 예를 들어, 항-OX40 항체는, 예를 들어 증진된 시토카인 (예를 들어, IL-2 및 IFN- γ) 분비 및/또는 증진된 증식에 의해 입증되는 바와 같이, T_{eff} 세포를 활성화 또는 공동자극시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, CD3 자극이 또한 제공된다. 특정 실시양태에서, OX40 항체는 IL-2 분비를, 예를 들어 1차 인간 T 세포 또는 인간 OX40을 발현하는 T 세포에 대해 측정 시 (예를 들어, 실시예에 추가로 기재된 바와 같음) 50%, 100% (즉, 2배), 3배, 4배, 5배 또는 그 초과, 임의로 최대 10배, 30배, 100배 이하의 배율로 증가시킨다. 특정 실시양태에서, OX40 항체는 IFN- γ 분비를, 예를 들어 1차 인간 T 세포 또는 인간 OX40을 발현하는 T 세포에 대해 측정 시 (예를 들어, 실시예에 추가로 기재된 바와 같음) 50%, 100% (즉, 2배), 3배, 4배, 5배 또는 그 초과, 임의로 최대 10배, 30배, 100배 이하의 배율로 증가시킨다.

[0176] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 세포, 예를 들어 인간 OX40을 발현하는 293 세포 (즉, hOX40-293 세포) 상의 인간 OX40에 대한 인간 OX40L의 결합을, 예를 들어 10 nM 이하, 1 nM 이하, 0.01 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 또는 0.1 nM 내지 1 nM의 EC_{50} 으로 억제할 수 있다 (실시예 6 참조).

[0177] 본원에 기재된 항-OX40 항체는, 예를 들어 인간 OX40의 단편에 대한 결합에 의해 결정된 바와 같이, OX40 상의 에피토프에 결합한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 항체는, 예를 들어 HDX 또는 인간 OX40의 단편에 대한 항체의 결합에 이어 효소적 절단에 의해 결정 시, 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 서열 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178)의 모두 또는 일부에 결합한다 (실시예 11 참조). 다른 실시양태에서, 항체는 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 서열 DSYKPGVDCAPCPGHPGPDNQACKPWTNCTLAGK (서열식별번호: 179)의 모두 또는 일부에 결합한다.

[0178] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 서열 SQNTVCRPCGPGFYNDVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 182)의 모두 또는 일부에 결합한다.

[0179] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 서열 PCKPCTWCNLR (서열식별번호: 183)의 모두 또는 일부에 결합한다.

[0180] 또 다른 실시양태에서, 서열 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178)의 모두 또는 일부에 결합하는 항-OX40 항체는 추가로 서열 QLCTATQDTVCR (서열식별번호: 184)의 모두 또는 일부에 결합한다.

[0181] 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 서열 SQNTVCRPCGPGFYN (서열식별번호: 185)의 모두 또는 일부에 결합한다.

[0182] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 OX40에의 결합에 대해 본원에 기재된 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항-OX40 항체, 예를 들어 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및/또는 20C1

과 경쟁할 수 있다 (또는 그의 결합을 억제할 수 있다). 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 인간 OX40에 대한 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및/또는 20C1의 결합을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제한다. 특정 실시양태에서, 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1은 인간 OX40에 대한 항-OX40 항체의 결합을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 억제한다.

- [0183] 특정 실시양태에서, 항체는 예를 들어 FcR 결합을 통한 다가 가교에 의해 T 세포 활성화를 유도하거나 증진시킨다. 특정 실시양태에서, 항체는 다가, 예를 들어 2가이다. 특정 실시양태에서, 항체는 1가가 아니다.
- [0184] 특정 실시양태에서, 항체는 하기 특색 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 갖는다:
- [0185] (1) 예를 들어 비아코어® SPR 분석에 의해 측정 시, 가용성 인간 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 K_D 로의 결합;
- [0186] (2) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 막 결합된 인간 OX40에의 예를 들어 1 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 1 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0187] (3) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 시노물구스 OX40에의, 예를 들어 막 결합된 시노물구스 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0188] (4) (i) OX40-발현 T 세포에서의 증가된 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산 및/또는 (ii) 증진된 T 세포 증식에 의해 입증된 바와 같은, T 세포 활성화의 유도 또는 증진;
- [0189] (5) 예를 들어 hOX40-293 세포를 사용한 검정에서, FACS에 의해 측정 시 OX40에 대한 OX40 리간드의 결합의, 예를 들어 1 nM 이하의 EC_{50} 으로의 억제;
- [0190] (6) 성숙 인간 OX40의 세포의 부분 (서열식별번호: 2) 상의 에피토프, 예를 들어 영역 DVVSSKPKCPCTWCNLR (서열식별번호: 178) 또는 DSYKPGVDCAPCPGHFSPGDNQACKPWNTCTLAGK (서열식별번호: 179) 내의 에피토프에의 결합;
- [0191] (7) 인간 OX40에의 결합에 대한 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 18E9, 8B11, 20B3, 및 20C1과의 경쟁;
- [0192] (8) 인간 OX40에의 결합에 대한 6E1-1, 6E1-2, 14A2-1, 및 14A2-2와의 경쟁.
- [0193] 따라서, 관련 기술분야에 공지되고 본원에 기재된 방법론에 따라 결정된 바와 같은 이들 기능적 특성 (예를 들어, 생화학적, 면역화학적, 세포적, 생리학적 또는 다른 생물학적 활성 등) 중 하나 이상을 나타내는 항체는 항체의 부재 시 (예를 들어, 또는 비관련 특이성의 대조군 항체의 존재 시) 관찰되는 것에 비해 특정한 활성에 있어서 통계적으로 유의한 차이와 관련된다는 것이 이해될 것이다. 바람직하게는, 항-OX40 항체는 측정된 파라미터 (예를 들어, T 세포 증식, 시토카인 생산)를 측정된 파라미터의 적어도 10%, 보다 바람직하게는 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100% (즉, 2배), 3배, 5배, 또는 10배 증가시킨다. 반대로, 항체는 측정된 파라미터 (예를 들어, 종양 부피, OX40에 대한 OX40-L 결합, 종양에서 조절 T 세포의 양)를 측정된 파라미터의 적어도 10%, 보다 바람직하게는 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%, 95%, 또는 99% 감소시킬 수 있다.
- [0194] 다양한 종의 OX40에 대한 항체의 결합 능력을 평가하기 위한 표준 검정이 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 ELISA, 웨스턴 블롯 및 RIA를 포함한다. 적합한 검정은 실시예에 상세하게 기재되어 있다. 항체의 결합 동역학 (예를 들어, 결합 친화도)는 또한, 관련 기술분야에 공지된 표준 검정, 예컨대 비아코어® SPR 분석에 의해 평가될 수 있다. OX40의 기능적 특성 (예를 들어, 리간드 결합, T 세포 증식, 시토카인 생산)에 대한 항체의 효과를 평가하기 위한 검정이 하기 및 실시예에서 추가로 상세하게 기재된다.
- [0195] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 천연 항체가 아니거나 자연-발생 항체가 아니고, 예를 들어 항-OX40 항체는 예컨대 더 많은, 더 적은, 또는 상이한 유형의 번역-후 변형을 가짐으로써 자연 발생 항체의 것과 상이한 번역-후 변형을 갖는다.
- [0196] II. 예시적인 항-OX40 항체
- [0197] 본원에 기재된 특정한 항체는 실시예 1에 기재된 바와 같이 단리되고 구조적으로 특징화된, 항체 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1의 CDR 및/또는 가변 영역 서열을 갖는 항체, 예를 들어 모노클로날 항체, 뿐만 아니라 항체 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9,

8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1의 가변 영역 또는 CDR 서열과 적어도 80% 동일성 (예를 들어, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일성)을 갖는 항체이다. 3F4, 14B6 (14B6-1 및 14B6-2), 23H3, 6E1 (6E1-1 및 6E1-2), 18E9, 8B11, 20B3, 14A2 (14A2-1 및 14A2-2), 및 20C1의 V_H 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 17, 28, 37, 48, 57, 65, 73, 84, 및 93에 제시된다. 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1의 V_L 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 18, 29, 30, 38, 49, 50, 58, 66, 74, 85, 86, 및 94에 제시된다.

[0198] 따라서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 17, 28, 37, 48, 57, 65, 73, 84, 및 93으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.

[0199] 또한 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 18, 29, 30, 38, 49, 50, 58, 66, 74, 85, 86, 및 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 제공된다.

[0200] 서열식별번호: 17 및 18; 28 및 29; 28 및 30; 37 및 38; 48 및 49; 48 및 50; 57 및 58; 65 및 66; 73 및 74; 84 및 85; 84 및 86; 93 및 94를 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 부분이 본원에 제공된다.

[0201] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1의 중쇄 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 3F4, 14B6 (14B6-1 및 14B6-2), 23H3, 6E1 (6E1-1 및 6E1-2), 18E9, 8B11, 20B3, 14A2 (14A2-1 및 14A2-2), 및 20C1의 V_H CDR1의 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 11, 19, 31, 39, 51, 59, 67, 75, 및 87에 제시된다. 3F4, 14B6 (14B6-1 및 14B6-2), 23H3, 6E1 (6E1-1 및 6E1-2), 18E9, 8B11, 20B3, 14A2 (14A2-1 및 14A2-2), 및 20C1의 V_H CDR2의 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 12, 20, 32, 40, 52, 60, 68, 76, 및 88에 제시된다. 3F4, 14B6 (14B6-1 및 14B6-2), 23H3, 6E1 (6E1-1 및 6E1-2), 18E9, 8B11, 20B3, 14A2 (14A2-1 및 14A2-2), 및 20C1의 V_H CDR3의 아미노산 서열은 서열식별번호: 13, 21, 33, 41, 53, 61, 69, 77, 및 89에 제시된다. 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1의 V_L CDR1의 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 14, 22, 25, 34, 42, 45, 54, 62, 70, 78, 81, 및 90에 제시된다. 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1의 V_L CDR2의 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 15, 23, 26, 35, 43, 46, 55, 63, 71, 79, 82, 및 91에 제시된다. 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1의 V_L CDR3의 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 16, 24, 27, 36, 44, 47, 56, 64, 72, 80, 83, 및 92에 제시된다. CDR 영역은 카바트 시스템 (Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication number 91-3242)을 사용하여 밀줄표시된다.

[0202] 이들 항체 각각이 OX40에 결합하고 항원-결합 특이성이 주로 CDR1, 2 및 3 영역에 의해 제공된다는 것을 고려하면, V_H CDR1, 2 및 3 서열 및 V_L CDR1, 2 및 3 서열은 "혼합 및 매칭"되어 (즉, 상이한 항체로부터의 CDR이 혼합 및 매칭될 수 있지만, 각 항체는 V_H CDR1, 2 및 3 및 V_L CDR1, 2 및 3을 함유하여야 함) 다른 항-OX40 결합 항체를 생성할 수 있다. 이러한 "혼합 및 매칭"된 항체의 OX40 결합은 상기 및 실시예에 기재된 결합 검정 (예를 들어, ELISA)을 사용하여 시험될 수 있다. 바람직하게는, V_H CDR 서열이 혼합 및 매칭되는 경우에, 특정한 V_H 서열로부터의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열은 구조적으로 유사한 CDR 서열(들)로 대체된다. 마찬가지로, V_L CDR 서열이 혼합 및 매칭되는 경우에, 특정한 V_L 서열로부터의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열은 바람직하게는, 구조적으로 유사한 CDR 서열(들)로 대체된다. 신규 V_H 및 V_L 서열은 하나 이상의 V_H 및/또는 V_L CDR 영역 서열을 본원에 개시된 모노클로날 항체 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1에 대한 CDR 서열로부터의 구조적으로 유사한 서열로 치환함으로써 생성될 수 있다는 것이 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다. 본원에 개시된 특이적 항체와 등가이거나 그보다 뛰어난 결합 친화도, 생물활성 및/또는 다른 특성을 갖는 "혼합 및 매칭"된 항체는 본 발명의 방법에 사용하기 위해 선택될 수 있다.

- [0203] (a) 서열식별번호: 11, 19, 31, 39, 51, 59, 67, 75, 및 87로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;
- [0204] (b) 서열식별번호: 12, 20, 32, 40, 52, 60, 68, 76, 및 88로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;
- [0205] (c) 서열식별번호: 13, 21, 33, 41, 53, 61, 69, 77, 및 89로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;
- [0206] (d) 서열식별번호: 14, 22, 25, 34, 42, 45, 54, 62, 70, 78, 81, 및 90으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;
- [0207] (e) 서열식별번호: 15, 23, 26, 35, 43, 46, 55, 63, 71, 79, 82, 및 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및
- [0208] (f) 서열식별번호: 16, 24, 27, 36, 44, 47, 56, 64, 72, 80, 83, 및 92로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3
- [0209] 을 포함하는 단리된 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공되며;
- [0210] 여기서 항체는 인간 OX40에 특이적으로 결합한다.
- [0211] 한 실시양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 서열식별번호: 11-13; 19-21; 31-33; 39-41; 51-53; 59-61; 67-69; 74-77; 87-89; 및 87, 317, 및 89를 포함하며;
- [0212] 여기서 항체는 인간 OX40에 특이적으로 결합한다.
- [0213] 또 다른 실시양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역은 각각 서열식별번호: 14-16; 22-24; 25-27; 34-36; 42-44; 45-47; 54-56; 62-64; 70-72; 78-80; 81-83; 및 90-92를 포함하며;
- [0214] 여기서 항체는 인간 OX40에 특이적으로 결합한다.
- [0215] 특정한 실시양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 항체는
- [0216] (a) 각각 서열식별번호: 87, 317, 및 89를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 90-92를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0217] (b) 각각 서열식별번호: 11-13을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 14-16을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0218] (c) 각각 서열식별번호: 19-21을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 22-24를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0219] (d) 각각 서열식별번호: 19-21을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 25-27을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0220] (e) 각각 서열식별번호: 31-33을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 34-36을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0221] (f) 각각 서열식별번호: 39-41을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 42-44를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0222] (g) 각각 서열식별번호: 39-41을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 45-47을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0223] (h) 각각 서열식별번호: 51-53을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 54-56을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0224] (i) 각각 서열식별번호: 59-61을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 62-64를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;

- [0225] (j) 각각 서열식별번호: 67-69를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 70-72를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0226] (k) 각각 서열식별번호: 75-77을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 78-80을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0227] (l) 각각 서열식별번호: 75-77을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 81-83을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; 또는
- [0228] (m) 각각 서열식별번호: 87-89를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 90-92를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열
- [0229] 을 포함하며;
- [0230] 여기서 항체는 인간 OX40에 특이적으로 결합한다.
- [0231] 또 다른 실시양태에서, 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 항체는
- [0232] (a) 각각 서열식별번호: 87, 317, 및 89로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 90-92로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0233] (b) 각각 서열식별번호: 11-13으로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 14-16으로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0234] (c) 각각 서열식별번호: 19-21로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 22-24로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0235] (d) 각각 서열식별번호: 19-21로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 25-27로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0236] (e) 각각 서열식별번호: 31-33으로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 34-36으로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0237] (f) 각각 서열식별번호: 39-41로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 42-44로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0238] (g) 각각 서열식별번호: 39-41로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 45-47로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0239] (h) 각각 서열식별번호: 51-53으로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 54-56으로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0240] (i) 각각 서열식별번호: 59-61로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 62-64로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0241] (j) 각각 서열식별번호: 67-69로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 70-72로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0242] (k) 각각 서열식별번호: 75-77로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 78-80으로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0243] (l) 각각 서열식별번호: 75-77로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 81-83으로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; 또는
- [0244] (m) 각각 서열식별번호: 87-89로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 90-92로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열
- [0245] 을 포함한다.
- [0246] 본원에 기재된 VH 도메인, 또는 그의 하나 이상의 CDR은 중쇄, 예를 들어 전장 중쇄를 형성하기 위해 불변 도메인에 연결될 수 있다. 유사하게, 본원에 기재된 VL 도메인, 또는 그의 하나 이상의 CDR은 경쇄, 예를 들어 전장 경쇄를 형성하기 위해 불변 도메인에 연결될 수 있다. 전장 중쇄 (C-말단 리신 (K) 제외 또는 C-말단 글리신 및 리신 (GK) 제외, 이는 부재할 수 있음) 및 전장 경쇄는 조합되어 전장 항체를 형성한다. N-말단 글루타

민 및 글루타메이트 잔기는 또한 경쇄 및 중쇄 둘 다에서 피로글루타메이트 잔기로 전환될 수 있다.

- [0247] 본원에 기재된 VH 도메인은, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같이 자연 발생이거나 또는 변형된 인간 IgG, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 불변 도메인에 융합될 수 있다. 예를 들어, 중쇄는 서열식별번호: 5에 제시된 인간 IgG1 아미노산 서열에 융합된, 본원에 기재된 임의의 VH 도메인의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0248] 인간 IgG1 불변 도메인은 또한 동종이형 변이체의 것일 수 있다. 예를 들어, IgG1의 동종이형 변이체는 R107K, E189D 및 M191L (상기에서 밑줄표시됨, 서열식별번호: 6에서의 것에 따라 넘버링됨)을 포함한다. 전장 중쇄 영역 내에서, 이들 아미노산 치환은 R214K, E356D 및 M358L로 넘버링된다.
- [0249] 본원에 기재된 VL 도메인은 인간 카파 또는 람다 경쇄의 불변 도메인에 융합될 수 있다. 예를 들어, 경쇄는 서열식별번호: 7에 제시된 인간 IgG1 카파 경쇄 아미노산 서열에 융합된, 본원에 기재된 임의의 VL 도메인의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0250] 특정 실시양태에서, 중쇄 불변 영역은 C-말단에 리신 또는 또 다른 아미노산을 포함하고, 예를 들어 하기 마지막 아미노산을 포함한다: 중쇄의 경우에 LSPGK (서열식별번호: 8). 특정 실시양태에서, 중쇄 불변 영역은 C-말단에 하나 이상의 아미노산이 결여되어 있고, 예를 들어 C-말단 서열 LSPG (서열식별번호: 9) 또는 LSP를 갖는다.
- [0251] 예시적인 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 표 23에 제시되고, 이는 중쇄의 경우에 서열식별번호: 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 124 및 125 및 경쇄의 경우에 서열식별번호: 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 및 122에 상응한다.
- [0252] 표 23에 제시된 중쇄 또는 경쇄 중 임의의 것 (또는 그의 가변 영역), 예를 들어 서열식별번호: 95 및 96; 97 및 98; 99 및 100; 101 및 102; 103 및 104; 105 및 106; 107 및 108; 109 및 110; 111 및 112; 113 및 114; 115 및 116; 117 및 118; 119 및 120; 121 및 122; 123 및 116; 124 및 116; 및 125 및 116과 적어도 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 70% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄가 목적하는 특징, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 것을 갖는 항-인간 OX40 항체를 형성하는데 사용될 수 있다. 예시적인 변이체는, 예를 들어 불변 도메인에서의 동종이형 변이, 및/또는 가변 또는 불변 영역에서의 돌연변이, 예컨대 본원에 개시된 돌연변이를 포함하는 것이다. 표 23에 제시된 중쇄 또는 경쇄 중 임의의 것 (또는 그의 가변 영역)과 최대 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 또는 1개의 아미노산이 상이한 (치환, 부가 또는 결실에 의한) 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄가 목적하는 특징, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 것을 갖는 항-인간 OX40 항체를 형성하는데 사용될 수 있다.
- [0253] 다양한 실시양태에서, 상기 기재된 항체는 하기 기능적 특성 중 1종 이상, 2종 이상, 3종 이상, 4종 이상, 5종 이상, 6종, 또는 모두를 나타낸다:
- [0254] (1) 예를 들어 비아코어에 의해 측정 시, 가용성 인간 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 K_D 로의 결합;
- [0255] (2) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 막 결합된 인간 OX40에의 예를 들어 1 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 1 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0256] (3) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 시노물구스 OX40에의, 예를 들어 막 결합된 시노물구스 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0257] (4) (i) OX40-발현 T 세포에서의 증가된 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산 및/또는 (ii) 증진된 T 세포 증식에 의해 입증된 바와 같은, T 세포 활성화의 유도 또는 증진;
- [0258] (5) 예를 들어 hOX40-293 세포를 사용한 검정에서, FACS에 의해 측정 시 OX40에 대한 OX40 리간드의 결합의, 예를 들어 1 nM 이하의 EC_{50} 으로의 억제;
- [0259] (6) 성숙 인간 OX40의 세포외 부분 (서열식별번호: 2) 상의 에피토프, 예를 들어 영역 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178) 또는 DSYKPGVDCAPCPGHPSPGDNQACKPWINCTLAGK (서열식별번호: 179) 내의 에피토프에의 결합;
- [0260] (7) 인간 OX40에의 결합에 대한 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 18E9, 8B11, 20B3, 및 20C1과의 경쟁;

- [0261] (8) 인간 OX40에의 결합에 대한 6E1-1, 6E1-2, 14A2-1, 및 14A2-2와의 경쟁.
- [0262] 이러한 항체는, 예를 들어 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체를 포함한다.
- [0263] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 성숙 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 아미노산 잔기 46-62에 상응하는, 성숙 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 하기 영역 내의 아미노산 잔기에 결합한다:
- [0264] DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178).
- [0265] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 성숙 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 아미노산 잔기 89-124에 상응하는, 성숙 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 하기 영역 내의 아미노산 잔기에 결합한다:
- [0266] DSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK (서열식별번호: 179).
- [0267] 특정 실시양태에서, 서열 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178)의 모두 또는 일부에 결합하는 본원에 기재된 항-OX40 항체는 서열 SQNTVCRPCGPGFYNDVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 182)의 모두 또는 일부에 결합한다.
- [0268] 다른 실시양태에서, 서열 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178)의 모두 또는 일부에 결합하는 본원에 기재된 항-OX40 항체는 서열 PCKPCTWCNLR (서열식별번호: 183)의 모두 또는 일부에 결합한다.
- [0269] 또 다른 실시양태에서, 서열 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178)의 모두 또는 일부에 결합하는 항-OX40 항체는 추가로 서열 QLCTATQDTVCR (서열식별번호: 184)의 모두 또는 일부에 결합한다.
- [0270] 추가의 실시양태에서, 서열 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178)의 모두 또는 일부에 결합하는 본원에 기재된 항-OX40 항체는 추가로 서열 SQNTVCRPCGPGFYND (서열식별번호: 185)의 모두 또는 일부에 결합한다.
- [0271] 변형된 중쇄 불변 도메인
- [0272] 본원에 기재된 항-OX40 항체의 중쇄 불변 영역은 임의의 이소형, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 것, 또는 그의 조합 및/또는 그의 변형일 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 항체의 특성을 변경하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0273] 본원 및 실시예에서 추가로 논의된 바와 같이, 항-OX40 항체와 비변형된 hIgG1 불변 영역의 가교 (hIgG1 이소형 항체)는 OX40 신호전달을 유도하고, T 세포 활성화를 촉진하고, 구체적으로 T 세포 증식, IFN- γ 분비, 및 IL-2 분비를 촉진한다. 가교는, 예를 들어 CHO-CD3-CD32A 세포 및 인간 1차 CD4 T 세포의 공동-배양을 사용한 검정에서 형질감염된 CHO 세포의 표면 상에서 발현된 인간 CD32A Fc γ 수용체 (Fc γ R)에 대한 결합에 의해 발생할 수 있다. 가교는 또한, 예를 들어 스타필로코쿠스 장독소 B (SEB)-활성화된 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)의 배양물에 가용성 폴리클로날 항-인간 Fc γ 항체를 첨가하는 것에 의해 발생할 수 있다.
- [0274] 변형된 중쇄 불변 영역 (예를 들어, CH1/힌지 영역이 hIgG2 CH1/힌지 영역으로 대체된 IgG1 불변 영역)을 갖는 항-OX40 항체는 완전 IgG1 중쇄 불변 영역을 갖는 항체에 비해 항체의 활성을 변경시키는 능력을 가질 수 있다. 변경될 수 있는 예시적인 활성은 (1) 가교의 존재 또는 부재 하에서의 T 세포 활성화, (2) 가교의 존재 또는 부재 하에서의 T 세포 증식, 및/또는 (3) 가교의 존재 또는 부재 하에서의 시토키인 분비 (예를 들어, IFN- γ , IL-2)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 실시예에 기재된 방법은 변형된 중쇄 불변 영역을 갖는 항-OX40 항체가 이들 변경된 활성을 나타내는지 여부를 결정하는데 사용될 수 있다 (예를 들어 실시예 27 참조). 바람직한 실시양태에서, 이들 변경된 활성은 예를 들어 FACS, SPR을 사용하여 평가될 수 있는 항체의 항원-결합 특성에 현저하게 영향을 미치지 않는다.
- [0275] 따라서, 비-IgG2 힌지를 갖는 항-OX40 항체를 제공하고, 비-IgG2 힌지를 IgG2 힌지로 대체하는 것을 포함하는, 항-OX40 항체의 활성을 변경시키는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 IgG2 이소형의 힌지 ("IgG2 힌지"), 및 CH1, CH2 및 CH3 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 IgG2 힌지, 및 CH1, CH2 및 CH3 도메인을 포함하고, 여기서 CH1, CH2 및 CH3 도메인 중 적어도 하나는 IgG2 이소형의 것이 아니다. IgG2 힌지는 야생형 IgG2 힌지, 예를 들어 야생형 인간 IgG2 힌지 (예를 들어, ERKCCVECPPCAPPVAG; 서열식별번호: 208) 또는 그의 변이체일 수 있으나, 단 IgG2 힌지는 비-IgG2 힌지를 포함하는 동일한 항체에 비해 변경된 활성을 항체에 부여하는 능력을 보유한다. 특정 실시양태에서, IgG2 힌지 변이체는 야생형 IgG2 힌지의 것과 유사한 강성 또는 강직을 보유한다. 힌지의 강성은 힌지를 포함하는 항체의 회전 반경을 측정 또는 비교하는, 예를 들어 컴퓨터 모델링, 전자 현미경검사, 분광분석법, 예컨대 핵 자기 공명 (NMR), X선 결정학 (B-인자), 또는 침강 속도 분석용 초원심분리 (AUC)에 의해 결정될 수 있다. 힌지를 포함하는 항체가 이전 문장에 기재된 시험 중 하나로부터 수득한 값이, 상이한 힌지, 예를 들어 IgG1 힌지를 갖는

동일한 항체의 값과 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 또는 100% 미만으로 상이한 값을 갖는 경우에, 힌지는 또 다른 힌지와 유사한 또는 그보다 높은 강성을 가질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 시험으로부터 이들 시험의 결과를 해석함으로써 힌지가 또 다른 힌지의 것과 적어도 유사한 강성을 갖는지 여부를 결정할 수 있을 것이다. 예시적인 인간 IgG2 힌지 변이체는 4개의 시스테인 잔기 (즉, C219, C220, C226 및 C229) 중 하나 이상의 치환을 포함하는 IgG2 힌지이다. 시스테인은 세린으로 대체될 수 있다. 예시적인 IgG2 힌지는 C219S 돌연변이를 포함하는 인간 IgG2 힌지 (예를 들어, ERKSCVEPCPPCPAPPVAG; 서열식별번호: 209)이다. 사용될 수 있는 다른 IgG2 힌지 변이체는 C220, C226 및/또는 C229 치환, 예를 들어 C220S, C226S 또는 C229S 돌연변이 (이는 C219S 돌연변이와 조합될 수 있음)를 포함하는 인간 IgG2 힌지를 포함한다. IgG2 힌지는 또한 힌지의 일부가 또 다른 이소형의 것인 IgG2 힌지일 수 있고 (즉, 키메라 힌지), 단 키메라 힌지의 강성은 야생형 IgG2 힌지의 것과 적어도 유사하다. 예를 들어, IgG2 힌지는 하부 힌지 (표 2에 정의된 바와 같음)가 IgG1 이소형의 것이고, 예를 들어 야생형 IgG1 하부 힌지인 IgG2 힌지일 수 있다. IgG2 힌지에 사용될 수 있는 추가의 IgG2 힌지 돌연변이는 SE (S267E), SELF (S267E/L328F), SDIE (S239D/I332E), SEFF 및 GASDALIE (G236A/S239D/A330L/I332E) 돌연변이를 포함한다.

[0276] "하이브리드" 또는 "키메라" 힌지는 힌지의 연속 아미노산의 절반 초과가 특정 이소형으로부터의 것인 경우에, 그러한 이소형의 것으로 지칭된다. 예를 들어, IgG2의 상부 및 중간 힌지, 및 IgG1의 하부 힌지를 갖는 힌지는 IgG2 힌지인 것으로 간주된다.

[0277] 특정 실시양태에서, 항-0X40 항체는 하기 서열

ERKCCVEPCPPCPAPPVAG (SEQ ID NO: 208);
 ERKSCVEPCPPCPAPPVAG (SEQ ID NO: 209);
 ERKCSVEPCPPCPAPPVAG (SEQ ID NO: 210);
 ERKXCVEPCPPCPAPPVAG (SEQ ID NO: 211);
 ERKCXVEPCPPCPAPPVAG (SEQ ID NO: 212);
 ERKCCVEPCPPCPAPPVAGX (SEQ ID NO: 213);
 ERKSCVEPCPPCPAPPVAGX (SEQ ID NO: 214);
 ERKCSVEPCPPCPAPPVAGX (SEQ ID NO: 215);
 ERKXCVEPCPPCPAPPVAGX (SEQ ID NO: 216);
 ERKCXVEPCPPCPAPPVAGX (SEQ ID NO: 217);
 ERKCCVEPCPPCPAPPELLGG (SEQ ID NO: 218);
 ERKSCVEPCPPCPAPPELLGG (SEQ ID NO: 219);
 ERKCCSVEPCPPCPAPPELLGG (SEQ ID NO: 220);
 ERKXCVEPCPPCPAPPELLGG (SEQ ID NO: 221);
 ERKCXVEPCPPCPAPPELLGG (SEQ ID NO: 222);
 ERKCCVEPCPPCPAPPELLG (SEQ ID NO: 223);
 ERKSCVEPCPPCPAPPELLG (SEQ ID NO: 224);
 ERKCCSVEPCPPCPAPPELLG (SEQ ID NO: 225);
 ERKXCVEPCPPCPAPPELLG (SEQ ID NO: 226);
 ERKCXVEPCPPCPAPPELLG (SEQ ID NO: 227);
 ERKCCVEPCPPCPAP (SEQ ID NO: 228);
 ERKSCVEPCPPCPAP (SEQ ID NO: 229);
 ERKCSVEPCPPCPAP (SEQ ID NO: 230);
 ERKXCVEPCPPCPAP (SEQ ID NO: 231); 또는
 ERKCXVEPCPPCPAP (SEQ ID NO: 232)

[0278]

(여기서 X는 시스테인을 제외한 임의의 아미노산임)

[0279]

[0280] 중 하나, 또는 1-5, 1-3, 1-2 또는 1개의 아미노산이 아미노산 잔기 CVE와 CPP 사이에 삽입된 임의의 상기 서열을 포함하는, IgG2 힌지를 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, THT 또는 GGG가 삽입된다. 특정 실시양태에서, 1, 1-2, 또는 1-3개의 아미노산이 힌지와 CH2 도메인 사이에 삽입된다. 예를 들어, 글리신이 힌지와 CH2 도메인 사이에 삽입될 수 있다.

[0281] 특정 실시양태에서, 힌지는 서열식별번호: 208, 209, 210, 211, 또는 212를 포함하며, 여기서 1, 2, 3개 또는 모든 4개의 아미노산 P233, V234, A235 및 G237 (C-말단 4개의 아미노산 "PVAG" (서열식별번호: 233)에

상응함)은 결실되거나 또는 또 다른 아미노산, 예를 들어 IgG1 힌지의 C-말단의 아미노산 (ELLG (서열식별번호: 234) 또는 ELLGG (서열식별번호: 235))으로 치환된다. 특정 실시양태에서, 힌지는 서열식별번호: 208, 209, 210, 211, 또는 212를 포함하며, 여기서 V234, A235 및 G237은 결실되거나 또는 또 다른 아미노산으로 치환된다. 특정 실시양태에서, 힌지는 서열식별번호: 208, 209, 210, 211, 또는 212를 포함하며, 여기서 A235 및 G237은 결실되거나 또는 또 다른 아미노산으로 치환된다. 특정 실시양태에서, 힌지는 서열식별번호: 208, 209, 210, 211, 또는 212를 포함하며, 여기서 G237은 결실되거나 또는 또 다른 아미노산으로 치환된다. 특정 실시양태에서, 힌지는 서열식별번호: 447, 448, 449, 450, 또는 451을 포함하며, 여기서 V234 및 A235는 결실되거나 또는 또 다른 아미노산으로 치환된다. 예를 들어 상기 제시된 하이브리드 힌지를 수득하기 위해 IgG2 내의 PVAG (서열식별번호: 233)를 IgG1 힌지의 상응하는 아미노산, 즉 ELLG (서열식별번호: 234) 또는 ELLGG (서열식별번호: 235)로 치환하는 것은, IgG2 힌지의 이점 및 IgG1 힌지의 이펙터 기능을 갖는 힌지를 제공한다.

[0282] 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 상기 제시된 서열 중 하나, 예를 들어 서열식별번호: 208-232 중 어느 하나로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지고, 특정 실시양태에서 추가의 힌지 아미노산 잔기를 포함하지 않는 힌지를 포함한다.

[0283] 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 IgG1 또는 IgG2 이소형의 야생형 CH1 도메인인 CH1 도메인 (각각 "IgG1 CH1 도메인" 또는 "IgG2 CH1 도메인")을 포함한다. 이소형 IgG3 및 IgG4의 CH1 도메인 (각각 "IgG3 CH1 도메인" 및 "IgG4 CH1 도메인")이 또한 사용될 수 있다. CH1 도메인은 또한, 야생형 CH1 도메인의 변이체, 예를 들어 야생형 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH1 도메인의 변이체일 수 있다. CH1 도메인의 예시적인 변이체는 A114C 및 T173C 및/또는 C131, 예를 들어, C131S를 포함한다.

[0284] 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 야생형 CH2 도메인인 CH2 도메인 (각각 "IgG1 CH2 도메인", "IgG2 CH2 도메인", "IgG3 CH2 도메인" 또는 "IgG4 CH2 도메인")을 포함한다. CH2 도메인은 또한, 야생형 CH2 도메인의 변이체, 예를 들어 야생형 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH2 도메인의 변이체일 수 있다. CH2 도메인의 예시적인 변이체는 항체의 Fc 영역의 생물학적 활성, 예컨대 ADCC 또는 CDC를 조정하거나 또는 항체의 반감기 또는 그의 안정성을 조정한 변이체를 포함한다. 한 실시양태에서, CH2 도메인은 A330S 및 P331S 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 CH2 도메인이며, 여기서 CH2 도메인은 돌연변이를 갖지 않는 동일한 CH2 돌연변이에 비해 감소된 이펙터 기능을 갖는다. 다른 돌연변이가 본원의 다른 곳에 추가로 제시된다.

[0285] 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 야생형 CH3 도메인인 CH3 도메인 (각각 "IgG1 CH3 도메인", "IgG2 CH3 도메인", "IgG3 CH3 도메인" 또는 "IgG4 CH3 도메인")을 포함한다. CH3 도메인은 또한, 야생형 CH3 도메인의 변이체, 예를 들어 야생형 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 CH3 도메인의 변이체일 수 있다. CH3 도메인의 예시적인 변이체는 항체의 Fc 영역의 생물학적 활성, 예컨대 ADCC 또는 CDC를 조정하거나 또는 항체의 반감기 또는 그의 안정성을 조정한 변이체를 포함한다.

[0286] 일반적으로, CH1, 힌지, CH2 또는 CH3 도메인의 변이체는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과와 돌연변이, 및/또는 최대 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 돌연변이, 또는 1-10 또는 1-5개의 돌연변이를 포함할 수 있거나, 또는 상응하는 야생형 도메인 (각각 CH1, 힌지, CH2, 또는 CH3 도메인)의 것과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 단 특정 변이체를 포함하는 중쇄 불변 영역은 필수 생물학적 활성을 보유한다.

[0287] 표 3은 인간 CH1, 힌지, CH2 및/또는 CH3 도메인을 포함하는 예시적인 인간 중쇄 불변 영역을 제시하며, 여기서 각각의 도메인은 야생형 도메인, 또는 중쇄 불변 영역에 목적하는 생물학적 활성을 제공하는 그의 변이체이다. 표 3에서 비어있는 셀은 도메인이 존재하거나 또는 존재하지 않고, 존재하는 경우에는 임의의 이소형, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 것일 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 표 3 내의 중쇄 불변 영역 1을 포함하는 항체는 적어도 IgG2 힌지를 포함하고, 또한 CH1, CH2 및/또는 CH3 도메인을 포함할 수 있으며, 존재하는 경우에 CH1, CH2 및/또는 CH3 도메인은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 것인 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체이다. 표 3의 이해를 위한 또 다른 예로서, 중쇄 불변 영역 8을 포함하는 항체는 IgG1 CH1 도메인, 및 IgG2 힌지, IgG1 CH2 도메인을 포함하고, 또한 CH3 도메인을 포함할 수 있거나 또는 포함하지 않을 수 있으며, 존재하는 경우에 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 것일 수 있는 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체이다.

[0288] 표 3. 인간 중쇄 불변 영역의 예시적인 구성

MHCCR*	CH1	힌지	CH2	CH3
1		IgG2		
2	IgG1	IgG2		
3	IgG2	IgG2		
4		IgG2	IgG1	
5		IgG2	IgG2	
6		IgG2		IgG1
7		IgG2		IgG2
8	IgG1	IgG2	IgG1	
9	IgG1	IgG2	IgG2	
10	IgG2	IgG2	IgG1	
11	IgG2	IgG2	IgG2	
12	IgG1	IgG2		IgG1
13	IgG1	IgG2		IgG2
14	IgG2	IgG2		IgG1
15	IgG2	IgG2		IgG2
16		IgG2	IgG1	IgG1
17		IgG2	IgG1	IgG2
18		IgG2	IgG2	IgG1
19		IgG2	IgG2	IgG2
20	IgG1	IgG2	IgG1	IgG1
21	IgG1	IgG2	IgG1	IgG2
22	IgG1	IgG2	IgG2	IgG1
23	IgG1	IgG2	IgG2	IgG2
24	IgG2	IgG2	IgG1	IgG1
25	IgG2	IgG2	IgG1	IgG2
26	IgG2	IgG2	IgG2	IgG1
27	IgG2	IgG2	IgG2	IgG2

[0289]

[0290]

* 변형된 중쇄 불변 영역

[0291]

특정 실시양태에서, 항-0X40 항체는 표 3에 제시된 중쇄 불변 영역을 포함하고, 특정 중쇄 불변 영역을 포함하지 않는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체에 비해 변경된 활성을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 표 3 또는 4에 제시된 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체는 IgG2 힌지 또는 동일한 IgG2 힌지를 포함하지 않는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체에 비해 변경된 활성을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 표 3 또는 4에 제시된 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체는 비-IgG2 힌지를 포함하고, 예를 들어 IgG1, IgG3 또는 IgG4 힌지를 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체에 비해 변경된 활성을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 표 3 또는 4에 제시된 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체는 동일한 CH1, 힌지, CH2 또는 CH3 도메인 중 1개 이상을 포함하지 않는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체에 비해 변경된 활성을 가질 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 표 3 또는 4에 제시된 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체는 특정 이소형의 IgG2 힌지 및 CH1, CH2 및 /또는 CH3 도메인을 포함하지 않는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체에 비해 변경된 활성을 가질 수 있다. 예를 들어, 표 3에 제시된 중쇄 불변 영역 22를 포함하는 항체는 (i) IgG2 힌지를 포함하지 않고, 예를

들어 비-IgG2 힌지 (예를 들어, IgG1, IgG3 또는 IgG4 힌지)를 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체; (ii) IgG2 힌지 및 IgG1 CH1을 포함하지 않고, 예를 들어 비-IgG2 힌지 및/또는 비-IgG1 CH1을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체; (iii) IgG2 힌지 및 IgG2 CH2를 포함하지 않고, 예를 들어 비-IgG2 힌지 및/또는 비-IgG2 CH2를 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체; (iv) IgG2 힌지 및 IgG1 CH3을 포함하지 않고, 예를 들어 비-IgG2 힌지 및/또는 비-IgG1 CH3을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체; (v) IgG2 힌지, IgG1 CH1 및 IgG2 CH2를 포함하지 않고, 예를 들어 비-IgG2 힌지 및/또는 비-IgG1 CH1 및/또는 비-IgG2 CH2를 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체; (vi) IgG2 힌지, IgG1 CH1 및 IgG1 CH3을 포함하지 않고, 예를 들어 비-IgG2 힌지 및/또는 비-IgG1 CH1 및/또는 비-IgG1 CH3을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체; (vii) IgG2 힌지, IgG2 CH2 및 IgG1 CH3을 포함하지 않고, 예를 들어 비-IgG2 힌지 및/또는 비-IgG1 CH3을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체; (viii) 또는 IgG2 힌지, IgG1 CH1, IgG2 CH2 및 IgG1 CH3을 포함하지 않고, 예를 들어 비-IgG2 힌지 및/또는 비-IgG1 CH1 및/또는 비-IgG2 CH2 및/또는 비-IgG1 CH3을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는 동일한 항체에 비해 변경된 활성을 가질 수 있다.

[0292] 항-OX40 가변 영역, 예를 들어 본원에 기재된 가변 영역에 연결될 수 있는 예시적인 변형된 중쇄 불변 영역이 표 4에 제공되고, 이는 각각의 도메인의 아이덴티티를 제시한다.

[0293] 표 4: 예시적인 변형된 중쇄 불변 영역

변형된 중쇄 불변 영역	CH1	헨지	CH2	CH3	전체 MHCCR의 SEQ ID NO
IgG1-IgG2- IgG1f	IgG1 야생형 SEQ ID NO: 202	IgG2/IgG1 SEQ ID NO:240	IgG1 야생형 SEQ ID NO:204	IgG1 야생형 SEQ ID NO:204	SEQ ID NO:244
IgG1-IgG2- IgG1f2	IgG1 야생형 SEQ ID NO:202	IgG2 야생형 SEQ ID NO:238	IgG1 야생형 SEQ ID NO:204	IgG1 야생형 SEQ ID NO:206	SEQ ID NO:245
IgG1- IgG2CS- IgG1f	IgG1 야생형 SEQ ID NO:202	IgG2C219S/IgG1 SEQ ID NO:241	IgG1 야생형 SEQ ID NO:204	IgG1 야생형 SEQ ID NO:206	SEQ ID NO:246
IgG1- IgG2CS- IgG1f2	IgG1 야생형 SEQ ID NO:202	IgG2 C219S SEQ ID NO:239	IgG1 야생형 SEQ ID NO:204	IgG1 야생형 SEQ ID NO:206	SEQ ID NO:247
IgG2-IgG1f	IgG2 야생형 SEQ ID NO:203	IgG2/IgG1 SEQ ID NO:240	IgG1 야생형 SEQ ID NO:204	IgG1 야생형 SEQ ID NO:206	SEQ ID NO:248
IgG2-IgG1f2	IgG2 야생형 SEQ ID NO:203	IgG2 야생형 SEQ ID NO:238	IgG1 야생형 SEQ ID NO:204	IgG1 야생형 SEQ ID NO:206	SEQ ID NO:249
IgG2CS- IgG1f	IgG2 야생형 SEQ ID NO:203	IgG2C219S/IgG1 SEQ ID NO:241	IgG1 야생형 SEQ ID NO:204	IgG1 야생형 SEQ ID NO:206	SEQ ID NO:250
IgG2CS- IgG1f2	IgG2 야생형 SEQ ID NO:203	IgG2 C219S SEQ ID NO:239	IgG1 야생형 SEQ ID NO:204	IgG1 야생형 SEQ ID NO:206	SEQ ID NO:251
IgG1-IgG2- IgG1.1f	IgG1 야생형 SEQ ID NO:202	IgG2 야생형 SEQ ID NO:238	IgG1 A330S/P331S SEQ ID NO:243	IgG1 야생형 SEQ ID NO:206	SEQ ID NO: 252
IgG1- IgG2CS-	IgG1 야생형 SEQ ID	IgG2 C219S SEQ ID NO:239	IgG1 A330S/P331S	IgG1 야생형 SEQ ID	SEQ ID NO: 253

[0294]

IgG1.1f	NO:202		SEQ ID NO:243	NO:206	
IgG2-IgG1.1f	IgG2 야생형 SEQ ID NO:203	IgG2 야생형 SEQ ID NO:238	IgG1 A330S/P331S SEQ ID NO:243	IgG1 야생형 SEQ ID NO:206	SEQ ID NO:254
IgG2CS- IgG1.1f	IgG2 야생형 SEQ ID NO:203	IgG2 C219S SEQ ID NO:239	IgG1 A330S/P331S SEQ ID NO:243	IgG1 야생형 SEQ ID NO:206	SEQ ID NO: 255

[0295]

[0296] 추가의 예시적인 변형된 중쇄 불변 영역이 표 5에 제공된다.

[0297] 표 5.

구축물	불변 영역의	설명
	SEQ ID NO	
IgG1f	256	야생형 IgG1f
IgG1.1f	257	표준 불활성 IgG1.1f
IgG2.3	258	IgG2 A-형태 (C219S)
IgG2.5	259	IgG2 B-형태 (C131S)
IgG2.3G1-KH	260	IgG2.3의 CH1, 상부 힌지 및 하부 힌지/상부 CH2, 그 외 모두 IgG1f
IgG2.5G1-KH	261	IgG2.5의 CH1, 상부 힌지 및 하부 힌지/상부 CH2, 그 외 모두 IgG1f
IgG2.3G1-AY	262	IgG2.3의 CH1 및 상부 힌지, 그 외 모두 IgG1f
IgG2.5G1-AY	263	IgG2.5의 CH1 및 상부 힌지, 그 외 모두 IgG1f
IgG2.3G1.1f-KH	264	IgG2.3의 CH1, 상부 힌지 및 하부 힌지/상부 CH2, 그 외 모두 IgG1.1f
IgG2.5G1.1f-KH	265	IgG2.5의 CH1, 상부 힌지 및 하부 힌지/상부 CH2, 그 외 모두 IgG1.1f
IgG2.5G1-V27	266	IgG2-B-형태 변이체
IgG2.3G1-V27	297	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - S267E

[0298]

[0299] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호: 238, 239, 240, 241, 및 208-232 중 어느 하나를 포함하는 IgG2 힌지 또는 그의 변이체, 예컨대 (i) 서열식별번호: 238, 239, 240, 241, 및 208-232 중 어느 하나와 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이한 아미노산 서열; (ii) 서열식별번호: 238, 239, 240, 241, 및 208-232 중 어느 하나와 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이한 아미노산 서열; (iii) 서열식별번호: 238, 239, 240, 241, 및 208-232 중 어느 하나와 1-5, 1-3, 1-2, 2-5 또는 3-5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이한 아미노산 서열 및/또는 (iv) 서열식별번호: 238, 239, 240, 241, 및 208-232 중 어느 하나와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 IgG2 힌지를 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하며, 여기서 (i)-(iv) 중 임의의 것에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있고; 여기서 변형된 중쇄 불변 영역은 또 다른 중쇄 불변 영역, 예를 들어 비-IgG2 힌지를 포함하는 중쇄 불변 영역에 비해 또는 비-IgG2 힌지를 포함하는 동일한 변형된 중쇄 불변 영역에 비해 변경된 활성을 항-OX40 항체에게 제공한다.

[0300] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호: 202를 포함하는 IgG1 CH1 도메인, 또는 서열식별번호: 203을 포함하는 IgG2 CH1 도메인, 또는 서열식별번호: 202 또는 203의 변이체를 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하고, 변이체는 (i) 서열식별번호: 202 또는 203과 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (ii) 서열식별번호: 202 또는 203과 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환, 부가 또는

결실에서 상이하고/거나; (iii) 서열식별번호: 202 또는 203과 1-5, 1-3, 1-2, 2-5 또는 3-5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나 (iv) 서열식별번호: 202 또는 203과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 (i)-(iv) 중 임의의 것에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있고; 여기서 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하는 항-OX40 항체는 또 다른 중쇄 불변 영역, 예를 들어 비-IgG2 힌지를 포함하는 중쇄 불변 영역을 갖는 항-OX40 항체의 것에 비해 또는 비-IgG2 힌지를 포함하는 동일한 변형된 중쇄 불변 영역에 비해 변경된 활성을 가질 수 있다.

[0301] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호: 204 또는 298, 또는 서열식별번호: 204 또는 298의 변이체를 포함하는 IgG1 CH2 도메인을 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하고, 변이체는 (i) 서열식별번호: 204 또는 298과 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (ii) 서열식별번호: 204 또는 298과 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (iii) 서열식별번호: 204 또는 298과 1-5, 1-3, 1-2, 2-5 또는 3-5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나 (iv) 서열식별번호: 204 또는 298과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 (i)-(iv) 중 임의의 것에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있고; 여기서 변형된 중쇄 불변 영역은 또 다른 중쇄 불변 영역, 예를 들어 비-IgG2 힌지를 포함하는 중쇄 불변 영역의 것에 비해 또는 비-IgG2 힌지를 포함하는 동일한 변형된 중쇄 불변 영역에 비해 변경된 활성을 항-OX40 항체에게 제공할 수 있다.

[0302] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호: 206, 또는 서열식별번호: 206의 변이체를 포함하는 IgG1 CH3 도메인을 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하고, 변이체는 (i) 서열식별번호: 206과 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (ii) 서열식별번호: 206과 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (iii) 서열식별번호: 206과 1-5, 1-3, 1-2, 2-5 또는 3-5개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나 (iv) 서열식별번호: 206과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 (i)-(iv) 중 임의의 것에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있고; 여기서 변형된 중쇄 불변 영역은 또 다른 중쇄 불변 영역, 예를 들어 비-IgG2 힌지를 포함하는 중쇄 불변 영역의 것에 비해 또는 비-IgG2 힌지를 포함하는 동일한 변형된 중쇄 불변 영역에 비해 변경된 활성을 제공할 수 있다.

[0303] 변형된 중쇄 불변 영역은 또한, 상기 기재된 CH1, 힌지, CH2 및 CH3 도메인의 조합을 포함할 수 있다.

[0304] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호: 244-281 중 어느 하나, 또는 서열식별번호: 244-281 중 어느 하나의 변이체를 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함하고, 변이체는 (i) 서열식별번호: 244-281 중 어느 하나와 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (ii) 서열식별번호: 244-281 중 어느 하나와 최대 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나; (iii) 서열식별번호: 244-281 중 어느 하나와 1-5, 1-3, 1-2, 2-5, 3-5, 1-10, 또는 5-10개의 아미노산 치환, 부가 또는 결실에서 상이하고/거나 (iv) 서열식별번호: 244-281 중 어느 하나와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 (i)-(iv) 중 임의의 것에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비-보존적 아미노산 치환일 수 있고; 여기서 변형된 중쇄 불변 영역은 또 다른 중쇄 불변 영역, 예를 들어 비-IgG2 힌지를 포함하는 중쇄 불변 영역의 것에 비해 또는 비-IgG2 힌지를 포함하는 동일한 변형된 중쇄 불변 영역에 비해 변경된 활성을 제공할 수 있다.

[0305] 변형된 중쇄 불변 영역은 (i) 야생형 중쇄 불변 영역과 유사하거나, 그에 비해 감소 또는 증가된 이펙터 기능 (예를 들어, FcγR에의 결합) 및/또는 (ii) 야생형 중쇄 불변 영역과 유사하거나, 그에 비해 감소 또는 증가된 반감기 (또는 FcRn 수용체에의 결합)를 가질 수 있다.

[0306] III. 특정한 배선 서열을 갖는 항체

[0307] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 특정한 배선 중쇄 이뮤노글로불린 유전자로부터의 중쇄 가변 영역 및/또는 특정한 배선 경쇄 이뮤노글로불린 유전자로부터의 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0308] 본 개시내용의 실시예에 논의된 바와 같이, 인간 배선 VH 1-08 유전자, VH 6-6 유전자, VH 5-51 유전자, VH 3-9 유전자, VH DP44 유전자, VH 3-30.3 유전자, VH 3-10 유전자, 및/또는 VH 3-13 유전자의 생성물이거나 그로부터 유래된 중쇄 가변 영역을 포함하는 OX40에 특이적인 인간 항체가 제조된 바 있다. 따라서, VH 1-08 유전자,

VH 6-6 유전자, VH 5-51 유전자, VH 3-9 유전자, VH DP44 유전자, VH 3-30.3 유전자, VH 3-10 유전자, 및 VH 3-13 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 인간 VH 배선 유전자의 생성물이거나 그로부터 유래된 중쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 OX40에 특이적인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 부분이 본원에 제공된다.

[0309] 인간 배선 VK L5 유전자, VK L6 유전자, VK L15 유전자, VK A27 유전자, 및/또는 VK 014/04 유전자의 생성물이거나 그로부터 유래된 경쇄 가변 영역을 포함하는 OX40에 특이적인 인간 항체가 제조된 바 있다. 따라서, VK L5 유전자, VK L6 유전자, VK L15 유전자, VK A27 유전자, 및 VK 014/04 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된 인간 VK 배선 유전자의 생성물이거나 그로부터 유래된 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 부분이 본원에 제공된다.

[0310] 본원에 기재된 바람직한 항체는 상기-열거된 인간 배선 VH 유전자 중 하나의 생성물이거나 그로부터 유래된 중쇄 가변 영역을 포함하고, 또한 상기-열거된 인간 배선 VK 유전자 중 하나의 생성물이거나 그로부터 유래된 경쇄 가변 영역을 포함하는 것이다.

[0311] 본원에 사용된 바와 같은 인간 항체는, 항체의 가변 영역이 인간 배선 이뮤노글로불린 유전자를 사용한 시스템으로부터 획득되는 경우에, 특정한 배선 서열의 생성물이거나 "그로부터 유래된" 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 이러한 시스템은 인간 이뮤노글로불린 유전자를 보유하는 트랜스제닉 마우스를 관심 항원으로 면역화하거나, 또는 파지 상에 디스플레이된 인간 이뮤노글로불린 유전자 라이브러리를 관심 항원으로 스크리닝하는 것을 포함한다. 인간 배선 이뮤노글로불린 서열의 생성물이거나 "그로부터 유래된" 인간 항체는 인간 항체의 아미노산 서열을 인간 배선 이뮤노글로불린의 아미노산 서열과 비교하고, 인간 항체의 서열과 서열 면에서 가장 근접한 (즉, 최대 % 동일성) 인간 배선 이뮤노글로불린 서열을 선택함으로써 확인될 수 있다. 특정한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열의 생성물이거나 "그로부터 유래된" 인간 항체는, 예를 들어 자연 발생 체세포 돌연변이 또는 부위-지정 돌연변이의 의도적 도입으로 인해, 배선 서열과 비교 시 아미노산 차이를 함유할 수 있다. 그러나, 선택된 인간 항체는 전형적으로, 인간 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열과 아미노산 서열 면에서 적어도 90% 동일하고, 다른 종의 배선 이뮤노글로불린 아미노산 서열 (예를 들어, 뮤린 배선 서열)과 비교하였을 때 인간 항체를 인간의 것으로 확인시켜 주는 아미노산 잔기를 함유한다. 특정 경우에, 인간 항체는 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열과 아미노산 서열 면에서 적어도 95%, 또는 심지어 적어도 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일할 수 있다. 전형적으로, 특정한 인간 배선 서열로부터 유래된 인간 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열과 10개 이하의 아미노산 차이를 디스플레이할 것이다. 특정 경우에, 인간 항체는 배선 이뮤노글로불린 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열과 5개 이하 또는 심지어 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 차이를 디스플레이할 수 있다.

[0312] IV. 상동 항체

[0313] 본원에 기재된 바람직한 항체의 아미노산 서열과 상동인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항체가 본원에 제공되고, 여기서 항체는 본원에 기재된 항-OX40 항체의 목적하는 기능적 특성을 보유한다.

[0314] 예를 들어, 단리된 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있으며, 여기서:

[0315] (a) 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 318, 17, 28, 37, 48, 57, 65, 73, 84, 및 93으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하거나, 또는 서열식별번호: 318, 17, 28, 37, 48, 57, 65, 73, 84, 및 93으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 또는 1-50개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)를 포함하는 아미노산 서열을 포함하고;

[0316] (b) 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 18, 29, 30, 38, 49, 50, 58, 66, 74, 85, 86, 및 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하거나, 또는 서열식별번호: 18, 29, 30, 38, 49, 50, 58, 66, 74, 85, 86, 및 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 또는 1-50개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)를 포함하는 아미노산 서열을 포함하고;

[0317] (c) 항체는 OX40에 특이적으로 결합하고,

[0318] (d) 항체는 하기 기능적 특성 중 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 모두를 나타낸다:

[0319] (1) 예를 들어 비아코어에 의해 측정 시, 가용성 인간 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내

지 10 nM)의 K_D 로의 결합;

- [0320] (2) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 막 결합된 인간 OX40에의 예를 들어 1 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 1 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0321] (3) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 시노물구스 OX40에의, 예를 들어 막 결합된 시노물구스 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0322] (4) (i) OX40-발현 T 세포에서의 증가된 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산 및/또는 (ii) 증진된 T 세포 증식에 의해 입증된 바와 같은, T 세포 활성화의 유도 또는 증진;
- [0323] (5) 예를 들어 hOX40-293 세포를 사용한 검정에서, FACS에 의해 측정 시 OX40에 대한 OX40 리간드의 결합의, 예를 들어 1 nM 이하의 EC_{50} 으로의 억제;
- [0324] (6) 성숙 인간 OX40의 세포의 부분 (서열식별번호: 2) 상의 에피토프, 예를 들어 영역 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178) 또는 DSYKPGVDCAPCPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK (서열식별번호: 179) 내의 에피토프에의 결합;
- [0325] (7) 인간 OX40에의 결합에 대한 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 18E9, 8B11, 20B3, 및 20C1과의 경쟁;
- [0326] (8) 인간 OX40에의 결합에 대한 6E1-1, 6E1-2, 14A2-1, 및 14A2-2와의 경쟁.
- [0327] 항체는, 예를 들어 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있다.
- [0328] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함할 수 있으며, 여기서:
- [0329] (a) 중쇄는 서열식별번호: 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 124 및 125로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하거나, 또는 서열식별번호: 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 124 및 125로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 또는 1-50개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)를 포함하는 아미노산 서열을 포함하고;
- [0330] (b) 경쇄는 서열식별번호: 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 및 122로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하거나, 또는 서열식별번호: 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 및 122로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 또는 1-50개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)를 포함하는 아미노산 서열을 포함하고;
- [0331] (c) 항체는 OX40에 특이적으로 결합하고,
- [0332] (d) 항체는 하기 기능적 특성 중 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 모두를 나타낸다:
- [0333] (1) 예를 들어 비아코어에 의해 측정 시, 가용성 인간 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 K_D 로의 결합;
- [0334] (2) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 막 결합된 인간 OX40에의 예를 들어 1 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 1 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0335] (3) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 시노물구스 OX40에의, 예를 들어 막 결합된 시노물구스 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0336] (4) (i) OX40-발현 T 세포에서의 증가된 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산 및/또는 (ii) 증진된 T 세포 증식에 의해 입증된 바와 같은, T 세포 활성화의 유도 또는 증진;
- [0337] (5) 예를 들어 hOX40-293 세포를 사용한 검정에서, FACS에 의해 측정 시 OX40에 대한 OX40 리간드의 결합의, 예를 들어 1 nM 이하의 EC_{50} 으로의 억제;
- [0338] (6) 성숙 인간 OX40의 세포의 부분 (서열식별번호: 2) 상의 에피토프, 예를 들어 영역 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178) 또는 DSYKPGVDCAPCPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK (서열식별번호: 179) 내의 에피토프에의 결합;

- [0339] (7) 인간 OX40에의 결합에 대한 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 18E9, 8B11, 20B3, 및 20C1과의 경쟁;
- [0340] (8) 인간 OX40에의 결합에 대한 6E1-1, 6E1-2, 14A2-1, 및 14A2-2와의 경쟁.
- [0341] 또한, 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및/또는 20C1의 상응하는 CDR과 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 또는 1-5개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)에서 상이한 VHCDR1, VHCDR2, VHCDR3, VLCDR1, VLCDR2, 및/또는 VLCDR3을 포함하는 항-OX40 항체가 제공된다. 특정 실시양태에서, 항체는 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및/또는 20C1에서 상응하는 서열에 비해 CDR 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 각각에서 1-5개의 아미노산 변화를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및/또는 20C1 내 CDR에 비해 모든 CDR에 걸쳐 총 1-5개의 아미노산 변화를 포함한다.
- [0342] 3F4, 14B6 (14B6-1 및 14B6-2), 23H3, 6E1 (6E1-1 및 6E1-2), 18E9, 8B11, 20B3, 14A2 (14A2-1 및 14A2-2), 및 20C1의 것과 상동성인 서열, 예를 들어 각각 서열식별번호: 17 및 18; 28 및 29; 28 및 30; 37 및 38; 48 및 49; 48 및 50; 57 및 58; 65 및 66; 73 및 74; 84 및 85; 84 및 86; 93 및 94의 V_H 및 V_L 영역, 또는 각각 서열식별번호: 95 및 96; 97 및 98; 99 및 100; 101 및 102; 103 및 104; 105 및 106; 107 및 108; 109 및 110; 111 및 112; 113 및 114; 115 및 116; 117 및 118; 119 및 120; 121 및 122; 123 및 116; 124 및 116; 및 125 및 116의 중쇄 및 경쇄, 또는 CDR을 갖는 항체는, 서열식별번호: 17, 28, 37, 48, 57, 65, 73, 84, 및 93 및/또는 서열식별번호: 18, 29, 30, 38, 49, 50, 58, 66, 74, 85, 86, 및 94 또는 서열식별번호: 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 124 및 125 및/또는 서열식별번호: 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 및 122를 코딩하는 핵산 분자의 돌연변이유발 (예를 들어, 부위-지정 또는 또는 PCR-매개 돌연변이유발)에 이어, 본원에 기재된 기능적 검정을 사용하여 보유 기능 (즉, 상기 (1) 내지 (7)에 제시된 기능)에 대해 코딩된 변경된 항체를 시험하는 것에 의해 수득될 수 있다.
- [0343] V. 보존적 변형을 갖는 항체
- [0344] 본원에 제공된 항-OX40 항체는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있고, 여기서 이들 CDR 서열 중 하나 이상은 본원에 기재된 항체 (예를 들어, 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1)에 기초하여 명시된 아미노산 서열, 또는 그의 보존적 변형을 포함하고, 여기서 항체는 본원에 기재된 항-OX40 항체의 목적하는 기능적 특성을 보유한다. 따라서, 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있고, 여기서:
- [0345] (a) 중쇄 가변 영역 CDR3 서열은 서열식별번호: 13, 21, 33, 41, 53, 61, 69, 77, 및 89의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함하고;
- [0346] (b) 경쇄 가변 영역 CDR3 서열은 서열식별번호: 16, 24, 27, 36, 44, 47, 56, 64, 72, 80, 83, 및 92의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함하고;
- [0347] (c) 항체는 OX40에 특이적으로 결합하고,
- [0348] (d) 항체는 하기 기능적 특성 중 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 모두를 나타낸다:
- [0349] (1) 예를 들어 비아코어에 의해 측정 시, 가용성 인간 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 K_D 로의 결합;
- [0350] (2) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 막 결합된 인간 OX40에의 예를 들어 1 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 1 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0351] (3) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 시노물구스 OX40에의, 예를 들어 막 결합된 시노물구스 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0352] (4) (i) OX40-발현 T 세포에서의 증가된 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산 및/또는 (ii) 증진된 T 세포 증식에 의해 입

증된 바와 같은, T 세포 활성화의 유도 또는 증진;

- [0353] (5) 예를 들어 hOX40-293 세포를 사용한 검정에서, FACS에 의해 측정 시 OX40에 대한 OX40 리간드의 결합의, 예를 들어 1 nM 이하의 EC_{50} 으로의 억제;
- [0354] (6) 성숙 인간 OX40의 세포의 부분 (서열식별번호: 2) 상의 에피토프, 예를 들어 영역 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178) 또는 DSYKPGVDCAPCPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK (서열식별번호: 179) 내의 에피토프에의 결합;
- [0355] (7) 인간 OX40에의 결합에 대한 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 18E9, 8B11, 20B3, 및 20C1과의 경쟁;
- [0356] (8) 인간 OX40에의 결합에 대한 6E1-1, 6E1-2, 14A2-1, 및 14A2-2와의 경쟁.
- [0357] 바람직한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역 CDR2 서열은 서열식별번호: 12, 20, 32, 40, 52, 60, 68, 76, 88, 및 317의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함하고; 경쇄 가변 영역 CDR2 서열은 서열식별번호: 15, 23, 26, 35, 43, 46, 55, 63, 71, 79, 82, 및 91의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함한다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역 CDR1 서열은 서열식별번호: 11, 19, 31, 39, 51, 59, 67, 75, 및 87의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함하고; 경쇄 가변 영역 CDR1 서열은 서열식별번호: 14, 22, 25, 34, 42, 45, 54, 62, 70, 78, 81, 및 90의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 또는 1-5개의 보존적 아미노산 치환을 포함한다.
- [0358] 다양한 실시양태에서, 항체는 예를 들어 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있다.
- [0359] 보존적 아미노산 치환은 또한, CDR 이외의, 또는 CDR에 더하여, 항체의 여러 부분에서 이루어질 수 있다. 예를 들어, 보존적 아미노산 변형은 프레임워크 영역에서 또는 Fc 영역에서 이루어질 수 있다. 가변 영역 또는 중쇄 또는 경쇄는 본원에 제공된 항-OX40 항체 서열에 비해, 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 또는 1-50개의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 보존적 및 비-보존적 아미노산 변형의 조합을 포함한다.
- [0360] VI. 경쟁 항체 및 동일한 에피토프 결합 항체
- [0361] 또한, OX40에의 결합에 대해 본원에 기재된 항-OX40 항체 (예를 들어, 항체 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1)와 경쟁하는 항체가 본원에 제공된다. 이러한 경쟁 항체는 표준 OX40 결합 검정에서 모노클로날 항체 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1 중 하나 이상의 OX40에 대한 결합을 경쟁적으로 억제하는 그의 능력에 기초하여 확인될 수 있다. 예를 들어, 제조한 인간 OX40 단백질을 플레이트 상에 고정시키고, 다양한 농도의 비표지된 제1 항체를 첨가하고, 플레이트를 세척하고, 표지된 제2 항체를 첨가하고, 세척하고, 결합된 표지의 양을 측정하는, 표준 ELISA 검정 또는 경쟁적 ELISA 검정이 사용될 수 있다. 증가하는 농도의 비표지된 (제1) 항체 ("차단 항체"로도 지칭됨)가 표지된 (제2) 항체의 결합을 억제하는 경우에, 제1 항체는 플레이트 상의 표지에 대한 제2 항체의 결합을 억제한다고 언급되거나, 또는 제2 항체의 결합과 경쟁한다고 언급된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 비아코어® SPR 분석을 사용하여 항체가 경쟁하는 능력을 평가할 수 있다. 본원에 기재된 항-OX40 항체의 OX40에 대한 결합을 억제하는 시험 항체의 능력은 시험 항체가 OX40에의 결합에 대해 항체와 경쟁할 수 있다는 것을 입증한다.
- [0362] 따라서, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 FACS를 사용하여, 세포, 예를 들어 활성화된 T 세포 상의 OX40에 대한 본원에 기재된 항-OX40 항체의 결합을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 억제하는 항-OX40 항체가 본원에 제공된다.
- [0363] 다른 실시양태에서, 관련 기술분야-인식 에피토프 맵핑 기술, 예컨대 하기 기재된 것을 사용하여 측정 시 본원에 기재된 항-OX40 항체 (예를 들어, 항체 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1) 중 하나 이상과 동일한 에피토프에 결합하는 항-OX40 항체가 본원에 제공된다.
- [0364] 관련 기술분야-인식 에피토프 맵핑 기술은, 관심 항체와 유리되었을 때 및 복합체로 결합되었을 때 OX40 내의

불안정성 아마이드 수소의 H-D 교환율의 NMR 결정을 포함하여, 예를 들어 구조적 방법, 예컨대 X선 결정 구조 결정 (예를 들어, WO2005/044853), 분자 모델링 및 핵 자기 공명 (NMR) 분광분석법을 포함한다 (Zinn-Justin et al. Biochemistry 1992;31:11335-47; Zinn-Justin et al. Biochemistry 1993;32,6884-91).

[0365] X선 결정학의 경우에, 결정화는 마이크로배치 (예를 들어 문헌 [Chayen, Structure 1997;5:1269-74]), 행잉-드롭 증기 확산 (예를 들어 문헌 [McPherson, J Biol Chem 1976;251:6300-3]), 시딩 및 투석을 포함하여, 관련 기술분야에서의 임의의 공지된 방법을 사용하여 달성될 수 있다 (예를 들어 문헌 [Giege et al. Acta Crystallogr 1994;D50:339-50; McPherson, Eur J Biochem 1990;189:1-23]). 적어도 약 1 mg/mL 및 바람직하게는 약 10 mg/mL 내지 약 20 mg/mL의 농도를 갖는 단백질 제제를 사용하는 것이 바람직하다. 결정화는 폴리에틸렌 글리콜 1000-20,000 (PEG; 약 1000 내지 약 20,000 Da 범위의 평균 분자량), 바람직하게는 약 5000 내지 약 7000 Da, 보다 바람직하게는 약 6000 Da를 함유하는 침전제 용액 중 약 10% 내지 약 30% (w/v) 범위의 농도에 의해 가장 잘 달성될 수 있다. 또한, 단백질 안정화제, 예를 들어 글리세롤을 약 0.5% 내지 약 20% 범위의 농도로 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 염, 예컨대 염화나트륨, 염화리튬 또는 시트르산나트륨이 또한, 바람직하게는 약 1 mM 내지 약 1000 mM 범위의 농도로 침전제 용액에서 바람직할 수 있다. 침전제는 바람직하게는 약 3.0 내지 약 5.0, 바람직하게는 약 4.0의 pH로 완충된다. 침전제 용액에 유용한 특정 완충제는 달라질 수 있고 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (Scopes, Protein Purification: Principles and Practice, Third ed., (1994) Springer-Verlag, New York). 이러한 완충제는 HEPES, 트리스, MES 및 아세테이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 결정은 2°C, 4°C, 8°C 및 26°C를 포함한 넓은 범위의 온도에서 성장할 수 있다. 항체:항원 결정은 널리-공지된 X선 회절 기술을 사용하여 연구될 수 있고, 컴퓨터 소프트웨어 예컨대 X-PLOR (Yale University, 1992, distributed by Molecular Simulations, Inc.; 예를 들어 문헌 [Blundell & Johnson, Meth. Enzymol. 1985;114 & 115, H. W. Wyckoff et al., eds., Academic Press]; 미국 특허 출원 공개 번호 2004/0014194 참조), 및 BUSTER (Bricogne, Acta Cryst 1993;D49:37-60; Bricogne, Meth Enzymol 1997;276A:361-423; Carter & Sweet, eds.; Roversi et al., Acta Cryst. 2000;D56:1313-23)을 사용하여 정밀화될 수 있다.

[0366] 다른 에피토프 맵핑 방법은 항원 단편 또는 항원의 돌연변이된 변이에 대한 항체의 결합을 모니터링하는 것으로, 항원 서열 내의 아미노산 잔기의 변형으로 인한 결합의 손실은 종종 에피토프 성분의 지표인 것으로 간주된다. 하나의 이러한 방법은, 예를 들어 문헌 [Cunningham and Wells, Science 1989;244:1081-5]에 기재된 바와 같은 알라닌 스캐닝 돌연변이유발이다. 또 다른 적합한 방법은 심층 돌연변이 스캐닝이다 (예를 들어 문헌 [Araya et al., Trends in Biotechnology 2011;29:435-42; Forsyth et al., mAbs 2013;5:523-32] 참조).

[0367] 추가적으로 또는 대안적으로, 입체형태적 불연속적 에피토프의 맵핑을 포함한 에피토프 맵핑을 위한 컴퓨터 조합 방법이 사용될 수 있다.

[0368] 추가적으로 또는 대안적으로, 에피토프 맵핑은 OX40의 단편, 예를 들어 비-변성된 또는 변성된 단편을 포함하는 펩티드에 대한 항체의 결합을 시험하는 것에 의해 달성될 수 있다. OX40 (예를 들어, 인간 OX40)의 서열을 포괄하는 일련의 중첩 펩티드가 합성될 수 있고, 예를 들어 직접 ELISA, 경쟁적 ELISA (여기서, 펩티드는 마이크로타이터 플레이트의 웰에 결합된 OX40에 대한 항체의 결합을 방지하는 그의 능력에 대해 평가됨)에서, 또는 칩 상에서 결합에 대해 스크리닝될 수 있다. 다른 방법은 조합 파지 디스플레이 펩티드 라이브러리로부터 특이적 짧은 펩티드를 (천연 3차원 형태로 또는 변성된 형태로) 친화성 분리하는 관심 항체의 능력에 의존한다. 이어서, 펩티드는 펩티드 라이브러리를 스크리닝하는데 사용된 항체에 의해 인식되는 에피토프의 정의를 위한 리드로서 간주된다.

[0369] 에피토프는 또한, MS-기반 단백질 풋프린팅, 예컨대 수소/중수소 교환 질량 분광측정법 (HDX-MS) 및 단백질의 신속한 광화학적 산화 (FPOP)에 의해 확인될 수 있다. HDX-MS는, 예를 들어 본원의 실시예 및 문헌 [Wei et al., Drug Discovery Today 2014;19:95]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. FPOP는, 예를 들어 문헌 [Hambley et al. (J American Soc Mass Spectrometry 2005;16:2057)]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0370] 본원에 기재된 항-OX40 항체와 결합에 대해 경쟁하는 항체는 관련 기술분야-공지 방법을 사용하여 생산 및 확인될 수 있다. 예를 들어, 마우스를 본원에 기재된 바와 같이 인간 OX40으로 면역화하고, 하이브리도마를 생산하고, 생성된 모노클로날 항체를 상기 기재된 방법을 사용하여 OX40에 대한 결합에 대해 본원에 기재된 항체와 경쟁하는 능력에 대해 스크리닝할 수 있다.

[0371] 본원에 기재된 항-OX40 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체는, 항체가 결합하는 에피토프를 함유하는 OX40의 보다 작은 단편으로 마우스를 면역화하는 것에 의해 생산될 수 있다. 에피토프 또는 에피토프를 포함하는

영역은 상기 기재된 방법을 사용하여 확인될 수 있다. 대안적으로, 문헌 [Jespers et al. (Biotechnology 1994;12:899)]의 방법을 사용하여, 동일한 에피토프를 인식하고 따라서 본원에 기재된 항-OX40 항체와 유사한 특성을 나타내는 항체의 선택을 가이드할 수 있다. 예를 들어, 파지 디스플레이를 사용하여, 먼저 항-OX40 항체의 중쇄를 (바람직하게는 인간) 경쇄의 레퍼토리와 쌍형성시켜 OX40-결합 항체를 선택한 다음, 새로운 경쇄를 (바람직하게는 인간) 중쇄의 레퍼토리와 쌍형성시켜 본원에 기재된 항-OX40 항체와 OX40 상의 동일한 에피토프 또는 에피토프 영역을 인식하는 (바람직하게는 인간) OX40-결합 항체를 선택한다. 대안적으로 본원에 기재된 항체의 변이체는 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 cDNA의 돌연변이유발에 의해 수득될 수 있다.

[0372] 일부 실시양태에서, 실시예의 방법에 의해 결정 시, 성숙 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 아미노산 잔기 46-62에 상응하는 서열 DVVSSKPKCPCTWCNLR (서열식별번호: 178)의 모두 또는 일부에 결합하는 항체가 본원에 제공된다.

[0373] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 실시예의 방법에 의해 결정 시, 서열 SQNTVCRPCGPGFYNDVSSKPKCPCTWCNLR (서열식별번호: 182)의 모두 또는 일부에 결합한다.

[0374] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 실시예의 방법에 의해 결정 시, 서열 PKCPCTWCNLR (서열식별번호: 183)의 모두 또는 일부에 결합한다.

[0375] 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 실시예의 방법에 의해 결정 시, 서열 DVVSSKPKCPCTWCNLR (서열식별번호: 178)의 모두 또는 일부에 결합하고, 추가로 서열 QLCTATQDTVCR (서열식별번호: 184)의 모두 또는 일부에 결합한다.

[0376] 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 실시예의 방법에 의해 결정 시, 서열 SQNTVCRPCGPGFYNDVSSKPKCPCTWCNLR (서열식별번호: 185)의 모두 또는 일부에 결합한다.

[0377] 추가의 실시양태에서, 항-OX40 항체는 실시예의 방법에 의해 결정 시, 성숙 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 아미노산 잔기 89-124에 상응하는 영역 DSYKPGVDCAPCPGPHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK (서열식별번호: 179) 내에 결합한다.

[0378] VII. 조작 및 변형된 항체

[0379] VH 및 VL 영역

[0380] 또한, 변형된 항체를 조작하기 위해 출발 물질로서 본원에 개시된 V_H 및/또는 V_L 서열 중 1개 이상을 갖는 항체를 사용하여 제조될 수 있는 조작 및 변형된 항체가 본원에 제공되며, 변형된 항체는 출발 항체로부터 변경된 특성을 가질 수 있다. 항체는 하나 또는 둘 다의 가변 영역 (즉, V_H 및/또는 V_L) 내, 예를 들어 1개 이상의 CDR 영역 내 및/또는 1개 이상의 프레임워크 영역 내의 1개 이상의 잔기를 변형함으로써 조작될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항체는 예를 들어 항체의 이펙터 기능(들)을 변경시키기 위해 불변 영역(들) 내의 잔기를 변형함으로써 조작될 수 있다.

[0381] 수행될 수 있는 가변 영역 조작의 한 유형은 CDR 그래프팅이다. 항체는 6개의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)에 위치하는 아미노산 잔기를 통해 표적 항원과 우세하게 상호작용한다. 이러한 이유로, CDR 내의 아미노산 서열은 CDR 외부의 서열보다 개별 항체 사이에서 더 다양하다. CDR 서열은 대부분의 항체-항원 상호작용을 담당하기 때문에, 상이한 특성을 갖는 상이한 항체로부터의 프레임워크 서열 상에 그래프팅된, 특정 참조 항체로부터 유래된 CDR 서열을 포함하는 발현 벡터를 구축함으로써, 특정 참조 항체의 특성을 모방하는 재조합 항체를 발현하는 것이 가능하다 (예를 들어, 문헌 [Riechmann, L. et al. (1998) Nature 332:323-327; Jones, P. et al. (1986) Nature 321:522-525; Queen, C. et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:10029-10033]; 미국 특허 번호 5,225,539 (Winter), 및 미국 특허 번호 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 및 6,180,370 (Queen et al.) 참조).

[0382] 따라서, 또 다른 실시양태는 각각 서열식별번호: 11-13; 19-21; 31-33; 39-41; 51-53; 59-61; 67-69; 74-77; 및 87-89로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 각각 서열식별번호: 14-16; 22-24; 25-27; 34-36; 42-44; 45-47; 54-56; 62-64; 70-72; 78-80; 81-83; 및 90-92로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분에 관한 것이다. 따라서, 이러한 항체는 모노클로날 항체 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및

20C1의 V_H 및 V_L CDR 서열을 함유하고, 상이한 프레임워크 서열을 여전히 함유할 수 있다.

- [0383] 이러한 프레임워크 서열은 배선 항체 유전자 서열을 포함하는 공중 DNA 데이터베이스 또는 공개된 참고문헌으로부터 수득될 수 있다. 예를 들어, 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역 유전자에 대한 배선 DNA 서열은 "VBase" 인간 배선 서열 데이터베이스 (인터넷 상 www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase에서 이용가능), 뿐만 아니라 문헌 [Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Tomlinson, I. M., et al. (1992) "The Repertoire of Human Germline V_H Sequences Reveals 약 Fifty Groups of V_H Segments with Different Hypervariable Loops" J. Mol. Biol. 227:776-798; 및 Cox, J. P. L. et al. (1994) "A Directory of Human Germ-line V_H Segments Reveals a Strong Bias in their Usage" Eur. J. Immunol. 24:827-836]에서 찾아볼 수 있고; 이들 각각의 내용은 명확하게 본원에 참조로 포함된다.
- [0384] 본원에 기재된 항체에 사용하기에 바람직한 프레임워크 서열은 본원에 기재된 항체에 의해 사용되는 프레임워크 서열과 구조적으로 유사한 것이다. V_H CDR1, 2 및 3 서열, 및 V_L CDR1, 2 및 3 서열은 프레임워크 서열이 유래되는 배선 이뮤노글로불린 유전자에서 발견되는 것과 동일한 서열을 갖는 프레임워크 영역 상에 그래프팅될 수 있거나, 또는 CDR 서열은 배선 서열과 비교 시 최대 20개의, 바람직하게는 보존적, 아미노산 치환을 함유하는 프레임워크 영역 상에 그래프팅될 수 있다. 예를 들어, 특정 경우에 프레임워크 영역 내의 잔기를 돌연변이시켜 항체의 항원 결합 능력을 유지 또는 증진시키는 것이 유익한 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 및 6,180,370 (Queen et al.) 참조).
- [0385] 본원에 기재된 조작된 항체는, 예를 들어 항체의 특성을 개선시키기 위해 V_H 및/또는 V_L 내의 프레임워크 잔기에 대한 변형이 이루어진 것을 포함한다. 전형적으로 이러한 프레임워크 변형은 항체의 면역원성을 감소시키기 위해 이루어진다. 예를 들어, 하나의 접근법은 1개 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 배선 서열로 "복귀돌연변이"시키는 것이다. 보다 구체적으로, 체세포 돌연변이가 일어난 항체는 항체가 유래된 배선 서열과 상이한 프레임워크 잔기를 함유할 수 있다. 이러한 잔기는 항체 프레임워크 서열을 항체가 유래된 배선 서열과 비교함으로써 확인될 수 있다. 프레임워크 영역 서열을 그의 배선 배위로 되돌리기 위해, 예를 들어 부위-지정 돌연변이 유발 또는 PCR-매개 돌연변이유발에 의해 체세포 돌연변이를 배선 서열로 "복귀돌연변이"시킬 수 있다. 이러한 "복귀돌연변이"된 항체가 또한 포괄되는 것으로 의도된다. 또 다른 유형의 프레임워크 변형은 프레임워크 영역 내의, 또는 심지어 1개 이상의 CDR 영역 내의 1개 이상의 잔기를 돌연변이시켜 T 세포 에피토프를 제거함으로써 항체의 잠재적 면역원성을 감소시키는 것을 수반한다. 이러한 접근법은 또한 "탈면역화"로도 지칭되고, 미국 특허 공개 번호 20030153043 (Carr et al.)에 추가로 상세하게 기재되어 있다.
- [0386] 또 다른 유형의 가변 영역 변형은 관심 항체의 1종 이상의 결합 특성 (예를 들어, 친화도)을 개선시키기 위해 CDR 영역 내의 아미노산 잔기를 돌연변이시키는 것이다. 부위-지정 돌연변이유발 또는 PCR-매개 돌연변이유발을 수행하여 돌연변이(들)을 도입할 수 있고, 항체 결합에 대한 효과 또는 다른 기능적 관심 특성이 본원에 기재되고 실시예에 제공된 바와 같이 시험관내 또는 생체내 검정에서 평가될 수 있다. 바람직하게는, 보존적 변형 (상기 논의된 바와 같음)이 도입된다. 돌연변이는 아미노산 부가, 결실, 또는 바람직하게는 치환일 수 있다. 또한, 전형적으로 CDR 영역 내의 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 잔기가 변경된다.
- [0387] 따라서, 또한 (a) 서열식별번호: 11, 19, 31, 39, 51, 59, 67, 75, 및 87로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 11, 19, 31, 39, 51, 59, 67, 75, 및 87과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1 영역; (b) 서열식별번호: 12, 20, 32, 40, 52, 60, 68, 76, 88, 및 317로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 12, 20, 32, 40, 52, 60, 68, 76, 및 88과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR2 영역; (c) 서열식별번호: 13, 21, 33, 41, 53, 61, 69, 77, 및 89로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 13, 21, 33, 41, 53, 61, 69, 77, 및 89와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR3 영역; (d) 서열식별번호: 14, 22, 25, 34, 42, 45, 54, 62, 70, 78, 81, 및 90으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 14, 22, 25, 34, 42, 45, 54, 62, 70, 78, 81, 및 90과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1 영역; (e) 서열식별번호: 15, 23, 26, 35, 43, 46, 55, 63, 71, 79, 82, 및 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는

서열식별번호: 15, 23, 26, 35, 43, 46, 55, 63, 71, 79, 82, 및 91과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR2 영역; 및 (f) 서열식별번호: 16, 24, 27, 36, 44, 47, 56, 64, 72, 80, 83, 및 92로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 16, 24, 27, 36, 44, 47, 56, 64, 72, 80, 83, 및 92와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR3 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 항-OX40 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.

- [0388] 항체의 CDR에서 메티오닌 잔기는 산화되어, 항체의 효력에서 잠재적인 화학적 분해 및 결과적인 환원을 발생시킬 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 항-OX40 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 CDR에서의 1개 이상의 메티오닌 잔기는 산화성 분해를 겪지 않는 아미노산 잔기로 대체될 수 있다.
- [0389] 유사하게, 탈아미드화 부위가 항체로부터, 특히 CDR에서 제거될 수 있다.
- [0390] 항원 결합 도메인 내의 잠재적 글리코실화 부위는 항원 결합을 방해할 수 있는 글리코실화를 방지하기 위해 바람직하게 제거된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,714,350을 참조한다.
- [0391] 표적화된 항원 결합
- [0392] 다양한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 항원 결합이 유해할 조직 및 환경에서는 항원 결합을 선택적으로 차단하기 위해 변형되지만, 이것이 유익할 경우에는 항원 결합을 허용하기 위해 변형된다. 한 실시양태에서, 항체의 항원 결합 표면에 특이적으로 결합하고 항원 결합을 방해하는 차단 펩티드 "마스크"가 생성되고, 이러한 마스크는 펩티다제 절단가능한 링커에 의해 항체의 각각의 결합 아암에 연결된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 8,518,404 (시토크스(CytomX))를 참조한다. 이러한 구축물은 프로테아제 수준이 비-종양 조직과 비교 시 종양 미세환경에서 매우 증가된 암을 치료하는데 유용하다. 종양 미세환경에서 절단가능한 링커의 선택적 절단은 마스킹/차단 펩티드의 해리를 허용하여, 항원 결합이 원치않는 부작용을 유발할 수 있는 말초 조직에서보다 항원 결합이 종양에서 선택적으로 일어나게 한다.
- [0393] 대안적으로, 관련 실시양태에서, (2가) 항체의 둘 다의 항원 결합 표면에 결합하고 항원 결합을 방해하는 2개의 항원 결합 도메인을 포함하는 2가 결합 화합물 ("마스킹 리간드")이 개발되며, 여기서 2개의 결합 도메인 마스크는, 예를 들어 펩티다제에 의해 절단가능한, 절단가능한 링커에 의해 서로 (그러나 항체는 아님) 연결된다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2010/077643 (테고팜 코포레이션(Tegopharm Corp))을 참조한다. 마스킹 리간드는 항체가 결합하고자 하는 항원을 포함할 수 있거나 또는 그로부터 유래될 수 있거나, 또는 독립적으로 생성될 수 있다. 이러한 마스킹 리간드는 프로테아제 수준이 비-종양 조직과 비교 시 종양 미세환경에서 매우 증가된 암을 치료하는데 유용하다. 종양 미세환경에서 절단가능한 링커의 선택적 절단은 2개의 결합 도메인이 서로 해리되도록 하여, 항체의 항원-결합 표면에 대한 결합력을 감소시킨다. 항체로부터 마스킹 리간드의 해리 발생은 항원 결합이 원치않는 부작용을 유발할 수 있는 말초 조직에서보다 항원 결합이 종양에서 선택적으로 일어나게 한다.
- [0394] Fc 및 변형된 Fc
- [0395] 항원 결합 도메인의 항원에 대한 결합으로부터 발생하는 치료 항체의 활성 (예를 들어 길항제 항체의 경우에 동족 리간드 또는 수용체 단백질의 차단, 또는 효능제 항체의 경우에 유도되는 신호전달)에 더하여, 항체의 Fc 부분은 면역계와 일반적으로 복합적인 방식으로 상호작용하여 임의의 수의 생물학적 효과를 도출한다. 이펙터 기능, 예컨대 이류노글로불린의 Fc 영역은 많은 중요한 항체 기능, 예컨대 항원-의존성 세포성 세포독성 (ADCC), 보체 의존성 세포독성 (CDC), 및 항체-의존성 세포-매개 식세포작용 (ADCP)을 담당하고, 상이한 메카니즘에 의하기는 하지만 표적 세포의 사멸을 발생시킨다. 중쇄 불변 영역의 5종의 주요 부류, 또는 이소형 (IgA, IgG, IgD, IgE, IgM)이 존재하며, 각각은 특이적인 이펙터 기능을 갖는다. 이들 이소형은 하위부류로 추가로 세분될 수 있고, 예를 들어 IgG는 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 공지된 4종의 하위부류로 분리된다. IgG 분자는 항체의 IgG 부류에 특이적인 3종의 부류의 Fc γ 수용체 (Fc γ R), 즉 Fc γ RI, Fc γ RII, 및 Fc γ RIII과 상호작용한다. IgG가 Fc γ R 수용체에 결합하는데 중요한 서열은 CH2 및 CH3 도메인에 위치하는 것으로 보고된 바 있다. 항체의 혈청 반감기는 네오나탈 Fc 수용체 (FcRn)에 결합하는 항체의 능력에 의해 영향을 받는다.
- [0396] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 의도되는 용도에 대해 항체의 생물학적 활성 (존재하는 경우에) 기초하여 선택된, 상이한 Fc 영역을 포함하는 불변 도메인과 조합된 본 발명의 가변 도메인을 포함할 수 있다. 문헌 [Salfeld (2007) Nat. Biotechnol. 25:1369]. 인간 IgG는, 예를 들어 4종의 하위부류, IgG1, IgG2, IgG3, 및

IgG4로 분류될 수 있고, 이들 각각은 Fc γ 수용체 (활성화 수용체 Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA, Fc γ RIIC (CD32); Fc γ RIIIA 및 Fc γ RIIIB (CD16) 및 억제 수용체 Fc γ RIIB) 중 1종 이상에 대한 결합, 및 보체의 제1 성분 (C1q)에 대해 고유한 프로파일을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 인간 IgG1 및 IgG3은 모든 Fc γ 수용체에 결합하고; IgG2는 Fc γ RIIA_{H131}에 결합하고, Fc γ RIIA_{R131} Fc γ RIIIA_{V158}에 보다 낮은 친화도로 결합하고; IgG4는 Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, Fc γ RIIC, 및 Fc γ RIIIA_{V158}에 결합하고; 억제 수용체 Fc γ RIIB는 모든 다른 Fc γ 수용체보다 IgG1, IgG2 및 IgG3에 대해 더 낮은 친화도를 갖는다. 문헌 [Bruhns et al. (2009) Blood 113:3716]. 연구는 Fc γ RI가 IgG2에 결합하지 않고, Fc γ RIIIB가 IgG2 또는 IgG4에 결합하지 않는다는 것을 제시한다. Id. 일반적으로, ADCC 활성과 관련하여, 인간 IgG1 $\geq$ IgG3 $\gg$ IgG4 $\geq$ IgG2이다. 그 결과, 예를 들어, IgG2 또는 IgG4보다 IgG1 불변 도메인이 ADCC를 목적으로 하는 약물에서의 사용을 위해 선택될 수 있고; IgG3은 Fc γ RIIIA-발현 NK 세포, 단핵구, 또는 대식세포의 활성화의 경우에 선택될 수 있고; IgG4는 알레르기 환자를 탈감작시키는데 항체를 사용하고자 하는 경우에 선택될 수 있다. IgG4는 또한 모든 이펙터 기능이 결여된 항체를 목적으로 하는 경우에 선택될 수 있다.

[0397] 따라서, 본원에 기재된 항-OX40 가변 영역은 Fc, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc에 연결 (예를 들어, 공유 연결 또는 융합)될 수 있고, 이는 임의의 동종이형 또는 이소동종이형, 예를 들어, IgG1의 경우에: G1m, G1m1(a), G1m2(x), G1m3(f), G1m17(z); IgG2의 경우에: G2m, G2m23(n); IgG3의 경우에: G3m, G3m21(g1), G3m28(g5), G3m11(b0), G3m5(b1), G3m13(b3), G3m14(b4), G3m10(b5), G3m15(s), G3m16(t), G3m6(c3), G3m24(c5), G3m26(u), G3m27(v)일 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jefferis et al. (2009) mAbs 1:1]을 참조한다. 동종이형의 선택은, 예를 들어 항-약물 항체의 형성을 최소화하기 위해 잠재적 면역원성 우려에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0398] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 가변 영역은 1종 이상의 활성화 Fc 수용체 (Fc γ I/CD64, Fc γ IIa/CD32 또는 Fc γ IIa/CD16)에 결합하여 ADCC를 자극하는 Fc에 연결되고, 이는 T 세포 고갈을 유발할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 가변 영역은 고갈을 유발하는 Fc에 연결된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 가변 영역은 인간 IgG1 또는 IgG3 Fc에 연결되고, 즉 항체는 IgG1 또는 IgG3 이소형이다. 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 고갈 항체이다. 예를 들어, 이들은 종양 미세환경 내에 있는 T_{reg} 세포는 고갈시킬 수 있지만 (이에 따라 항종양 활성이 증진됨), 종양 미세환경 내에 있고 항종양 효과를 매개하는 T_{eff} 세포는 유의하게 고갈시키지 않고/거나, 종양 외부, 예를 들어 말초 내에 있는 T_{reg} 및 T_{eff} 세포는 유의하게 고갈시키지 않는다. 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 종양 부위에서 T_{reg} 세포 고갈 또는 제거 및 T_{eff} 세포의 병행 활성화를 자극하는 자연 발생 또는 비-자연 발생 (예를 들어, 돌연변이(들) 포함) 이소형인 이소형의 것이다. 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 종양 부위에서 강력한 항종양 활성을 나타내는 상승된 T_{eff} 대 T_{reg} 비를 생성하고, 바람직하게는 종양 외부, 예를 들어 말초 내에서는 T_{reg} 및 T_{eff} 세포를 유의하게 고갈시키지 않는다.

[0399] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 T_{reg}의 면역억제 활성을 차단한다. 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 감소 또는 제거된 FcR 결합, 예를 들어 활성화 FcR에 대한 감소된 결합을 갖는 Fc 수용체를 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 증진된 효능작용을 제공할 수 있는, FcRIIb에 결합하거나 또는 그에 대한 증진된 결합을 갖는 Fc를 갖는다. 예를 들어, WO 2012/087928; 문헌 [Li & Ravetch (2011) Science 333:1030; Wilson et al. (2011) Cancer Cell 19:101; White et al. (2011) J. Immunol. 187:1754]을 참조한다.

[0400] 본원에 기재된 항-OX40 가변 영역은, 예컨대 종양 환경에서 T_{reg} 고갈을 증진시키기 위해 비-자연 발생 Fc 영역, 예를 들어 무이펙터 또는 거의 무이펙터 Fc (예를 들어, 인간 IgG2 또는 IgG4) 또는, 대안적으로, 1종 이상의 활성화 Fc 수용체 (Fc γ I, Fc γ IIa 또는 Fc γ IIa)에 대해 증진된 결합을 갖는 Fc에 연결될 수 있다.

[0401] 본원에 기재된 가변 영역은, 전형적으로 항체의 1종 이상의 기능적 특성, 예컨대 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합, 및/또는 항원-의존성 세포성 세포독성을 변경시키기 위해 1종 이상의 변형을 포함하는 Fc에 연결될 수 있다. 추가로, 본원에 기재된 항체는 항체의 1종 이상의 기능적 특성을 변경시키기 위해 화학적으로 변형될 수 있거나 (예를 들어, 1개 이상의 화학적 모이어티가 항체에 부착될 수 있음) 또는 그의 글리코실화가 변경되도록 변형될 수 있다. 각각의 이들 실시양태가 하기에 추가로 상세하게 기재되어 있다. Fc 영역에서 잔기의 넘버링은 카바트의 EU 인덱스의 것이다. 본원에 개시된 서열 변이체는 잔기 번호에 이어 자연 발생 아미노산 대신 치환된 아미노산에 대한 언급에 의해 제공되며, 임의로 그 위치의 자연 발생 잔기가 선행된다. 다중

아미노산이 주어진 위치에 존재할 수 있는 경우에, 예를 들어 서열이 자연 발생 이소형 사이에서 상이한 경우, 또는 다중 돌연변이가 그 위치에서 치환될 수 있는 경우에, 이는 슬래시에 의해 분리된다 (예를 들어 "X/Y/Z").

[0402] 예를 들어, (a) 증가 또는 감소된 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC), (b) 증가 또는 감소된 보체 매개 세포독성 (CDC), (c) 증가 또는 감소된 C1q에 대한 친화도 및/또는 (d) 모 Fc에 비해 Fc 수용체에 대한 증가 또는 감소된 친화도를 갖는 Fc 변이체를 생성하기 위해 Fc 영역에서 변형이 이루어질 수 있다. 이러한 Fc 영역 변이체는 일반적으로 Fc 영역에서 적어도 1개의 아미노산 변형을 포함할 것이다. 아미노산 변형의 조합이 특히 바람직한 것으로 생각된다. 예를 들어, 변이체 Fc 영역은 그 안에, 예를 들어 본원에서 확인된 특정 Fc 영역 위치의 2, 3, 4, 5개 등의 치환을 포함할 수 있다. 예시적인 Fc 서열 변이체가 본원에서 개시되어 있고, 또한 미국 특허 번호 5,624,821; 6,277,375; 6,737,056; 6,194,551; 7,317,091; 8,101,720; PCT 특허 공개 WO 00/42072; WO 01/58957; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752; WO 04/074455; WO 04/099249; WO 04/063351; WO 05/070963; WO 05/040217, WO 05/092925 및 WO 06/020114에서 제공된다.

[0403] 이펙터 기능 감소

[0404] ADCC 활성은 Fc 영역을 변형함으로써 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, Fc 수용체에 대한 결합에 영향을 미치는 부위, 바람직하게는 샬비지 수용체 결합 부위 이외의 부위는 제거될 수 있다. 다른 실시양태에서, Fc 영역은 ADCC 부위가 제거되도록 변형될 수 있다. ADCC 부위는 관련 기술분야에 공지되어 있고; 예를 들어, IgG1 내 ADCC 부위에 관한 문헌 [Sarmay et al. (1992) *Molec. Immunol.* 29 (5): 633-9]을 참조한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG1의 G236R 및 L328R 변이체는 Fc γ R 결합을 효과적으로 제거한다. 문헌 [Horton et al. (2011) *J. Immunol.* 186:4223 및 Chu et al. (2008) *Mol. Immunol.* 45:3926]. 다른 실시양태에서, Fc γ R에 대해 감소된 결합을 갖는 Fc는 아미노산 치환 L234A, L235E 및 G237A를 포함하였다. 문헌 [Gross et al. (2001) *Immunity* 15:289].

[0405] CDC 활성도 또한 Fc 영역을 변형함으로써 감소될 수 있다. IgG1 위치 D270, K322, P329 및 P331에서의 돌연변이, 특히 알려진 돌연변이 D270A, K322A, P329A 및 P331A는 상응하는 항체가 C1q에 결합하고 보체를 활성화시키는 능력을 유의하게 감소시킨다. 문헌 [Idusogie et al. (2000) *J. Immunol.* 164:4178]; WO 99/51642. IgG1의 위치 331의 변형 (예를 들어 P331S)은 보체 결합을 감소시키는 것으로 제시된 바 있다. 문헌 [Tao et al. (1993) *J. Exp. Med.* 178:661 및 Canfield & Morrison (1991) *J. Exp. Med.* 173:1483]. 또 다른 예에서, 아미노산 위치 231 내지 239 내의 1개 이상의 아미노산 잔기가 변경되고, 이에 의해 항체가 보체를 고정하는 능력이 감소된다. WO 94/29351.

[0406] 일부 실시양태에서, 감소된 보체 고정을 갖는 Fc는 아미노산 치환 A330S 및 P331S를 갖는다. 문헌 [Gross et al. (2001) *Immunity* 15:289].

[0407] 이펙터 기능을 전적으로 회피하고자 하는 경우, 예를 들어 항원 결합 단독이 목적하는 치료 이익을 생성하는데 충분하고 이펙터 기능은 단지 목적하지 않은 부작용만을 야기하는 (또는 그의 위험을 증가시키는) 경우의 사용을 위해, IgG4 항체가 사용될 수 있거나, 또는 Fc 영역이 결여된 항체 또는 단편 또는 그의 실질적인 부분이 고안될 수 있거나, 또는 글리코실화를 전적으로 제거하기 위해 Fc가 돌연변이될 수 있다 (예를 들어 N297A). 대안적으로, 이펙터 기능이 없고, Fc γ R에 결합하는 능력이 결여되고 (IgG2와 같이), 보체를 활성화시킬 수 없는 (IgG4와 같이) 인간 IgG2 (C μ 1 도메인 및 힌지 영역) 및 인간 IgG4 (C μ 2 및 C μ 3 도메인)의 하이브리드 구축물이 생성된 바 있다. 문헌 [Rother et al. (2007) *Nat. Biotechnol.* 25:1256]. 또한 문헌 [Mueller et al. (1997) *Mol. Immunol.* 34:441; Labrijn et al. (2008) *Curr. Op. Immunol.* 20:479] (일반적으로 이펙터 기능을 감소시키기 위한 Fc 변형을 논의함)을 참조한다.

[0408] 다른 실시양태에서, 항체의 모든 이펙터 기능(들)을 감소시키기 위해 Fc 영역은 적어도 1개의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체함으로써 변경된다. 예를 들어, 항체가 이펙터 리간드에 대해 감소된 친화도를 갖지만 모 항체의 항원-결합 능력은 보유하도록, 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 및 322로부터 선택된 1개 이상의 아미노산이 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화도가 변경된 이펙터 리간드는, 예를 들어 Fc 수용체 (잔기 234, 235, 236, 237, 297) 또는 보체의 C1 성분 (잔기 297, 318, 320, 322)일 수 있다. 미국 특허 번호 5,624,821 및 5,648,260 (둘 다 Winter et al.).

[0409] 한 초기 특허 출원은 Fc γ RI에 대한 결합을 감소시켜 ADCC를 감소시키거나 (234A; 235E; 236A; G237A) 또는 보체 성분 C1q에 대한 결합을 차단하여 CDC를 제거하기 위한 (E318A 또는 V/K320A 및 K322A/Q) IgG Fc 영역에서의 변형을 제안하였다. WO 88/007089. 또한, 문헌 [Duncan & Winter (1988) *Nature* 332:563; Chappel et al.

(1991) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 88:9036; 및 Sonderrmann et al. (2000) Nature 406:267] (FcγRIII 결합에 대한 이들 돌연변이의 효과를 논의함)을 참조한다.

- [0410] 이펙터 기능을 감소시키는 Fc 변형은 또한 위치 234, 235, 236, 237, 267, 269, 325, 및 328에서의 치환, 삽입, 및 결실, 예컨대 234G, 235G, 236R, 237K, 267R, 269R, 325L, 및 328R을 포함한다. Fc 변이체는 236R/328R을 포함할 수 있다. FcγR 및 보체 상호작용을 감소시키기 위한 다른 변형은 치환 297A, 234A, 235A, 237A, 318A, 228P, 236E, 268Q, 309L, 330S, 331 S, 220S, 226S, 229S, 238S, 233P, 및 234V를 포함한다. 이들 및 다른 변형이 문헌 [Strohl (2009) Current Opinion in Biotechnology 20:685-691]에서 검토된다. IgG 잔기를 위치 233 - 236 및 327 - 331 중 1개 이상에서, 예컨대 IgG1에서 E233P, L234V, L235A, 임의로 G236Δ, A327G, A330S 및 P331S; IgG4에서 E233P, F234V, L235A, 임의로 G236Δ; 및 IgG2에서 A330S 및 P331S로 돌연변이시키므로써, 네오나탈 FcR 결합은 유지하면서 (반감기는 유지하면서) 이펙터 기능 (ADCC 및 보체 활성화 등)을 감소시킬 수 있다. 문헌 [Armour et al. (1999) Eur. J. Immunol. 29:2613]; WO 99/58572를 참조한다. 이펙터 기능을 감소시키는 다른 돌연변이는 IgG1에서 L234A 및 L235A (Alegre et al. (1994) Transplantation 57:1537); IgG2에서 V234A 및 G237A (Cole et al. (1997) J. Immunol. 159:3613; 또한 미국 특허 번호 5,834,597 참조); 및 IgG4의 경우에 S228P 및 L235E (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925)를 포함한다. 인간 IgG1에서 이펙터 기능을 감소시키기 위한 돌연변이의 또 다른 조합은 L234F, L235E 및 P331S를 포함한다. 문헌 [Oganesyan et al. (2008) Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. 64:700]. 일반적으로 문헌 [Labrijn et al. (2008) Curr. Opin. Immunol. 20:479]을 참조한다. Fc (IgG1) 융합 단백질 (아바타셉트)과 관련하여 이펙터 기능을 감소시키는 것으로 발견된 추가의 돌연변이는 C226S, C229S 및 P238S (EU 잔기 넘버링)이다. 문헌 [Davis et al. (2007) J. Immunol. 34:2204].
- [0411] 감소된 ADCC 및/또는 CDC를 갖는 다른 Fc 변이체는 문헌 [Glaesner et al. (2010) Diabetes Metab. Res. Rev. 26:287 (IgG4에서 ADCC 및 ADCP를 감소시키기 위한 F234A 및 L235A); Hutchins et al. (1995) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 92:11980 (IgG4에서의 F234A, G237A 및 E318A); An et al. (2009) MAbs 1:572 및 미국 특허 출원 공개 2007/0148167 (IgG2에서의 H268Q, V309L, A330S 및 P331S); McEarchern et al. (2007) Blood 109:1185 (IgG1에서의 C226S, C229S, E233P, L234V, L235A); Vafa et al. (2014) Methods 65:114 (IgG2에서의 V234V, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S)]에 개시되어 있다.
- [0412] 특정 실시양태에서, 이펙터 기능을 본질적으로 갖지 않는, 즉 FcγR에 대한 감소된 결합 및 감소된 보체 고정을 갖는 Fc가 선택된다. 무이펙터인 예시적인 Fc, 예를 들어, IgG1 Fc는 하기 5종의 돌연변이: L234A, L235E, G237A, A330S 및 P331S를 포함한다. 문헌 [Gross et al. (2001) Immunity 15:289]. 이들 돌연변이를 포함하는 예시적인 중쇄는 서열 목록에 제시되어 있고, 표 23에 상세화되어 있다 (예를 들어, 서열식별번호: 11). 이들 5종의 치환은 또한 글리코실화를 제거하기 위해 N297A와 조합될 수 있다.
- [0413] 이펙터 기능 증진
- [0414] 대안적으로, Fc 영역을 변형하는 것에 의해 ADCC 활성이 증가될 수 있다. ADCC 활성과 관련하여, 인간 IgG1 ≥ IgG3 > IgG4 ≥ IgG2이므로, IgG2 또는 IgG4보다 IgG1 불변 도메인이 ADCC가 목적되는 약물에서의 사용을 위해 선택될 수 있다. 대안적으로, 항체 의존성 세포성 세포독성 (ADCC)을 증가시키고/거나 Fcγ 수용체에 대한 친화도를 증가시키기 위해 Fc 영역은 하기 위치: 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 313, 315, 320, 322, 324, 325, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 433, 434, 435, 436, 437, 438 또는 439에서 1개 이상의 아미노산을 변형함으로써 변형될 수 있다. WO 2012/142515를 참조하고; 또한 WO 00/42072를 참조한다. 예시적인 치환은 236A, 239D, 239E, 268D, 267E, 268E, 268F, 324T, 332D, 및 332E를 포함한다. 예시적인 변이체는 239D/332E, 236A/332E, 236A/239D/332E, 268F/324T, 267E/268F, 267E/324T, 및 267E/268F/324T를 포함한다. 예를 들어, G236A 변이체를 포함하고 임의로 I332E와 조합될 수 있는 인간 IgG1 Fc는 Fcγ IIA / Fcγ IIB 결합 친화도 비를 대략 15-배 증가시키는 것으로 제시된 바 있다. 문헌 [Richards et al. (2008) Mol. Cancer Therap. 7:2517; Moore et al. (2010) mAbs 2:181]. FcγR 및 보체 상호작용을 증진시키기 위한 다른 변형은 치환 298A, 333A, 334A, 326A, 247I, 339D, 339Q, 280H, 290S, 298D, 298V, 243L, 292P, 300L, 396L, 305I, 및 396L을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이들 및 다른 변형이 문헌 [Strohl (2009) Current Opinion in Biotechnology 20:685-691]에 검토되어 있다. 구체적으로, ADCC 및 CDC 둘 다는 IgG1의 위치 E333에서의 변화, 예를 들어 E333A에 의해 증진될 수 있다. 문헌 [Shields et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:6591]. IgG1에서 이펙터 기

능을 증진시키기 위한 P247I 및 A339D/Q 돌연변이의 사용이 WO2006/020114에 개시되어 있고, D280H, K290S ± S298D/V가 WO2004/074455에 개시되어 있다. K326A/W 및 E333A/S 변이체는 인간 IgG1에서, 및 E333S는 IgG2에서 이펙터 기능을 증가시키는 것으로 제시된 바 있다. 문헌 [Idusogie et al. (2001) J. Immunol. 166:2571].

[0415] 구체적으로, Fc γ R1, Fc γ RII, Fc γ RIII 및 FcRn에 대한 인간 IgG1 상의 결합 부위가 맵핑되어 있고, 개선된 결합을 갖는 변이체가 기재되어 있다. 문헌 [Shields et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:6591-6604]. 조합 돌연변이체 T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A 및 S298A/E333A/K334A를 포함한 위치 256, 290, 298, 333, 334 및 339에서의 특정 돌연변이가 Fc γ RIII에 대한 결합을 개선시키는 것으로 제시되었다 (증진된 Fc γ RIIIa 결합 및 ADCC 활성을 가짐). S239D/I332E 및 S239D/I332E/A330L 돌연변이를 갖는 변이체를 포함한, Fc γ RIIIa에 대해 강력하게 증진된 결합을 갖는 다른 IgG1 변이체가 확인된 바 있고, 이는 시노몰구스 원숭이에서 Fc γ RIIIa에 대한 친화도에서의 최고의 증가, Fc γ RIIb 결합에서의 감소, 및 강력한 세포독성 활성을 제시하였다. 문헌 [Lazar et al.(2006) Proc. Nat'l Acad Sci. (USA) 103:4005; Awan et al. (2010) Blood 115:1204; Desjarlais & Lazar (2011) Exp. Cell Res. 317:1278]. 항체 예컨대 알렘투주맙 (CD52-특이적), 트라스투주맙 (HER2/neu-특이적), 리툽시맙 (CD20-특이적), 및 세툽시맙 (EGFR-특이적) 내로 삼중 돌연변이를 도입한 것은 시험관내 매우 증진된 ADCC 활성으로 해석되었고, S239D/I332E 변이체는 원숭이에서 B 세포를 고갈시키는 증진된 능력을 제시하였다. 문헌 [Lazar et al.(2006) Proc. Nat'l Acad Sci. (USA) 103:4005]. 또한, B 세포 악성 종양 및 유방암 모델에서 인간 Fc γ RIIIa를 발현하는 트랜스제닉 마우스에서 Fc γ RIIIa에 대한 증진된 결합 및 병행하여 증진된 ADCC 활성을 나타내는 L235V, F243L, R292P, Y300L, V305I 및 P396L 돌연변이를 함유하는 IgG1 돌연변이체가 확인된 바 있다. 문헌 [Stavenhagen et al. (2007) Cancer Res. 67:8882; 미국 특허 번호 8,652,466; Nordstrom et al. (2011) Breast Cancer Res. 13:R123].

[0416] 상이한 IgG 이소형은 또한 차등 CDC 활성을 나타낸다 (IgG3>IgG1>>IgG2 $\approx$ IgG4). 문헌 [Dangl et al. (1988) EMBO J. 7:1989]. 증진된 CDC를 목적으로 하는 사용을 위해, C1q에 대한 결합을 증가시키는 돌연변이를 도입하는 것이 또한 가능하다. 보체를 동원하는 능력 (CDC)은 보체 캐스케이드의 제1 성분인 C1q에 대한 결합을 증가시키기 위한 IgG2 내 K326 및/또는 E333에서의 돌연변이, 예컨대 K326W (ADCC 활성을 감소시킴) 및 E333S에 의해 증진될 수 있다. 문헌 [Idusogie et al. (2001) J. Immunol. 166:2571]. 인간 IgG1 내로 S267E / H268F / S324T를 (단독으로 또는 임의의 조합으로) 도입하는 것은 C1q 결합을 증진시킨다. 문헌 [Moore et al. (2010) mAbs 2:181]. 문헌 [Natsume et al. (2008) Cancer Res. 68:3863 (그 안의 도 1)]의 IgG1/IgG3 하이브리드 이소형 항체 "113F"의 Fc 영역은 또한 증진된 CDC를 부여한다. 또한, 문헌 [Michaelsen et al. (2009) Scand. J. Immunol. 70:553 및 Redpath et al. (1998) Immunology 93:595]을 참조한다.

[0417] 이펙터 기능을 증가 또는 감소시킬 수 있는 추가의 돌연변이가 문헌 [Dall'Acqua et al. (2006) J. Immunol. 177:1129]에 개시되어 있다. 또한 문헌 [Carter (2006) Nat. Rev. Immunol. 6:343; Presta (2008) Curr. Op. Immunol. 20:460]을 참조한다.

[0418] 또한 억제 수용체 Fc γ RIIb에 대한 친화도를 증진시키는 Fc 변이체가 예를 들어 아포토시스-유도 또는 아주반트 활성을 증진시키기 위해 사용될 수 있다. 문헌 [Li & Ravetch (2011) Science 333:1030; Li & Ravetch (2012) Proc. Nat'l Acad. Sci (USA) 109:10966; 미국 특허 출원 공개 2014/0010812]. 이러한 변이체는 예를 들어 B 세포 및 단핵구를 포함한 Fc γ RIIb⁺ 세포와 관련된 면역조정 활성을 항체에게 제공할 수 있다. 한 실시양태에서, Fc 변이체는 1종 이상의 활성화 수용체에 비해 Fc γ RIIb에 대해 선택적으로 증진된 친화도를 제공한다. Fc γ RIIb에 대한 결합을 변경시키기 위한 변형은 EU 인덱스에 따라 234, 235, 236, 237, 239, 266, 267, 268, 325, 326, 327, 328, 및 332로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에서의 1종 이상의 변형을 포함한다. Fc γ RIIb 친화도를 증진시키기 위한 예시적인 치환은 234D, 234E, 234F, 234W, 235D, 235F, 235R, 235Y, 236D, 236N, 237D, 237N, 239D, 239E, 266M, 267D, 267E, 268D, 268E, 327D, 327E, 328F, 328W, 328Y, 및 332E를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 치환은 235Y, 236D, 239D, 266M, 267E, 268D, 268E, 328F, 328W, 및 328Y를 포함한다. Fc γ RIIb에 대한 결합을 증진시키기 위한 다른 Fc 변이체는 235Y/267E, 236D/267E, 239D/268D, 239D/267E, 267E/268D, 267E/268E, 및 267E/328F를 포함한다. 구체적으로, 인간 IgG1의 S267E + L328F 이중 변이체를 포함한 S267E, G236D, S239D, L328F 및 I332E 변이체는 억제 Fc γ RIIb 수용체에 대한 친화도를 특이적으로 증진시키는데 있어서 특히 가치있다. 문헌 [Chu et al. (2008) Mol. Immunol. 45:3926; 미국 특허 출원 공개 2006/024298; WO 2012/087928]. (Fc γ RIIa^{R131}과 구별되는 바와 같은) Fc γ RIIb에 대한 증진된 특이성은 P238D 치환을 부가함으로써 획득될 수 있다. Mimoto et al. (2013) Protein. Eng. Des. & Selection 26:589; WO 2012/115241.

- [0419] 특정 실시양태에서, 항체는 그의 생물학적 반감기를 증가시키기 위해 변형된다. 다양한 접근법이 가능하다. 예를 들어, 이는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합 친화도를 증가시킴으로 이루어질 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 미국 특허 번호 5,869,046 및 6,121,022 (Presta et al.)에 기재된 바와 같이 IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2개의 루프로부터 취해진 셀비지 수용체 결합 에피토프를 함유하도록 CH1 또는 CL 영역 내에서 변경된다. FcRn에 대한 결합을 증가시키고/거나 약동학적 특성을 개선시키는 다른 예시적인 Fc 변이체는, 예를 들어 259I, 308F, 428L, 428M, 434S, 434H, 434F, 434Y, 및 434M을 포함한 위치 259, 308, 및 434에서의 치환을 포함한다. FcRn에 대한 Fc 결합을 증가시키는 다른 변이체는 250E, 250Q, 428L, 428F, 250Q/428L (Hinton et al., 2004, J. Biol. Chem. 279(8): 6213-6216, Hinton et al. 2006 Journal of Immunology 176:346-356), 256A, 272A, 305A, 307A, 31 1A, 312A, 378Q, 380A, 382A, 434A (Shields et al., Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(9):6591-6604), 252F, 252Y, 252W, 254T, 256Q, 256E, 256D, 433R, 434F, 434Y, 252Y/254T/256E, 433K/434F/436H (Dall'Acqua et al. Journal of Immunology, 2002, 169:5171-5180, Dall'Acqua et al., 2006, Journal of Biological Chemistry 281:23514-23524)를 포함한다. 미국 특허 번호 8,367,805를 참조한다.
- [0420] IgG Fc에서 특정 보존된 잔기 (I253/H310/Q311/H433/N434)의 변형, 예컨대 N434A 변이체 (Yeung et al. (2009) J. Immunol. 182:7663)는 FcRn 친화도를 증가시키는 방식으로 제안된 바 있고, 이에 따라 순환 중 항체의 반감기가 증가된다. WO 98/023289. M428L 및 N434S를 포함하는 조합 Fc 변이체는 FcRn 결합을 증가시키고 혈청 반감기를 최대 5-배 증가시키는 것으로 제시된 바 있다. 문헌 [Zalevsky et al. (2010) Nat. Biotechnol. 28:157]. T307A, E380A 및 N434A 변형을 포함하는 조합 Fc 변이체는 또한 IgG1 항체의 반감기를 연장시킨다. 문헌 [Petkova et al. (2006) Int. Immunol. 18:1759]. 또한, M252Y/M428L, M428L/N434H, M428L/N434F, M428L/N434Y, M428L/N434A, M428L/N434M, 및 M428L/N434S 변이체를 포함하는 조합 Fc 변이체가 반감기를 연장시키는 것으로 또한 제시된 바 있다. WO 2009/086320.
- [0421] 추가로, M252Y, S254T 및 T256E를 포함하는 조합 Fc 변이체는 반감기를 거의 4-배 증가시킨다. 문헌 [Dall'Acqua et al. (2006) J. Biol. Chem. 281:23514]. 증가된 FcRn 친화도 및 감소된 pH 의존성을 제공하는 관련 IgG1 변형 (M252Y / S254T / T256E / H433K / N434F)이 FcRn에 대한 다른 항체의 결합을 방지하기 위한 경쟁자로서 사용하기 위해 IgG1 구축물 ("MST-HN Abdeg")을 생성하는데 사용된 바 있고, 이는 다른 항체, 내인성 IgG (예를 들어 자가면역 설정에서) 또는 또 다른 외인성 (치료) mAb의 증가된 클리어런스를 발생시킨다. 문헌 [Vaccaro et al. (2005) Nat. Biotechnol. 23:1283; WO 2006/130834].
- [0422] FcRn 결합을 증가시키기 위한 다른 변형이 문헌 [Yeung et al. (2010) J. Immunol. 182:7663-7671; 6,277,375; 6,821,505; WO 97/34631; WO 2002/060919]에 기재되어 있다.
- [0423] 특정 실시양태에서, FcRn 결합을 증가시키고, 잠재적으로 반감기를 증가시키기 위해 하이브리드 IgG 이소형이 사용될 수 있다. 예를 들어, CH2 및/또는 CH3 영역 내 IgG1 위치를 2종의 이소형이 상이한 위치에서의 IgG3으로부터의 아미노산으로 치환함으로써 IgG1/IgG3 하이브리드 변이체를 구축할 수 있다. 따라서 1종 이상의 치환, 예를 들어, 274Q, 276K, 300F, 339T, 356E, 358M, 384S, 392N, 397M, 422I, 435R, 및 436F를 포함하는 하이브리드 변이체 IgG 항체가 구축될 수 있다. 본원에 기재된 다른 실시양태에서, CH2 및/또는 CH3 영역 내 IgG2 위치를 2종의 이소형이 상이한 위치에서의 IgG1으로부터의 아미노산으로 치환함으로써 IgG1/IgG2 하이브리드 변이체를 구축할 수 있다. 따라서 1종 이상의 치환, 예를 들어, 하기 아미노산 치환 중 1종 이상: 233E, 234L, 235L, -236G (위치 236에서의 글리신의 삽입을 지칭함), 및 327A를 포함하는 하이브리드 변이체 IgG 항체가 구축될 수 있다. 미국 특허 번호 8,629,113을 참조한다. 보고된 바로는 혈청 반감기를 증가시키고 발현을 개선시킨 IgG1/IgG2/IgG4 서열의 하이브리드가 생성된 바 있다. 미국 특허 번호 7,867,491 (그 안의 서열 번호 18).
- [0424] 본 발명의 항체의 혈청 반감기는 또한 PEG화에 의해 증가될 수 있다. 항체는, 예를 들어 항체의 생물학적 (예를 들어, 혈청) 반감기를 증가시키기 위해 PEG화될 수 있다. 항체를 PEG화하기 위해, 항체 또는 그의 단편을 전형적으로 1개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 기가 항체 또는 항체 단편에 부착되도록 하는 조건 하에 PEG 시약, 예컨대 PEG의 반응성 에스테르 또는 알데히드 유도체와 반응시킨다. 바람직하게는, PEG화는 반응성 PEG 분자 (또는 유사한 반응성 수용성 중합체)와의 아실화 반응 또는 알킬화 반응을 통해 수행된다. 본원에 사용된 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 다른 단백질을 유도체화하기 위해 사용되는 임의의 형태의 PEG, 예컨대 모노 (C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드를 포괄하는 것으로 의도된다. 특정 실시양태에서, PEG화되는 항체는 비-글리코실화된 항체이다. 단백질을 PEG화하는 방법은 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 본원에 기재된 항체에 적용될 수 있다. 예를 들어, EP 0154316 (Nishimura et al.) 및

EP 0401384 (Ishikawa et al.)를 참조한다.

- [0425] 대안적으로, 일부 상황 하에 항체의 반감기를 증가시키기 보다는 감소시키는 것이 바람직할 수 있다. 인간 IgG1의 Fc에서의 I253A (Hornick et al. (2000) J. Nucl. Med. 41:355) 및 H435A/R, I253A 또는 H310A (Kim et al. (2000) Eur. J. Immunol. 29:2819)와 같은 변형은 FcRn 결합을 감소시켜, 신속한 클리어런스가 바람직한 상황, 예컨대 의학 영상화에서의 사용을 위해 반감기를 감소 (클리어런스를 증가)시킬 수 있다. 또한 문헌 [Kenanova et al. (2005) Cancer Res. 65:622]을 참조한다. 클리어런스를 증진시키기 위한 다른 수단은 본 발명의 항원 결합 도메인을 FcRn에 결합하는 능력이 결여된 항체 단편, 예컨대 Fab 단편으로서 포맷하는 것을 포함한다. 이러한 변형은 항체의 순환 반감기를 2주 정도로부터 수시간까지 감소시킬 수 있다. 항체 단편의 선택적 PEG화는 이어서, 필요한 경우에 항체 단편의 반감기를 미세-조정 (증가)하기 위해 사용될 수 있다. 문헌 [Chapman et al. (1999) Nat. Biotechnol. 17:780]. 항체 단편은 또한, 예를 들어 융합 단백질 구조물에서 인간 혈청 알부민에 융합되어 반감기를 증가시킬 수 있다. 문헌 [Yeh et al. (1992) Proc. Nat'l Acad. Sci. 89:1904]. 대안적으로, 본 발명의 제1 항원 결합 도메인 및 인간 혈청 알부민 (HSA)에 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 갖는 이중특이적 항체가 구축될 수 있다. 국제 특허 출원 공개 WO 2009/127691 및 그 안에서 인용된 특허 참고문헌을 참조한다. 대안적으로, 특화된 폴리펩티드 서열, 예를 들어 "XTEN" 폴리펩티드 서열이 항체 단편에 부가되어 반감기를 증가시킬 수 있다. 문헌 [Schellenberger et al. (2009) Nat. Biotechnol. 27:1186; 국제 특허 출원 공개 WO 2010/091122].
- [0426] 추가의 Fc 변이체
- [0427] IgG4 불변 도메인을 사용하는 경우에, 치환 S228P를 포함하는 것이 바람직하고, 이는 IgG1의 힌지 서열을 모방하여 예를 들어 치료될 환자에서 치료 항체와 내인성 IgG4 사이의 Fab-아암 교환을 감소시킴으로써 IgG4 분자를 안정화시킨다. 문헌 [Labrijn et al. (2009) Nat. Biotechnol. 27:767; Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925].
- [0428] IgG1 구조물의 힌지 내의 잠재적인 프로테아제 절단 부위는 D221G 및 K222S 변형에 의해 제거될 수 있고, 이는 항체의 안정성을 증가시킨다. WO 2014/043344.
- [0429] Fc 변이체의 그의 리간드 (Fc 수용체)에 대한 친화도 및 결합 특성은 평형 방법 (예를 들어, 효소-연결된 면역 흡착 검정 (ELISA) 또는 방사선면역검정 (RIA)) 또는 동역학적 (예를 들어, 비아코어® SPR 분석), 및 다른 방법 예컨대 간접 결합 검정, 경쟁적 억제 검정, 형광 공명 에너지 전달 (FRET), 겔 전기영동 및 크로마토그래피 (예를 들어, 겔 여과)를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 관련 기술분야에 공지된 다양한 시험관내 검정 방법 (생화학적 또는 면역학적 기반 검정)에 의해 결정될 수 있다. 이들 및 다른 방법은 검사되는 성분 중 1종 이상에 대한 표지를 이용하고/거나, 발색, 형광, 발광, 또는 동위원소 표지를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 검출 방법을 사용할 수 있다. 결합 친화도 및 동역학의 상세한 설명은 문헌 [Paul, W. E., ed., Fundamental Immunology, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)]에서 찾아볼 수 있으며, 이는 항체-면역원 상호작용에 초점을 맞춘다.
- [0430] 또 다른 실시양태에서, 이펙터 기능을 증가 또는 감소시키기 위해 항체의 글리코실화가 변형된다. 예를 들어, 위치 297에서의 보존된 아스파라긴 잔기를 돌연변이시키고 (예를 들어 N297A), 이에 따라 보체 및 Fc γ RI 결합을 무효화함으로써 모든 이펙터 기능이 결여된 비-글리코실화 항체를 제조할 수 있다. 문헌 [Bolt et al. (1993) Eur. J. Immunol. 23:403. 또한 문헌 [Tao & Morrison (1989) J. Immunol. 143:2595 (위치 297에서 글리코실화를 제거하기 위해 IgG1에서 N297Q를 사용함)]을 참조한다.
- [0431] 비-글리코실화 항체는 일반적으로 이펙터 기능이 결여되어 있지만, 그러한 기능을 회복시키기 위해 돌연변이를 도입할 수 있다. 비-글리코실화 항체, 예를 들어 N297A/C/D/ 또는 H 돌연변이로부터 생성되거나 또는 단백질을 글리코실화하지 않는 시스템 (예를 들어 이. 콜라이(E. coli))에서 생산된 것은 Fc γ R 결합을 회복시키기 위해 추가로, 예를 들어 S298G 및/또는 T299A/G/ 또는 H (WO 2009/079242), 또는 E382V 및 M428I (Jung et al. (2010) Proc. Nat'l Acad. Sci (USA) 107:604)로 돌연변이될 수 있다.
- [0432] 추가적으로, 증진된 ADCC를 갖는 항체는 글리코실화를 변경함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 중쇄 Asn297-연결된 올리고사카라이드로부터의 푸코스의 제거는 Fc γ RIIIa에 대한 개선된 결합에 기초하여, ADCC를 증진시키는 것으로 제시된 바 있다. 문헌 [Shields et al. (2002) JBC 277:26733; Niwa et al. (2005) J. Immunol. Methods 306: 151; Cardarelli et al. (2009) Clin. Cancer Res.15:3376 (MDX-1401); Cardarelli et al. (2010) Cancer Immunol. Immunotherap. 59:257 (MDX-1342)]. 이러한 낮은 푸코스 항체는, 예를 들어, 푸코실

트랜스퍼라제 (FUT8)가 결여된 녹아웃 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 (Yamane-Ohnuki et al. (2004) Biotechnol. Bioeng. 87:614), 또는 비-푸코실화 항체를 생성하는 다른 세포에서 생산될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Zhang et al. (2011) mAbs 3:289 및 Li et al. (2006) Nat. Biotechnol. 24:210 (둘 다 당조작된 피키아 파스토리스(Pichia pastoris)에서의 항체 생산을 기재함.); Mossner et al. (2010) Blood 115:4393; Shields et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733; Shinkawa et al. (2003) J. Biol. Chem. 278:3466; EP 1176195B1]을 참조한다. ADCC는 또한 PCT 공개 WO 03/035835에 기재된 바와 같이 증진될 수 있고, 이는 푸코스를 Asn(297)-연결된 탄수화물에 부착시키는 감소된 능력을 갖는 변이체 CHO 세포주, Lec13의 사용을 개시하며, 이는 또한 그러한 숙주 세포에서 발현되는 항체의 저푸코실화를 발생시킨다 (또한 문헌 [Shields, R.L. et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740] 참조). 대안적으로, 푸코스가 항체의 탄수화물 내로 혼입되는 것을 억제하기 위해 푸코스 유사체가 항체 생산 동안 배양 배지에 첨가될 수 있다 (예를 들어, WO 2009/135181 참조).

[0433] 항체-연결된 올리고사카라이드에서 양분성 GlcNac 구조를 증가시키는 것은 또한 ADCC를 증진시킨다. PCT 공개 WO 99/54342 (Umana et al.)는 당단백질-변형 글리코실 트랜스퍼라제 (예를 들어, 베타(1,4)-N-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III (GnTIII))를 발현하도록 조작된 세포주를 기재하며, 조작된 세포주에서 발현된 항체는 증가된 양분성 GlcNac 구조를 나타내고, 이는 항체의 증가된 ADCC 활성을 발생시킨다 (또한 문헌 [Umana et al. (1999) Nat. Biotech. 17:176-180] 참조).

[0434] 갈락토스, 시알산, 푸코스 및 크실로스 잔기 (소위 GNGN 당형태)가 없고, 증진된 ADCC 및 ADCP, 감소된 CDC를 나타내는 추가의 글리코실화 변이체, 뿐만 아니라 시알산, 푸코스 및 크실로스 (소위 G1/G2 당형태)가 없고, 증진된 ADCC, ADCP 및 CDC를 나타내는 다른 것이 개발되었다. 미국 특허 출원 공개 번호 2013/0149300. 이들 글리코실화 패턴을 갖는 항체는 내인성 크실로실 및 푸코실 트랜스퍼라제 유전자가 녹-아웃된 유전자 변형된 엔. 벤타미아나(N. benthamiana) 식물에서 임의로 생산된다.

[0435] 당조작은 또한 Fc 영역의 Asn297에 부착된 탄수화물 쇄의 α2,6 시알릴 함량을 변화시킴으로써 IgG 구축물의 항염증 특성을 변형하는데 사용될 수 있고, 여기서 α2,6 시알릴화 형태의 증가된 비율은 증진된 항염증 효과를 발생시킨다. 문헌 [Nimmerjahn et al. (2008) Ann. Rev. Immunol. 26:513]을 참조한다. 반대로, α2,6 시알릴화 탄수화물을 갖는 항체의 비율의 감소는 항염증 특성을 원치않는 경우에 유용할 수 있다. 예를 들어 α2,6 시알릴화 형태의 선택적 정제에 의해 또는 효소적 변형에 의해 항체의 α2,6 시알릴화 함량을 변형하는 방법이 미국 특허 출원 공개 번호 2008/0206246에서 제공된다. 다른 실시양태에서, α2,6 시알릴화의 영향을 모방하기 위해, 예를 들어 F241A 변형을 포함시키는 것에 의해 Fc 영역의 아미노산 서열이 변형될 수 있다 (예를 들어, WO 2013/095966 참조).

[0436] VIII. 항체 물리적 특성

[0437] 본원에 기재된 항체는 경쇄 또는 중쇄 가변 영역에 1개 이상의 글리코실화 부위를 함유할 수 있다. 이러한 글리코실화 부위는 변경되는 항원 결합으로 인해 항체의 증가한 면역원성 또는 항체의 pK 변경을 발생시킬 수 있다 (Marshall et al (1972) Annu Rev Biochem 41:673-702; Gala and Morrison (2004) J. Immunol 172:5489-94; Wallick et al (1988) J Exp Med 168:1099-109; Spiro (2002) Glycobiology 12:43R-56R; Parekh et al (1985) Nature 316:452-7; Mimura et al.(2000) Mol Immunol 37:697-706). 글리코실화는 N-X-S/T 서열을 함유하는 모티프에서 일어나는 것으로 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 가변 영역 글리코실화를 함유하지 않는다. 이것은 가변 영역 내에 글리코실화 모티프를 함유하지 않는 항체를 선택하거나, 또는 글리코실화 영역 내의 잔기를 돌연변이시킴으로써 달성될 수 있다.

[0438] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 아스파라긴 이성질현상 부위를 함유하지 않는다. 아스파라긴의 탈아미드화는 N-G 또는 D-G 서열 상에서 일어날 수 있고, 이는 폴리펩티드 쇄 내에 킵을 도입하고 그의 안정성을 감소시키는 이소아스파르트산 잔기의 생성을 발생시킨다 (이소아스파르트산 효과). 예를 들어, 아미노산 서열 Asp-Gly가 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 서열에 존재하는 경우에, 서열은 이성질화를 겪지 않는 아미노산 서열로 치환된다. 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 76에 제시된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열을 포함하지만, 여기서 Asp-Gly 서열 (LISYDGSRKHYADSVKG; 서열식별번호: 76) 내의 Asp 또는 Gly는 이성질화를 겪지 않는 아미노산 서열, 예를 들어 Asp-Ser 또는 Ser-Gly 서열로 대체된다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 88에 제시된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열을 포함하지만, 여기서 Asp-Gly 서열 (AIDTDGTFYADSVRG; 서열식별번호: 88) 내의 Asp 또는 Gly는 이성질화를 겪지 않는 아미노산 서열, 예를 들어 Ser-Gly, Asp-Ala, 또는 Ser-Thr 서열로 대체된다.

- [0439] 각각의 항체는 고유한 등전점 (pI)을 가질 것이고, 이는 일반적으로 6 내지 9.5의 pH 범위에 해당한다. IgG1 항체에 대한 pI는 전형적으로 7-9.5의 pH 범위에 해당하고, IgG4 항체에 대한 pI는 전형적으로 6-8의 pH 범위에 해당한다. 정상 범위를 벗어난 pI를 갖는 항체는 생체내 조건 하에 약간의 언폴딩 및 불안정성을 가질 수 있다는 의견이 존재한다. 따라서, 정상 범위에 해당하는 pI 값을 함유하는 항-OX40 항체를 갖는 것이 바람직하다. 이것은 정상 범위 내의 pI를 갖는 항체를 선택하거나 또는 하전된 표면 잔기를 돌연변이시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0440] 각각의 항체는 특징적인 용융 온도를 가질 것이고, 용융 온도가 높을수록 생체내에서 보다 큰 전체적인 안정성을 나타낸다 (Krishnamurthy R and Manning M C (2002) Curr Pharm Biotechnol 3:361-71). 일반적으로, T_{M1} (초기 언폴딩 온도)은 60℃ 초과, 바람직하게는 65℃ 초과, 보다 더 바람직하게는 70℃ 초과인 것이 바람직하다. 항체의 용점은 시차 주사 열량측정 (Chen et al (2003) Pharm Res 20:1952-60; Ghirlando et al (1999) Immunol Lett 68:47-52) 또는 원형 이색성 (Murray et al. (2002) J. Chromatogr Sci 40:343-9)을 사용하여 측정될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 신속하게 분해되지 않는 항체가 선택된다. 항체의 분해는 모세관 전기영동 (CE) 및 MALDI-MS (Alexander A J and Hughes D E (1995) Anal Chem 67:3626-32)를 사용하여 측정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체 (예를 들어, OX40.21 항체)는 증가된 안정성을 갖는다.
- [0441] 따라서, 다른 실시양태에서, 원치않는 면역 반응 및/또는 변경된 또는 바람직하지 않은 약동학적 특성의 촉발로 이어질 수 있는 응집 효과를 최소로 갖는 항체가 선택된다. 일반적으로, 응집이 25% 이하, 바람직하게는 20% 이하, 보다 더 바람직하게는 15% 이하, 보다 더 바람직하게는 10% 이하, 및 보다 더 바람직하게는 5% 이하인 항체가 허용된다. 응집은 크기-배제 칼럼 (SEC), 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 광 산란을 포함한 여러 기술에 의해 측정될 수 있다.
- [0442] IX. 항체를 조작하는 방법
- [0443] 상기 논의된 바와 같이, 본원에 개시된 V_H 및 V_L 서열을 갖는 항-OX40 항체는 V_H 및/또는 V_L 서열, 또는 항체의 불변 영역(들)을 변형시킴으로써 새로운 항-OX40 항체를 생성하는데 사용될 수 있다. 따라서, 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체, 예를 들어 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1의 구조적 특색은 본원에 기재된 항체의 적어도 하나의 기능적 특성, 예컨대 인간 OX40 및 시노물구스 OX40에 대한 결합을 보유하는 구조적으로 관련된 항-OX40 항체를 생성하는데 사용된다. 예를 들어, 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1, 또는 그의 돌연변이의 하나 이상의 CDR 영역은, 상기 논의된 바와 같이 추가의, 재조합적으로-조작된 항-OX40 항체를 생성하기 위해 공지된 프레임워크 영역 및/또는 다른 CDR과 재조합적으로 조합될 수 있다. 다른 유형의 변형은 이전 섹션에 기재된 것을 포함한다. 조작 방법을 위한 출발 물질은 본원에 제공되는 V_H 및/또는 V_L 서열 중 1개 이상, 또는 그의 1개 이상의 CDR 영역이다. 조작된 항체를 생성하기 위해, 본원에 제공되는 V_H 및/또는 V_L 서열 중 1개 이상 또는 그의 1개 이상의 CDR 영역을 갖는 항체를 실제로 제조할 (즉, 단백질을 발현시킬) 필요는 없다. 오히려, 서열(들) 내에 함유된 정보를 출발 물질로서 사용하여 원래 서열(들)로부터 유래된 "제2 세대" 서열(들)을 생성한 다음, "제2 세대" 서열(들)을 단백질로서 제조 및 발현시킨다.
- [0444] 따라서,
- [0445] (a) (i) 서열식별번호: 11, 19, 31, 39, 51, 59, 67, 75, 및 87로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열, 서열식별번호: 12, 20, 32, 40, 52, 60, 68, 76, 88, 및 317로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 13, 21, 33, 41, 53, 61, 69, 77, 및 89로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 항체 서열; 및 (ii) 서열식별번호: 14, 22, 25, 34, 42, 45, 54, 62, 70, 78, 81, 및 90으로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR1 서열, 서열식별번호: 15, 23, 26, 35, 43, 46, 55, 63, 71, 79, 82, 및 91로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 16, 24, 27, 36, 44, 47, 56, 64, 72, 80, 83, 및 92로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 항체 서열을 제공하는 단계;
- [0446] (b) 중쇄 가변 영역 항체 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 항체 서열 내에서 적어도 1개의 아미노산 잔기를 변경하여 적어도 하나의 변경된 항체 서열을 생성하는 단계; 및
- [0447] (c) 변경된 항체 서열을 단백질로 발현시키는 단계
- [0448] 를 포함하는 항-OX40 항체를 생성하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0449] 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 변경된 항체 서열을 제조하고 발현시킬 수 있다.
- [0450] 바람직하게는, 변경된 항체 서열(들)에 의해 코딩된 항체는, 하기를 포함하는, 본원에 기재된 항-OX40 항체의 기능적 특성 중 하나, 일부 또는 모두를 보유하는 것이다:
- [0451] (1) 예를 들어 비아코어에 의해 측정 시, 가용성 인간 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 K_D 로의 결합;
- [0452] (2) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 막 결합된 인간 OX40에의 예를 들어 1 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 1 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0453] (3) 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 시노몰구스 OX40에의, 예를 들어 막 결합된 시노몰구스 OX40에의 예를 들어 10 nM 이하 (예를 들어, 0.01 nM 내지 10 nM)의 EC_{50} 으로의 결합;
- [0454] (4) (i) OX40-발현 T 세포에서의 증가된 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산 및/또는 (ii) 증진된 T 세포 증식에 의해 입증된 바와 같은, T 세포 활성화의 유도 또는 증진;
- [0455] (5) 예를 들어 hOX40-293 세포를 사용한 검정에서, FACS에 의해 측정 시 OX40에 대한 OX40 리간드의 결합의, 예를 들어 1 nM 이하의 EC_{50} 으로의 억제;
- [0456] (6) 성숙 인간 OX40의 세포의 부분 (서열식별번호: 2) 상의 에피토프, 예를 들어 영역 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178) 또는 DSYKPGVDCAPCPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK (서열식별번호: 179) 내의 에피토프에의 결합;
- [0457] (7) 인간 OX40에의 결합에 대한 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 18E9, 8B11, 20B3, 및 20C1과의 경쟁;
- [0458] (8) 인간 OX40에의 결합에 대한 6E1-1, 6E1-2, 14A2-1, 및 14A2-2와의 경쟁.
- [0459] 변경된 항체는 상기 (1) 내지 (7)에서와 같이 제시된 기능적 특성 중 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개, 또는 모두를 나타낼 수 있다. 변경된 항체의 기능적 특성은 관련 기술분야에서 이용가능하고/거나 본원에 기재된 표준 검정, 예컨대 실시예에 제시된 것 (예를 들어, ELISA, FACS)을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0460] 본원에 기재된 항체를 조작하는 방법의 특정 실시양태에서, 돌연변이가 항-OX40 항체 코딩 서열의 모두 또는 일부를 따라서 무작위로 또는 선택적으로 도입될 수 있고, 생성된 변형된 항-OX40 항체는 본원에 기재된 바와 같이 결합 활성 및/또는 다른 기능적 특성에 대해 스크리닝될 수 있다. 돌연변이 방법은 관련 기술분야에 기재되어 있다. 예를 들어, PCT 공개 WO 02/092780 (Short)은 포화 돌연변이유발, 합성 라이게이션 어셈블리, 또는 그의 조합을 사용하여 항체 돌연변이를 생성하고 스크리닝하는 방법을 기재한다. 대안적으로, PCT 공개 WO 03/074679 (Lazar et al.)는 항체의 생리화학적 특성을 최적화하기 위해 컴퓨터 스크리닝 방법을 사용한 방법을 기재한다.
- [0461] X. 핵산 분자
- [0462] 또한, 본원에 기재된 항체를 코딩하는 핵산 분자가 본원에 제공된다. 핵산은 전세포 중에, 세포 용해물 중에, 또는 부분적으로 정제되거나 실질적으로 순수한 형태로 존재할 수 있다. 핵산은 다른 세포 성분 또는 다른 오염물, 예를 들어 다른 세포 핵산 (예를 들어, 다른 염색체 DNA, 예를 들어 자연에서 단리된 DNA에 연결된 염색체 DNA) 또는 단백질로부터, 알칼리/SDS 처리, CsCl 밴딩, 칼럼 크로마토그래피, 제한 효소, 아가로스 겔 전기영동 및 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 것을 포함하는 표준 기술에 의해 정제되었을 때 "단리되거나" 또는 "실질적으로 순수하게 된다". 문헌 [F. Ausubel, et al., ed. (1987) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York]을 참조한다. 핵산은 예를 들어 DNA 또는 RNA 일 수 있고, 인트론 서열을 함유할 수 있거나 또는 함유하지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 핵산은 cDNA 분자이다.
- [0463] 본원에 제공된 핵산은 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 수득될 수 있다. 하이브리도마 (예를 들어, 하기에 추가로 기재된 바와 같은 인간 이뮤노글로불린 유전자를 보유하는 트랜스제닉 마우스로부터 제조된 하이브리도마)에 의해 발현되는 항체의 경우에, 하이브리도마에 의해 제조되는 항체의 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 cDNA는 표준 PCR 증폭 또는 cDNA 클로닝 기술에 의해 수득될 수 있다. 이뮤노글로불린 유전자 라이브러리로부터 수득되는 항체의 경우에 (예를 들어, 파지 디스플레이 기술 사용), 항체를 코딩하는 핵산은 라이브러리로부터 회수될

수 있다.

- [0464] 바람직한 핵산 분자는 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1의 VH 및 VL 서열을 코딩하는 것이다. 3F4, 14B6, 23H3, 6E1, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2, 및 20C1의 VH 서열을 코딩하는 예시적인 DNA 서열이 각각 서열식별번호: 126, 128, 131, 133, 136, 138, 140, 142 및 145에 제시된다. 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2 및 20C1의 VL 서열을 코딩하는 예시적인 DNA 서열은 각각 서열식별번호: 127, 129, 130, 132, 134, 135, 137, 139, 141, 143, 144 및 146에 제시된다. 중쇄 서열을 코딩하는 예시적인 DNA 서열은 서열식별번호: 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 176 및 177에 제시된다. 경쇄 서열을 코딩하는 예시적인 DNA 서열은 서열식별번호: 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172 및 174에 제시된다.
- [0465] 항-OX40 항체의 성숙 VH 및 VL 도메인을 코딩하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열은 각각 서열식별번호: 145 및 146에 제시된다. 항-OX40 항체의 중쇄를 코딩하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열은 서열식별번호: 177에 제시된다. OX40 항체의 경쇄를 코딩하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열은 서열식별번호: 168에 제시된다.
- [0466] 본원에 제공된 항-OX40 항체를 제조하는 방법은 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 세포주에서 중쇄 및 경쇄를 단일 펩티드로 발현시키는 것을 포함할 수 있다. 이들 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 숙주 세포가 또한 본원에 제공된다.
- [0467] VH 및 VL 절편을 코딩하는 DNA 단편이 수득되면, 예를 들어 가변 영역 유전자를 전장 항체쇄 유전자, Fab 단편 유전자 또는 scFv 유전자로 전환시키기 위해 이들 DNA 단편을 표준 재조합 DNA 기술에 의해 추가로 조작할 수 있다. 이들 조작에서, VL- 또는 VH-코딩 DNA 단편은 또 다른 단백질, 예컨대 항체 불변 영역 또는 가요성 링커를 코딩하는 또 다른 DNA 단편에 작동가능하게 연결된다. 이러한 문맥에 사용된 용어 "작동가능하게 연결된"은 2개의 DNA 단편이 코딩하는 아미노산 서열이 인-프레임으로 유지되도록 이들을 연결시키는 것을 지칭한다.
- [0468] VH 영역을 코딩하는 단리된 DNA는 VH-코딩 DNA를 중쇄 불변 영역 (힌지, CH1, CH2 및/또는 CH3)을 코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결함으로써 전장 중쇄 유전자로 전환될 수 있다. 인간 중쇄 불변 영역 유전자의 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고 (예를 들어, 문헌 [Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참조), 이들 영역을 포괄하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다. 중쇄 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM 또는 IgD 불변 영역, 예를 들어 IgG1 영역일 수 있다. Fab 단편 중쇄 유전자의 경우에, VH-코딩 DNA는 중쇄 CH1 불변 영역만을 코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결될 수 있다.
- [0469] VL 영역을 코딩하는 단리된 DNA는 VL-코딩 DNA를 경쇄 불변 영역, CL을 코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결함으로써 전장 경쇄 유전자 (뿐만 아니라 Fab 경쇄 유전자)로 전환될 수 있다. 인간 경쇄 불변 영역 유전자의 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고 (예를 들어, 문헌 [Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참조), 이들 영역을 포괄하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다. 경쇄 불변 영역은 카파 또는 람다 불변 영역일 수 있다.
- [0470] scFv 유전자를 생성하기 위해, VH- 및 VL-코딩 DNA 단편을 가요성 링커를 코딩하는, 예를 들어 아미노산 서열 (Gly₄-Ser)₃을 코딩하는 또 다른 단편에 작동가능하게 연결하여, VL 및 VH 영역이 가요성 링커에 의해 연결되어 VH 및 VL 서열이 연속 단일-쇄 단백질로서 발현될 수 있도록 한다 (예를 들어, 문헌 [Bird et al. (1988) Science 242:423-426; Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., (1990) Nature 348:552-554] 참조).
- [0471] 또한, 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1 모노클로날 항체의 것과 상동인 VH 및 VL 서열을 코딩하는 핵산 분자가 본원에 제공된다. 예시적인 핵산 분자는 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1 모노클로날 항체의 VH 및 VL 서열을 코딩하는 핵산 분자와 적어도 70% 동일한, 예를 들어 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 VH 및 VL 서열을 코딩한다. 또한, 예를 들어 코돈 최적화를 위해, 보존적 치환 (즉, 핵산 분자의 번역시 생성되는 아미노산 서열을 변경시키지 않는 치환)을 갖는 핵산 분자가 본원에 제공된다.

- [0472] XI. 항체 생성
- [0473] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 다양한 공지된 기술, 예컨대 문헌 [Kohler and Milstein, Nature 256: 495 (1975)]에 기재된 표준 체세포 혼성화 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 체세포 혼성화 절차가 바람직하지만, 원칙적으로는, 모노클로날 항체를 생산하는 다른 기술, 예를 들어 B 림프구의 바이러스성 또는 종양원성 형질전환, 인간 항체 유전자의 라이브러리를 사용하는 파지 디스플레이 기술이 또한 이용될 수 있다.
- [0474] 하이브리도마를 제조하는데 바람직한 동물 시스템은 무린 시스템이다. 마우스에서의 하이브리도마 생산은 매우 널리 확립된 절차이다. 면역화 프로토콜, 및 융합을 위한 면역화된 비장세포의 단리를 위한 기술은 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 융합 파트너 (예를 들어, 무린 골수종 세포) 및 융합 절차가 또한 공지되어 있다.
- [0475] 본원에 기재된 키메라 또는 인간화 항체는 상기 기재된 바와 같이 제조된 무린 모노클로날 항체의 서열에 기초하여 제조될 수 있다. 표준 분자 생물학 기술을 사용하여, 중쇄 및 경쇄 이뮤노글로불린을 코딩하는 DNA는 관심 무린 하이브리도마로부터 획득되고 비-무린 (예를 들어, 인간) 이뮤노글로불린 서열을 함유하도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 키메라 항체를 생성하기 위해, 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 무린 가변 영역을 인간 불변 영역에 연결할 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 (Cabilly et al.) 참조). 인간화 항체를 생성하기 위해, 무린 CDR 영역은 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 인간 프레임워크 내로 삽입될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,225,539 (Winter), 및 미국 특허 번호 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 및 6,180,370 (Queen et al.) 참조)).
- [0476] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 인간 모노클로날 항체이다. OX40에 대해 지시된 이러한 인간 모노클로날 항체는 마우스 시스템보다는 인간 면역계의 일부를 보유하는 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소믹 마우스를 사용하여 생성할 수 있다. 이들 트랜스제닉 및 트랜스크로모소믹 마우스는 본원에서 각각 HuMAb 마우스 및 KM 마우스로 지칭되는 마우스를 포함하며, 이는 본원에서 집합적으로 "인간 Ig 마우스"로 지칭된다.
- [0477] HuMAb 마우스® (메다렉스, 인크.(Medarex, Inc.))는 내인성 μ 및 κ 쇄 유전자좌를 불활성화시키는 표적화 돌연변이와 함께, 재배열되지 않은 인간 중쇄 (μ 및 γ) 및 κ 경쇄 이뮤노글로불린 서열을 코딩하는 인간 이뮤노글로불린 유전자 미니유전자좌를 함유한다 (예를 들어, 문헌 [Lonberg, et al. (1994) Nature 368(6474): 856-859] 참조). 따라서, 마우스는 마우스 IgM 또는 κ 의 감소된 발현을 나타내고, 면역화에 대한 반응으로, 도입된 인간 중쇄 및 경쇄 트랜스진은 부류 전환 및 체세포 돌연변이를 거쳐 높은 친화도의 인간 IgG κ 모노클로날을 생성한다 (Lonberg, N. et al. (1994), 상기 문헌; 문헌 [Lonberg, N. (1994) Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101; Lonberg, N. and Huszar, D. (1995) Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93, 및 Harding, F. and Lonberg, N. (1995) Ann. N.Y. Acad. Sci. 764:536-546]에서 검토됨). HuMAb 마우스의 제조 및 용도, 및 이러한 마우스가 보유하는 계통 변형은 문헌 [Taylor, L. et al. (1992) Nucleic Acids Research 20:6287-6295; Chen, J. et al. (1993) International Immunology 5: 647-656; Tuailon et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:3720-3724; Choi et al. (1993) Nature Genetics 4:117-123; Chen, J. et al. (1993) EMBO J. 12: 821-830; Tuailon et al. (1994) J. Immunol. 152:2912-2920; Taylor, L. et al. (1994) International Immunology 6: 579-591; 및 Fishwild, D. et al. (1996) Nature Biotechnology 14: 845-851]에 추가로 기재되어 있고, 이들 모두의 내용은 구체적으로 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 추가로 미국 특허 번호 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,789,650; 5,877,397; 5,661,016; 5,814,318; 5,874,299; 및 5,770,429 (모두 Lonberg 및 Kay); 미국 특허 번호 5,545,807 (Surani et al.); PCT 공개 번호 WO 92/03918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97/13852, WO 98/24884 및 WO 99/45962 (모두 Lonberg 및 Kay); 및 PCT 공개 번호 WO 01/14424 (Korman et al.)를 참조한다.
- [0478] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 트랜스진 및 트랜스크로모솜 상에 인간 이뮤노글로불린 서열을 보유하는 마우스, 예컨대 인간 중쇄 트랜스진 및 인간 경쇄 트랜스크로모솜을 보유하는 마우스를 사용하여 생성된다. 이러한 마우스는 본원에서 "KM 마우스"로 지칭되며, PCT 공개 WO 02/43478 (Ishida et al.)에 상세하게 기재되어 있다.
- [0479] 추가로, 인간 이뮤노글로불린 유전자를 발현하는 대안의 트랜스제닉 동물 시스템이 관련 기술분야에서 이용가능하고 본원에 기재된 항-OX40 항체를 생성하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 제노마우스 (아브게닉스, 인크.(Abgenix, Inc.))로 지칭되는 대안적 트랜스제닉 시스템이 사용될 수 있으며; 이러한 마우스는 예를 들어 미국 특허 번호 5,939,598; 6,075,181; 6,114,598; 6,150,584 및 6,162,963 (Kucheralapati et al.)에 기재되어 있다.

- [0480] 또한, 인간 이뮤노글로불린 유전자를 발현하는 대안적 트랜스크로모소믹 동물 시스템이 관련 기술분야에서 이용 가능하고 본원에 기재된 항-OX40 항체를 생성하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, "TC 마우스"로 지칭되는 인간 중쇄 트랜스크로모솜 및 인간 경쇄 트랜스크로모솜 둘 다를 보유하는 마우스가 사용될 수 있으며; 이러한 마우스는 문헌 [Tomizuka et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:722-727]에 기재되어 있다. 추가로, 인간 중쇄 및 경쇄 트랜스크로모솜을 보유하는 소가 관련 기술분야에 기재되어 있고 (Kuroiwa et al. (2002) Nature Biotechnology 20:889-894), 본원에 기재된 항-OX40 항체를 생성하는데 사용될 수 있다.
- [0481] 인간 항체, 예를 들어 인간 항-OX40 항체를 생성하기 위한, 관련 기술분야에 기재된 추가의 마우스 시스템은 (i) 내인성 마우스 중쇄 및 경쇄 가변 영역이, 상동 재조합을 통해, 내인성 마우스 불변 영역에 작동가능하게 연결된 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로 대체되어, 키메라 항체 (인간 V/마우스 C)가 마우스에서 생성되고, 이어서 표준 재조합 DNA 기술을 사용하여 완전 인간 항체로 후속 전환되는, 벨로크이뮌(VelocImmune)® 마우스 (레게네론 파마슈티칼스, 인크.(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)); 및 (ii) 재배열되지 않은 인간 중쇄 가변 영역 및 단일 재배열된 인간 공통 경쇄 가변 영역을 함유하는 마우스인 메모(MeMo)® 마우스 (메루스 바이오파마슈티칼스, 인크.(Merus Biopharmaceuticals, Inc.))를 포함한다. 이러한 마우스, 및 항체를 생성하기 위한 그의 용도가, 예를 들어, WO 2009/15777, US 2010/0069614, WO 2011/072204, WO 2011/097603, WO 2011/163311, WO 2011/163314, WO 2012/148873, US 2012/0070861 및 US 2012/0073004에 기재되어 있다.
- [0482] 본원에 기재된 인간 모노클로날 항체는 또한 인간 이뮤노글로불린 유전자의 라이브러리를 스크리닝하는 파지 디스플레이 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 인간 항체를 단리하기 위한 이러한 파지 디스플레이 방법은 관련 기술분야에 확립되어 있다. 예를 들어 미국 특허 번호 5,223,409; 5,403,484; 및 5,571,698 (Ladner et al.); 미국 특허 번호 5,427,908 및 5,580,717 (Dower et al.); 미국 특허 번호 5,969,108 및 6,172,197 (McCafferty et al.); 및 미국 특허 번호 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 및 6,593,081 (Griffiths et al.)을 참조한다.
- [0483] 본원에 기재된 인간 모노클로날 항체는 또한 면역화 시 인간 항체 반응이 생성될 수 있도록 인간 면역 세포가 재구성된 SCID 마우스를 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 마우스는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,476,996 및 5,698,767 (Wilson et al.)에 기재되어 있다.
- [0484] 면역화
- [0485] OX40에 대한 완전 인간 항체를 생성하기 위해, 인간 이뮤노글로불린 유전자를 함유하는 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소믹 마우스 (예를 들어, HCo12, HCo7 또는 KM 마우스)는, 다른 항원에 대해 예를 들어 문헌 [Lonberg et al. (1994) Nature 368(6474): 856-859; Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology 14: 845-851 및 WO 98/24884]에 기재된 바와 같이, OX40 항원 및/또는 OX40 또는 그의 단편을 발현하는 세포의 정제된 또는 풍부화된 제제로 면역화될 수 있다. 대안적으로, 마우스는 인간 OX40 또는 그의 단편을 코딩하는 DNA로 면역화될 수 있다. 바람직하게는, 마우스는 제1 주입 시 6-16주령일 것이다. 예를 들어, 재조합 OX40 항원의 정제된 또는 풍부화된 제제 (5-50 µg)가 HuMAb 마우스를 복강내로 면역화시키는데 사용될 수 있다. OX40 항원의 정제된 또는 풍부화된 제제를 사용한 면역화가 항체를 발생시키지 않는 사건에서, 마우스는 또한 면역 반응을 촉진하기 위해 OX40을 발현하는 세포, 예를 들어 세포주로 면역화될 수 있다. 예시적인 세포주는 OX40-과다발현 안정한 CHO 및 Raji 세포주를 포함한다.
- [0486] 다양한 항원을 사용한 누적 경험은 HuMAb 트랜스제닉 마우스가 리비(Ribi) 아주반트 중의 항원에 의해 복강내로 (IP) 또는 피하로 (SC) 초기 면역화된 다음, 격주로 리비 아주반트 중의 항원에 의해 IP/SC 면역화 (최대 총 10 회)되는 경우에 최상으로 반응한다는 것을 제시한 바 있다. 면역 반응은 안와후 채혈에 의해 수득되는 혈장 샘플을 사용하여 면역화 프로토콜 과정에 걸쳐 모니터링될 수 있다. 혈장은 ELISA 및 FACS (하기 기재된 바와 같음)에 의해 스크리닝될 수 있고, 충분한 역가의 항-OX40 인간 이뮤노글로불린을 갖는 마우스가 융합을 위해 사용될 수 있다. 마우스는 희생 및 비장 및 림프절 제거 3일 전에 항원으로 정맥내로 부스팅될 수 있다. 각각의 면역화를 위해 2-3회 융합이 수행될 필요가 있을 수 있는 것으로 예상된다. 각각의 항원에 대해 전형적으로 6 내지 24마리의 마우스를 면역화한다. 통상적으로, HCo7, HCo12, 및 KM 계통이 사용된다. 또한, HCo7 및 HCo12 둘 다의 트랜스진이 2종의 상이한 인간 중쇄 트랜스진을 갖는 단일 마우스로 함께 교배될 수 있다 (HCo7/HCo12).
- [0487] OX40에 대한 모노클로날 항체를 생산하는 하이브리도마의 생성
- [0488] 본원에 기재된 항체를 생산하는 하이브리도마를 생성하기 위해, 면역화된 마우스로부터 비장세포 및/또는 림프

질 세포를 분리하고 적절한 불멸화 세포주, 예컨대 마우스 골수종 세포주에 융합시킬 수 있다. 생성되는 하이브리도마는 항원-특이적 항체의 생산에 대해 스크리닝될 수 있다. 예를 들어, 면역화된 마우스로부터의 비장 림프구의 단세포 현탁액을 50% PEG를 갖는 Sp2/0 비분비 마우스 골수종 세포 (ATCC, CRL 1581)에 융합시킬 수 있다. 세포를 대략 2×10^5 개로 편평 바닥 마이크로타이터 플레이트에 플레이팅하고, 이어서 10% 태아 클론 혈청, 18% "653" 조건화 배지, 5% 오리젠 (IGEN), 4 mM L-글루타민, 1 mM 피루브산나트륨, 5mM HEPES, 0.055 mM 2-메르캅토에탄올, 50 단위/ml 페니실린, 50 mg/ml 스트렙토마이신, 50 mg/ml 겐타마이신 및 1X HAT (시그마)를 함유하는 선택 배지에서 2주 인큐베이션한다. 대략 2주 후에, HAT를 HT로 대체한 배지에서 세포를 배양할 수 있다. 이어서, 개별 웰을 인간 모노클로날 IgM 및 IgG 항체에 대해 ELISA에 의해 스크리닝할 수 있다. 광범위한 하이브리도마 성장이 일어나면, 통상적으로 10-14일 후에 배지를 관찰할 수 있다. 항체 분비 하이브리도마를 재플레이팅하고, 다시 스크리닝하고, 인간 IgG에 대해 여전히 양성인 경우에는, 모노클로날 항체를 한계 희석함으로써 적어도 2회 서브클로닝할 수 있다. 이어서, 안정한 서브클론을 시험관내 배양하여 조직 배양 배지 중에 특징화를 위한 소량의 항체를 생성할 수 있다.

[0489] 항체를 정제하기 위해, 선택된 하이브리도마를 모노클로날 항체 정제를 위한 2-리터 스피너-플라스크에서 성장시킬 수 있다. 상청액을 여과하고 농축시킨 후, 단백질을 A-세파로스 (파마시아(Pharmacia), 뉴저지주 피스카타웨이)로 친화성 크로마토그래피할 수 있다. 순도를 보장하기 위해 용리된 IgG를 겔 전기영동 및 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 체크할 수 있다. 완충 용액을 PBS로 교환하고, 흡광 계수 1.43을 사용하여 OD280에 의해 농도를 결정할 수 있다. 이어서 항체를 분취하고, -80°C에서 저장할 수 있다.

[0490] OX40에 대한 모노클로날 항체를 생산하는 트랜스펙토마의 생성

[0491] 항체는, 예를 들어 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같은 재조합 DNA 기술 및 유전자 형질감염 방법의 조합을 사용하여 숙주 세포 트랜스펙토마에서 생산될 수 있다 (Morrison, S. (1985) Science 229:1202).

[0492] 예를 들어, 항체 또는 그의 항체 단편을 발현시키기 위해, 부분 또는 전장 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 DNA를 표준 분자 생물학 기술 (예를 들어, 관심 항체를 발현하는 하이브리도마를 사용하는 PCR 증폭 또는 cDNA 클로닝)에 의해 수득할 수 있고, 유전자가 전사 및 번역 제어 서열에 작동가능하게 연결되도록 DNA를 발현 벡터 내로 삽입할 수 있다. 이러한 문맥에서, 용어 "작동가능하게 연결된"은 벡터 내의 전사 및 번역 제어 서열이 항체 유전자의 전사 및 번역을 조절하는 그의 의도된 기능을 제공하도록, 항체 유전자가 벡터 내로 라이게이션된 것을 의미하는 것으로 의도된다. 발현 벡터 및 발현 제어 서열은 사용되는 발현 숙주 세포와 상용성하도록 선택된다. 항체 경쇄 유전자 및 항체 중쇄 유전자는 별개의 벡터 내로 삽입될 수 있거나 또는 둘 다의 유전자는 동일한 발현 벡터 내로 삽입된다. 항체 유전자는 표준 방법 (예를 들어, 항체 유전자 단편 및 벡터 상의 상보적 제한 부위의 라이게이션, 또는 제한 부위가 존재하지 않는 경우 평할 말단 라이게이션)에 의해 발현 벡터(들) 내로 삽입된다. 본원에 기재된 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 사용하여, 이들을 목적하는 이소형의 중쇄 불변 및 경쇄 불변 영역을 이미 코딩하는 발현 벡터 내로 삽입하여 V_H 절편이 벡터 내 C_H 절편(들)에 작동가능하게 연결되고 V_L 절편이 벡터 내 C_L 절편에 작동가능하게 연결되도록 함으로써 임의의 항체 이소형의 전장 항체 유전자를 생성할 수 있다.

[0493] 추가적으로 또는 대안적으로, 재조합 발현 벡터는 숙주 세포로부터 항체쇄의 분비를 용이하게 하는 신호 펩티드를 코딩할 수 있다. 항체쇄 유전자는 신호 펩티드가 항체쇄 유전자의 아미노 말단에 인-프레임으로 연결되도록 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 신호 펩티드는 이뮤노글로불린 신호 펩티드 또는 이중 신호 펩티드 (즉, 비-이뮤노글로불린 단백질로부터의 신호 펩티드)일 수 있다. 항체 중쇄 및 경쇄에 사용하기 위한 예시적인 신호 서열은 본원에 기재된 항-OX40 항체에서 원래 발견되는 신호 서열을 포함한다.

[0494] 항체쇄 유전자에 더하여, 재조합 발현 벡터는 숙주 세포에서의 항체쇄 유전자의 발현을 제어하는 조절 서열을 보유할 수 있다. 용어 "조절 서열"은 항체쇄 유전자의 전사 또는 번역을 제어하는 프로모터, 인핸서 및 다른 발현 제어 요소 (예를 들어, 폴리아데닐화 신호)를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 조절 서열은 예를 들어 문헌 [Goeddel (Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990))]에 기재되어 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 조절 서열의 선택을 포함한 발현 벡터의 설계가 형질전환시킬 숙주 세포의 선택, 목적하는 단백질의 발현 수준 등과 같은 인자에 의존할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 포유동물 숙주 세포 발현을 위해 바람직한 조절 서열은 포유동물 세포에서 높은 수준의 단백질을 발현을 지시하는 바이러스 요소, 예컨대 시토크갈로바이러스 (CMV), 원숭이 바이러스 40 (SV40), 아데노바이러스 (예를 들어, 아데노바이러스 주요 후기 프로모터 (AdMLP)) 및 폴리오마로부터 유래된 프로모터 및/또는 인핸서를 포함

한다. 대안적으로, 비바이러스 조절 서열, 예컨대 유비퀴틴 프로모터 또는 β -글로빈 프로모터가 사용될 수 있다. 추가로, 조절 요소는 상이한 공급원으로부터의 서열, 예컨대 SV40초기 프로모터 및 인간 T 세포 백혈병 바이러스 유형 1의 긴 말단 반복부로부터의 서열을 함유하는 SR α 프로모터 시스템으로 구성된다 (Takebe, Y. et al. (1988) Mol. Cell. Biol. 8:466-472).

[0495] 항체쇄 유전자 및 조절 서열에 더하여, 재조합 발현 벡터는 추가의 서열, 예컨대 숙주 세포에서 벡터의 복제를 조절하는 서열 (예를 들어, 복제 기점) 및 선택 마커 유전자를 보유할 수 있다. 선택 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포의 선택을 용이하게 한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,399,216, 4,634,665 및 5,179,017 (모두 Axel et al.) 참조). 예를 들어, 전형적으로 선택 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포에 약물, 예컨대 G418, 히그로마이신 또는 메토틱세이트에 대한 저항성을 부여한다. 바람직한 선택 마커 유전자는 디히드로폴레이트 리덕타제 (DHFR) 유전자 (메토틱세이트 선택/증폭과 함께 dhfr- 숙주 세포에서의 사용을 위함) 및 neo 유전자 (G418 선택을 위함)를 포함한다.

[0496] 경쇄 및 중쇄의 발현을 위해, 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 발현 벡터(들)를 표준 기술에 의해 숙주 세포 내로 형질감염시킨다. 다양한 형태의 용어 "형질감염"은 원핵 또는 진핵 숙주 세포 내로의 외인성 DNA의 도입을 위해 통상적으로 사용되는 매우 다양한 기술, 예를 들어 전기천공, 인산칼슘 침전, DEAE-덱스트란 형질감염 등을 포괄하는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 항체를 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 발현시키는 것은 이론상 가능하지만, 진핵 세포, 및 가장 바람직하게는 포유동물 숙주 세포에서의 항체의 발현이 가장 바람직하며, 이는 이러한 진핵 세포, 및 특히 포유동물 세포가 적절하게 폴딩되고 면역학적으로 활성인 항체를 어셈블리하고 분비할 가능성이 원핵 세포보다 높기 때문이다. 항체 유전자의 원핵 발현은 높은 수율의 활성 항체의 생산에 비효율적인 것으로 보고된 바 있다 (Boss, M. A. and Wood, C. R. (1985) Immunology Today 6:12-13). 본원에 개시된 항체는 또한 효모 피키아 파스토리스의 당조작된 균주에서 생산될 수 있다. Li et al. (2006) Nat. Biotechnol. 24:210.

[0497] 본원에 기재된 재조합 항체의 발현을 위한 바람직한 포유동물 숙주 세포는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO 세포) (예를 들어 문헌 [R. J. Kaufman and P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601-621]에 기재된 바와 같이 DHFR 선택 마커와 함께 사용되는, 문헌 [Urlaub 및 Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220]에 기재된 dhfr- CHO 세포 포함), NSO 골수종 세포, COS 세포 및 SP2 세포를 포함한다. 특히, NSO 골수종 세포와 함께 사용하기 위한, 또 다른 바람직한 발현 시스템은 WO 87/04462, WO 89/01036 및 EP 338,841에 개시된 GS 유전자 발현 시스템이다. 항체 유전자를 코딩하는 재조합 발현 벡터를 포유동물 숙주 세포 내로 도입한 경우에, 항체는, 숙주 세포에서 항체의 발현을 허용하는데, 또는 보다 바람직하게는 숙주 세포가 성장되는 배양 배지 내로 항체의 분비를 허용하는데 충분한 기간 동안 숙주 세포를 배양함으로써 생성된다. 항체는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 배양 배지로부터 회수될 수 있다.

[0498] 본 발명의 항체 폴리펩티드쇄의 N- 및 C-말단은 통상적으로 관찰되는 번역후 변형으로 인해 예상되는 서열과 상이할 수 있다. 예를 들어, C-말단 리신 잔기는 종종 항체 중쇄에서 누락된다. 문헌 [Dick et al. (2008) Biotechnol. Bioeng. 100:1132]. N-말단 글루타민 잔기, 및 더 적은 정도로 글루탐아미드 잔기는, 치료 항체의 경쇄 및 중쇄 둘 다에서 피로글루탐아미드 잔기로 빈번하게 전환된다. 문헌 [Dick et al. (2007) Biotechnol. Bioeng. 97:544; Liu et al. (2011) JBC 286:11211; Liu et al. (2011) J. Biol. Chem. 286:11211].

[0499] XII. 검정

[0500] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 OX40에 대한 결합에 대해, 예를 들어 표준 ELISA에 의해 시험될 수 있다. 간략하게, 마이크로타이터 플레이트를 정제된 OX40으로 PBS 중 1-2 $\mu\text{g/ml}$ 로 코팅한 다음, PBS 중 5% 소 혈청 알부민으로 차단한다. 항체의 희석액 (예를 들어, OX40-면역화된 마우스로부터의 혈장의 희석액)을 각 웰에 첨가하고 37°C에서 1-2시간 동안 인큐베이션한다. 플레이트를 PBS/트윈으로 세척한 다음, 양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP)에 접합된 2차 시약 (예를 들어, 인간 항체의 경우에 염소-항-인간 IgG Fc-특이적 폴리클로날 시약)과 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 세척한 후, 플레이트를 ABTS 기질 (모스 인크(Moss Inc), 제품: ABTS-1000)로 발색시키고 OD 415-495에서 분광광도계에 의해 분석한다. 이어서, 면역화된 마우스로부터의 혈청을 유동 세포측정법에 의해 OX40을 발현하지 않는 대조 세포주가 아닌, 인간 OX40을 발현하는 세포주에 대한 결합에 대해 추가로 스크리닝한다. 간략하게, 항-OX40 항체의 결합은 OX40 발현 CHO 세포를 항-OX40 항체와 1:20 희석으로 인큐베이션함으로써 평가된다. 세포를 세척하고 결합을 PE-표지된 항-인간 IgG Ab로 검출한다. 유동 세포측정 분석은 FACSscan 유동 세포측정법 (백톤 디킨슨(Becton Dickinson), 캘리포니아주 산호세)을 사용하여 수

행된다. 바람직하게는, 최고 역가를 발생시킨 마우스가 융합을 위해 사용될 것이다.

- [0501] 상기 기재된 ELISA 검정을 사용하여 OX40 면역원과의 양성 반응성을 제시하는 항체, 및 그에 따라 항체를 생산하는 하이브리도마가 스크리닝될 수 있다. 이어서 바람직하게는 높은 친화도로 OX40에 결합하는 항체를 생산하는 하이브리도마를 서브클로닝하고 추가로 특징화할 수 있다. 이어서 (ELISA에 의해) 모 세포의 반응성을 보유하는 각각의 하이브리도마로부터의 1종의 클론이 세포 은행의 제조를 위해, 및 항체 정제를 위해 선택될 수 있다.
- [0502] 항-OX40 항체를 정제하기 위해, 선택된 하이브리도마를 모노클로날 항체 정제를 위한 2-리터 스피너-플라스크에서 성장시킬 수 있다. 상청액을 여과하고 농축시킨 후, 단백질을 A-세파로스 (파마시아, 뉴저지주 피스카타웨이)로 친화성 크로마토그래피할 수 있다. 순도를 보장하기 위해 용리된 IgG를 겔 전기영동 및 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 체크할 수 있다. 완충 용액을 PBS로 교환하고, 흡광 계수 1.43을 사용하여 OD₂₈₀에 의해 농도를 결정할 수 있다. 모노클로날 항체를 분취하고, -80℃에서 저장할 수 있다.
- [0503] 선택된 항-OX40 항체가 고유한 에피토프에 결합하는지 여부를 결정하기 위해, 각각의 항체를 상업적으로 입수가능한 시약 (피어스(Pierce), 일리노이주 록포드)을 사용하여 비오틴화할 수 있다. 비오틴화된 MAb 결합은 스트렙타비딘 표지된 프로브로 검출할 수 있다. 비표지된 모노클로날 항체 및 비오틴화된 모노클로날 항체를 사용하는 경쟁 연구를 상기 기재된 바와 같이 OX40 코팅된-ELISA 플레이트를 사용하여 수행할 수 있다.
- [0504] 정제된 항체의 이소형을 결정하기 위해, 특정한 이소형의 항체에 특이적인 시약을 사용하여 이소형 ELISA를 수행할 수 있다. 예를 들어, 인간 모노클로날 항체의 이소형을 결정하기 위해, 마이크로타이터 플레이트의 웰을 1 µg/ml의 항-인간 이뮤노글로불린으로 4℃에서 밤새 코팅시킬 수 있다. 1% BSA로 차단시킨 후, 플레이트를 주위 온도에서 1 내지 2시간 동안 1 µg /mL 이하의 시험 모노클로날 항체 또는 정제된 이소형 대조군과 반응시킨다. 이어서, 웰을 인간 IgG1 또는 인간 IgM-특이적 알칼리성 포스파타제-접합된 프로브와 반응시킬 수 있다. 플레이트를 상기 기재된 바와 같이 발색시키고 분석한다.
- [0505] 항체가 OX40을 발현하는 살아있는 세포에 결합하는 것을 시험하기 위해, 유동 세포측정법을 실시예에 기재된 바와 같이 사용할 수 있다. 간략하게, 막-결합된 OX40을 발현하는 세포주 (표준 성장 조건 하에 성장됨)를 0.1% BSA를 함유하는 PBS 중의 다양한 농도의 모노클로날 항체와 4℃에서 1시간 동안 혼합한다. 세척한 후, 세포를 1차 항체 염색과 동일한 조건 하에 플루오레세인-표지된 항-IgG 항체와 반응시킨다. 단세포에 대해 게이팅하기 위해 광 및 측방 산란 특성을 사용하여 FACScan 기기에 의해 샘플을 분석할 수 있고 표지된 항체의 결합이 결정된다. 형광 현미경검사를 사용한 대안적 검정이 유동 세포측정 검정(에 더하여 또는 그 대신에) 사용될 수 있다. 세포는 상기 기재된 바와 같이 정확하게 염색되고 형광 현미경검사에 의해 검사될 수 있다. 이러한 방법은 개별 세포의 가시화를 허용하지만, 항원의 밀도에 따라 감소된 감수성을 가질 수 있다.
- [0506] 항-OX40 항체는 웨스턴 블롯팅에 의해 OX40 항원과의 반응성에 대해 추가로 시험될 수 있다. 간략하게, OX40을 발현하는 세포로부터의 세포 추출물을 제조하여 소듐 도데실 술페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동에 적용할 수 있다. 전기영동 후에, 분리된 항원을 니트로셀룰로스 막으로 옮기고, 20% 마우스 혈청으로 차단하고, 시험할 모노클로날 항체로 프로빙할 것이다. IgG 결합은 항-IgG 알칼리성 포스파타제를 사용하여 검출하고 BCIP/NBT 기질 정제 (시그마 켐. 캄파니(Sigma Chem. Co.), 미주리주 세인트 루이스)로 발색시킬 수 있다.
- [0507] 결합 친화도, 교차-반응성, 및 결합 동역학을 분석하는 방법은 관련 기술분야에 공지된 표준 검정, 예를 들어 비아코어® 2000 SPR 기기 (비아코어 아베, 스웨덴 옅살라)를 사용하는 비아코어® SPR 분석을 포함한다.
- [0508] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 인간 OX40의 세포외 영역에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 항체는 OX40의 세포외 도메인 내의 특정한 도메인 (예를 들어, 기능적 도메인)에 특이적으로 결합할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 항체는 OX40-L이 결합하는 OX40 상의 부위에 특이적으로 결합한다. 다른 실시양태에서, 항체는 인간 OX40의 세포외 영역 및 시노물구스 OX40의 세포외 영역에 특이적으로 결합한다.
- [0509] XIII. 면역접합체, 항체 유도체 및 진단
- [0510] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 샘플 시험 및 생체내 영상화를 포함한 진단 목적에 사용될 수 있고, 이러한 목적을 위해 항체 (또는 그의 결합 단편)를 적절한 검출가능한 작용제에 접합시켜 면역접합체를 형성할 수 있다. 진단 목적을 위한 적절한 작용제는 전신 영상화를 위한 방사성동위원소, 및 샘플 시험을 위한 방사성동위원소, 효소, 형광 표지 및 다른 적합한 항체 태그를 포함하는 검출가능한 표지이다.
- [0511] 검출가능한 표지는, 금속 줄, 예컨대 콜로이드성 금, 동위원소 예컨대 예를 들어 N₂S₂, N₃S 또는 N₄ 유형의 펩티

드성 킬레이트화제와 함께 제공되는 I^{125} 또는 Tc^{99} , 형광 마커, 비오틴, 발광 마커, 인광 마커 등을 포함한 발색단을 포함한 미립자 표지, 뿐만 아니라 주어진 기질을 검출가능한 마커로 전환시키는 효소 표지, 및 예컨대 폴리머라제 연쇄 반응에 의한 증폭 후에 나타나는 폴리뉴클레오타이드 태그를 포함하는, 시험관내 진단학 분야에서 현재 사용되는 임의의 다양한 유형일 수 있다. 비오틴화된 항체는 이어서 아비딘 또는 스트렙타비딘 결합에 의해 검출가능할 것이다. 적합한 효소 표지는 양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제 등을 포함한다. 예를 들어, 표지는 1,2 디옥세탄 기질 예컨대 아다만틸 메톡시 포스포릴옥시 페닐 디옥세탄 (AMPPD), 디소듐 3-(4-(메톡시스포로(1,2-디옥세탄-3,2'-(5'-클로로)트리시클로(3.3.1.1 3,7}데칸)-4-일) 페닐 포스페이트 (CSPD), 뿐만 아니라 CDP 및 CDP-스타(CDP-star)® 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다른 발광 기질, 예를 들어 적합한 란타나이드 예컨대 테르븀(III) 및 유로퓸(III)의 킬레이트의 전환 후에 화학발광의 존재 또는 형성을 측정함으로써 검출되는, 효소 알칼리성 포스파타제일 수 있다. 검출 수단은 선택된 표지에 의해 결정된다. 표지 또는 그의 반응 생성물의 출현은 표지가 미립자이고 적절한 수준으로 축적된 경우에는 육안을 사용하여, 또는 분광광도계, 발광측정기, 형광계 등과 같은 기기를 모두 표준 관례에 따라 사용하여 달성할 수 있다.

[0512] 바람직하게는, 접합 방법은 실질적으로 (또는 거의) 비-면역원성인 연결, 예를 들어 펩티드-(즉 아미드-), 술폰- (입체 장애), 디설파이드-, 히드라존-, 및 에테르 연결을 발생시킨다. 이들 연결은 거의 비-면역원성이고, 혈청 내에서 합리적인 안정성을 나타낸다 (예를 들어, 문헌 [Senter, P. D., Curr. Opin. Chem. Biol. 13 (2009) 235-244]; WO 2009/059278; WO 95/17886 참조).

[0513] 모이어티 및 항체의 생화학적 성질에 따라, 상이한 접합 전략이 사용될 수 있다. 모이어티가 50 내지 500개 아미노산의 자연 발생 또는 재조합 폴리펩티드인 경우에, 단백질 접합체의 합성을 위한 화학을 기재한 텍스트 북에 표준 절차가 존재하고, 이는 통상의 기술자가 용이하게 따를 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Hackenberger, C. P. R., and Schwarzer, D., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 47 (2008) 10030-10074] 참조). 한 실시양태에서, 말레인이미도 모이어티와 항체 또는 모이어티 내의 시스테인 잔기의 반응이 사용된다. 이는, 예를 들어 항체의 Fab 또는 Fab'-단편이 사용되는 경우에, 특히 적합한 커플링 화학이다. 대안적으로 한 실시양태에서, 항체 또는 모이어티의 C-말단 단부에의 커플링이 수행된다. 예를 들어 Fab-단편의 단백질의 C-말단 변형이 예를 들어 개시된 바와 같이 수행될 수 있다 (Sunbul, M. and Yin, J., Org. Biomol. Chem. 7 (2009) 3361-3371).

[0514] 일반적으로, 부위 특이적 반응 및 공유 커플링은 천연 아미노산을, 존재하는 다른 관능기의 반응성과 직교하는 반응성을 갖는 아미노산으로 변환하는 것에 기초한다. 예를 들어, 드문 서열 맥락 내의 특정 시스테인은 알데히드에서 효소적으로 전환될 수 있다 (문헌 [Frese, M. A., and Dierks, T., ChemBioChem. 10 (2009) 425-427] 참조). 또한, 주어진 서열 맥락에서 천연 아미노산과 함께 특정 효소의 특이적 효소 반응성을 사용함으로써 목적하는 아미노산 변형을 수득하는 것이 가능하다 (예를 들어, 문헌 [Taki, M. et al., Prot. Eng. Des. Sel. 17 (2004) 119-126; Gautier, A. et al. Chem. Biol. 15 (2008) 128-136] 참조; 문헌 [Bordusa, F., Highlights in Bioorganic Chemistry (2004) 389-403]에는 프로테아제-촉매된 C-N 결합의 형성이 기재됨).

[0515] 부위 특이적 반응 및 공유 커플링은 또한 말단 아미노산과 적절한 변형 시약의 선택적 반응에 의해 달성될 수 있다.

[0516] N-말단 시스테인과 벤조니트릴의 반응성 (문헌 [Ren et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 48 (2009) 9658-9662] 참조)을 사용하여 부위-특이적 공유 커플링을 달성할 수 있다.

[0517] 천연 화학적 라이게이션은 또한 C-말단 시스테인 잔기에 의존할 수 있다 (Taylor, E. Vogel; Imperiali, B, Nucleic Acids and Molecular Biology (2009), 22 (Protein Engineering), 65-96).

[0518] EP 1 074 563은 양으로 하전된 아미노산의 스트레치에 위치하는 시스테인보다 음으로 하전된 아미노산의 스트레치 내의 시스테인의 보다 신속한 반응에 기초한 접합 방법을 기재한다.

[0519] 모이어티는 또한 합성 펩티드 또는 펩티드 모방체일 수 있다. 폴리펩티드가 화학적으로 합성되는 경우에, 직교 화학적 반응성을 갖는 아미노산이 이러한 합성 동안 혼입될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [de Graaf et al., Bioconjug. Chem. 20 (2009) 1281-1295] 참조). 매우 다양한 직교 관능기가 존재하고 합성 펩티드 내로 도입될 수 있기 때문에, 이러한 펩티드의 링커에의 접합은 표준 화학이다.

[0520] 단일-표지된 폴리펩티드를 수득하기 위해, 1:1 화학량론을 갖는 접합체를 크로마토그래피에 의해 다른 접합 부산물로부터 분리할 수 있다. 이러한 절차는 염료 표지된 결합 쌍 구성원 및 하전된 링커를 사용함으로써 용이해질 수 있다. 전하 및 분자량의 차이가 분리를 위해 사용될 수 있기 때문에, 이러한 종류의 표지되고 고도로

음으로 하전된 결합 쌍 구성원을 사용함으로써, 단일 접합된 폴리펩티드는 비-표지된 폴리펩티드 및 1개 초과 링커를 보유하는 폴리펩티드로부터 용이하게 분리된다. 형광 염료는 표지된 1가 결합제와 같이, 비-결합 성분으로부터 복합체를 정제하는데 유용할 수 있다.

- [0521] 한 실시양태에서, 항-OX40 항체에 부착되는 모이어티는 결합 모이어티, 표지 모이어티, 및 생물학적 활성 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0522] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 또한 치료제에 접합되어 면역접합체, 예컨대 항체-약물 접합체 (ADC)를 형성할 수 있다. 적합한 치료제는 항대사물, 알킬화제, DNA 작은 홈 결합제, DNA 삽입제, DNA 가교제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 핵 유출 억제제, 프로테아솜 억제제, 토포이소머라제 I 또는 II 억제제, 열 쇼크 단백질 억제제, 티로신 키나제 억제제, 항생제 및 항유사분열제를 포함한다. ADC에서, 항체 및 치료제는 바람직하게는 절단가능한 링커, 예컨대 펩티딜, 디설피드, 또는 히드라존 링커를 통해 접합된다. 보다 바람직하게는, 링커는 펩티딜 링커, 예컨대 Val-Cit, Ala-Val, Val-Ala-Val, Lys-Lys, Pro-Val-Gly-Val-Val (서열식별번호: 180), Ala-Asn-Val, Val-Leu-Lys, Ala-Ala-Asn, Cit-Cit, Val-Lys, Lys, Cit, Ser, 또는 Glu이다. ADC는 미국 특허 번호 7,087,600; 6,989,452; 및 7,129,261; PCT 공개 WO 02/096910; WO 07/038658; WO 07/051081; WO 07/059404; WO 08/083312; 및 WO 08/103693; 미국 특허 공개 20060024317; 20060004081; 및 20060247295에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 이들의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0523] 보다 구체적으로, ADC에서 항체는 약물에 접합되고, 항체는 암세포와 같은 그의 항원을 발현하는 표적 세포로 ADC를 지시하기 위한 표적화제로서 기능한다. 바람직하게는, 항원은 종양 연관 항원, 즉 암세포에 의해 고유하게 발현되거나 과발현되는 것이다. 거기서, 약물은 표적 세포 내부에서 또는 그 부근에서 방출되어 치료제로서 작용한다. 암 요법에 있어서 ADC의 작용 메커니즘 및 용도에 관한 검토를 위해, 문헌 [Schrama et al., Nature Rev. Drug Disc. 2006, 5, 147]을 참조한다.
- [0524] 암 치료를 위해, 약물은 바람직하게는 표적화된 암 세포의 사멸을 유발하는 세포독성 약물이다. ADC에 사용될 수 있는 세포독성 약물은 하기 유형의 화합물 및 그의 유사체 및 유도체를 포함한다:
- [0525] (a) 에네디인 예컨대 칼리케아미신 (예를 들어, 문헌 [Lee et al., J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3464 and 3466] 참조) 및 운시알라마이신 (예를 들어, Davies et al., WO 2007/038868 A2 (2007) 및 Chowdari et al., US 8,709,431 B2 (2012) 참조);
- [0526] (b) 튜부리신 (예를 들어, Domling et al., US 7,778,814 B2 (2010); Cheng et al., US 8,394,922 B2 (2013); 및 2014년 2월 11일에 출원된 Cong et al., US 일련 번호 14/177376 참조);
- [0527] (c) CC-1065 및 두오카르마이신 (예를 들어, Boger, US 6,545,530 B1 (2003); Sufi et al., US 8,461,117 B2 (2013); 및 Zhang et al., US 2012/0301490 A1 (2012) 참조);
- [0528] (d) 에포틸론 (예를 들어, Vite et al., US 2007/0275904 A1 (2007) 및 US RE42930 E (2011) 참조);
- [0529] (e) 아우리스타틴 (예를 들어, Senter et al., US 6,844,869 B2 (2005) 및 Doronina et al., US 7,498,298 B2 (2009) 참조);
- [0530] (f) 피롤로벤조디아제핀 (PBD) 이량체 (예를 들어, Howard et al., US 2013/0059800 A1(2013); US 2013/0028919 A1 (2013); 및 WO 2013/041606 A1 (2013) 참조); 및
- [0531] (g) 메이탄시노이드 예컨대 DM1 및 DM4 (예를 들어, Chari et al., US 5,208,020 (1993) 및 Amphlett et al., US 7,374,762 B2 (2008) 참조).
- [0532] ADC에서, 링커는 항체 및 약물을 공유 연결한다. 전형적으로, 각각의 링커에 하나의 약물 분자가 부착되지만, 링커는 분지형일 수 있고, 이는 복수의 약물 분자의 부착을 가능하게 하여 ADC당 전달되는 약물 페이로드를 증가시킨다. 또한, 각 항체는 부착된 1개 초과 링커를 가질 수 있다. ADC에 보유된 약물 분자의 수는 약물-항체 비 (DAR)로 지칭된다. 예를 들어, 항체의 각각의 중쇄에 그것이 부착된 경우에, 차례로 1개의 링커에 1개의 약물 분자가 부착되고, DAR은 2이다. 바람직하게는 DAR은 1 내지 5이고, 보다 바람직하게는 2 내지 4이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 또한, 각각의 개별 ADC에서 항체는 정수의 약물 분자에 접합되지만, 전체적으로, ADC의 제조는 통계적 평균을 반영하여 비-정수 DAR을 분석할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 요약하면, ADC의 아키텍처는 하기 화학식에 의해 나타내어질 수 있다:
- [0533] [항체]-[링커-(약물)_n]_m

- [0534] 여기서 전형적으로 m은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 (바람직하게는 2, 3 또는 4)이고 n은 1, 2 또는 3이다.
- [0535] 일부 실시양태에서, 링커는 약물을 방출하기 위해, 표적 세포 내부에서 또는 그 부근에서 절단되는 절단가능한 기를 함유한다. 다른 실시양태에서, 링커는 절단가능한 기를 함유하지 않고, 오히려 ADC는 약물을 방출하기 위해 항체의 이화작용에 의존한다.
- [0536] 절단가능한 기의 하나의 유형은 pH 감수성 기이다. 혈장의 pH는 중성보다 약간 높고, 반면에 - 대부분의 ADC가 표적 세포 내부에의 내재화 후에 이르게 되는 - 리소솜 내부의 pH는 산성, 약 5이다. 따라서, 절단이 산 촉매되는 절단가능한 기는 혈장에서보다 리소솜 내부에서 여러 자릿수 더 빠른 속도로 절단될 것이다. 산-감수성 기의 예는 문헌 [Shen et al., US 4,631,190 (1986); Shen et al., US 5,144,011 (1992); Shen et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1981, 102, 1048; 및 Yang et al., Proc. Nat'l Acad. Sci (USA), 1988, 85, 1189]에 기재된 바와 같은 시스-아코니틸 아마이드 및 히드라존을 포함하고; 상기 문헌의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0537] 또 다른 실시양태에서, 절단가능한 기는 디설피드이다. 디설피드는 티올-디설피드 교환 메커니즘에 의해, 주위 티올 농도에 의존한 속도로 절단될 수 있다. 글루타티온 및 다른 티올의 세포내 농도는 그의 혈청 농도보다 더 높기 때문에, 디설피드의 절단 속도는 세포내에서, 즉 ADC의 내재화 후에 더 높을 것이다. 추가로, 티올-디설피드 교환의 속도는 디설피드의 입체 및 전자 특징의 조정 (예를 들어, 알킬-아릴 디설피드 대 알킬-알킬 디설피드; 아릴 고리 상에서의 치환 등)에 의해 조정될 수 있으며, 이는 증진된 혈청 안정성 또는 특정한 절단 속도를 갖는 디설피드 연결의 설계를 가능하게 한다. 접합체에서의 디설피드 절단가능한 기와 관련된 추가의 개시내용에 대해, 예를 들어 문헌 [Thorpe et al., Cancer Res. 1988, 48, 6396; Santi et al., US 7,541,530 B2 (2009); Ng et al., US 6,989,452 B2 (2006); Ng et al., WO 2002/096910 A1 (2002); Boyd et al., US 7,691,962 B2 (2010); 및 Sufi et al., US 2010/0145036 A1 (2010)]을 참조하고, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0538] 바람직한 절단가능한 기는, 혈청 내의 프로테아제에 의한 것과 대조적으로, 표적 세포 내부의 프로테아제에 의해 선택적으로 절단되는 펩티드이다. 전형적으로, 절단가능한 펩티드 기는 1 내지 20개의 아미노산, 바람직하게는 1 내지 6개의 아미노산, 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 아미노산을 포함한다. 아미노산(들)은 천연 및/또는 비-천연 α -아미노산일 수 있다. 천연 아미노산은 유전자 코드에 의해 코딩되는 것들, 뿐만 아니라 그로부터 유래된 아미노산, 예를 들어 히드록시프롤린, γ -카복시글루타메이트, 시트룰린, 및 O-포스포세린이다. 이러한 문맥에서, 용어 "아미노산"은 아미노산 유사체 및 모방체를 또한 포함한다. 유사체는 R 기가 천연 아미노산 중에서 발견되는 것이 아닌 것을 제외하고, 천연 아미노산의 동일한 일반적 $H_2N(R)CHCO_2H$ 구조를 갖는 화합물이다. 유사체의 예는 호모세린, 노르류신, 메티오닌-술폭시드, 및 메티오닌 메틸 술포늄을 포함한다. 아미노산 모방체는 α -아미노산의 일반적 화학 구조와 상이한 구조를 갖지만, 그와 유사한 방식으로 기능하는 화합물이다. 아미노산은 유전자 코딩되는 아미노산의 "L" 입체화학, 뿐만 아니라 거울상이성질체 "D" 입체화학의 것일 수 있다.
- [0539] 바람직하게는, 절단가능한 펩티드 기는 프로테아제에 대한 절단 인식 서열인 아미노산 서열을 함유한다. 많은 절단 인식 서열이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Matayoshi et al. Science 247: 954 (1990); Dunn et al. Meth. Enzymol. 241: 254 (1994); Seidah et al. Meth. Enzymol. 244: 175 (1994); Thornberry, Meth. Enzymol. 244: 615 (1994); Weber et al. Meth. Enzymol. 244: 595 (1994); Smith et al. Meth. Enzymol. 244: 412 (1994); 및 Bouvier et al. Meth. Enzymol. 248: 614 (1995)]을 참조하고; 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0540] 보다 바람직하게는, 절단가능한 펩티드 기는 엔도솜 또는 리소솜 프로테아제, 특히 후자에 의한 절단을 위해 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 이러한 프로테아제의 예는 카텝신 B, C, D, H, L 및 S, 특히 카텝신 B를 포함한다. 카텝신 B는 펩티드를 서열 $-AA^2-AA^1-$ 에서 우선적으로 절단하고, 여기서 AA^1 은 염기성 또는 강한 수소 결합 아미노산 (예컨대 리신, 아르기닌, 또는 시트룰린)이고, AA^2 은 소수성 아미노산 (예컨대 페닐알라닌, 발린, 알라닌, 류신, 또는 이소류신)이며, 예를 들어 Val-Cit (여기서 Cit는 시트룰린을 나타냄) 또는 Val-Lys이고, 이는 N-에서-C 방향으로 기재된다. 카텝신-절단가능한 기에 관한 추가의 정보에 대해, 문헌 [Dubowchik et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 3341; Dubowchik et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 3347; 및 Dubowchik et al., Bioconjugate Chem. 2002, 13, 855]을 참조하며; 그의 개시내용은 참조로 포함된다. 펩티드 링커를 절단하기 위해 사용될 수 있는 또 다른 효소는 Ala-Ala-Asn에서 우선적으로 절단하는 리소솜 시스

테인 프로테아제인 레구마인이다.

[0541] 바람직한 실시양태에서, ADC에서 링커는 표적 세포 내부에 위치한 프로테아제에 의해 우선적으로 절단되는 디- 또는 트리펩티드를 포함한다. 바람직하게는, 디- 또는 트리펩티드는 카텝신 B에 의해 절단가능하고, 보다 바람직하게는 Val-Cit 또는 Val-Lys 디펩티드이다.

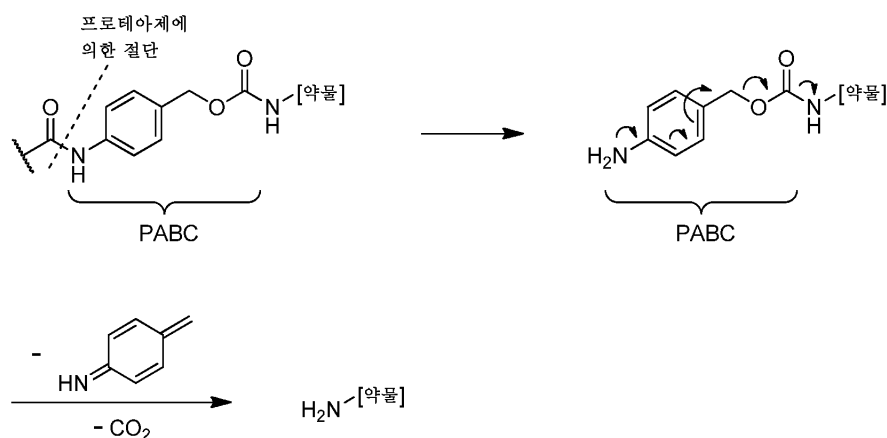
[0542] 그의 개시내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Chen et al., US 2010/0113476 A1 (2010)]에 개시된 바와 같이, 단일 아미노산 절단가능한 펩티드 기가 또한 사용될 수 있다.

[0543] 세포에 의해 내재화되는 것이 의도되지 않는 접합체의 경우에, 절단가능한 기는 그것이 표적 조직의 부근에서 세포외 매트릭스에 존재하는 프로테아제, 예를 들어 근처의 사멸 중인 세포에 의해 방출되는 프로테아제 또는 종양-연관 프로테아제에 의해 절단되도록 선택될 수 있다. 예시적인 세포외 종양-연관 프로테아제는 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP), 플라스민, 티메트 올리고펩티다제 (TOP) 및 CD10이다. 예를 들어, 문헌 [Trouet et al., US 5,962,216 (1999) 및 US 7,402,556 B2 (2008); Dubois et al., US 7,425,541 B2 (2008); 및 Bebbington et al., US 6,897,034 B2 (2005)]을 참조하고; 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0544] 링커는 항체 및 약물을 공유 연결시키는 것에 더하여 다른 기능을 수행할 수 있다. 예를 들어, 링커는 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG) 기를 함유할 수 있으며, 이는 접합 화학 수행 동안 또는 최종 ADC 생성물에서 용해도를 증진시킨다.

[0545] 링커는 절단가능한 펩티드 기에 인접하여 위치한 자기-희생 모이어티를 추가로 포함할 수 있다. 자기-희생 기는 항체 및/또는 약물 모이어티가 프로테아제에 의한 펩티드 기의 절단을 입체 방해하는 것을 방지하지만, 그 후 약물의 작용을 방해하지 않도록 자발적으로 그 자체를 방출하는 (즉, 자기-희생하는) 스페이서로서의 역할을 한다. 문헌 [Carl et al., J. Med. Chem. 1981, 24 (3), 479; Carl et al., WO 81/01145 (1981); Dubowchik et al., Pharmacology & Therapeutics 1999, 83, 67; Firestone et al., US 6,214,345 B1 (2001); Toki et al., J. Org. Chem. 2002, 67, 1866; Doronina et al., Nature Biotechnology 2003, 21 (7), 778 (erratum, p. 941); de Groot et al., J. Org. Chem. 2001, 66, 8815; Boyd et al., US 7,691,962 B2 (2010); Boyd et al., US 2008/0279868 A1 (2008); Sufi et al., WO 2008/083312 A2 (2008); Feng, US 7,375,078 B2 (2008); Jeffrey, US 8,039,273 B2 (2011); 및 Senter et al., US 2003/0096743 A1 (2003)]을 참조하고; 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

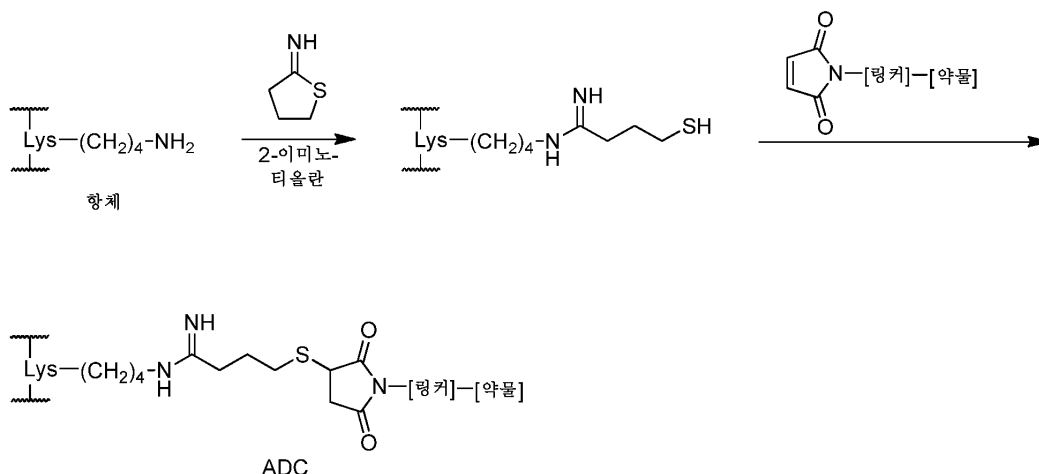
[0546] 바람직한 자기-희생 기는 p-아미노벤질 옥시카르보닐 (PABC) 기이고, 그의 구조 및 작용 메카니즘은 하기 도식된다:



[0547]

[0548] 따라서, 바람직한 실시양태에서, ADC는 표적 세포 내부에 위치하는 프로테아제에 의해 우선적으로 절단되고, 디- 또는 트리펩티드, 자기-희생 기에 인접한 디- 또는 트리펩티드를 포함하는 링커를 갖는다. 바람직하게는, 디- 또는 트리펩티드는 카텝신 B에 의해 절단가능하다. 바람직하게는, 자기-희생 기는 PABC 기이다.

[0549] 수많은 기술이 항체 및 약물을 접합시키는데 사용될 수 있다. 바람직한 것에서, 항체 내의 리신 잔기의 측쇄의 ε-아미노 기를 2-이미노티올란과 반응시켜 유리 티올 (-SH) 기를 도입한다. 하기 예시된 바와 같이, 티올 기를 말레이미드 또는 다른 친핵체 수용자 기와 반응시켜 접합을 실시할 수 있다.



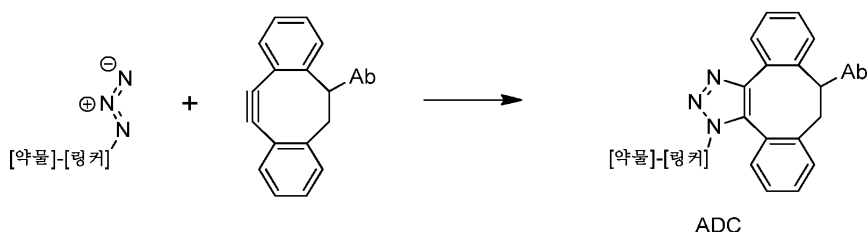
[0550]

[0551]

전형적으로, 항체당 2 내지 3개의 티올의 티올화 수준이 달성된다. 대표적 절차에 대해, US 8,709,431 B2 (2014) (Chowdari et al.)를 참조하고, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 이미노티올란과의 반응에 의해 변형된 1개 이상의 리신 잔기 (바람직하게는 2 또는 3개)를 갖는다.

[0552]

대안적 접합 기술은 아지드 기를 시클로옥틴의 스트레인드 알킨 결합을 가로질러 부가하여 1,2,3-트리아졸 고리를 형성하는 구리-무함유 "클릭 화학"을 사용한다. 예를 들어, 문헌 [Agard et al., J. Amer. Chem. Soc. 2004, 126, 15046; Best, Biochemistry 2009, 48, 6571]을 참조하고, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 아지드는 항체 상에 위치하고, 시클로옥틴은 약물 모이어티 상에 위치할 수 있거나, 또는 그 반대의 경우일 수 있다. 바람직한 시클로옥틴 기는 디벤조시클로옥틴 (DIBO)이다. DIBO 기를 갖는 다양한 시약은 오레곤주 유진 소재의 인비트로젠(Invitrogen)/몰레큘라 프로브스(Molecular Probes)로부터 입수가능하다. 하기 반응은 DIBO 기가 항체에 부착된 경우에 대한 클릭 화학 접합을 예시한다.



[0553]

[0554]

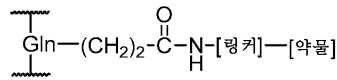
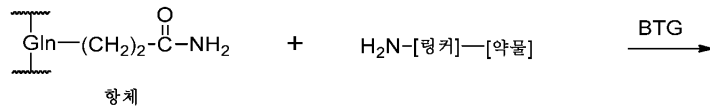
이러한 기술에 의해 제조된 ADC에서, 링커는 1,2,3-트리아졸 고리를 포함한다.

[0555]

또 다른 접합 기술은 비-천연 아미노산을 항체에 도입하는 것을 수반하며, 여기서 비-천연 아미노산은 약물 모이어티 내의 반응성 관능기와 접합을 위한 관능기를 제공한다. 예를 들어, 비-천연 아미노산 p-아세틸페닐알라닌이 WO 2008/030612 A2 (2008) (Tian et al.)에 교시된 바와 같이 항체 또는 다른 폴리펩티드에 혼입될 수 있다. p-아세틸페닐알라닌 내의 케톤 기는 링커-약물 모이어티 상의 히드록실아미노 기와의 옥심의 형성에 의한 접합 부위일 수 있다. 대안적으로, 비-천연 아미노산 p-아지도페닐알라닌은 항체에 혼입되어 상기 논의된 바와 같은 클릭 화학을 통한 접합을 위한 아지드 관능기를 제공할 수 있다. 비-천연 아미노산은 또한, 문헌 [Goerke et al., US 2010/0093024 A1 (2010) 및 Goerke et al., Biotechnol. Bioeng. 2009, 102 (2), 400-416]에 교시된 바와 같이, 무세포 방법을 사용하여 항체 또는 다른 폴리펩티드에 혼입될 수 있다. 상기 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 바람직하게는 p-아세틸페닐알라닌 또는 p-아지도페닐알라닌, 보다 바람직하게는 p-아세틸페닐알라닌인 비-천연 아미노산에 의해 대체된 1개 이상의 아미노산을 갖는다.

[0556]

또 다른 접합 기술은 문헌 [Jeger et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 9995]에 교시된 바와 같이, 효소 트랜스글루타미나제 (바람직하게는 박테리아 트랜스글루타미나제 또는 BTG)를 사용한다. BTG는 글루타민의 측쇄 카르복사미드와, 예를 들어 리신의 ε-아미노 기 또는 5-아미노-n-펜틸 기일 수 있는 알킬렌아미노 기 사이에 아미드 결합을 형성한다. 전형적 접합 반응에서, 하기 제시된 바와 같이, 글루타민 잔기는 항체 상에 위치하며, 알킬렌아미노 기는 링커-약물 모이어티 상에 위치한다.



ADC

[0557]

[0558]

폴리펩티드쇄 상의 글루타민 잔기의 위치설정은 BTG 매개 아미드교환에 대한 그의 감수성에 대해 큰 효과를 갖는다. 항체 상의 어떠한 글루타민 잔기도 통상적으로 BTG 기질이 아니다. 그러나, 항체가 탈글리코실화되는 경우 - 글리코실화 부위는 아스파라긴 297 (N297)임 -, 근처의 글루타민 295 (Q295)가 BTG 감수성이게 된다. 대안적으로, 항체는 N297A 돌연변이를 불변 영역에 도입하여 N297 글리코실화 부위를 제거함으로써 글리코시드 무함유로 합성될 수 있다. 추가로, 항체에서의 N297Q 치환은 글리코실화를 제거할 뿐만 아니라, BTG-매개 아미드교환에 또한 감수성이 제2 글루타민 잔기를 (위치 297에) 도입하는 것으로 제시된 바 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 항-OX40 항체는 탈글리코실화된다. 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 N297Q 치환을 갖는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 합성-후 변형에 의한 또는 N297A 돌연변이를 도입하는 것에 의한 탈글리코실화가 항체당 2개의 BTG-반응성 글루타민 잔기를 (중쇄당 1개, 위치 295에)를 생성하며, N297Q 치환을 갖는 항체는 4개의 BTG-반응성 글루타민 잔기를 (중쇄당 2개, 위치 295 및 297에) 가질 것임을 인지할 것이다.

[0559]

또한, 또 다른 접합 기술은 문헌 [Levary et al., PLoS One 2011, 6(4), e18342; Proft, Biotechnol. Lett. 2010, 32, 1-10; Ploegh et al., WO 2010/087994 A2 (2010); 및 Mao et al., WO 2005/051976 A2 (2005)]에 고시된 바와 같이 효소 소르타제 A를 사용하고, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 소르타제 A 인식 모티프 (전형적으로 LPXTG (서열식별번호: 181), 여기서 X는 임의의 천연 아미노산임)는 항체에 부착될 수 있고, 친핵성 수용자 모티프 (전형적으로 GGG)는 약물 모이어팅 상에 위치할 수 있거나, 또는 그 반대의 경우일 수 있다.

[0560]

본원에 기재된 항-OX40 항체는 또한 OX40, 예컨대 인간 OX40, 예를 들어 조직 또는 조직 샘플 내 인간 OX40을 검출하는데 사용될 수 있다. 항체는 예를 들어, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법에서 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 세포, 예를 들어 조직 내 세포와, 특이적 결합이 발생하는 적절한 시간 동안 접촉되고, 이어서 시약, 예를 들어 항-OX40 항체를 검출하는 항체가 첨가된다. 예시적인 검정이 실시예에 제공된다. 항-OX40 항체는 완전 인간 항체일 수 있거나, 또는 키메라 항체, 예컨대 인간 가변 영역 및 무린 불변 영역을 갖는 항체 또는 그의 부분일 수 있다. 샘플 (세포 또는 조직 샘플)에서 OX40, 예를 들어 인간 OX40을 검출하는 예시적인 방법은 (i) 샘플을 항-OX40 항체와, 샘플에서 항-OX40 항체의 OX40에 대한 특이적 결합을 허용하는 충분한 시간 동안 접촉시키고, (2) 샘플을 검출 시약, 예를 들어 항-OX40 항체, 예컨대 항-OX40 항체의 Fc 영역에 특이적으로 결합하는 항체와 접촉시켜, 항-OX40 항체에 의해 결합된 OX40을 검출하는 것을 포함한다. 세척 단계가 항체 및/또는 검출 시약과의 인큐베이션 후에 포함될 수 있다. 별개의 검출 작용제가 사용될 수 있기 때문에, 이들 방법에 사용하기 위한 항-OX40 항체는 표지 또는 검출 작용제에 연결되어야 하는 것은 아니다.

[0561]

XIV. 이중특이적 분자

[0562]

본원에 기재된 항-OX40 항체는 이중특이적 분자를 형성하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 또 다른 기능적 분자, 예를 들어 또 다른 펩티드 또는 단백질 (예를 들어, 또 다른 항체 또는 수용체에 대한 리간드)로 유도체화되거나 또는 이에 연결되어, 적어도 2개의 상이한 결합 부위 또는 표적 분자에 결합하는 이중특이적 분자를 생성할 수 있다. 한 실시양태에서, 항-OX40 항체는 조합 치료를 위한 잠재적 표적으로서 사용될 수 있는 임의의 단백질, 예컨대 본원에 기재된 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 scFv에 연결될 수 있다 (예를 들어, PD-1, PD-L1, 또는 LAG-3에 대한 항체). 대안적으로, 항체는 1종 초과와 다른 기능적 분자로 유도체화되거나 또는 이에 연결되어, 2개 초과와 상이한 결합 부위 및/또는 표적 분자에 결합하는 다중특이적 분자를 생성할 수 있다. 이러한 다중특이적 분자도 또한 본원에 사용된 용어 "이중특이적 분자"에 포괄되는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 이중특이적 분자를 생성하기 위해, 항-OX40 항체는 1종 이상의 다른 결합 분자, 예컨대 또 다른 항체, 항체 단편, 펩티드 또는 결합 모방체에 기능적으로 연결되어 (예를 들어, 화학적 커플링, 유전적 융합, 비공유 회합 또는 그 이외의 것에 의함) 이중특이적 분자를 발생시킬 수 있

다.

- [0563] 따라서, OX40에 대한 적어도 하나의 제1 결합 특이성 및 제2 표적 에피토프에 대한 제2 결합 특이성을 포함하는 이중특이적 분자가 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이중특이적 분자는 다중특이적이고, 예를 들어 분자는 제3 결합 특이성을 추가로 포함한다.
- [0564] 특정 실시양태에서, 이중특이적 분자는 결합 특이성으로서 적어도 1종의 항체, 또는 예를 들어 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 또는 단일쇄 Fv (scFv)를 포함한 그의 항체 단편을 포함한다. 항체는 또한 미국 특허 번호 4,946,778 (Ladner et al.)에 기재된 바와 같은 경쇄 또는 중쇄 이량체, 또는 그의 임의의 최소 단편 예컨대 Fv 또는 단일쇄 구축물일 수 있고, 그의 내용은 명확하게 참조로 포함된다.
- [0565] 인간 모노클로날 항체가 바람직하지만, 본원에 기재된 이중특이적 분자에 예를 들어 뮤린, 키메라 및 인간화 모노클로날 항체를 포함한 다른 항체가 사용될 수 있다.
- [0566] 본원에 제공된 이중특이적 분자는 구성성분 결합 특이체를 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 접합시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 이중특이적 분자의 각각의 결합 특이체를 개별적으로 생성한 다음 서로 접합시킬 수 있다. 결합 특이체가 단백질 또는 펩티드인 경우에, 공유 접합을 위해 다양한 커플링제 또는 가교제가 사용될 수 있다. 가교결합제의 예는 단백질 A, 카르보다이미드, N-숙신이미딜-S-아세틸-티오아세테이트 (SATA), 5,5'-디티오비스(2-니트로벤조산) (DTNB), o-페닐렌디말레이미드 (oPDM), N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트 (SPDP), 및 술포숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실레이트 (술포-SMCC)를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Karpovsky et al. (1984) J. Exp. Med. 160:1686; Liu, MA et al. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648] 참조). 다른 방법은 문헌 [Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. No. 78, 118-132; Brennan et al. (1985) Science 229:81-83], 및 Glennie et al. (1987) J. Immunol. 139: 2367-2375]에 기재된 것을 포함한다. 바람직한 접합제는 SATA 및 술포-SMCC이며, 둘 다는 피어스 케미칼 캄파니 (Pierce Chemical Co.) (일리노이주 록포드)로부터 입수가능하다.
- [0567] 결합 특이체가 항체인 경우에, 이들을 2개의 중쇄의 C-말단 힌지 영역을 술포히드릴 결합을 통해 접합시킬 수 있다. 특히 바람직한 실시양태에서, 힌지 영역은 접합 전에 홀수, 바람직하게는 1개의 술포히드릴 잔기를 함유하도록 변형된다.
- [0568] 대안적으로, 둘 다의 결합 특이체가 동일한 벡터 내에 코딩되어 동일한 숙주 세포에서 발현 및 어셈블리될 수 있다. 이러한 방법은 이중특이적 분자가 mAb x mAb, mAb x Fab, mAb x (scFv)₂, Fab x F(ab')₂ 또는 리간드 x Fab 융합 단백질인 경우에 특히 유용하다. 이중특이적 항체는 각각의 중쇄의 C-말단에 scFv를 포함하는 항체를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 이중특이적 분자는 1개의 단일쇄 항체 및 결합 결정기를 포함하는 단일쇄 분자, 또는 2개의 결합 결정기를 포함하는 단일쇄 이중특이적 분자일 수 있다. 이중특이적 분자는 적어도 2개의 단일쇄 분자를 포함할 수 있다. 이중특이적 분자를 제조하는 방법은 예를 들어 미국 특허 번호 5,260,203; 미국 특허 번호 5,455,030; 미국 특허 번호 4,881,175; 미국 특허 번호 5,132,405; 미국 특허 번호 5,091,513; 미국 특허 번호 5,476,786; 미국 특허 번호 5,013,653; 미국 특허 번호 5,258,498; 및 미국 특허 번호 5,482,858에 기재되어 있다.
- [0569] 이중특이적 분자가 그의 특이적 표적에 결합하는 것은 관련 기술분야-인식 방법, 예컨대 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA), 방사선면역검정 (RIA), FACS 분석, 생물검정 (예를 들어, 성장 억제), 또는 웨스턴 블롯 검정을 사용하여 확인될 수 있다. 각각의 이들 검정은 일반적으로 관심 복합체에 특이적인 표지된 시약 (예를 들어, 항체)을 사용하여 특정한 관심 단백질-항체 복합체의 존재를 검출한다.
- [0570] XV. 조성물
- [0571] 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된, 1종 이상의 항-OX40 항체를 단독으로 또는 다른 표적에 대한 항체와 조합하여 함유하는 조성물, 예를 들어 제약 조성물이 추가로 제공된다. 이러한 조성물은 (예를 들어, 2종 이상의 상이한) 항체 중 1종 또는 그의 조합, 또는 본원에 기재된 면역접합체 또는 이중특이적 분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 OX40 상의 상이한 에피토프에 결합하거나 또는 상보적 활성을 갖는 본원에 기재된 항체 (또는 면역접합체 또는 이중특이체)의 조합을 포함할 수 있다.
- [0572] 특정 실시양태에서, 조성물은 항-OX40 항체를 적어도 1 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, 50 mg/ml, 100 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml, 1-300 mg/ml, 또는 100-300 mg/ml의 농도로 포함한다.
- [0573] 본원에 기재된 제약 조성물은 또한 조합 요법으로, 즉 다른 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 예를 들어, 조

합 요법은 적어도 1종의 다른 항암제 및/또는 T-세포 자극제 (예를 들어, 활성화제)와 조합된 본원에 기재된 항-OX40 항체의 투여를 포함할 수 있다. 조합 요법으로 사용될 수 있는 치료제의 예는 본원에 기재된 항체의 용도에 관한 하기 섹션에서 보다 상세히 기재된다.

- [0574] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 치료 조성물은 암 치료에 사용되는 다른 화합물, 약물, 및/또는 작용제를 포함한다. 이러한 화합물, 약물 및/또는 작용제는, 예를 들어 화학요법 약물, 소분자 약물, 또는 주어진 암에 대한 면역 반응을 자극하는 항체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 치료 조성물은 예를 들어 항-CTLA-4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PDL-1 항체, 항-GITR 항체, 항-CD137 항체, 또는 항-LAG-3 항체 중 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [0575] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 바람직하게는, 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의함)에 적합하다. 투여 경로에 의존하여, 활성 화합물, 즉 항체, 면역접합체, 또는 이중특이적 분자는 화합물을 불활성화시킬 수 있는 산 및 다른 천연 조건의 작용으로부터 화합물을 보호하는 물질로 코팅될 수 있다.
- [0576] 본원에 기재된 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다. "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유하고 바람직하지 않은 어떠한 독성학적 효과도 제공하지 않는 염을 지칭한다 (예를 들어, 문헌 [Berge, S.M., et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19] 참조). 이러한 염의 예는 산 부가염 및 염기 부가염을 포함한다. 산 부가염은 비독성 무기 산, 예컨대 염산, 질산, 인산, 황산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 아인산 등으로부터 유래된 것, 뿐만 아니라 비독성 유기 산, 예컨대 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산 등으로부터 유래된 것을 포함한다. 염기 부가염은 알칼리 토금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등으로부터 유래된 것, 뿐만 아니라 비독성 유기 아민, 예컨대 N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 폴린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등으로부터 유래된 것을 포함한다.
- [0577] 본원에 기재된 제약 조성물은 또한 제약상 허용되는 항산화제를 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 항산화제의 예는 (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.
- [0578] 본원에 기재된 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0579] 이들 조성물은 또한, 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 존재를 방지하는 것은 상기의 멸균 절차, 및 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시키는 것 둘 다에 의해 보장될 수 있다. 등장화제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물 내로 포함시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 또한, 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴으로써, 주사가 가능한 제약 형태의 지속 흡수를 달성할 수 있다.
- [0580] 제약상 허용되는 담체는 멸균 수용액 또는 분산액, 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 제약 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 용도가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 비상용성인 경우를 제외하고는, 본원에 기재된 제약 조성물에서의 그의 용도가 고려된다. 제약 조성물은 보존제를 포함할 수 있거나, 보존제가 없을 수 있다. 보존 활성 화합물이 조성물 내로 혼입될 수 있다.
- [0581] 치료 조성물은 전형적으로, 제작 및 저장 조건 하에 멸균이고 안정적이어야 한다. 이러한 조성물은 용액, 마이크로에멀전, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 정렬된 구조로서 제제화될 수 있다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴을 사용하고, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지하고, 계면활성제를 사용함으로써, 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 다수의 경우에, 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 조성물 내에 포함시

키는 것이 바람직할 것이다. 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써, 주사가 가능한 조성물의 지속 흡수를 달성할 수 있다.

[0582] 적절한 용매 중의 필요한 양의 활성 화합물을, 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 1종 또는 그의 조합과 함께 혼합시킨 다음, 멸균 마이크로여과함으로써, 멸균 주사가 가능한 용액을 제조할 수 있다. 일반적으로, 활성 화합물을, 기본 분산 매질 및 본원에 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼합시킴으로써 분산액을 제조한다. 멸균 주사가 가능한 용액을 제조하기 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 활성 성분의 분말 플러스 이전의 그의 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분을 생성하는 진공 건조 및 냉동-건조 (동결건조)이다.

[0583] 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료하고자 하는 대상체, 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로, 치료 효과를 생성하는 조성물의 양일 것이다. 일반적으로, 이러한 양은 100 퍼센트 중에서, 제약상 허용되는 담체와 조합되는 활성 성분 약 0.01 퍼센트 내지 약 99 퍼센트의 범위, 바람직하게는 활성 성분 약 0.1 퍼센트 내지 약 70 퍼센트, 가장 바람직하게는 약 1 퍼센트 내지 약 30 퍼센트의 범위일 것이다.

[0584] 투여 요법은 목적하는 최적의 반응 (예를 들어, 치료 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스를 투여할 수 있거나, 여러 분할 용량을 시간의 경과에 따라 투여할 수 있거나 또는 용량은 치료 상황의 위급성에 의해 제시되는 바와 같이 비례하여 감소 또는 증가될 수 있다. 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 비경구 조성물을 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 바와 같은 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각 단위는 목적하는 제약 담체와 연합하여 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 본원에 기재된 투여 단위 형태에 대한 세부사항은 (a) 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과, 및 (b) 개체에서의 감수성을 처리하기 위해 이러한 활성 화합물의 배합 기술분야에 내재된 제한사항에 의해 좌우되고 직접적으로 그에 의존한다.

[0585] 항-OX40 항체를 투여하는 경우, 투여량은 숙주 체중의 약 0.0001 내지 100 mg/kg, 약 0.01 내지 5 mg/kg, 약 0.01 내지 10 mg/kg, 약 0.1 내지 1 mg/kg, 약 0.1 내지 0.5 mg/kg, 또는 약 0.5 내지 0.8 mg/kg 범위이다. 예를 들어 투여량은 0.2 mg/kg 체중, 0.3 mg/kg 체중, 0.5 mg/kg 체중, 1 mg/kg 체중, 3 mg/kg 체중, 5 mg/kg 체중 또는 10 mg/kg 체중, 또는 1-10 mg/kg의 범위 내일 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.2 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 투여량은 0.25 mg/kg이다. 다른 실시양태에서, 투여량은 0.5 mg/kg이다. 예시적인 치료 요법은 1주에 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 1개월 1회, 3개월마다 1회 또는 3 내지 6개월마다 1회 투여하는 것을 수반한다. 본원에 기재된 항체에 대한 예시적인 투여 요법은 정맥내 투여를 통한 1 mg/kg 체중 또는 3 mg/kg 체중을 포함하며, 항체는 하기 투여 스케줄 중 하나를 사용하여 제공된다: (i) 6회 투여량 동안 4주마다, 이어서 3개월마다; (ii) 3주마다; (iii) 3 mg/kg 체중으로 1회, 이어서 3주마다 1 mg/kg 체중.

[0586] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체와의 조합 치료의 경우에, 항체는 고정 용량으로 투여된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 약 25 내지 약 320 mg, 예를 들어 약 25 내지 약 160 mg, 약 25 내지 약 80 mg, 약 25 내지 약 40 mg, 약 40 내지 약 320 mg, 약 40 내지 약 160 mg, 약 40 내지 약 80 mg, 약 80 내지 약 320 mg, 약 30 내지 약 160 mg, 또는 약 160 내지 약 320 mg의 고정 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 항-OX40 항체는 20 mg 또는 약 20 mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 40 mg 또는 약 40 mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 80 mg 또는 약 80 mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 160 mg 또는 약 160 mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 320 mg 또는 약 320 mg의 용량으로 투여된다.

[0587] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 약 100 내지 300 mg의 고정 용량으로 투여된다. 예를 들어, 면역-종양학 작용제의 투여량은 240 mg 또는 약 240 mg, 360 mg 또는 약 360 mg, 또는 480 mg 또는 약 480 mg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD1 항체의 용량은 숙주의 체중의 약 0.0001 내지 100 mg/kg, 및 보다 통상적으로 0.01 내지 5 mg/kg의 범위이다. 예를 들어, 투여량은 0.3 mg/kg 체중 또는 약 0.3 mg/kg 체중, 1 mg/kg 체중 또는 약 1 mg/kg 체중, 3 mg/kg 체중 또는 약 3 mg/kg 체중, 5 mg/kg 체중 또는 약 5 mg/kg 체중, 또는 10 mg/kg 체중 또는 약 10 mg/kg 체중, 또는 1-10 mg/kg의 범위 내일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체의 투여량은 240 mg 또는 약 240 mg이고, 2주마다 1회 (Q2W) 투여된다. 이러한 투여량은 더 긴 또는 더 짧은 기간에 비

례하여 (주당 120 mg으로) 조정될 수 있고, 예를 들어 360 mg은 3주마다 1회 (Q3W) 투여되거나 또는 480 mg은 4주마다 1회 (Q4W) 투여된다.

- [0588] 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 예를 들어, 투여량은 숙주 체중의 1 mg/kg 또는 약 1 mg/kg 또는 3 mg/kg 또는 약 3 mg/kg일 수 있다.
- [0589] 항-OX40 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체에 의한 조합 치료를 위한 예시적인 투여 요법은 하기 표제 "용도 및 방법" 섹션 하에 제공된다.
- [0590] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 환자에게 약 15분 내지 약 60분, 예를 들어 약 30분의 주입 기간으로 투여된다.
- [0591] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맵)는 환자에게 약 15분 내지 약 60분, 예를 들어 3 mg/kg의 용량으로 투여되는 경우에 약 30분 (0.1 mg/kg/분)의 주입 기간으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 환자에게 약 45분 내지 75분, 예를 들어 10 mg/kg의 용량으로 투여되는 경우에 약 60분의 주입 기간으로 투여된다.
- [0592] 특정 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체 (예를 들어, 이필리무맵)는 환자에게 약 15분 내지 120분, 예를 들어 3 mg/kg의 용량으로 투여되는 경우에 약 30분의 주입 기간으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 환자에게 약 15분 내지 120분, 예를 들어 10 mg/kg의 용량으로 투여되는 경우에 90분의 주입 기간으로 투여된다.
- [0593] 특정 실시양태에서, 동일한 날에 투여되는 경우에, 항-OX40 항체는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체 전에 투여된다. 특정 실시양태에서, 동일한 날에 투여되는 경우에, 항-OX40 항체는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체 후에 투여된다. 특정 실시양태에서, 동일한 날에 투여되는 경우에, 항-OX40 항체는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체와 동시에 투여된다.
- [0594] 특정 실시양태에서, 동일한 날에 투여되는 경우에, 항-OX40 항체는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 약 15 내지 45분 (예를 들어, 약 30분) 전에 투여된다. 특정 실시양태에서, 동일한 날에 투여되는 경우에, 항-OX40 항체는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 약 15 내지 45분 (예를 들어, 약 30분) 후에 투여된다.
- [0595] 대안적으로, 본원에 제공된 항-OX40 항체는 균일 용량으로 투여될 수 있다 (균일 용량 요법).
- [0596] 일부 경우에, 상이한 결합 특이성을 갖는 2종 이상의 모노클로날 항체를 동시에 투여하며, 투여되는 각 항체의 투여량은 상기 범위 내에 속한다. 또한, 항체는 통상적으로 다중 투여된다. 단일 투여 사이의 간격은, 예를 들어 매주, 매월, 3개월마다 또는 매년일 수 있다. 간격은 또한, 환자에서 표적 항원에 대한 항체의 혈액 수준을 측정함으로써 제시되는 바와 같이 불규칙적일 수 있다. 일부 방법에서, 약 1-1000 µg/ml의 혈장 항체 농도 및 일부 방법에서 약 25-300 µg/ml를 달성하도록 투여량이 조정된다.
- [0597] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 다른 항체의 투여 요법에 또 다른 항체와 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-OX40 항체는 항-PD-1 항체, 예컨대 니볼루맵 (옵디보(OPDIVO))과 함께, 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 2주마다 60분에 걸쳐서 i.v. 주입으로서 투여될 수 있다. 대안적으로, 항-OX40 항체는 펌브롤리주맵 (키트루다(KEYTRUDA))과 함께, 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 3주마다 30분에 걸쳐서 i.v. 주입으로서 투여될 수 있다.
- [0598] 항체는 지속 방출 제제로서 투여될 수 있고, 이러한 경우에 덜 빈번한 투여가 요구된다. 투여량 및 빈도는 환자에서의 항체의 반감기에 따라 달라진다. 일반적으로, 인간 항체가 가장 긴 반감기를 제시하고, 이어서 인간화 항체, 키메라 항체, 및 비인간 항체이다. 투여량 및 투여 빈도는 치료가 예방적인지 또는 치료적인지에 따라 달라질 수 있다. 예방적 적용에서는, 비교적 적은 투여량이 장기간에 걸쳐 비교적 드문 간격으로 투여된다. 일부 환자는 그의 나머지 여생 동안 계속 치료받는다. 치료적 적용에서는, 질환의 진행이 감소되거나 종결될 때까지, 바람직하게는 환자가 질환 증상의 부분적 또는 완전한 호전을 제시할 때까지 비교적 짧은 간격으로의 비교적 높은 투여량이 때때로 요구된다. 그 후, 환자에게 예방적 요법이 투여될 수 있다.
- [0599] 본원에 기재된 제약 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이 아니면서, 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는데 유효한 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다. 선택되는 투여량 수준은 사용된 본원에 기재된 특정한 조성물, 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정한 화합물의 배출 속도, 치료 지속기간, 사용된 특정한 조성물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거

병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 다른 인자를 포함한 다양한 약동학적 인자에 의존할 것이다.

- [0600] 본원에 기재된 항체의 "치료 유효 투여량"은 바람직하게는 질환 증상의 중증도에서의 감소, 질환 증상 부재 기간의 빈도 및 지속기간에서의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지를 발생시킨다. 암과 관련해서, 치료 유효 용량은 바람직하게는 증가된 생존, 및/또는 암과 연관된 신체 증상의 추가 악화의 방지를 발생시킨다. 암의 증상은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 비통상적 모반 특색, 비대칭, 경계, 색상 및/또는 직경을 포함한 모반의 외관에서의 변화, 새롭게 착색된 피부 영역, 비정상적 모반, 손발톱 아래의 거무스름한 영역, 유방 종괴, 유두 변화, 유방 낭, 유방 통증, 사망, 체중 감소, 쇠약, 지나친 피로, 섭식 곤란, 식욕 상실, 만성 기침, 호흡곤란 악화, 객혈, 혈뇨, 혈변, 오심, 구토, 간 전이, 폐 전이, 골 전이, 복부 포만감, 복부팽창, 복막액, 질 출혈, 변비, 복부 팽만, 결장 천공, 급성 복막염 (감염, 열, 통증), 통증, 토혈, 다한, 열, 고혈압, 빈혈, 설사, 황달, 어지럼증, 오한, 근육 연축, 결장 전이, 폐 전이, 방광 전이, 간 전이, 골 전이, 신장 전이, 및 췌장 전이, 삼킴 곤란 등을 포함한다.
- [0601] 치료 유효 용량은 암의 발병을 방지 또는 지연시킬 수 있고, 예컨대 질환의 초기 또는 예비 징후가 존재하는 경우에 바람직할 수 있다. 암을 진단하는데 사용되는 실험실 시험은 화학 (OX40 수준의 측정 포함), 혈액학, 혈청학 및 방사선학을 포함한다. 따라서, 상기 중 임의의 것을 모니터링하는 임의의 임상적 또는 생화학적 검정을 사용하여, 특정한 치료가 암을 치료하기 위한 치료 유효 용량인지 여부를 결정할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 대상체의 크기, 대상체의 증상의 중증도, 및 선택된 특정한 조성물 또는 투여 경로와 같은 인자에 기초하여 이러한 양을 결정할 수 있을 것이다.
- [0602] 본원에 기재된 항체 및 조성물은 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법 중 1종 이상을 사용하여 1종 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다. 본원에 기재된 항체에 대한 바람직한 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하, 척수 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 경장 및 국소 투여 이외의, 통상적으로 주사에 의한 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0603] 대안적으로, 항체는 비-비경구 경로를 통해, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내로, 경구로, 질내로, 직장으로, 설하로 또는 국소로 투여될 수 있다.
- [0604] 활성 화합물은 화합물의 급속 방출을 방지할 담체와 함께, 예컨대 이식물, 경피 패치 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함한 제어 방출 제제로 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제를 제조하기 위한 많은 방법이 특허되었거나 또는 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]을 참조한다.
- [0605] 항체 조성물은 관련 기술분야에 공지된 의료 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 조성물은 무바늘 피하 주사 장치, 예컨대 미국 특허 번호 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824; 또는 4,596,556에 개시된 장치를 사용하여 투여된다. 항체를 투여하는데 사용하기 위한 것으로 널리 공지된 이식물 및 모듈의 예는 의약을 제어된 속도로 분배하기 위한 이식가능한 마이크로-주입 펌프를 개시한 미국 특허 번호 4,487,603; 피부를 통해 의약을 투여하기 위한 치료 장치를 개시한 미국 특허 번호 4,486,194; 정확한 주입 속도로 의약을 전달하기 위한 의약 주입 펌프를 개시한 미국 특허 번호 4,447,233; 연속 약물 전달을 위한 가변 유동 이식가능 주입 장치를 개시한 미국 특허 번호 4,447,224; 다중-챔버 구획을 갖는 삼투 약물 전달 시스템을 개시한 미국 특허 번호 4,439,196; 및 삼투 약물 전달 시스템을 개시한 미국 특허 번호 4,475,196을 포함한다. 이들 특허는 본원에 참조로 포함된다. 많은 다른 이러한 이식물, 전달 시스템 및 모듈이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.
- [0606] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 생체 내에서 적당한 분포를 보장하도록 제제화된다. 예를 들어, 혈액-뇌 장벽 (BBB)은 고도로 친수성인 많은 화합물을 배제시킨다. 항체가 (경우에 따라, 예를 들어 뇌암의 경우에) BBB를 가로지르기 위해서는, 이들을, 예를 들어 리포솜에 제제화시킬 수 있다. 리포솜을 제작하는 방법에 관해서는, 예를 들어 미국 특허 번호 4,522,811; 5,374,548; 및 5,399,331을 참조할 수 있다. 리포솜은 특이적 세포 또는 기관 내로 선택적으로 수송되는 1종 이상의 모이머를 포함할 수 있으므로, 표적화된 약물 전달을 증강시킬 수 있다 (예를 들어, 문헌 [V.V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685] 참조). 예시적인 표적화

모이어티는 엽산 또는 비오틴 [예를 들어, 미국 특허 5,416,016 (Low et al.) 참조]; 만노시드 (Umezawa et al., (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038); 항체 (P.G. Bloeman et al. (1995) FEBS Lett. 357:140; M. Owais et al. (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180); 계면활성제 단백질 A 수용체 (Briscoe et al. (1995) Am. J. Physiol. 1233:134); p120 (Schreier et al. (1994) J. Biol. Chem. 269:9090)을 포함하며; 또한 문헌 [K. Keinänen; M.L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123; J.J. Killian; I.J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273]을 참조한다.

[0607] XVI. 용도 및 방법

[0608] 본원에 기재된 항-OX40 항체 및 조성물은, 예를 들어 OX40 신호전달을 활성화시키는 것에 의한 면역 반응의 증진 또는 OX40의 검출을 수반하는, 수많은 시험관내 및 생체내 용도를 갖는다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간 항체이다. 예를 들어, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 시험관내 또는 생체외에서 배양물 내의 세포와 접촉되거나, 또는 인간 대상체에 투여되어, 예를 들어 생체내에서, 다양한 질환에서 면역을 증진시킬 수 있다. 따라서, 대상체에서 면역 반응이 변형되도록 본원에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 변형시키는 방법이 본원에 제공된다. 바람직하게는, 반응은 증진, 자극 또는 상향-조절된다.

[0609] 바람직한 대상체는 면역 반응의 증진이 바람직할 인간 환자를 포함한다. 방법은 면역 반응 (예를 들어, T-세포 매개 면역 반응, 예를 들어 항원 특이적 T 세포 반응)을 증대시킴으로써 치료될 수 있는 장애를 갖는 인간 환자를 치료하는데 특히 적합하다. 특정한 실시양태에서, 방법은 생체내 암의 치료에 특히 적합하다. 면역의 항원-특이적 증진을 달성하기 위해, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 관심 항원과 함께 투여될 수 있거나 또는 항원이 치료할 대상체 (예를 들어, 종양-보유 또는 바이러스-보유 대상체)에 이미 존재할 수 있다. 항-OX40 항체가 또 다른 작용제와 함께 투여되는 경우에, 2종은 개별적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0610] 또한, 샘플 및 대조군 샘플을 본원에 기재된 항-OX40 항체 (또는 그의 항원 결합 부분)와, 항체와 인간 OX40 사이에 복합체가 형성되도록 하는 조건 하에 접촉시키는 것을 포함하는, 샘플에서 인간 OX40 항원의 존재를 검출하거나, 또는 인간 OX40 항원의 양을 측정하는 방법이 포괄된다. 이어서, 복합체의 형성이 검출되며, 여기서 대조군 샘플과 비교 시 샘플 사이의 복합체 형성에서의 차이는 샘플 중 인간 OX40 항원의 존재를 나타낸다. 또한, 본원에 기재된 항-OX40 항체를 사용하여 면역친화성 정제를 통해 인간 OX40을 정제할 수 있다.

[0611] 본원에 기재된 항-OX40 항체가 T 세포 반응, 예를 들어 항원-특이적 T 세포 반응을 자극 또는 공동-자극하는 능력을 고려하여, 항원-특이적 T 세포 반응, 예를 들어 항종양 T 세포 반응을 자극, 증진 또는 상향조절하기 위해 항체를 시험관내 및 생체내 사용하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, CD3 자극이 또한 포함되며 (예를 들어, 막 CD3을 발현하는 세포와의 공동인큐베이션에 의함), 자극은 항-OX40 항체에 의한 자극과 동시에, 그 전에 또는 그 후에 제공될 수 있다. 한 실시양태에서, 방법은 T 세포를 본원에 기재된 항-OX40 항체, 및 임의로 항-CD3 항체와 접촉시켜, 항원-특이적 T 세포 반응이 자극되도록 하는 것을 포함한다. 항원-특이적 T 세포 반응의 임의의 적합한 지표가 항원-특이적 T 세포 반응을 측정하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 적합한 지표의 비제한적 예는 항체의 존재 하의 증가된 T 세포 증식 및/또는 항체의 존재 하의 시토카인 생산의 증가를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 항원-특이적 T 세포에 의해 인터류킨-2 및/또는 인터페론- γ 생산이 자극된다.

[0612] 항-OX40 항체에 의해 증진 또는 공동-자극될 수 있는 T 세포는 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포를 포함한다. T 세포는 T_{eff} 세포, 예를 들어 CD4+ T_{eff} 세포, CD8+ T_{eff} 세포, T헬퍼 (T_h) 세포 및 T 세포독성 (T_c) 세포일 수 있다.

[0613] 또한, 치료 유효량의 본원에 기재된 항-OX40 항체를 대상체에게 투여하여 대상체에서 면역 반응 (예를 들어, 항원-특이적 T 세포 반응)이 자극되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응 (예를 들어, 항원-특이적 T 세포 반응)을 자극하는 방법이 제공된다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 종양-보유 대상체이고, 종양에 대한 면역 반응이 자극된다. 종양은 고형 종양 또는 액상 종양, 예를 들어, 혈액학적 악성 종양일 수 있다. 특정 실시양태에서, 종양은 면역원성 종양이다. 특정 실시양태에서, 종양은 비-면역원성이다. 특정 실시양태에서, 종양은 PD-L1 양성이다. 특정 실시양태에서, 종양은 PD-L1 음성이다. 대상체는 또한 바이러스-보유 대상체일 수 있고 바이러스에 대한 면역 반응이 자극된다.

[0614] 치료 유효량의 본원에 기재된 항-OX40 항체를 대상체에게 투여하여 대상체에서 종양의 성장이 억제되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법이 추가로 제공된다. 대상체에서 바이러스 감염

이 치료되도록 본원에 기재된 항-OX40 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

[0615] 또한, 종양 미세환경에서 T_{reg} 세포의 고갈을 자극하는 Fc를 포함하는 본원에 기재된 항-OX40 항체의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양, 예를 들어 암성 종양을 갖는 대상체의 종양 미세환경으로부터 T_{reg} 세포를 고갈시키는 방법이 본원에 포괄된다. Fc는 예를 들어, 이펙터 기능 또는 증진된 이펙터 기능, 예컨대 1종 이상의 활성화 Fc 수용체에 대한 결합 또는 그에 대한 증진된 결합을 갖는 Fc일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, T_{reg} 고갈은 종양 미세환경에서 T_{eff} 의 유의한 고갈 또는 억제 없이, 및 종양 미세환경 외부, 예를 들어 말초에서 T_{eff} 세포 및 T_{reg} 세포의 유의한 고갈 또는 억제 없이 발생한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 예를 들어 종양 미세환경에서 T_{eff} 세포 상에서보다 T_{reg} 세포 상에서 보다 높은 수준의 OX40을 갖는다.

[0616] 특정 실시양태에서, 대상체는 효능작용을 증진시키는, 예를 들어 억제 FcRIIb에 결합하거나 그에 대해 증진된 결합을 갖는 Fc를 갖는 항-OX40 항체에 의해 치료된다. 항-OX40 항체는 종양에서 Treg 및/또는 종양 침윤 림프구 (TIL)에서 Treg을 고갈시킬 수 있다.

[0617] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 보조 요법으로서 대상체에게 제공된다. 암을 갖는 대상체를 항-OX40 항체로 치료하는 것은 현행 표준 관리에 비해 연장된 생존, 예를 들어 장기간 지속적인 반응; 적어도 3개월, 6개월, 9개월, 1, 2, 3, 4, 5, 10년 또는 그 초과 of 장기 생존, 또는 적어도 3개월, 6개월, 9개월, 1, 2, 3, 4, 5 또는 10년 또는 그 초과의 무재발 생존으로 이어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 암을 갖는 대상체를 항-OX40 항체로 치료하는 것은 암의 재발을 방지하거나 또는 암의 재발을, 예를 들어 3개월, 6개월, 9개월, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 10년 또는 그 초과만큼 지연시킨다. 항-OX40 항체 치료는 1차, 2차 또는 3차 치료로서 사용될 수 있다.

[0618] 바람직한 실시양태에서, 항-OX40 항체는 유의하게 독성이 아니다. 예를 들어, 항체는, 예를 들어 임상 시험에서 결정하였을 때 인간의 기관에 대해, 예를 들어 간, 신장, 뇌, 폐 및 심장 중 하나 이상에 대해 유의하게 독성이 아니다. 특정 실시양태에서, 항체는 바람직하지 않은 면역 반응, 예를 들어 자가면역 또는 염증을 유의하게 촉발시키지 않는다.

[0619] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체에 의한 대상체의 치료는 대상체의 면역계가 이후 대상체 자신을 공격하거나 (예를 들어, 자가면역 반응) 또는 예를 들어 아나필락시스를 발생시키는 정도로 면역계의 과다자극을 발생시키지 않는다. 따라서, 항체는 바람직하게는 아나필락시스를 유발하지 않는다.

[0620] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체에 의한 대상체의 치료는 유의한 염증 반응, 예를 들어 면역-매개 폐장염, 면역-매개 결장염, 면역-매개 간염, 면역-매개 신염 또는 신장 기능장애, 면역-매개 뇌하수체염, 면역-매개 갑상선기능저하증 및 갑상선기능항진증, 또는 다른 면역-매개 유해 반응을 유발하지 않는다.

[0621] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 또 다른 암 요법, 예컨대 면역계를 자극하는 화합물 (예를 들어, 면역-종양학 작용제), 예를 들어 본원에 기재된 화합물 또는 본원에 기재된 표적을 조정하는 화합물과 조합되어 상승작용적 항종양 효과를 제공한다.

[0622] 본원에 기재된 이들 및 다른 방법이 하기에 추가로 상세히 논의된다.

[0623] 암

[0624] 항-OX40 항체에 의한 OX40의 활성화는 환자에서 암성 세포에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다. 따라서, 암을 갖는 대상체에게 본원에 기재된 항-OX40 항체를 투여하여, 이러한 대상체를 치료하도록 하는, 예를 들어 암성 종양의 성장이 억제 또는 감소되고/거나 종양이 퇴행하고/거나 연장된 생존이 달성되도록 하는 것을 포함하는, 상기 암이 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 항-OX40 항체를 단독으로 사용하여 암성 종양의 성장을 억제할 수 있다. 대안적으로, 항-OX40 항체를 또 다른 작용제, 예를 들어 하기 기재된 바와 같은, 또 다른 면역원성 작용제, 표준 암 치료, 또는 또 다른 항체와 함께 사용될 수 있다.

[0625] 따라서, 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 항-OX40 항체를 투여하는 것을 포함하는, 예를 들어 이러한 대상체에서 종양 세포의 성장을 억제함으로써 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 항체는 인간 항체일 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항체는 키메라 또는 인간화 항체일 수 있다.

[0626] 또한, 종양 (예를 들어, 진행성 고형 종양)을 갖는 대상체를 치료하기 위해 항-OX40 항체 및 항-PD-1 또는 항-

CTLA-4 항체의 투여를 포함하는 조합 요법이 본원에 제공된다.

- [0627] 특정 실시양태에서, 규정된 임상 투여 요법에 따라 항-OX40 항체 및 항-PD-1 항체 또는 항-CTLA-4 항체가 종양 (예를 들어, 진행성 고형 종양)을 갖는 환자에게 투여되는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 OX40.21이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 BMS-936558 (니볼루맵)이다. 특정 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맵 (예르보이(Yervoy)®)이다. 특정 실시양태에서, 투여 요법은 최적의 목적하는 반응 (예를 들어, 유효 반응)을 제공하기 위해 조정된다.
- [0628] 본원에 사용된, 보조 또는 조합 투여 (공투여)는 동일한 또는 상이한 투여 형태의 화합물의 동시 투여, 또는 화합물의 개별 투여 (예를 들어, 순차적 투여)를 포함한다. 따라서, 항-OX40 및 항-PD-1 항체 또는 항-CTLA-4 항체는 단일 제제로 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 항-OX40 및 항-PD-1 항체 또는 항-CTLA-4 항체는 개별 투여를 위해 제제화될 수 있고, 공동으로 또는 순차적으로 투여된다 (예를 들어, 한 항체가 제2 항체의 투여 전 약 30분 내에 투여된다).
- [0629] 예를 들어, 항-PD1 항체 또는 항-CTLA-4 항체가 먼저 투여된 후 (예를 들어, 직후)에 항-OX40 항체가 투여될 수 있거나, 또는 그 반대의 경우일 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-CTLA-4 항체는 항-OX40 항체의 투여 전에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 또는 항-CTLA-4 항체는 항-OX40 항체의 투여 후에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체 및 항-PD-1 항체 또는 항-CTLA-4 항체는 공동으로 투여된다. 이러한 공동 또는 순차적 투여는 바람직하게는 둘 다의 항체가 치료된 환자에서 동시에 존재하도록 한다.
- [0630] 그의 성장이 항-OX40 항체, 또는 항-OX40 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체에 의한 조합 요법에 의해 억제될 수 있는 암은 전형적으로 면역요법에 대해 반응성인 암, 및 전형적으로 면역요법에 대해 반응성이지 않은 것을 포함한다. 암은 고형 종양 또는 혈액 악성종양 (액상 종양)을 갖는 암일 수 있다. 치료하기 위한 암의 비-제한적 예는 편평 세포 암종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 편평 비소세포 폐암 (NSCLC), 비 편평 NSCLC, 신경교종, 위장암, 신장암 (예를 들어 투명 세포 암종), 난소암, 간암, 결장직장암, 자궁내막암, 신장암 (예를 들어, 신세포 암종 (RCC)), 전립선암 (예를 들어 호르몬 불응성 전립선 선암종), 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암, 교모세포종 (다형성 교모세포종), 자궁경부암, 위암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장 암종, 및 두경부암 (또는 암종), 위암, 생식 세포 종양, 소아 육종, 비부비동 자연 킬러, 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종, 예컨대 피부 또는 안내 악성 흑색종), 골암, 피부암, 자궁암, 항문 영역의 암, 고환암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 식도의 암, 소장암, 내분비계의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 연질 조직의 육종, 요도의 암, 남근의 암, 소아기 고형 종양, 수뇨관의 암, 신우의 암종, 중추 신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추 종양, 뇌암, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 유포피암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 환경적으로 유도된 암 (석면에 의해 유도된 암 포함), 바이러스-관련 암 또는 바이러스 기원의 암 (예를 들어, 인간 유두종 바이러스 (HPV-관련 또는 -기원 종양)), 및 2종의 주요 혈액 세포 계통 중 어느 하나, 즉 골수 세포주 (과립구, 적혈구, 혈소판, 대식세포 및 비만 세포를 생산함) 또는 림프성 세포주 (B, T, NK 및 형질 세포를 생산함)로부터 유래된 혈액 악성종양, 예컨대 모든 유형의 백혈병, 림프종 및 골수종, 예를 들어, 급성, 만성, 림프구성 및/또는 골수성 백혈병, 예컨대 급성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 및 만성 골수성 백혈병 (CML), 미분화된 AML (M0), 골수모구성 백혈병 (M1), 골수모구성 백혈병 (M2; 세포 성숙화를 수반함), 전골수구성 백혈병 (M3 또는 M3 변이체 [M3V]), 골수단핵구성 백혈병 (M4 또는 호산구 증가증을 동반한 M4 변이체 [M4E]), 단핵구성 백혈병 (M5), 적백혈병 (M6), 거핵모구성 백혈병 (M7), 단리된 과립구성 육종, 및 녹색종; 림프종, 예컨대 호지킨 림프종 (HL), 비-호지킨 림프종 (NHL), B 세포 혈액 악성종양, 예를 들어 B-세포 림프종, T-세포 림프종, 림프혈장 세포양 림프종, 단핵구 모양 B-세포 림프종, 점막 관련 림프계 조직 (MALT) 림프종, 악성 (예를 들어, Ki 1+) 대형 세포 림프종, 성인 T-세포 림프종/백혈병, 외투 세포 림프종, 혈관 면역모구성 T-세포 림프종, 혈관중심성 림프종, 장내 T-세포 림프종, 원발성 종격 B-세포 림프종, 전구체 T-림프모구성 림프종, T-림프모구성; 및 림프종/백혈병 (T-Lbly/T-ALL), 말초 T-세포 림프종, 림프모구성 림프종, 이식후 림프증식성 장애, 진성 조직구성 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 원발성 삼출 림프종, B 세포 림프종, 림프모구성 림프종 (LBL), 림프 계통의 조혈 종양, 급성 림프모구성 백혈병, 확산성 대형 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 확산성 조직구성 림프종 (DHL), 면역모세포성 대형 세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, 피부 T-세포 림프종 (CTLC) (균상 식육종 또는 세자리 증후군으로도 지칭됨), 및 발덴스트롬 매크로글로불린혈증을 동반한 림프혈장세포양 림프종 (LPL); 골수종, 예컨대 IgG 골수종, 경쇄 골수종, 비-분비성 골수종, 억제할 수 없는 골수종 (무통성 골수종으로도 지칭됨), 고립성 형질세포종, 및 다발성 골수종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 모발 세포 림프종; 골수 계열의 조혈 종양, 중간엽 기원의 종양 (섬유육종 및 횡문근육종 포함); 정상피종, 기형암종, 중추 및 말

초 신경의 종양 (성상세포종, 신경초종 포함); 중간엽 기원의 종양 (섬유육종, 횡문근육종, 및 골육종 포함); 및 다른 종양, 예를 들어 흑색종, 색소성 건피증, 각화극세포종, 정상피종, 갑상선 여포성 암 및 기형암종, 림프 계열의 조혈 종양, 예를 들어 T-세포 및 B-세포 종양 [T-세포 장애, 예컨대 T-전립프구성 백혈병 (T-PLL) (소세포 및 대뇌모양의 세포 유형 포함)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다]; 바람직하게 T-세포 유형의 대형 과립상 림프구 백혈병 (LGL); a/d T-NHL 간비장 림프종; 말초/흉선 후 T 세포 림프종 (다형성 및 면역모세포성 하위유형); 혈관중심성 (비내) T-세포 림프종; 두경부암, 신장암, 직장암, 갑상선암; 급성 골수성 림프종 뿐만 아니라 상기 암의 임의의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 방법은 또한, 전이성 암, 절제불가능한 암 및/또는 불응성 암 (예를 들어, 기존의 면역요법에 대해, 예를 들어 차단 CTLA-4 또는 PD-1 항체에 의해 불응성인 암), 및 재발 암의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0631] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체 또는 항-OX40 항체 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 조합으로 치료될 환자는 진행성 고형 종양을 갖는다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 치료될 환자는 자궁경부암을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 치료될 환자는 결장직장 (CRC) 암을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 치료될 환자는 방광암 (예를 들어, 절제불가능한 국부 진행성 또는 전이성 방광암)을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 치료될 환자는 난소암 (예를 들어, 절제불가능한 국부 진행성 또는 전이성 난소암)을 갖는다.

[0632] 한 실시양태에서, 항-OX40 항체 또는 항-OX40 항체 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 조합으로 치료될 환자는 비소세포 폐암 (NSCLC)을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 치료될 환자는 두경부의 편평 세포 암종 (SCCHN)을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 치료될 환자는 B-세포 비-호지킨 림프종 (B-NHL)을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 치료될 환자는 골수종을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 환자는 흑색종을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 치료될 환자는 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 갖는다.

[0633] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 선행 치료, 예를 들어 면역-종양학 약물에 의한 선행 치료에 대해 불충분한 반응을 나타내는 암을 갖는 환자, 또는 내인성 불응성 또는 저항성 (예를 들어, PD-1 경로 길항제에 대해 불응성)이거나 또는 저항성 또는 불응성 상태가 후천적인, 불응성 또는 저항성인 암을 갖는 환자에게 투여된다. 예를 들어, 제1 요법에 대해 반응성이 없거나 충분히 반응성이 없는 대상체 또는 치료, 예를 들어 항-PD-1 치료 후에 질환 진행이 관찰되는 대상체는 항-OX40 항체 단독 또는 또 다른 요법과의 (예를 들어, 항-PD-1 요법과의) 조합의 투여에 의해 치료될 수 있다.

[0634] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 면역-종양학 작용제, 예를 들어 PD-1 경로 길항제를 이전에 제공받지 (즉, 그에 의해 치료받지) 않은 환자에게 투여된다.

[0635] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 표준 관리 치료 (예를 들어, 수술, 방사선, 및 화학요법)와 함께 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 유지 요법, 예를 들어 종양의 발생 또는 재발을 방지하기 위해 의도되는 요법으로서 투여될 수 있다.

[0636] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 또 다른 치료, 예를 들어 방사선, 수술 또는 화학요법과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-OX40 항체 보조 요법은 미세전이가 존재할 수 있는 위험이 있을 때 및/또는 재발의 위험을 감소시키기 위해 투여될 수 있다.

[0637] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 단독요법으로서 또는 유일한 면역자극 요법으로서 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 또한 면역원성 작용제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (재조합 단백질, 펩티드, 및 탄수화물 분자 포함), 세포, 및 면역 자극 시토카인을 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포와 조합될 수 있다 (He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28). 사용될 수 있는 종양 백신의 비-제한적 예는 흑색종 항원의 펩티드, 예컨대 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MART1 및/또는 티로시나제의 펩티드, 또는 시토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포를 포함한다 (하기 추가로 논의됨).

[0638] 인간에서, 일부 종양 예컨대 흑색종은 면역원성인 것으로 제시된 바 있다. OX40 활성화를 통해 T 세포 활성화의 역치를 낮춤으로써, 숙주에서의 종양 반응이 활성화되어, 비-면역원성 종양 또는 제한된 면역원성을 갖는 것의 치료를 가능하게 할 수 있다.

[0639] 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 백신접종 프로토콜과 함께 사용될 수 있다. 종양에 대한 백신접종을 위한 많은 실험적 전략이 고안되었다 (문헌 [Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738] 참조; 또한 문헌 [Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita et al.

(eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition] 참조). 이들 전략들 중 하나의 이러한 전략에서, 자가 또는 동종이계 종양 세포를 사용하여 백신을 제조한다. 이들 세포성 백신이, 종양 세포가 GM-CSF를 발현하도록 형질도입되는 경우에 가장 유효한 것으로 밝혀졌다. GM-CSF는 종양 백신접종을 위한 항원 제시의 강력한 활성화제인 것으로 밝혀졌다 (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. 90: 3539-43).

[0640] 다양한 종양에서 유전자 발현 및 대규모 유전자 발현 패턴에 관한 연구 결과, 소위 종양 특이적 항원에 관하여 정의하게 되었다 (Rosenberg, S A (1999) Immunity 10: 281-7). 많은 경우에 있어서, 이들 종양 특이적 항원은 종양에서 발현된 분화 항원 및 그로부터 종양이 발생하는 세포에서 발현된 분화 항원, 예를 들어 멜라닌 세포 항원 gp100, MAGE 항원, 및 Trp-2이다. 보다 중요하게, 이들 항원 중 많은 수가 숙주에서 발견된 종양 특이적 T 세포의 표적인 것으로 밝혀질 수 있다. OX40 활성화를 종양에서 발현된 재조합 단백질 및/또는 펩티드의 집합과 함께 사용하여, 이들 단백질에 대한 면역 반응을 생성할 수 있다. 이들 단백질은 정상적으로, 면역 체계에 의해 자기 항원으로서 보여지므로, 그들에 대해 내성이 있다. 종양 항원은 염색체의 텔로미어의 합성에 필요하고 인간 암의 85% 초과에서 발현되며 제한된 수의 체세포 조직에서만 발현되는 단백질 텔로머라제를 포함할 수 있다 (Kim et al. (1994) Science 266: 2011-2013). 종양 항원은 또한, 단백질 서열을 변경시키거나 또는 2개의 무관한 서열 (즉, 필라텔피아 염색체 내의 bcr-abl) 또는 B 세포 종양의 이디오타입 간에 융합 단백질을 생성하는 체세포 돌연변이 때문에 암 세포에서 발현된 "신생 항원"일 수 있다.

[0641] 다른 종양 백신은 인간 암과 관련된 바이러스, 예컨대 인간 유두종 바이러스 (HPV), 간염 바이러스 (HBV 및 HCV) 및 카포시 헤르페스 육종 바이러스 (KHSV)로부터의 단백질을 포함할 수 있다. OX40 활성화와 함께 사용될 수 있는 또 다른 형태의 종양 특이적 항원은 종양 조직 자체로부터 단리된 정제된 열 쇼크 단백질 (HSP)이다. 이들 열 쇼크 단백질은 종양 세포로부터의 단백질의 단편을 함유하고, 이들 HSP는 종양 면역을 유도시키기 위해 항원 제시 세포에 전달하는데 고도로 효율적이다 (Suot & Srivastava (1995) Science 269:1585-1588; Tamura et al. (1997) Science 278:117-120).

[0642] 수지상 세포 (DC)는 항원-특이적 반응을 프라이밍하기 위해 사용될 수 있는 강력한 항원 제시 세포이다. DC는 생체외에서 생성될 수 있고, 다양한 단백질 및 펩티드 항원뿐만 아니라 종양 세포 추출물이 부하될 수 있다 (Nestle et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332). DC는 또한, 이들 종양 항원을 또한 발현하는 유전적 수단에 의해 형질도입될 수 있다. DC는 또한, 면역을 위해 종양 세포에 직접적으로 융합되어 왔다 (Kugler et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336). 백신접종의 방법으로서, DC 면역을 OX40 활성화와 효과적으로 조합하여 더 강력한 항-종양 반응을 활성화시킬 수 있다.

[0643] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 또한 화학요법적 요법과 조합될 수 있다. 이들 경우에는, 투여되는 화학요법 시약의 용량을 감소시키는 것이 가능할 수 있다 (Mokyr et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304). 예를 들어, 항-OX40 항체는 흑색종을 치료하기 위해 테카르바진과 조합되어 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, 항-OX40 항체는 흑색종을 치료하기 위해 인터류킨-2 (IL-2)와 조합되어 사용될 수 있다. 항-OX40 항체 및 화학요법의 조합 사용 배후의 과학적 근거는 대부분의 화학요법 화합물의 세포독성 작용의 결과인 세포 사멸이 항원 제시 경로에서 종양 항원의 수준을 증가시켜야 한다는 것이다. 세포 사멸을 통해 항-OX40 항체와 상승 작용을 발생시킬 수 있는 다른 조합 요법은 방사선, 수술 및 호르몬 고갈이다. 이들 프로토콜 각각은 숙주에서 종양 항원의 공급원을 생성한다. 혈관형성 억제제가 또한 항-OX40 항체와 조합되어 사용될 수 있다. 혈관형성의 억제는 숙주 항원 제시 경로 내로 종양 항원을 공급할 수 있는 종양 세포 사멸로 이어진다.

[0644] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 또한, Fc α 또는 Fc γ 수용체-발현 이펙터 세포를 종양 세포로 표적화하는 이중 특이적 항체와 조합되어 사용될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,922,845 및 5,837,243 참조). 이중 특이적 항체를 사용하여 2개의 별도의 항원을 표적화할 수 있다. 예를 들어 항-Fc 수용체/항종양 항원 (예를 들어, Her-2/neu) 이중 특이적 항체는 대식세포를 종양 부위로 표적화하는데 사용된다. 이러한 표적화는 종양 특이적 반응을 보다 효과적으로 활성화시킬 수 있다. 이들 반응의 T 세포 부문은 OX40의 활성화에 의해 증대될 것이다. 대안적으로, 종양 항원 및 수지상 세포 특이적 세포 표면 마커에 결합하는 이중 특이적 항체를 사용함으로써, 항원을 DC에 직접적으로 전달할 수 있다.

[0645] 종양은 광범위한 메카니즘에 의해 숙주의 면역 감시를 피한다. 많은 이들 메카니즘은 종양에 의해 발현되고 면역억제성 단백질의 불활성화에 의해 극복될 수 있다. 이들은 특히, TGF- β (Kehrl et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard & O'Garra (1992) Immunology Today 13: 198-200), 및 Fas 리간드 (Hahne et al. (1996) Science 274: 1363-1365)를 포함한다. 이들 엔티티 각각에 대한 항체를 항-OX40 항체와

조합하여 사용하여, 면역억제제의 효과를 상쇄시키고 숙주에 의한 종양 면역 반응을 선호할 수 있다.

- [0646] 숙주 면역 반응성을 활성화시키는 다른 항체를 본원에 기재된 항-OX40 항체와 조합하여 사용할 수 있다. 이들은 DC 기능 및 항원 제시를 활성화시키는 수지상 세포의 표면 상의 분자를 포함한다. 항-CD40 항체는 T 세포 헬퍼 활성을 효과적으로 대체할 수 있고 (Ridge et al. (1998) Nature 393: 474-478), 항-OX40 항체와 함께 사용될 수 있다. T 세포 공동자극 분자, 예컨대 CTLA-4 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,811,097), OX-40 (Weinberg et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997), 및 ICOS (Hutloff et al. (1999) Nature 397: 262-266)에 대한 활성화 항체가 또한, 증가된 수준의 T 세포 활성화를 제공할 수 있다. PD1 또는 PD-L1의 억제제를 또한, 항-OX40 항체와 함께 사용할 수 있다.
- [0647] 골수 이식은 조혈계 기원의 다양한 종양의 치료를 위해 현재 사용되고 있다. 이식편 대 숙주 질환은 이러한 치료의 결과이지만, 이식편 대 종양 반응으로부터 치료 이익이 수득될 수 있다. 공여자 생착 종양 특이적 T 세포의 유효성을 증가시키기 위해 항-OX40 항체가 사용될 수 있다.
- [0648] 또한, 항원 특이적 T 세포의 생체의 활성화 및 확장, 및 종양에 대한 항원-특이적 T 세포를 자극하기 위한 이들 세포의 수용자 내로의 입양 전달을 수반하는 여러 실험적 치료 프로토콜이 존재한다 (Greenberg & Riddell (1999) Science 285: 546-51). 또한, 이들 방법은 감염원 예컨대 CMV에 대한 T 세포 반응을 활성화시키기 위해 사용될 수 있다. 항-OX40 항체의 존재 하에서의 생체의 활성화는 입양 전달된 T 세포의 빈도 및 활성을 증가시킬 수 있다.
- [0649] 감염성 질환
- [0650] 또한 특정한 독소 또는 병원체에 노출된 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 따라서, 대상체에게 본원에 기재된 항-OX40 항체를 투여하여, 대상체가 감염성 질환에 대해 치료되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 키메라 또는 인간화 항체이다.
- [0651] 상기 논의된 바와 같은 종양에 대한 그의 적용과 유사하게, 항-OX40 항체는 병원체, 독소, 및 자기-항원에 대한 면역 반응을 자극하기 위해 단독으로 또는 아주반트로서 백신과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 치료 접근법이 특히 유용할 수 있는 병원체의 예는 현재 효과적인 백신이 없는 병원체, 또는 통상적인 백신의 효과가 덜 완전한 병원체를 포함한다. 이들은 HIV, 간염 (A, B, & C), 인플루엔자(Influenza), 헤르페스(Herpes), 지아르디아(Giardia), 말라리아(Malaria), 리슈마니아(Leishmania), 스태필로코쿠스 아우레우스(Staphylococcus aureus), 슈도모나스 아에루기노사(Pseudomonas aeruginosa)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 항-OX40 항체는 감염 과정에 걸쳐 변경된 항원을 제시하는 작용제, 예컨대 HIV에 의해 확립된 감염에 대해 유용할 수 있다. 이들 신규 에피토프는 항-OX40 항체 투여 시 외래물질로서 인식되어, 강력한 T 세포 반응이 유발된다.
- [0652] 본원에 기재된 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 바이러스의 일부 예는 HIV, 간염 (A, B 또는 C), 헤르페스 바이러스 (예를 들어, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡스타인 바르 바이러스(Epstein Barr virus)), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코로나바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 볼거리 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파르보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 땀기 바이러스, 유두종바이러스, 연속종 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스성 뇌염 바이러스를 포함한다.
- [0653] 본원에 기재된 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 박테리아의 일부 예는 클라미디아(chlamydia), 리케치아 박테리아(rickettsial bacteria), 미코박테리아(mycobacteria), 스태필로코쿠스(staphylococci), 스트렙토코쿠스(streptococci), 뉴모노코쿠스(pneumococci), 메닝고코쿠스(meningococci) 및 고노코쿠스(gonococci), 클레브시엘라(klebsiella), 프로테우스(proteus), 세라티아(serratia), 슈도모나스(pseudomonas), 레지오넬라(legionella), 디프테리아(diphtheria), 살모넬라(salmonella), 바실루스(bacilli), 콜레라(cholera), 파상풍, 보툴리눔독소증, 탄저병, 흑사병, 렙토스피라증 및 라임병 박테리아를 포함한다.
- [0654] 본원에 기재된 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 진균의 일부 예는 칸디다(Candida) (알비칸스(albicans), 크루세이(krusei), 글라브라타(glabrata), 트로피칼리스(tropicalis) 등), 크립토코쿠스 네오포르만스(Cryptococcus neoformans), 아스페르길루스(Aspergillus) (푸미가투스(fumigatus), 니거(niger) 등), 뮤코탈레스(Mucorales) 속 (뮤코르(mucor), 암시디아(absidia), 리조푸스(rhizopus)), 스포로트릭스 쉐네크키(Sporothrix schenckii), 블라스토미세스 더마티티디스(Blastomyces dermatitidis), 파라코시디오이데스 브라질리엔시스(Paracoccidioides brasiliensis), 콕시디오이데스 임미티스(Coccidioides immitis) 및 히스토플라스

마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*)을 포함한다.

- [0655] 본원에 기재된 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 기생충의 일부 예는 엔트아메바 히스톨리티카 (*Entamoeba histolytica*), 발란티디움 콜라이(*Balantidium coli*), 네글레리아포울레리(*Naegleria fowleri*), 아칸트아메바(*Acanthamoeba*) 중, 지아르디아 람비아(*Giardia lamblia*), 크립토스포리디움(*Cryptosporidium*) 중, 뉴모시스티스 카리니이(*Pneumocystis carinii*), 플라스모디움 비박스(*Plasmodium vivax*), 바베시아 미크로티(*Babesia microti*), 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 트리파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*), 리슈마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*), 니포스트롱길루스 브라실리엔시스(*Nippostrongylus brasiliensis*)를 포함한다.
- [0656] 상기 모든 방법에서, 항-OX40 항체는 다른 형태의 면역요법 예컨대 시토카인 치료 (예를 들어, 인터페론, GM-CSF, G-CSF, IL-2), 또는 종양 항원의 증진된 제시를 제공하는 이중특이적 항체 요법과 조합될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123] 참조).
- [0657] 자가면역 반응
- [0658] 항-OX40 항체는 자가면역 반응을 일으키고 증폭시킬 수 있다. 실제로, 종양 세포 및 펩티드 백신을 사용한 항종양 반응의 유도로 많은 항종양 반응이 항-자가 반응성을 수반하는 것으로 밝혀졌다 (van Elsas et al. (2001) J. Exp. Med. 194:481-489; Overwijk, et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96: 2982-2987; Hurwitz, (2000) supra; Rosenberg & White (1996) J. Immunother Emphasis Tumor Immunol 19 (1): 81-4). 따라서, 질환 치료를 위해 이들 자기 단백질에 대한 면역 반응을 효율적으로 발생시키는 백신접종 프로토콜을 고안하기 위해 다양한 자기 단백질과 함께 항-OX40 항체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 알츠하이머병은 뇌에서의 아밀로이드 침착물에 Aβ 펩티드의 부적절한 축적을 수반하고; 아밀로이드에 대한 항체 반응은 이들 아밀로이드 침착물을 제거할 수 있다 (Schenk et al., (1999) Nature 400: 173-177).
- [0659] 알레르기 및 천식의 치료를 위한 IgE, 및 류마티스 관절염을 위한 TNFα와 같은 다른 자기 단백질이 또한 표적으로서 사용될 수 있다. 마지막으로, 다양한 호르몬에 대한 항체 반응이 항-OX40 항체의 사용에 의해 유도될 수 있다. 생식 호르몬에 대한 중화 항체 반응은 피임을 위해 사용될 수 있다. 특정한 종양의 성장을 위해 필요한 호르몬 및 다른 가용성 인자에 대한 중화 항체 반응이 또한 가능한 백신접종 표적으로서 고려될 수 있다.
- [0660] 항-OX40 항체의 용도에 대해 상기 기재된 것과 유사한 방법이 다른 자기-항원, 예컨대 알츠하이머병에서의 Aβ를 포함한 아밀로이드 침착물, 시토카인, 예컨대 TNFα, 및 IgE의 부적절한 축적을 갖는 환자를 치료하기 위한 치료적 자가면역 반응의 유도를 위해 사용될 수 있다.
- [0661] 백신
- [0662] 본원에 기재된 항-OX40 항체는 항체와 관심 항원 (예를 들어, 백신)의 공투여에 의해 항원-특이적 면역 반응을 자극하는데 사용될 수 있다. 따라서, 대상체에게 (i) 항원; 및 (ii) 항-OX40 항체를 투여하여 대상체에서 항원에 대한 면역 반응이 증진되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 항원에 대한 면역 반응을 증진시키는 방법이 본원에 제공된다. 항체는 인간 항-OX40 항체 (예컨대 본원에 기재된 임의의 인간 항-OX40 항체)일 수 있다. 다른 실시양태에서, 항체는 키메라 또는 인간화 항체일 수 있다. 항원은 예를 들어 종양 항원, 바이러스 항원, 박테리아 항원 또는 병원체로부터의 항원일 수 있다. 이러한 항원의 비제한적 예는 상기 섹션에서 논의된 것, 예컨대 상기 논의된 종양 항원 (또는 종양 백신), 또는 바이러스, 박테리아 또는 상기 기재된 다른 병원체로부터의 항원을 포함한다.
- [0663] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체가 결합하는 에피토프를 포함하는 펩티드 또는 융합 단백질이 항-OX40 항체 대신, 또는 이에 더하여 백신으로서 사용된다.
- [0664] 본원에 기재된 항체 조성물 (예를 들어, 인간 모노클로날 항체, 다중특이적 및 이중특이적 분자 및 면역접합체)의 적합한 생체내 및 시험관내 투여 경로는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다. 예를 들어, 항체 조성물은 주사에 의해 (예를 들어, 정맥내 또는 피하) 투여될 수 있다. 사용되는 분자의 적합한 투여량은 대상체의 연령 및 체중 및 항체 조성물의 농도 및/또는 제제에 의존할 것이다.
- [0665] 이전에 기재된 바와 같이, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 1종 이상의 다른 치료제, 예를 들어 세포독성제, 방사성독성제 또는 면역억제제와 공동투여될 수 있다. 항체는 작용제에 연결될 수 있거나 (면역-복합체로서), 또는 작용제와 별개로 투여될 수 있다. 후자의 경우에 (별개의 투여), 항체는 작용제 전에, 그 후에 또는 그와 공동

으로 투여될 수 있거나, 또는 다른 공지된 요법, 예를 들어 항암 요법, 예를 들어 방사선과 공동-투여될 수 있다. 이러한 치료제는 특히 항신생물제, 예컨대 독소루비신 (아드리아마이신), 시스플라틴 블레오마이신 술페이트, 카르무스틴, 클로람부실, 다카르바진 및 시클로포스파미드 히드록시우레아를 포함하며, 이는 그 자체로 환자에게 독성 또는 준독성인 수준에서만 효과적이다. 시스플라틴은 4주마다 1회 100 mg/ml 용량으로 정맥내로 투여되고 아드리아마이신은 21일마다 1회 60-75 mg/ml 용량으로 정맥내로 투여된다. 본원에 기재된 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 화학요법제의 공-투여는 상이한 메커니즘을 통해 작동하여 인간 종양 세포에 대해 세포독성 효과를 생성하는 2종의 항암제를 제공한다. 이러한 공-투여는 약물에 대한 저항성의 발생, 또는 항체와 비반응성이 되게 할 종양 세포의 항원성에서의 변화와 관련된 문제점을 다룰 수 있다.

[0666] 또한, 본원에 기재된 항-OX40 항체 조성물 (예를 들어, 인간 항체, 이중특이적 또는 다중특이적 분자, 또는 면역결합체) 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 키트는 적어도 1종의 추가의 시약, 또는 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 인간 항체 (예를 들어, 제1 인간 항체와 구분되는 OX40 내의 에피토프에 결합하는 상보적 활성을 갖는 인간 항체)를 추가로 함유할 수 있다. 키트는 전형적으로 키트의 내용물의 의도되는 용도를 지시하는 라벨을 포함한다. 용어 라벨은 키트 상에 또는 키트와 함께 공급되거나, 또는 달리 키트에 동반되는 임의의 문서 또는 기록물을 포함한다.

[0667] 치료 프로토콜

[0668] 인간 환자에서 고형 종양 (예를 들어, 진행성 고형 종양)을 치료하는데 적합한 프로토콜은, 예를 들어 환자에게서 열식별번호: 318에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-OX40 항체의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 방법은 적어도 하나의 투여 주기를 포함하고, 여기서 주기는 2주의 기간이고 (Q2W), 여기서 적어도 하나의 주기 각각에 대해, 항-OX40 항체의 적어도 하나의 용량은 1 mg/kg 체중의 용량; 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량; 약 1 mg/kg 체중의 용량; 또는 약 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0669] 인간 환자에서 고형 종양을 치료하기 위한 또 다른 적합한 프로토콜은, 예를 들어 환자에게

[0670] (a) 서열식별번호: 318에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-OX40 항체, 및

[0671] (b) 서열식별번호: 301에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 302에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD-1 항체

[0672] 의 각각의 유효량을 투여하는 것을 포함하며,

[0673] 여기서 방법은 적어도 하나의 투여 주기를 포함하고, 여기서 주기는 2주의 기간이고, 여기서 적어도 하나의 주기 각각에 대해, 항-OX40 항체의 적어도 하나의 용량은 1 mg/kg 체중의 용량; 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량; 약 1 mg/kg 체중의 용량; 또는 약 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량으로 투여되고, 항-PD-1 항체의 적어도 하나의 용량은 240 mg의 고정 용량 또는 약 240 mg의 고정 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 3주마다 1회 (q3w) 360 mg의 고정 용량, 또는 4주마다 1회 (q4w) 480 mg의 용량으로 투여된다.

[0674] 인간 환자에서 고형 종양을 치료하기 위한 또 다른 적합한 프로토콜은, 예를 들어 환자에게

[0675] (a) 서열식별번호: 318에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-OX40 항체, 및

[0676] (b) 서열식별번호: 309에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 310에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체

[0677] 의 각각의 유효량을 투여하는 것을 포함하며,

[0678] 여기서 방법은 적어도 하나의 투여 주기를 포함하고, 여기서 주기는 3주의 기간이고 (q3w), 여기서 적어도 하나의 주기 각각에 대해, 항-OX40 항체의 적어도 하나의 용량은 1 mg/kg 체중의 용량; 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량; 약 1 mg/kg 체중의 용량; 또는 약 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량으로 투여되고, 항-CTLA-4 항체의 적어도 하나의 용량은 1 mg/kg 체중의 고정 용량 또는 약 1 mg/kg 체중의 고정 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 항-OX40 항체는 적어도 하나의 주기 동안 항-CTLA-4 항체와 함께 투여된 후, 적어도

하나의 주기 동안 항-OX40 항체 단독요법이 이어진다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 초기 4주기 동안 이 필리무맵과 함께 투여된 후, 후속 주기 동안 항-OX40 항체 단독요법이 이어진다.

[0679] 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체 및 항-PD-1 항체는 하기 용량으로 투여된다:

[0680] (a) 1 mg/kg 항-OX40 항체 및 240 mg, 360 mg, 또는 480 mg의 항-PD-1 항체;

[0681] (b) 20 mg 항-OX40 항체 및 240 mg, 360 mg, 또는 480 mg의 항-PD-1 항체;

[0682] (c) 40 mg 항-OX40 항체 및 240 mg, 360 mg, 또는 480 mg의 항-PD-1 항체;

[0683] (d) 80 mg 항-OX40 항체 및 240 mg, 360 mg, 또는 480 mg의 항-PD-1 항체;

[0684] (e) 160 mg 항-OX40 항체 및 240 mg, 360 mg, 또는 480 mg의 항-PD-1 항체; 또는

[0685] (f) 320 mg 항-OX40 항체 및 240 mg, 360 mg, 또는 480 mg의 항-PD-1 항체.

[0686] 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체 및 항-CTLA-4 항체는 하기 용량으로 투여된다:

[0687] (a) 1 mg/kg 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체;

[0688] (b) 20 mg 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체;

[0689] (c) 40 mg 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체;

[0690] (d) 80 mg 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체;

[0691] (e) 160 mg 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체; 또는

[0692] (f) 320 mg 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체.

[0693] 한 실시양태에서, 항-OX40 및/또는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 용량은 체중당, 예를 들어 mg/kg 체중으로 계산된다. 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 및/또는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 용량은 균일-고정 용량이다. 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 및/또는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 용량은 시간의 경과에 따라 달라진다. 예를 들어, 항-OX40 및/또는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체는 초기에 고용량으로 투여될 수 있고, 시간의 경과에 따라 낮아질 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 및/또는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체는 초기에 저용량으로 투여되고, 시간의 경과에 따라 증가된다.

[0694] 또 다른 실시양태에서, 투여되는 항-OX40 및/또는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 양은 각 용량에 대해 일정하다. 또 다른 실시양태에서, 투여되는 항체의 양은 각 용량에 따라 달라진다. 예를 들어, 항체의 유지 (또는 후속) 용량은 먼저 투여되는 로딩 용량보다 더 높거나 또는 그와 동일할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 항체의 유지 용량은 로딩 용량보다 더 낮거나 또는 그와 동일할 수 있다.

[0695] 일부 실시양태에서, 항-OX40 및/또는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체는 정맥내 투여를 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체, 또는 항-OX40 항체 및 항-PD-1 또는 CTLA-4 항체는 각각의 주기의 제1일에 투여된다.

[0696] 일부 실시양태에서, 항-OX40 및/또는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체는 1주에 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회, 또는 임상 이익이 관찰될 만큼 길게, 또는 완전 반응, 확인되는 진행성 질환 또는 관리불가능한 독성이 있을 때까지 투여된다.

[0697] 한 실시양태에서, 투여 주기는 2주이고, 필요에 따라 반복될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 주기는 3주이다. 일부 실시양태에서, 치료는 최대 8주기로 이루어진다. 다른 실시양태에서, 치료는 최대 12주기로 이루어진다.

[0698] 한 실시양태, 항-OX40 항체 및 항-PD-1 항체의 각각의 하나의 용량은 2주 주기로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 항-OX40 항체의 각각의 하나의 용량은 3주 주기로 투여된다. 또 다른 실시양태, 항-PD-1 항체 및 항-OX40 항체의 각각의 하나의 용량은 4주 주기로 투여된다.

[0699] 한 실시양태에서, 항-OX40 항체 및 항-CTLA-4 항체의 각각의 하나의 용량은 3주 주기로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체 및 항-CTLA-4 항체의 각각의 하나의 용량은 제1 4주기 동안 3주 주기로 투여된 후, 제5 내지 제8주기 동안 항-OX40 항체 단독요법이 이어진다.

[0700] 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체는 1차 치료 (예를 들어, 초기 또는 제1 치료)로서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체는 2차 치료로서

(예를 들어, 재발 후 및/또는 제1 치료가 실패한 경우를 포함하여, 초기 또는 제1 치료 후에) 투여된다.

- [0701] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 언급된 실시양태 중 임의의 것을 특색으로 하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항-PD-L1 또는 항-PD-L2 항체에 의해 대체되거나 또는 그와 조합된다.
- [0702] 일부 실시양태에서, 인간 환자는 자궁경부암, 방광암, 결장직장암, 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 갖는다.
- [0703] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호: 87에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, 서열식별번호: 317에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2, 서열식별번호: 89에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3, 서열식별번호: 90에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, 서열식별번호: 91에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및 서열식별번호: 92에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 각각 서열식별번호: 318 및 94에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 각각 서열식별번호: 124 및 116에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다.
- [0704] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 각각 서열식별번호: 303-305에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 각각 서열식별번호: 306-308에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 각각 서열식별번호: 301 및 302에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 각각 서열식별번호: 299 및 300에 제시된 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다.
- [0705] 특정 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 각각 서열식별번호: 311-313에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3, 및 각각 서열식별번호: 314-316에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 각각 서열식별번호: 309 및 310에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.
- [0706] 결과

[0707] 표적 병변과 관련하여, 요법에 대한 반응은 하기를 포함할 수 있다:

완전 반응 (CR) (RECIST V1.1)	모든 표적 병변의 소멸. 임의의 병리학적 림프절 (표적이든 비-표적이든)은 짧은 축에서 < 10 mm까지의 감소를 가짐.
부분 반응 (PR) (RECIST V1.1)	기준선 합계 직경을 참조하여, 표적 병변의 직경의 합계에서 적어도 30% 감소.
진행성 질환 (PD) (RECIST V1.1)	연구에서 최소 합계를 참조하여 (기준선 합계가 연구에서 최소인 경우에 그것을 포함함), 표적 병변의 직경의 합계에서 적어도 20% 증가. 20%의 상대적 증가에 더하여, 합계는 또한 적어도 5 mm의 절대적 증가를 입증해야 함. (주: 하나 이상의 신규한 병변의 출현이 또한 진행으로 간주됨).
안정 질환 (SD) (RECIST V1.1)	연구 동안 최소 합계 직경을 참조하여, PR에 부합하는 충분한 수축도 PD에 부합하는 충분한 증가도 없음.
면역-관련 완전 반응 (irCR) (irRECIST)	모든 표적 병변의 소멸. 임의의 병리학적 림프절 (표적이든 비-표적이든)은 짧은 축에서 < 10 mm까지의 감소를 가짐.
면역-관련 부분 반응 (irPR) (irRECIST)	기준선 합계 직경을 참조하여, 표적 병변 및 모든 신규한 측정가능한 병변의 직경의 합계에서 적어도 30% 감소 (즉 종양 부담에서 백분율 변화). 주: 신규한

[0708]

	측정가능한 병변의 출현은 전체 종양 부담의 요인이 되지만, 직경의 합계가 최저점과 비교 시 $\geq 20\%$ 증가할 때까지 진행성 질환으로 자동 부합되지는 않음.
면역-관련 진행성 질환 (irPD) (irRECIST)	연구에서 최소 합계를 참조하여 (기준선 합계가 연구에서 최소인 경우에 그것을 포함함), 종양 부담 (즉 표적 병변 및 임의의 신규한 측정가능한 병변의 직경의 합계)에서 적어도 20% 증가. 20%의 상대적 증가에 더하여, 합계는 또한 적어도 5 mm의 절대적 증가를 입증해야 함. 진행성 질환에 대한 면역-관련 기준을 사용한 종양 평가는 신규한 측정가능한 병변의 기여를 포함한다. 평가당 종양 부담에서의 각각의 순 백분율 변화는 이들이 출현함에 따라 구 및 신 병변 둘 다의 크기 및 성장 동역학을 설명한다.
면역-관련 안정 질환 (irSD) (irRECIST)	연구 동안 최소 합계 직경을 참조하여, irPR에 부합하는 충분한 수축도 irPD에 부합하는 충분한 증가도 없음.

[0709]

[0710] 비-표적 병변과 관련하여, 요법에 대한 반응은 하기를 포함할 수 있다:

완전 반응 (CR) (RECIST V1.1)	모든 비-표적 병변의 소멸. 모든 림프절은 크기상 비-병리학적이어야 함 (<10 mm 짧은 축).
비-CR/비-PD (RECIST V1.1)	하나 이상의 비-표적 병변(들)의 지속.
진행성 질환 (PD) (RECIST V1.1)	기존 비-표적 병변의 <i>명백한 진행</i> . 하나 이상의 신규한 병변의 출현이 또한 진행으로 간주됨.
면역-관련 완전 반응 (irCR) (irRECIST)	모든 비-표적 병변의 소멸. 모든 림프절은 크기상 비-병리학적이어야 함 (< 10 mm 짧은 축).
면역-관련 진행성 질환 (irPD) (irRECIST)	비-표적 병변(들)의 수 또는 크기에서의 증가는 종양 병변이 20%만큼 증가(즉 표적 병변 및 임의의 신규한 측정가능한 병변의 최저점에서의 직경의 합계가 요구되는 양만큼 증가)하지 않는 한/증가할 때까지 진행성 질환을 구성하지 않음. 비-표적 병변은 안정 질환 및 부분 반응의 정의에서 고려되지 않음.

[0711]

[0712] 본원에 개시된 방법에 따라 치료된 환자는 바람직하게는 암의 적어도 하나의 징후에서의 개선을 경험한다. 한 실시양태에서, 개선은 측정가능한 종양 병변의 양 및/또는 크기의 감소에 의해 측정된다. 또 다른 실시양태에서, 병변은 흉부 X선 또는 CT 또는 MRI 필름 상에서 측정될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 세포학 또는 조직학을 사용하여 요법에 대한 반응성을 평가할 수 있다.

[0713] 한 실시양태에서, 치료된 환자는 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 안정 질환 (SD), 면역-관련 완전 반응 (irCR), 면역-관련 부분 반응 (irPR) 또는 면역-관련 안정 질환 (irSD)을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 치료된 환자는 종양 수축 및/또는 성장 속도에서의 감소, 즉 종양 성장의 억제를 경험한다. 또 다른 실시양태에서, 원치않는 세포 증식이 감소되거나 또는 억제된다. 또 다른 실시양태에서, 하기 중 하나 이상이 발생할 수 있다: 암 세포의 수가 감소될 수 있음; 종양 크기가 감소될 수 있음; 말초 기관 내로의 암 세포 침윤이 억제되거나, 지연되거나, 늦춰지거나, 또는 정지될 수 있음; 종양 전이가 늦춰지거나 억제될 수 있음; 종양 성장이 억제될 수 있음; 종양 재발이 방지되거나 지연될 수 있음; 암과 연관된 증상 중 하나 이상이 어느 정도 경감될 수 있음.

[0714] 다른 실시양태에서, 본원에 제공되는 방법 중 임의의 것에 따른 유효량의 항-OX40 항체 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 투여는 종양 크기의 감소, 시간의 경과에 따라 출현하는 전이성 병변의 수의 감소, 완전 완화, 부분 완화 또는 안정 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치료 효과를 발생시킨다. 또 다른 실시양태에서, 치료 방법은 항-OX40 항체 또는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체 단독에 의해 달성되는 것보다 우수한, 대등한 임상 이익률 (CBR = CR+ PR+ SD ≥ 6개월)을 발생시킨다. 다른 실시양태에서, 임상 이익률의 개선은 항-OX40 항체 또는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체 단독과 비교하여 약 20%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 그 초과이다.

- [0715] 조합 요법
- [0716] 상기 제공된 조합 요법에 더하여, 본원에 기재된 항-OX40 항체는 하기 기재된 바와 같은 조합 요법에 사용될 수 있다.
- [0717] 조합 요법의 방법은 항-OX40 항체, 또는 항-OX40 항체 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 조합이 1종 이상의 추가의 작용제, 예를 들어, 소분자 약물, 항체 또는 그의 항원 결합 부분과 공투여되고, 이것이 면역 반응을 자극하는데 효과적이어서 대상체에서 면역 반응을 추가로 증진시키거나, 자극하거나, 또는 상향조절하는 것을 포함한다. 예를 들어, 실시예에 제시된 바와 같이, 마우스에의 항-OX40 항체 및 길항제 항-PD-1 항체의 투여는 종양 성장을 억제하는데 있어서 상승작용적 효과를 발생시킬 수 있다.
- [0718] 항-OX40 항체는 면역 세포, 예컨대 T 세포 상의 (i) 자극 (예를 들어, 공동-자극) 분자 (예를 들어, 수용체 또는 리간드)의 효능제 및/또는 (ii) 억제 신호 또는 분자 (예를 들어, 수용체 또는 리간드)의 길항제와 조합될 수 있고, 이는 둘 다 면역 반응, 예컨대 항원-특이적 T 세포 반응의 증폭을 발생시킨다. 특정 측면에서, 면역-종양학 작용제는 선천성 면역에 수반되는 세포, 예를 들어 NK 세포 상의 (i) 자극 (공동-자극 포함) 분자 (예를 들어, 수용체 또는 리간드)의 효능제 또는 (ii) 억제 (공동-억제 포함) 분자 (예를 들어, 수용체 또는 리간드)의 길항제이고, 여기서 면역-종양학 작용제는 선천성 면역을 증진시킨다. 이러한 면역-종양학 작용제는 종종 면역 체크포인트 조절제, 예를 들어 면역 체크포인트 억제제 또는 면역 체크포인트 자극제로 지칭된다.
- [0719] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 이뮤노글로불린 슈퍼패밀리 (IgSF)의 구성원인 자극 또는 억제 분자를 표적화하는 작용제와 함께 투여된다. 예를 들어, 항-OX40 항체는 면역 반응을 증가시키기 위해 IgSF 패밀리의 구성원을 표적화하는 작용제와 함께 대상체에게 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), 및 B7-H6을 포함하는 막-결합된 리간드의 B7 패밀리의 구성원을 표적화하는 (또는 이에 특이적으로 결합하는) 작용제 또는 B7 패밀리 멤버에 특이적으로 결합하는 공동-자극 또는 공동-억제 수용체와 함께 투여될 수 있다.
- [0720] 항-OX40 항체는 또한 분자 (리간드 또는 수용체)의 TNF 및 TNFR 패밀리의 구성원, 예컨대 CD40 및 CD40L, GITR, GITR-L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137, TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDA1, EDA2, TNFR1, 림프독소 α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, 림프독소 α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, 및 NGFR을 표적화하는 작용제와 함께 투여될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Tansey (2009) Drug Discovery Today 00:1] 참조).
- [0721] T 세포 반응은 항-OX40 항체 및 하기 작용제 중 1종 이상의 조합에 의해 자극될 수 있다:
- [0722] (1) 상기 기재된 바와 같은 T 세포 활성화를 억제하는 단백질의 길항제 (억제제 또는 차단제) (예를 들어, 면역 체크포인트 억제제), 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, 및 LAG-3, 및 하기 단백질 중 임의의 것: TIM-3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈렉틴-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, 및 TIM-4; 및/또는
- [0723] (2) T 세포 활성화를 자극하는 단백질의 효능제, 예컨대 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, GITR, GITR-L, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H.
- [0724] 상기 단백질 중 1종을 조정하고, 암을 치료하기 위해 항-OX40 항체와 조합될 수 있는 예시적인 작용제는 예르보이(Yervoy)TM (이필리무맙) 또는 트레멜리무맙 (CTLA-4에 대한 것), 갈릭시맙 (B7.1에 대한 것), BMS-936558 (PD-1에 대한 것), MK-3475 (PD-1에 대한 것), AMP224 (B7DC에 대한 것), BMS-936559 (B7-H1에 대한 것), MPDL3280A (B7-H1에 대한 것), MEDI-570 (ICOS에 대한 것), AMG557 (B7H2에 대한 것), MGA271 (B7H3에 대한 것), IMP321 (LAG-3에 대한 것), BMS-663513 (CD137에 대한 것), PF-05082566 (CD137에 대한 것), CDX-1127 (CD27에 대한 것), 아타시셉트 (TACI에 대한 것), CP-870893 (CD40에 대한 것), 루카투무맙 (CD40에 대한 것), 다세투주맙 (CD40에 대한 것), 무로모넬-CD3 (CD3에 대한 것), 이필리무맙 (CTLA-4에 대한 것)을 포함한다.
- [0725] 항-OX40 항체는 또한 피딜리주맙 (CT-011)과 함께 투여될 수 있다.
- [0726] 암의 치료를 위해 항-OX40 항체와 조합될 수 있는 다른 분자는 NK 세포 상의 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상의 활성화 수용체의 효능제를 포함한다. 예를 들어, 항-OX40 항체는 KIR의 길항제 (예를 들어, 리틸루맙)와 조합될 수 있다.
- [0727] T 세포 활성화는 또한 가용성 시토카인에 의해 조절되고, 항-OX40 항체는 T 세포 활성화를 억제하는 시토카인의

길항제 또는 T 세포 활성화를 자극하는 시토카인의 효능제와 함께, 예를 들어 암을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다.

- [0728] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 면역 반응을 자극하기 위해, 예를 들어 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하기 위해, (i) T 세포 활성화를 억제하는 IgSF 패밀리를 B7 패밀리를 TNF 패밀리의 단백질의 길항제 (또는 억제제 또는 차단제) 또는 T 세포 활성화를 억제하는 시토카인 (예를 들어, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF; "면역억제 시토카인")의 길항제 및/또는 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 IgSF 패밀리를 B7 패밀리를 TNF 패밀리의 자극 수용체의, 또는 시토카인의 효능제와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0729] 조합 요법을 위한 다른 작용제는 RG7155 (W011/70024, W011/107553, W011/131407, W013/87699, W013/119716, W013/132044) 또는 FPA-008 (W011/140249; W013169264; W014/036357)을 포함한 CSF-1R 길항제 항체와 같은 CSF-1R 길항제를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 대식세포 또는 단핵구를 억제 또는 고갈시키는 작용제를 포함한다.
- [0730] 항-OX40 항체는 또한 TGF- β 신호전달을 억제하는 작용제와 함께 투여될 수 있다.
- [0731] 본원에 기재된 항-OX40 항체와 조합될 수 있는 추가의 작용제는 종양 항원 제시를 증진시키는 작용제, 예를 들어 수지상 세포 백신, GM-CSF 분비 세포 백신, CpG 올리고뉴클레오타이드 및 이미퀴모드, 또는 종양 세포의 면역원성을 증진시키는 요법 (예를 들어, 안트라시클린)을 포함한다.
- [0732] 항-OX40 항체와 조합될 수 있는 또 다른 요법은 Treg 세포를 고갈 또는 차단시키는 요법, 예를 들어 CD25에 특이적으로 결합하는 작용제를 포함한다.
- [0733] 항-OX40 항체와 조합될 수 있는 또 다른 요법은 대사 효소, 예컨대 인돌아민 디옥시게나제 (IDO), 디옥시게나제, 아르기나제, 또는 산화질소 신타타제를 억제하는 요법이다.
- [0734] 항-OX40 항체와 함께 사용될 수 있는 작용제의 또 다른 부류는 아데노신의 형성을 억제하거나 또는 아데노신 A2A 수용체를 억제하는 작용제를 포함한다.
- [0735] 암을 치료하기 위해 항-OX40 항체와 조합될 수 있는 다른 요법은 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/방지하는 요법 및 선천성 면역 활성화 및/또는 종양 부위에서의 염증을 촉발하는 요법을 포함한다.
- [0736] 항-OX40 항체는 1종 초과 면역-종양학 작용제와 조합될 수 있고, 예를 들어 면역 경로의 다중 요소를 표적화하는 조합 접근법, 예컨대 하기 중 하나 이상과 조합될 수 있다: 종양 항원 제시를 증진시키는 요법 (예를 들어, 수지상 세포 백신, GM-CSF 분비 세포 백신, CpG 올리고뉴클레오타이드, 이미퀴모드); 예를 들어 CTLA-4 및/또는 PD1/PD-L1/PD-L2 경로의 억제 및/또는 Treg 또는 다른 면역 억제 세포의 고갈 또는 차단에 의해 음성 면역 조절을 억제하는 요법; 예를 들어 CD-137 및/또는 GITR 경로를 자극하고/거나 T 세포 이펙터 기능을 자극하는 효능제로 양성 면역 조절을 자극하는 요법; 항종양 T 세포의 빈도를 전신에서 증가시키는 요법; 예를 들어 CD25의 길항제 (예를 들어, 다클리주맙)를 사용하거나 생체외 항-CD25 비드 고갈에 의해 Treg, 예컨대 종양에서의 Treg을 고갈 또는 억제하는 요법; 종양에서의 억제 골수 세포의 기능에 영향을 미치는 요법; 종양 세포의 면역원성을 증진시키는 요법 (예를 들어, 안트라시클린); 유전자 변형된 세포, 예를 들어 키메라 항원 수용체에 의해 변형된 세포 (CAR-T 요법)를 포함하는 입양 T 세포 또는 NK 세포 전달; 대사 효소, 예컨대 인돌아민 디옥시게나제 (IDO), 디옥시게나제, 아르기나제 또는 산화질소 신타타제를 억제하는 요법; T 세포 무반응 또는 소진을 역전/방지하는 요법; 선천성 면역 활성화 및/또는 종양 부위에서의 염증을 촉발하는 요법; 면역 자극 시토카인의 투여; 또는 면역 억제 시토카인의 차단.
- [0737] 항-OX40 항체는 양성 공동자극 수용체를 라이게이션하는 효능작용제, 억제 수용체, 길항제 및 항종양 T 세포의 빈도를 전신에서 증가시키는 1종 이상의 작용제를 통해 신호전달을 감쇠시키는 차단제, 종양 미세환경 내에서의 별개의 면역 억제 경로를 극복하는 (예를 들어, 억제 수용체 맞물림 (예를 들어, PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단, Treg를 고갈 또는 억제 (예를 들어, 항-CD25 모노클로날 항체 (예를 들어, 다클리주맙)의 사용 또는 생체외 항-CD25 비드 고갈에 의해), 대사 효소, 예컨대 IDO를 억제, 또는 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/방지하는) 작용제 및 선천성 면역 활성화 및/또는 종양 부위에서의 염증을 촉발시키는 작용제 중 하나 이상과 함께 사용될 수 있다.
- [0738] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는, 대상체가 BRAF V600 돌연변이 양성인 경우에, BRAF 억제제와 함께 대상체에게 투여된다.

- [0739] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 또 다른 면역자극 항체와 함께 투여된다.
- [0740] 대상체에게 항-OX40 항체, 및 1종 이상의 추가의 면역자극 항체, 예컨대 항-PD-1 길항제, 예를 들어 길항제 항체, 항-PD-L1 길항제, 예를 들어 길항제 항체, 길항제 항-CTLA-4 길항제, 예를 들어 길항제 항체 및/또는 항-LAG3 길항제, 예를 들어 길항제 항체를 투여하여, 대상체에서 면역 반응이 자극되도록 하여 예를 들어 종양 성장을 억제하거나 또는 항바이러스 반응을 자극하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 대상체에게 항-OX40 항체 및 길항제 항-PD-1 항체가 투여된다. 한 실시양태에서, 대상체에게 항-OX40 항체 및 길항제 항-PD-L1 항체가 투여된다. 한 실시양태에서, 대상체에게 항-OX40 항체 및 길항제 항-CTLA-4 항체가 투여된다. 한 실시양태에서, 항-OX40 항체는 인간 항체이다. 대안적으로, 항-OX40 항체는, 예를 들어 키메라 또는 인간화 항체일 수 있다. 한 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 면역자극 항체 (예를 들어, 길항제 항-PD-1, 길항제 항-PD-L1, 길항제 항-CTLA-4 및/또는 길항제 항-LAG3 항체)는 인간 항체이다. 대안적으로, 적어도 1종의 추가의 면역자극 항체는, 예를 들어 키메라 또는 인간화 항체 (예를 들어, 마우스 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-CTLA-4 및/또는 항-LAG3 항체로부터 제조됨)일 수 있다.
- [0741] 대상체에게 항-OX40 항체를 길항제 PD-1 항체, 길항제 PD-L1 항체, 항-CTLA-4 항체, 또는 항-LAG3 항체와 함께 투여하는 것을 포함하는, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 하나 또는 둘 다의 항체는 치료 용량 미만으로 투여된다. 또한, 대상체 (예를 들어, 인간)에게 항-OX40 항체 및 치료 용량 미만의 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-CTLA-4, 또는 항-LAG3 항체를 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제에 의한 과다증식성 질환의 치료와 연관된 유해 사건을 변경시키는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1의 CDR 또는 가변 영역을 포함하거나, 또는 본원에 기재된 또 다른 효능제 항-OX40 항체이다.
- [0742] 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적합한 PD-1 길항제는, 비제한적으로, 리간드, 항체 (예를 들어, 모노클로날 항체 및 이중특이적 항체), 및 다가 작용제를 포함한다. 한 실시양태에서, PD-1 길항제는 융합 단백질, 예를 들어 Fc 융합 단백질, 예컨대 AMP-244이다. 한 실시양태에서, PD-1 길항제는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체이다.
- [0743] 예시적인 항-PD-1 항체는 니볼루맵 (BMS-936558), 또는 WO 2006/121168에 기재된 항체 17D8, 2D3, 4H1, 5C4, 7D3, 5F4 및 4A11 중 하나의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항체이다. 특정 실시양태에서, 항-PD1 항체는 WO2012/145493에 기재된 MK-3475 (람블롤리주맵); 및 WO2012/145493에 기재된 AMP-514이다. 추가로 공지된 PD-1 항체 및 다른 PD-1 억제제는 WO 2009/014708, WO 03/099196, WO 2009/114335, WO 2011/066389, WO 2011/161699, WO 2012/145493, 미국 특허 번호 7,635,757 및 8,217,149, 및 미국 특허 공개 번호 2009/0317368 에 기재된 것을 포함한다. WO2013/173223에 개시된 항-PD-1 항체 중 임의의 것이 또한 사용될 수 있다. 이들 항체 중 1종과 결합에 대해 경쟁하고/거나 이와 PD-1 상의 동일한 에피토프에 결합하는 항-PD-1 항체가 또한 조합 치료에 사용될 수 있다. PD-1 수용체를 표적화하는 또 다른 접근법은 AMP-224로 불리는 IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2 (B7-DC)의 세포외 도메인으로 구성된 재조합 단백질이다. 특정 실시양태에서, 항체는 상기 언급된 항체와 적어도 약 90% 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다.
- [0744] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 각각 서열식별번호: 299 및 300에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 니볼루맵, 또는 그의 항원 결합 단편 및 변이체와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 항체는 니볼루맵의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 갖는다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 301에 제시된 서열을 갖는 니볼루맵의 VH의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 302에 제시된 서열을 갖는 니볼루맵의 VL의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 303-305에 제시된 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 각각 서열식별번호: 306-308에 제시된 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 301 및/또는 서열식별번호: 302에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및/또는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 301 또는 서열식별번호: 302와 적어도 약 90%, 예를 들어, 적어도 약 90%, 95%, 또는 99% 가변 영역 동일성을 갖는다.
- [0745] 예시적인 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에서 12A4로 지칭됨), 또는 PCT 공개 WO 07/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에 기재된 3G10, 12A4, 10A5, 5F8, 10H10, 1B12, 7H1, 11E6, 12B7 및 13G4의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736 (항-B7-H1로도 공지됨), MPDL3280A (RG7446으로도 공지됨), MSB0010718C (WO2013/79174), 또는 rHigM12B7이다. WO2013/173223, WO2011/066389, WO2012/145493, 미국 특허 번호 7,635,757 및 8,217,149 및 미국 공개 번호 2009/145493에 개시된 항-PD-L1 항체 중 임의의 것이 또한 사용될 수 있다.

- [0746] 예시적인 항-CTLA-4 항체는 예르보이™ (이필리무맙 또는 항체 10D1, PCT 공개 WO 01/14424에 기재됨), 트레멜리무맙 (이전에 티실리무맙, CP-675,206), 또는 하기 공개물 중 임의의 것에 기재된 항-CTLA-4 항체: WO 98/42752; WO 00/37504; 미국 특허 번호 6,207,156; 문헌 [Hurwitz et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95(17):10067-10071; Camacho et al. (2004) J. Clin. Oncology 22(145): Abstract No. 2505 (antibody CP-675206); 및 Mokyr et al. (1998) Cancer Res. 58:5301-5304]를 포함한다. WO2013/173223에 개시된 항-CTLA-4 항체 중 임의의 것이 또한 사용될 수 있다.
- [0747] 예시적인 항-LAG3 항체는 미국 특허 공개 번호 US2011/0150892, W010/19570 및 W02014/008218에 기재된 항체 25F7, 26H10, 25E3, 8B7, 11F2 또는 17E5의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체는 BMS-986016이다. 사용될 수 있는 다른 관련 기술분야 인식 항-LAG-3 항체는, US 2011/007023, W008/132601, 및 W009/44273에 기재된 IMP731 및 IMP-321을 포함한다.
- [0748] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 이필리무맙과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 항체는 이필리무맙의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 갖는다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 309에 제시된 서열을 갖는 이필리무맙의 VH의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 310에 제시된 서열을 갖는 이필리무맙의 VL의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 311-313에 제시된 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 각각 서열식별번호: 314-316에 제시된 서열을 포함하는 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 309 및/또는 서열식별번호: 310에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및/또는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 309 또는 서열식별번호: 310과 적어도 약 90%, 예를 들어, 적어도 약 90%, 95%, 또는 99% 가변 영역 동일성을 갖는다.
- [0749] 항-OX40 항체, 및 1종 이상의 제2 표적 항원, 예컨대 LAG-3 및/또는 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1에 대한 길항제, 예를 들어 길항제 항체의 투여는 환자에서 암성 세포에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다. 항-OX40 항체를 사용하여 성장이 억제될 수 있는 암은 전형적으로 면역요법에 대해 반응성인 암 및 전형적으로 면역요법에 대해 반응성이 낮은 것을 포함한다. 본 개시내용의 조합 요법을 사용하여 치료하기 위한 암의 대표적인 예는 본원에 열거된 암을 포함한다.
- [0750] 특정 실시양태에서, 본원에 논의된 치료 항체의 조합물은 제약상 허용되는 담체 중의 단일 조성물로서 공동으로 투여될 수 있거나, 또는 제약상 허용되는 담체 중에 각각의 항체를 갖는 개별 조성물로서 공동으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치료 항체의 조합물은 순차적으로 투여될 수 있다. 또한, 조합 요법의 하나 초과 용량이 순차적으로 투여되는 경우에, 순차적 투여의 순서는 각각의 투여 시점에 역전되거나 동일한 순서로 유지될 수 있고, 순차적 투여는 공동 투여 또는 그의 임의의 조합과 조합될 수 있다. 예를 들어, 항-OX40 항체 및 항-PD1 항체 (및/또는 항-CTLA-4 항체 및/또는 항-PD-L1 항체 및/또는 항-LAG-3 항체)의 조합물의 제1 투여는 공동일 수 있고, 제2 투여는 항-PD1 항체가 제1 및 항-OX40 항체가 제2로 순차적일 수 있고, 제3 투여는 항-OX40 항체가 제1 및 항-PD1 항체가 제2로 순차적일 수 있는 등이다. 또 다른 대표적인 투여 스킴은 항-OX40이 제1 및 항-PD1 항체 (및/또는 항-CTLA-4 항체 및/또는 항-PD-L1 항체 및/또는 항-LAG-3 항체)가 제2로 순차적인 제1 투여를 수반하고, 후속 투여는 공동일 수 있다.
- [0751] 특정 실시양태에서, 면역계의 자극으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환, 예를 들어 암 또는 감염성 질환을 갖는 대상체는 대상체에 항-OX40 항체 및 면역-종양학 작용제의 투여에 의해 치료된다. 예시적인 면역-종양학 작용제는 CD137 (4-1BB) 효능제 (예를 들어, 효능작용 CD137 항체 예컨대 우렐루맙 또는 PF-05082566 (W012/32433)); GITR 효능제 (예를 들어, 효능작용 항-GITR 항체), CD40 효능제 (예를 들어, 효능작용 CD40 항체); CD40 길항제 (예를 들어, 길항 CD40 항체 예컨대 루카투무맙 (HCD122), 다세투주맙 (SGN-40), CP-870,893 또는 Chi Lob 7/4); CD27 효능제 (예를 들어, 효능작용 CD27 항체 예컨대 바를리루맙 (CDX-1127)), MGA271 (B7H3에 대한 것) (W011/109400)); KIR 길항제 (예를 들어, 리틸루맙); IDO 길항제 (예를 들어, INCB-024360 (W02006/122150, W007/75598, W008/36653, W008/36642), 인독시모드, NLG-919 (W009/73620, W009/1156652, W011/56652, W012/142237) 또는 F001287); 톨-유사 수용체 효능제 (예를 들어, TLR2/4 효능제 (예를 들어, 바실루스 칼메트-게랭); TLR7 효능제 (예를 들어, 힐토놀 또는 이미퀴모드); TLR7/8 효능제 (예를 들어, 레시퀴모드); 또는 TLR9 효능제 (예를 들어, CpG7909)); 및 TGF-β 억제제 (예를 들어, GC1008, LY2157299, TEW7197, 또는 IMC-TR1)를 포함한다.
- [0752] 한 실시양태에서, 항-OX40 항체는 제2 작용제, 예를 들어 면역-종양학 작용제의 투여 전에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-OX40 항체는 제2 작용제, 예를 들어 면역-종양학 작용제와 공동으로 투여된다. 또 다른 실시

양태에서, 항-OX40 항체는 제2 작용제의 투여 후에 투여된다. 2종의 작용제의 투여는 예를 들어 30분, 60분, 90분, 120분, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 5일, 7일, 또는 1주 이상 이격된 시간에 시작될 수 있거나, 또는 제2 작용제의 투여는 제1 작용제가 투여되고 예를 들어 30분, 60분, 90분, 120분, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 5일, 7일, 또는 1주 초과 후에 시작될 수 있다.

[0753] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체 및 제2 작용제, 예를 들어 면역-종양학 작용제는 환자에게 동시에 투여되고, 예를 들어 동시에, 예를 들어 30 또는 60분의 기간에 걸쳐 주입된다. 항-OX40 항체는 제2 작용제, 예를 들어 면역-종양학 작용제와 공동-제제화될 수 있다.

[0754] 임의로, 단독 면역요법제로서의 항-OX40 항체, 또는 항-OX40 항체와 1종 이상의 추가의 면역요법 항체 (예를 들어, 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 차단)의 조합물은 면역원성 작용제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (제조합 단백질, 펩티드, 및 탄수화물 분자 포함), 세포, 및 면역 자극성 시토카인을 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포와 추가로 조합될 수 있다 (He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28). 사용될 수 있는 종양 백신의 비-제한적 예는 흑색종 항원의 펩티드, 예컨대 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MART1 및/또는 티로시나제의 펩티드, 또는 시토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포 (하기에 추가로 논의됨)를 포함한다. 항-OX40 항체 및 1종 이상의 추가의 항체 (예를 들어, CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단)의 조합물은 또한, 표준 암 치료와 추가로 조합될 수 있다. 예를 들어, 항-OX40 항체 및 1종 이상의 추가의 항체 (예를 들어, CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단)의 조합물은 화학요법적 요법과 효과적으로 조합될 수 있다. 이들 경우에, 본 개시내용의 조합물과 함께 투여되는 다른 화학요법 시약의 용량은 감소될 수 있다 (Mokyr et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304). 예를 들어, 이러한 조합물은 흑색종을 치료하기 위한 데카르바진 또는 인터류킨-2 (IL-2)와 추가로 조합된, 추가의 항체 (예를 들어 항-CTLA-4 항체 및/또는 항-PD-1 항체 및/또는 항-PD-L1 항체 및/또는 항-LAG-3 항체)의 존재 또는 부재 하의 항-OX40 항체를 포함할 수 있다. 효능작용 항-OX40 항체와 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단과 화학요법을 조합하는 것의 배후의 과학적 근거는 대부분의 화학요법 화합물의 세포독성 작용의 결과인 세포 사멸이 항원 제시 경로에서 종양 항원의 수준을 증가시켜야 한다는 것이다. 세포 사멸을 통해 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단의 존재 또는 부재 하에 항-OX40 항체의 조합물과 함께 상승작용을 일으킬 수 있는 다른 조합 요법은 방사선, 수술 및 호르몬 고갈을 포함한다. 이들 프로토콜 각각은 숙주에서 종양 항원의 공급원을 생성한다. 혈관형성 억제제가 또한 항-OX40 항체 및 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단의 조합물과 조합될 수 있다. 혈관형성의 억제는 숙주 항원 제시 경로 내로 공급되는 종양 항원의 공급원일 수 있는, 종양 세포 사멸로 이어진다.

[0755] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 단독 면역요법제로서 사용될 수 있거나, 또는 항-OX40 항체 및 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단 항체의 조합물은 또한, Fc α 또는 Fc γ 수용체-발현 이펙터 세포를 종양 세포로 표적화하는 이중특이적 항체와 조합되어 사용될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,922,845 및 5,837,243 참조). 이중특이적 항체를 사용하여 2개의 별도의 항원을 표적화할 수 있다. 이들 반응의 T 세포 아암은 항-OX40 항체 및 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단의 조합물의 사용에 의해 증대될 것이다.

[0756] 또 다른 예에서, 항-OX40 항체는 단독 면역요법제로서 사용될 수 있거나, 또는 항-OX40 항체 및 추가의 면역자극제, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체 및/또는 항-PD-1 항체 및/또는 항-PD-L1 항체 및/또는 LAG-3 작용제 (예를 들어, 항체)의 조합물은 항신생물성 항체, 예컨대 리툭산(Rituxan)[®] (리툭시맵), 헤르셉틴(Herceptin)[®] (트라스투주맵), 벡사르(Bexxar)[®] (토시투모맵), 제발린(Zevalin)[®] (이브리투모맵), 캄파트(CamPATH)[®] (알렘투주맵), 림포사이드(Lymphocide)[®] (에프루투주맵), 아바스틴(Avastin)[®] (베바시주맵), 및 타르세바(Tarceva)[®] (에를로티닙) 등과 함께 사용될 수 있다. 예로서 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 항암 항체 또는 독소에 결합된 항암 항체를 사용한 치료는 암 세포 (예를 들어, 종양 세포) 사멸로 이어질 수 있고, 이는 면역자극제 (예를 들어, OX40, CTLA-4, PD-1, PD-L1 또는 LAG-3 작용제, 예를 들어 항체)에 의해 매개되는 면역 반응을 강화할 것이다. 예시적인 실시양태에서, 과다증식성 질환 (예를 들어, 암 종양)의 치료는 항암제 (예를 들어 항체)를, 항-OX40 항체 및 임의로 추가의 면역자극제, 예를 들어, 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 작용제 (예를 들어 항체)와 공동으로 또는 순차적으로 또는 그의 임의의 조합으로 조합하는 것을 포함할 수 있으며, 이는 숙주에 의한 항종양 면역 반응을 강화할 수 있다.

[0757] 종양은 광범위한 메커니즘에 의해 숙주의 면역 감시를 피한다. 이들 메커니즘 중 많은 부분이 종양에 의해 발현되고 면역억제성인 단백질의 불활성화에 의해 극복될 수 있다. 이들은 특히, TGF- β (Kehrl et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard & O'Garra (1992) Immunology Today 13: 198-200), 및 Fas 리

간드 (Hahne et al. (1996) Science 274: 1363-1365)를 포함한다. 이들 엔티티 각각에 대한 항체를, 추가의 면역자극제, 예를 들어, 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 작용제, 예컨대 항체를 수반하거나 또는 수반하지 않는 항-OX40 항체와 추가로 조합하여, 면역억제제의 효과를 상쇄시키고 숙주에 의한 항종양 면역 반응을 선호할 수 있다.

[0758] 숙주 면역 반응성을 활성화시키기 위해 사용될 수 있는 다른 작용제 (예를 들어 항체)는 추가의 면역자극제, 예컨대 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 항체를 수반하거나 또는 수반하지 않는 항-OX40 항체와 조합하여 추가로 사용될 수 있다. 이들은 DC 기능 및 항원 제시를 활성화시키는 수지상 세포의 표면 상의 분자를 포함한다. 항-CD40 항체 (Ridge et al., 상기 문헌)가, 항-OX40 항체 및 임의로 추가의 면역자극제, 예를 들어, 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 작용제, 예를 들어, 항체와 함께 사용될 수 있다. T 세포 공동자극 분자 (Weinberg et al., 상기 문헌, Melero et al., 상기 문헌, Hutmloff et al., 상기 문헌)에 대한 다른 활성화 항체가 또한 증가된 수준의 T 세포 활성화를 제공할 수 있다.

[0759] 상기 논의된 바와 같이, 조혈 기원의 다양한 종양을 치료하기 위해 현재 골수 이식이 사용되고 있다. 항-OX40 면역요법을 단독으로 사용하거나 또는 CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단과 조합하여 사용하여 공여자 생착된 종양 특이적 T 세포의 유효성을 증가시킬 수 있다.

[0760] 여러 실험적 치료 프로토콜은 항원 특이적 T 세포를 생체의 활성화 및 확장하고 이들 세포를 수용자 내로 입양 전달하여, 종양에 대한 항원-특이적 T 세포를 활성화시키는 것을 포함한다 (Greenberg & Riddell; 상기 문헌). 이들 방법은 또한, 감염체, 예컨대 CMV에 대한 T 세포 반응을 활성화시키기 위해 사용될 수 있다. 추가의 면역자극 요법, 예를 들어, 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 항체를 수반하거나 또는 수반하지 않는 항-OX40 항체의 존재 하에서의 생체의 활성화는 입양 전달된 T 세포의 빈도 및 활성을 증가시키는 것으로 예상될 수 있다.

[0761] 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 작용제 (예를 들어 항체)를 수반하거나 또는 수반하지 않는 항-OX40 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역자극제를 사용하여 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)을 치료하는 것과 연관된 유해 사건을 변경시키는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법은 비흡수성 스테로이드를 환자에게 투여함으로써, 면역자극성 치료 항체-유도된 결장염 또는 설사의 발병률을 저하시키는 방법을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은, "비-흡수성 스테로이드"는 간에서의 대사 후, 스테로이드의 생체내 이용 효율이 낮도록, 즉 약 20% 미만이 되도록 광범위한 1차 통과 대사를 나타내는 글루코코르티코이드이다. 한 실시양태에서, 비-흡수성 스테로이드는 부테소니드이다. 부테소니드는 경구 투여 후, 주로 간에 의해 광범위하게 대사되는, 국소적으로 작용하는 글루코코르티코스테로이드이다. 엔토코르트 EC(ENTOCORT EC)® (아스트라-제네카(Astra-Zeneca))는 회장 및 결장 전체에 대한 약물 전달을 최적화하기 위해 개발된 부테소니드의 pH- 및 시간-의존성 경구 제형이다. 엔토코르트 EC®는 회장 및/또는 상행 결장과 관련된 경도 내지 중등도의 크론병의 치료를 위해 미국에서 승인되었다. 크론병의 치료를 위한 엔토코르트 EC®의 통상적인 경구 투여량은 6 내지 9 mg/일이다. 엔토코르트 EC®는 흡수되기 전에 장에서 방출되고 소화관 점막에 보유된다. 일단 소화관 점막 표적 조직을 관통하면, 엔토코르트 EC®는 간에서의 시토크롬 P450 시스템에 의해 광범위하게 대사되어, 무시할만한 수준의 글루코코르티코이드 활성을 지닌 대사물로 된다. 따라서, 생체내 이용 효율은 낮다 (약 10%). 이러한 부테소니드의 낮은 생체내 이용 효율은 덜 광범위한 1차 통과 대사를 수반한 다른 글루코코르티코이드와 비교해서 개선된 치료 비를 초래한다. 부테소니드는 전신-작용 코르티코스테로이드보다, 더 낮은 시상하부-뇌하수체 억제제를 포함하여, 더 적은 유해 사건을 발생시킨다. 그러나, 엔토코르트 EC®를 만성적으로 투여하면, 전신 글루코코르티코이드 효과, 예컨대 부신피질 항진증 및 부신 억제가 초래될 수 있다. 문헌 [PDR 58th ed. 2004; 608-610]을 참조한다.

[0762] 추가 실시양태에서, 비-흡수성 스테로이드와 함께, CTLA-4 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1 및/또는 LAG-3 차단을 수반하거나 또는 수반하지 않는 항-OX40 항체 (즉, 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 항체)가 살리실레이트와 추가로 조합될 수 있다. 살리실레이트는 5-ASA 작용제, 예컨대, 예를 들어: 술파살라진 (아줄피딘(AZULFIDINE)®, 파마시아 & 업존(Pharmacia & UpJohn)); 올살라진 (디펜툼(DIPENTUM)®, 파마시아 & 업존); 발살라지드 (콜라잘(COLAZAL)®, 살릭스 파마슈티칼스, 인크.(Salix Pharmaceuticals, Inc.)); 및 메살라민 (아사콜(ASACOL)®, 프록터 & 갬블 파마슈티칼스(Procter & Gamble Pharmaceuticals); 펜타사(PENTASA)®, 샤이어 유에스(Shire US); 카나사(CANASA)®, 악스칸 스칸디파마, 인크.(Axcan Scandipharm, Inc.); 로와사(ROWASA)®, 솔베이(Solvay))를 포함한다.

[0763] 본원에 기재된 방법에 따라, 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 LAG-3 항체 및 비-흡수성 스

테로이드를 수반하거나 또는 수반하지 않는 항-OX40 항체와 조합되어 투여된 살리실레이트는 면역자극 항체에 의해 유도된 결장염의 발병률을 저하시킬 목적으로 살리실레이트와 비-흡수성 스테로이드의 임의의 중복 또는 순차적 투여를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원에 기재된 면역자극 항체에 의해 유도된 결장염의 발병률을 저하시키는 방법은 살리실레이트와 비-흡수성 스테로이드를 공동으로 또는 순차적으로 투여하거나 (예를 들어, 비-흡수성 스테로이드 투여 6시간 후에 살리실레이트를 투여함), 또는 그의 임의의 조합으로 투여하는 것을 포괄한다. 추가로, 살리실레이트와 비-흡수성 스테로이드는 동일한 경로에 의해 (예를 들어, 둘 다 경구로 투여됨) 또는 상이한 경로에 의해 (예를 들어, 살리실레이트는 경구로 투여되고, 비-흡수성 스테로이드는 직장으로 투여됨) 투여될 수 있고, 이는 항-OX40 항체 및 항-CTLA-4 및/또는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 및/또는 항-LAG-3 항체를 투여하기 위해 사용된 경로(들)와 상이할 수 있다.

[0764] 본원에 기재된 항-OX40 항체 및 조합 항체 요법은 또한, 치료하고자 하는 적응증 (예를 들어, 암)에 대한 그의 특정한 유용성에 대해 선택되는, 다른 널리 공지된 요법과 함께 사용될 수 있다. 항-OX40 항체와의 조합물은 공지된 제약상 허용되는 작용제(들)와 순차적으로 사용될 수 있다.

[0765] 예를 들어, 본원에 기재된 항-OX40 항체 및 조합 항체 요법은 추가의 치료, 예컨대 방사선 조사, 화학요법 (예를 들어, 캄프토테신 (CPT-11), 5-플루오로우라실 (5-FU), 시스플라틴, 독소루비신, 이리노테칸, 파클리탁셀, 젬시타빈, 시스플라틴, 파클리탁셀, 카르보플라틴-파클리탁셀 (탁솔), 독소루비신, 5-fu, 또는 캄프토테신 + apo21/TRAIL (6X 콤보)을 사용함), 1종 이상의 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조미드 또는 MG132), 1종 이상의 Bcl-2 억제제 (예를 들어, BH3I-2' (bcl-x1 억제제), 인돌아민 디옥시게나제-1 억제제 (예를 들어, INCB24360, 인독시모드, NLG-919, 또는 F001287), AT-101 (R-(-)-고시폴 유도체), ABT-263 (소분자), GX-15-070 (오바토클락스), 또는 MCL-1 (골수성 백혈병 세포 분화 단백질-1) 길항제), iAP (아포토시스 단백질의 억제제) 길항제 (예를 들어, smac7, smac4, 소분자 smac 모방체, 합성 smac 펩티드 (문헌 [Fulda et al., Nat Med 2002;8:808-15] 참조), ISIS23722 (LY2181308), 또는 AEG-35156 (GEM-640)), HDAC (히스톤 데아세틸라제) 억제제, 항-CD20 항체 (예를 들어, 리툽시맙), 혈관형성 억제제 (예를 들어, 베마시주맙), VEGF 및 VEGFR을 표적화하는 항혈관형성제 (예를 들어, 아바스틴), 합성 트리테르페노이드 (문헌 [Hyer et al., Cancer Research 2005;65:4799-808] 참조), c-FLIP (세포성 FLICE-억제성 단백질) 조절제 (예를 들어, PPAR γ (퍼옥시즘 증식자-활성화 수용체 γ)의 자연 및 합성 리간드, 5809354 또는 5569100), 키나제 억제제 (예를 들어, 소라페닙), 트라스투주맙, 세톡시맙, 템시롤리무스, mTOR 억제제, 예컨대 라파마이신 및 템시롤리무스, 보르테조미드, JAK2 억제제, HSP90 억제제, PI3K-AKT 억제제, 레날틸도미드, GSK3 β 억제제, IAP 억제제 및/또는 유전자독성 약물과 조합하여 (예를 들어, 동시에 또는 별도로) 사용될 수 있다.

[0766] 본원에 기재된 항-OX40 항체 및 조합 항체 요법은 1종 이상의 항증식 세포독성제와 조합하여 추가로 사용될 수 있다. 항증식 세포독성제로서 사용될 수 있는 화합물 부류는 다음을 포함하지만, 그에 제한되지 않는다:

[0767] 알킬화제 (질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠을 포함하나 이에 제한되지는 않음): 우라실 머스타드, 클로르메틴, 시클로포스파미드 (시톡산(CYTOXAN)TM 포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피로프로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포라민, 부술판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 데카라바진, 및 테모졸로미드.

[0768] 항대사제 (엽산 길항제, 피리미딘 동족체, 퓨린 동족체 및 아데노신 데아미나제 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않음): 메토타렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록수리딘, 시타라빈, 6-메르캅토피리딘, 6-티오구아닌, 플루타라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 및 젬시타빈.

[0769] 항-OX40 항체와 조합하는데 적합한 항증식제: 관련 기술분야에 공지된 다른 마이크로투블린 안정화제 이외에, 제한 없이 탁산, 파클리탁셀 (파클리탁셀은 탁솔(TAXOL)TM로서 상업적으로 입수가능함), 도세탁셀, 디스코데르몰리드 (DDM), 디티오스타틴 (DCT), 펠로루시드 A, 에포틸론, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C, 에포틸론 D, 에포틸론 E, 에포틸론 F, 프라노에포틸론 D, 데스옥시에포틸론 B1, [17]-데히드로데스옥시에포틸론 B, [18] 데히드로데스옥시에포틸론 B, C12,13-시클로프로필-에포틸론 A, C6-C8 브릿지된 에포틸론 A, 트랜스-9,10-데히드로에포틸론 D, 시스-9,10-데히드로에포틸론 D, 16-데스메틸에포틸론 B, 에포틸론 B10, 디스코데르몰리드, 파투필론 (EPO-906), KOS-862, KOS-1584, ZK-EPO, ABJ-789, XAA296A (디스코데르몰리드), TZT-1027 (소블리도틴), ILX-651 (타시도틴 히드로클로라이드), 할리온드린 B, 에리볼린 메실레이트 (E-7389), 헤미아스테를린 (HTI-286), E-7974, 크립토포신, LY-355703, 마이탄시노이드 면역접합체 (DM-1), MKC-1, ABT-751, T1-38067, T-900607, SB-715992 (이스피네십), SB-743921, MK-0731, STA-5312, 엘레우테로빈, 17베타-아세톡시-2-에톡시-6-옥소-B-호모-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3-올, 시클로스트렙틴, 이소라울리말리드, 라울리말리드, 4-에피-

7-데히드록시-14,16-디테메틸-(+)-디스코데르몰리드, 및 크립토틸론 1.

- [0770] 항-OX40 항체를 사용한 치료와 함께 또는 그 전에, 비정상적으로 증식하는 세포를 휴지기로 만드는 것이 바람직한 경우에는, 호르몬 및 스테로이드 (합성 동족체 포함), 예컨대 17a-에티닐에스트라디올, 디에틸stil베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스토락톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸-테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 히드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류프롤리드, 플루타미드, 테레미펜, 졸라덱스(ZOLADEX)TM를 환자에게 투여할 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 조성물을 이용하는 경우에는, 임상 환경에서 종양 성장 또는 전이를 조정하는데 사용된 다른 작용제, 예컨대 항모방제를 목적하는 만큼 투여할 수도 있다.
- [0771] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 암, 예를 들어 결장직장암 또는 방광암을 갖는 환자를 치료하기 위해 니볼루맙과 조합되어 (공동으로 또는 개별적으로) 투여된다.
- [0772] 특정 실시양태에서, 항-OX40 항체는 암, 예를 들어 난소암, 방광암 또는 전립선암을 갖는 환자를 치료하기 위해 이필리무맙과 조합되어 (공동으로 또는 개별적으로) 투여된다.
- [0773] 화학요법제를 안전하고 유효하게 투여하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 또한, 그의 투여가 표준 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 많은 화학요법제의 투여가 문헌 [Physicians' Desk Reference (PDR), e.g., 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale, N.J. 07645-1742, USA)]에 기재되어 있고; 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 화학요법제(들) 및/또는 방사선 요법은 관련 기술분야에 널리 공지된 치료 프로토콜에 따라서 투여될 수 있다. 화학요법제(들) 및/또는 방사선 요법의 투여는 치료하고자 하는 질환 및 이러한 질환에 대한 화학요법제(들) 및/또는 방사선 요법의 공지된 효과에 따라서 다양할 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 또한, 통상의 기술자의 지식에 따라서, 치료 프로토콜 (예를 들어, 투여량 및 투여 시간)은 환자에 대하여 관찰된, 투여된 치료제의 효과의 관점에서, 및 투여된 치료제에 대하여 관찰된, 질환의 반응의 관점에서 다양할 수 있다.
- [0774] 본 개시내용은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 추가로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본 출원의 전반에 걸쳐 인용된 모든 도면 및 모든 참고문헌, 진뱅크 서열, 특허 및 공개 특허 출원의 내용은 명확하게 본원에 참조로 포함된다.
- [0775] XVII. 키트 및 단위 투여 형태
- [0776] 또한, 항-OX40 항체 (예를 들어, OX40.21) 및 항-PD-1 (예를 들어, 니볼루맙) 또는 항-CTLA-4 (이필리무맙) 항체, 및 제약상 허용되는 담체를, 상기 방법에 사용하기 위해 적합화된 치료 유효량으로 함유하는 제약 조성물을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 키트는 임의로, 암 (예를 들어, 고형 종양)을 갖는 환자에게 조성물을 투여하기 위해 진료의 (예를 들어, 의사, 간호사, 또는 환자)가 내부에 함유된 조성물을 투여하도록 하는, 예를 들어 투여 스케줄을 포함하는 지침서를 또한 포함할 수 있다. 키트는 또한 시린지를 포함할 수 있다.
- [0777] 임의로, 키트는 상기 제공된 방법에 따른 단일 투여를 위한 유효량의 항-OX40 항체 또는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체를 각각 함유하는 단일-용량 제약 조성물의 다중 패키지를 포함한다. 제약 조성물(들)을 투여하는데 필요한 기기 또는 장치가 또한 키트에 포함될 수 있다. 예를 들어, 키트는 항-OX40 항체 또는 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 양을 함유하는 1개 이상의 사전-충전된 시린지를 제공할 수 있다.
- [0778] 한 실시양태에서, 본 발명은 인간 환자에서 고형 종양을 치료하기 위한, 서열식별번호: 318에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-OX40 항체의 용량 및 본원에 기재된 방법에서의 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 키트는 추가로 (a) 서열식별번호: 301에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 302에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD-1 항체의 용량 또는 (b) 서열식별번호: 309에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 310에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 용량을 포함한다.
- [0779] 실시양태
- [0780] 1. 인간 OX40에 결합하고, 하기

- [0781] (a) 막-결합된 인간 OX40에 결합하고;
- [0782] (b) 시노몰구스 OX40에 결합하고;
- [0783] (c) 가용성 인간 OX40에 결합하고;
- [0784] (d) T 세포 활성화를 유도하거나 증진시키고;
- [0785] (e) OX40에 대한 OX40 리간드의 결합을 억제하고;
- [0786] (f) 인간 OX40에의 결합에 대해 항체 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3, 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1 중 하나 이상과 경쟁하는
- [0787] 특성을 나타내는 단리된 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0788] 2. 실시양태 1에 있어서, 마우스 및/또는 래트 OX40에 결합하지 않는 항체.
- [0789] 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 항종양 면역 반응을 자극하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0790] 4. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항원-특이적 T 세포 반응을 자극하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0791] 5. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, OX40-발현 T 세포에서 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산을 증가시키는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0792] 6. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, T 세포 증식을 증가시키는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0793] 7. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Fc 수용체에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0794] 8. 실시양태 7에 있어서, 하나 이상의 활성화 Fc γ R에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0795] 9. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 비아코어에 의해 측정 시, 가용성 인간 OX40에 약 1 nM 이하, 예컨대 0.5 nM 이하 또는 0.1 nM 이하의 K_D 로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0796] 10. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, FACS에 의해 측정 시, 막 결합된 인간 OX40에 50 nM 이하, 예컨대 10 nM 이하 또는 1 nM 이하의 EC_{50} 으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0797] 11. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, FACS에 의해 측정 시, 막 결합된 시노몰구스 OX40에 50 nM 이하, 예컨대 10 nM 이하 또는 1 nM 이하의 EC_{50} 으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0798] 12. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 다가 가교를 통해 T 세포 활성화를 유도하거나 증진시키는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0799] 13. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간 보체의 C1q 성분에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0800] 14. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 활성화된 CD4⁺ T 세포의 NK 세포-매개 용해를 유도하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0801] 15. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, OX40 발현 세포의 대식세포-매개 식세포작용을 촉진하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0802] 16. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, CD4⁺ T 세포 증식의 조절 T 세포-매개 억제를 억제하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0803] 17. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 서열 DVVSSKPKPCPTWCNLR (서열식별번호: 178)에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0804] 18. 실시양태 1-16 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 서열 DSYKPGVDCAPCPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK (서열식별번호: 179)에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0805] 19. OX40에 특이적으로 결합하고,
- [0806] (a) 서열식별번호: 318 및 94;

- [0807] (b) 서열식별번호: 17 및 18;
- [0808] (c) 서열식별번호: 28 및 29;
- [0809] (d) 서열식별번호: 28 및 30;
- [0810] (e) 서열식별번호: 37 및 38;
- [0811] (f) 서열식별번호: 48 및 49;
- [0812] (g) 서열식별번호: 48 및 50;
- [0813] (h) 서열식별번호: 57 및 58;
- [0814] (i) 서열식별번호: 65 및 66;
- [0815] (j) 서열식별번호: 73 및 74;
- [0816] (k) 서열식별번호: 84 및 85;
- [0817] (l) 서열식별번호: 84 및 86; 및
- [0818] (m) 서열식별번호: 93 및 94
- [0819] 로 이루어진 군으로부터 선택된 가변 중쇄 및 가변 경쇄 쌍으로 3개의 가변 중쇄 CDR 및 3개의 가변 경쇄 CDR을 포함하는, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0820] 20.
- [0821] (a) 각각 서열식별번호: 87, 317, 및 89를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 90-92를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0822] (b) 각각 서열식별번호: 11-13을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 14-16을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0823] (c) 각각 서열식별번호: 19-21을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 22-24를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0824] (d) 각각 서열식별번호: 19-21을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 25-27을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0825] (e) 각각 서열식별번호: 31-33을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 34-36을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0826] (f) 각각 서열식별번호: 39-41을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 42-44를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0827] (g) 각각 서열식별번호: 39-41을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 45-47을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0828] (h) 각각 서열식별번호: 51-53을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 54-56을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0829] (i) 각각 서열식별번호: 59-61을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 62-64를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0830] (j) 각각 서열식별번호: 67-69를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 70-72를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0831] (k) 각각 서열식별번호: 75-77을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 78-80을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0832] (l) 각각 서열식별번호: 75-77을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 81-83을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; 또는
- [0833] (m) 각각 서열식별번호: 87-89를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 90-92

를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열

[0834] 을 포함하는, OX40에 결합하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0835] 21.

[0836] (a) 각각 서열식별번호: 87, 317, 및 89로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 90-92로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;

[0837] (b) 각각 서열식별번호: 11-13으로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 14-16으로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;

[0838] (c) 각각 서열식별번호: 19-21로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 22-24로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;

[0839] (d) 각각 서열식별번호: 19-21로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 25-27로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;

[0840] (e) 각각 서열식별번호: 31-33으로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 34-36으로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;

[0841] (f) 각각 서열식별번호: 39-41로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 42-44로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;

[0842] (g) 각각 서열식별번호: 39-41로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 45-47로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;

[0843] (h) 각각 서열식별번호: 51-53으로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 54-56으로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;

[0844] (i) 각각 서열식별번호: 59-61로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 62-64로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;

[0845] (j) 각각 서열식별번호: 67-69로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 70-72로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;

[0846] (k) 각각 서열식별번호: 75-77로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 78-80으로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;

[0847] (l) 각각 서열식별번호: 75-77로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 81-83으로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; 또는

[0848] (m) 각각 서열식별번호: 87-89로 이루어진 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 90-92로 이루어진 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열

[0849] 을 포함하는, OX40에 결합하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0850] 22. OX40에 결합하고, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 17, 28, 37, 48, 57, 65, 73, 84 및 93으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0851] 23. OX40에 결합하고, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 18, 29, 30, 38, 49, 50, 58, 66, 74, 85, 86 및 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

[0852] 24. OX40에 결합하고,

[0853] (a) 서열식별번호: 318 및 94;

[0854] (b) 서열식별번호: 17 및 18;

[0855] (c) 서열식별번호: 28 및 29;

[0856] (d) 서열식별번호: 28 및 30;

- [0857] (e) 서열식별번호: 37 및 38;
- [0858] (f) 서열식별번호: 48 및 49;
- [0859] (g) 서열식별번호: 48 및 50;
- [0860] (h) 서열식별번호: 57 및 58;
- [0861] (i) 서열식별번호: 65 및 66;
- [0862] (j) 서열식별번호: 73 및 74;
- [0863] (k) 서열식별번호: 84 및 85;
- [0864] (l) 서열식별번호: 84 및 86; 및
- [0865] (m) 서열식별번호: 93 및 94
- [0866] 로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일한 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0867] 25. 실시양태 24에 있어서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역이 실시양태 24의 (a)-(1)로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 영역과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0868] 26. 실시양태 25에 있어서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역이 실시양태 24의 (a)-(1)로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 영역과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0869] 27. 실시양태 26에 있어서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역이 실시양태 24의 (a)-(1)로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인, 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0870] 28. OX40에 결합하고,
- [0871] (a) 각각 서열식별번호: 124 및 116;
- [0872] (b) 각각 서열식별번호: 95 및 96;
- [0873] (c) 각각 서열식별번호: 97 및 98;
- [0874] (d) 각각 서열식별번호: 99 및 100;
- [0875] (e) 각각 서열식별번호: 101 및 102;
- [0876] (f) 각각 서열식별번호: 103 및 104;
- [0877] (g) 각각 서열식별번호: 105 및 106;
- [0878] (h) 각각 서열식별번호: 107 및 108;
- [0879] (i) 각각 서열식별번호: 109 및 110;
- [0880] (j) 각각 서열식별번호: 111 및 112;
- [0881] (k) 각각 서열식별번호: 113 및 114;
- [0882] (l) 각각 서열식별번호: 115 및 116;
- [0883] (m) 각각 서열식별번호: 117 및 118;
- [0884] (n) 각각 서열식별번호: 119 및 120;
- [0885] (o) 각각 서열식별번호: 121 및 122;
- [0886] (p) 각각 서열식별번호: 123 및 116; 및
- [0887] (q) 각각 서열식별번호: 125 및 116
- [0888] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분.

- [0889] 29. 실시양태 28에 있어서, 중쇄 및 경쇄가 실시양태 28의 (a)-(r)로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인, 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0890] 30. (a) 실시양태 27의 항체와 OX40 상의 동일한 에피토프에 결합하고/거나, (b) FACS에 의해 측정 시 실시양태 27의 항체의 활성화된 T 세포 상의 OX40에 대한 결합을 적어도 95% 억제하는, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0891] 31. 실시양태 19 내지 30 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 서열 DVVSSKPKCTWCNLR (서열식별번호: 178)에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0892] 32. 실시양태 19 내지 30 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 서열 DSYKPGVDCAPCPGHHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK (서열식별번호: 179)에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0893] 33. 실시양태 19 내지 31 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간 및 시노몰구스 OX40 둘 다에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0894] 34. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 또는 그의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0895] 35. 실시양태 34에 있어서, IgG1 항체인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0896] 36. 실시양태 35에 있어서, 활성화 Fc γ R에 대해 증진된 결합을 갖는 Fc를 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0897] 37. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, CDR 영역 내 하나 이상의 메티오닌 잔기가 산화를 겪지 않는 아미노산 잔기로 치환된 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0898] 38. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간 또는 인간화 항체인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0899] 39. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 실시예 21에 따라 평가된 바와 같이, 면역원성이 아닌 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0900] 40. 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 아미노산 서열 Asp-Gly가 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 서열에 존재하는 경우에, 이성질화를 겪지 않는 아미노산 서열로 치환된 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0901] 41. 실시양태 40에 있어서, 서열식별번호: 76에 제시된 중쇄 가변 영역 CDR2 서열을 포함하지만, Asp-Gly 서열이 이성질화를 겪지 않는 아미노산 서열로 대체된 것인 항체 또는 그의 항원 결합 부분.
- [0902] 42. 실시양태 41에 있어서, Asp-Gly 서열에서 Asp 또는 Gly가 Ser로 대체된 것인 항체.
- [0903] 43. 제2 결합 특이성을 갖는 분자에 연결된 실시양태 1-42 중 어느 하나의 항체를 포함하는 이중특이적 분자.
- [0904] 44. 실시양태 1-42 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산.
- [0905] 45. 실시양태 44의 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터.
- [0906] 46. 실시양태 45의 발현 벡터로 형질전환된 세포.
- [0907] 47. 작용제에 연결된, 실시양태 1-42 중 어느 하나에 따른 항체를 포함하는 면역접합체.
- [0908] 48. 실시양태 1-43 및 47 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체, 및 담체를 포함하는 조성물.
- [0909] 49. 실시양태 1-43 및 47 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 또는 이중특이적 분자, 또는 면역접합체, 및 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트.
- [0910] 50. 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 실시양태 46의 세포에서 발현시키고, 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 세포로부터 단리하는 것을 포함하는, OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분을 제조하는 방법.
- [0911] 51. T 세포를 실시양태 1-43 및 47 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체와 접촉시켜 항원-특이적 T 세포 반응이 자극되도록 하는 것을 포함하는, 항원-특이적 T 세포 반응을 자극하는 방법.

- [0912] 52. 이펙터 T 세포를 실시양태 1-43 및 47 중 어느 하나의 항-OX40 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체, 및 CD3과 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 이펙터 T 세포가 활성화 또는 공동-자극되는 것인, 이펙터 T 세포를 활성화 또는 공동-자극하는 방법.
- [0913] 53. T 세포를 유효량의 실시양태 1-43 및 47 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체와 접촉시키는 것을 포함하는, T 세포에서 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산을 증가시키는 방법.
- [0914] 54. 세포를 유효량의 실시양태 1-43 및 47 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체와 접촉시키는 것을 포함하는, T 세포 증식을 증가시키는 방법.
- [0915] 55. 유효량의 실시양태 1-43 및 47 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 투여하여, T 세포로부터 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산을 증가시키는 것을 포함하는, 대상체에서 T 세포에서의 IL-2 및/또는 IFN- γ 생산을 증가시키는 방법.
- [0916] 56. 유효량의 실시양태 1-43 및 47 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 투여하여 (여기서 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 이펙터 또는 증진된 이펙터 기능을 가짐), 종양에서 T 조절 세포의 수의 감소시키는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 대상체의 종양에서 T 조절 세포의 수를 감소 또는 고갈시키는 방법.
- [0917] 57. 실시양태 1-43 및 47 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 대상체에게 투여하여 대상체에서 면역 반응이 자극되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법.
- [0918] 58. 실시양태 57에 있어서, 대상체가 종양을 갖고, 종양에 대한 면역 반응이 자극되는 것인 방법.
- [0919] 59. 대상체에게 실시양태 1-43 및 47 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 투여하여 종양의 성장이 억제되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법.
- [0920] 60. 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 실시양태 1-43 및 47 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 이중특이적 분자 또는 면역접합체를 투여하여 암을 치료하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.
- [0921] 61. 실시양태 60에 있어서, 암이 방광암, 유방암, 자궁/자궁경부암, 난소암, 전립선암, 고환암, 식도암, 위장암, 췌장암, 결장직장암, 결장암, 신장암, 두경부암, 폐암, 위암, 배세포암, 골암, 간암, 갑상선암, 피부암, 중추 신경계의 신생물, 림프종, 백혈병, 골수종, 육종, 및 바이러스-관련 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.
- [0922] 62. 실시양태 60 또는 61에 있어서, 암이 전이성 암, 불응성 암 또는 재발성 암인 방법.
- [0923] 63. 실시양태 56-62 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0924] 64. 실시양태 63에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 항체 또는 소분자인 방법.
- [0925] 65. 실시양태 64에 있어서, 추가의 요법이 항-PD1 항체, LAG-3 항체, CTLA-4 항체, PD-L1 항체 또는 항-TGF β 항체인 방법.
- [0926] 66. 인간 대상체에게 서열식별번호: 318에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-OX40 항체의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 고형 종양을 치료하는 방법이며, 여기서 방법은 적어도 하나의 투여 주기를 포함하고, 여기서 주기는 2주의 기간이고, 여기서 적어도 하나의 주기 각각에 대해 항-OX40 항체의 하나의 용량은 1 mg/kg 체중의 용량; 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량; 약 1 mg/kg 체중의 용량; 또는 약 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0927] 67.
- [0928] (a) 서열식별번호: 318에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-OX40 항체,
- [0929] (b) 서열식별번호: 301에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호:

302에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD-1 항체

의 각각의 유효량을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 고형 종양을 치료하는 방법이며,

여기서 방법은 적어도 하나의 투여 주기를 포함하고, 여기서 주기는 2, 3, 또는 4주의 기간이고, 여기서 적어도 하나의 주기 각각에 대해 항-OX40 항체의 하나의 용량은 1 mg/kg 체중의 용량; 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량; 약 1 mg/kg 체중의 용량; 또는 약 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량으로 투여되고, 항-PD-1 항체의 하나의 용량은 240, 360, 또는 480 mg의 용량 또는 약 240, 360, 또는 480 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

68. 실시양태 67에 있어서, 항-OX40 항체 및 항-PD-1 항체가 하기 용량으로 투여되는 것인 방법:

(a) 1 mg/kg 체중 항-OX40 항체 및 240 mg, 360 mg, 또는 480 mg의 항-PD-1 항체;

(b) 20 mg 항-OX40 항체 및 240 mg, 360 mg, 또는 480 mg의 항-PD-1 항체;

(c) 40 mg 항-OX40 항체 및 240 mg, 360 mg, 또는 480 mg의 항-PD-1 항체;

(d) 80 mg 항-OX40 항체 및 240 mg, 360 mg, 또는 480 mg의 항-PD-1 항체;

(e) 160 mg 항-OX40 항체 및 240 mg, 360 mg, 또는 480 mg의 항-PD-1 항체; 또는

(f) 320 mg 항-OX40 항체 및 240 mg, 360 mg, 또는 480 mg의 항-PD-1 항체.

69.

(a) 서열식별번호: 318에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-OX40 항체,

(b) 서열식별번호: 309에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 310에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체

의 각각의 유효량을 인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 고형 종양을 치료하는 방법이며,

여기서 방법은 적어도 하나의 투여 주기를 포함하고, 여기서 주기는 3주의 기간이고, 여기서 적어도 하나의 주기 각각에 대해 항-OX40 항체의 하나의 용량은 1 mg/kg 체중의 용량; 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량; 약 1 mg/kg 체중의 용량; 또는 약 20, 40, 80, 160, 또는 320 mg의 고정 용량으로 투여되고, 항-CTLA-4 항체의 하나의 용량은 1 mg/kg의 용량 또는 약 1 mg/kg의 용량으로 투여되고,

항-OX40 항체는 적어도 하나의 주기 동안 항-CTLA-4 항체와 함께 투여된 후, 적어도 하나의 주기 동안 항-OX40 항체 단독요법이 이어지는 것인 방법.

70. 실시양태 67에 있어서, 항-OX40 항체 및 항-CTLA-4 항체가 하기 용량으로 투여되는 것인 방법:

(a) 1 mg/kg 체중 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체;

(b) 20 mg 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체;

(c) 40 mg 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체;

(d) 80 mg 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체;

(e) 160 mg 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체; 또는

(f) 320 mg 항-OX40 항체 및 1 mg/kg 항-CTLA-4 항체.

71. 실시양태 66 내지 70 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-OX40 항체, 또는 항-OX40 항체 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체가 정맥내 투여를 위해 제제화된 것인 방법.

72. 실시양태 67 내지 71 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-OX40 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체가 함께 제제화된 것인 방법.

73. 실시양태 67 내지 71 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-OX40 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체가 개별적으로 제제화된 것인 방법.

74. 실시양태 66-68 및 71-73 중 어느 한 실시양태에 있어서, 치료가 최대 12주기로 이루어진 것인 방법.

- [0956] 75. 실시양태 69 내지 73 중 어느 한 실시양태에 있어서, 치료가 8주기로 이루어진 것인 방법.
- [0957] 76. 실시양태 75에 있어서, 항-OX40 항체가 처음 4주기 동안 항-CTLA-4 항체와 함께 투여된 후, 마지막 4주기 동안 항-OX40 항체 단독요법이 이어지는 것인 방법.
- [0958] 77. 실시양태 66 내지 76 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-OX40 항체, 또는 항-OX40 항체 및 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체가 각각의 주기의 제1일에 투여되는 것인 방법.
- [0959] 78. 실시양태 67 내지 77 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-OX40 항체가 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 투여 전에 투여되는 것인 방법.
- [0960] 79. 실시양태 78에 있어서, 항-OX40 항체가 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 투여 전 약 30분 내에 투여되는 것인 방법.
- [0961] 80. 실시양태 67 내지 77 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-OX40 항체가 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체의 투여 후에 투여되는 것인 방법.
- [0962] 81. 실시양태 67 내지 77 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-OX40 항체가 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 항체와 공동으로 투여되는 것인 방법.
- [0963] 82. 실시양태 66 내지 81 중 어느 한 실시양태에 있어서, 치료가 종양 크기의 감소, 시간의 경과에 따른 전이성 병변의 수의 감소, 완전 반응, 부분 반응, 및 안정 질환으로부터 선택된 적어도 하나의 치료 효과를 발생시키는 것인 방법.
- [0964] 83. 실시양태 66 내지 82 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고형 종양이 자궁경부암, 방광암, 결장직장암 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된 암과 연관된 것인 방법.
- [0965] 84. 실시양태 66 내지 83 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-OX40 항체가 각각 서열식별번호: 87, 317 및 89 및 90-92에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 CDR을 포함하는 것인 방법.
- [0966] 85. 실시양태 66 내지 84 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-OX40 항체가 각각 서열식별번호: 318 및 94에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 것인 방법.
- [0967] 86. 실시양태 66 내지 85 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-OX40 항체가 각각 서열식별번호: 124 및 116에 제시된 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는 것인 방법.
- [0968] 87. 실시양태 67, 68 및 71-86 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-PD-1 항체가 각각 서열식별번호: 303-305 및 306-308에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 CDR을 포함하는 것인 방법.
- [0969] 88. 실시양태 67, 68 및 71-87 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-PD-1 항체가 각각 서열식별번호: 301 및 302에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 것인 방법.
- [0970] 89. 실시양태 69 내지 86 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 각각 서열식별번호: 311-313 및 314-316에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 CDR을 포함하는 것인 방법.
- [0971] 90. 실시양태 69-86 및 89 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항-CTLA-4 항체가 각각 서열식별번호: 309 및 310에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 것인 방법.
- [0972] 91. 서열식별번호: 318에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-OX40 항체의 용량, 및 사용에 대한 지침서를 포함하는, 인간 대상체에서 고형 종양을 치료하기 위한 키트.
- [0973] 92. 실시양태 91에 있어서, (a) 서열식별번호: 301에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 302에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-PD-1 항체의 용량 또는 (b) 서열식별번호: 309에 제시된 서열을 갖는 중쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인 및 서열식별번호: 310에 제시된 서열을 갖는 경쇄 가변 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함하는 항-CTLA-4 항체의 용량을 추가로 포함하는 키트.
- [0974] 93. 샘플을 실시양태 1-38 중 어느 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 부분과, 항체 또는 그의 항원 결합 부분 사이에 복합체의 형성을 가능하게 하는 조건 하에 접촉시키는 것을 포함하는, 샘플에서 OX40의 존재를 검출하는 방법.

- [0975] 94. 서열식별번호: 282-296으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 OX40에 결합하는 항체.
- [0976] 95. 실시양태 94에 있어서, 서열식별번호: 282-296으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어진 중쇄를 포함하는 항체.
- [0977] 96. 각각 서열식별번호: 87, 317, 및 89를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 각각 서열식별번호: 90-92를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하는, OX40에 결합하는 단리된 모노클로날 항체.
- [0978] 97. 각각 서열식별번호: 318 및 94의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는, OX40에 결합하는 단리된 모노클로날 항체.
- [0979] 98. 각각 서열식별번호: 124 및 116의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, OX40에 결합하는 단리된 모노클로날 항체.
- [0980] 99. 인간 OX40 (서열식별번호: 2)의 서열 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178)의 모두 또는 일부에 결합하는, OX40에 결합하는 단리된 모노클로날 항체.
- [0981] 100. 실시양태 96-99 중 어느 하나에 따른 단리된 모노클로날 항체 및 담체를 포함하는 조성물.
- [0982] 101. 실시양태 96 또는 97의 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역, 또는 실시양태 98의 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 핵산.
- [0983] 102. 실시양태 96-99 중 어느 하나의 항체를 포함하는 키트.
- [0984] 103. T 세포를 실시양태 96-99 중 어느 하나에 따른 항체와 접촉시키는 것을 포함하는, 항원-특이적 T 세포 반응을 자극하는 방법.
- [0985] 104. 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 실시양태 96-99 중 어느 하나에 따른 항체를 투여하여 암을 치료하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.
- [0986] 105. 실시양태 104에 있어서, 암 또는 고형 종양이 자궁경부암, 방광암, 결장직장암, 난소암, 비소세포 폐암 및 두경부의 편평 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.
- [0987] 실시예
- [0988] 실시예 1: 항-OX40 항체의 생성
- [0989] 인간 항-OX40 모노클로날 항체를, HuMAb® 트랜스제닉 마우스 ("HuMAb"은 뉴저지주 프린스턴 소재의 메다텍스, 인크.의 상표명임)의 Hco7, Hco12, Hco17, 및 Hco38 계통 및 KM 마우스 (KM 마우스® 계통은 PCT 공개 WO 02/43478에 기재된 바와 같은 SC20 트랜스크로모솜을 함유함)에서 재조합 헥사히스티딘-OX40 항원을 사용하여 생성하였다.
- [0990] 5종의 유전자형의 트랜스제닉 마우스 (KM, Hco7, Hco12, Hco17, 및 Hco38)를 포함한 총 52마리의 마우스를 상이한 면역화 전략에 의해 면역화하였다. 면역원은 사내 제조된 huOX40-6xhis로, 이것을 마우스당 20 µg의 총 용량에 대해 2.0 mg/mL로 사용하였다. 투여 경로는 꼬리 저부 주사, 호크(Hock) 면역화, 복강내 (ip) 및 피하 (sc) 주사, 및 아주반트 (리비(Ribi), Cat# S6322, 시그마)를 포함하였다. 30마리의 마우스로부터 27종의 융합을 수행하고 스크리닝하였다. 541종의 ELISA 항원 양성 항체가 이들 27종의 융합으로부터 확인되었고, 추가의 특징화는 3F4, 14B6-1, 14B6-2, 23H3, 6E1-1, 6E1-2, 18E9, 8B11, 20B3 (또한 OX40.17로 지칭됨), 14A2-1, 14A2-2, 및 20C1로 지정된 항체를 포함한, 특정한 관심 항체의 단리로 이어졌다. 그의 가변 영역 아미노산 서열 및 이소형이 도 1-9에 제시된다. 3F4의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 서열식별번호: 17 및 18로 이루어진다. 14B6-1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 서열식별번호: 28 및 29로 이루어진다. 14B6-2의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 서열식별번호: 28 및 30으로 이루어진다. 23H3의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 서열식별번호: 37 및 38로 이루어진다. 6E1-1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 서열식별번호: 48 및 49로 이루어진다. 6E1-2의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 서열식별번호: 48 및 50으로 이루어진다. 18E9의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 서열식별번호: 57 및 58로 이루어진다. 8B11의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 서열식별번호: 65 및 66으로 이루어진다. 20B3의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 서열식별번호: 73 및 74로 이루어진다. 14A2-1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 서열식별번호: 84 및 85로 이루어진다. 14A2-2의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 서열식별번호: 84 및 86으로 이루어진다. 20C1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 서열식별번호:

93 및 94로 이루어진다.

[0991] cDNA 서열분석은 각각의 항체 3F4, 23H3, 18E9, 8B11, 20B3 (또한 OX40.17로 지칭됨) 및 20C1에 대해 1개의 중쇄 및 1개의 경쇄, 및 각각의 항체 14B6, 14A2 및 6E1에 대해 1개의 중쇄 및 2개의 경쇄 (경쇄 1 또는 "L1" 및 경쇄 2 또는 "L2")를 확인하였다. 단백질 분석에 의해, 항체 14B6, 6E1 및 14A2에 대해 단일 경쇄를 확인하였고, N-말단 서열분석 및 분자량 결정은 그것이 14B6 및 14A2의 경우에 경쇄 L1 및 6E1의 경우에 경쇄 L2라는 것을 나타내었다. 항체 14B6-1 및 14B6-2는 각각 경쇄 L1 및 L2를 갖는 항체 14B6에 상응한다. 항체 14A2-1 및 14A2-2는 각각 경쇄 L1 및 L2를 갖는 항체 14A2에 상응한다. 항체 6E1-1 및 6E1-2는 각각 경쇄 L1 및 L2를 갖는 항체 6E1에 상응한다. 3개의 항체의 각각의 경쇄의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열이 표 23에 제공된다.

[0992] 상기 항체 중 일부에 대해, 이성질화 부위 (DG)의 존재를 제거하기 위해 모 항체에서의 HCDR2에서 치환을 행하고, 프레임워크를 통상적으로 발견되는 항체와 보다 유사하게 하기 위해 프레임워크 치환 (DP44 배선으로부터의 유래로 인함)을 도입하였다. 20C1-기반 항체의 경우에, 3개의 추가의 비통상적 프레임워크 잔기를 배선으로 복귀시켰다 (A2V, D24G, 및 G82bS). G82bS 프레임워크 복귀는 또한 탈아미드화 부위 (NG)를 제거한다. 모 하이브리드 클론 서열에 도입된 다양한 치환의 요약을 표 6에 제공한다.

[0993] 표 6.

명칭	모 하이브리도마 클론	이소형	가변 영역 치환
OX40.6	23H3	glf	항-OX40 23H3, VH-H13Q/M87T 포함
OX40.7	23H3	glf	항-OX40 23H3, VH-M87T/M95Y 포함
OX40.8	14A2	glf	항-OX40 14A2, VH-G103W 포함
OX40.9	14A2	glf	항-OX40 14A2, VH-M97Y/G103W 포함
OX40.10	14A2	glf	항-OX40 14A2, VH-D53S 포함
OX40.11	14A2	glf	항-OX40 14A2, VH-G54S 포함
OX40.12	14A2	glf	항-OX40 14A2, VH-D53S/G103W 포함
OX40.13	14A2	glf	항-OX40 14A2, VH-G54S/G103W 포함
OX40.14	14A2	glf	항-OX40 14A2, VH-D53S/M97Y/G103W 포함
OX40.15	14A2	glf	항-OX40 14A2, VH-G54S/M97Y/G103W 포함
OX40.16	20C1	glf	항-OX40 20C1, VH-A2V/H13Q/D24G/M87T/G82bS 포함
OX40.17	20B3	glf	항-OX40 20B3 (치환 없음)
OX40.18	3F4	glf	항-OX40 3F4, VH-N27Y/N72D/P102Y 포함
OX40.19	14A2	glf	항-OX40 14A2, VH-M97L/G103W 포함
OX40.20	20C1	glf	항-OX40 20C1, VH-A2V/H13Q/D24G/D54S/M87T/G82bS 포함
OX40.21	20C1	glf	항-OX40 20C1, VH-A2V/H13Q/D24G/G55A/M87T/G82bS 포함
OX40.22	20C1	glf	항-OX40 20C1, VH-A2V/H13Q/D24G/D54S/G55T/M87T/G82bS 포함

[0994]

*배선에 따라, 잠재적 이성질화 부위로서 D53 및 G54 또는 D54 및 G55가 존재할 수 있음

[0996] 실시예 2: 활성화된 1차 인간 T 세포에 대한 항-OX40 항체의 결합

[0997] 실시예 1에서 생성된 인간 모노클로날 항-OX40 항체를, 활성화된 1차 인간 T 세포에 결합하는 능력에 대해 시험하였다.

[0998] OX40 발현을 유도하기 위해 세포를 결합 검정 전 수일 동안 활성화시켰다. 간략하게, PBMC를 재조합 인간 IL-2의 존재 하에 항-인간 CD3 플러스 항-인간 CD28로 코팅된 자기 비드와 함께 3 또는 4일 동안 배양하였다. 검정일에, 비드를 제거하고, 세포를 각각의 항-OX40 항체의 적정으로 염색하였다. 결합된 항체를 형광 접합된 항-인간 IgG 폴리클로날 2차 항체로 검출하고, 세포를 CD4 및 CD25에 대해 공동-염색하여 활성화된 CD4 T 세포를 검출하였다. 염색의 형광 강도는 FACS칸토 II 유동 세포측정기 (벡톤 디킨슨)를 사용하여 측정하였다. 항-OX40 항체 염색의 기하 평균 형광 강도 (GMFI) 또는 중앙 형광 강도 (MedFI)를 CD4+CD25+ 집단에 대해 계산하였

다 (FACS디바 소프트웨어(FACSDiva software)). 항체 결합에 대한 EC₅₀은 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

[0999] 도 11a에 제시된 바와 같이, 항-OX40 항체는 활성화된 1차 인간 T 세포에 서브나노몰 EC₅₀으로 결합하였다. 주목할 것으로, OX40.5는 시험된 항-OX40 항체 중 최저 결합을 나타내었다. 가변 영역 치환을 갖는 항-OX40 항체를 사용하여 동일한 실험을 수행하였다. 초기 실험은 재조합 항체 발현 벡터로 형질감염된 숙주 세포의 배양물로부터의 상청액의 형태로 항체를 사용하여 수행하였다. 도 11b에 제시된 바와 같이, 특정 치환은, 즉 항체 OX40.7, OX40.9, OX40.14 및 OX40.15의 경우에, 결합의 유의한 상실을 유발하였다. 가변 영역 치환을 갖는 일련의 항체를 정제된 항체 물질을 사용하여 추가로 분석하였다.

[1000] 도 11c 및 11d에 제시된 바와 같이, OX40.18을 제외하고, 모든 시험된 항체는 서브나노몰 EC₅₀으로 OX40에 결합하였고, 3F4 하이브리도마 모 클론보다 낮은 결합을 나타내었다. OX40.5는 도 11b에서 시험된 항체 패널 중 최저 결합을 나타낸 반면에, OX40.1은 도 11c에서 시험된 항체 패널 중 최저 결합을 나타내었다. EC₅₀ 값의 요약 을 하기 표 7에 제시한다.

[1001] 표 7: 활성화된 인간 1차 T 세포에 대한 OX40 항체의 결합에 대한 EC₅₀

명칭	인간 T 세포 결합 EC ₅₀ (nM) (평균 ± SD)	n
3F4	0.19 ± 0.15	3
8B11	0.14 ± 0.07	2
18E9	0.22 ± 0.12	2
20B3	0.34 ± 0.23	3
20C1	0.10 ± 0.06	3
23H3	0.15 ± 0.09	3
6E1	0.97 ± 0.05	2
14A2	0.33 ± 0.30	3
14B6	0.18 ± 0.16	2
OX40.6	0.13 ± 0.06	7
OX40.8	0.14 ± 0.07	7
OX40.16	0.06 ± 0.03	5
OX40.17	0.26 ± 0.17	3
OX40.18	3.15 ± 3.9	2
OX40.21	0.07 ± 0.02	5
OX40.1	0.35 ± 0.09	2
OX40.4	0.36 ± 0.06	2
OX40.5	3.20 ± 0.00	2

[1002]

[1003] 실시예 3: 활성화된 1차 시노물구스 마카크 T 세포에 대한 항-OX-40 항체의 결합

[1004] 실시예 1에서 활성화된 1차 인간 T 세포에의 결합에 대해 시험된 인간 모노클로날 항-OX-40 항체를, 활성화된 1차 시노물구스 마카크 T 세포에 결합하는 능력에 대해 시험하였다.

[1005] 간략하게, OX40 발현을 유도하기 위해 세포를 결합 검정 전 수일 동안 활성화시켰다. 염화암모늄 완충제를 사용한 적혈구의 용해에 의해 시노물구스 마카크 말초 혈액으로부터 총 백혈구를 단리하였다. 이어서 백혈구를 재조합 인간 IL-2의 존재 하에 시노물구스 마카크와 교차-반응하는 항-인간 CD3 플러스 항-인간 CD28 항체로 사전-코팅된 플라스크에서 4 내지 5일 동안 배양하여, T 세포를 확장하고 활성화시켰다. 검정일에, 세포를 수거하고 각각의 항-OX40 항체의 적정으로 염색하였다. 결합된 항체를 형광 접합된 항-인간 IgG 폴리클로날 2차 항체로 검출하고, 세포를 CD4 및 CD25에 대해 공동-염색하여 활성화된 CD4 T 세포를 검출하였다. 염색의 형광 강도는 FACS칸토 II 유동 세포측정기 (벡톤 디킨슨)를 사용하여 측정하였다. 항-OX40 항체 염색의 기하 평균 형광 강도 (GMFI) 또는 중앙 형광 강도 (MedFI)를 CD4+CD25+ 집단에 대해 계산하였다 (FACS디바 소프트웨어). 용

량-반응 곡선을 생성하고, 항체 결합에 대한 EC₅₀은 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

[1006] 도 12a 및 12b에 제시된 바와 같이, 시험된 항-OX40 항체는 활성화된 시노물구스 마카크 CD4 T 세포에, 0.068 nM (20C1) 내지 1.4 nM (20B3) 범위의 EC₅₀으로 높은 효력으로 결합하였다. 18E9 및 20B3은 1 내지 1.5 nM의 EC₅₀으로 결합한 한편, 나머지 항체는 1 nM 미만의 EC₅₀으로 결합하였다. OX40.1은 도 12a에서 시험된 항-OX40 항체 중에서 최저 결합을 나타내었고, OX40.5는 도 12b에서 시험된 항-OX40 항체 중에서 최저 결합을 나타내었다. 가변 영역 치환을 갖는 항-OX40 항체를 사용하여 동일한 실험을 수행하였다. 도 12c에 제시된 바와 같이, OX40.6, OX40.8 및 OX40.21 항체는 0.12 nM 이하의 EC₅₀으로의 최고 결합 효력을 나타내었다. OX40.1은 시노물구스 마카크 CD4 T 세포에 대해 훨씬 더 낮은 결합을 나타내었다. OX40.21 항체의 결합은 활성화된 마우스 또는 래트 CD4+ T 세포에 대해 검출되지 않았다. EC₅₀ 값의 요약은 하기 표 8에 제시한다.

[1007] 표 8:

명칭	시노 T 세포 결합 EC ₅₀ (nM) (평균 ± SD)	n
3F4	0.37 ± 0.13	4
8B11	0.20 ± 0.08	4
18E9	41.70 ± 37.78	4
20B3	1.18 ± 0.27	4
20C1 *	0.17 ± 0.07	4
23H3	0.18 ± 0.10	4
6E1	0.77 ± 0.14	4
14A2	0.27 ± 0.02	4
14B6	0.31	1
OX40.6	0.11 ± 0.01	5
OX40.8	0.10 ± 0.02	4
OX40.16	0.06 ± 0.01	3
OX40.17	0.52 ± 0.12	3
OX40.18		
OX40.21	0.07 ± 0.01	5
OX40.1	23.40 ± 37.75	4
OX40.4	1.3	1
OX40.5	~ 2.2e+012	1

[1008]

[1009] 실시예 4: 활성화된 1차 T 세포 및 인간 및 시노물구스 원숭이 OX40을 과다발현하는 세포에 대한 항-OX40 항체의 결합의 스캐차드 분석

[1010] 활성화된 인간 T 세포에 대한 OX40.21 (IgG1 이소형)의 결합을 스캐차드 분석을 사용하여 추가로 평가하였다. 간략하게, OX40.21을 아이오도-젠(IODO-GEN)® 고체 상 아이오딘화된 시약 (1,3,4,6-테트라클로로-3a-6a-디페닐 글리코우릴; 피어스 카탈로그 28601)을 사용하여 ¹²⁵I-Na (1mCi; 퍼킨엘머(PerkinElmer) 카탈로그 NEZ033H001 MC)로 방사성아이오딘화하였다. 활성화된 인간 CD4+ T 세포를 스탠포드 혈액 은행으로부터 구입한 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC), 공여자 W-326470으로부터 단리하였다. CD4+ T 세포를 음성 선택 (로제트셉(RosetteSep)TM 인간 CD4+ T 세포 농축 각테일, 스템셀 테크놀로지스(StemCell Technologies) 카탈로그 15062)에 의해 단리하고, 동결시켰다. 단리된 CD4+ T 세포를 하기와 같이, 결합 검정 전 4일 동안 활성화시켜 OX40 발현을 유도하였다. 해동한 세포를 200 IU/mL 재조합 인간 IL-2 (페프rote크(Peprotech) 카탈로그 200-02)의 존재 하에 항-인간 CD3 플러스 항-인간 CD28 (인간 T-확장제 CD3/CD28 디나비즈, 인비트로젠 카탈로그 111.41D)로 1:1 비드 세포 비로 코팅된 자기 비드와 함께 4일 동안 배양하였다.

[1011] 활성화된 인간 T 세포에 대한 방사성아이오딘화된 OX40.21 IgG1 결합은 활성화된 인간 T 세포를 ¹²⁵I-OX40.21 IgG1의 적정과 인큐베이션함으로써 입증되었다. 비특이적 결합은 100배 물 과량의 비표지된 항체의 적정의 준

재 하에서의 결합에 의해 결정되었고, 이를 총 CPM에서 차감하여 특이적 결합을 계산하였다. ^{125}I -OX40.21 IgG1 농도 대 CPM의 선형 표준 곡선을 사용하여 특이적 활성, ^{125}I -OX40.21 IgG1에 결합된 최대 nM을 외삽하고, 그에 의해 세포당 수용체 수를 계산하였다.

[1012] 표 9 및 도 13a에 제시된 바와 같이, OX40.21 IgG1의 포화가능한 결합이 OX40을 내인성으로 발현하는 활성화된 인간 T 세포에서 관찰되었고, 2명의 T 세포 공여자 각각에 대해 K_D 는 0.05 nM이었다.

[1013] 표 9. 활성화된 인간 T 세포에 대한 ^{125}I -OX40.21의 결합

Ab Conc. (nM)	총 결합		비-특이적 결합		특이적 결합	
	^{125}I -표지된 항체 (nM)		^{125}I -표지된 항체 (nM)		^{125}I -표지된 항체 (nM)	
10	0.0317	0.0292	0.0120	0.0117	0.0197	0.0175
5	0.0283	0.0275	0.0073	0.0072	0.0210	0.0204
2.5	0.0230	0.0256	0.0036	0.0030	0.0195	0.0226
1.25	0.0205	0.0221	0.0029	0.0025	0.0176	0.0196
0.625	0.0197	0.0223	0.0014	0.0017	0.0183	0.0207
0.3125	0.0197	0.0229	0.0013	0.0012	0.0184	0.0217
0.15625	0.0177	0.0201	0.0012	0.0011	0.0165	0.0190
0.078125	0.0140	0.0152	0.0010	0.0011	0.0129	0.0141
0.039063	0.0083	0.0091	0.0007	0.0010	0.0076	0.0081
0.019531	0.0057	0.0057	0.0009	0.0010	0.0049	0.0047
0.009766	0.0024	0.0030	0.0007	0.0008	0.0017	0.0022

[1014] 인간 OX40을 과다발현하는 HEK293 세포 ("hOX40-293")를 사용하여 동일한 검정을 수행하였다. 간략하게, 과다 발현된 인간 OX40에 대한 방사성아이오딘화된 OX40.21 결합은 hOX40-293 세포를 ^{125}I -OX40.21의 적정과 인큐베이션함으로써 입증되었다. 비특이적 결합은 100배 물 과량의 비표지된 항체의 적정의 존재 하에서의 결합에 의해 결정되었고, 이를 총 CPM에서 차감하여 특이적 결합을 계산하였다. ^{125}I -OX40.21 농도 대 CPM의 선형 표준 곡선을 사용하여 ^{125}I -OX40.21에 결합된 최대 nM을 외삽하고, 그에 의해 세포당 수용체 수를 계산하였다. 도 13b 및 표 10에 제시된 바와 같이, OX40.21 IgG1의 포화가능한 결합이 hOX40-293 세포 상에 발현된 OX40에 대한 결합에 대해 관찰되었다. 샘플당 상이한 수의 hOX40-293 세포를 사용한 2개의 시험 조건으로부터의 결합에 대한 평균 K_D 는 0.22 nM이었다.

[1016] 표 10: hOX40-293 세포에 대한 OX40.21 결합

Ab Conc. (nM)	총 결합		비-특이적 결합		특이적 결합	
	¹²⁵ I-표지된 항체 (nM)		¹²⁵ I-표지된 항체 (nM)		¹²⁵ I-표지된 항체 (nM)	
10	0.1866	0.1712	0.0129	0.0137	0.1737	0.1575
5	0.1800	0.1710	0.0080	0.0099	0.1720	0.1611
2.5	0.1799	0.1643	0.0065	0.0065	0.1734	0.1578
1.25	0.1722	0.1628	0.0057	0.0054	0.1665	0.1574
0.625	0.1583	0.1436	0.0067	0.0048	0.1515	0.1388
0.3125	0.0986	0.0936	0.0038	0.0044	0.0948	0.0891
0.15625	0.0624	0.0501	0.0035	0.0048	0.0589	0.0453
0.078125	0.0351	0.0289	0.0035	0.0033	0.0316	0.0255
0.039063	0.0211	0.0162	0.0038	0.0027	0.0173	0.0136
0.019531	0.0117	0.0091	0.0029	0.0028	0.0088	0.0063
0.009766	0.0075	0.0056	0.0027	0.0028	0.0048	0.0028

[1017]

[1018] 시노물구스 원숭이 OX40을 과다발현하는 CHO 세포 ("시노OX40-CHO")를 사용하여 동일한 검정을 수행하였다. 간략하게, 시노물구스 OX40에 대한 방사성아이오딘화된 OX40.21 결합은 시노OX40-CHO 세포를 ¹²⁵I-OX40.21의 적정과 인큐베이션함으로써 입증되었다. 비특이적 결합은 100배 물 과량의 비표지된 항체의 적정의 존재 하에서의 결합에 의해 결정되었고, 이를 총 CPM에서 차감하여 특이적 결합을 계산하였다. ¹²⁵I-OX40.21 농도 대 CPM의 선형 표준 곡선을 사용하여 ¹²⁵I-OX40.21에 결합된 최대 nM을 외삽하고, 그에 의해 세포당 수용체 수를 계산하였다. 도 13c 및 표 11에 제시된 바와 같이, OX40.21 IgG1의 포화가능한 결합이 시노OX40-CHO 세포 상에 발현된 시노물구스 OX40에 대한 결합에 대해 관찰되었다. 샘플당 상이한 수의 세포를 사용한 2개의 시험 조건으로부터의 결합에 대한 평균 K_D는 0.63 nM이었다.

[1019] 표 11: 시노OX40-CHO 세포에 대한 OX40.21 결합

Ab Conc. (nM)	총 결합		비-특이적 결합		특이적 결합	
	¹²⁵ I-표지된 항체 (nM)		¹²⁵ I-표지된 항체 (nM)		¹²⁵ I-표지된 항체 (nM)	
20	0.1781	0.1814	0.0266	0.0414	0.1515	0.1400
10	0.1768	0.1651	0.0161	0.0197	0.1607	0.1454
5	0.1629	0.1820	0.0109	0.0171	0.1520	0.1649
2.5	0.1665	0.1659	0.0080	0.0092	0.1586	0.1567
1.25	0.1197	0.1839	0.0079	0.0084	0.1117	0.1755
0.625	0.0892	0.1197	0.0060	0.0074	0.0832	0.1123
0.3125	0.0630	0.0754	0.0057	0.0053	0.0573	0.0701
0.15625	0.0318	0.0437	0.0049	0.0050	0.0269	0.0386
0.078125	0.0158	0.0212	0.0030	0.0034	0.0128	0.0179
0.039063	0.0082	0.0110	0.0027	0.0029	0.0055	0.0082
0.019531	0.0058	0.0058	0.0026	0.0023	0.0032	0.0035
0.009766	0.0030	0.0032	0.0022	0.0021	0.0009	0.0011

[1020]

[1021] 실시예 5: 림프구에 대한 항-OX40 항체의 특이적 결합

[1022]

다양한 OX40 항체의 특이성을, 비장, 편도, 흉선, 대뇌, 소뇌, 심장, 간, 폐, 신장, 췌장, 뇌하수체, 말초 신경, 위, 결장, 소장, 갑상선, 피부, 골격근, 전립선, 자궁, 고환, 및 태반을 포함한 22종의 정상 인간 조직 유형의 패널에 대해 면역조직화학에 의해 시험하였다.

[1023]

신선한, 동결된 및/또는 OCT-포매된 인간 조직을 다수의 상업적 조직 네트워크/판매업체 (에스터랜드 인크.(Asterand Inc.), 미시간주 디트로이트; 협동 인간 조직 네트워크, 펜실베이니아주 필라델피아; 프로테오제넭릭스 인크.(ProteoGenex Inc.), 캘리포니아주 켈버 시티)로부터 구입하였다. 조직 결합을 검출하기 위해, 일련의 항-OX40 항체 (OX40.6-FITC, OX40.8-FITC, 6E1-FITC, OX40.16-FITC, OX40.17-FITC, OX40.20-FITC, 및 OX40.21-FITC)를 플루오레세인화하고, 아세톤 고정된 저온유지 절편에 이어 항-FITC 가교 항체에 적용한 다음, 엔비전+ 시스템에 의해 시각화하였다. 비특이적 플루오레세인화된 인간 IgG1을 이소형 대조군 항체로서 사용하였다. 인간 OX40을 안정하게 발현하는 HT1080 세포 (HT1080/huOX40) 및 증식성 인간 편도 조직 절편을 양성 대조군 세포 및 조직으로서 사용하였다. FITC 접합이 결합 특성에 대해 임의의 영향을 갖는지 결정하기 위해, FITC-접합 및 미접합된 항-OX40 항체 둘 다를, 가교 항체로서 항-huIgG를 사용하여, HT1080/huOX40 세포에서 비교하였다. 염색된 슬라이드를 광 현미경 하에 평가하였다.

[1024]

초기 시험은 미접합된 및 FITC-접합된 항-OX40 항체 둘 다가 인간 OX40 형질전환된 세포의 세포질 및 막을 특이적으로 염색하지만, 모 HT1080 세포는 염색하지 않는다는 것을 밝혀내었다. 미접합된 및 FITC-접합된 항-OX40 항체 사이에 어떠한 차이도 존재하지 않았다. 이들 결과는 항체가 면역조직화학 분석에 적합하고, FITC 접합이 조직 결합 특성에 영향을 미치지 않는다는 것을 시사한다.

[1025]

시험된 모든 항-OX40 항체는, 림프성 조직 (편도, 비장, 및 흉선) 및 림프-풍부 조직 (결장, 위, 및 소장) 내 단핵 세포 (MNC)의, 뿐만 아니라 다수의 조직 (폐, 피부, 및 갑상선) 내 소수의 분산된 MNC의 작은 하위세트에서, 분산된 또는 작은 클러스터로서 양성 염색을 나타내었다. 형태학에 기초하여, 이들 양성 세포는 주로 림프구이다.

[1026]

림프구의 하위세트의 염색에 더하여, OX40.6 항체, 리간드 차단제는 검사된 실질적으로 모든 조직에서, 보다 중 중 소동맥 및 혈관의 외막 및 그의 주위 결합 조직과 연관된 내피/내피하 매트릭스 및 간질 요소의 하위세트에서 (도 14a), 뿐만 아니라 특화된 간질 조직 요소 예컨대 고환 내 세정관 주위의 수초-유사 간질에서 강력한 염색을 나타내었다. OX40.8 항체, 리간드 비-차단제는 심장의 심장 근육 내 근필라멘트-유사 구조 (도 14a) 및

신장의 사구체 내 혈관간-유사 세포를 양성 표지하였다. 또 다른 리간드 비-차단제, 즉 6E1 항체에 의한 염색은 또한, 심장 근육 세포에서, 뿐만 아니라 뉴런, 및 대뇌 및 소뇌의 신경망, 및 신장의 세관 상피 세포의 하위 세트에서의 염색을 밝혀내었다. 일반적으로, 비-림프구의 염색은 항체를 상대적으로 높은 농도 (3 또는 5 μ g/ml)에서 사용한 경우에만 검출되었고, 보다 낮은 농도 (1 μ g/ml)에서는 검출되지 않았고, 이는 낮은 친화도 결합 또는 잠재적인 오프-타겟 결합을 시사한다.

[1027] 다른 리간드 차단 항체, OX40.16 (도 14a) 및 OX40.17의 추가의 시험은 림프구의 하위세트의 분명한 염색을 밝혀내었고, 검사된 모든 조직에 대한 다른 조직 요소의 특이적 염색은 존재하지 않았다. OX40.21 항체, OX40.16 항체의 변이체는 OX40.16 항체와 유사한 결합 패턴을 가졌다 (도 14b). 정상 시노물구스 조직의 유사한 패턴에서의 면역조직화학은 인간과 매우 유사한 염색 패턴을 밝혀내었고, 관련 전임상 종으로서 시노물구스 원숭이의 유용성을 입증하였다.

[1028] 실시예 6: 암에서의 OX40의 발현

[1029] FFPE (포르말린 고정 파라핀 포매) 종양 조직 샘플을 상업적 조직 판매업체에서 구입하였다 (각각의 종양 유형에 대해 n=12-20). 조직에 대한 결합을 검출하기 위해, 라이카 본드알렉스(Leica BondRX) 플랫폼을 사용하여 상업적 항-인간 OX40 항체를 사용하는 자동화된 IHC 검정을 개발하였다. 간략하게, pH9 ER2 완충제 (라이카) 중 95°C에서 20분 동안 열-유도 항원 회복 (HIER)을 수행하였다. 마우스 항-인간 OX40 모노클로날 항체 클론 ACT35 (비디 파밍겐(BD Pharmingen))를 5 μ g/ml로 60분 동안 인큐베이션한 다음, 노보링크 맥스(Novolink Max) 중합체 (라이카)를 30분 동안 인큐베이션하였다. 마지막으로, 슬라이드를 DAB 기질-발색원 용액과 6분 동안 반응시키고, 마이어의 헤마톡실린으로 대조염색하고, 탈수시키고, 깨끗하게 하고, 퍼마운트(Permunt)로 커버슬립하였다. 다코(Dako) 단백질 블록을 1차 항체에 대한 희석제로서 사용하였다.

[1030] TIL을 프로파일링하기 위해, 상업적으로 입수가 가능한 항-CD3 (T 세포 마커) 및 항-FoxP3 (Treg 마커) 모노클로날 항체를 사용하여 인접 절편을 염색하였다. 상업적 마우스 IgG1을 음성 대조군으로서 사용하고, 증식성 인간 편도 조직을 양성 대조군으로서 사용하였다. 면역염색 후에, 슬라이드를 광 현미경 하에서 수동으로 평가하고 점수화하였다.

[1031] 검사된 4종의 종양 유형에서, CD3+ TIL은 검사된 모든 샘플에 존재하였고, TIL의 양은 샘플마다 달랐고 동일한 조직 내 분포는 불균질하였다. 일부 경우에, TIL은 예상된 바와 같이 종양 및 숙주 계면에 보다 고도로 분포되었다. 대부분의 TIL은 거의 대부분의 조직 샘플에서 종양 기질에 국재화되었다. 그러나, 이들은 많은 경우에 종양내 지점에서 용이하게 발견되었다. 양성 OX40 염색은 TIL의 작은 분획에서 관찰되었고, 주로 종양 기질에 분포되었다. 일반적으로, OX40+ TIL의 존재비는 CD3+ TIL의 것에 비례하였다. 검사된 4종의 종양 유형 중에서, OX40+ TIL은 HCC 및 CRC에서 보다 풍부하였다 (도 15a-15c).

[1032] 실시예 7: OX-40에 대한 OX-40L의 결합을 차단하는 인간 모노클로날 항-OX40 항체

[1033] 여러 항-OX40 항체를 인간 OX40-형질감염된 293 세포에 대한 재조합 가용성 OX40L의 결합을 차단하는 그의 능력에 대해 시험하였다. 간략하게, 인간 OX40으로 안정하게 형질감염된 293 세포를 먼저 상이한 농도의 항-OX40 항체와 함께 사전-인큐베이션하였다. 이어서, 고정 농도 (0.2 μ g/mL)의 재조합 가용성 his-태그부착된 인간 OX40L (OX40L-His, 알앤디 시스템즈(R & D Systems))을 첨가하고, 샘플을 추가로 인큐베이션하였다. 세포를 세척한 후, 결합된 OX40L-His를 사내 APC-표지된 항-His 태그 항체를 사용하여 검출하였다. 염색의 형광 강도를 FACS칸토 II 유동 세포측정기 (벡톤 디킨슨)를 사용하여 측정하였다. 세포 집단에 대한 APC-항-His 태그 항체/OX40L-His 염색의 기하 평균 형광 강도 (GMFI)를 계산하였다 (FACS디바 소프트웨어). 용량-반응 곡선을 생성하고, OX40L 결합의 항체 차단에 대한 EC50은 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 계산하였고; EC50은 표 12에 제시된다.

[1034] 표 12. FACS에 의해 측정된 바와 같은 OX40L/OX40 상호작용의 차단에 대한 EC50 값

항체 클론	EC50 (nM)
14B6.C5.C8	1.0
3F4.G11.D2	0.54
8B11.H9.C1	0.45
18E9.G5.H4	0.48
20B3.G12.A2	0.93
20C1.F2.D1	0.34
6E1.A12.A2	차단 없음
23H3.C6	0.38
OX40.4	차단 없음
OX40.5	~ 1.2e+013

[1035]

[1036] 도 16에 제시된 바와 같이, 시험된 대부분의 항-OX40 항체는, 6E1, OX40.4, 및 OX40.5를 제외하고, 형질감염된 세포의 표면 상의 인간 OX40에 대한 가용성 인간 OX40L의 결합을 완전히 차단하였다. OX40.5에 의한 불완전 차단은 시험된 다른 항체보다 인간 OX40에 대한 더 낮은 결합 효력 또는 중첩되지만 상이한 에피토프에 대한 결합으로 인한 것일 수 있다. 대조적으로, 6E1 및 OX40.4는 OX40에 대한 인간 OX40L의 결합을 차단하지 않았다. 이러한 차단의 결여는 나머지 항체와 상이한 에피토프에의 결합으로 인한 것일 수 있다.

[1037] 실시예 8: 항체 경쟁/비닝

[1038] 항체 비닝 실험을 하기와 같이 수행하였다. 하나 이상의 항-OX40 항체를 아민 커플링 화학을 사용하여 비아코어 CM5 칩 상에 직접 코팅하였다. 60 µg/mL의 출발 농도로부터 연속 희석된 (1:3) 항-OX40 항체를 OX40-6X-His 항원 20 nM과 함께 적어도 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션된 복합체를 항체 커플링된 표면 위로 유동시키고, 교차-차단을 관찰하였다. 표면 상의 여러 항체를 사용하여 행위를 반복하여, 모든 항체의 상호 교차-차단에 기초하여 에피토프 지도를 생성하였다. OX40L을 또한 표면 상에 코팅하여 OX40-OX40L 상호작용을 차단할 수 있는 항체를 확인하고 비닝하였다. 실험은 비아코어 T200 또는 비아코어 3000 SPR 기기 상에서 수행하였다.

[1039] 도 17에 요약된 바와 같이, 항체 20C1, 20B3, 8B11, 23H3, 18E9, 14B6, OX40.1 및 OX40.2는 리간드 차단제이고; 항체 3F4는 부분적 리간드 차단제이고; 14A2, 6E1 및 OX40.5는 리간드 비-차단제였다.

[1040] 실시예 9: OX40 항체의 생물물리학적 특성

[1041] 가용성 인간 OX40에 대한 여러 OX40 항체의 친화도를 SPR 분석에 의해 시험하였다. 간략하게, 항-인간-CH1로 코팅된 CM5 칩 상에서 1-10 µg/mL의 각각의 항체를 포획하여 친화도 측정을 수행하였다. 인간-OX40-6XHIS 항원은 400 nM의 단일 농도 또는 400 nM로부터의 1:2 연속 희석물로 사용하였다. 실험은 비아코어® T200 또는 비아코어® 3000 SPR 기기 상에서 수행하였다. 데이터를 1:1 모델에 피팅시켰다.

[1042] 표 13에 제시된 바와 같이, 시험된 항-OX40 항체는 10^{-8} M 내지 10^{-9} M 범위의 해리 상수 (K_D)를 가졌다.

[1043] 표 13: OX-40 항체에 대한 K_D 값

클론	K_D (M)	k-on (1/Ms)	k-off (1/s)
3F4	7.13 e-9	5.31 e4	3.79 e-4
8B11	1.05 e-8	4.8 e4	5.1 e-4
14B6	8.84 e-9	7.4E 4	6.54 e-4
6E1	1.1 e-8	1.28 e5	1.41 e-3
14A2	1.51 e-9	1.46 e5	2.2 e-4
18E9	2.04 e-9	6.83 E4	1.39 e-4
20B3	3.71 e-9	5.42 e4	2.01 e-4
23H3	3.6 e-9	1.1 E5	3.95 e-4
20C1	3.22 e-9	6.48 E4	2.09 e-4
OX40.21	1.49 e-9	9.41e+5	0.0014

[1044]

[1045] OX40.21 항체의 열적 안정성을 또한 시험하였고, 결과를 표 14에 요약한다. 열적 안정성은 지이 헬스케어(GE Healthcare) CAP-DSC를 사용하여 결정하였다. 샘플을 PBS 중 250 µg/mL 농도로 실행시켰다. 스캔 속도는 60 °C/hr였다. 데이터를 비-2-상태 모델에 피팅시켰다. OX40.21 항체는 다른 속성 (예를 들어, 낮은 오프-타겟 효과, 면역원성 등)과 함께 고려 시, 시험된 보다 안정한 항체 중 하나인 것으로 결정되었다.

[1046] 표 14:

클론	Tm1	Tm2	Tm3	% 가역성
3F4		68	83	
8B11		72.7	82.9	
14B6		66.3	70.5	
18E9		65.8	71.2	
23H3		72.3	82.7	
20C1		68.0	83.0	
OX40.21	72.2		79.5	48%, 80°C

[1047]

[1048] 시노물구스 원숭이에의 단일 정맥내 투여 후 OX40.21 항체의 약동학을 또한 시험하였다. OX40.21 항체는 시노물구스 원숭이에의 단일 정맥내 (IV) 투여 후 선형 PK (0.4에서 4 mg/kg) 및 긴 말단 반감기 (6일)의, 허용되는 약동학적 (PK) 특성을 나타내었다.

[1049] 표 15: 시노물구스 원숭이 (N=3)에서 정맥내 투여 후 OX40.1의 약동학적 파라미터

용량 (mg/kg)	AUC(INF)* (µg/mL×일)	t _{1/2} (일)	CLT (mL/h/kg)	Vss (mL/kg)
0.4	86 ± 5	5.6 ± 0.5	0.20 ± 0.01	36 ± 2
4	785 ± 138	6.2 ± 0.6	0.22 ± 0.04	49 ± 12

[1050]

[1051] PK 파라미터는 비-구획 방법에 의해 계산하였다. 값은 평균 ± SD이다.

[1052] * PK 파라미터는, 원숭이 2의 경우에 최대 7일, 0.4 mg/kg인 것을 제외하고, 최대 10일, 혈장 농도를 사용하여 계산하였다.

[1053] * % AUC와는 24% 내지 42% 범위였다

[1054] OX40.21의 인간 PK 파라미터를 시노물구스 원숭이 PK 데이터로부터 알로메트릭 스케일링을 사용하여 산출하였다 (거듭제곱 지수 가정 = CLT의 경우에 0.85 및 Vss의 경우에 1). 산출된 인간 t_{1/2}는 10일이었다 (표 16). PK 파라미터를 2-구획 방법에 의해 계산하였다.

[1055] 표 16: OX40.21의 산출된 인간 약동학적 파라미터

Ab	용량 (mg/kg)	AUC(INF) (µg/mL×일)	t _{1/2} (일)	CLT (mL/h/kg)	Vss (mL/kg)
OX40.21	1	303	10	0.14	47

[1056]

[1057] 실시예 10: 비표지된 항-OX40 항체의 패널에 의한 PE-표지된 항-OX40 항체 클론 L106의 FACS 교차-차단

[1058] 여러 항-OX40 항체를, PE-표지된 항-OX40 항체 클론 L106이 인간 OX40-형질감염된 293 세포에 결합하는 것을 차단하는 그의 능력에 대해 시험하였다. 간략하게, 인간 OX40으로 안정하게 형질감염된 293 세포를 먼저 다양한 농도의 비표지된 항-OX40 항체와 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 세척하고, 고정 농도의 2.5 µg/mL의 PE-표지된 L106 항체 (비디 바이오사이언시스(BD Biosciences))와 인큐베이션하였다. 염색의 형광 강도는 FACS칸토 II 유동 세포측정기 (벡톤 디킨슨)를 사용하여 측정하였다. 세포 집단에 대한 PE-L106 항체 염색의 기하 평균 형광 강도 (GMFI)를 계산하였다 (FACS디바 소프트웨어). L106 결합의 차단에 대한 용량-반응 곡선은 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 생성하였다.

[1059] 도 18에 제시된 바와 같이, 18E9 및 OX40.1 항체는 인간 OX40-형질감염된 세포에 대한 L106 결합을 완전히 차단

한 한편, 20B3은 부분적 차단을 나타내었다. 나머지 항체는 거의 또는 전혀 차단을 나타내지 않았고, 이는 18E9 및 OX40.1이 시험된 다른 항체와 OX40 상의 상이한 에피토프에 결합한다는 것을 나타낸다.

[1060] 실시예 11: 항-OX40 항체의 교차-차단 분석

[1061] 본 실험은 다양한 항-OX40 항체의 교차-차단 특성을 시험하여 결합 특이성을 평가하기 위해 수행되었다. 간략하게, OX40 항체 OX40.1을 알로피코시아닌 (APC)에 접합시키고, 인간 OX40 항체 OX40.4 및 OX40.5는 비오티닐화하였다. 미접합된 인간 OX40 항체의 패널을 표면 상에 인간 OX40 단백질을 과다-발현하는 조작된 293 또는 HT1080 세포주에 용량 적용하고, 4℃에서 30분 동안 결합되게 하였다. 미접합된 Ab의 세척 없이, APC-OX40.1 (1 µg/mL), 비오티닌-OX40.4 (0.4 µg/mL), 또는 비오티닌-OX40.5 (0.4 µg/mL)를 검정 웰에 적용하고, 4℃에서 30분 동안 결합되게 하였다. 세포를 세척하고, 필요한 경우에 추가로, 동일한 조건 하에서 스트렙타비딘-APC 접합체의 존재 하에 인큐베이션하였다. 최종 세척 후에, 세포를 FACS칸토 유동 세포측정기 (비디 바이오사이언스, 캘리포니아주 산호세) 상에서 분석하였다. 평균 형광 강도 (MFI) 신호는 결합된 접합된 항체에 비례하였다.

[1062] 도 19a-19c에 제시된 바와 같이, 인간 OX-40 단백질을 과다발현하는 세포에 대한 APC-OX40.1의 결합은 OX40.2 및 OX40.5에 의해 차단되었지만, OX40.4에 의해서는 단지 적당히, 조금 차단되었다. APC-OX40.1의 결합은 8B11.H9, 3F4.G11, 20B3.G2, 및 14B6.C5에 의해 차단되었지만, 6E1.A12 및 14A2.B9에 의해서는 차단되지 않았다. 도 19a-19c에서 평가된 항체 사이의 관찰된 결합 관계의 다이어그램을 도 19h에 제시한다.

[1063] 도 19d-19e는 비오티닌-OX40.4의 결합이 20B3.G2에 의해 강력하게 차단되고, 20C1.F2에 의해 중간 정도로 차단되고, 3F4.G11 및 23H3.C6에 의해 약하게, 조금 차단되고, 14A2.B9에 의해서는 차단되지 않는다는 것을 보여준다. 비오티닌-OX40.5의 결합은 20B3.G2, 23H3.C6, 및 20C1.F2에 의해 강력하게 차단되었고, 3F4.G11에 의해 중간 정도로 차단되었고, 14A2.B9에 의해 약하게 차단되었다.

[1064] 도 19f-19g는 비오티닌-OX40.4의 결합이 OX40.1 또는 OX40.8에 의해 차단되지 않고, OX40.5 또는 OX40.6에 의해서는 단지 약하게, 조금 차단되었다는 것을 제시한다. 비오티닌-OX40.5의 결합은 OX40.1에 의해 차단되고, OX40.6에 의해 중간 정도로 차단되고, OX40.4 또는 OX40.6에 의해서는 단지 매우 약하게, 조금 차단되었다.

[1065] 도 19d-19g에서 평가된 Ab 사이의 관찰된 결합 관계의 다이어그램을 도 19i에 제시한다.

[1066] 실시예 12: 항-OX40 항체는 입체형태 에피토프에 결합한다/에피토프 맵핑

[1067] 본 실시예는 OX40.21이 비-변성된 인간 OX40에는 결합하지만 변성된 인간 OX40에는 결합하지 않고, 결합은 N-글리코실화에 의해 영향을 받지 않는다는 것을 보여준다.

[1068] N-연결된 글리코실화를 갖거나 갖지 않는 천연 또는 변성된 OX40에 대한 OX40.21의 결합을 하기와 같이 결정하였다. N-글리코실화를 제거하기 위해 천연 (즉, 비-변성된) 및 변성된 인간 OX40의 샘플을 효소 N-글리카나제 PNGase F의 존재 또는 부재 하에 인큐베이션하였다. N-연결된 글리코실화를 갖거나 갖지 않는 천연 인간 OX40의 샘플을 SDS 겔 전기영동에 적용하고, N-연결된 글리코실화를 갖거나 갖지 않는 변성된 인간 OX40의 샘플을 변성 SDS 겔 전기영동에 적용하였다.

[1069] 도 20a에 제시된 바와 같이, OX40.21은 천연 OX40에만 결합하고, 변성된 형태에는 결합하지 않으며, 글리코실화의 존재 또는 부재는 OX40에의 결합에 영향을 미치지 않는다. 도 20b 및 20c는 탈글리코실화 후 펩티드 맵핑에 의해 2개의 N-글리코펩티드가 확인되었음을 보여준다 (AspN118 및 AspN12 둘 다의 경우에 60% 점유).

[1070] 이들 데이터는 OX40.21이, 입체형태적인 에피토프에 N-연결된 글리코실화와 독립적으로 결합한다는 것을 시사한다.

[1071] 에피토프 맵핑 연구를 또한 질량 분광측정법을 사용하여 수행하였다. his-태그부착된 인간 OX40 ("hOX40")의 펩티드 단편을 엔도프로테아제에 의한 효소적 소화에 의해 생성하였다. LC-MS를 에이비 사이엑스(AB Sciex) 5600 트리플-TOF를 사용하여 수행하였다.

[1072] 도 20d 및 20e에 제시된 바와 같이, 제한된 단백질분해에 의한 천연 hOX40으로부터의 결합 실험은 OX40.16 및 OX40.21이 성숙 인간 OX-40의 세포의 부분 (서열식별번호: 2)의 아미노산 46-62에 반응하는 펩티드 DVVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 178)에 우세하게 결합한다는 것을 밝혀내었다. OX40.8은 성숙 인간 OX40의 세포의 부분 (서열식별번호: 2)의 아미노산 89-124에 반응하는 펩티드 DSYKPGVDCAPCPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK (서열식별번호: 179)에 결합하였다. OX40.21에 의해 결합된 에피토프의 위치는 인간 OX40/OX40L 복합체 (단백

질 데이터 은행 (PDB) ID 코드 2HEV)의 결정 구조에 의해 결정 시, OX40 리간드의 결합 부위의 일부와 중첩된다. OX40.21에 대한 질량 분광측정법에 의해 확인된 추가의 펩티드가 도 20e의 상부 패널에 제시되고, QLCTATQDTVCR (서열식별번호: 184), SQNTVCRPCGPGFYN (서열식별번호: 185), SQNTVCRPCGPGFYNDVSSKPKPCTWCNLR (서열식별번호: 182), 및 PCKPCTWCNLR (서열식별번호: 183)을 포함한다.

[1073] 실시예 13: 항-OX-40 항체는 T 세포 증식을 촉진하고, T 세포로부터 IFN- γ 및 IL-2 분비를 유도한다

[1074] 항체와 함께 인큐베이션된 T 세포의 증식 및 그에 의해 분비된 IL-2 및 IFN- γ 의 양을 측정함으로써, 항-OX-40 항체가 시험관내 T 세포 활성을 유도하는 그의 능력에 대해 시험하였다.

[1075] 1차 T 세포 활성화 검정에서 인공 항원-제시 세포로서 사용하기 위해 형질감염된 CHO 세포주를 생성하였다. CHO-CD3-CD32A 세포주는 항-인간 CD3 항체를 단일-쇄 Fv 포맷으로, 인간 Fc 수용체 CD32A와 함께 발현하여, CHO 세포 표면 상에 항-OX40 항체를 제시한다. 간략하게, 인간 1차 CD4 T 세포를 음성 선택에 의해 단리하고 (로제트셉™, 스탬셀 테크놀로지스), 등급화된 용량의 항-OX40 항체 또는 이소형 대조군 항체의 존재 하에, 방사선조사된 CHO-CD3-CD32A 세포와 8:1 T:CHO 비로 공동-배양하였다. 37°C에서 배양물 중 3 내지 4일 후에, 상청액을 수거하여 제조업체의 권장에 따른 ELISA (비디 바이오사이언시스) 또는 HTRF 검정 (시스바이오(Cisbio))에 의한 분비된 인간 IFN γ 의 측정에 의해 T 세포 활성화를 평가하였다. 그 후, T 세포 활성화의 추가의 평가로서, 배양의 마지막 대략 18시간 동안 삼중수소화된 티미딘을 첨가하여, 삼중수소화된 티미딘 혼입에 의해 T 증식을 측정하였다.

[1076] 도 21a-21d 및 22a-22d에 제시된 (및 하기 표 17에 요약된) 바와 같이, 대부분의 시험된 항-OX40 항체는 증식 및 IFN γ 분비에 의해 측정된 바와 같이, CHO-CD3-CD32 세포에 의해 자극된 인간 CD4 T 세포 활성화를 용량-의존성 방식으로 강력하게 강화하였다. 본 검정에서 시험된 항체의 패널은 적어도 OX40.1, OX40.4, 및 OX40.5만큼, 또는 그보다 우수하게 T 세포 활성화를 공동-자극하였다.

[1077] 표 17.

명칭	증식 EC ₅₀ (nM) (평균 $\pm$ SD)	n	IFN γ EC ₅₀ (nM) (평균 $\pm$ SD)	n
3F4	0.016 $\pm$ 0.008	5		
8B11	0.022 $\pm$ 0.027	3		
18E9	0.010 $\pm$ 0.005	3		
20B3	0.008 $\pm$ 0.003	3		
20C1	0.008 $\pm$ 0.006	4		
23H3	0.028 $\pm$ 0.017	3		
6E1	0.014 $\pm$ 0.008	2		
14A2	0.037 $\pm$ 0.044	4		
14B6	0.012 $\pm$ 0.008	3		
OX40.6	0.032 $\pm$ 0.028	2	0.033 $\pm$ 0.004	2
OX40.8	0.043 $\pm$ 0.037	2	0.024	1
OX40.16	0.017	1	0.044	1
OX40.17	0.009 $\pm$	1	0.044	1
OX40.18	0.230 $\pm$	1	0.490	1
OX40.21	0.011 $\pm$ 0.006	9	0.043 $\pm$ 0.023	9
OX40.1	0.024 $\pm$ 0.012	4		
OX40.4	0.094	1	~ 2.3 e+009	1
OX40.5	1.900	1	~ 37	1

[1078]

[1079] 항-인간 OX40 항체를 또한, 스타필로코쿠스 장독소 B (SEB)-활성화된 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)의 배양물 중 1차 T 세포를 자극하는 것에 대한 그의 효과에 대해 시험하였다. 인간 전혈은 올셀즈, 인크.(AllCells, Inc.) (캘리포니아주 버클리)로부터 또는 캘리포니아주 레드우드 시티 소재의 브리스톨-마이어스 스쿼브(Bristol-Myers Squibb)에서 사내 정맥절개 프로그램의 후원 하에 공여자로부터 획득하였다. 피콜-하이팩 쿠션 상에서의 구매 정제에 의해 PBMC를 단리하고, 2 - 5 μ g/mL의 가용성 가교 항체, F(ab')₂ 염소 항-인간 Fc γ 와 함께 등급화된 용량의 OX40 항체 또는 이소형 대조군 항체의 존재 하에, 고정된, 준최적 (85 ng/mL)의 초항원 스타필로코

쿠스 장독소 B (SEB; 독신 테크놀로지스(Toxin Technologies), 플로리다주 사라소타)로 보충된 배양 배지에서 3 일 동안 배양하였다. 37℃에서 3일 동안 배양한 후, 상청액을 수거하여 분비된 인간 IL-2의 ELISA 측정에 의해 T 세포 활성화를 평가하였다. 간략하게, 배양물 상청액을 샘플 희석제 중 1:10으로 희석하고, ELISA (비디 바 이오사이언스)에 의해 제조업체의 권장 프로토콜에 따라 인간 IL-2의 존재에 대해 시험하였다. TMB 기질을 첨 가한 후, 검정 플레이트를 스펙트라맥스 340PC 판독기 상에서 소프트웨어를 사용하여 650 nm의 파장에서 판독하였다. 발색원성 기질의 측정된 광학 밀도는 결합된 검출 항체에 비례하였다.

[1080] 상이한 공여자로부터 분리된 PBMC로부터의 데이터를 도 23a-23f에 제시한다. 일반적으로, 가용성-가교된 클론 20C1.F2는 가용성-가교된 클론 23H3.C6, 8B11.H9, 3F4.G11, 18E9.G5, 6E1.A12, 및 20B3.G2와 비교하여 보다 강 건한 시토카인 반응을 도출하였다 (EC50 1.3 - 2.0 nM) (도 23a-23c). 가변 영역 돌연변이를 갖는 항체와 관련 하여, OX-40.21은 일반적으로, 가용성-가교된 항체 OX-40.17, OX40.18, OX40.6, 및 OX40.8과 비교하여 보다 강 건한 시토카인 반응을 도출하였다 (도 23d-23f). 추가의 항-OX40 항체를 시험한, 8명의 추가의 공여자로부터의 데이터와 함께 이들 공여자로부터의 데이터는, 종합하여 평균적으로, OX40.21이 T 세포 반응을 증진시키는데 있 어서 OX40.1, OX40.2, OX40.4, OX40.5, OX40.17, 및 OX40.18과 비교하여 뛰어난 효력을 나타낸다는 것을 입증 하였다. 이들 결과는 OX40.21이 OX40.6 및 OX40.8에 의해 도출되는 것과 대등한 반응을 도출한다는 것을 추가 로 입증한다 (표 18).

[1081] 표 18:

공여자 #		OX40.21	OX40.17	OX40.18	OX40.6	OX40.8				
BMS-009	EC50 (nM)	0.34	0.97	3.21	0.45	0.50				
BMS-012	EC50 (nM)	0.29	1.74	~ 1.67	0.66	0.09				
BMS-016	EC50 (nM)	0.04	1.40	>100	0.29	0.09				
공여자 #		OX40.21	OX40.17	OX40.18	OX40.6	OX40.8	OX40.1	OX40.2	OX40.4	OX40.5
WB10024	EC50 (nM)	0.82	1.06	~ 3.17	~ 0.42	~ 0.44	1.87	2.53	1.25	~ 1.83
WB10025	EC50 (nM)	1.31	1.35	~ 1.14	~ 0.85	0.79	2.08	~ 3.26	1.08	3.07
WB10026	EC50 (nM)	0.79	1.68	3.02	0.28	0.63	2.24	3.16	1.14	2.59
WB10027	EC50 (nM)	1.08	1.15	~ 3.27	0.45	~ 0.46	1.26	2.26	0.93	~ 3.09
공여자 #		OX40.21	OX40.17	OX40.18	OX40.6	OX40.8	OX40.1	OX40.2	OX40.4	OX40.5
WB10137	EC50 (nM)	0.56	0.92	>100	0.56	0.42	~ 1.824	>100	1.37	>100
BMS-001	EC50 (nM)	0.41	0.41	~ 84.76	0.49	~ 0.42	0.64	4.95	~ 0.89	~ 0.43
BMS-004	EC50 (nM)	~ 0.84	1.03	2.43	0.48	0.55	2.52	13.89	0.84	1.94
BMS-015	EC50 (nM)	0.76	1.16	>100	~ 0.46	~ 0.42	2.41	>100	0.91	1.92
	평균 EC50 (nM)	0.64	1.17	2.89	0.46	0.44	1.86	5.36	1.07	2.38

[1082]

[1083] *실험의 각각의 세트는 상이한 날에 수행하였다.

[1084] 실시예 14: 세포주를 사용한 NK92-매개 세포 용해의 항-OX40 항체 촉진

[1085] 여러 항-인간 OX40 항체를, 판독물로서 칼세인 방출을 사용하여, 활성화된 CD4⁺ T 세포의 NK92 세포-매개 용해 를 촉진하는 그의 능력에 대해 시험하였다. 간략하게, CD4⁺ T 세포를 표적 세포로 사용하기 위해 자기 비드를 사용하여 음성 선택에 의해 분리하고, 항-CD3 및 항-CD28로 코팅된 비드로 72시간 동안 활성화시켰다. 3일 후 에, NK92 세포를 칼세인 AM-표지된 활성화된 CD4⁺ 세포로, 5 대 1의 비로 플레이팅하였다. 각각의 항-OX40 항 체의 적정을 첨가하고, 세포를 2시간 동안 인큐베이션하였다. 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머)를 사용하여 배지의 형광 강도를 판독함으로써 칼세인 방출을 측정하였다. 항체-의존성 세포 용해의 백분율은 평균 형광 강 도 (MFI)에 기초하여 하기 식을 사용하여 계산하였다: [(시험 MFI - 평균 배경)/(평균 최대 - 평균 배경)] x100.

[1086] 도 24에 제시된 바와 같이, OX40.8 및 OX40.16은 가장 높은 양의 표적 세포의 특이적 용해를 유도하였다 (60% 및 30%, 각각). OX40.8의 EC₅₀은 16 ng/mL였고, OX40.16의 경우에 4 ng/mL였다. 시험된 모든 다른 항체는 정 확히 정량화하기에 너무 낮은 수준에서 ADCC를 유도하였다.

[1087] 실시예 15: 1차 인간 CD4⁺ T 세포의 NK-매개 세포 용해의 항-OX40 항체 촉진

[1088] 여러 항-인간 OX40 항체를, 활성화된 CD4⁺ T 세포의 1차 NK 세포-매개 용해를 촉진하는 그의 능력에 대해 시험

하였다. 간략하게, $CD4^+$ T 세포를 표적 세포로 사용하기 위해 자기 선택에 의해 2명의 공여자로부터의 PBMC로부터 분리하고, 항-CD3 및 항-CD28로 코팅된 비드로 72시간 동안 활성화시켰다. NK 세포는, 이펙터로서 사용하기 위해, 자기 비드를 사용하여 음성 선택에 의해 개별 공여자로부터 분리하고, IL-2로 24시간 동안 활성화시켰다. 활성화 기간 후에, NK 이펙터 세포를 칼세인-표지된 표적 T 세포와 20:1, 10:1, 또는 5:1 비로, 1 μ g/ml의 항체의 존재 하에 2시간 동안 혼합하였다. 용해된 표적 세포에 의해 방출된 칼세인의 수준을, 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머)를 사용하여 배지의 형광 강도를 판독함으로써 측정하였다. 항체-의존성 세포 용해의 백분율은 평균 형광 강도 (MFI)에 기초하여 하기 식을 사용하여 계산하였다: $[(\text{시험 MFI} - \text{평균 배경}) / (\text{평균 최대} - \text{평균 배경})] \times 100$.

[1089] 도 25a 및 25b에 제시된 바와 같이, 2명의 공여자로부터의 활성화된 $CD4^+$ T 세포 표적은 OX40.8에 의해 가장 효과적으로 용해되었다. 보다 낮은 수준의 ADCC 활성이 OX40.21 및 OX40.1 둘 다에 의해 관찰되었다.

[1090] 실시예 16: OX40-발현 HEK293 세포의 대식세포-매개 세포 식세포작용의 OX40 항체 촉진

[1091] 여러 OX40 항체의 항체-매개 식세포 활성을 결정하기 위해, 1차 인간 대식세포를 셀트레이스 바이올렛 (CellTrace Violet)-표지된 HEK293/OX40 세포 및 항-OX40 항체의 적정과 함께 4시간 동안 배양하였다. 4시간 후에, 세포를 수거하고, 항-CD64-APC로 염색하고, 유동 세포측정기 상에서 실행시켰다. CD64 및 셀트레이스 바이올렛에 대해 이중 양성 염색된 세포는 식세포작용을 하는 것으로 간주되었다. 식세포작용하는 표적 세포의 백분율은 하기 식을 사용하여 계산하였다: $100 \times (\text{이중 양성 세포의 수} / \text{셀트레이스 바이올렛 양성 세포의 총 수})$.

[1092] 도 26에 제시된 바와 같이, 모든 시험된 항-OX40 항체는 OX40-발현 표적 세포의 식세포작용을 용량-의존성 방식으로 유도하였다. OX40.8은 가장 높은 전반적 수준의 식세포작용 및 가장 낮은 EC_{50} 농도 6.2 ng/mL를 가졌다. 이는 인간 IgG1 항-OX40 항체가 FcR-매개 식세포작용을 용량-의존성 방식으로 유도한다는 것을 입증한다.

[1093] 실시예 17: 항-OX40 항체는 인간 보체의 C1q 성분에 결합한다

[1094] 인간 혈청 보체의 C1q 성분이 OX40.21 항체에 결합하는지 여부를 평가하기 위해 비색 ELISA 검정을 개발하였다. 모든 시험된 항체를 높은 결합 면역검정 플레이트 상에 10 μ g/mL로 코팅하였다. 미점유 단백질 결합 부위를 차단한 후, 등급화된 용량의 인간 C1q (3.125-200 μ M)를, 검정 플레이트에 대한 비-특이적 배경 C1q 결합에 대한 대조군으로서의 역할을 하는 차단된 빈 웰을 포함한 웰에 첨가하였다. 고정된 항체에 대한 C1q의 결합을 테트라메틸벤지딘 기질과 함께, 비오틴화된 마우스 항-C1q 항체 및 스트렙타비딘-폴리-HRP의 조합을 사용하여 검출하였다. 결과는 450 nm 마이너스 630 nm에서의 광학 밀도 판독치로서 보고한다.

[1095] 도 27에 제시된 바와 같이, C1q는 OX40.21 (채워진 사각형) 및 인간 IgG1 이소형 대조군 (개방된 원형)에 용량-의존성 방식으로 결합하였다. 그러나 OX40.21에 대한 C1q 결합의 수준은, 인간 IgG1 이소형 대조군 항체에 대한 것보다 낮았다. 예상된 바와 같이, 배경 신호는 거의 존재하지 않았고 (회색 원형) IgG1.1 이소형 대조군에 대한 어떠한 분명한 C1q 결합도 존재하지 않았다 (채워진 흑색 원형). IgG1.1 항체는 C1q 결합 및 FcR 상호작용을 제거하기 위해 설계된, Fc 부분에서의 5개의 돌연변이를 함유한다. 이러한 결과는 인간 혈청 보체의 C1q 성분이 OX40.21에 결합할 수 있다는 것을 입증하고, OX40.21이 생체내 OX40-발현 세포의 보체 매개 용해를 유도할 수 있다는 것을 나타낸다.

[1096] 실시예 18: OX40은 종양 침윤 림프구에서 발현된다

[1097] OX-40은 종양 침윤 림프구에서 일반적으로 $CD4^+$ 세포에 제한된 패턴으로 발현되고 (도 28a), $CD8^+$ T 세포 상에서 최소 발현되고 (도 28b), 결합조직, 폐, 및 난소암에서 발현된다 (도 28c).

[1098] 유사하게, OX40은 마우스 Sa1N 종양 (도 28d) 및 마우스 MC38 종양 (도 28e)에서 $CD4^+$ T 세포 및 Treg에 의해 발현된다. 종양에서의 마우스 OX-40의 발현을 시험하기 위해, 2×10^6 개의 SA1N 육종 세포 또는 2×10^6 개의 MC38 세포를 각각 AJ 또는 B6 마우스 내로 피하로 이식하였다. 이식-후 제15일에, 종양을 수거하고, 단세포 현탁액으로 해리하고, 유동 세포측정법을 위해 염색하였다. T 세포 집단을 $CD8$, $CD4$ 및 Foxp3의 그의 발현에 기초하여 확인하였다. Sa1N 종양의 경우에, 종양으로부터의 $CD4^+$ Foxp3 $^+$ 세포는 적색 히스토그램으로 제시되고, $CD4^+$ Foxp3 $^-$ 세포는 청색 히스토그램으로 제시되고, $CD8^+$ 세포는 오렌지색 히스토그램으로 제시된다 (도 28d). 이소형 대조군 염색된 세포는 녹색 히스토그램으로 제시된다. MC38 종양의 경우에, Treg는 청색 히스토그램으로 제시되고, $CD4^+$ 세포는 녹색 히스토그램으로 제시되고, $CD8^+$ 세포는 적색 히스토그램으로 제시된다 (도 28e).

- [1099] 실시예 19: Treg 세포-매개 억제제의 항-OX40 항체 역전
- [1100] 여러 항-인간 OX40 항체를, 인간 $CD4^+$ T 세포 증식의 조절 T (Treg) 세포-매개 억제를 역전시키는 그의 능력에 대해 시험하였다. 간략하게, 자기 비드 분리에 의해 PBMC를 $CD4^+$ 세포에 대해 풍부화하고, 이어서 $CD4^+CD25^{hi}CD127^{lo}$ Treg 및 $CD4^+CD25^{lo}CD127^{hi}CD45RO^+$ T 반응자 (Tresp) 세포를 분류함으로써, Treg 및 Tresp 세포를 분리하였다. 이어서, Tresp 세포를 증식 염료로 표지하고, 적정된 수의 Treg 세포를 사용하여 1:1 비에서 시작하여 플레이팅하였다. 배양물을 3 μ g/mL 플레이트-결합된 항-CD3, 1 μ g/mL 가용성 항-CD28, 및 2 μ g/mL 플레이트-결합된 항-OX40 또는 이소형 대조군으로 자극하였다. 96시간 후에, 유동 세포측정법을 사용하여 염료 희석을 평가함으로써 Tresp 세포 증식을 측정하였다.
- [1101] 도 29에 제시된 바와 같이, Treg 세포의 존재 및 부재 둘 다에서, 항-OX40 항체는 이소형 대조군과 비교하여 Tresp 세포 증식을 증가시켰다. 이는 시험된 항-OX40 항체가 Tresp 세포 증식에 대한 Treg 세포의 억제 효과를 역전시킨다는 것을 시사한다.
- [1102] 실시예 20: 독성 연구
- [1103] OX40.6 (2 mg/kg)을 원숭이에게 정맥내로 제1일 (도 30a) 및 제29일 (도 30b)에 투여하여 임의의 연관 독성을 평가하였다. 내약성 이슈 또는 임상 병리상태 이상에 대한 어떠한 증거도 관찰되지 않았다. OX40.6은, 생체외 KLH 회상 검정에서 $CD4^+$ T 세포에서의 증진된 CD69 발현의 경향에 의해 특징화되는 바와 같은, KLH에 대해 증진된 면역 반응을 자극하였다. 4마리의 원숭이 중 2마리는 가속된 클리어런스를 나타내었고, 이는 항-약물 항체의 형성과 상관된다.
- [1104] 상기 실험의 경우의 시노물구스 원숭이 혈청 샘플 중 OX40.6의 농도를 화학발광 (CL) 면역검정에 의해 분석하였다. OX40.6 항체를 사용하여 보정물 및 품질 관리 (QC) 샘플을 제조하였다. 비오티닐화된-인간-OX40-his를 OX40.6에 대한 포획 분자로서 스트렙타비딘-코팅된 마이크로플레이트 (그라이너 바이오-원(Greiner Bio-one)) 상에 고정시켰다. 10% 시노 혈청의 최종 매트릭스가 되게 한 샘플, 표준물, 및 품질 관리 샘플을 플레이트 상에서 인큐베이션하였다. 샘플을 2% 마우스 혈청을 함유하는 1% BSA/PBS/0.05% 트윈(Tween) 20 (PTB) 중 10% 최소 요구 희석에서 분석하였다. 미결합 물질을 세척하고, 포획된 OX40.6 항체를 검출 분자로서 HRP-표지된 마우스 모노클로날 항-인간 IgG 항체를 사용하여 검출하였다. 슈퍼시그널 ELISA 피코 화학발광 기질 (써모 사이언티픽(Thermo Scientific))의 첨가 후, OX40.6 항체 보정물로부터 생성된 4-파라미터 로지스틱 (4-PL) 보정 곡선을 사용하여 M5 플레이트 판독기에 의해 측정된 바와 같은 발광 강도로부터 시노 혈청 샘플 중 OX40.6의 농도를 계산하였다. OX40.6 항체 보정 곡선의 범위는 시노 혈청에서 5 내지 5,000 ng/mL였다. 정량화의 상한 및 하한은 각각 5,000 및 10 ng/mL였다 (즉, ULOQ 5000 ng/mL, LLOQ 10 ng/mL). 품질 관리 샘플을 시노물구스 원숭이 혈청 중 3750, 400 및 20 ng/mL로 제조하고, 각각의 플레이트에 대해 분석하여 허용되는 검정 성능을 확실하게 하였다. 보정물, QC, 및 샘플을 2% 마우스 혈청을 함유하는 PTB 중 5-배 희석하였다. 4개의 스트렙타비딘 플레이트를 샘플을 분석하는데 사용하였다. 검정 성능은 허용되는 범위 내였고: 표준물의 플레이트간 % CV는 25% 미만이고, QC 회수는 $\pm 30\%$ 공칭 값 내였다.
- [1105] 상기 기재된 실험에서 시노물구스 원숭이 혈청 중 OX40.6에 대한 항-약물 항체의 존재는 전기화학발광 (ECL) 가교 면역검정에 의해 결정하였다. 구체적으로, 마우스 모노클로날 항-인간 IgG Fc 항체를 양성 대조군을 제조하는데 사용하였다. 비오티닐화된-항-OX40: 항-hOX40-his는 포획 분자로서 25 ng/mL로 사용하고, 루테닐화된-항-OX40: 항-hOX40-his는 검출 분자로서 25 ng/mL로 사용하였다. 샘플을 포획 및 검출 분자를 함유하는 1% BSA/PBS/0.05% 트윈 20 (PTB) 중 100-배 희석에서 분석하였다. 폴리프로필렌 플레이트에서의 2시간 인큐베이션 후에, 샘플 혼합물을 스트렙타비딘-코팅된 MSD 플레이트로 옮겼다. 1시간 인큐베이션 후, 미결합 물질을 세척하고, MSD 판독 완충제를 첨가하고, MSD 플레이트 판독기 SI6000으로 ECL을 측정하였다. 양성 대조군 (마우스 항-인간 IgG Fc)을 시노물구스 혈청 중 1000 (HPC), 100 (MPC), 및 10 ng/mL (LPC)로 제조하였다. 폴링된 시노물구스 혈청을 음성 대조군 (NC)으로서 사용하였다. HPC, MPC, 및 LPC 대 NC에 대한 신호 비는 각각 102, 10, 및 2였다. 샘플을 분석하는데 하나의 스트렙타비딘 플레이트를 사용하였다. 검정 성능은 허용되는 범위 내였고: PC의 % CV는 10% 미만이고, 음성 대조군에 대한 미가공 신호 (54 RLU)는 투여전 샘플에 대한 미가공 신호 (48-55 RLU)와 대등하였다.
- [1106] 실시예 21: 면역원성 위험 평가 연구
- [1107] 시험관내 T 세포 증식 검정을 여러 항-인간 OX40 항체에 대해 수행하여 그의 인간 면역원성 잠재력을 평가하였

다. 간략하게, 건강한 지원자로부터의 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 피콜 (지이 헬스케어) 및 구배 원심분리에 의해 분리하였고, 인간 림프구 항원 (HLA) 부류 II를 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 증폭 및 올리고뉴클레오타이드 프로브 (프로이문(ProImmune))와의 혼성화에 의해 특징화하였다.

[1108] 세계 인구 빈도에 밀접하게 매칭되는 HLA 클래스 II 유형을 갖는 40명의 PBMC 공여자 패널을 검정 실험에 사용하였다. 증식을 모니터링하기 위해 PBMC를 CFSE (인비트로젠)로 표지하고, 96 웰 플레이트에 10% 인간 AB (바이오리클레메이션(Bioreclamation)), 비 필수 아미노산 (깁코(Gibco)), 및 pen-strep (깁코)을 함유하는 RPMI (론조(Lonzo)) 중 웰당 200,000개 세포로 6중으로 플레이팅하였다. 항-인간 OX40 항체, 대조군 단백질, 참조 항체, 및 ConA를 PBMC와 함께 1 μ M로 7일 동안 배양하고, 그 후 배지를 세척하고, 세포를 항-인간 CD4 APC (비디 사이언스) 모노클로날 항체로 표지하였다. 세척 단계에 의한 미결합 항-CD4 항체의 제거 후, 세포를 PBS 중 3.7% 포르말린 (시그마)으로 고정시키고, 유동 세포측정법에 의해 분석하여 증식 CD4+ 세포의 백분율을 결정하였다.

[1109] 상이한 항-인간 OX40 항체에 대한 양성 반응 (배지-인큐베이션된 PBMC 대비 증식 CD4+ T 세포에서의 유의한 증가로 정의됨)을 나타내는 40명의 공여자의 백분율을 도 31에 제시한다. 항-인간 OX40 항체의 모든 변이체는, 어떠한 40명의 공여자에서도 양성 CD4 증식 반응을 나타내지 않은 OX40.16 및 OX40.21을 제외하고, 본 검정에서 낮은 QC 단백질과 대등한, CD4+ 세포를 활성화시키는 낮은 잠재력을 나타내었다. 이들 결과는 이들 항-인간 OX40 항체가 인간에서 항-약물 항체 반응을 도출하는 낮은 잠재력을 갖는다는 것을 시사한다.

[1110] 실시예 22: 활성화된 Fc 수용체와의 결합은 결장 암종 모델에서 항-mOX40 활성을 증진시킨다

[1111] 마우스 종양 모델에서 항-마우스 OX40 항체의 활성화에서의 FcR 결합의 역할을 시험하기 위해, 상이한 이소형의 항-OX40 항체를 시험하였다. C57BL/6 마우스에 2백만개의 MC38 종양 세포를 피하로 주사하였다. 7일 후, 종양 부피를 결정하고, 마우스를 대등한 평균 종양 부피를 갖도록 하여 치료 군으로 무작위화하였다. PBS 중에 제제화된 항체를 용량당 200 μ g, 200 μ l의 부피로 제7일, 제10일, 및 제14일에 복강내로 투여하였다.

[1112] 동계 마우스 종양 모델에서, 항-뮤린 OX40 항체 (예를 들어, OX86, 래트 IgG1)는 항종양 활성을 나타낸다. T 세포 표면 수용체 (공동-자극 및 공동-억제 둘 다)에 특이적인 많은 항체의 이소형을 다르게 하는 것은 이들 항체의 항종양 활성을 변경시킬 수 있기 때문에, OX40/OX40L 상호작용을 차단하지 않는 항체인 OX86의 마우스 Fc 이소형 변이체를 생성하였다. 도 32a-32c에 제시된 바와 같이, 마우스 IgG2a Fc로 포맷된 OX86 (도 32c)은 마우스 IgG1로 포맷된 OX86 (도 32b)과 비교하여 뛰어난 항종양 활성을 발생시켰다. 이는 종양 부위에서의 Treg 세포의 고갈 및 OX40의 항체-매개 효능작용으로부터의 T 이펙터 세포 확장 둘 다를 인한 것일 수 있다.

[1113] 종양 침윤 T 세포 집단에 대한 상이한 항체 이소형의 효과를 확인하기 위해, 상이한 이소형으로 치료된 MC38 마우스로부터의 종양을 유동 세포측정법에 의해 평가하였다. 종양 이식 후 제15일에 분석을 위해 선택된 마우스를 희생시키고, 종양 및 비장을 수거하였다. 종양 및 림프절을 24 웰 플레이트에서 시린지의 뒷면으로 해리시켜 단세포 현탁액을 제조하였다. 세포 현탁액을 70 μ m 필터로 통과시키고, 펠릿화하고, 재현탁하고, 카운팅하였다. 이어서 세포를 96 웰 플레이트에 염색을 위해 웰당 1×10^6 개의 세포로 플레이팅하였다. 이어서 샘플을 FACS 칸토 유동 세포측정기 (비디) 상에서 분석하였다. 항-OX40 항체로 치료된 종양 보유 마우스의 비장 및 종양의 분석은 IgG2a 이소형이 종양에서 CD4+ Treg를 고갈시킬 수 있고 (도 33a), IgG1 및 IgG2a 이소형이 말초에서 T 세포 확장을 활성화시킬 수 있고 (도 33b) 비장에서 세포 수를 증가시킬 수 있다는 것 (도 33c)을 보여주었다. 이들 결과는 OX40의 효능작용 (그러나 OX40/OX40L 상호작용을 차단할 필요는 없음) 및 OX86 항체의 Fc 수용체 결합이 항종양 활성을 촉진시킨다는 것을 시사한다.

[1114] 인간 Fc 및 FcR의 역할을 마우스 FcR이 녹아웃되고 인간 FcR로 대체된 마우스를 사용하여 시험하였다. 이들 실험은 CD45.1 콘제닉 숙주를 방사선조사한 다음 인간 FcR 트랜스제닉 골수 세포로 재구성한 골수 키메라 시스템을 사용하여 수행하였다. 이어서 이들 마우스가 8주 동안 재구성되게 한 후, 2×10^6 개의 MC38 종양 세포를 접종하였다. 7일 후, 종양 부피를 결정하고, 마우스를 대등한 평균 종양 부피를 갖도록 하여 치료 군으로 무작위화하였다. PBS 중에 제제화된 항체를 용량당 200 μ g, 200 μ l의 부피로 제7일, 제10일, 및 제14일에 복강내로 투여하였다. 마우스를 대조군 인간 IgG1 (도 34a), 키메라 OX-86 인간 G1 하이브리드 Ab (도 34b), 또는 S267E 돌연변이를 갖는 OX-86 인간 G1 하이브리드 (도 34c)로 치료하였다. 결과는 마우스 이소형에 의해 관찰된 것과 유사하였고, 즉 인간 IgG1 항체는 그것이 활성화 FcR에 결합할 수 있기 때문에 유의한 항종양 효과를 갖는 한편, CD32B 및 CD32A 둘 다에 대한 결합을 증가시키는 S267E 돌연변이는 보다 높은 활성을 가졌다 (도 34a-34c). 이러한 보다 높은 수준의 활성은 이펙터 T 세포에 대한 증가된 효능작용 뿐만 아니라 종양 부위에서

의 Treg의 증가된 고갈로 인한 것일 수 있다.

- [1115] 종양 보유 마우스의 종양 부위 및 비장에서의 T 세포 집단을 앞서 기재된 바와 같이 검사하였다. Treg는 G1 또는 G1 S267E 항체로 치료된 마우스에서 덜 보편적이었고, S267E 이소형에 의해 더 큰 효과가 관찰되었다 (도 35a). CD8+ T 세포 (도 35b) 및 CD4+ 이펙터 (도 35c)의 백분율에서의 및 종양 부위에서의 증가가 또한 분명하였고, 이들 증가는 G1 S267E 항체에 의한 것보다 더 컸다. 항-OX-40 항체로 치료된 마우스의 비장에서의 증가된 세포충실성이 또한 주목되었다 (도 35d). 이들 결과는 OX86-hIgG1 항체가 강력한 항종양 활성 (도 34a-34c) 및 측정가능한 Treg 고갈 (도 35a-35d)을 나타낸다는 것을 시사한다.
- [1116] 실시예 23: 항-OX40 항체를 차단하는 것은 마우스 종양 모델에서 항종양 활성을 나타낸다
- [1117] OX40/OX40L 사이의 상호작용을 차단하는 항체가 강력한 항종양 활성을 나타내는지 여부를 결정하기 위해 하기 실험을 수행하였다. 이를 위해, OX40/OX40L 상호작용을 차단하는 햄스터 항-마우스 OX40 항체 (햄스터 IgG1 8E5 항체)를 생성하고, 피하 마우스 CT-26 종양 모델에서 그의 항종양 활성에 대해 시험하였다. CT-26은 마우스 결장 선암종 종양 세포주로, 그의 고품종 종양 성장은 BALB/c 마우스에서 세포를 피하로 이식한 경우에 모니터링될 수 있다.
- [1118] 암컷 BALB/c 마우스 (찰스 리버 래보러토리즈(Charles River Laboratories), 캘리포니아주 홀리스트)를 연구 시작 전 최소 3일 동안 순응시켰다. 마우스를 케이지당 5마리의 동물로 수용하고, 케이지를 마이크로아이스레이터 환기 랙에 위치시켰다. 수용은 18-26°C 및 50 + 20% 상대 습도에서 시간당 적어도 12회 실내 공기 교환이 이루어지게 하였다. 12h 낮/밤 주기를 유지시켰다. 동물에게 위생처리된 실험실 설치류 식이 및 도시 용수를 자유롭게 제공하였다.
- [1119] CT-26 세포를 10% 태아 소 혈청 (FBS; 하이클론(Hyclone), Cat. No. SH30071.03)이 보충된 RPMI-1640 배지 (하이클론, Cat. No. SH30096.01) 중에 유지시켰다. 대략 1주 2회, 종양 이식을 위해 충분한 수의 세포가 수득될 때까지 단일 T175 플라스크에 담긴 세포를 4개의 T175 플라스크에 1:5 희석으로 나누고 확장시켰다. 80% 전면 성장물에 근접하여 세포를 수거하고, 세척하고, PBS 중에 재현탁시켰다.
- [1120] 제0일에, 1 cc 시린지 (벡톤 디킨슨, 뉴저지주 프랭클린 레이크스) 및 27 게이지 5/8 인치 바늘을 사용하여 1 x 10⁶개의 CT-26 세포를 마우스에 이식하였다. 이어서 전자 캘리퍼 (미투토요(Mitutoyo), 일리노이주 오로라)를 사용하여 종양을 매주 2회 3차원으로 측정하고 기록하였다. 종양 부피 (mm³)를 하기 식을 사용하여 계산하였다: 폭 x 길이 x 높이 x 0.5. 이식 후 제6일에 종양 부피 측정 후, 마우스를 종양 부피에 따라 병기결정하였다. 26 mm³의 평균 종양 부피를 갖는 마우스를 군으로 무작위화하고, 표 19에 제시된 바와 같이 치료하였다.
- [1121] 햄스터 이소형 대조군 항체는 GST에 대해 불활성 아르메니안 햄스터 IgG 모노클로날 항체 (mAb) (클론 PIP, 카탈로그 # BE0260; 바이오엑셀(BioXcell), 뉴햄프셔주 웨스트 레바논)이다. 이를 투여 직전에 PBS 중에서 제조하여, 표 19에 제시된 바와 같이 제6일, 제10일 및 제14일에 복강내 (IP) 주사를 통해 마우스당 10 mg/kg의 용량을 제공하였다.
- [1122] 마우스 OX40에 대한 모노클로날 항체 (클론 8E5)는 투여 직전에 PBS 중에서 제조하여, 표 19에 제시된 바와 같이 제6일, 제10일 및 제13일에 IP 주사를 통해 마우스당 10, 3, 1 또는 0.3 mg/kg의 용량을 제공하였다.

[1123] 표 19:

치료	용량	N	경로	치료 스케줄
햄스터 IgG 이소형 대조군 mAb	10 mg/kg	12	IP	제6일, 10일, 14일
햄스터 항-마우스 OX40 (클론 8E5) mAb	10 mg/kg	12	IP	제6일, 10일, 14일
햄스터 항-마우스 OX40 (클론 8E5) mAb	3 mg/kg	12	IP	제6일, 10일, 14일
햄스터 항-마우스 OX40 (클론 8E5) mAb	1 mg/kg	12	IP	제6일, 10일, 14일
햄스터 항-마우스 OX40 (클론 8E5) mAb	0.3 mg/kg	12	IP	제6일, 10일, 14일

[1124]

[1125] 매일 동물의 자세, 털 손질, 및 호흡 변화, 뿐만 아니라 무기력을 체크하였다. 매주 2회 동물의 체중을 재고, 체중 감소가 $\geq 20\%$ 이면 안락사시켰다. 사망 또는 안락사까지 마우스를 매주 2회 종양의 존재 및 크기에 대해 체크하였다. 종양은 전자 캘리퍼 (미투도요, 일리노이주 오로라)를 사용하여 3차원으로 측정하고 기록하였다. 치료 화합물에 대한 반응을 종양 성장의 함수로서 측정하였다. 종양이 $\geq 1500 \text{ mm}^3$ 의 부피에 이르거나 궤양이 출현하면, 동물을 안락사시켰다.

[1126] 도 36a-36e에 제시된 바와 같이, 햄스터 항-마우스 OX40 mAb (클론 8E5; 도 36b-36e는 8E5의 상이한 용량에 의한 치료를 제시함)는 피하 CT-26 모델에서 햄스터 IgG 이소형 대조군과 비교하여 강력한 항종양 활성을 입증하였다 (도 36a). 8E5 항체를 0.3 내지 10 mg/kg 범위의 용량으로 투여하였고, 심지어 평가된 최저 용량 (0.3 mg/kg)에서도, 12마리의 마우스 중 10마리에서 연구 기간의 말미 (제72일)에 종양이-부재하였다 (TF). 종양-부재 마우스의 수가 각각의 용량 군 사이에서 유의하게 상이하지 않고, 각각의 군이 연구 기간의 말미에 9 또는 10마리의 종양-부재 마우스를 갖지만, 2종의 최고 용량 (3 또는 10 mg/kg) 중 어느 하나에 의해 치료된 마우스는 2종의 최저 용량 (0.3 또는 1 mg/kg)으로 치료된 마우스와 비교하여 보다 긴 종양 성장 지연을 나타내었다. 이소형 대조군-치료 군에서는 어떠한 종양-부재 마우스도 존재하지 않았고; 그러한 군의 모든 마우스는 궤양화 또는 종양 부담 ($>1500 \text{ mm}^3$)으로 인해 제39일 즈음 희생되었다.

[1127] 이들 데이터는 OX40과 OX40-L 사이의 상호작용을 차단하는 항-OX40 항체가 피하 마우스 CT-26 종양 모델에서 확립된 종양을 갖는 마우스에의 투여 시 강력한 항종양 활성을 입증한다는 것을 나타낸다.

[1128] 실시예 24: OX40 효능작용은 무린 MC38 결장 암종 모델에서 PD-1 차단과 상승작용한다

[1129] 항-OX-40 항체와 항-PD-1 항체 치료 사이의 상승작용을 시험하기 위해, 이들 항체의 조합을 MC38 마우스 종양 모델에서 시험하였다. C57BL/6 마우스에 2백만개의 MC38 종양 세포를 피하로 주사하였다. 7일 후, 종양 부피를 결정하고, 마우스를 대등한 평균 종양 부피를 갖도록 하여 치료 군으로 무작위화하였다. PBS 중에 제제화된 항체를 용량당 200 μg , 200 μl 의 부피로 제7일, 제10일, 및 제14일에 복강내로 투여하였다.

[1130] 도 37a-37d에 제시된 바와 같이, 항-PD-1 항체 (도 37b) 및 항-OX40 항체 (도 37c) 둘 다는 단독으로 사용한 경우에 최소 활성을 나타내었지만, 조합한 경우에 유의한 항종양 활성을 가졌고 (도 37d), 8마리의 마우스 중 5마리에서 종양이 부재하게 되었다.

[1131] 실시예 25: OX40 효능작용은 시노물구스 원숭이에서 백신에 대한 반응을 증진시킨다

[1132] 시노물구스 원숭이에서 면역 반응을 자극하는 OX40.6 항체의 능력을 평가하기 위해, 백신에 대한 면역 반응의 증진을 측정하였다. 이러한 접근법은 목적하는 효과, 즉 종양에 대한 면역 반응의 증진이, 종양이 결여된 건강한 비-인간 영장류에서는 평가될 수 없기 때문에 선택되었다.

[1133] 원숭이를 제1일에 킬륨 림팩 헤모시아닌 (KLH)으로 (10 mg, 근육내로) 및 B형 간염 바이러스 표면 항원 (HBsAg) (ENERGIX-B)으로 (20 μg 근육내로 제1일 및 제29일) 면역화하였다. 백신 투여 후, 원숭이에게 0 또는 2 mg/kg의 OX40.6 항체를 제1일 및 제29일에 정맥내로 투여하였다. 면역 반응을 제22일 및 제41일에 KLH에 대한 생체

의 T 세포 반응 및 KLH 및 HBsAg에 대한 T-세포-의존성 항체 반응에 의해 측정하였다. 도 38a 및 38b에 제시된 바와 같이, 제22일 (도 38a) 및 제41일 (도 38b)에 2 mg/kg에서의 OX40.6-관련 발견은 CD69+, IFN-감마+, 및 TNF-알파+ 발현 CD4+CD8- T 세포의 평균 퍼센트에서의 증가를 특징으로 하는, KLH에 대한 생체의 회상 반응에서의 증가를 포함하였다.

[1134] 실시예 26: 조작된 불변 도메인을 갖는 항체에 대한 Fc 수용체 결합

[1135] 본 실시예는 IgG2의 CH1 및 힌지를 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 갖는 항체가, 이것이 IgG1의 CH2 및 CH3 도메인을 함유하는 경우에 Fc γ R에 결합한다는 것을 입증한다.

[1136] 가변 도메인에 의한 항원 결합에 더하여, 항체는 불변 도메인과의 상호작용을 통해 Fc-감마 수용체 (Fc γ R)와 맞물릴 수 있다. 이들 상호작용은 이펙터 기능, 예컨대 항체-의존성 세포성 세포독성 (ADCC) 및 항체-의존성 세포성 식세포작용 (ADCP)을 매개한다. 이펙터 기능 활성화는 IgG1 이소형의 경우에 높지만, IgG2 및 IgG4의 경우에는 이들 이소형이 Fc γ R에 대해 보다 낮은 친화도를 갖기 때문에 매우 낮거나 부재한다. 또한, IgG1의 이펙터 기능은 불변 영역 내의 아미노산 잔기의 돌연변이를 통해 변형되어, Fc γ R 친화도 및 선택성을 변경시킬 수 있다.

[1137] Fc 감마 수용체 (Fc γ R 또는 Fc γ R)에 대한 항체의 결합은 비아코어 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 및 포르테바이오 생물층 간섭측정법 (BLI)을 포함한 바이오센서 기술을 사용하여 연구하였다. SPR 연구를 비아코어 T100 기기 (지이 헬스케어) 상에서 25°C에서 수행하였다. 무린 항-6xHis 항체로부터의 Fab 단편을, EDC/NHS를 사용하여 CM5 센서 칩 상에 ~3000 RU의 밀도로 고정시켰다. 다양한 his-태그부착된 Fc γ R (7 ug/ml)을, 30 s 접촉 시간을 사용하여 10 ul/분으로 C-말단 his-태그를 통해 포획하고, 1.0 uM 항체의 결합을 10 mM NaPO4, 130 mM NaCl, 0.05% p20 (PBS-T) pH 7.1의 구동 완충제 중에서 평가하였다. 이들 실험에 사용된 Fc γ R은 CD64 (Fc γ RI), CD32a-H131 (Fc γ RIIa-H131), CD32a-R131 (Fc γ RIIa-R131), CD32b (Fc γ RIIb), CD16a-V158 (Fc γ RIIIa-V158), CD16b-NA1 (Fc γ RIIIb-NA1), 및 CD16B-NA2 (Fc γ RIIIb-NA2)를 포함하였다. BLI 실험은 포르테바이오 옥텟 RED 기기 (폴(Pal1), 포르테바이오) 상에서 10 mM NaPO4, 130 mM NaCl, 0.05% p20 (PBS-T) pH 7.1 중 25°C에서 수행하였다. 항체를 희석되지 않은 발현 상청액으로부터 단백질 A 코팅된 센서 상에 포획한 다음, 1 μ M hCD32a-H131, hCD32a-R131, hCD32b, hCD16a-V158, 또는 0.1 μ M hCD64 분석물을 결합시켰다.

[1138] 먼저, 치환 S267E (SE) 및 S267E/L328F (SELF), 뿐만 아니라 V4, V7, V8, V9 및 V12로 지칭되는 돌연변이 P238D, P271G, H268D, A330R, G237D, E233D의 다양한 조합을 포함하는 변형된 IgG1 Fc 도메인을 함유하는 항체를 제조하였다. 이들 항체의 결합은 비아코어 SPR에 의해 IgG1f, IgG2.3 (IgG2-C219S) 및 IgG4.1 (IgG4-S228P) 항체, 뿐만 아니라 모든 Fc γ R에 대한 결합이 감소되도록 조작된 IgG1.1f 항체와 비교하여 연구하였다. 도 70에 제시된 결과는 SE 및 SELF에 대한 증가된 CD32a-H131, CD32a-R131 및 CD32b 결합, 뿐만 아니라 CD32a-H131 및 CD32a-R131보다 CD32b에 대한 V4, V7, V8, V9 및 V12 돌연변이체의 증가된 선택성을 포함한, IgG1f, IgG2.3 및 IgG4.1 및 돌연변이된 IgG1 항체에 대해 예상된 Fc γ R 결합 특성을 입증하였다 (도 39).

[1139] 다음 세트의 구축물을 사용하여 이펙터 기능을 다른 이펙터 기능 음성 IgG2 이소형으로 조작하였다. 이러한 연구를 위해, 상기 기재된 돌연변이를 IgG2.3 불변 영역, 또는 IgG2.3G1-AY로 불리는 IgG2.3/IgG1f 하이브리드의 맥락에 도입하였다 (표 20). 항체를 상청액으로서 소규모로 발현시키고, 포르테바이오 옥텟 생물층 간섭측정법 바이오센서 기술을 사용하여 Fc γ R에 대한 결합에 대해 시험하였다. 항체는 상청액 중 낮은 농도로 존재하기 때문에, 단백질 A 코팅된 센서를 사용하여 상청액으로부터 항체를 포획한 다음, 용액 중 Fc γ R 분석물의 결합에 의해 실험을 수행하였다. 야생형 IgG1, SE, P238D, V4 및 V12 항체를 포함한, 정제된 및 상청액 대조군 IgG1f를 또한 비교를 위해 포함시켰고, 이들 대조군 항체 각각은 예상된 Fc γ R 결합 특성을 입증하였다 (도 40). IgG2.3 항체는 또한, CD32a-H131에 대해서만 인지가가능하게 결합하여, 예상된 결합 프로파일을 입증하였다. 그러나, IgG2.3 내로 S267E, L328F, P238D, P271G, H268D, A330R, G237D, 또는 E233D 돌연변이를 도입한 모든 돌연변이는 상응하는 조작된 IgG1 mAb의 Fc γ R 친화도를 재현하는데 실패하였다 (도 40). 대조적으로, IgG2.3G1-AY 구축물은 IgG2.3의 CH1 및 힌지 영역을 보유하면서, 야생형 IgG1의 Fc γ R 결합 특성을 완전하게 보존할 수 있었다. 또한, S267E, L328F, P238D, P271G, H268D, A330R, G237D, 및 E233D를 함유하는 모든 IgG2.3G1-AY 돌연변이체는, 동일한 돌연변이를 함유하는 IgG1 버전 mAb와 대등한 Fc γ R 결합 특성을 입증하였다 (도 40). 이는 야생형 또는 돌연변이체 IgG1의 이펙터 기능과 조합된, IgG2의 CH1 및 힌지 영역을 갖는 항체의 성공적인 조작을 입증한다.

[1140] 표 20: 조작된 IgG2 구축물

세트	ID	구축물	Seq ID#
1	IgG2.3	hHC-IgG2-C219S	258
	IgG2.3-V13	hHC-IgG2-C219S - P238D	267
	IgG2.3-V14	hHC-IgG2-C219S - P238D,P271G	268
	IgG2.3-V15	hHC-IgG2-C219S - P238D,H268D,P271G	269
	IgG2.3-V16	hHC-IgG2-C219S - P238D,P271G,A330R	270
	IgG2.3-V17	hHC-IgG2-C219S - P238D,H268D,P271G,A330R	271
	IgG2.3-V18	hHC-IgG2-C219S - S267E	272
	IgG2.3-V19	hHC-IgG2-C219S - S267E,L328F	273
2	IgG2.3G1	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f	262
	IgG2.3G1-AY-V20	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - P238D	274
	IgG2.3G1-AY-V21	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - P238D,P271G	275
	IgG2.3G1-AY-V22	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - P238D,H268D,P271G	276
	IgG2.3G1-AY-V23	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - P238D,P271G,A330R	277
	IgG2.3G1-AY-V24	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - P238D,H268D,P271G,A330R	278
	IgG2.3G1-AY-V25	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - G237D,P238D,H268D,P271G,A330R	279
	IgG2.3G1-AY-V26	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - E233D,G237D,P238D,H268D,P271G,A330R	280
	IgG2.3G1-AY-V27	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - S267E	266
	IgG2.3G1-AY-V28	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f - S267E,L328F	281

[1141]

[1142] 이러한 조작 전략을 추가로, IgG2.3G1-AY로 포맷된 다른 항체, IgG2.3G1-AY-S267E (IgG2.3G1-AY-V27), 뿐만 아니라 IgG2-B-형태 변이체 (IgG2.5G1-AY 및 IgG2.5G1-AY-V27), 및 IgG1 및 IgG2 불변 도메인의 상이한 조합을 함유하는 다른 하이브리드 항체를 생산하고, 비아코어 SPR 기술을 사용하여 항-his Fab 포획된 his-태그부착된 FcγR에 대한 이들 항체의 결합을 시험함으로써 연구하였다. 옥텟 상청액 데이터와 일치하여, SPR 데이터는 IgG2.3G1-AY 및 IgG2.3G1-AY-V27 항체가, A-형태 IgG2 항체 (IgG2.3)의 CH1 및 힌지 영역을 함유함에도 불구하고, 각각 IgG1f 및 IgG1f-S267E와 대등한 FcγR 결합 특성을 갖는다는 것을 보여주었다 (표 21). IgG2.5G1-AY 및 IgG2.5G1-AY-V27 항체를 사용하여 또한 유사한 데이터를 획득하였고, 이는 IgG1f 또는 변형된 IgG1f 유사 이펙터 기능을 갖는 B-형태 IgG2 항체 (C131S 돌연변이 함유, IgG2.5로 불림)의 성공적인 조작을 입증한다. IgG2.3G1-AY, IgG2.3G1-AY-V27, IgG2.5G1-AY, 또는 IgG2.5G1-AY-V27 불변 영역을 갖지만 가변 영역이 상이한 여러 다른 항체에 대한 데이터는 이러한 조작 전략이 가변 도메인과 독립적으로 다른 항체에도 광범위하게 적용 가능하다는 것을 보여준다 (표 21).

[1143] 표 21: 항-his Fab 포획된 FcγR-his 단백질에 결합한 1 μM 항체에 대한 %Rmax 값

mAb	hCD64	hCD32a-H131	hCD32a-R131	hCD32b	hCD16a-V158	hCD16B-NA2
mAb8-IgG1f	80%	82%	51%	27%	51%	21%
mAb9-IgG1f	70%	33%	19%	4%	28%	10%
mAb11-IgG2.3	2%	44%	17%	5%	1%	0%
mAb6-IgG2.3	3%	66%	14%	3%	1%	0%
mAb4-IgG2.3	1%	39%	6%	1%	1%	0%
mAb5-IgG2.3	6%	100%	30%	4%	3%	0%
mAb12-IgG2.3	2%	39%	7%	1%	1%	0%
mAb13-IgG2.3	2%	40%	7%	1%	1%	0%
mAb11-IgG2.5	0%	40%	13%	3%	0%	-1%
mAb7-IgG2.5	4%	72%	19%	2%	2%	0%
mAb8-IgG2.5	3%	59%	14%	3%	2%	0%
mAb10-IgG2.5	1%	29%	5%	1%	1%	0%
mAb6-IgG2.5	3%	75%	17%	4%	2%	0%
mAb4-IgG2.5	2%	46%	8%	1%	1%	0%
mAb5-IgG2.5	6%	89%	26%	5%	4%	1%
mAb12-IgG2.5	1%	36%	6%	1%	1%	0%
mAb13-IgG2.5	-2%	39%	4%	-2%	0%	-2%

[1144]

mAb8-IgG2.3G1-AY	77%	61%	38%	10%	38%	13%
mAb10-IgG2.3G1-AY	67%	23%	14%	4%	24%	8%
mAb7-IgG2.5G1-AY	80%	73%	45%	12%	47%	19%
mAb8-IgG2.5G1-AY	77%	70%	45%	17%	48%	22%
mAb7-IgG2.3G1-AY-V27	84%	68%	92%	76%	26%	7%
mAb8-IgG2.3G1-AY-V27	78%	67%	80%	67%	24%	7%
mAb10-IgG2.3G1-AY-V27	69%	24%	57%	40%	12%	3%
mAb7-IgG2.5G1-AY-V27	81%	74%	89%	84%	32%	9%
mAb8-IgG2.5G1-AY-V27	77%	76%	79%	77%	33%	10%

[1145]

[1146]

실시에 27: 변형된 중쇄 불변 영역을 갖는 항-OX40 항체의, 가교의 존재 또는 부재 하에서의 T 세포 증식 및 T 세포로부터의 IFN- γ 및 IL-2 분비에 대한 효과

[1147]

변형된 IgG2 CH1/힌지 영역을 갖는 항-OX40 항체는 가교의 부재 하에 T 세포 활성화를 촉진시키는 능력을 가질 수 있고, 따라서 세포 유형 발현 Fc γ R의 부재 또는 그의 낮은 발현 하에 생체내에서 T 세포 활성화를 촉진시킬 수 있고, IgG1 이소형 항체보다 더 넓은 범위의 종양 유형에서 항종양 활성을 촉진시킬 가능성이 있다.

[1148]

대안적으로, 변형된 CH1/힌지 영역 항체는 T 세포 활성화를 촉진시키기 위해 여전히 가교를 필요로 할 수 있지만, IgG1 이소형 항체와 비교하여 Fc γ R에 결합한 경우에 증가된 효능제 활성을 가질 수 있고, 따라서 T 세포 활성화 및 항종양 활성을 촉진시키는데 있어서 더 강력할 수 있다.

[1149]

표 22에 제시된 서열을 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 갖는 항-OX40 항체를 생성하고, 하기 기재된 검정을 사용하여 가교의 존재 또는 부재 하에서의 T 세포 증식 및 T 세포로부터의 IFN- γ 및 IL-2 분비에 대한 그의 효과에 대해 시험하였다. 항체 OX40.6, 40.8, 40.16, 및 40.21에 대한 경쇄 서열은 각각 서열식별번호: 96, 110, 및 116 (OX40.16 및 40.21 둘 다의 경우에)에 상응한다.

[1150] 표 22.

구축물	SEQ ID NO
OX40.6-Vh-hHC-IgG2.3	282
OX40.8-Vh-hHC-IgG2.3	283
OX40.16-Vh-hHC-IgG2.3	284
OX40.6-Vh-hHC-IgG2.3G1	285
OX40.8-Vh-hHC-IgG2.3G1	286
OX40.16-Vh-hHC-IgG2.3G1	287
OX40.6-Vh-hHC-IgG2.3G1-V27	288
OX40.8-Vh-hHC-IgG2.3G1-V27	289
OX40.16-Vh-hHC-IgG2.3G1-V27	290
OX40.6-Vh-hHC-IgG2.5	291
OX40.8-Vh-hHC-IgG2.5	292
OX40.16-Vh-hHC-IgG2.5	293
OX40.21-Vh-hHC-IgG2.5	294
OX40.21-Vh-hHC-IgG2.5G1	295
OX40.21-Vh-hHC-IgG2.5G1-V27	296

[1151]

[1152] CHO-CD3 +/- CD32 검정

[1153] 표 22에 제시된 서열을 갖는 항-OX-40 항체를, 항체와 함께 인큐베이션된 T 세포의 증식 및 그에 의해 분비된 IL-2 및 IFN- γ 의 양을 측정함으로써, 시험관내 T 세포 활성을 유도하는 그의 능력에 대해 시험하였다.

[1154] 1차 T 세포 활성화 검정에서 인공 항원-제시 세포로서 사용하기 위해 형질감염된 CHO 세포주를 생성하였다. CHO-CD3-CD32A 세포주는 인간 Fc 수용체 (FcR) CD32A와 함께, 단일-쇄 Fv 포맷으로 항-인간 CD3 항체를 발현하여, CHO 세포 표면 상에 항-OX40 항체를 제시한다. CHO-CD3 세포주는 FcR없이 단일-쇄 Fv 포맷으로 항-인간 CD3 항체를 발현한다.

[1155] 간략하게, 인간 1차 CD4 T 세포를 음성 선택에 의해 단리하고 (로제트셉™, 스태셀 테크놀로지스), 등급화된 용량의 항-OX40 항체 또는 이소형 대조군 항체의 존재 하에, 방사선조사된 CHO-CD3-CD32A 세포 또는 방사선조사된 CHO-CD3 세포와 8:1 T:CHO 비로 공동-배양하였다. 37°C에서 배양물 중 3 내지 4일 후에, 상청액을 수거하여 제조업체의 권장에 따른 ELISA (비디 바이오사이언시스) 또는 HTRF 검정 (시스바이오)에 의한 분비된 인간 IFN- γ 의 측정에 의해 T 세포 활성화를 평가하였다. 그 후, T 세포 활성화의 추가의 평가로서, 배양의 마지막 대략 18시간 동안 삼중수소화된 티미딘을 첨가하여, 삼중수소화된 티미딘 혼입에 의해 T 증식을 측정하였다.

[1156] SEB PBMC 검정

[1157] 표 22에 제시된 서열을 갖는 항-OX-40 항체를, 스태필로코쿠스 장독소 B (SEB)-활성화된 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)의 배양물 중 1차 T 세포를 자극하는 것에 대한 그의 효과에 대해 시험하였다. 인간 전혈 샘플은 올셀즈, 인크. (캘리포니아주 버클리)로부터 또는 캘리포니아주 레드우드 시티 소재의 브리스틀-마이어스 스킵에서 사내 정맥절개 프로그램의 후원 하에 공여자로부터 획득하였다. 피콜-하이팩 쿠션 상에서의 구매 정제에 의해 PBMC를 단리하고, 등급화된 용량의 OX40 항체 또는 이소형 대조군 항체의 존재 하에, 고정된, 준최적 (85 ng/mL)의 초항원 스태필로코쿠스 장독소 B (SEB; 톡신 테크놀로지스, 플로리다주 사라소타)로 보충된 배양 배지에서 3일 동안 배양하였다. 일부 경우에, 2 - 5 μ g/mL의 가용성 가교 항체, F(ab')₂ 염소 항-인간 Fc γ 를 또한 배양물에 첨가하였다. 37°C에서 3일 동안 배양한 후, 상청액을 수거하여 분비된 인간 IL-2의 ELISA 측정에 의해 T 세포 활성화를 평가하였다. 간략하게, 배양물 상청액을 샘플 희석제 중 1:10으로 희석하고, ELISA (비디 바이오사이언시스)에 의해 제조업체의 권장 프로토콜에 따라 인간 IL-2의 존재에 대해 시험하였다. TMB 기질을 첨가한 후, 검정 플레이트를 스펙트라맥스 340PC 판독기 상에서 소프트웨어를 사용하여 650 nm의 파장에서 판독하였다. 발색원성 기질의 측정된 광학 밀도는 결합된 검출 항체에 비례하였다.

[1158] MLR 검정

[1159] 표 22에 제시된 서열을 갖는 항-OX-40 항체를, T 세포: 수지상 세포 동종 혼합 림프구 반응 (T:DC A110MLR)에서 1차 인간 T 세포 증식 및 IFN- γ 분비를 강화시키는 그의 능력에 대해 시험하였다. 건강한 인간 공여자로부터

의 말초 혈액에서 총 T 세포를 음성 선택에 의해 분리하였다 (로제트셀, 스템셀 테크놀로지스). CD14 마이크로 비드 (밀테니(Miltenyi))를 사용하여 건강한 인간 공여자로부터의 말초 혈액에서 단핵구를 분리하고, GM-CSF 및 IL-4의 존재 하에 6일 동안 배양하여 미성숙 수지상 세포 (DC)를 유도하였다. DC 및 T 세포를 등급화된 용량의 OX40 항체 또는 이소형 대조군 항체의 존재 하에 공동-배양하였다. 일부 경우에, 2 - 5 µg/mL의 가용성 가교 항체, 예컨대 F(ab')₂ 염소 항-인간 Fcγ를 또한 배양물에 첨가하였다. 각각의 샘플로부터의 상청액을 제4일 및 제7일 사이에 수거하여 분리된 IFN-γ를 ELISA (비디 바이오사이언시스) 또는 HTRF 검정 (시스바이오)에 의해 제조업체의 권장에 따라 측정하였다. 상청액 수거 후, 세포 배양물을 1 µCi/웰의 ³[H]-티미딘으로 배양의 마지막 16-18시간 동안 펠싱하였다. 세포를 필터 플레이트 상에 수거하고, 세포-혼입된 ³[H]-티미딘의 분당 ³[H] 카운트를 T 세포 증식의 척도로서 판독하였다.

- [1160] 실시예 28: CT26 모델에서 CTLA-4 차단에 의한 OX40 효능제 mAb의 항종양 활성
- [1161] 항-OX-40 항체와 항-CTLA-4 항체 치료 사이의 상승작용을 시험하기 위해, 이들 항체의 조합을 CT26 마우스 종양 모델에서 시험하였다. 마우스에 CT26 종양을 접종하고, 접종 후 제3일에 도 41a-41d에 표시된 항체 200 µg/마우스로 mAb 투여를 개시하였다 (제3일, 제7일, 및 제10일에 투여됨).
- [1162] 도 41a-41d에 제시된 바와 같이, 항-CTLA-4 항체 (도 41b) 및 항-OX40 항체 (도 41c) 둘 다는 단독으로 사용한 경우에 최소 활성을 나타내었지만 (둘 다의 치료의 경우에 8마리의 마우스 중 1마리에서 종양 부재), 조합한 경우에 유의한 항종양 활성을 가졌고 (도 41d), 8마리의 마우스 중 4마리에서 종양이 부재하게 되었다.
- [1163] 실시예 29: 고행 종양을 갖는 대상체에서의 1/2a상 시험
- [1164] 진행성 고행 종양을 갖는 대상체에서 단독으로 또는 니볼루맙 또는 이필리무맙과 조합되어 투여된 OX40.21의 1/2a상 연구를 수행하여, OX40.21을 단독으로 또는 니볼루맙 또는 이필리무맙과 조합하여 투여하는 것의 효능을 입증하였다.
- [1165] 1. 목적
- [1166] 연구의 1차 목적은 진행성 악성 종양을 갖는 대상체에서의 단독으로 또는 니볼루맙 또는 이필리무맙과 조합되어 투여된 OX40.21의 안전성, 내약성, 용량-제한 독성 (DLT), 및 최대 허용 용량 (MTD)/권장 2상 용량 (RP2D)을 평가하기 위한 것이다.
- [1167] 2차 목적은 진행성 악성 종양을 갖는 대상체에서의 단독으로 또는 니볼루맙 또는 이필리무맙과 조합되어 투여된 OX40.21의 예비 항종양 활성의 조사; 단독으로 및 니볼루맙 또는 이필리무맙과 조합되어 투여된 OX40.21의 PK의 특징화; 및 단독으로 또는 니볼루맙 또는 이필리무맙과 조합되어 투여된 OX40.21의 면역원성 및 OX40.21과 함께 투여된 니볼루맙 또는 이필리무맙의 면역원성의 특징화를 포함한다. 추가의 연구 목적은 치료 전 및 OX40.21 단독 또는 니볼루맙 또는 이필리무맙과의 조합의 투여 후 종양 생검 시편 및 말초 혈액에서의 항종양 활성과 선택된 바이오마커 측정 사이의 잠재적 연관성의 연구; QTc 간격으로의 OX40.21 단독요법과 조합 요법의 잠재적 효과의 평가; 니볼루맙 및 OX40.21의 조합을 제공받은 대상체에서의 니볼루맙 PK의 특징화; 이필리무맙 및 OX40.21의 조합을 제공받은 대상체에서의 이필리무맙 PK의 특징화; OX40.21 단독 및 니볼루맙 또는 이필리무맙과의 조합으로 치료된 대상체에서의 전체 생존 (OS)의 평가; 및 용량/노출 및 항종양 활성 사이의 잠재적 관계, 약동학적 (PD) 효과 (말초 혈액 및 종양 생검 시편에서 선택된 바이오마커), 및 OX40.21 단독 및 니볼루맙 또는 이필리무맙과의 조합으로 치료된 대상체에서의 주요 안전성 측정 연구를 포함한다.
- [1168] 2. 연구 설계 및 지속기간
- [1169] 이는 초기 OX40.21 단독요법과 후속 니볼루맙 또는 이필리무맙 조합 요법을 통합한, 진행성 고행 종양을 갖는 대상체에서의 OX40.21의 1/2a상, 개방 표지 연구이다.
- [1170] 연구 섹션 (용량 증량 및 용량 확장)은 연구-발현 안전성, PK, 및 PD 데이터에 기초하여 단계별 접근으로 진행된다. 연구의 제1 섹션은 OX40.21 단독요법 용량 증량 코호트로 시작한다. 제1 3 단독요법 용량 코호트로부터의 임상 데이터는 니볼루맙과 조합된 OX40.21의 용량 증량을 개시하기 위한 토대로서의 역할을 한다. 니볼루맙과 조합된 OX40.21의 제1 코호트로부터의 임상 데이터에 더하여 제1 3 단독요법 용량 코호트로부터의 임상 데이터는 이필리무맙과 조합된 OX40.21의 용량 증량을 개시하기 위한 토대로서의 역할을 한다. 용량 증량 섹션에서 OX40.21의 내약성 및 약리학적 활성 RP2D의 확립 후에, 특정 종양 코호트에서 용량 확장을 개시한다.

- [1171] 3. 용량 증량
- [1172] 파트 1A를 위한 연구 설계의 개략도를 도 42에 제시한다.
- [1173] 연구의 용량 증량 단계는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에서 OX40.21 단독 또는 니볼루맵 또는 이필리무맵과 의 조합의 안전성 및 내약성을 평가한다.
- [1174] OX40.21의 초기 용량 수준은 20 mg이다. 후속 용량을 위한 용량 증량 결정은 BLRM 모델 (OX40.21 단독요법의 경우) 또는 BLRM (-코플라) 모델 (니볼루맵 또는 이필리무맵과 조합된 OX40.21의 경우)을 사용한 DLT를 기초로 한다. DLT 기간은 단독요법 및 조합 요법 용량 증량 파트 둘 다 동안 28일이다. DLT 비율은 DLT 기간 내에 발생하고 어떠한 대안적 원인도 확인할 수 없는 AE의 발생률, 중증도, 및 지속기간에 기초하여 결정된다. 다음 단독요법 코호트에 대한 용량 선택/용량 수준은 모든 치료된 대상체로부터의 모든 이용가능한 PK, PD, 및 임상적 및 실험실 안전성 데이터와 함께 BLRM (-코플라) 권장량을 고려한다. 파트 2A를 위한 OX40.21의 출발 용량 선택은 임상적 및 실험실 안전성 평가, PK/PD 데이터, 및 OX40.21 (파트 1A) 및 니볼루맵 (CA209-003) 둘 다의 단일-작용제 독성 프로파일을 합하는 것에 의한 베이지안 계층적 모델링 프레임워크 내의 모델링 권장량을 포함한, 파트 1A로부터 이용가능한 데이터를 사용하여 결정된다. 파트 3A를 위한 OX40.21의 출발 용량 선택은 임상적 및 실험실 안전성 평가, PK/PD 데이터, 및 OX40.21 (파트 1A) 및 이필리무맵 (CA184-022) 둘 다의 단일-작용제 독성 프로파일을 합하는 것에 의한 베이지안 모델링 프레임워크 내의 모델링 권장량을 포함한, 파트 1A 및 2A로부터 이용가능한 데이터를 사용하여 결정된다. 실제 용량은 BLRM (-코플라)에 따라 변형될 수 있지만, 이전에 시험된 용량의 2배를 초과하지 않는다.
- [1175] 모든 용량 코호트에 대한 용량 증량 동안, 초기 대상체 (감시 대상체)는 그러한 코호트 내의 추가의 대상체가 연구 약물로 치료되기 전 5일 동안 관찰된다.
- [1176] 대략 30명의 대상체가 각각의 용량 증량 파트에 등록된다. 각각의 용량 증량 코호트 내 대상체의 수는 BLRM (-코플라) 권장량에 따라 달라진다. 처음에, 대략 3명의 대상체가 OX40.21 또는 니볼루맵 또는 이필리무맵과 조합된 OX40.21의 출발 용량 수준으로 치료된다. 대략 3명의 평가가능한 대상체의 추가의 코호트는 용량 증량 단계 동안 BLRM (-코플라)에 따라 권장 용량 수준으로 치료된다. 적어도 6명의 DLT-평가가능한 대상체가 MTD로 치료된다.
- [1177] 파트 1A: 등록은 파트 1A, OX40.21 단독요법 용량 증량으로 시작된다. 파트 1A에 대한 OX40.21의 초기 용량은 20 mg이고, 예상되는 후속 용량은 40, 80, 160, 및 320 mg이다. 실제 용량은 BLRM에 따라 변형될 수 있지만, 이전에 시험된 용량의 2배를 초과하지 않는다.
- [1178] 파트 2A: 파트 2A는 단독요법 용량 증량에서 적어도 3 용량 수준이 허용되는 것으로 확인되거나 또는 MTD가 단독요법 용량 증량에서 결정된 후 (파트 1A) 개시되는, 니볼루맵과 OX40.21의 조합 부문이다. 파트 2A에서 OX40.21의 출발 용량은, 조합의 추가의 안전성을 확실하게 하기 위해, 파트 1A에서 허용되는 것으로 입증된 용량의 적어도 1 용량 수준 미만이다. 파트 2A에서 OX40.21에 대한 용량은 파트 1A에서의 최고 허용 용량을 결코 초과하지 않는다. 니볼루맵은 240 mg의 균일 용량으로 투여된다. 각각의 치료 주기는 2주 길이이고, 연구 약물은 각각의 주기의 제1일에 시작하여 2주마다 최대 12주기 동안 투여된다.
- [1179] 파트 3A: 파트 3A는 단독요법 용량 증량에서 적어도 3 용량 수준이 허용되는 것으로 확인되거나 또는 MTD가 단독요법 용량 증량에서 결정되고 (파트 1A), OX40.21과 니볼루맵 용량 증량 파트에서 적어도 1 용량 코호트가 허용되는 것으로 확인된 후에만 개시되는, 이필리무맵과 OX40.21의 조합 부문이다. 파트 3A에서 OX40.21의 출발 용량은, 파트 1A에서 허용되는 것으로 입증된 용량의 적어도 1 용량 수준 미만이다. 치료된 대상체에서 조합 용량의 안전성을 추가로 확실하게 하기 위해, 파트 3A에서 OX40.21에 대한 용량은 파트 1A에서의 최고 허용 용량을 결코 초과하지 않는다. 이필리무맵은 1 mg/kg의 용량으로 투여된다. 각각의 치료 주기는 3주 길이다. OX40.21은 주기 1 제1일에 시작하여, 최대 8주기를 포함하여 3주마다 투여되고, 이필리무맵은 제1일에 시작하여 3주마다 4주기 동안 투여된다. 오직 OX40.21만 마지막 4주기에 투여된다.
- [1180] 용량 확장:
- [1181] 용량 확장 코호트에서의 치료는 MTD/RP2D가 용량 증량 (파트 1A, 2A 및 3A)으로부터 이용가능한 임상적 안전성 (DLT, DLT 기간 후에 발생한 유의한 AE), PK, PD, 및 모델링 데이터의 전체적 평가에 기초하여 결정되었을 때 개시된다. 대략 110명의 대상체가 모든 용량 확장 코호트에서 치료된다.
- [1182] 파트 1B는 파트 1A에서 결정된 MTD/RP2D에서의, 자궁경부암을 갖는 대상체에서의 OX40.21 단독요법 용량 확장

코호트이다. OX40.21의 투여는 각각의 주기의 제1일에 시작되고, 2주마다 최대 12주기 동안 투여된다. 대략 12명의 대상체가 이러한 확장 코호트에서 치료된다.

[1183] 파트 2B는 파트 2A에서 결정된 MTD/RP2D에서의, CRC를 갖는 대상체에서의 조합 요법 (OX40.21과 니볼루맵) 용량 확장 파트이다. 니볼루맵은 240 mg의 균일 용량으로 투여된다. 각각의 치료 주기는 2주 길이이고, 연구 약물은 각각의 주기의 제1일에 시작하여 2주마다 최대 12주기 동안 투여된다. 대략 35명의 대상체가 이러한 확장 코호트에서 치료된다.

[1184] 파트 2C는 파트 2A에서 결정된 MTD/RP2D에서의, BC를 갖는 대상체에서의 조합 요법 (OX40.21과 니볼루맵) 용량 확장 파트이다. 각각의 치료 주기는 2주 길이이고, 연구 약물은 각각의 주기의 제1일에 시작하여 2주마다 최대 12주기 동안 투여된다. 대략 27명의 대상체가 이러한 확장 코호트에서 치료된다.

[1185] 파트 3B는 파트 3A에서 결정된 MTD/RP2D에서의, OC를 갖는 대상체에서의 조합 요법 (OX40.21과 이필리무맵) 용량 확장 파트이다. 각각의 치료 주기는 3주 길이이다. 이필리무맵은 OX40.21과 조합되어 초기 4주기에 투여된다. 이어서 대상체에서, 총 최대 24주 (8주기)의 치료 동안, 최대 추가의 4주기 동안 OX40.21 단독요법이 계속된다. OC를 갖는 대략 35명의 대상체가 이러한 확장 코호트에서 치료된다.

[1186] 연구 기간의 요약:

[1187] 대상체는 연구에서 하기 기재된 바와 같은 최대 5개의 기간을 완료한다: 스크리닝 (최대 28일), 치료 (최대 24주), 안전성 추적 (최소 100일), 반응 추적, 및 생존 장기간 추적 (제1 용량으로부터 최대 대략 2년). 연구 방문 개략도는 도 43에 제시된다.

[1188] 스크리닝 기간:

[1189] 스크리닝 기간은 최대 28일 동안 지속된다. 스크리닝 기간은 대상체의 초기 적격성의 확립 및 사전 동의서의 서명에 의해 시작된다. 대상체는 대화형 응답 기술 (IRT)을 사용하여 등록된다.

[1190] 치료 기간:

[1191] 치료 기간은 최대 24주 투여로 이루어진다. 각각의 치료 주기 후, 대상체를 최대 24주 치료의 다음 주기의 연구 요법으로 치료할 것인지의 결정은 위험/이익 및 종양 평가를 기초로 한다. 종양 평가는 매2-주 (q2w) 투여 요법의 경우에 8주마다, 및 매3-주 (q3w) 투여 요법의 경우에 9주마다 수행된다. 부분 반응 (PR) 및 완전 반응 (CR)의 평가는 초기 평가 후 적어도 4주째에 확인된다. 종양 진행 또는 반응 종점은 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) v1.1을 사용하여 평가된다.

[1192] 주어진 주기의 말미에 안정 질환 (SD), PR 또는 CR의 반응을 갖는 대상체는 다음 치료 주기가 계속된다. 대상체는 일반적으로 하기 중 하나의 최초 발생까지 연구 요법을 계속하는 것이 허용된다: 1) 최대 횟수의 주기의 완료; 2) 진행성 질환; 3) 치료로부터 어떠한 추가의 이익의 가능성이 없음을 시사하는 임상 악화; 4) 요법에 대한 불내성; 또는 5) 연구 요법의 중단에 대한 기준 충족.

[1193] 안전성 추적:

[1194] 연구 요법이 완료되면, 대상체는 안전성 추적 기간에 진입한다. 치료 종료 (EOT) 방문 후, 대상체는 요법의 마지막 용량 후 적어도 100일 동안 임의의 새로운 유해 사건 (AE)에 대해 평가된다. 추적 방문은 마지막 용량 또는 중단일 후 제30일, 제60일 및 제100일에 이루어진다. 대상체 (연구 참여에 대한 동의를 철회한 자 제외)는 그들이 새로운 항암 요법을 시작하는지 여부에 관계없이 3회의 임상적 안전성 추적 방문을 완료한다.

[1195] 생존 추적:

[1196] 안전성 추적 기간의 완료 후에, 대상체는 생존 추적 기간에 진입한다. 대상체는 사망, 추적 소실, 동의 철회, 또는 연구의 종결 중 먼저 일어나는 것까지 대략 3개월 (12주)마다 추적된다. 이러한 단계의 지속기간은 연구 약물의 제1 용량 후 최대 2년이다.

[1197] 반응 추적:

[1198] 안전성 추적 기간의 완료 후에, EOT 방문에서 SD, PR 또는 CR이 진행 중인 모든 대상체는 반응 추적 기간에 진입하고, 이는 생존 추적 기간과 동시에 이루어진다. 이들 대상체에서, 반응 추적 기간 동안 또는 질환 진행 또는 연구 동의를 철회까지 3개월 (12주)마다 방사선학적 및 임상적 종양 평가가 계속된다. 임상 이익이 진행 중인 대상체에 대한 방사선학적 종양 평가는 대상체가 연구의 생존 단계를 완료한 후 계속 수집된다. 연구 요법

의 초기 과정 후 질환 진행을 갖는 대상체는 EOT 방문 이후 반응에 대해 평가되지 않고, 필요한 경우에 다른 중앙 지정 요법을 제공받는 것이 허용된다.

- [1199] 연구의 지속기간:
- [1200] 임의의 개별 대상체에 대한 연구 시간의 총 지속기간은 대략 2년이다. 연구는 마지막 대상체가 그의 마지막 연구 방문을 완료한 때 종료되고, 이는 연구 시작 후 대략 4년이다.
- [1201] 대상체의 수:
- [1202] 대략 225명의 대상체가 등록될 것이고, 대략 200명의 대상체가 연구에서 치료를 받을 것이다.
- [1203] 연구 집단:
- [1204] 대상체는 적어도 18세이고, 진행성인 (전이성, 재발성, 불응성 및/또는 절제불가능한) 악성종양의 조직학적 또는 세포학적 확인을 갖고, RECIST v1.1에 따라 측정가능한 질환을 갖는다.
- [1205] 용량 증량 및 정지 규칙
- [1206] 파트 1A, 2A, 및 3A에서, DLT 정보가 대상체의 각각의 코호트에 대해 이용가능하게 된 후 BLRM 및 BLRM (-코풀라) 모델이 용량 증량 권장에 사용된다. 다음 코호트에 대한 OX40.21 용량 선택/용량 수준은 임상적 권장 및 모든 치료된 대상체로부터의 모든 이용가능한 PK, PD, 및 임상적 및 실험실 안전성 데이터와 함께 BLRM (-코풀라) 권장을 고려한다.
- [1207] 용량-제한 독성
- [1208] 용량 증량을 가이드하기 위해, DLT는 어떠한 분명한 대안적 원인이 확인되지 않는 AE의 발생률, 강도, 및 지속 기간에 기초하여 규정된다. DLT 기간은 연구 약물(들)의 개시 28일이다. 대상체 관리를 위해, DLT 기준을 충족시키는 AE는, 그것이 발생한 주기에 관계없이, 연구 약물의 중단으로 이어진다. DLT 이외의 이유로 인해 DLT 평가 구간 동안 연구를 철회한 대상체는 동일한 용량 수준에서의 새로운 대상체로 대체될 수 있다. DLT 평가 기간 동안 DLT(들)의 발생률은 용량 증량 결정 및 MTD를 규정하기 위해 사용된다. DLT 기간 후에 발생한 AE는, 그것이 어떠한 분명한 대안적 원인도 갖지 않고 질환 진행과 관련되지 않은 것으로 결정된 경우에, MTD를 규정할 목적으로 고려된다. DLT를 겪은 대상체는 연구 약물로 재치료되지 않고, 연구의 안전성 추적 기간에 진입한다. AE는 국립 암 연구소 (NCI) 유해 사건에 대한 통상 용어 기준 (CTCAE) v4.03에 따라 등급화된다.
- [1209] 비-혈액 DLT
- [1210] A. 간 DLT
- [1211]
 - AST, ALT, 또는 총 빌리루빈 중 임의의 것의 $\geq$ 등급 3 평가
- [1212]
 - AST, ALT, 또는 총 빌리루빈
- [1213]
 - 중후성 간염증 (예를 들어, 우상복부 압통, 황달, 소양증)과 함께, 등급 2 AST 또는 ALT
- [1214]
 - 담즙정체 (상승된 혈청 알칼리성 포스파타제 [ALP])의 초기 발견 (예를 들어, 잠재적 약물-유발된 간 손상 또는 pDILI의 하이 법칙(Hy's law) 또는 FDA 정의와 일치하는 발견)없이, AST 또는 ALT $> 3 \times$ ULN 및 이와 함께 총 빌리루빈 $> 2 \times$ ULN
- [1215] B. 비-간 DLT
- [1216]
 - 등급 2 이상의 포도막염, 상공막염 또는 홍채염
- [1217]
 - 국소 요법에 반응하지 않고 2주 내에 등급 1 중증도로 개선되지 않는, 또는 전신 치료를 필요로 하는 임의의 다른 등급 2 눈 통증 또는 흐린 시각
- [1218]
 - 등급 3 이상의 폐장염, 기관지염, 신경계 독성, 과민 반응 또는 주입 반응
- [1219]
 - 임의의 등급 3 이상의 비-피부, 비-간 독성은 하기 특정 예외를 갖는 DLT로 간주될 것이다:

- [1220] • 연관된 임상적 유해 경험에 의해 악화되지 않고, 72시간 미만으로 지속되고, 자발적으로 해소되거나 통상적인 의학적 개입에 반응하는 등급 3 또는 등급 4 전해질 이상
- [1221] • 72시간 미만으로 지속되고, 자발적으로 해소되거나 통상적인 의학적 개입에 반응하는 등급 3 오심, 구토 또는 설사
- [1222] • 체장염의 임상적 또는 방사선학적 증거와 연관되지 않은 아밀라제 또는 리파제의 등급 3 또는 4 상승
- [1223] • 혈류역학적 손상 (예를 들어, 저혈압, 손상된 종말-기관 관류의 임상적 또는 실험실 증거)과 연관되지 않은 단리된 등급 3 열
- [1224] • 호르몬 대체에 의해 잘 제어되는 등급 3 내분비병증
- [1225] • 등급 3 종양 플레어 (공지되거나 의심되는 종양의 부위에 국제화된 통증, 자극 또는 발진으로 정의됨)
- [1226] • 7일 미만 동안의 등급 3 피로
- [1227] • 6시간 미만 내에 등급 1로 돌아가는 3등급 주입 반응
- [1228] 피부 DLT
- [1229] • 등급 4 발진
- [1230] • 1- 내지 2-주 주입 지연 후 어떠한 개선 (즉, $\leq$ 등급 1로의 해소)도 없는 경우의 등급 3 발진. 등급 3 피부 AE를 겪지 않은 대상체는 등급 2 피부 독성의 존재 하에 치료를 재개할 수 있다.
- [1231] 혈액 DLT
- [1232] • 등급 4 호중구감소증 $\geq$ 지속기간내 5일
- [1233] • 등급 4 혈소판감소증, 또는 임상적으로 유의한 출혈, 또는 혈소판 수혈에 대한 임의의 필요와 함께 등급 3 혈소판감소증
- [1234] • 기저 질환에 의해 설명되지 않는 등급 4 빈혈
- [1235] • 등급 4 열성 호중구감소증
- [1236] • > 48 시간 지속되는 등급 3 열성 호중구감소증
- [1237] • 등급 ≥ 3 용혈 (즉, 수혈 또는 의학적 개입 예컨대 스테로이드를 필요로 함)
- [1238] 24주를 넘은 추가의 주기에 의한 치료
- [1239] 연구 약물 중단에 대한 기준이 조기에 충족되지 않으면 대상체는 24주 동안 치료된다. 질환 제어가 진행 중인 (CR, PR 또는 SD) 대략 24주의 치료를 완료한 대상체는, 위험/이익 평가가 연구 요법의 계속적 투여를 지지하면, 초기 24주를 넘어 단독요법 (파트 1) 및 조합 요법 (파트 2 및 3)에서의 추가의 24주 연구 요법에 대해 적격이다. 추가의 24주 연구 요법이 완료되면, 대상체는 안전성 추적 기간에 진입한다.
- [1240] 진행 이후의 치료
- [1241] 진행 이후의 치료는 초기 RECIST v1.1-정의된 진행성 질환을 갖는 선택 대상체에서, 이익/위험 평가가 연구 요법의 계속적 투여를 지지하는 것으로 결정된 후에 (예를 들어, 대상체가 계속해서 임상 이익을 경험하고, 치료를 허용하고, 다른 기준을 충족시킴) 허용된다.
- [1242] 재치료
- [1243] 재치료는 확인된 질환 진행이 반응 추적 기간 동안 발생한 경우에 허용된다. 어떠한 유의한 독성 없이 질환 제어가 진행 중인 (CR, PR 또는 SD), 반응 추적 기간에 진입한 대략 24주의 요법 (또는 적절한 경우에 추가의 치료 주기)을 완료한 대상체가 재치료에 적격이다. 이러한 대상체는 위험/이익 비가 추가의 연구 요법의 투여를

지지하고 대상체가 연구 요법에 의한 치료에 대한 적격성 기준을 계속해서 충족시키는지 여부를 평가 및 결정한 후에, 사례별로 재치료에 적격이다. 재치료에 대한 기준을 충족시키는 대상체는, 용량 및 스케줄이 이후에 MTD를 초과하는 것으로 발견되지 않는 한, 원래 할당된 단독요법 또는 조합 요법 (예를 들어, 처음 24주 동안 투여된 것과 동일한 용량 및 용량 스케줄)으로 치료되고, MTD를 초과하는 경우에 대상체는 내약성/안전한 것으로 여겨지는 다음으로 보다 낮은 용량으로 치료된다.

- [1244] 포함 기준
- [1245] 1) 서명한 서면 사전 동의
- [1246] a) 대상체는 SOC의 일부로 간주되지 않는 임의의 연구-관련 절차의 수행 전에 사전 동의서에 서명하여야 한다.
- [1247] b) 종양 생검 샘플에 대한 동의 (필수적 치료전 및 치료중 생검은 용량 확장 코호트, 및 임의의 이전에 완료된 용량 증량 코호트에 부가된 추가의 대상체 및 임의적인 용량 증량 코호트에 대해 요구됨)
- [1248] 2) 표적 집단
- [1249] 대상체는 적어도 18세이고, 진행성인 (전이성, 재발성, 불응성 및/또는 절제불가능한) 악성종양의 조직학적 또는 세포학적 확인을 갖고, RECIST v1.1에 따라 측정가능한 질환을 가져야 한다.
- [1250] A. 용량 증량:
- [1251] 대상체는 진행성 또는 전이성 세팅에서 적어도 1종의 표준 치료 요법 (이러한 요법이 존재하는 경우)을 받은 다음, 진행하거나 또는 그에 대해 불응성 또는 불내성이어야 한다. 임의의 표준 요법에 부적격한 대상체는 그의 부적격이 의료 기록에 기록될 것을 단서로 등록이 허용된다. 하기 종양 조직학은, 활성 질환의 유일한 부위로 서 원발성 중추 신경계 (CNS) 종양 또는 CNS 전이를 갖는 대상체를 제외하고 허용된다.
- [1252] (i) 흑색종: BRAF 돌연변이 상태는 공지된 경우에 기록되어야 한다.
- [1253] (ii) NSCLC: EGFR, ALK, KRAS, 및 ROS1 돌연변이 상태는 공지된 경우에 기록되어야 한다
- [1254] (iii) 두경부암은 편평 세포 암종으로 제한된다. HPV 상태는 공지된 경우에 기록되어야 한다.
- [1255] (iv) 비뇨생식관의 이행 세포 암종
- [1256] (v) 신세포 암종
- [1257] (vi) 췌장 선암종
- [1258] (vii) CRC: MSI, KRAS, 및 BRAF 상태는 공지된 경우에 기록되어야 한다.
- [1259] (viii) 자궁경부암: HPV 상태는 공지된 경우에 기록되어야 한다.
- [1260] (ix) 삼중 음성 유방암 HER2, ER 및 PR 상태는 기록되어야 한다.
- [1261] (x) 자궁내막의 선암종
- [1262] (xi) 난소암
- [1263] (xii) 전립선 선암종
- [1264] (xiii) 오직 간세포성암-차일드 퍼 A
- [1265] (xiv) 소세포 폐암
- [1266] (xv) 위 및 위 식도 접합부 암: HER2 상태는 공지된 경우에 기록되어야 한다.
- [1267] B. 용량 확장: 파트 1B, 2B, 2C 및 3B
- [1268] 하기 종양 유형이 허용될 것이다:
- [1269] (a) 자궁경부암 - 파트 1B
- [1270] (i) 질환 진행이 기록된 절제불가능, 전이성, 또는 재발성인 조직학적으로 확인된 자궁경부암
- [1271] (ii) 종양 HPV 상태는 공지된 경우에 기록한다. 미공지의 경우, 대상체는 그가 제출한 보관된 종양 조직 샘플 (블록 또는 비염색된 슬라이드)이 시험될 수 있다는 것을 동의해야 한다.

- [1272] (iii) 이전 요법 요건:
- [1273] 1. 전이성 및/또는 절제불가능한 질환의 경우에, 적어도 1종의 표준 전신 요법을 받은 다음, 진행하거나 또는 그에 대해 불내성 또는 불응성이어야 한다 (예를 들어, 파클리탁셀/시스플라틴, 파클리탁셀/시스플라틴/베바시주맵). 1차 방사선과 함께 투여된 공동 화학요법, 및 방사선 요법의 완료 후 주어지는 보조 화학요법은 전신 화학치료 요법으로 카운팅되지 않는다.
- [1274] (b) 결장직장암 - 파트 2B
- [1275] (i) 질환 진행이 기록된 전이성 또는 재발성인 조직학적으로 확인된 CRC
- [1276] (ii) MSI, MMR, KRAS, 및 BRAF 상태는 공지된 경우에 기록한다. 미공지의 경우, 대상체는 그가 제출한 보관된 종양 조직 샘플 (블록 또는 비염색된 슬라이드)이 시험될 수 있다는 것을 동의해야 한다.
- [1277] (iii) 이전 요법 요건:
- [1278] 대상체는 전이성 및/또는 절제불가능한 질환의 경우에, 적어도 1종의 표준 전신 요법을 받은 다음, 진행하거나 또는 그에 대해 불내성 또는 불응성이어야 한다 (또는 보조 요법 6개월 내에 진행하여야 함).
- [1279] (c) 방광암 - 파트 2C
- [1280] (i) 진행성 또는 불응성 질환인, 신우, 요관, 방광 또는 요도의 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 요로 상피 암종 (요로상피 암종과 다른 하위유형의 요소의 혼합 조직학 포함)
- [1281] (ii) 이전 요법 요건:
- [1282] 대상체는 전이성 (IV기) 또는 국부 진행성 절제불가능한 질환의 치료를 위한 적어도 1종의 표준 전신 요법 (예를 들어, 백금 기반 화학요법)을 받은 다음, 진행하거나 또는 그에 대해 불내성 또는 불응성이어야 한다.
- [1283] (d) 난소 - 파트 3B
- [1284] (i) 질환 진행이 기록된 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 난소 암종 (상피 OC, 원발성 복막, 또는 난관 암종 포함)
- [1285] (ii) 배선 BRCA 돌연변이 상태는 공지된 경우에 기록한다. 미공지의 경우, 대상체는 그가 제출한 보관된 종양 조직 샘플 (블록 또는 비염색된 슬라이드)이 시험될 수 있다는 것을 동의해야 한다.
- [1286] (iii) 이전 요법 요건:
- [1287] 대상체는 전이성 및/또는 절제불가능한 질환을 위한 적어도 1종의 표준 전신 요법 (예를 들어, 백금-기반 화학요법)을 받은 다음, 진행하거나 또는 그에 대해 불내성 또는 불응성이어야 한다.
- [1288] 3) ≤ 1 의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태.
- [1289] 4) 반응 평가를 위해 RECIST v1.1에 의해 정의된 바와 같은 측정가능한 질환을 갖는 적어도 1개의 병변의 존재. 측정가능한 질환의 유일한 부위로서 이전에 방사선조사된 필드에서 병변을 갖는 대상체는, 병변(들)이 분명한 진행을 입증하였고 정확하게 측정될 수 있다는 것을 단서로, 등록이 허용된다.
- [1290] 5) 새로운 종양 생검을 필요로 하는 대상체의 경우에, 반응 평가를 위해 필요한 최소한 하나의 RECIST v1.1 측정가능한 병변에 더하여, 대상체는 치료전 및 치료중 생검을 위해 접근가능한 적어도 하나의 병변을 가져야 한다. 이러한 병변은 방사선학적 반응에 대해 평가되는 인덱스 병변(들)과 별개일 필요가 있다.
- [1291] 6) 체크포인트 경로 억제를 특이적으로 표적화하는 임의의 작용제 (예컨대 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2, 항-LAG-3 및 항-CTLA-4 항체)에 의한 요법에 이전에 노출된 대상체는 마지막 치료로부터 4주를 초과한 임의의 시점의 휴약 기간 후에 허용된다.
- [1292] 주: (i) 이전 등급 1 내지 2 체크포인트 요법-관련 면역-매개 AE를 경험한 대상체는, 내분비병증이 보충에 의해 치료되는 것을 제외하고, 모든 관련 임상적 증상, 신체 검사상 비정상적 발견, 및/또는 연관 실험실 이상의 해소에 의해 기록된 바와 같이 연구 진입 시점에 이들 사건으로부터의 회복이 확인되어야 한다. 적용가능한 경우에, 이들 대상체는 또한 연구 요법에 의한 치료 개시의 최소 14일 전까지 이들 AE의 치료를 위한 스테로이드 점감을 완료하여야 한다. (ii) 이전 $\geq$ 등급 3 체크포인트 요법-관련 면역 AE를 갖는 대상체의 적격성은 메디컬 모니터(Medical Monitor)와의 논의 후에 사례별로 고려될 것이다 (예를 들어, 체장염의 임상적 또는 방사선학적

특색 없이 무증상 단리된 등급 3 리파제 상승은 등록이 허용됨).

- [1293] 7) 항-OX40 항체, 항-CD137, 항-GITR 항체, 및 항-CD27을 제외하고, T-세포 공동-자극 경로를 특이적으로 표적화하는 임의의 작용제에 의한 이전 요법을 받은 대상체는 마지막 치료로부터 4주를 초과한 임의의 시점의 휴약 기간 후에 허용된다.
- [1294] 8) 이전 완화적 방사선요법은 연구 약물의 제1 용량의 적어도 2주 전에 완료되어야 한다. 연구 약물의 제1 용량의 4주 내에 완화적 방사선요법을 필요로 할 수 있는 기준선의 증후성 종양 병변을 갖는 대상체는 등록 전에 완화적 방사선요법을 받을 것이 강력하게 권장된다.
- [1295] 9) 용량 증량 및 확장 코호트에 등록된 대상체는 상관 연구의 수행을 위해, 블록 또는 최소한 15개의 비염색된 슬라이드 (바람직하게는 25개의 슬라이드)의, 기존 포르말린-고정, 파라핀-포매 (FFPE) 종양 조직의 획득에 동의하여야 한다. 보관된 샘플이 이용가능하지 않은 경우에, 대상체는 치료전 종양 생검에 동의하여야 한다. 보관된 종양 샘플을 제공할 수 없고 치료전 종양 생검에 동의하지 않거나 접근가능한 병변을 갖지 않는 대상체는 적격이 아니다. (그러나, 치료전 생검이 불충분한 조직 양 또는 질을 생성하는 대상체는 이러한 기준 단독으로는 부적격이 아닐 것이다). 임의의 이전에 완료된 용량 증량 코호트에 추가된 임의의 추가의 대상체의 경우에, 필수적 치료전 및 치료중 생검이 요구된다.
- [1296] 10) 용량 확장에 등록되거나 또는 임의의 이전에 완료된 용량 증량 코호트에 추가된 대상체는, 허용되는 임상적 위험에서 필수적 치료전 및 치료중 생검을 거칠 것이 요구된다. (a) 고형 종양 조직 시편은 코어 바늘, 절제, 또는 절개 생검이어야 한다. 미세 바늘 생검, 시토스핀에 의한 흉막 삼출의 배액, 또는 편지 생검은 바이오마커 채검토에 충분한 것으로 간주되지 않는다. 연부 조직 성분 또는 탈석회화된 골 종양 샘플을 갖지 않는 골 병변의 생검은 또한 허용되지 않는다. (b) 생검 병변은 방사선학적 반응에 대해 평가된 인덱스 병변(들)과 별개이어야 한다.
- [1297] 11) 하기 정의된 바와 같은 대상체를 위한 충분한 기관 기능:
- [1298] (a) 호중구 $\geq 1500/\mu\text{L}$ (제1 연구 약물 투여 4주 내 임의의 성장 인자에서 안정적)
- [1299] (b) 혈소판 $\geq 80 \times 103/\mu\text{L}$ (이러한 수준을 달성하기 위한 수혈은 제1 연구 약물 투여 2주 내에 허용되지 않음)
- [1300] (c) 헤모글로빈 $\geq 8 \text{ g/dL}$ (이러한 수준을 달성하기 위한 수혈은 제1 연구 약물 투여 2주 내에 허용되지 않음)
- [1301] (d) ALT 및 AST $\leq 3 \times$ 정상 상한치 (ULN)
- [1302] (e) 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN (정상 직접 빌리루빈을 가져야 하는 길버트 증후군을 갖는 대상체 제외)
- [1303] (f) 정상 갑상선 기능 또는 조사자 평가에 따른 호르몬 보충에 안정적
- [1304] (g) 알부민 $\geq 2 \text{ mg/dl}$
- [1305] (h) 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ ULN 또는 크레아티닌 클리어런스 (CrCl) $\geq 40 \text{ ml/분}$
- [1306] (하기 콕크로프트-가울트 식을 사용하여 측정됨):
- [1307] 여성 $\text{CrCl} = (140 - \text{연령 (세)}) \times \text{체중 (kg)} \times 0.85$
- [1308] $72 \times \text{혈청 크레아티닌 (mg/dL)}$
- [1309] 남성 $\text{CrCl} = (140 - \text{연령 (세)}) \times \text{체중 (kg)} \times 1.00$
- [1310] $72 \times \text{혈청 크레아티닌 (mg/dL)}$
- [1311] 12) 치료, PK 및 PD 샘플 수집, 및 요구되는 연구 추적을 준수하는 능력.
- [1312] 연령 및 생식 상태
- [1313] a) 남성 및 여성, 사전 동의 시점에 연령 ≥ 18 세.
- [1314] b) 가임 여성 (WOCBP)은 연구 약물의 시작 전 24시간 내에 음성 혈청 또는 소변 임신 검사를 가져야 한다 (인간 융모성 고나도트로핀 [hCG]의 최소 감수성 25 IU/L 또는 등가의 단위)
- [1315] c) 여성은 모유수유 중이지 않아야 한다.
- [1316] d) WOCBP는 연구 약물 OX40.21 플러스 연구 약물의 5 반감기 플러스 30일의 치료 지속기간 동안 피임 방법(들)

에 대한 지침을 따르는 것에 동의하여야 한다. 이러한 지속기간은 파트 1 및 3 대상체의 경우에 12주 (50일 플러스 30일) 또는 파트 2 대상체의 경우에 23주 (130일 플러스 30일 [배란 주기 기간]), 치료 완료 후 총 최대 160일이어야 한다.

- [1317] e) WOCBP와 성적으로 활성인 남성은 연구 약물 OX40.21 플러스 연구 약물의 5 반감기 플러스 90일의 치료 지속 기간 동안 피임 방법(들)에 대한 지침을 따르는 것에 동의하여야 한다. 지속기간은 파트 1 및 3 대상체의 경우에 20주 (50일 플러스 90일) 또는 파트 2 대상체의 경우에 31주 (130일 완료)이어야 한다. 또한, 남성 대상체는 이 시기 동안 정자 기증을 자제할 의향이 있어야 한다.
- [1318] f) 무정자증 남성은 피임제 요건이 면제된다. 계속적으로 이성간 성적 활동을 갖지 않는 WOCBP도 또한 피임제 요건이 면제되지만, 여전히 임신 검사는 받는다.
- [1319] 배제 기준
- [1320] 1) 표적 질환 예외
- [1321] a) 공지되거나 의심되는 CNS 전이 또는 비치료된 CNS 전이, 또는 질환의 유일한 부위로서 CNS를 갖는 대상체는 배제된다. 그러나, 제어되는 뇌 전이를 갖는 대상체는 등록이 허용된다. 제어되는 뇌 전이는 방사선 및/또는 외과적 치료 후 적어도 4주 (또는 어떠한 개입도 임상적으로 지시되지 않는 경우에 4주의 관찰) 동안 어떠한 방사선촬영상 진행이 없고, 적어도 2주 동안 스테로이드를 사용하지 않고, 어떠한 신규한 또는 진행성 신경계 징후 및 증상이 없는 것으로 정의된다.
- [1322] b) 암종 수막염을 갖는 대상체
- [1323] c) 난소암의 경우:
 - [1324] i) 이전 6개월 내 장 폐쇄의 병력 또는 텐크오프(Tenckhoff) 카테터를 갖는 난소암 대상체는 제외된다.
 - [1325] ii) 최대 4종의 이전 항암 치료가 허용된다 (즉, 화학요법, 방사선요법, 호르몬, 또는 면역요법). 휴약기 후 동일한 요법을 재시작하는 것은 하나의 요법으로 간주될 수 있지만; 그 사이에 임의의 다른 요법이 사용된 경우에, 2개의 요법으로서 카운팅될 것이다.
- [1326] 2) 병력 및 동시 질환
- [1327] a) 연구 진입 전 2년 미만 내에 진단된, 본 연구에의 등록에 사용된 것과 상이한, 이전 악성종양을 갖는 대상체는 배제된다 (비-흑색종 피부암 및 상피내 암, 예컨대 방광, 결장, 자궁경부/이형성증, 흑색종 또는 유방암 제외). 또한, 낮은 재발 위험을 제시하는 것으로 간주되는, 기간 동안 어떠한 질환의 증거 없이 치유 의도를 갖는 요법을 제공받은, 2년을 초과하여 그 전에 진단된 다른 제2 악성종양을 갖는 대상체는 적격이다.
- [1328] b) 공동 개입을 필요로 하는 다른 활성 악성종양
- [1329] c) 이전 기관 동종이식편
- [1330] d) 이전 치료:
 - [1331] i) 이전 항암 치료는 허용된다 (즉, 화학요법, 방사선요법, 호르몬 또는 면역요법)
 - [1332] ii) 이전 항암 요법 및/또는 수술과 관련된 독성 (탈모증 제외)은 해소되거나, 기준선 또는 등급 1로 복귀되거나, 또는 비가역적인 것으로 여겨져야 한다.
 - [1333] iii) 세포독성제의 경우에 이전 항암 요법의 마지막 용량과 연구 요법의 개시 사이에 적어도 4주가 경과되어야 한다.
 - [1334] iv) 비-세포독성제의 경우에 이전 항암 요법의 마지막 용량 및 연구 요법의 개시로부터 적어도 4주 또는 5 반감기 (어느 것이든 더 짧은 것)가 경과되어야 한다.
- [1335] e) 항-OX40 항체에 의한 이전 요법
- [1336] f) 활성인, 공지된, 또는 의심되는 자가면역 질환을 갖는 대상체는 배제된다. 백반증, 제1형 당뇨병, 오직 호르몬 대체만을 필요로 하는 자가면역 상태로 인한 잔류 갑상선기능저하증을 갖는 대상체, 그레이브스병의 병력을 갖는 정상갑상선 대상체 (자가면역 갑상선 장애가 의심되는 대상체는 연구 약물의 제1 용량 전에 티로글로불린 및 갑상선 퍼옥시다제 항체 및 갑상선 자극 이뮤노글로불린에 대해 음성이어야 함), 전신 치료를 필요로 하

지 않는 건선, 또는 외부 촉발자의 부재 하에 재발이 예상되지 않는 상태를 갖는 대상체는 등록이 허용된다. 잘 제어되는 천식 및/또는 경도의 알레르기성 비염 (계절성 알레르기)을 갖는 대상체는 적격이다.

- [1337] g) 표준 대응책 (예를 들어, 부신 발증 후 호르몬 대체)에 의해 재발할 가능성이 없는 것을 제외하고, 이전 면역 요법 (예를 들어, 항-CTLA-4 또는 항-PD-1/PD-L1 치료, 또는 T-세포 공동-자극 또는 면역 체크포인트 경로를 특이적으로 표적화하는 임의의 다른 항체 또는 약물)과 관련된 생명을 위협하는 독성의 병력을 갖는 대상체
- [1338] h) 증후성이거나 또는 예상되는 약물-관련 폐 독성의 검출 또는 관리를 방해할 수 있는 간질성 폐 질환을 갖는 대상체
- [1339] i) 프레드니손 또는 등가물의 10 mg/일 초과 용량으로의 반복적 스테로이드 버스트 또는 만성 스테로이드를 필요로 하는 만성 폐쇄성 폐 질환
- [1340] j) 활성 자가면역 질환의 부재 하에서의 > 10 mg 일일 프레드니손 당량의 부신 대체 스테로이드 용량을 제외하고, 연구 약물 투여의 14일 내에 코르티코스테로이드 (> 10 mg 일일 프레드니손 당량) 또는 다른 면역억제 의약에 의한 전신 치료를 필요로 하는 상태를 갖는 대상체. 주: 연구 약물 개시 전 최대 7일의 짧은 과정의 스테로이드에 의한 치료 (< 5일)는 허용된다.
- [1341] k) 하기 중 임의의 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 비제어 또는 유의한 심혈관 질환:
 - [1342] i) 지난 6개월 내 심근경색 또는 졸중/일과성 허혈 발작
 - [1343] ii) 지난 3개월 내 비제어 협심증
 - [1344] iii) 임상적으로 유의한 부정맥의 임의의 병력 (예컨대 심실성 빈맥, 심실 세동 또는 토르사드 드 포인트)
 - [1345] iv) 다른 임상적으로 유의한 심장 질환의 병력 (예를 들어, 심근병증, 뉴욕 심장 학회 기능적 분류 III-IV에 의한 울혈성 심부전, 심막염, 유의한 심막 삼출)
 - [1346] v) 매일 보충 산소 요법에 대한 심혈관 질환-관련 요건
 - [1347] vi) 프리테리시아 식 (QTcF) 연장을 사용한 심박수에 대해 보정된 QT 간격 >480 msec
- [1348] l) 하기에 의해 입증된 바와 같은 임의의 만성 간염의 병력:
 - [1349] i) B형 간염 표면 항원에 대한 양성 검사
 - [1350] ii) 정성적 C형 간염 바이러스 로드에 대한 양성 검사 (PCR에 의함)
 주: 양성 C형 간염 항체 및 PCR에 의한 음성 정량적 C형 간염을 갖는 대상체는 적격이다. 해소된 A형 간염 바이러스 감염의 병력은 배제 기준이 아니다. 감염을 배제하기 위한 임상시험 가이드라인에 따른 추가의 시험 또는 대체 시험은 허용된다.
- [1352] m) 연구 약물 요법의 개시 ≤ 7일 전 전신 항박테리아, 항바이러스 또는 항진균 요법을 필요로 하는 활성 감염의 증거 (연구 진입을 위해 요구되는 기저 중앙 유형과 연관된 것으로 추정되는 바이러스 감염되는 적용되지 않음)
- [1353] n) HIV 또는 공지된 후천성 면역결핍 증후군에 대한 양성 검사의 공지된 병력.
- [1354] o) 최근에 양성으로 전환된 PPD를 포함한, 활성 또는 잠재성 결핵 감염의 증거 또는 병력; 감염성 침윤의 증거를 갖는 흉부 X선; 최근 열/오한 패턴에서의 설명되지 않는 변화.
- [1355] p) 연구 약물 투여의 4주 내의 임의의 대수술. 대상체는 연구 약물의 제1 용량 적어도 14일 전에 대수술 또는 유의한 외상성 손상의 영향으로부터 회복되어야 한다.
- [1356] q) 연구 약물 전 4주 내에 감염성 질환의 예방을 위한 살아있는 바이러스를 함유하는 비-중양학 백신의 사용. 불활성화된 계절성 인플루엔자 백신, 예를 들어 플루존(Fluzone)®의 사용은 허용된다.
- [1357] r) 연구 약물의 제1 용량 전 2주 내에 pRBC 또는 혈소판 수혈의 사용.
- [1358] s) 연구 약물의 투여가 대상체에게 위협할 수 있거나 또는 대상체가 연구를 준수하거나 연구를 견디는 능력에 유해한 영향을 미칠 수 있는 공지된 또는 근본적인 의학적 또는 정신과적 상태 및/또는 사회적 이유.
- [1359] 3) 알레르기 및 유해 약물 반응

- [1360] a) 니볼루맵 또는 이필리무맵에 대한 알레르기의 병력 (각각 파트 2 및 3에서만)
- [1361] b) 이전 항암 면역 조정 요법 (예를 들어, 체크포인트 억제제, T-세포 공동-자극 항체)에 대한 임의의 유의한 약물 알레르기 (예컨대 아나필락시스 또는 간독성)의 병력
- [1362] 연구 평가:
- [1363] 신체 검사, 활력 징후 측정, 12-리드 심전도 (ECG) 및 임상 실험실 평가를 투여 간격 전반에 걸쳐 선택된 시간에 수행한다. 대상체를 연구 전반에 걸쳐 AE에 대해 면밀히 모니터링한다.
- [1364] • 안전성 평가: AE는 연구 동안 및 마지막 치료 후 100일 동안 평가된다. AE는 NCI CTCAE v4.03에 따라 평가된다. 대상체는 모든 치료-관련 AE가 기준선으로 회복되거나 또는 비가역적인 것으로 여겨질 때까지 추적된다.
- [1365] • 효능 평가: 적절한 것으로서 CT 및/또는 MRI에 의한 질환 평가를 기준선에서, 및 q2w 투여 요법 동안 8주 ($\pm$ 1주)마다 및 q3w 투여 요법 동안 9주 ($\pm$ 1주)마다, 이어서 치료의 중단 또는 연구로부터의 철회 시까지 치료 및 반응 추적 단계 동안 12주마다 수행한다. 다른 시점에서의 종양 평가는 종양 진행에 대한 우려가 있는 경우에 수행된다. 종양 반응의 평가는 악성 종양을 갖는 대상체에 대해 RECIST v1.1에 따라 이루어진다.
- [1366] • 약동학적 및 면역원성 평가: OX40.21을 단독으로 또는 니볼루맵 또는 이필리무맵과 조합하여 제공받은 대상체에 대해 PK 및 면역원성 평가를 위한 샘플을 수집하였다. OX40.21의 PK는 비-구획 분석 (NCA) 방법에 의해 특징화된다. 면역원성 샘플은 검증된 면역검정에 의해 항-OX40.21 항체 및/또는 항-니볼루맵 항체 및/또는 항-이필리무맵 항체에 대해 분석된다.
- [1367] • 탐색적 바이오마커 평가: 용량 및 PK와 관련하여 OX40.21에 대한 임상 반응에 대한 잠재적 예측 마커를 연구하기 위해, 모든 대상체로부터 바이오마커 시험을 위한 3종의 유형의 시편을 수득한다: (i) 전혈, (ii) 혈청/혈장, 및 (iii) 종양 조직.
- [1368] 통계적 고려사항
- [1369] 샘플 크기 결정
- [1370] 용량 증량:
- [1371] 1상 용량 증량 시험으로서, 각각의 용량 증량 코호트에 대한 샘플 크기는 관찰된 독성 및 이후의 추론에 의존한다. 각각의 용량 증량 파트 (OX40.21 단독요법 [파트 1A], 니볼루맵과 조합된 OX40.21 [파트 2A], 및 이필리무맵과 조합된 OX40.21 [파트 3A]) 동안 파트 1A, 2A, 및 3A에서의 조합된 총 약 90명의 대상체에 대해 대략 30명의 대상체를 치료한다. 처음에, 대략 3명의 대상체를 OX40.21, 또는 니볼루맵 또는 이필리무맵과 조합된 OX40.21의 출발 용량 수준에서 치료한다. 대략 3명의 평가가능한 대상체의 추가의 코호트를 용량 증량 단계 동안 BLRM (-코플라) 권장에 따라 권장 용량 수준에서 치료한다. 적어도 6명의 DLT-평가가능한 대상체를 MTD에서 치료한다.
- [1372] 용량 확장:
- [1373] 일반적 용어에서, 확장 단계 크기결정은 목표 반응률 (목표 전체 반응률) 및 표준 관리를 초과한 이러한 임상 반응에 대한 신호를 확인하는 능력 (과거 전체 반응률)에 기초한다.
- [1374] 대략 12명의 대상체를 파트 1B 용량 확장 코호트에서 치료한다. 대략 35명의 대상체를 파트 2B 용량 확장 코호트에서 치료한다. 대략 27명의 대상체를 파트 2C 용량 확장 코호트에서 치료한다. 대략 35명의 대상체를 파트 3B 용량 확장 코호트에서 치료한다.
- [1375] 종점
- [1376] 1차 종점
- [1377] 안전성의 평가는 AE, 심각한 AE, 중단으로 이어지는 AE, 및 사망의 발생률에 기초한다. 또한, 임상 실험실 시험 이상이 검사된다.
- [1378] 2차 종점
- [1379] 효능: OX40.21 단독 및 니볼루맵 또는 이필리무맵과 조합된 OX40.21의 항종양 활성은 RECIST v1.1에 기초하여

ORR, 반응 지속기간, 및 24주에서의 무진행 생존율 (PFSR)에 의해 측정된다. 상기는 기준선에서, 치료 기간 동안 q2w 투여 요법의 경우에 8주 ($\pm$ 1주)마다 및 q3w 투여 요법의 경우에 9주 ($\pm$ 1주)마다, 및 생존 추적 기간 동안 3개월 (12주)마다 이루어지는 종양 측정에 기초하여 결정된다.

[1380] • 최상의 전체 반응 (BOR)은 RECIST 1.1 기준에 따라 평가된다.

[1381] • ORR은 BOR이 CR 또는 PR인 모든 치료된 대상체의 비율이다.

[1382] • CR 또는 PR의 BOR을 갖는 모든 치료된 대상체에 대해 계산된 반응 지속기간은 제1 반응일과 질환 진행 또는 사망일 중 먼저 일어난 것 사이의 시간이다.

[1383] • 24주에서의 PFSR은 무진행으로 남아있고 24주에 생존해 있는 치료된 대상체의 비율로 정의된다. 비율은 검열된 데이터를 고려한 카플란-마이어 추정에 의해 계산된다.

[1384] 약동학

[1385] 선택된 파라미터, 예컨대 Cmax, Tmax, AUC(0-t), 및 AUC(TAU)는 단독요법 또는 니볼루맙 또는 이필리무맙과의 조합에 대한 스케줄에 의존하여 2개의 주기에 평가된다. 파라미터, 예컨대 Ctau, CLT, Css-avg, 축적 인덱스 (AI), 및 유효 제거 반감기 (T-HALFeff)는 강력한 PK가 수집될 때 제2 주기에 평가된다.

[1386] 면역원성

[1387] 면역원성의 2차 목적은 OX40.21 또는 니볼루맙 또는 이필리무맙에 대한 양성 ADA의 빈도에 의해 평가된다.

[1388] 탐색적 종점

[1389] OS에 관한 탐색적 목적은 특정 시점 (예를 들어, 2년)에서의 OS율에 의해 평가된다. OS율은 그러한 시점에 살아있는 대상체의 비율이다. 대상체에 대한 OS는 연구 의약의 제1 투여일에서 임의의 원인으로 인한 사망일까지의 시간으로 정의된다. 바이오마커에 관한 탐색적 목적은 말초 혈액 (예를 들어, 시토카인 및 케모카인을 포함하나 이에 제한되지는 않는 가용성 인자) 또는 종양 조직 (예를 들어, 종양-침윤 림프구)에서 기준선 또는 기준선 수준 바이오마커 측정으로부터의 변화에 의해 평가된다.

[1390] 다중 ECG 측정을 갖는 대상체의 경우에, 하기 파라미터가 임의로 평가된다: 기준선으로부터 ECG 간격 QT, QTc, QRS, 및 P-R 간격에서의 변화.

[1391] 분석

[1392] 안전성 분석: 모든 기록된 AE는 기관계 분류, 선호 용어, 및 치료별로 열거되고 표로 작성된다. 활력 징후 및 임상 실험실 시험 결과는 치료별로 열거 및 요약된다. 임의의 유의한 신체 검사 발견 및 임상 실험실 결과가 또한 기록된다. ECG 판독치가 평가되고, 이상이 존재하는 경우에 기록된다.

[1393] 효능 분석: 종양 평가의 목록은 각각의 부문 및 용량 수준에서 대상체 및 연구일별로 제공된다. 개별 대상체의 BOR은 RECIST 1.1에 기초하여 열거된다. 단독의 또는 니볼루맙 또는 이필리무맙과 조합된 OX40.21의 항종양 활성을 기재하기 위해, ORR이 계산된다. ORR 및 클로퍼-피어슨 방법에 의한 상응하는 양측 95% CI가 치료 및/또는 용량 수준 및 종양 유형별로 제공된다. 반응의 중앙 지속기간 및 상응하는 양측 95% CI가 치료 및/또는 용량 수준 및 종양 유형별로 보고된다. 반응 지속기간은 카플란-마이어 방법을 사용하여 분석된다. 또한 24주까지 무진행으로 남아있고 생존해 있는 대상체의 확률인 PFSR은 카플란-마이어 방법론에 의해 치료, 종양 유형, 및 용량 수준별로 추정된다. 상응하는 95% CI는 그린우드 식에 기초하여 유도된다. OS는 카플란-마이어 방법을 사용하여 플롯팅된다. 종양 OS 및 상응하는 양측 95% CI가 보고된다.

[1394] 약동학적 분석: 모든 개별 PK 파라미터가, 요약으로부터의 임의의 배제 및 배제 이유를 포함하여, 각각의 분석물에 대해 열거된다. 요약 통계는 각각의 PK 파라미터에 대해 치료별로 표로 작성된다. 기하 평균 및 변동 계수가 Cmax, AUC(0-t), AUC(TAU), Ctau, CLT, Cssavg, 및 AI에 대해 제시된다. 중앙값 및 범위가 Tmax에 대해 제시된다. 평균 및 표준 편차가 모든 다른 PK 파라미터 (예를 들어, T-HALFeff)에 대해 제시된다.

[1395] OX40.21 용량 의존성이 용량 증량 단독요법에서 평가된다. OX40.21의 용량에 대한 의존성을 설명하기 위해, 각각의 측정된 날에 대해 Cmax, AUC(0-t), 및 AUC(TAU) 대 용량의 산점도가 제공된다. 거듭제곱 모델에 기초한 용량 비례성 및 거듭제곱 계수 주위 CI의 탐색적 평가가 수행된다. 니볼루맙 및 이필리무맙 주입 완료 및 최저 (C최저) 농도 및 OX40.21 최저 농도가 요약 통계를 사용하여 치료 및 연구일별로 표로 작성된다. 이들 데이터

는 또한 집단 PK 분석에 대한 다른 데이터세트와 함께 폴링될 수 있다.

[1396] 면역원성 분석: 모든 이용가능한 면역원성 데이터가 치료, 용량, 및 면역원성 상태별로 제공된다. OX40.21, 니볼루맙, 및 이필리무맙의 양성 ADA 평가를 갖는 대상체의 빈도가 결정된다.

[1397] 탐색적 바이오마커 분석: 바이오마커 및 기준선으로부터 그의 상응하는 변화 (또는 퍼센트 변화)에 대한 요약 통계가 각각의 부문에서 계획된 연구일 및 용량별로 표로 작성된다. 바이오마커 측정의 시간 경과가 그래프로 나타내어진다. 시간의 경과에 따라 의미있는 패턴의 표시가 존재하면, 관계를 특징화하기 위해 추가의 분석 (예를 들어, 선형 혼합 모델에 의함)이 수행된다. 로지스틱 회귀와 같은, 이에 제한되지는 않는 방법이, 말초 혈액 또는 종양 생검으로부터의 바이오마커 측정과 임상 결과 사이의 가능한 연관성을 연구하기 위해 사용된다.

[1398] 표 23: 서열의 요약

SEQ ID	설명	서열
1	인간 OX40 전구체	MCVGARRLGRGPCAALLLLGLGLSTVTGLHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVS RCSRSQNTVCRPCGGFGFYNDVVSSKPCCKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDVTVC CRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPGGHFGPDNQACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSS DAICEDRDPATQPEQTQGGPARPITVQPTAEWERTSQGPSTRPVEVPGGRAVA AILGLGLVLGLLPLAILLALLYLRLRDRQLFPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADA HSTLAKI
2	성숙 인간 OX40의 세포외 도메인	LHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCRSQNTVCRPCGGFGFYNDVVSSKPCCK PCTWCNLRSGSERKQLCTATQDVTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPGGHFG DNQACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPATQPEQTQGGPARPITVQ PTAEWERTSQGPSTRPVEVPGGRAVA
3	시노볼구스 OX40	MCVGARRLGRGPCAALLLLGLGLSTTAKLHCVGDTYPSNDRCCQECRPGNGMVS RCNRSQNTVCRPCGGFGFYNDVVSAPCKACTWCNLRSGSERKQPCATQDVTVC CRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPGGHFGPDNQACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSS DAICEDRDPPTQPEQTQGGPARPITVQPTAEWERTSQRPSTRPVEVPRGPAA AILGLGLALGLLPLAMLALLLLRLRDRQLFPDAKAPGGGSFRTPIQEEQADA HSALAKI
4	인간 OX40-L	MERVQPLEEN VGNAARPRFE RNKLLVASV IQGLGLLCF TYICLHFSTL QVSHRYPRIQ SIKVQFTEYK KEGFILTQ KEDEIMKVQN NSVIINCDGF YLISLKGYES QEVNISLHYQ KDEEPLFQIK KVRSVNSIMV ASLTYKDKVY LNVTTDNTSL DDFHVNGGEL ILHQNPGEF CVL*
5	인간 IgG1 불변 도메인	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTQYICNVNHPKPSNT KVDKRVKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQK SLSLSPG
6	인간 IgG1 불변 도메인 (동종이형 변이체)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTQYICNVNHPKPSNT KVDKRVKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQK SLSLSPG
7	인간 IgG1 카파 경쇄	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
8	중쇄 불변 영역 대안적 C-말단	LSPCK

[1399]

9	중쇄 불변 영역 대안적 C-판단	LSPG
10	인간 IgG1 카파 경쇄 불변 영역 (CL)	RTVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
11	3F4 VH CDR1	SYDVN
12	3F4 VH CDR2	WMNPNSGNTGYAPKFQG
13	3F4 VH CDR3	IYSSSYNWFD
14	3F4 VL CDR1	RASQSVSSYLA
15	3F4 VL CDR2	DASNRAT
16	3F4 VL CDR3	QQRSNWPLT
17	3F4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGNTFTSYDVNWVRQATGQGLEWMGMWNPNSGNTGYAPKFQGRVTMTNRTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR IYSSSYNWFDWGGQTLTVSS
18	3F4 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK
19	14B6 VH CDR1	SNWIG
20	14B6 VH CDR2	FIYPGDSDTTRYSPSFQG
21	14B6 VH CDR3	YGDDWYFDL
22	14B6 VL1 CDR1	RASQSVSSYLA
23	14B6 VL1 CDR2	DASNRAT
24	14B6 VL1 CDR3	QQRGDWPIT
25	14B6 VL2 CDR1	RASQGISSWLA
26	14B6 VL2 CDR2	AASSLQS
27	14B6 VL2 CDR3	QQYNSYPRIT
28	14B6 VH	EVQLEQSGAEVKKPGESLKISCKSGSGSFTSNWIGWVRQMPGKGLEWMGFIYPGDSDTTRYSPSFQGGQVTISADKSIISTAYLQWSSLKASDIAMYYCAR YGDDWYFDLWGRGTLTVSS
29	14B6 VL1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQRPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFSLTISLEPEDFAVYYCQQRGDWPITFGQGTREIK

[1400]

30	14B6 VL2	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGISWLAWEYQQKPEKAPKSLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPRT FGQGRLEIK
31	23H3 VH CDR1	NYAMY
32	23H3 VH CDR2	AIGIGGDTFYTDSVKG
33	23H3 VH CDR3	MGTGYFFDY
34	23H3 VL CDR1	RASQSVSSYLA
35	23H3 VL CDR2	DASNRAT
36	23H3 VL CDR3	QQRSNWPLT
37	23H3 VH	EVQLVQSGGGLVHPGGSRLSCAGSGFTFSNYAMYWVRQAPGKGLEWVS AIGIGGDTFYTDSVKGRTISRDNKNSLSLQMNSLRAEDMAVYYCARM GTGYFFDYWGQGLVTVSS
38	23H3 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWEYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQRSNWPLTF GPGTKVDIK
39	6E1 VH CDR1	SFAMH
40	6E1 VH CDR2	VISYDGSIKYYTDSVKG
41	6E1 VH CDR3	DGNYGSARYFQH
42	6E1 VL1 CDR1	RASQGISWLA
43	6E1 VL1 CDR2	AASSLQS
44	6E1 VL1 CDR3	QQYNSYPRT
45	6E1 VL2 CDR1	RASQSVSSYLA
46	6E1 VL2 CDR2	DASNRAT
47	6E1 VL2 CDR3	QQRSNWPYT
48	6E1 VH	QVQLVESGGGVVQFGRSLRLSCAASGFTFSSFAMHWVRQAPGKGLEWVT VISYDGSIKYYTDSVKGRTFSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR DGNYGSARYFQHWGQGLVTVSS
49	6E1 VL1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGISWLAWEYQQKPEKAPKSLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPRTF GQGTKVEIK
50	6E1 VL2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWEYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQRSNWPYTF GQGTKLEIK

[1401]

51	18E9 VH CDR1	SSAMH
52	18E9 VH CDR2	AIGTGGDTYYADSVKG
53	18E9 VH CDR3	DFYDILTGFIDY
54	18E9 VL CDR1	RASQGIISSWLA
55	18E9 VL CDR2	AASSLQS
56	18E9 VL CDR3	QQANSFPST
57	18E9 VH	EVQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAHSGETFTSSAMHWVRQAPGKGLEWIS AIGTGGDTYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQINSLRAEDMAVYYCARD FYDILTGFIDYWGQGLTVTVSS
58	18E9 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIISSWLAWYQHKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPSTF GQGTKVEIK
59	8B11 VH CDR1	SDAMY
60	8B11 VH CDR2	AIGIGGDTYYTDSVMG
61	8B11 VH CDR3	LGMGYFDY
62	8B11 VL CDR1	RASQSVSSYLA
63	8B11 VL CDR2	DASNRAT
64	8B11 VL CDR3	QQRSNWPPT
65	8B11 VH	MEFVLSWVFLVAILKGVQCEIQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFS SDAMYWVRQAPGKGLEWVSAIGIGGDTYYTDSVMGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDMAVYYCARLGMGYFDYWGQGLTVTVSS
66	8B11 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIY DASNRATGIPARFSGSGGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQRSNWPPTF GQGTKVEIK
67	20B3 VH CDR1	SYDMH
68	20B3 VH CDR2	VIGTAGDTYYPGSVKG
69	20B3 VH CDR3	GGMGNYFDY
70	20B3 VL CDR1	RASQSVSSYLA
71	20B3 VL CDR2	DASNRAT
72	20B3 VL CDR3	QQRSNWPLT
73	20B3 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYDMHWVRQTTGKGLEWVS VIGTAGDTYYPGSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCARG

[1402]

		GMGNYFDYWGGQTLVTVSS
74	20B3 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPLTF GGGTKVEIK
75	14A2 VH CDR1	NYALH
76	14A2 VH CDR2	LISYDGSRKHYADSVKG
77	14A2 VH CDR3	LTMVREGG
78	14A2 VL1 CDR1	RASQSVSSSYLA
79	14A2 VL1 CDR2	GASSRAT
80	14A2 VL1 CDR3	QQYGSSPFT
81	14A2 VL2 CDR1	RVSQGISSYLN
82	14A2 VL2 CDR2	SASNLQS
83	14A2 VL2 CDR3	QRTYNAPYT
84	14A2 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLEWVA LISYDGSRKHYADSVKGRFSISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS LTMVREGGQGTTLVTVSS
85	14A2 VL1	EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGSSPFT FGPGTKVDIK
86	14A2 VL2	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRVVSQGISSYLNWYRQKPGKVPKLLIY SASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYGQRTYNAPYTF GGGTKVEIK
87	20C1 VH CDR1	SYAMY
88	20C1 VH CDR2	AIDTDGGTFYADSVRG
89	20C1 VH CDR3	LGEGYFFDY
90	20C1 VL CDR1	RASQSVSSSYLA
91	20C1 VL CDR2	DASNRAT
92	20C1 VL CDR3	QQRSNWPPT
93	20C1 VH	EAQLVQSGGGVLVHPGGSLRLSCADSGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVS AIDTDGGTFYADSVRGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDMAVYFCARL GEGYFFDYWGQGTTLVTVSS
94	20C1 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPPTF

[1403]

		GGGTKVEIK
95	OX40.6 중쇄	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSNYAMYWVRQAPGKGLE WVSAIGIGGDTFYTDSVKGRFTISRDNANKNSLSLQMNSLRAEDTAV YYCARMGTGYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
96	OX40.6 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRS NWPLTFGPQTKVDIKRTVAAPSVFIAPPDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
97	OX40.7 중쇄	EVQLVQSGGGLVHPPGSLRLSCAGSGFTFSNYAMYWVRQAPGKGLE WVSAIGIGGDTFYTDSVKGRFTISRDNANKNSLSLQMNSLRAEDTAV YYCARYGTGYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
98	OX40.7 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRS NWPLTFGPQTKVDIKRTVAAPSVFIAPPDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
99	OX40.8 중쇄	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLE WVALISYDGSRKHYADSVKGRFISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASLTMVREWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
100	OX40.8 경쇄	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQY GSSPFTFGPQTKVDIKRTVAAPSVFIAPPDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSLSTLTLSK ADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
101	OX40.9 중쇄	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLE WVALISYDGSRKHYADSVKGRFISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTA

[1404]

		VYYCASLTYVREWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTCPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
102	OX40.9 경쇄	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQY GSSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
103	OX40.10 중쇄	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLE WVALISYSGSRKHADSVKGRFISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASLTMVREGGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTCPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
104	OX40.10 경쇄	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQY GSSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
105	OX40.11 중쇄	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLE WVALISYDSSRKHYADSVKGRFISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASLTMVREGGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTCPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
106	OX40.11 경쇄	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQY GSSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	OX40.12 중쇄	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLE WVALISYSGSRKHADSVKGRFISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASLTMVREWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTCPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY

[1405]

		VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
108	OX40.12 경 체	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
109	OX40.13 중 체	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLEWVALISYDSSRKHYADSVKGRFSISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASLTVMREWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
110	OX40.13 경 체	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	OX40.14 중 체	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLEWVALISYSGSRKHYADSVKGRFSISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASLTVMREWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
112	OX40.14 경 체	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	OX40.15 중 체	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLEWVALISYDSSRKHYADSVKGRFSISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASLTVMREWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR

[1406]

		WQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
114	OX40.15 경쇄	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQY GSSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
115	OX40.16 중쇄	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLE WVSAIDTDGGTFYADSVRGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRADTAV YFCARLGEYFFDYWGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
116	OX40.16 경쇄 (OX40.20, OX40.21, OX40.22에 의해 공유됨)	EIVLTQSPATLTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRS NWPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
117	OX40.17 중쇄	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQTTGKGLE WWSVIGTAGDTYYPGSVKGRTISRDNANKNSLYLQMNSLRAGDTAV YYCARGCMGNYFDYWGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
118	OX40.17 경쇄	EIVLTQSPATLTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRS NWPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
119	OX40.18 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYDVNWVRQATGQGLE WMGWMNPNNGNTGYAPKFGQGRVTMTDRDTSISTAYMELSSLRSEDTA VYYCARIYSSSYNWFYWGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
120	OX40.18 경쇄	EIVLTQSPATLTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRS

[1407]

		NWPLTFGGGKTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
121	OX40.19 중쇄	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLE WVALISYDGSRRHYADSVKGRFISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASLTLVREWGGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSPG
122	OX40.19 경쇄	EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQY GSSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
123	OX40.20 중쇄	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLE WVSAIDTSGGTFYADSVRGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTA VYFCARLGEGYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSPG
---	OX40.20 경쇄	SEQ ID NO: 116
124	OX40.21 중쇄	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLE WVSAIDTDAGTFYADSVRGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTA VYFCARLGEGYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSPG
---	OX40.21 경쇄	SEQ ID NO: 116
125	OX40.22 중쇄	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLE WVSAIDTSTGTFYADSVRGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTA VYFCARLGEGYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK

[1408]

		VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
---	OX40.22 경쇄	SEQ ID NO: 116
126	3F4 VH (뉴클레오티드 서열)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCT CAGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGAAACACCTTCACCAATTATGA TGTCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA TGGATGAACCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACCGAAGTTCACAGG GCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGA ATATATAGCAGCTCGTACAACCTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTCTCCTCA
127	3F4 VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTT AGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTG GGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTTTATTACTGTGAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTC GGCGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
128	14B6 VH	GAGGTGCAGCTGGAGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGT CTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCAACTG GATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCTGGAGTGGATGGGG TTCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGGTACAGCCCGTCTTCCAAG GCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCAGCCTACCTGCA GTGGAGCAGCCTCAAGGCCCTCGGACATCGCCATGTATTACTGTGCGAGA TATGGGGATGACTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCTGGTCA CTGTCTCCTCA
129	14B6 VL1	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTT AGCCTGGTTCCAACAGAGACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTG GGTCTGGGACAGACTTCTCTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTTTATTACTGTGAGCAGCGTGGCGACTGGCCCATCACCTTC GGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
130	14B6 VL2	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGTGCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACAGAGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTAT GCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGAGTG GATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCGGATCACC TTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
131	23H3 VH	GAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACATCCTGGGGGGT CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGGCTCTGGATTACCTTCAGTAACATATGC TATGTACTGGGTTCCGCCAGGCTCCAGGAAAAGGTCTGGAGTGGGTATCA GCCATTGGTATTGGTGGTGACACATTCTATACAGACTCCGTGAAGGGCC GATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTCCTTGCTCTTCAAAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACATGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAATG GGAACCTGGGTACTTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCG TCTCCTCA

[1409]

132	23H3 VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTT AGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GATGCATCCAAAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTG GGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTTTATTACTGTGACAGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTC GGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
133	6E1 VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGC TATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACA GTTATTTCATATGATGGAAGCATTAAATACTACACAGACTCCCGTGAAGG GCCGATTACCTTCTCCAGAGACAATCCAAGAACAACCTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTACGAGA GATGGAACTATGGTTCGGCCAGATACCTCCAGCACTGGGGCCAGGGCA CCCTGGTCACCGTCTCCTCA
134	6E1 VL1	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGTGGGGCAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCCCCCTAAGTCCCTGATCTAT GCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTG GATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCCTCGGACGTTT GGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
135	6E1 VL2	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTT AGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GATGCATCCAAAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTG GGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTTTATTACTGTGACAGCGTAGCAACTGGCCGTACACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
136	18E9 VH	GAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTTTATCCTGGGGGGT CCCTGAGACTCTCCTGTGCACACTCTGGATTACCTTCAGTAGCTCTGC TATGCACTGGGTTCGCCAGGCTCCAGGAAAAGGCTGGAATGGATATCA GCTATTGGTACTGGTGGTGACACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC GATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTCCTTGTATCTTCAAAT AAACAGCCTGAGAGCCGAGGACATGGCTGTATATTACTGTGCAAGAGAC TTTTACGATATTTTGAAGTGGTATCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTCTCCTCA
137	18E9 VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCACCATCACTTGTGGGGCAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCATAAACAGGGAAAGCCCCCTAAGTCCCTGATCTAT GCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTG GATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAATAGTTCCCTTCGACGTTT GGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
138	8B11 VH	ATGGAGTTTGTGCTGAGCTGGGTTTTCTTGTGTCTATATTTAAAGGTG TCCAGTGTGAAATTCACTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACATCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGGCTCTGGATTACCTTCAGT AGCGATGCTATGTAAGTTCGCCAGGCTCCAGGAAAAGGCTGGAGT GGGTATCAGCTATTGGTATTGGTGGTGACACATACTATACAGACTCCGT GATGGGCGGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTCCTTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACATGGCTGTGTATTACTGTG

[1410]

		CAAGGCTGGGGATGGGGTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
139	8B11 VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGTTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGA TTTTGCACTTTATTACTGTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCCTCCGACGTTG GCGCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
140	20B3 VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACGACATGCACTGGGTCCGCCAAACTACAGGAAAAGTCTGGAGTGGGTCTCATTTATTGGTACTGCTGGTGACACATACTATCCAGGCTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAAAATGCCAAGAACTCCTTGTATCTTCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGGGGGGATGGGGAACCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
141	20B3 VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGTTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCGCTCACTTTCGGCGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
142	14A2 VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAACCTATGCTCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCATTTATATCATATGATGGAAGCAGGAAACACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACTATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACACTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGTCTTACTATGGTTCGGGAGGGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
143	14A2 VL1	GAAATTGTGTTGACGCACTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCATGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCACTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCATTCACTTTCCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA
144	14A2 VL2	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGTGAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAAATTGGTATCGGCAGAAACAGGGAAAGTTCTTAAGCTCCTGATCTATAGTGCATCCAATTTGCAATCTGGAGTCCCATCTCGGTTCACTGGCAGTGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCACTTATTACGGTCAACGGACTTACAATGCCCTTACACTTTCGGCGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
145	20C1 VH	GAGGCTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTTCATCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGACTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCTATGTACTGGGTTCCGCCAGGCTCCAGGAAAAGTCTGGAGTGGGTATCAGCTATTGATACTGATGGTGGCACATTCTATGCAGACTCCGTGCGGGGCC

[1411]

		GATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTCCTTGTATCTTCAAAT GAACGGCCTGAGAGCCGAGGACATGGCTGTGTATTTCTGTGCAAGACTT GGGGAAGGGTACTTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCG TCTCCTCA
146	20C1 VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGG AAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTT AGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTG GGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGCGTAGCAACTGGCCTCCCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
147	OX40.6 중쇄	GAGGTTACAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGGCTCTGGATTACACCTCAGTAA CTATGCTATGTACTGGGTTCCGAGGCTCCAGGAAAAGGTCTGGAG TGGGTATCAGCCATTGGTATTGGTGGTGACACATTCTATACAGACT CCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTC CTTGTCTCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTG TATTACTGTGCAAGAATGGGAACCTGGTACTTCTTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAACCTCTGGGGGAGCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAA AACCACAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCTCAC CGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGT
148	OX40.6 경쇄	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGT TCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAG CCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGCGTAGC AACTGGCCTCTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGA GCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAC TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAA

[1412]

		GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
149	OX40.7 중쇄	GAGGTTGAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACATCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGGCTCTGGATTACCTTCAGTAA CTATGCTATGTACTGGGTTGCCAGGCTCCAGGAAAAGGTCTGGAG TGGGTATCAGCCATTGGTATTGGTGGTGACACATTCTATACAGACT CCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAAGTCT CTTGTCTCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTG TATTACTGTGCAAGATATGGAAGTGGTACTTCTTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACC GG TGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACAC CTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAGTCAACATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC CAA AACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATG CGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCAC CGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCC ATCCCCGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGAGAGAACTACAAGACACGCTCCCGTGTCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGT
150	OX40.7 경쇄	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGT TCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAG CCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGCGTAGC AACTGGCCTCTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA GCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAAC TTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCC TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
151	OX40.8 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAA CTATGCTCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCACTTATATCATATGATGGAAGCAGGAAACACTACGCAG

[1413]

		ACTCCGTGAAGGGCCGATTTCAGTATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA CACACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGTCTTACTATGGTTGCGGAGTGGGGCCAGG GAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCC GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCCACCGTGCCAGCACCT GAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCA AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTATCCCAGCAGCATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC TGCACAACCACTACACGCAGAAGGCCTCTCCCTGTCCCCGGGT
152	OX40.8 경쇄	GAAATTGTGTTGACGAGTCTCCAGGCACCCGTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTGCAGTGTATTACTGTGACGAGTAT GGTAGCTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG T
153	OX40.9 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAA CTATGCTCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCACTTATATCATATGATGGAAGCAGGAAACACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGATTTCAGTATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA CACACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGTCTTACTTACGTTCGGGAGTGGGGCCAGG GAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCC GGTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG

[1414]

		ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGATTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCGTGCCAGCACCT GAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCA AGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGCTCAGCGTCCTCACCGTCT GCACCAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCC GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTGACCTGCTGGTCAAA GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAAACAATACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC TGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGT
154	OX40.9 경쇄	GAAATTGTGTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTTAGCAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTAT GGTAGCTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTCTTCCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAACGCTCTGTTGTGTGCTGCTGAAT AATTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG T
155	OX40.10 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAA CTATGCTCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAG TGGGTGGCACTTATATCATATAGTGAAGCAGGAAACACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGATTCACTATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA CACACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGTCTTACTATGGTTCGGGAGGGGGGCCAGG GAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTGTTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGATTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCT GAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCA AGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCT

[1415]

		GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC TGACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGT
156	OX40.10 경쇄	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTAT GGTAGCTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCCTGTGTTGTGCTGCTGAAT AACTTCTATCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG T
157	OX40.11 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAA CTATGCTCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCACTTATATCATATGATAGTAGCAGGAAACACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGATTCACTATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA CACACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGTCTTACTATGGTTCCGGAGGGGGGCCAGG GAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCT GAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCACAACCCA AGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCCTCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC

[1416]

		TGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGT
158	OX40.11 경쇄	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTACAGCAGTAT GGTAGCTCACCATTCACTTTTGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG T
159	OX40.12 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAA CTATGCTCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCACTTATATCATATAGTGGAGCAGGAAACACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCGATTCACTATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA CACACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGTCTTACTATGGTTCGGGAGTGGGGCCAGG GAACCTGGTCAACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGT CTTCCCTTGGCACCCTCCTCCAGAGCACCTCTGGGGGACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGG TGTGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGATTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCT GAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCA AGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCT GCACCAAGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGCACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC TGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGT
160	OX40.12 경쇄	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTACAGCAGTAT

[1417]

		GGTAGCTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAACAGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG T
161	OX40.13 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAA CTATGCTCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCACTTATATCATATGATAGTAGCAGGAAACACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGATTCAGTATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA CACACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTCCGAGTCTTACTATGTTTCGGGAGTGGGGCCAGG GAACCTGGTCAACGCTCTCCTCAGTAGCACCAAGGGCCCATCGGT CTTCCCTGTCACCTCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCT GAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCA AGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT GGTGGACCTGAGCCACGAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGCTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCAGCTACCGTGTGGTCAAGGTCTCTACCGTCT GCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCA AAGGGCAGCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC TGCACAACCACTACAGCAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCCCGGGT
162	OX40.13 경쇄	GAAATTGTGTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCAATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTCTATTACTGTACAGCAGTAT GGTAGCTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAACAGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGACTGTACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG

[1418]

		T
163	OX40.14 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAA CTATGCTCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCACTTATATCATATAGTGGAAAGCAGGAAACACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGATTCAAGTATCTCCAGAGACAATCCAAGAA CACACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGTCTTACTTACGTTCCGGAGTGGGGCCAGG GAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCC GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTGCCAGCACCT GAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCA AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCGGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC TGCACAACCACTACACGCAGAAGGCCTCTCCCTGTCCCCGGGT
164	OX40.14 경쇄	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCGTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTGCAAGTATTACTGTGAGCAGTAT GGTAGCTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG T
165	OX40.15 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAA CTATGCTCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCACTTATATCATATGATAGTAGCAGGAAACACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGATTCAAGTATCTCCAGAGACAATCCAAGAA CACACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT

[1419]

		GTGTATTACTGTGCGAGTCTTACTTACGTTTCGGGAGTGGGGCCAGG GAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCTTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCTGTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCT GAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCA AGGACACCCCTCATGATCTCCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCA AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCCTGGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC TGACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGT
166	OX40.15 경쇄	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGACAGTAT GGTAGCTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTCTCCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACCTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG T
167	OX40.16 중쇄	GAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTTCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGGCTCTGGATTACCTTCAGTAG CTATGCTATGTACTGGGTTGCCAGGCTCCAGGAAAAGGTCTGGAG TGGGTATCAGCTATTGATACTGATGGTGGCACATTCTATGCAGACT CCGTGCGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTC CTTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTG TATTTCTGTGCAAGACTTGGGGAAGGCTACTTCTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT

[1420]

		TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAA AACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTTCAC CGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGGTGA CTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCTCTCCCTGTCCCC GGGTGA
168	OX40.16 경쇄 (OX40.20, OX40.21, OX40.22)에 의해 공유됨)	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCGTGTCTTTGTCTCCAGGG AAAGAGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTT AGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTAT GATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTGAGTGGCAGTG GGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTTTATTACTGTGAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCCCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTG TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTC TGTTGTGTGCTCTGTAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGAC GCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC ACCATCAGGGCCTGAGCTGCCCGTCACAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGTAG
169	OX40.17 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAG CTACGACATGCACTGGGTCCGCCAAACTACAGGAAAAGTCTGGAG TGGGTCTCAGTTATTGGTACTGCTGGTGACACATACTATCCAGGCT CCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAAAATGCCAAGAACTC CTTGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGGGGACACGGCTGTG TATTACTGTGCAAGAGGGGGATGGGGAACCTTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGGCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCTGGAACCTCAGCGCCCTGACCAGCGCGCTGCACAC CTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAA AACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTTCAC CGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC

[1421]

		ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGTTGA
170	OX40.17 경쇄	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGT TCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAG CCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGTCAGCAGCGTAGC AACTGGCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA GCAGTTGAAATCTGGAACCTGCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAAC TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCC TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCCAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTA G
171	OX40.18 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTACCAG TTATGATGTCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGATGGATGAACCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCAC CGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACCTCCATAAG CACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTTTATTACTGTGCGAGAATATATAGCAGCTCGTACAACCTGGTTTCG ACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCAC CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCAC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTCTTCTCT TCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTC AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAG CGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCC CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC

[1422]

		CCTGTCCTCCCGGTTGA
172	OX40.18 경쇄	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC CTCATCTATGATGCATCCACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGT TCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAG CCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACAGCGTAGC AACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA GCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAAATAAC TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCC TCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTA G
173	OX40.19 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAA CTATGCTCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAG TGGGTGGCACTTATATCATATGATGGAAGCAGGAAACACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGATTCAAGTATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA CACACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGTCTTACTCTGGTTCCGGAGTGGGGCCAGG GAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGT CTTCCCTTGGCACCTCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCC GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCT GAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTAAAACCCA AGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCAGCAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCA AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCG GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGTAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC TGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCTGTCCCCGGGT
174	OX40.19 경쇄	GAAATTGTGTTGACGCGAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGACAGTAT

[1423]

		GGTAGCTCACCATTCACTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG T
175	OX40.20 중쇄	GAGGTTGAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTTCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGGCTCTGGATTACCTTCAGTAG CTATGCTATGTACTGGGTTGCGCAGGCTCCAGGAAAAGGTCTGGAG TGGGTATCAGCTATTGATACTAGTGGTGGCACATTCTATGCAGACT CCGTGCGGGGCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAAGTCT CTTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTG TATTTCTGTGCAAGACTTGGGGAAGGGTACTTCTTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGGCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGCCCAAAATCTTGTGACAAAAGTCAACATGCCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGTCTTGGGGGAGCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAA AACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCTAC CGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAG GTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGACAACACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCCTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
---	OX40.20 경쇄	SEQ ID NO: 168
176	OX40.21 중쇄	GAGGTTGAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTTCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGGCTCTGGATTACCTTCAGTAG CTATGCTATGTACTGGGTTGCGCAGGCTCCAGGAAAAGGTCTGGAG TGGGTATCAGCTATTGATACTGATGCTGGCACATTCTATGCAGACT CCGTGCGGGGCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAAGTCT CTTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTG TATTTCTGTGCAAGACTTGGGGAAGGGTACTTCTTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGGCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC

[1424]

		CTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCCA GCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAA AACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGTTGA
---	OX40.21 경쇄	SEQ ID NO: 168
177	OX40.22 중쇄	GAGGTTACAGTGGTGCAGTCTGGGGAGGCTTGGTTCAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGGCTCTGGATTACCTTCAGTAG CTATGCTATGTACTGGGTTCGCCAGGCTCCAGGAAAAGGTCTGGAG TGGGTATCAGCTATTGATACTAGTACTGGCACATTCTATGCAGACT CCGTGCGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTC CTTGATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTG TATTTCTGTGCAAGACTTGGGAAGGGTACTTCTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGG ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCCA GCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAA AACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATG CGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGTTGA

[1425]

---	OX40.22 경쇄	SEQ ID NO: 168
178	hOX40 에피토프	DVVSSKPKPCTWCNLR
179	hOX40 에피토프	DSYKPGVDCAPCPGPHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK
180	펩티드 링커	PVGVV
181	소르타제 A 인식 모티프	LPXTG, 여기서 x는 임의의 아미노산임
182	hOX40 에피토프	QNTVCRPCGPGFYNDVVSSKPKPCTWCNLR
183	hOX40 에피토프	PCKPCTWCNLR
184	hOX40 에피토프	QLCTATQDTVCR
185	hOX40 에피토프	SQNTVCRPCGPGFYN
186	IgG1 C-말단 C _H 1 (IgG3 (17-15-15-15), IgG3 (17-15-15), IgG3 (17-15), IgG3 (15-15-15), IgG3 (15), 및 IgG4와 동일)	VDKRV
187	IgG2 C-말단 C _H 1	VDKTV
188	IgG1 상부 힌지	EPKSCDKTHT
189	IgG3 (17-15-15-15) 상부 힌지 (IgG3 (17-15-15) 및 IgG3 (17-15)과 동일)	ELKTPLGDTTHT
190	IgG3 (15-15-15) 상부 힌지 (IgG3(15)과 동일)	EPKS
191	IgG4 상부 힌지	ESKYGPP
192	IgG1 중간 힌지	CPPCP
193	IgG2 중간 힌지	CCVECPPCP
194	IgG3 (17-15-15-15) 중간 힌지	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₃
195	IgG3 (17-15-15) 중간 힌지	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₂
196	IgG3 (17-15) 중간 힌지	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₁
197	IgG3 (15-15-15) 중간 힌지	CDTPPPCPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₂
198	IgG3 (15) 중간 힌지	CDTPPPCPRCP
199	IgG4 중간 힌지	CPSCP
200	IgG1 하부 힌지 (IgG3 (17-15-15-15), IgG3 (17-15-15), IgG3 (17-15), IgG3 (15-15-15), IgG3 (15), 및	APELLGG

[1426]

	IgG4와 동일)	
201	IgG2 하부 힌지	APPVAG
202	야생형 인간 IgG1 CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
203	야생형 인간 IgG2 CH1	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV
204	야생형 인간 IgG1 CH2	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAK
205	야생형 인간 IgG2 CH2	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKT ISKTK
206	야생형 인간 IgG1 CH3	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
207	야생형 인간 IgG2 CH3	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPMLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
208	대안적 힌지	ERKCCVECPPCPAPPVAG
209	대안적 힌지	ERKSCVECPPCPAPPVAG
210	대안적 힌지	ERKCSVECPPCPAPPVAG
211	대안적 힌지	ERKXCVCEPPCPAPPVAG
212	대안적 힌지	ERKCVCEPPCPAPPVAG
213	대안적 힌지	ERKCCVECPPCPAPPVAGX
214	대안적 힌지	ERKSCVECPPCPAPPVAGX
215	대안적 힌지	ERKCSVECPPCPAPPVAGX
216	대안적 힌지	ERKXCVCEPPCPAPPVAGX
217	대안적 힌지	ERKCVCEPPCPAPPVAGX
218	대안적 힌지	ERKCCVECPPCPAPELLGG
219	대안적 힌지	ERKSCVECPPCPAPELLGG
220	대안적 힌지	ERKCSVECPPCPAPELLGG
221	대안적 힌지	ERKXCVCEPPCPAPELLGG
222	대안적 힌지	ERKCVCEPPCPAPELLGG
223	대안적 힌지	ERKCCVECPPCPAPELLG
224	대안적 힌지	ERKSCVECPPCPAPELLG
225	대안적 힌지	ERKCSVECPPCPAPELLG
226	대안적 힌지	ERKXCVCEPPCPAPELLG
227	대안적 힌지	ERKCVCEPPCPAPELLG
228	대안적 힌지	ERKCCVECPPCPAP
229	대안적 힌지	ERKSCVECPPCPAP
230	대안적 힌지	ERKCSVECPPCPAP
231	대안적 힌지	ERKXCVCEPPCPAP
232	대안적 힌지	ERKCVCEPPCPAP
233	힌지의 일부	PVAG

[1427]

234	헨지의 일부	ELLG
235	헨지의 일부	ELLG
236	헨지의 일부	SCDKTHT
237	헨지의 일부	CCVE
238	WT 인간 IgG2 헨지	ERKCCVECPPCPAPPVAG
239	인간 IgG2 헨지, C219S 포함	ERKSCVECPPCPAPPVAG
240	IgG2/IgG1 헨지	ERKCCVECPPCPAPELLGG
241	IgG2 (C219S)/IgG1 헨지	ERKSCVECPPCPAPELLGG
242	아생형 인간 IgG1 헨지	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
243	인간 IgG1 CH2, A330S/P331S 포함	PSVFLFPPPKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK
244	IgG1-IgG2-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV ERKCCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
245	IgG1-IgG2-IgG1f2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
246	IgG1-IgG2CS-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV ERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
247	IgG1-IgG2CS-IgG1f2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV ERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
248	IgG2-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKCCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
249	IgG2-IgG1f2	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[1428]

		EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
250	IgG2CS-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV <u>ERKSCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS</u> HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
251	IgG2CS-IgG1f2	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV <u>ERKSCVECPPCPAFPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSH</u> EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
252	IgG1-IgG2-IgG1.1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEV <u>ERKCCVECPPCPAFPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSH</u> EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
253	IgG1-IgG2CS-IgG1.1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEV <u>ERKSCVECPPCPAFPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSH</u> EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
254	IgG2-IgG1.1f	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV <u>ERKCCVECPPCPAFPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSH</u> EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
255	IgG2CS-IgG1.1f	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV <u>ERKSCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS</u> HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
256	IgG1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV <u>EPKSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSH</u> EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
257	IgG1.1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV <u>EPKSCDKHTCPCPAEAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSH</u> EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW

[1429]

		LNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
258	IgG2.3	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
259	IgG2.5	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
260	IgG2.3G1-KH	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
261	IgG2.5G1-KH	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
262	IgG2.3G1-AY	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
263	IgG2.5G1-AY	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
264	IgG2.3G1.1f-KH	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV

[1430]

		TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSL SPGK
265	IgG2.5G1.1f-KH	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT KVDKTVERKCCVECPCCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSL SPGK
266	IgG2.5G1-V27	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKCCVECPCCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQK SLSLSPGK
267	IgG2.3-V13	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPCCPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSEFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
268	IgG2.3-V14	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPCCPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDGEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSEFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
269	IgG2.3-V15	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPCCPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD EDGEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSEFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
270	IgG2.3-V16	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPCCPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDGEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPRPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSEFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
271	IgG2.3-V17	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPCCPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD EDGEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPRPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSEFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK

[1431]

272	IgG2.3-V18	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVEH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
273	IgG2.3-V19	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVEH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
274	IgG2.3G1-AY-V20	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPPCPAPPELLGGDSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
275	IgG2.3G1-AY-V21	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPPCPAPPELLGGDSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
276	IgG2.3G1-AY-V22	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPPCPAPPELLGGDSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVS DEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
277	IgG2.3G1-AY-V23	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPPCPAPPELLGGDSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPRPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
278	IgG2.3G1-AY-V24	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPPCPAPPELLGGDSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVS DEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPRPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
279	IgG2.3G1-AY-V25	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPPCPAPPELLGGDSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVS DEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPRPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[1432]

280	IgG2.3G1-AY-V26	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPPCPAPDLLGDDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSD DEDEGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKLTVDK SRWQQGNVSCSMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
281	IgG2.3G1-AY-V28	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPPCPAPDLLGDDSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSD HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKLTVDK SRWQQGNVSCSMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
282	OX40.6-Vh-hHC-IgG2.3	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSNYAMYWVRQAPGKGLEWVS AIGIGGDTFYTDSVKGRFTISRDNANKNSLSLQMNSLRAEDTAVYYCARM GTGYFFDYWGQGLTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDKTVVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TFRVSVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP MLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNNHYTQKSLSLSP GK
283	OX40.8-Vh-hHC-IgG2.3	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLEWVA LISYDGSRKHYADSVKGRFISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS LTMVREWGQGLTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTY TCNVDHKPSNTKVDKTVVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF RVVSVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPML DSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
284	OX40.16-Vh-hHC-IgG2.3	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSNYAMYWVRQAPGKGLEWVS AIDTDGGTFYADSVRGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFCARL GEGYFFDYWGQGLTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDKTVVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TFRVSVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP MLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNNHYTQKSLSLSP GK
285	OX40.6-Vh-hHC-IgG2.3G1	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSNYAMYWVRQAPGKGLEWVS AIGIGGDTFYTDSVKGRFTISRDNANKNSLSLQMNSLRAEDTAVYYCARM GTGYFFDYWGQGLTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDKTVVERKSCVECPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVSCSMHEALHNNHYTQKSLSLSP GK
286	OX40.8-Vh-hHC-IgG2.3G1	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLEWVA LISYDGSRKHYADSVKGRFISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS LTMVREWGQGLTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY

[1433]

		FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTY TCNVDHKPSNTKVDTVERKSCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG K
287	OX40.16-Vh-hHC-IgG2.3G1	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVS AIDTDGGTFYADSVRGRTTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFCARL GEGYFFDYWGQGLTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDTVERKSCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG K
288	OX40.6-Vh-hHC-IgG2.3G1-V27	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVS AIGIGDIFYTDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFCARM GTGYFFDYWGQGLTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDTVERKSCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMI SRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG K
289	OX40.8-Vh-hHC-IgG2.3G1-V27	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLEWVA LISYDGSRKHYADSVKGRFSLSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAS LTMVREWGQGLTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTY TCNVDHKPSNTKVDTVERKSCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG K
290	OX40.16-Vh-hHC-IgG2.3G1-V27	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVS AIDTDGGTFYADSVRGRTTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFCARL GEGYFFDYWGQGLTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDTVERKSCVECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMI SRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG K
291	OX40.6-Vh-hHC-IgG2.5	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLEWVS AIGIGDIFYTDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFCARM GTGYFFDYWGQGLTIVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP MLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSP

[1434]

		GK
292	OX40.8-Vh-hHC-IgG2.5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYALHWVRQAPGKGLEWVA LISYDGSRKHYADSVKGRFSTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS LTMVREWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTY TCNVDHKPSNTKVDKTVVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNSTF RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPML DSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
293	OX40.16-Vh-hHC-IgG2.5	EVQLVQSGGGVLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSYAMYWVRQAPGKGLEWVS AIDTDGGTFYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFCARL GEGYFFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDKTVVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP MLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
294	OX40.21-Vh-hHC-IgG2.5	EVQLVQSGGGVLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSYAMYWVRQAPGKGLEWVS AIDTDAGTFYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFCARL GEGYFFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDKTVVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP MLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
295	OX40.21-Vh-hHC-IgG2.5G1	EVQLVQSGGGVLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSYAMYWVRQAPGKGLEWVS AIDTDAGTFYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFCARL GEGYFFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDKTVVERKCCVECPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
296	OX40.21-Vh-hHC-IgG2.5G1-V27	EVQLVQSGGGVLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSYAMYWVRQAPGKGLEWVS AIDTDAGTFYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFCARL GEGYFFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQ TYTCNVDHKPSNTKVDKTVVERKCCVECPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
297	IgG2.3G1-V27	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKSCVECPPCAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGSEFFLYSKLTVDK

[1435]

		SRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
298	인간 IgG1 CH2, A330S/P331S 포함	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTIISKAK
299	중쇄 - 니볼루맙	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGL EWVAVIWDGSKRYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDT AVYYCATNDYWGQGT LVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVV VPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK LPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRITVDKSRWQEGNV FSCSVMEALHNNHYTQKSLSLSLGK
300	경쇄 - 니볼루맙	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQSSNWPR TFGQGTKEIK RTVAAPS VFI PPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFY PREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSL SSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
301	중쇄 가변 영역 - 니볼루맙	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVA VIWYDGSKRYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAT NDYWGQGT LVTVSS
302	경쇄 가변 영역 - 니볼루맙	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTF GQGTKEIK
303	HCDR1 - 니볼루맙	NSGMH
304	HCDR2 - 니볼루맙	VIWYDGSKRYADSVKG
305	HCDR3 - 니볼루맙	NDDY
306	LCDR1 - 니볼루맙	RASQSVSSYLA
307	LCDR2 - 니볼루맙	DASN RAT
308	LCDR3 - 니볼루맙	QQSSNWPR
309	중쇄 가변 영역 - 이필리루맙 (WO01/014424로부터)	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVT FISYDGN NKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAR TGWLGPFDYWGQGT LVTVSS
310	경쇄 가변 영역 - 이필리루맙 (WO01/014424로부터)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWT FGQGTKEIK
311	HCDR1 - 이필리루맙 (WO01/014424로부터)	SYTMH
312	HCDR2 - 이필리루맙 (WO01/014424로부터)	FISYDGN NKYYADSVKG
313	HCDR3 - 이필리루맙 (WO01/014424로부터)	TGWLGPFDY
314	LCDR1 - 이필리루맙 (WO01/014424로부터)	RASQSVGSSYLA
315	LCDR2 - 이필리루맙 (WO01/014424로부터)	GAFSRAT

316	LCDR3 - 이필리루맙 (WO01/014424로부터)	QQYGSSPWT
317	OX40.21의 HCDR2	AIDTDAGTFYADSVRG
318	OX40.21의 VH	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLE WVSAIDTDAGTFYADSVRGRTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAV YFCARLGBGYFFDYWGQGT LVTVSS

표 23은 성숙 가변 영역, 및 중쇄 및 경쇄의 서열, 및 표시된 경우에 신호 펩티드를 갖는 서열을 제공한다.

등가물:

관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용을 넘지 않는 실험을 사용하여 본원에 개시된 구체적 실시양태의 많은 등가물을 인식하거나 또는 그를 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

도면1b

항-OX40 3F4 VK (h카파)

V 절편: L6

J 절편: JK4

```

1      E   I   V   L   T   Q   S   P   A   T   L   S   L   S   P   G   E
      GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

      _CDR1_
52     R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   Y   L   A
      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC

      _CDR2_
103    W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   D   A
      TGG TAC CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA

154    S   N   R   A   T   G   I   P   A   R   F   S   G   S   G   S   G
      TCC AAC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG

205    T   D   F   T   L   T   I   S   S   L   E   P   E   D   F   A   V
      ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT

      _CDR3_
256    Y   Y   C   Q   Q   R   S   N   W   P   L   T   F   G   G   G   T
      TAT TAC TGT CAG CAG CGT AGC AAC TGG CCT CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307    K   V   E   I   K
      AAG GTG GAG ATC AAA
  
```

도면2a

항-OX40 14B6 VH (hIgG1)

V 절편: 5-51

D 절편: 3-9

J 절편: JH2

1	E V Q L E Q S G A E V K K P G E S	
	GAG GTG CAG CTG GAG CAG TCT GGA GCA GAG GTG AAA AAG CCC GGG GAG TCT	
		_____ _CDR1_
52	L K I S C K G S G Y S F T S N W I	
	CTG AAG ATC TCC TGT AAG GGT TCT GGA TAC AGC TTT ACC AGC AAC TGG ATC	
		_____ _CDR2_
103	G W V R Q M P G K G L E W M G F I	
	GGC TGG GTG CGC CAG ATG CCC GGG AAA GGC CTG GAG TGG ATG GGG TTC ATC	
		_____ _CDR3_
154	Y P G D S D T R Y S P S F Q G Q V	
	TAT CCT GGT GAC TCT GAT ACC AGG TAC AGC CCG TCC TTC CAA GGC CAG GTC	
205	T I S A D K S I S T A Y L Q W S S	
	ACC ATC TCA GCC GAC AAG TCC ATC AGC ACC GCC TAC CTG CAG TGG AGC AGC	
		_____ _CDR3_
256	L K A S D I A M Y Y C A R Y G D D	
	CTC AAG GCC TCG GAC ATC GCC ATG TAT TAC TGT GCG AGA TAT GGG GAT GAC	
		_____ _CDR3_
	W Y F D L W G R G T L V T V S S	
	TGG TAC TTC GAT CTC TGG GGC CGT GGC ACC CTG GTC ACT GTC TCC TCA	

도면2b

항-OX40 14B6 VK1 (h카파)

V 절편: L6

J 절편: JK5

1	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E
	GAA	ATT	GTG	TTG	ACA	CAG	TCT	CCA	GCC	ACC	CTG	TCT	TTG	TCT	CCA	GGG	GAA
	CDR1																
52	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A
	AGA	GCC	ACC	CTC	TCC	TGC	AGG	GCC	AGT	CAG	AGT	GTT	AGC	AGC	TAC	TTA	GCC
	CDR2																
103	W	F	Q	Q	R	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	D	A
	TGG	TTC	CAA	CAG	AGA	CCT	GGC	CAG	GCT	CCC	AGG	CTC	CTC	ATC	TAT	GAT	GCA
	CDR3																
154	S	N	R	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G
	TCC	AAC	AGG	GCC	ACT	GGC	ATC	CCA	GCC	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGG	TCT	GGG
205	T	D	F	S	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V
	ACA	GAC	TTC	TCT	CTC	ACC	ATC	AGC	AGC	CTA	GAG	CCT	GAA	GAT	TTT	GCA	GTT
	CDR3																
256	Y	Y	C	Q	Q	R	G	D	W	P	I	T	F	G	Q	G	T
	TAT	TAC	TGT	CAG	CAG	CGT	GGC	GAC	TGG	CCC	ATC	ACC	TTC	GGC	CAA	GGG	ACA
307	R	L	E	I	K												
	CGA	CTG	GAG	ATT	AAA												

도면2c

항-OX40 14B6 VK2 (h카파)

V 절편: L15

J 절편: JK5

1	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D
	GAC	ATC	CAG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCA	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC
	CDR1																
52	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	G	I	S	S	W	L	A
	AGA	GTC	ACC	ATC	ACT	TGT	CGG	GCG	AGT	CAG	GGT	ATT	AGC	AGC	TGG	TTA	GCC
	CDR2																
103	W	Y	Q	Q	K	P	E	K	A	P	K	S	L	I	Y	A	A
	TGG	TAT	CAG	CAG	AAA	CCA	GAG	AAA	GCC	CCT	AAG	TCC	CTG	ATC	TAT	GCT	GCA
	CDR3																
154	S	S	L	Q	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G
	TCC	AGT	TTG	CAA	AGT	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGC	GGC	AGT	GGA	TCT	GGG
205	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T
	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	AGC	AGC	CTG	CAG	CCT	GAA	GAT	TTT	GCA	ACT
	CDR3																
256	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	S	Y	P	R	I	T	F	G	Q	G
	TAT	TAC	TGC	CAA	CAG	TAT	AAT	AGT	TAC	CCT	CGG	ATC	ACC	TTC	GGC	CAA	GGG
307	T	R	L	E	I	K											
	ACA	CGA	CTG	GAG	ATT	AAA											

도면3a

항-OX40 23H3 VH (hIgG1)

V 절편: DP-44

J 절편: JH4b

```

1      E   V   Q   L   V   Q   S   G   G   G   L   V   H   P   G   G   S
      GAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAT CCT GGG GGG TCC

      L   R   L   S   C   A   G   S   G   F   T   F   S   N   Y   A   M
52     CTG AGA CTC TCC TGT GCA GGC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GCT ATG

      Y   W   V   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   A   I
103    TAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAG TGG GTA TCA GCC ATT

      G   I   G   G   D   T   F   Y   T   D   S   V   K   G   R   F   T
154    GGT ATT GGT GGT GAC ACA TTC TAT ACA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC

      I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   S   L   Q   M   N   S   L
205    ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TCT CTT CAA ATG AAC AGC CTG

      R   A   E   D   M   A   V   Y   Y   C   A   R   M   G   T   G   Y
256    AGA GCC GAG GAC ATG GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA ATG GGA ACT GGG TAC

      F   F   D   Y   W   G   Q   G   T   L   V   T   V   S   S
307    TTC TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA
  
```

도면3b

항-OX40 23H3 VK (h카파)

V 절편: L6

J 절편: JK3

1	E I V L T Q S P A T L S L S P G E
	GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA
	_____CDR1_____
52	R A T L S C R A S Q S V S S Y L A
	AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC
	_____CDR2_____
103	W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A
	TGG TAC CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA

154	S N R A T G I P A R F S G S G S G
	TCC AAC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG

205	T D F T L T I S S L E P E D F A V
	ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT
	_____CDR3_____
256	Y Y C Q Q R S N W P L T F G P G T
	TAT TAC TGT CAG CAG CGT AGC AAC TGG CCT CTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC

307	K V D I K
	AAA GTG GAT ATC AAA

도면4a

항-OX40 6E1 VH (hIgG1)

V 절편: 3-30.3

D 절편: 3-10

J 절편: JH1

1	Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S	
	CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC	
		__CDR1__
52	L R L S C A A S G F T F S S F A M	
	CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TTT GCT ATG	
		__CDR2__
103	H W V R Q A P G K G L E W V T V I	
	CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG ACA GTT ATT	
154	S Y D G S I K Y Y T D S V K G R F	
	TCA TAT GAT GGA AGC ATT AAA TAC TAC ACA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC	
205	T F S R D N S K N T L Y L Q M N S	
	ACC TTC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACT CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC	
		__CDR3__
256	L R A E D T A V Y Y C T R D G N Y	
	CTG AGA GCT GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT ACG AGA GAT GGA AAC TAT	
307	G S A R Y F Q H W G Q G T L V T V	
	GGT TCG GCG AGA TAC TTC CAG CAC TGG GGC CAG GGC ACC CTG GTC ACC GTC	
358	S S	
	TCC TCA	

도면4b

항-OX40 6E1 VK1 (h카파)

V 절편: L15

J 절편: JK1

	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	L	S	A	V	G	D		
1	GAC	ATC	CAG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCA	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC
	CDR1																
	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	G	I	S	S	W	L	A
52	AGA	GTC	ACC	ATC	ACT	TGT	CGG	GCG	AGT	CAG	GGT	ATT	AGC	AGC	TGG	TTA	GCC
	CDR2																
	W	Y	Q	Q	K	P	E	K	A	P	K	S	L	I	Y	A	A
103	TGG	TAT	CAG	CAG	AAA	CCA	GAG	AAA	GCC	CCT	AAG	TCC	CTG	ATC	TAT	GCT	GCA
	S	S	L	Q	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G
154	TCC	AGT	TTG	CAA	AGT	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGC	GGC	AGT	GGA	TCT	GGG
	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T
205	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	AGC	AGC	CTG	CAG	CCT	GAA	GAT	TTT	GCA	ACT
	CDR3																
	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	S	Y	P	R	T	F	G	Q	G	T
256	TAT	TAC	TGC	CAA	CAG	TAT	AAT	AGT	TAC	CCT	CGG	ACG	TTC	GGC	CAA	GGG	ACC
	K	V	E	I	K												
307	AAG	GTG	GAA	ATC	AAA												

도면4c

항-OX40 6E1 VK2 (h카파)

V 절편: L6

J 절편: JK2

1	E I V L T Q S P A T L S L S P G E
	GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA
	<u>CDR1</u>
52	R A T L S C R A S Q S V S S Y L A
	AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC
	<u>CDR2</u>
103	W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A
	TGG TAC CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA
	<u>CDR3</u>
154	S N R A T G I P A R F S G S G S G
	TCC AAC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG
205	T D F T L T I S S L E P E D F A V
	ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT
	<u>CDR3</u>
256	Y Y C Q Q R S N W P Y T F G Q G T
	TAT TAC TGT CAG CAG CGT AGC AAC TGG CCG TAC ACT TTT GGC CAG GGG ACC
307	K L E I K
	AAG CTG GAG ATC AAA

도면5a

항-OX40 18E9 VH (hIgG1)

V 절편: DP-44

D 절편: 3-9

J 절편: JH4b

1	E V Q L V Q S G G G L V H P G G S	
	GAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTT CAT CCT GGG GGG TCC	
		__CDR1__
52	L R L S C A H S G F T F T S S A M	
	CTG AGA CTC TCC TGT GCA CAC TCT GGA TTC ACC TTC ACT AGC TCT GCT ATG	
		__CDR2__
103	H W V R Q A P G K G L E W I S A I	
	CAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAA TGG ATA TCA GCT ATT	
154	G T G G D T Y Y A D S V K G R F T	
	GGT ACT GGT GGT GAC ACA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC	
205	I S R D N A K N S L Y L Q I N S L	
	ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATA AAC AGC CTG	
		__CDR3__
256	R A E D M A V Y Y C A R D F Y D I	
	AGA GCC GAG GAC ATG GCT GTA TAT TAC TGT GCA AGA GAC TTT TAC GAT ATT	
307	L T G I F D Y W G Q G T L V T V S	
	TTG ACT GGT ATC TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC	
358	S	
	TCA	

도면5b

항-OX40 18E9 VK (h카파)

V 절편: L5

J 절편: JK1

```

1      D   I   Q   M   T   Q   S   P   S   S   V   S   A   S   V   G   D
      GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCT TCC GTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

      _CDR1_
52     R   V   T   I   T   C   R   A   S   Q   G   I   S   S   W   L   A
      AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

      _CDR2_
103    W   Y   Q   H   K   P   G   K   A   P   K   L   L   I   Y   A   A
      TGG TAT CAG CAT AAA CCA GGG AAA GCC CCT AAG CTC CTG ATC TAT GCT GCA

154    S   S   L   Q   S   G   V   P   S   R   F   S   G   S   G   S   G
      TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205    T   D   F   T   L   T   I   S   S   L   Q   P   E   D   F   A   T
      ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

      _CDR3_
256    Y   Y   C   Q   Q   A   N   S   F   P   S   T   F   G   Q   G   T
      TAC TAT TGT CAA CAG GCT AAT AGT TTC CCT TCG ACG TTC GGC CAA GGG ACC

307    K   V   E   I   K
      AAG GTG GAA ATC AAA
  
```


도면6a

항-OX40 8B11 VH (hIgG1)

V 절편: DP-44

J 절편: JH4b

1	E I Q L V Q S G G G L V H P G G S	
	GAA ATT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAT CCT GGG GGG TCC	
		__CDR1__
52	L R L S C A G S G F T F S S D A M	
	CTG AGA CTC TCC TGT GCA GGC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC GAT GCT ATG	
		__CDR2__
103	Y W V R Q A P G K G L E W V S A I	
	TAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAG TGG GTA TCA GCT ATT	
154	G I G G D T Y Y T D S V M G R F T	
	GGT ATT GGT GGT GAC ACA TAC TAT ACA GAC TCC GTG ATG GGC CGA TTC ACC	
205	I S R D N A K N S L Y L Q M N S L	
	ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATG AAC AGC CTG	
		__CDR3__
256	R A E D M A V Y Y C A R L G M G Y	
	AGA GCC GAG GAC ATG GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGG CTG GGG ATG GGG TAC	
307	Y F D Y W G Q G T L V T V S S	
	TAC TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA	

도면6b

항-OX40 8B11 VK (h카파)

V 절편: L6

J 절편: JK1

```

1      E   I   V   L   T   Q   S   P   A   T   L   S   L   S   P   G   E
      GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

      _CDR1_
52     R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   Y   L   A
      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC

      _CDR2_
103    W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   D   A
      TGG TAC CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA

154    S   N   R   A   T   G   I   P   A   R   F   S   G   S   G   S   G
      TCC AAC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG

205    T   D   F   T   L   T   I   S   S   L   E   P   E   D   F   A   V
      ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT

      _CDR3_
256    Y   Y   C   Q   Q   R   S   N   W   P   P   T   F   G   Q   G   T
      TAT TAC TGT CAG CAG CGT AGC AAC TGG CCT CCG ACG TTC GGC CAA GGG ACC

307    K   V   E   I   K
      AAG GTG GAA ATC AAA
  
```

도면7a

항-OX40 20B3 VH (hIgG2)

V 절편 : 3-13

J 절편 : JH4b

1	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S
	GAG	GTG	CAG	CTG	GTG	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	TTG	GTA	CAG	CCT	GGG	GGG	TCC
	_CDR1_____																
52	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	D	M
	CTG	AGA	CTC	TCC	TGT	GCA	GCC	TCT	GGA	TTC	ACC	TTC	AGT	AGC	TAC	GAC	ATG
	_CDR2_____																
103	H	W	V	R	Q	T	T	G	K	G	L	E	W	V	S	V	I
	CAC	TGG	GTC	CGC	CAA	ACT	ACA	GGA	AAA	GGT	CTG	GAG	TGG	GTC	TCA	GTT	ATT
	_CDR3_____																
154	G	T	A	G	D	T	Y	Y	P	G	S	V	K	G	R	F	T
	GGT	ACT	GCT	GGT	GAC	ACA	TAC	TAT	CCA	GGC	TCC	GTG	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC
205	I	S	R	E	N	A	K	N	S	L	Y	L	Q	M	N	S	L
	ATC	TCC	AGA	GAA	AAT	GCC	AAG	AAC	TCC	TTG	TAT	CTT	CAA	ATG	AAC	AGC	CTG
256	R	A	G	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	G	G	M	G	N
	AGA	GCC	GGG	GAC	ACG	GCT	GTG	TAT	TAC	TGT	GCA	AGA	GGG	GGG	ATG	GGG	AAC
307	Y	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S		
	TAC	TTT	GAC	TAC	TGG	GGC	CAG	GGA	ACC	CTG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA		

도면7b

항-OX40 20B3 VK (h카파)

V 절편: L6

J 절편: JK4

```

1      E   I   V   L   T   Q   S   P   A   T   L   S   L   S   P   G   E
      GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

      _CDR1_
52     R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   Y   L   A
      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC

      _CDR2_
103    W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   D   A
      TGG TAC CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA

154    S   N   R   A   T   G   I   P   A   R   F   S   G   S   G   S   G
      TCC AAC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG

205    T   D   F   T   L   T   I   S   S   L   E   P   E   D   F   A   V
      ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT

      _CDR3_
256    Y   Y   C   Q   Q   R   S   N   W   P   L   T   F   G   G   G   T
      TAT TAC TGT CAG CAG CGT AGC AAC TGG CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307    K   V   E   I   K
      AAG GTG GAG ATC AAA
  
```

도면8a

항-OX40 14A2 VH (hIgG1)

V 절편: 3-30.3

J 절편: JH5b

1	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	R	S
	CAG	GTG	CAG	CTG	GTG	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCT	GGG	AGG	TCC
	CDR1																
52	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	Y	A	L
	CTG	AGA	CTC	TCC	TGT	GCA	GCC	TCT	GGA	TTC	ACC	TTC	AGT	AAC	TAT	GCT	CTG
	CDR2																
103	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	L	I
	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	GCA	CTT	ATA
	CDR3																
154	S	Y	D	G	S	R	K	H	Y	A	D	S	V	K	G	R	F
	TCA	TAT	GAT	GGA	AGC	AGG	AAA	CAC	TAC	GCA	GAC	TCC	GTG	AAG	GGC	CGA	TTC
205	S	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S
	AGT	ATC	TCC	AGA	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACA	CTG	TAT	CTG	CAA	ATG	AAC	AGC
	CDR3																
256	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	S	L	T	M	V
	CTG	AGA	GCT	GAG	GAC	ACG	GCT	GTG	TAT	TAC	TGT	GCG	AGT	CTT	ACT	ATG	GTT
307	R	E	G	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S				
	CGG	GAG	GGG	GGC	CAG	GGA	ACC	CTG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA				

도면8b

항-OX40 14A2 VK1 (h카파)

V 절편 : A27

J 절편 : JK3

```

1      E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
      GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

      _CDR1_
52     R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

      _CDR2_
103    A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
      GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

154    A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
      GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

205    G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
      GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

      _CDR3_
256    V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   F   T   F   G   P   G
      GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCA TTC ACT TTC GGC CCT GGG

307    T   K   V   D   I   K
      ACC AAA GTG GAT ATC AAA
  
```

도면8c

항-OX40 14A2 VK2 (h카파)

V 절편: O14/O4

J 절편: JK4

```

1      D   I   Q   L   T   Q   S   P   S   S   L   S   A   S   V   G   D
      GAC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

      _CDR1_
52     R   V   T   I   T   C   R   V   S   Q   G   I   S   S   Y   L   N
      AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GTG AGT CAG GGC ATT AGC AGT TAT TTA AAT

      _CDR2_
103    W   Y   R   Q   K   P   G   K   V   P   K   L   L   I   Y   S   A
      TGG TAT CGG CAG AAA CCA GGG AAA GTT CCT AAG CTC CTG ATC TAT AGT GCA

      S   N   L   Q   S   G   V   P   S   R   F   S   G   S   G   S   G
154    TCC AAT TTG CAA TCT GGA GTC CCA TCT CGG TTC AGT GGC AGT GGA TCT GGG

      T   D   F   T   L   T   I   S   S   L   Q   P   E   D   V   A   T
205    ACA GAT TTC ACT CTC ACT ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT GTT GCA ACT

      _CDR3_
256    Y   Y   G   Q   R   T   Y   N   A   P   Y   T   F   G   G   G   T
      TAT TAC GGT CAA CGG ACT TAC AAT GCC CCT TAC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

      K   V   E   I   K
307    AAG GTG GAG ATC AAA
  
```

도면9a

항-OX40 20C1 VH (hIgG1)

V 절편: DP-44

J 절편: JH4b

1	E A Q L V Q S G G G L V H P G G S	
	GAG GCT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTT CAT CCT GGG GGG TCC	
		CDR1
52	L R L S C A D S G F T F S S Y A M	
	CTG AGA CTC TCC TGT GCA GAC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TAT GCT ATG	
		CDR2
103	Y W V R Q A P G K G L E W V S A I	
	TAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAG TGG GTA TCA GCT ATT	
154	D T D G G T F Y A D S V R G R F T	
	GAT ACT GAT GGT GGC ACA TTC TAT GCA GAC TCC GTG CGG GGC CGA TTC ACC	
205	I S R D N A K N S L Y L Q M N G L	
	ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATG AAC GGC CTG	
		CDR3
256	R A E D M A V Y F C A R L G E G Y	
	AGA GCC GAG GAC ATG GCT GTG TAT TTC TGT GCA AGA CTT GGG GAA GGG TAC	
307	F F D Y W G Q G T L V T V S S	
	TTC TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA	

도면9b

항-OX40 20C1 VK (h카파)

V 절편: L6

J 절편: JK4

```

1      E   I   V   L   T   Q   S   P   A   T   L   S   L   S   P   G   E
      GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

      _CDR1_
52     R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   Y   L   A
      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC

      _CDR2_
103    W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   D   A
      TGG TAC CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA

154    S   N   R   A   T   G   I   P   A   R   F   S   G   S   G   S   G
      TCC AAC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG

205    T   D   F   T   L   T   I   S   S   L   E   P   E   D   F   A   V
      ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT

      _CDR3_
256    Y   Y   C   Q   Q   R   S   N   W   P   P   T   F   G   G   G   T
      TAT TAC TGT CAG CAG CGT AGC AAC TGG CCT CCC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307    K   V   E   I   K
      AAG GTG GAG ATC AAA
  
```

도면10aa

항-OX-40.21 VH

```

A2V                                     H13Q
~~~~~                                 ~~~~~

20C1 VH
~~~~~
E V Q L V Q S G G G L V Q P G
1 GAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTT CAG CCT GGG
D24G
~~~~~

20C1 VH
~~~~~
G S L R L S C A G S G F T F S
46 GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GGC TCT GGA TTC ACC TTC AGT
20C1 VH
~~~~~
S Y A M Y W V R Q A P G K G L
91 AGC TAT GCT ATG TAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG
G55A
~~~~~

20C1 VH
~~~~~
E W V S A I D T D A G T F Y A
136 GAG TGG GTA TCA GCT ATT GAT ACT GAT GCT GGC ACA TTC TAT GCA
20C1 VH
~~~~~
D S V R G R F T I S R D N A K
181 GAC TCC GTG CGG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG
G82bS M87T
~~~~~

20C1 VH
~~~~~
N S L Y L Q M N S L R A E D T
226 AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACC
20C1 VH
~~~~~
A V Y F C A R L G E G Y F F D
271 GCT GTG TAT TTC TGT GCA AGA CTT GGG GAA GGG TAC TTC TTT GAC
20C1 VH
~~~~~

C 감마 1
~~~~~
Y W G Q G T L V T V S S A S T
316 TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA GCT AGC ACC
C 감마 1
~~~~~
K G P S V F P L A P S S K S T
361 AAG GGC CCA TCG GTC TTC CCC CTG GCA CCC TCC TCC AAG AGC ACC
C 감마 1
~~~~~
S G G T A A L G C L V K D Y F
406 TCT GGG GGC ACA GCG GCC CTG GGC TGC CTG GTC AAG GAC TAC TTC
C 감마 1
~~~~~
P E P V T V S W N S G A L T S
451 CCC GAA CCG GTG ACG GTG TCG TGG AAC TCA GGC GCC CTG ACC AGC
C 감마 1
~~~~~
G V H T F P A V L Q S S G L Y
496 GGC GTG CAC ACC TTC CCG GCT GTC CTA CAG TCC TCA GGA CTC TAC
C 감마 1
~~~~~

```

도면10ab

```

      S   L   S   S   V   V   T   V   P   S   S   S   L   G   T
541 TCC CTC AGC AGC GTG GTG ACC GTG CCC TCC AGC AGC TTG GGC ACC
      C   감마1
~~~~~
      Q   T   Y   I   C   N   V   N   H   K   P   S   N   T   K
586 CAG ACC TAC ATC TGC AAC GTG AAT CAC AAG CCC AGC AAC ACC AAG
      C   감마1
~~~~~
      V   D   K   R   V   E   P   K   S   C   D   K   T   H   T
631 GTG GAC AAG AGA GTT GAG CCC AAA TCT TGT GAC AAA ACT CAC ACA
      C   감마1
~~~~~
      C   P   P   C   P   A   P   E   L   L   G   G   P   S   V
676 TGC CCA CCG TGC CCA GCA CCT GAA CTC CTG GGG GGA CCG TCA GTC
      C   감마1
~~~~~
      F   L   F   P   P   K   P   K   D   T   L   M   I   S   R
721 TTC CTC TTC CCC CCA AAA CCC AAG GAC ACC CTC ATG ATC TCC CGG
      C   감마1
~~~~~
      T   P   E   V   T   C   V   V   V   D   V   S   H   E   D
766 ACC CCT GAG GTC ACA TGC GTG GTG GTG GAC GTG AGC CAC GAA GAC
      C   감마1
~~~~~
      P   E   V   K   F   N   W   Y   V   D   G   V   E   V   H
811 CCT GAG GTC AAG TTC AAC TGG TAC GTG GAC GGC GTG GAG GTG CAT
      C   감마1
~~~~~
      N   A   K   T   K   P   R   E   E   Q   Y   N   S   T   Y
856 AAT GCC AAG ACA AAG CCG CGG GAG GAG CAG TAC AAC AGC ACG TAC
      C   감마1
~~~~~
      R   V   V   S   V   L   T   V   L   H   Q   D   W   L   N
901 CGT GTG GTC AGC GTC CTC ACC GTC CTG CAC CAG GAC TGG CTG AAT
      C   감마1
~~~~~
      G   K   E   Y   K   C   K   V   S   N   K   A   L   P   A
946 GGC AAG GAG TAC AAG TGC AAG GTC TCC AAC AAA GCC CTC CCA GCC
      C   감마1
~~~~~
      P   I   E   K   T   I   S   K   A   K   G   Q   P   R   E
991 CCC ATC GAG AAA ACC ATC TCC AAA GCC AAA GGG CAG CCC CGA GAA
      C   감마1
~~~~~
      P   Q   V   Y   T   L   P   P   S   R   E   E   M   T   K
1036 CCA CAG GTG TAC ACC CTG CCC CCA TCC CGG GAG GAG ATG ACC AAG
      C   감마1
~~~~~
      N   Q   V   S   L   T   C   L   V   K   G   F   Y   P   S
1081 AAC CAG GTC AGC CTG ACC TGC CTG GTC AAA GGC TTC TAT CCC AGC
      C   감마1
~~~~~
      D   I   A   V   E   W   E   S   N   G   Q   P   E   N   N
1126 GAC ATC GCC GTG GAG TGG GAG AGC AAT GGG CAG CCG GAG AAC AAC
      C   감마1
~~~~~
      Y   K   T   T   P   P   V   L   D   S   D   G   S   F   F
1171 TAC AAG ACC ACG CCT CCC GTG CTG GAC TCC GAC GGC TCC TTC TTC
      C   감마1
~~~~~
      L   Y   S   K   L   T   V   D   K   S   R   W   Q   Q   G
1216 CTC TAT AGC AAG CTC ACC GTG GAC AAG AGC AGG TGG CAG CAG GGG
      C   감마1

```

도면10ac

```

      N   V   F   S   C   S   V   M   H   E   A   L   H   N   H
1261 AAC GTC TTC TCA TGC TCC GTG ATG CAT GAG GCT CTG CAC AAC CAC
      C   감마1
~~~~~
      Y   T   Q   K   S   L   S   L   S   P   G   *
1306 TAC ACG CAG AAG AGC CTC TCC CTG TCC CCG GGT TGA

```


도면10ba

항-OX-40.21 VK

```

                20C1 VK
~~~~~
      E   I   V   L   T   Q   S   P   A   T   L   S   L   S   P
1  GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA
      20C1 VK
~~~~~
      G   E   R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S
46 GGG GAA AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC
      20C1 VK
~~~~~
      S   Y   L   A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R
91 AGC TAC TTA GCC TGG TAC CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG
      20C1 VK
~~~~~
      L   L   I   Y   D   A   S   N   R   A   T   G   I   P   A
136 CTC CTC ATC TAT GAT GCA TCC AAC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GCC
      20C1 VK
~~~~~
      R   F   S   G   S   G   S   G   T   D   F   T   L   T   I
181 AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC
      20C1 VK
~~~~~
      S   S   L   E   P   E   D   F   A   V   Y   Y   C   Q   Q
226 AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT TAT TAC TGT CAG CAG
      20C1 VK
~~~~~
      R   S   N   W   P   P   T   F   G   G   G   T   K   V   E
271 CGT AGC AAC TGG CCT CCC ACT TTC GGC GGA GGG ACC AAG GTG GAG
      20C1 VK
~~~~~
                C 카파
~~~~~
      I   K   R   T   V   A   A   P   S   V   F   I   F   P   P
316 ATC AAA CGT ACG GTG GCT GCA CCA TCT GTC TTC ATC TTC CCG CCA
      C 카파
~~~~~
      S   D   E   Q   L   K   S   G   T   A   S   V   V   C   L
361 TCT GAT GAG CAG TTG AAA TCT GGA ACT GCC TCT GTT GTG TGC CTG
      C 카파
~~~~~
      L   N   N   F   Y   P   R   E   A   K   V   Q   W   K   V
406 CTG AAT AAC TTC TAT CCC AGA GAG GCC AAA GTA CAG TGG AAG GTG
      C 카파
~~~~~
      D   N   A   L   Q   S   G   N   S   Q   E   S   V   T   E
451 GAT AAC GCC CTC CAA TCG GGT AAC TCC CAG GAG AGT GTC ACA GAG
      C 카파
~~~~~
      Q   D   S   K   D   S   T   Y   S   L   S   S   T   L   T
496 CAG GAC AGC AAG GAC AGC ACC TAC AGC CTC AGC AGC ACC CTG ACG
      C 카파
~~~~~
      L   S   K   A   D   Y   E   K   H   K   V   Y   A   C   E
541 CTG AGC AAA GCA GAC TAC GAG AAA CAC AAA GTC TAC GCC TGC GAA
      C 카파
~~~~~
      V   T   H   Q   G   L   S   S   P   V   T   K   S   F   N
586 GTC ACC CAT CAG GGC CTG AGC TCG CCC GTC ACA AAG AGC TTC AAC
      C 카파

```

도면10bb

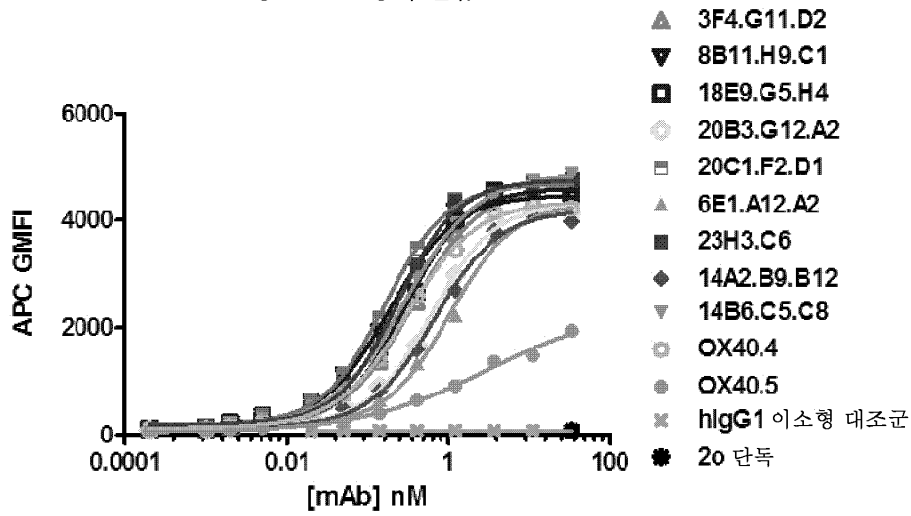
```

~~~~~
      R   G   E   C   *
631 AGG GGA GAG TGT TAG

```

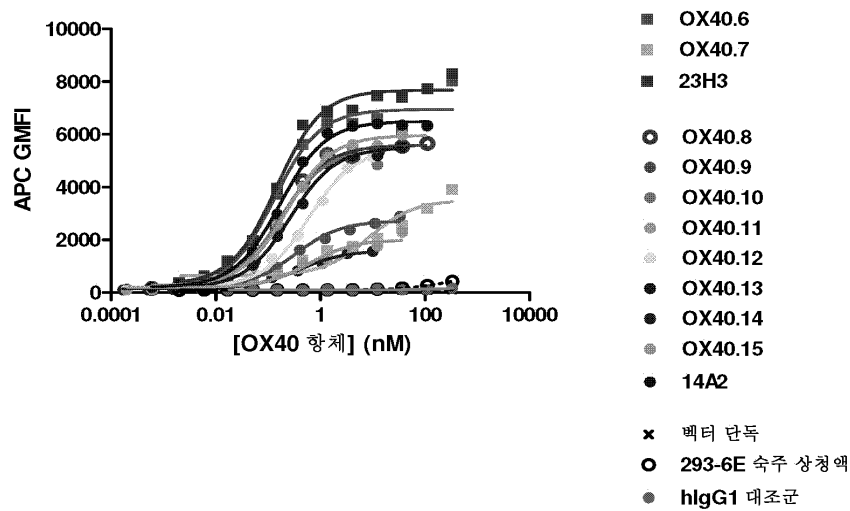
도면11a

1차 인간 CD4+/CD25+ T 세포에 대한
항-OX40 항체 결합



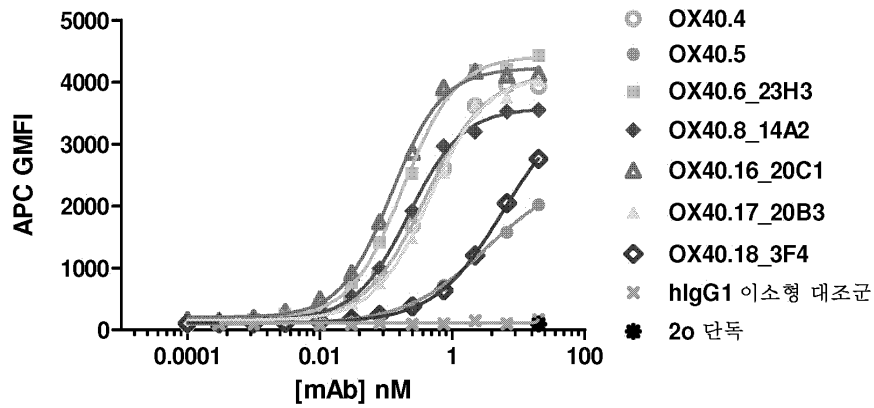
도면11b

1차 인간 CD4+/CD25+ T 세포에 대한
제조항 항-OX40 항체 형질감염된
세포 배양물 상청액의 결합



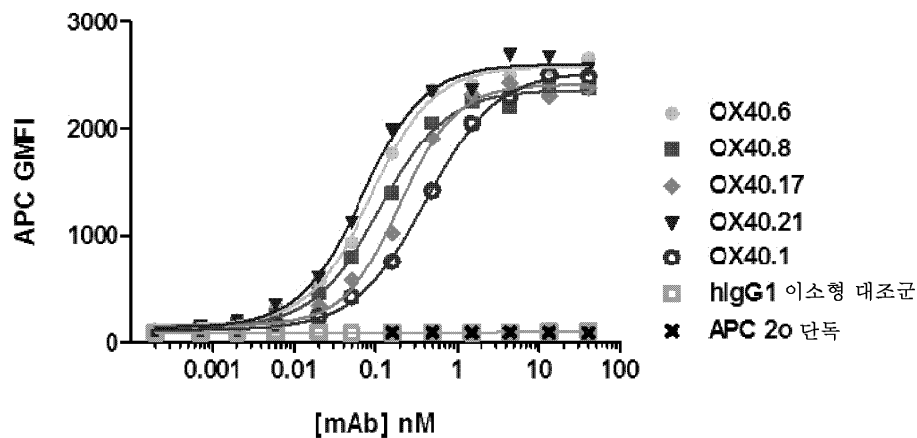
도면11c

1차 인간 CD4+ /CD25+ T 세포에 대한
제조합 항-OX40 항체 결합

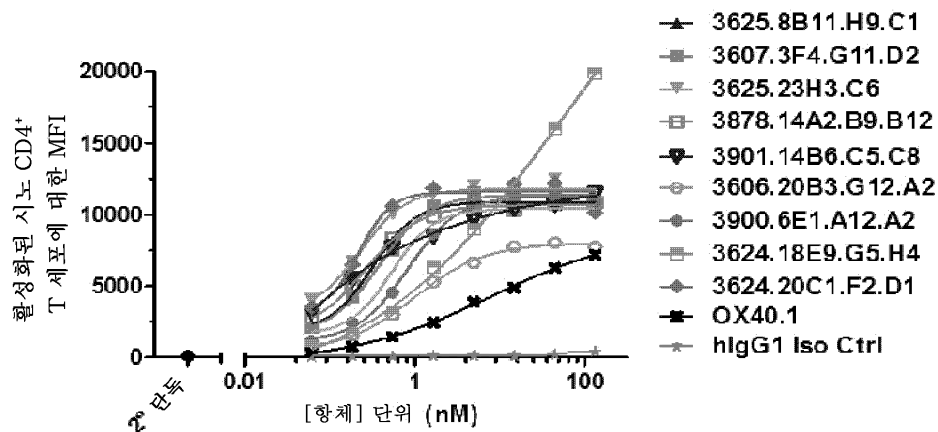


도면11d

1차 인간 CD4+ /CD25+ T 세포에 대한
제조합 항-OX40 항체 결합

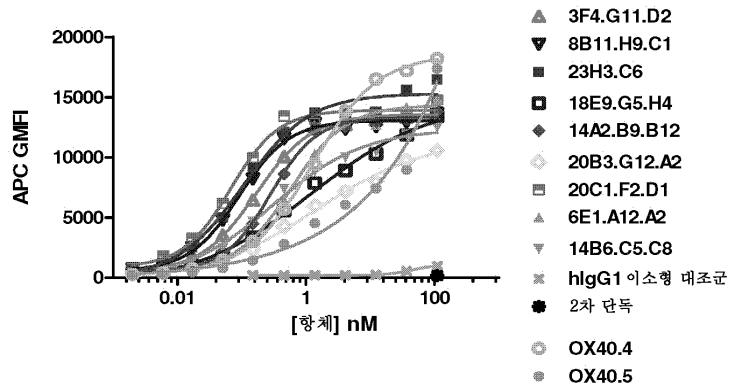


도면12a



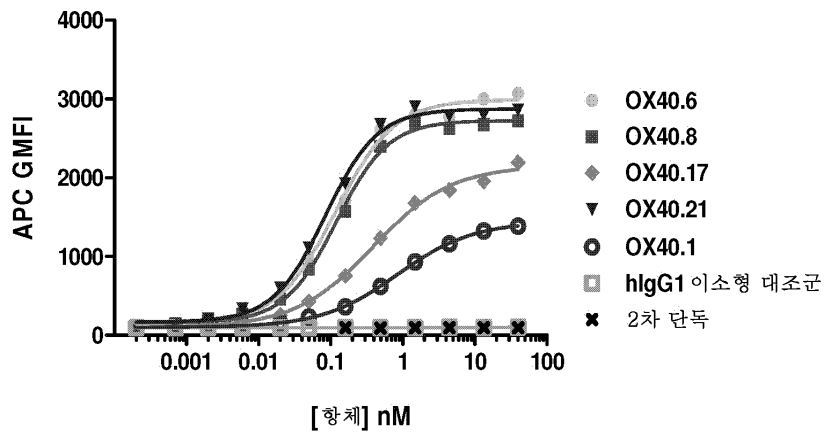
도면12b

1차 시노물구스 마카크 CD4+/CD25+ T 세포에 대한
항-OX40 항체 결합

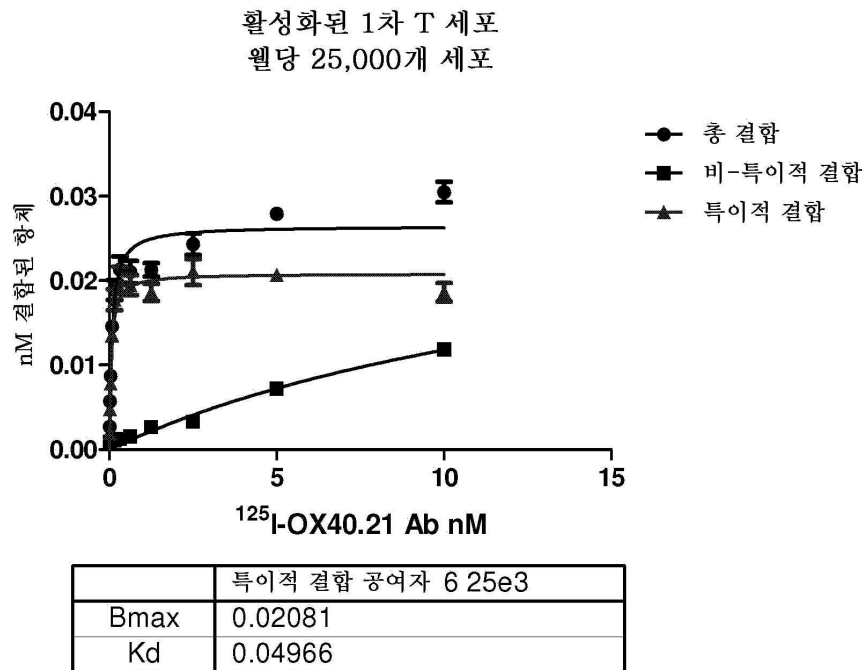


도면12c

1차 시노물구스 마카크 CD4+/CD25+ T 세포에 대한
제조항 항-OX40 항체 결합

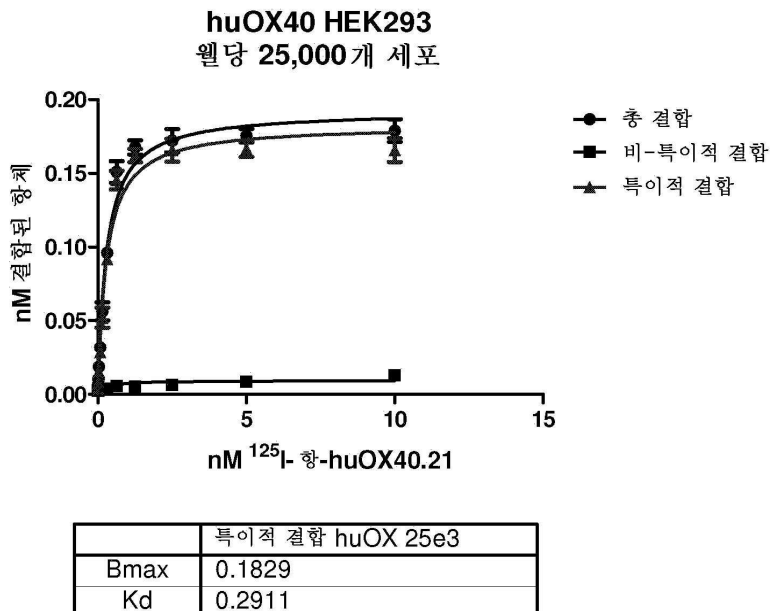


도면13a



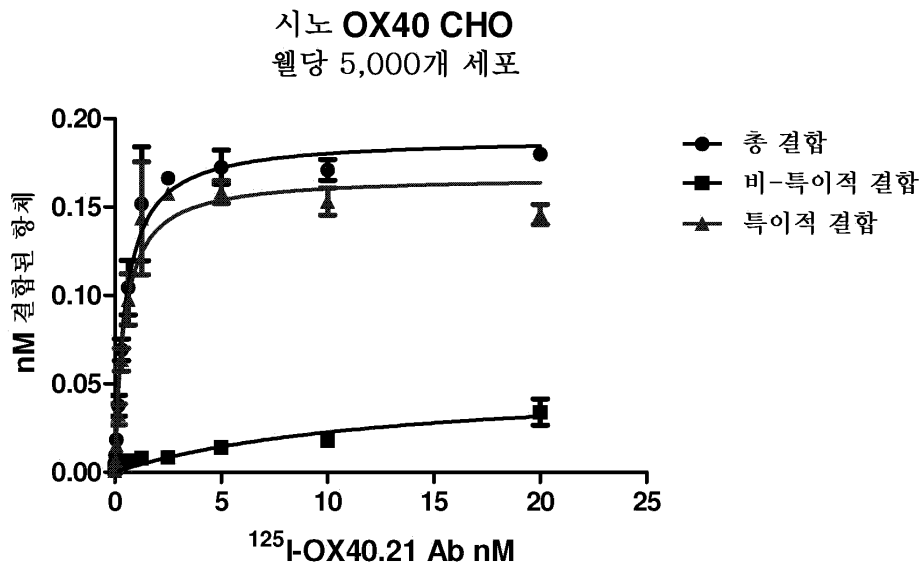
세포당 수용체 = $B_{max} (6e10) / \text{웰당 세포\#}$
 $= 0.021 * 6e10 / 25,000$
 $= \text{세포당 } 50,400 \text{ 개 OX-40 수용체}$

도면13b



세포당 수용체 = $B_{max} (6e10) / \text{웰당 세포\#}$
 $= 0.183 * 6e10 / 25,000$
 $= \text{세포당 } 439,200 \text{ 개 OX40 수용체}$

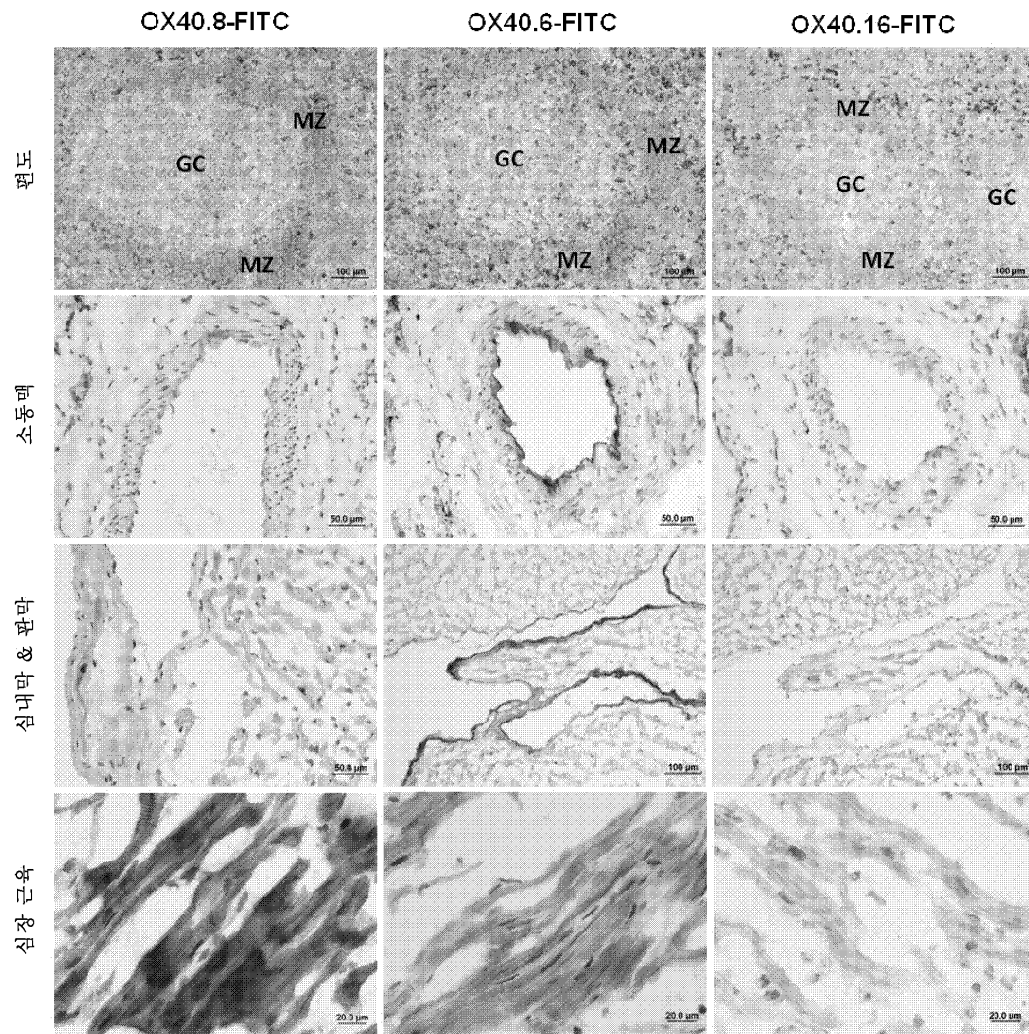
도면13c



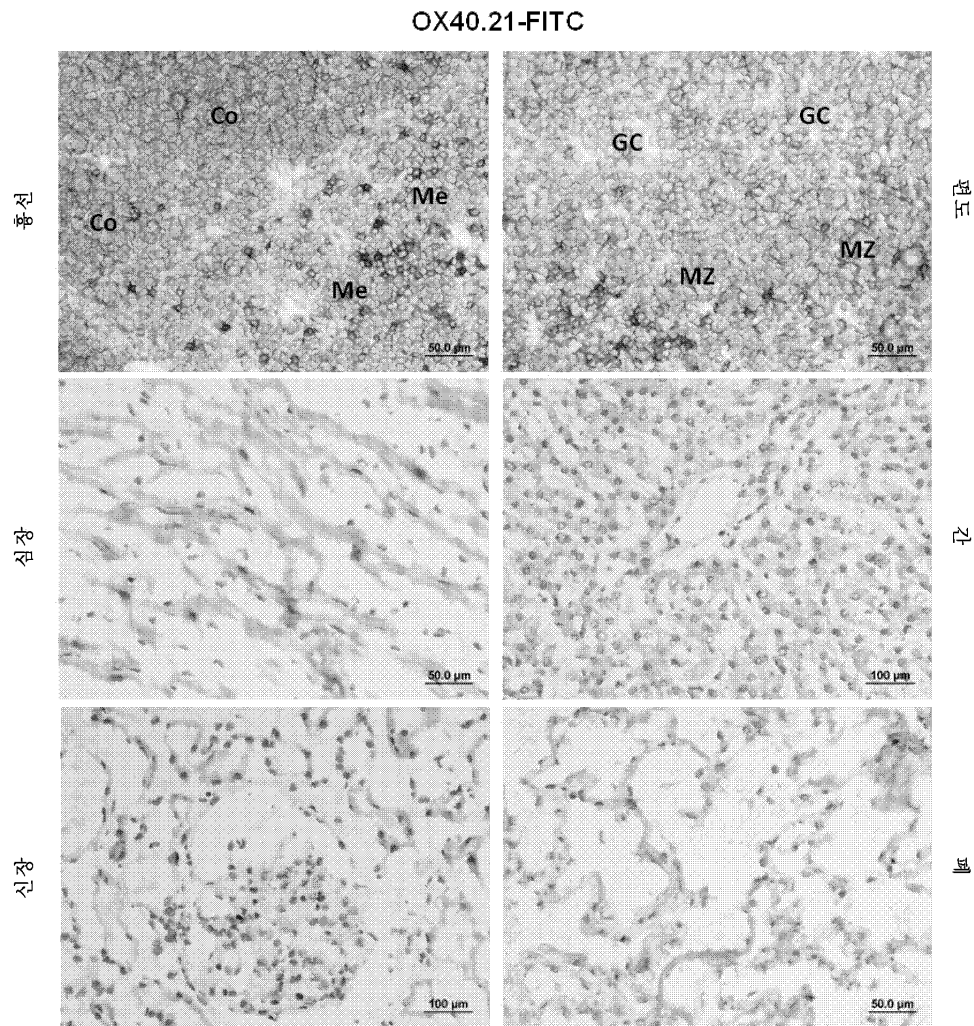
특이적 결합 시노 OX40 5e3	
Bmax	0.1674
Kd	0.4422

세포당 수용체 = Bmax (6e10)/웰당 세포#
 = 0.167*6e10/5,000
 = 세포당 2,004,000개 OX-40 수용체

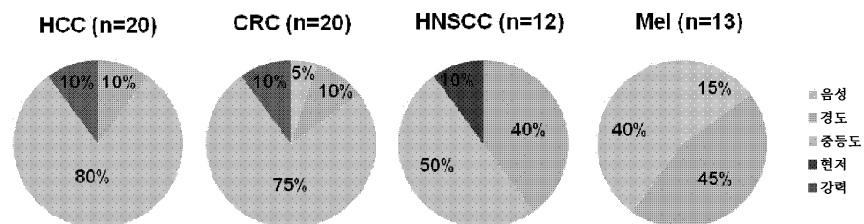
도면14a



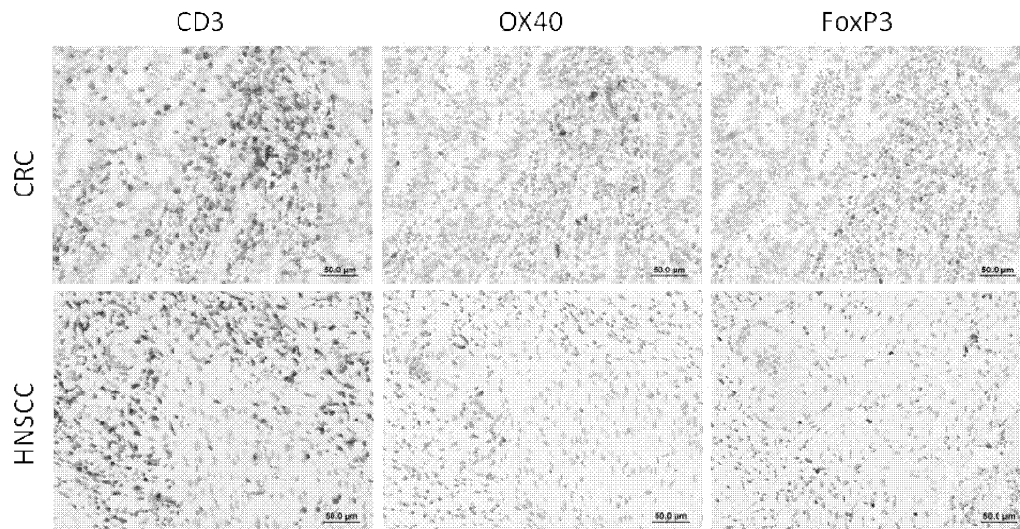
도면14b



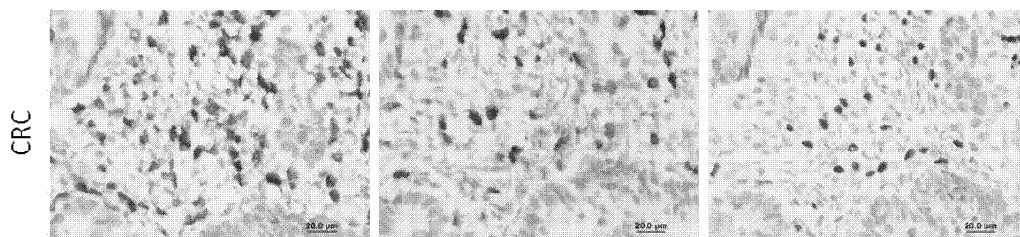
도면15a



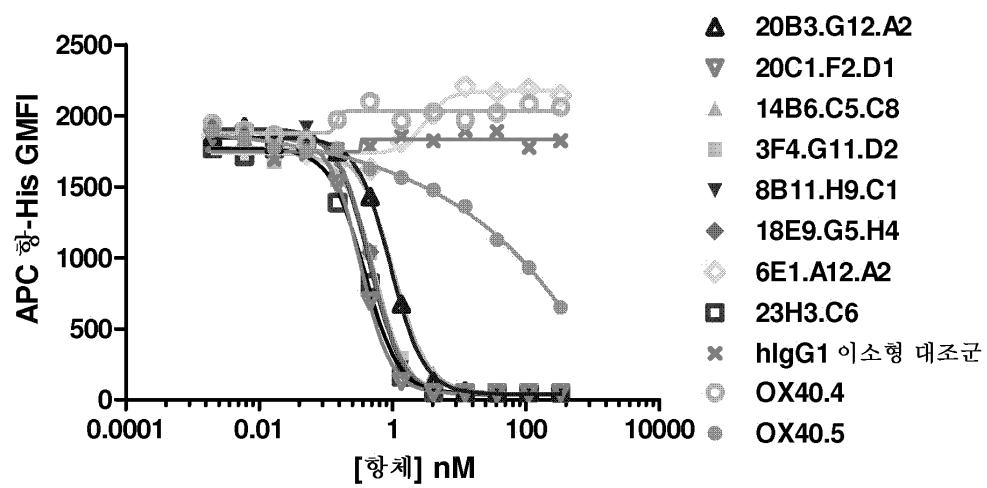
도면15b



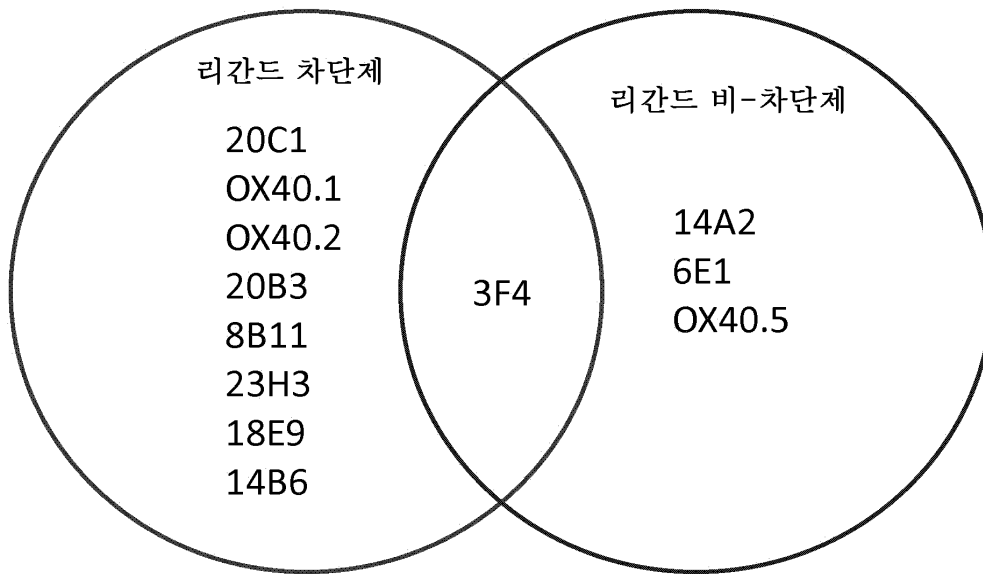
도면15c



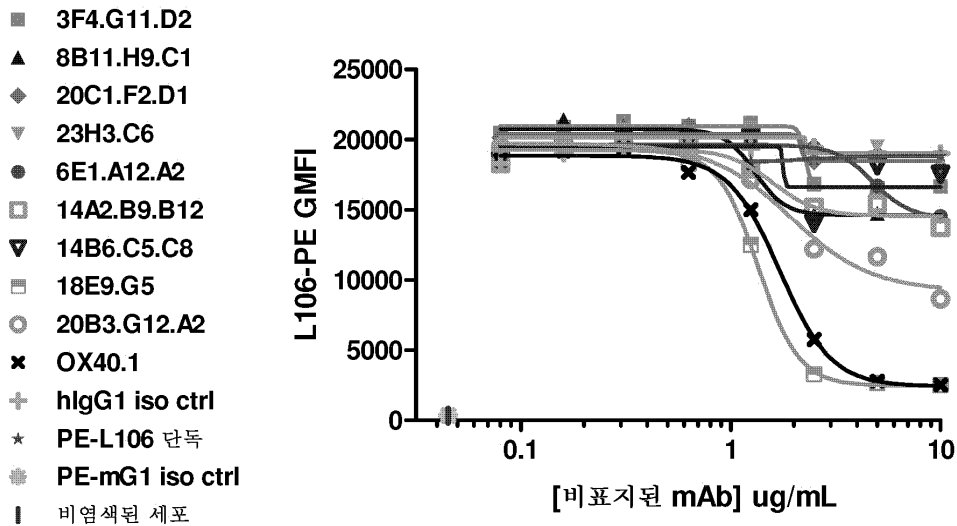
도면16



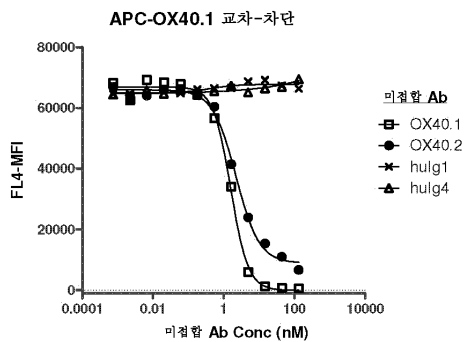
도면17



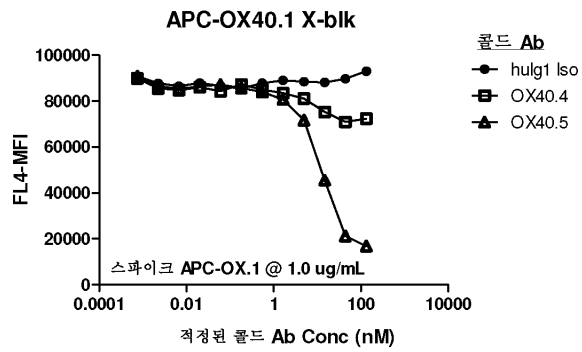
도면18



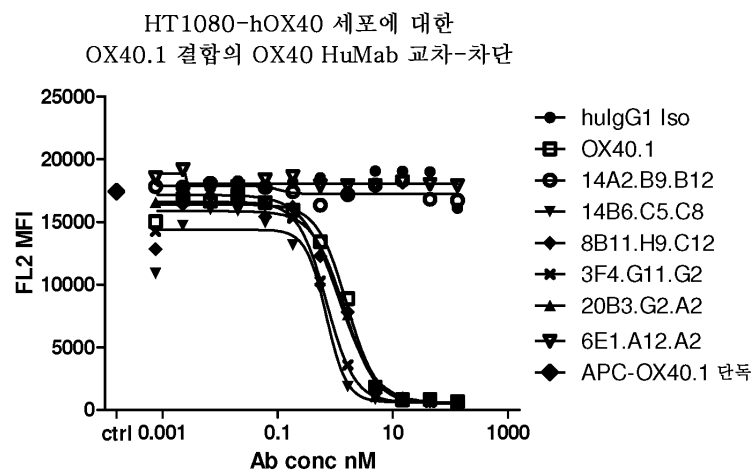
도면19a



도면19b



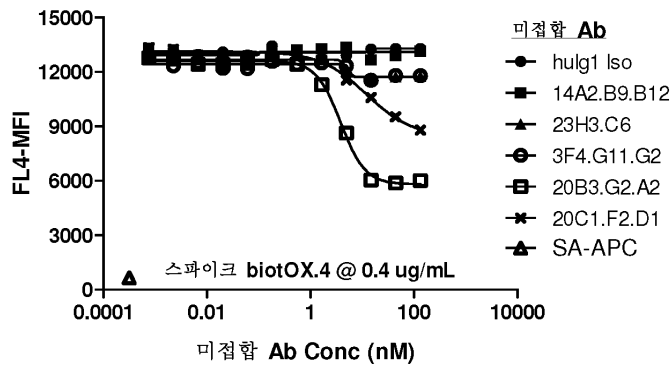
도면19c



	IC50
OX40.1	1.589
14A2.B9.B12	0.1037
14B6.C5.C8	0.6997
8B11.H9.C12	1.410
3F4.G11.G2	0.7062
20B3.G2.A2	1.165
6E1.A12.A2	~ 0.002489

도면19d

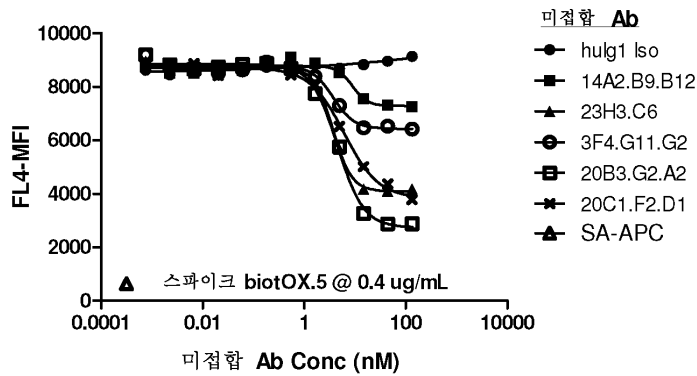
biotOX40.4의 결합의 교차-차단



	14A2.B9.B12	23H3.C6	3F4.G11.G2	20B3.G2.A2	20C1.F2.D1
EC50				3.862	12.06

도면19e

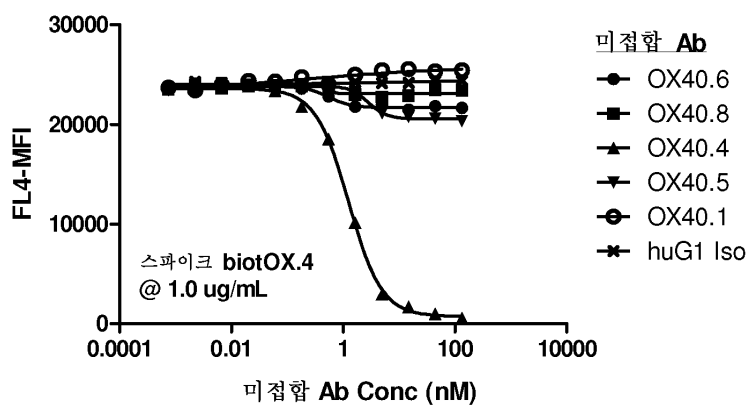
biotOX40.5의 결합의 교차-차단



	14A2.B9.B12	23H3.C6	3F4.G11.G2	20B3.G2.A2	20C1.F2.D1
EC50	8.888	3.684	3.714	4.539	6.134

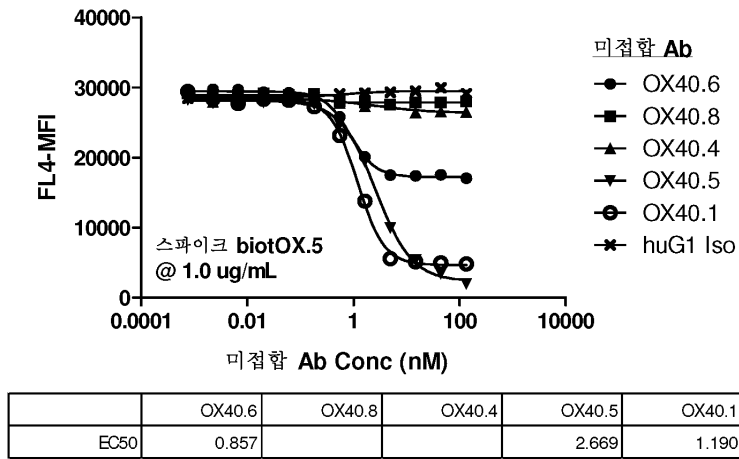
도면19f

biotOX40.4의 결합의 교차-차단

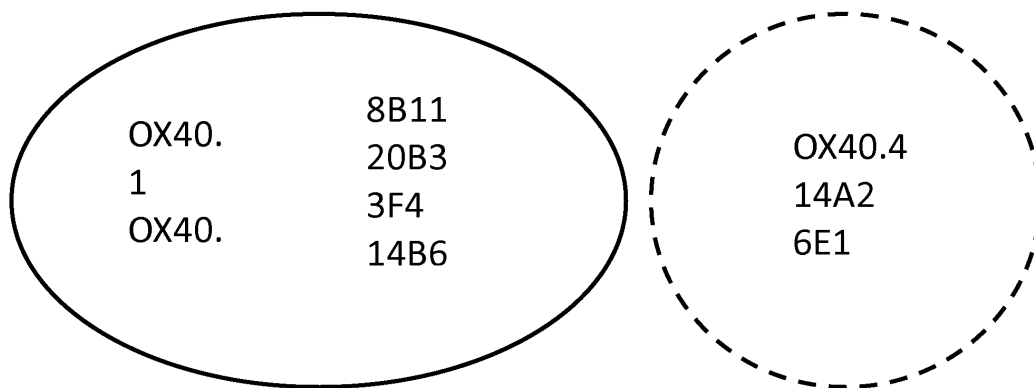


도면19g

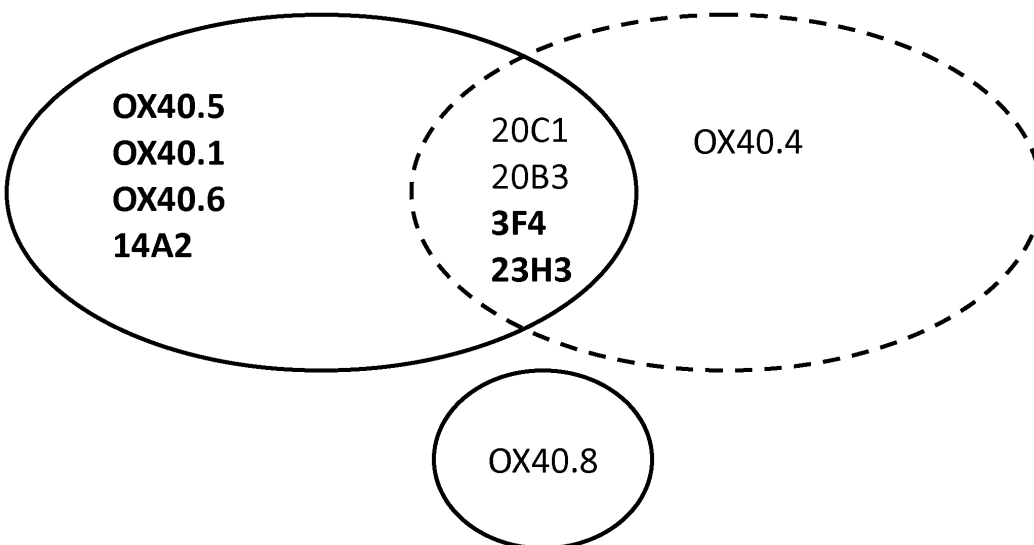
biotOX40.5의 결합의 교차-차단



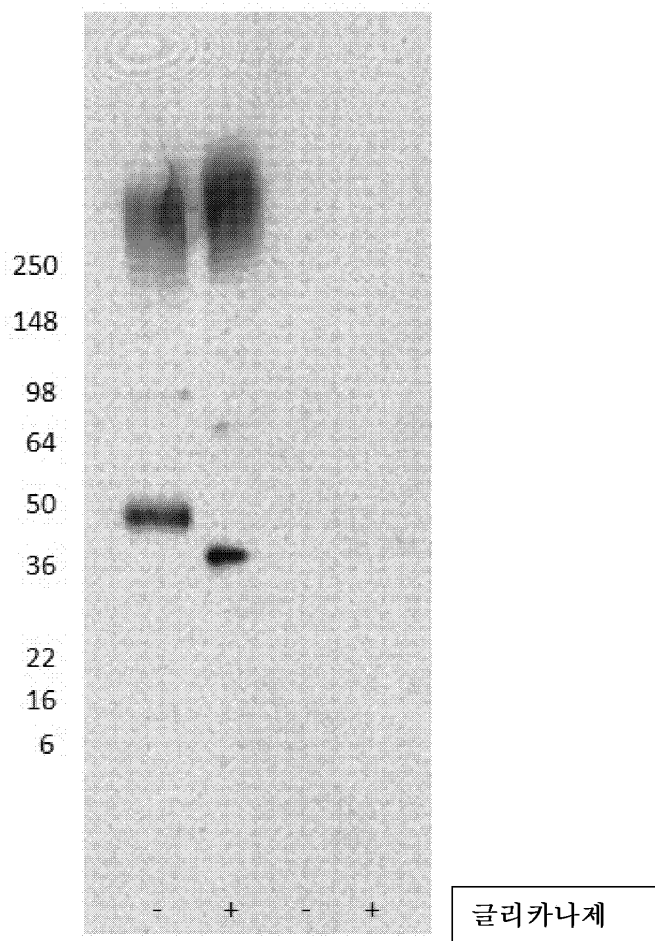
도면19h



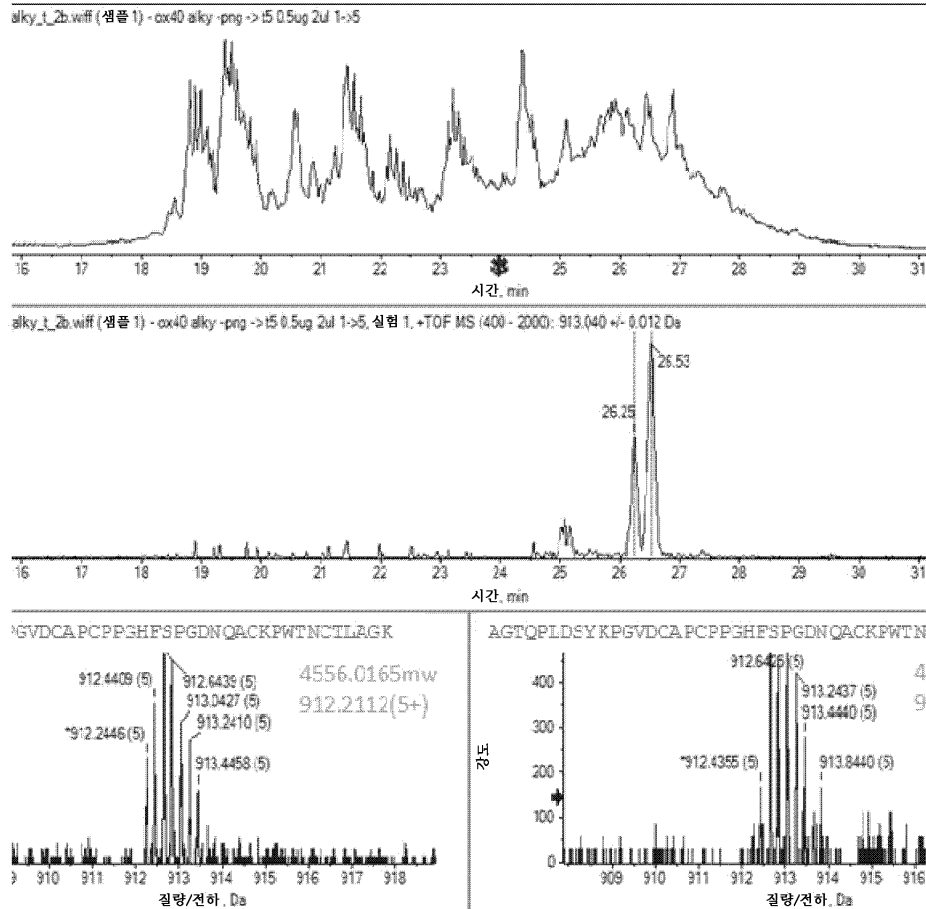
도면19i



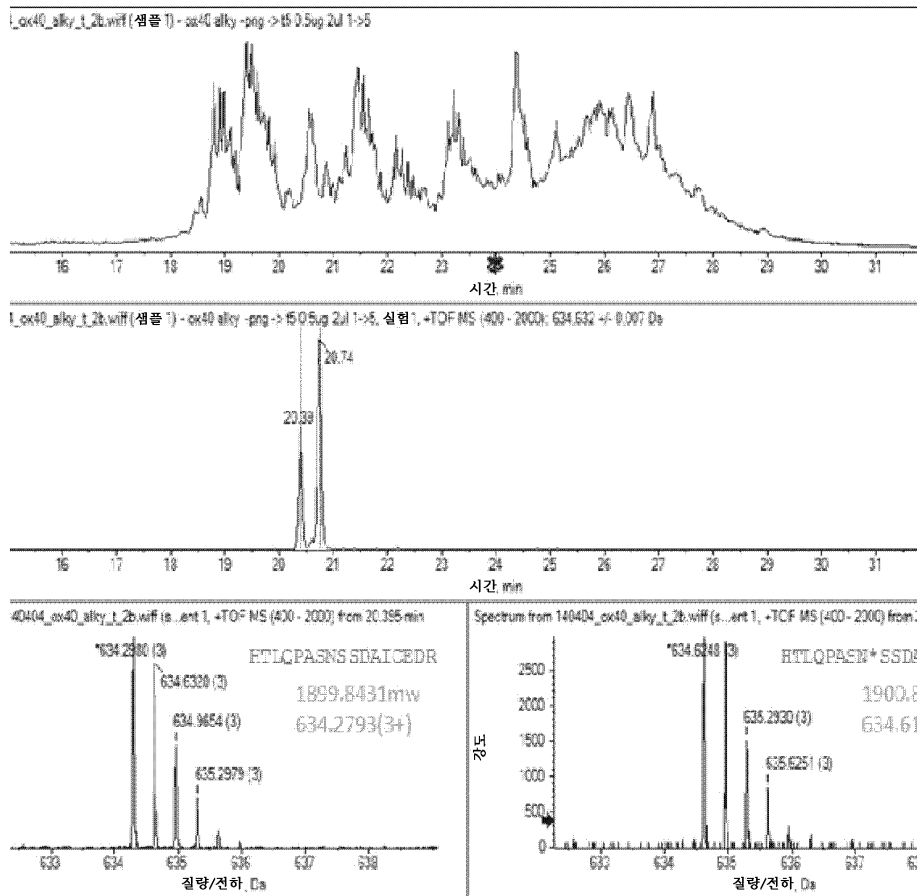
도면20a



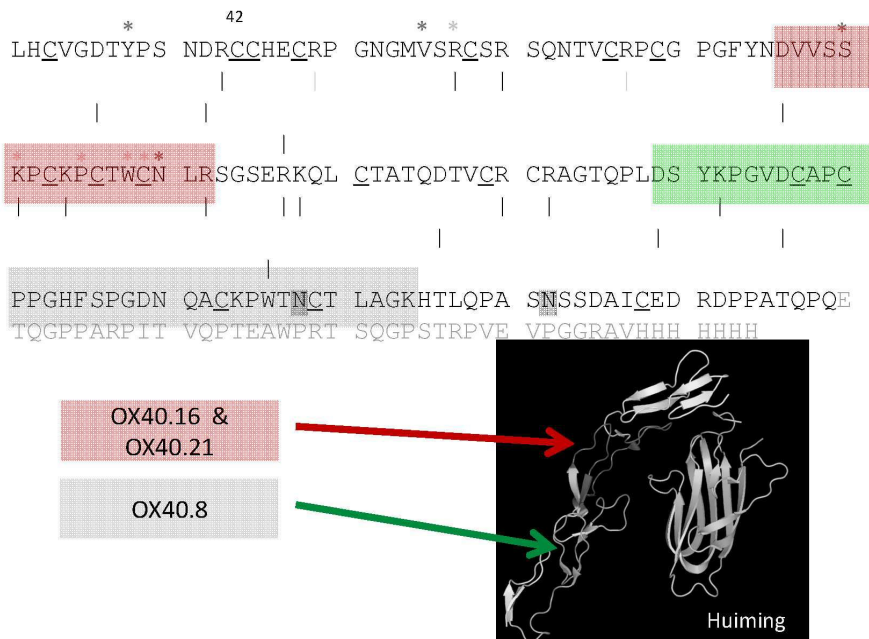
도면20b



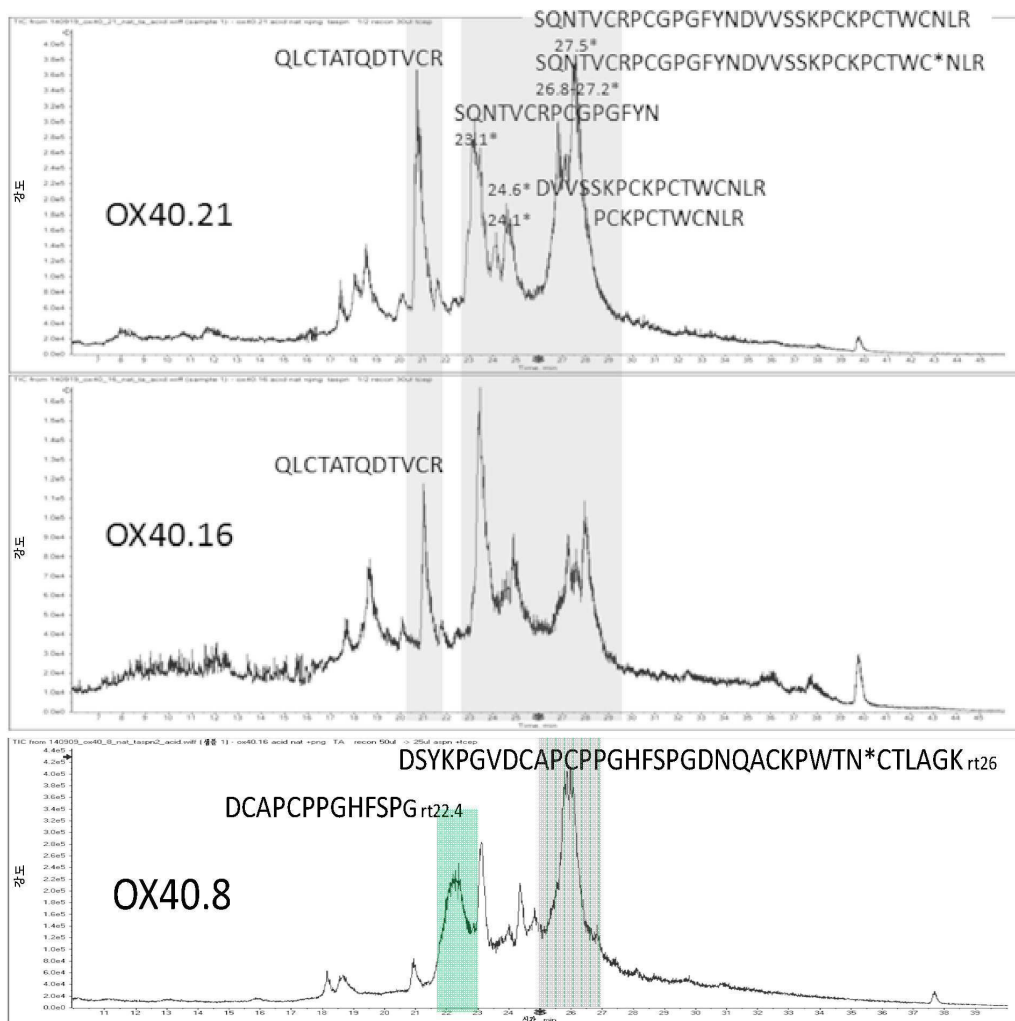
도면20c



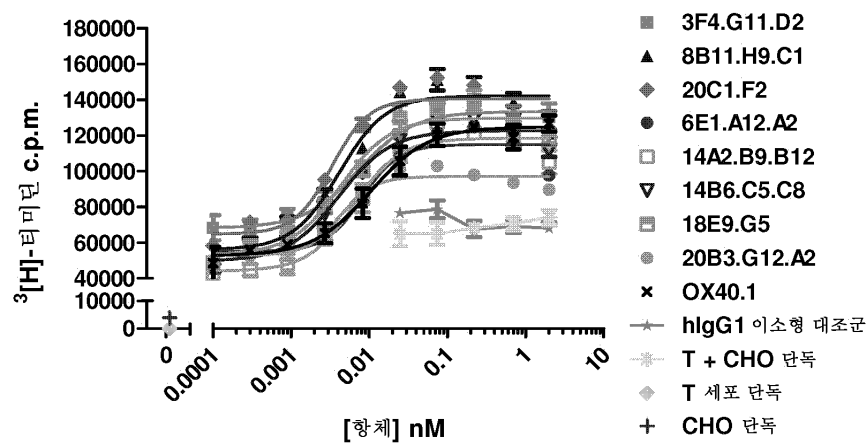
도면20d



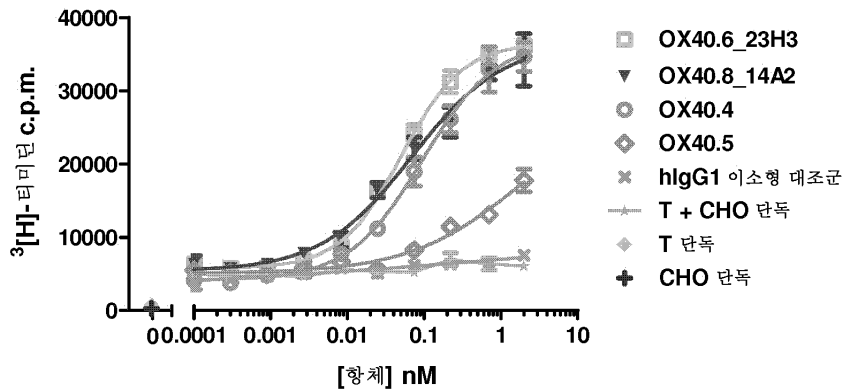
도면20e



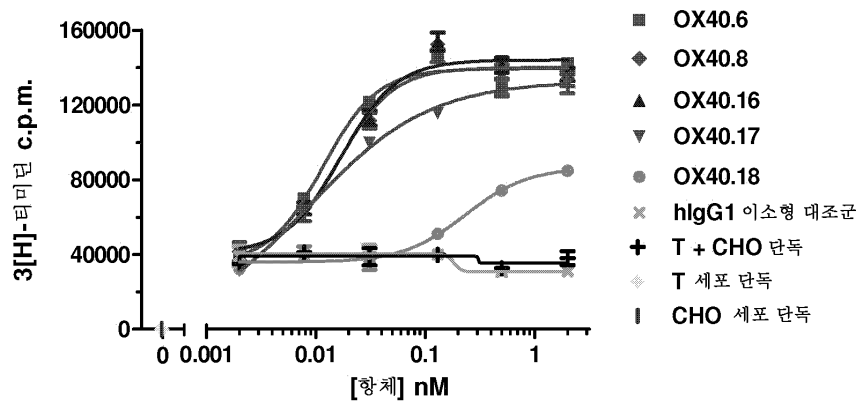
도면21a



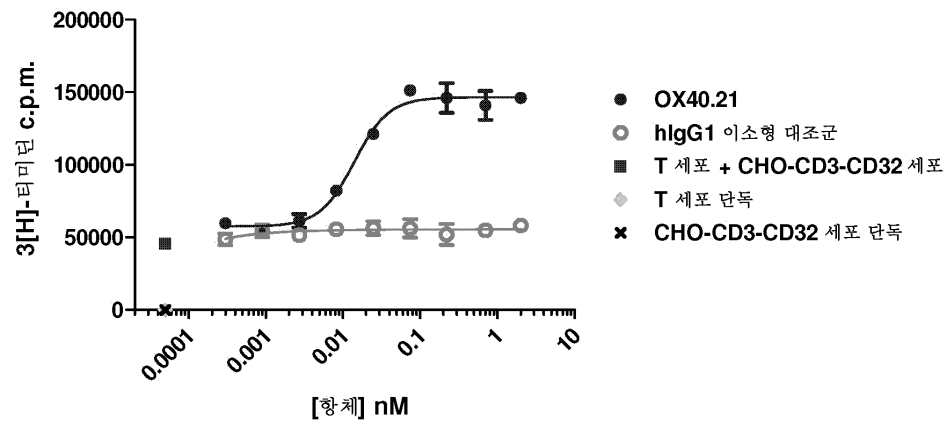
도면21b



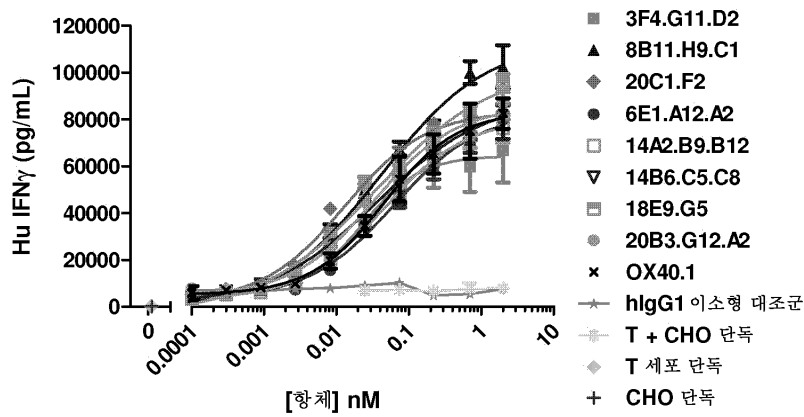
도면21c



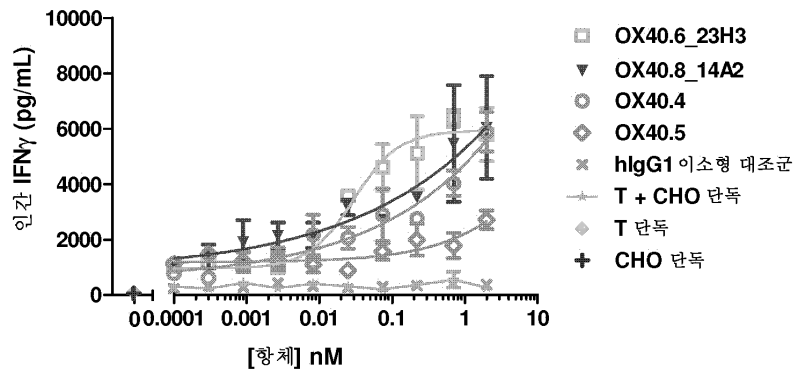
도면21d



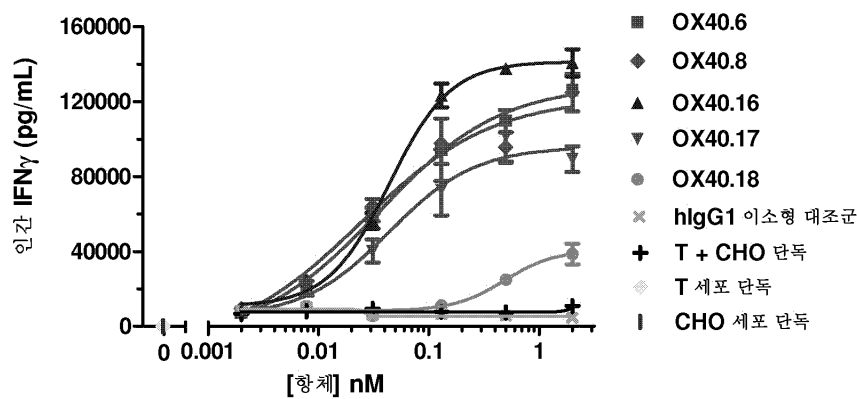
도면22a



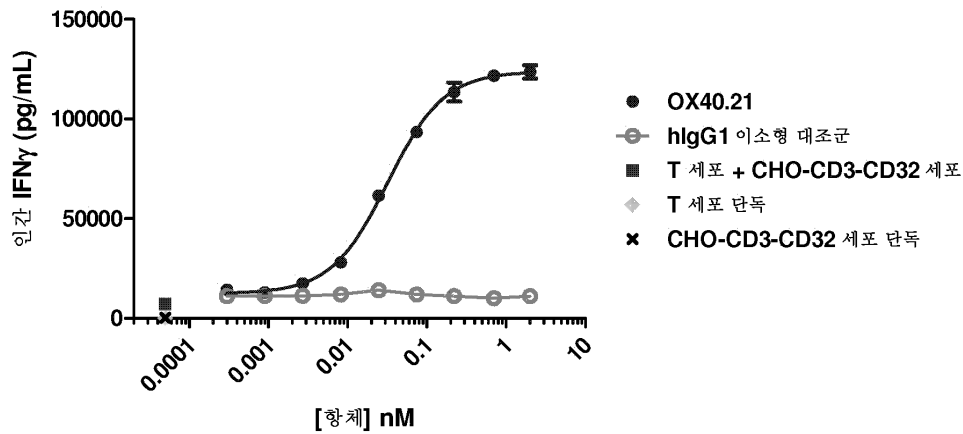
도면22b



도면22c

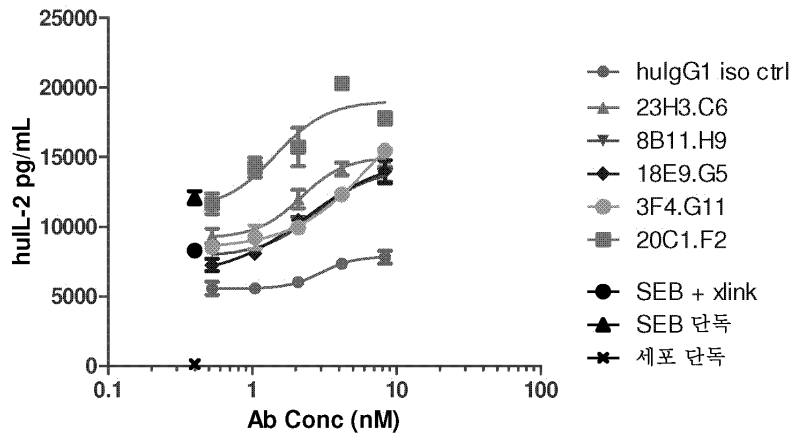


도면22d



도면23a

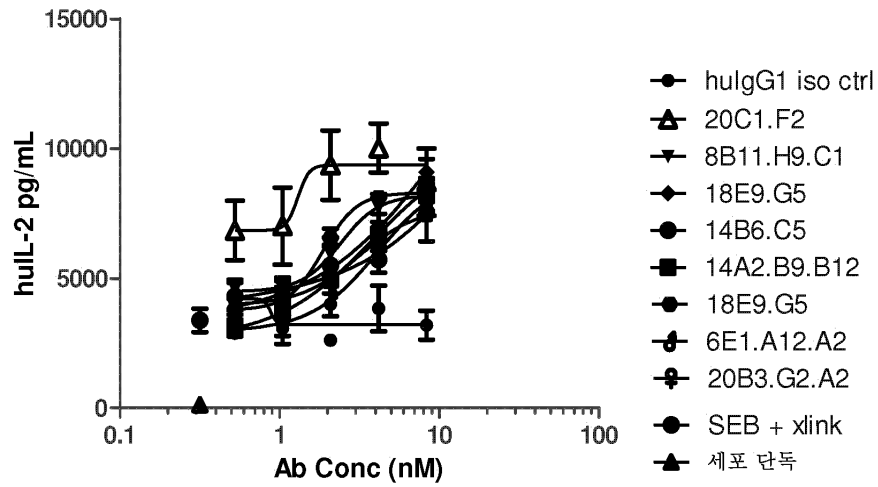
공여자 WB5522



	EC50 (nM)
23H3.C6	2.177
8B11.H9	2.801
18E9.G5	2.395
3F4.G11	6.916
20C1.F2	1.459

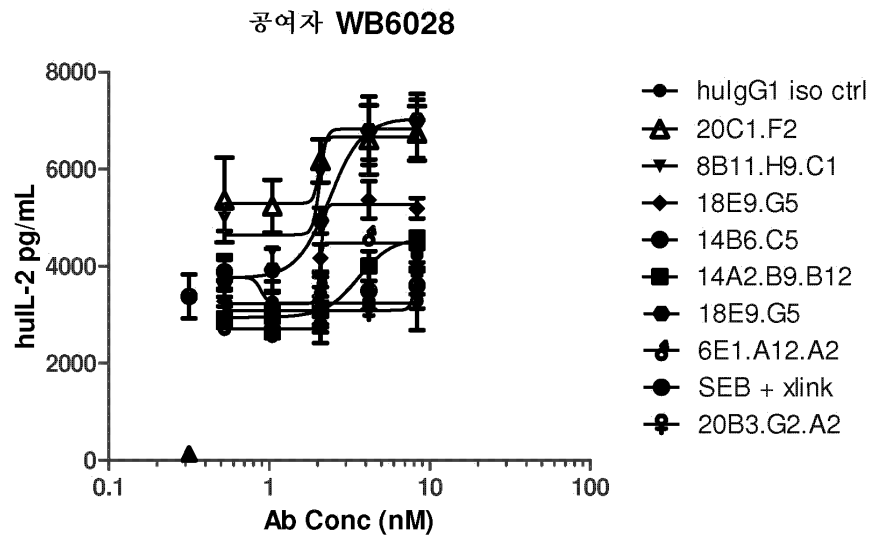
도면23b

공여자 WB6027



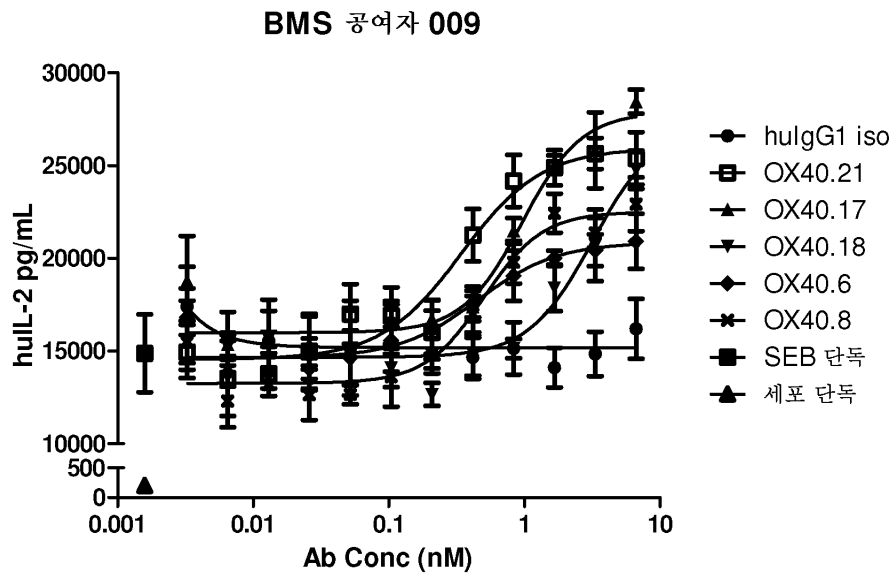
	EC50 (nM)
20C1.F2	1.30
8B11.H9.C1	2.409
3F4.G11.D2	11.94
14B6.C5	~ 1274
14A2.B9.B12	3.816
18E9.G5	1.865
6E1.A12.A2	4.113
20B3.G2.A2	3.112

도면23c



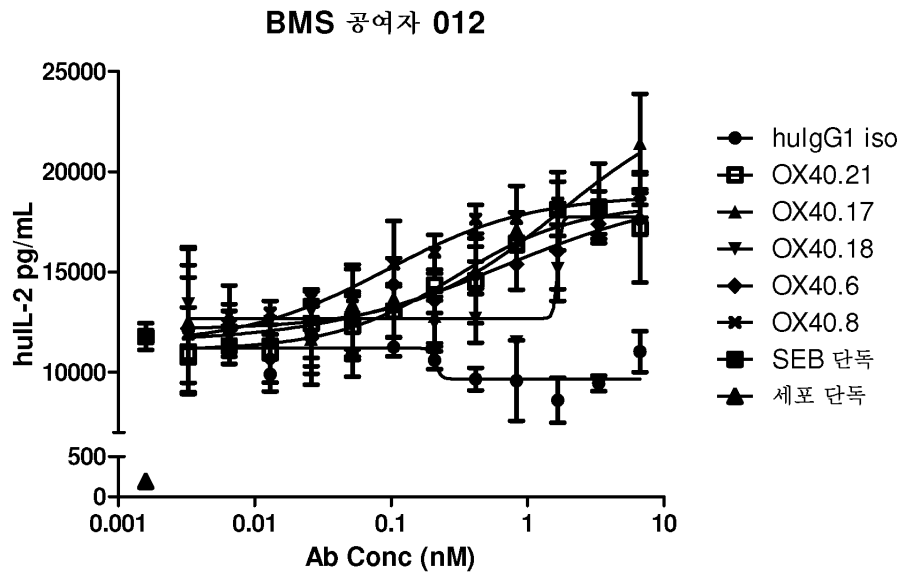
	EC50
20C1.F2	~ 2.045
8B11.H9.C1	~ 2.061
3F4.G11.D2	~ 2.099
14B6.C5	
14A2.B9.B12	3.608
18E9.G5	2.379
6E1.A12.A2	~ 2.092
20B3.G2.A2	~ 8.295

도면23d



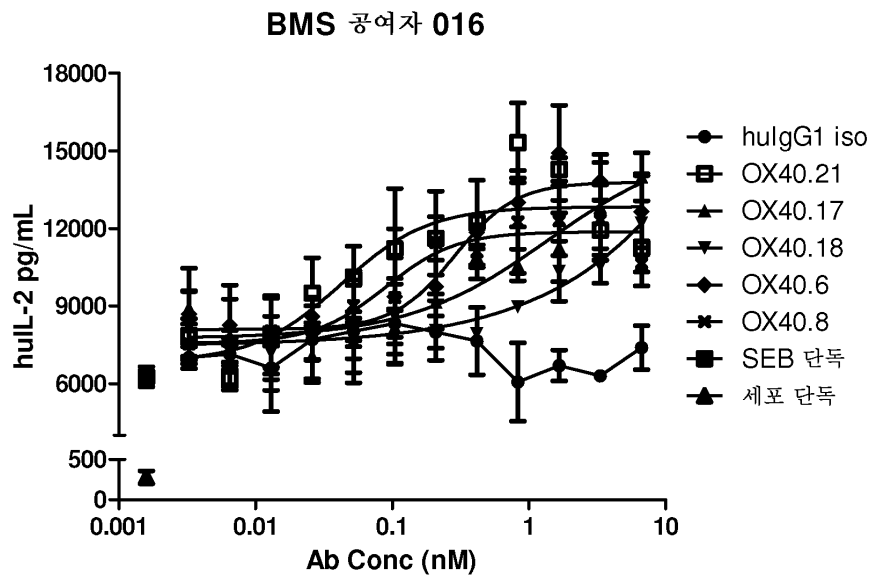
	EC50
OX40.21	0.343
OX40.17	0.965
OX40.18	3.210
OX40.6	0.451
OX40.8	0.503

도면23e



	EC50
OX40.21	0.288
OX40.17	1.741
OX40.18	~ 1.669
OX40.6	0.656
OX40.8	0.093

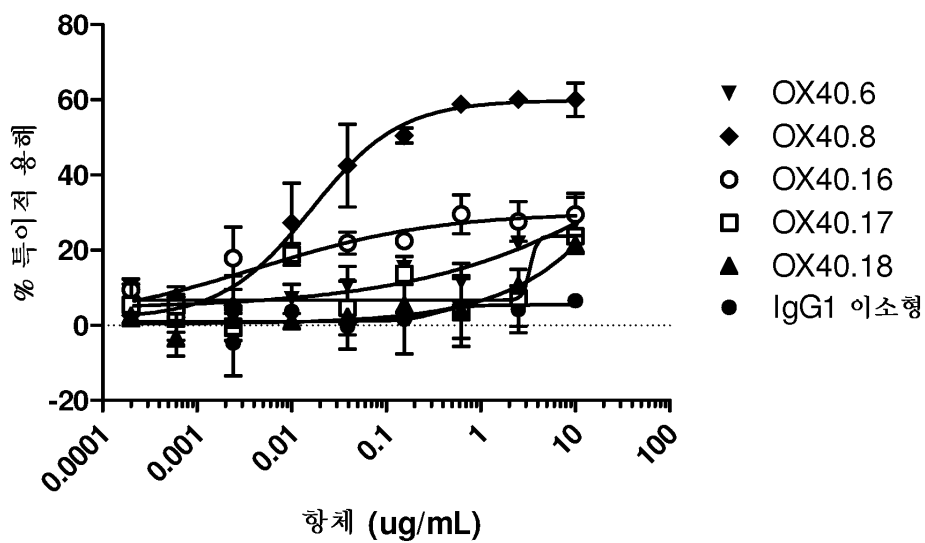
도면23f



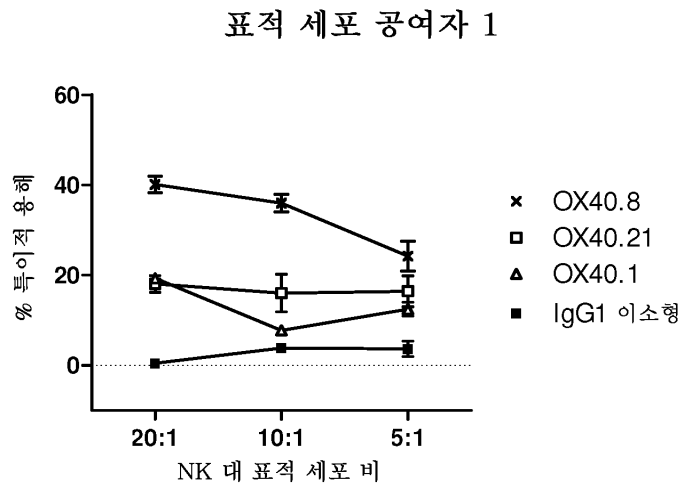
	EC50
OX40.21	0.042
OX40.17	1.396
OX40.18	~ 100.8
OX40.6	0.287
OX40.8	0.089

도면24

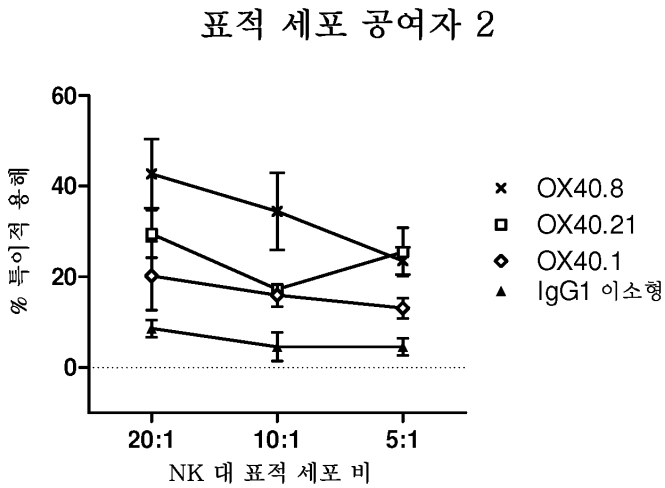
활성화된 CD4+ T 세포의 NK92 용해
OX40 mAbs



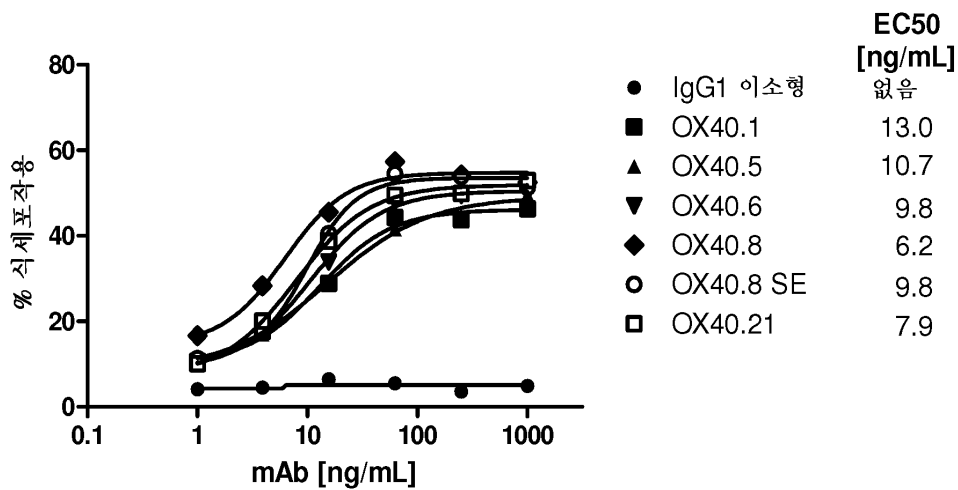
도면25a



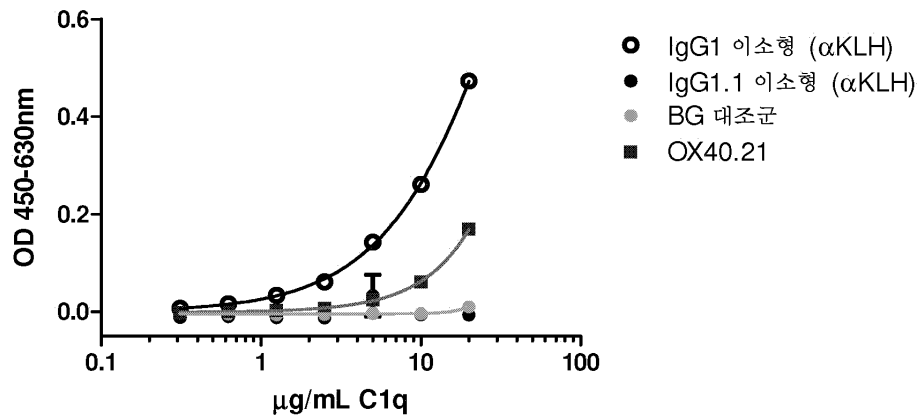
도면25b



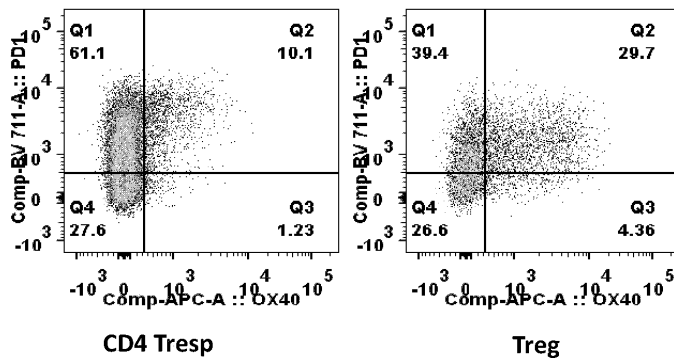
도면26



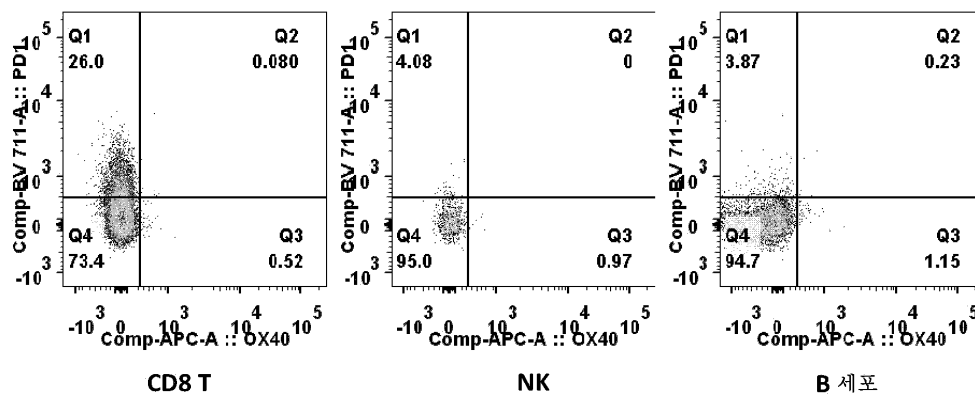
도면27



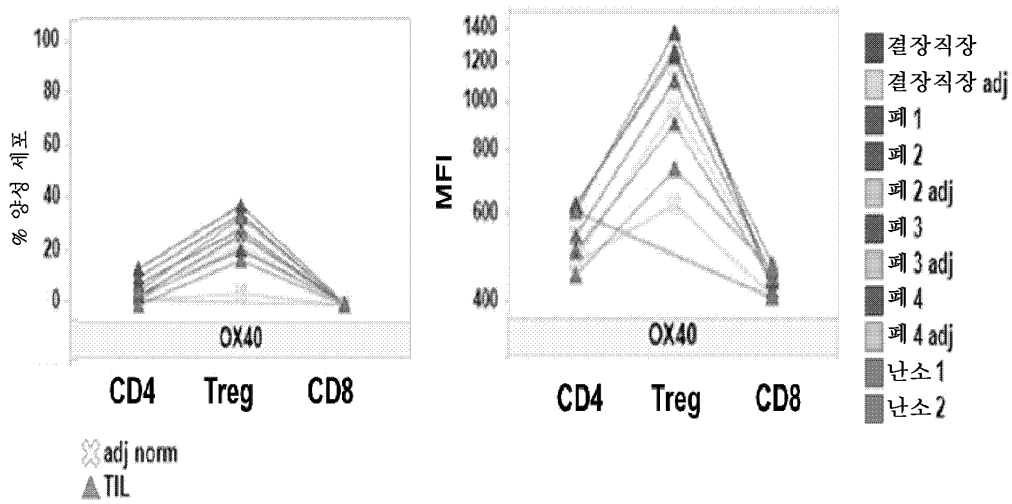
도면28a



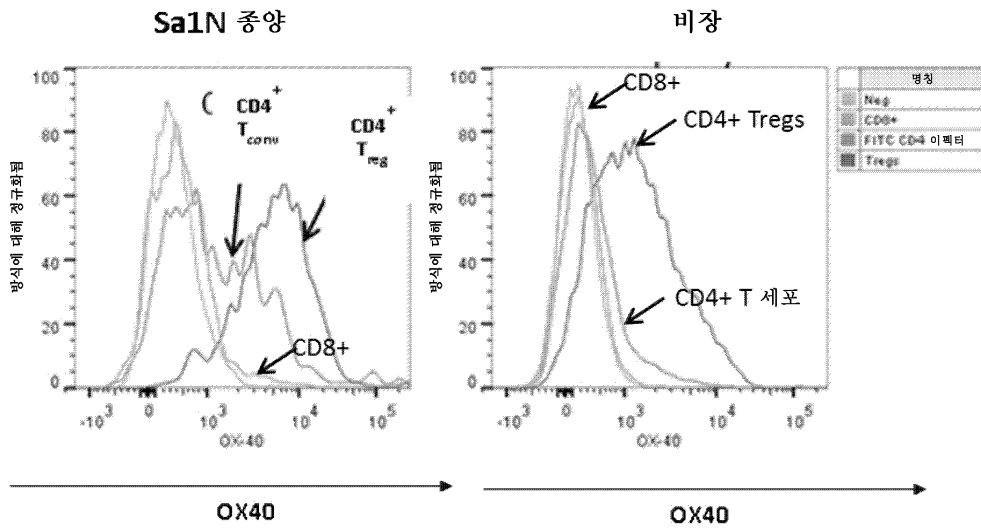
도면28b



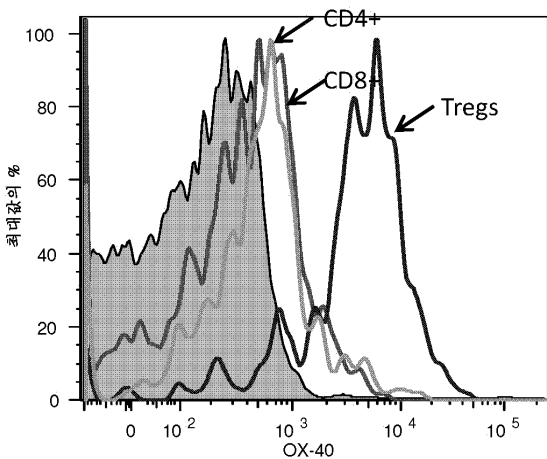
도면28c



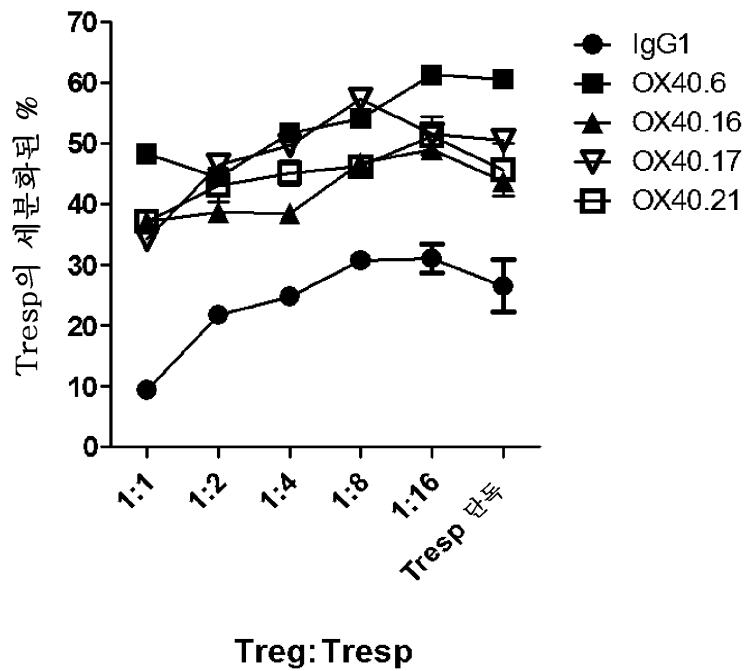
도면28d



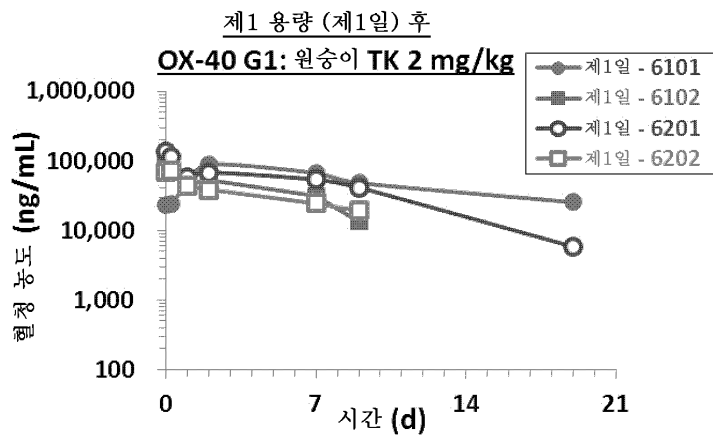
도면28e



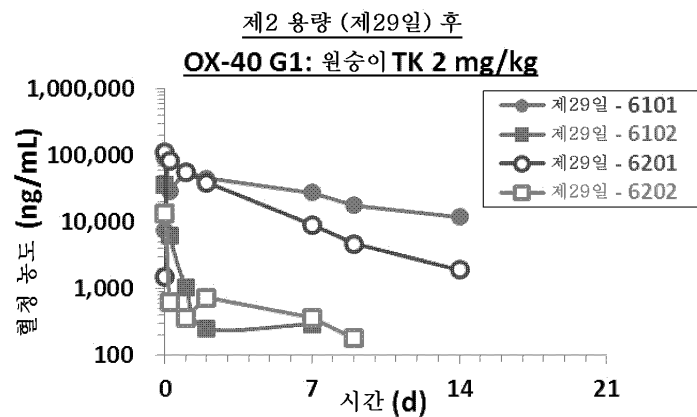
도면29



도면30a

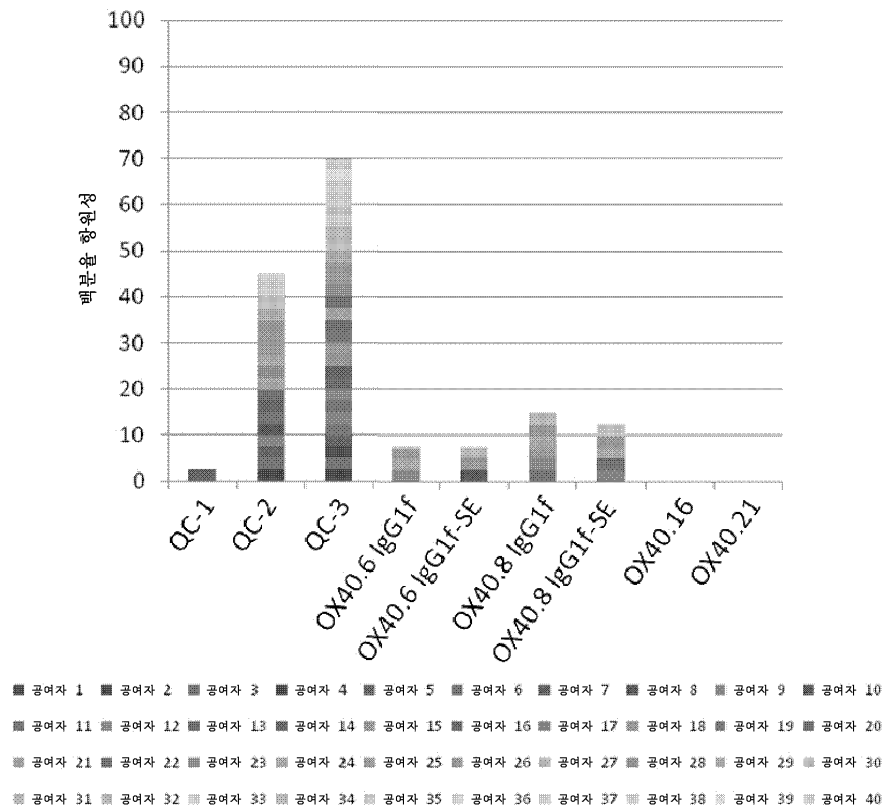


도면30b

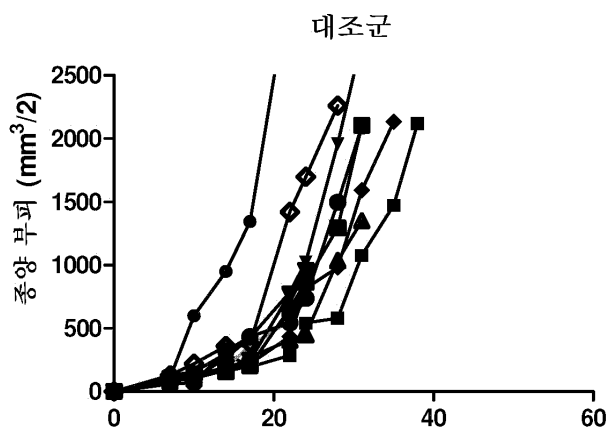


도면31

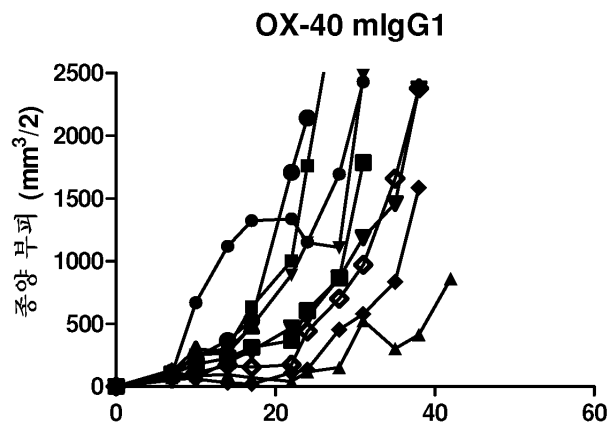
공여자에 의한 백분율 항원성 분할



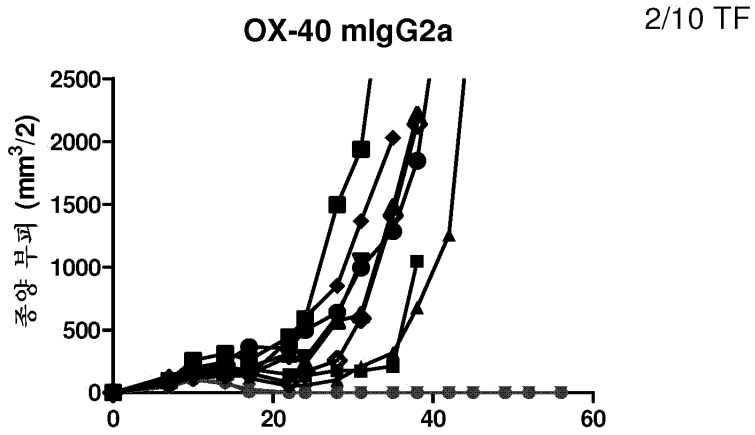
도면32a



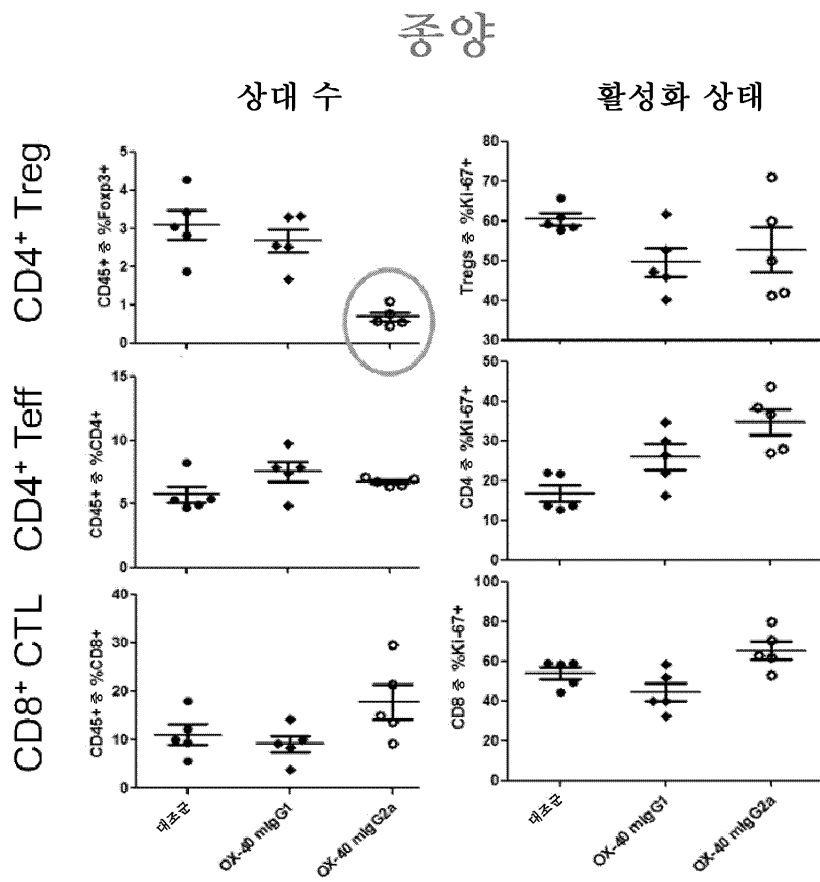
도면32b



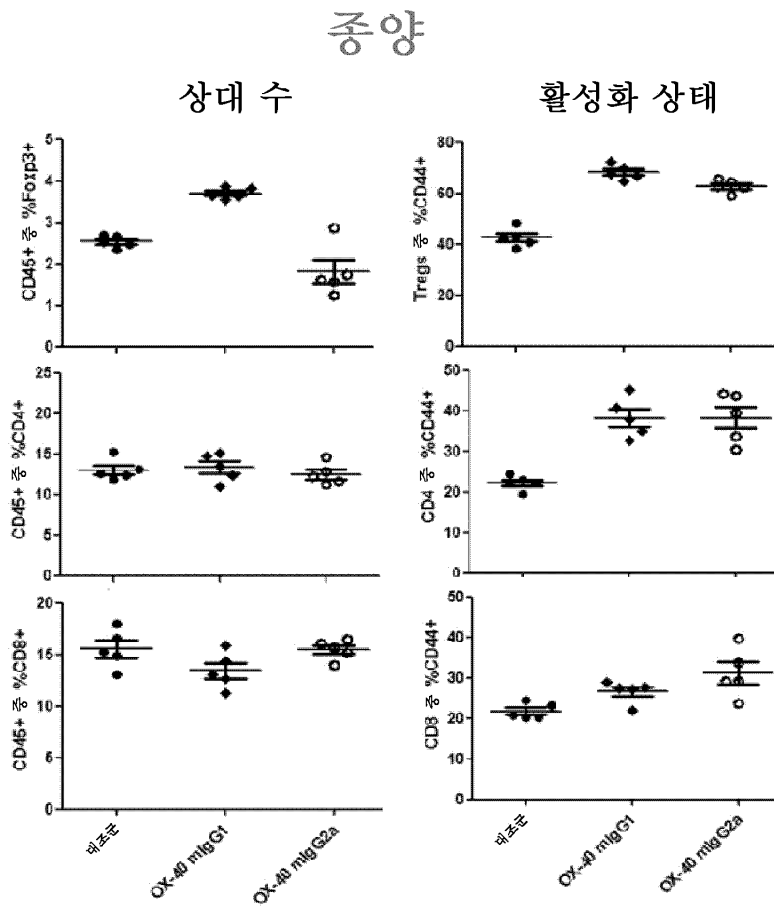
도면32c



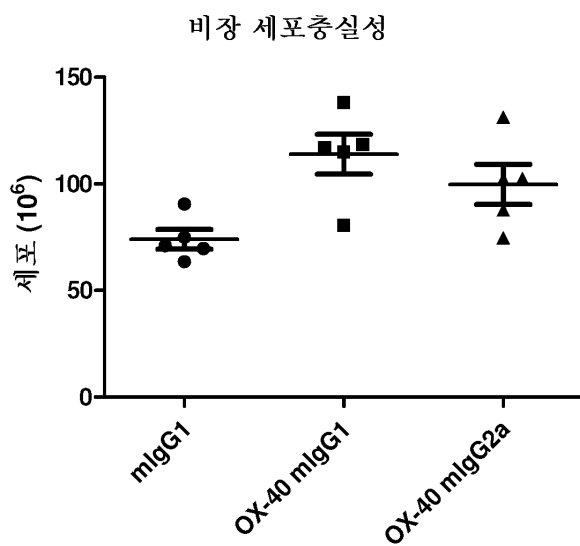
도면33a



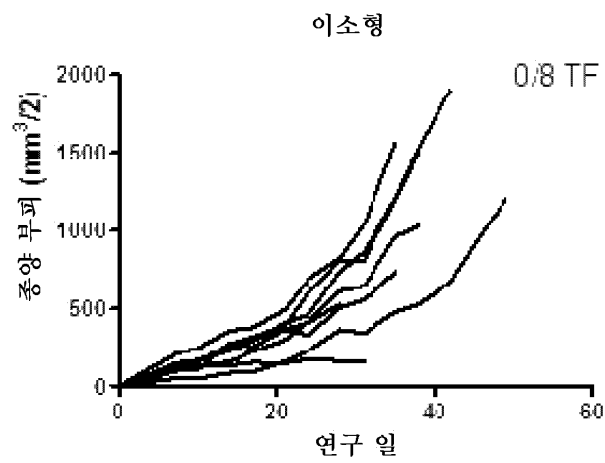
도면33b



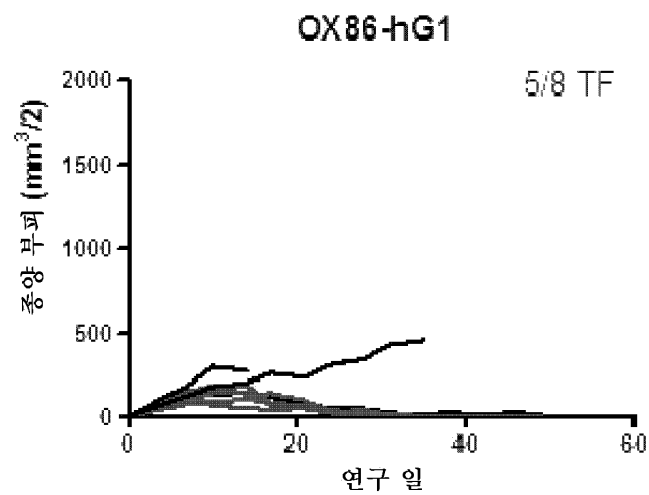
도면33c



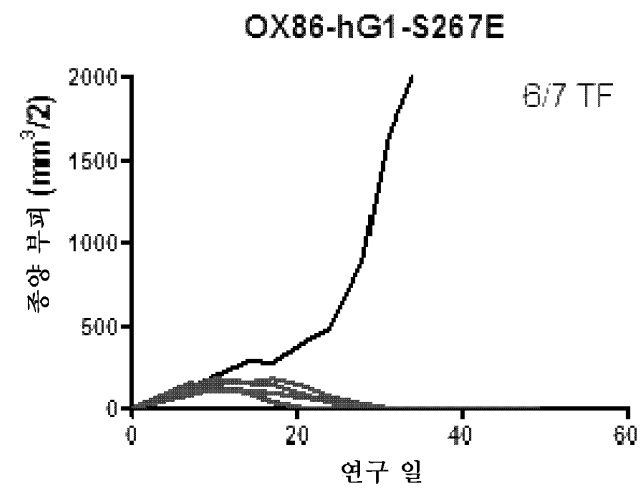
도면34a



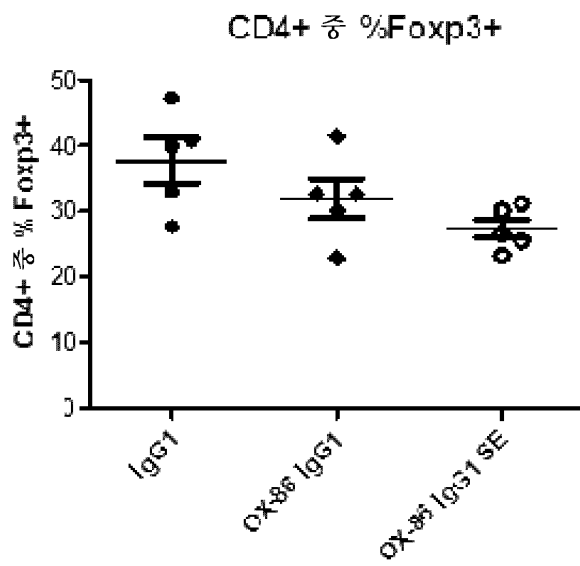
도면34b



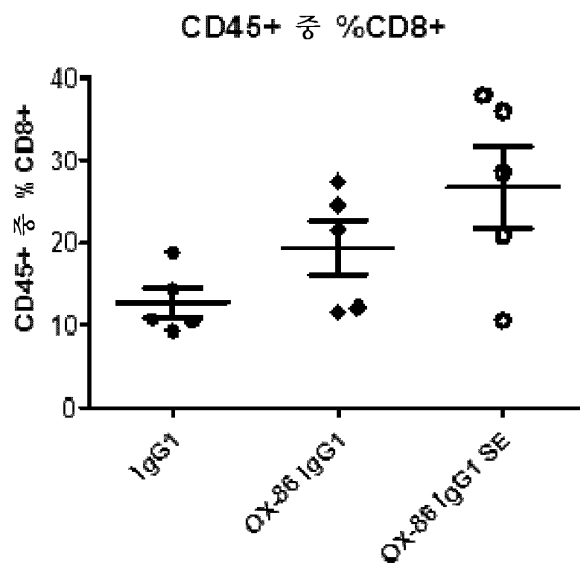
도면34c



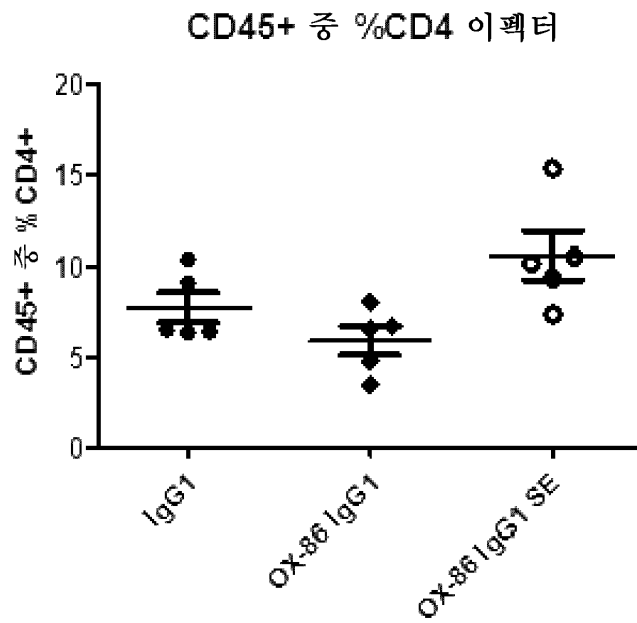
도면35a



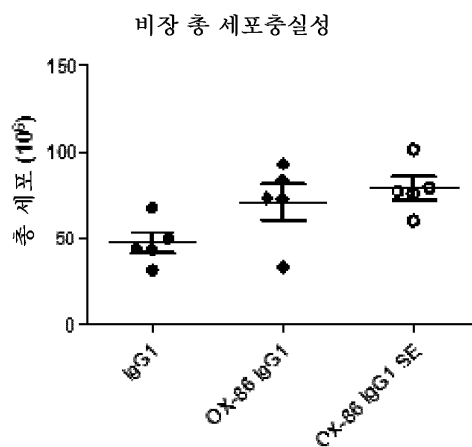
도면35b



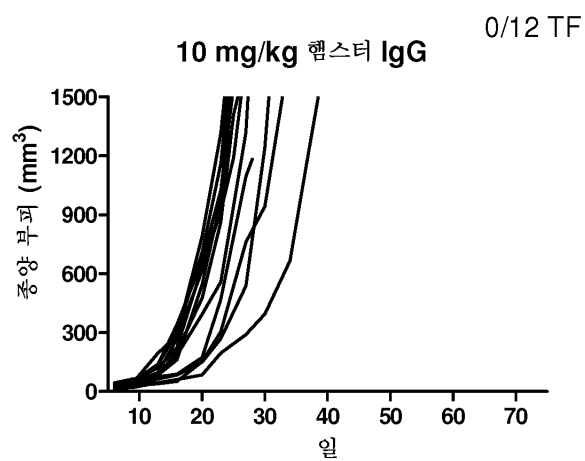
도면35c



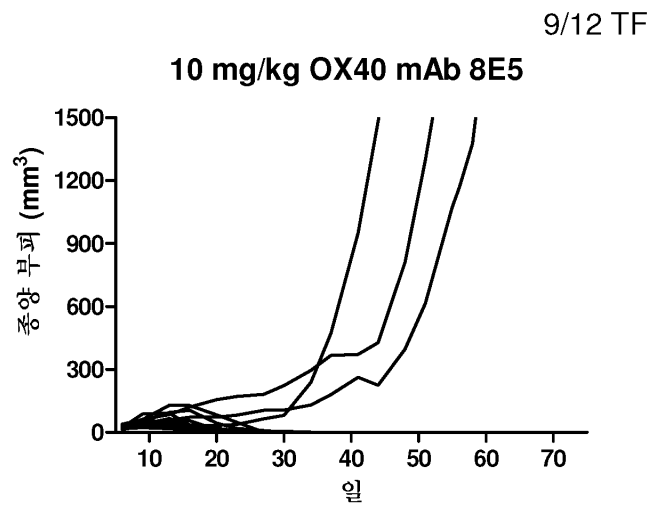
도면35d



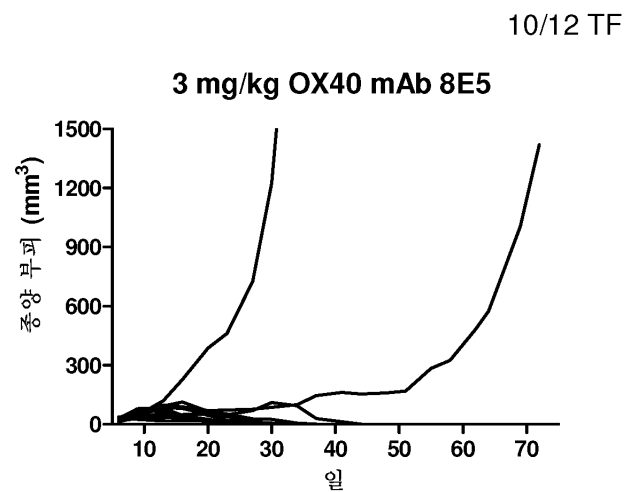
도면36a



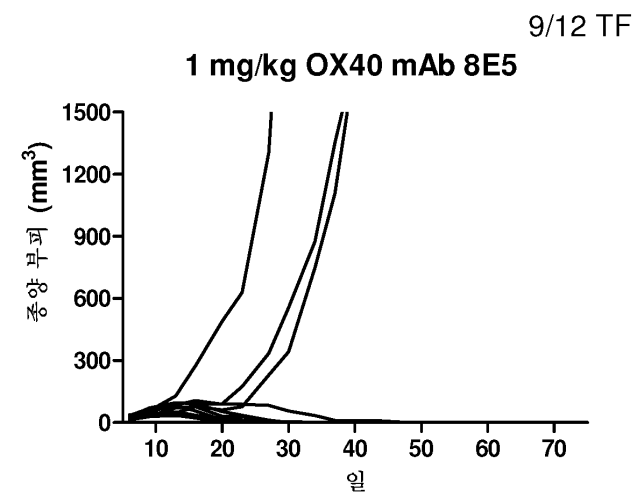
도면36b



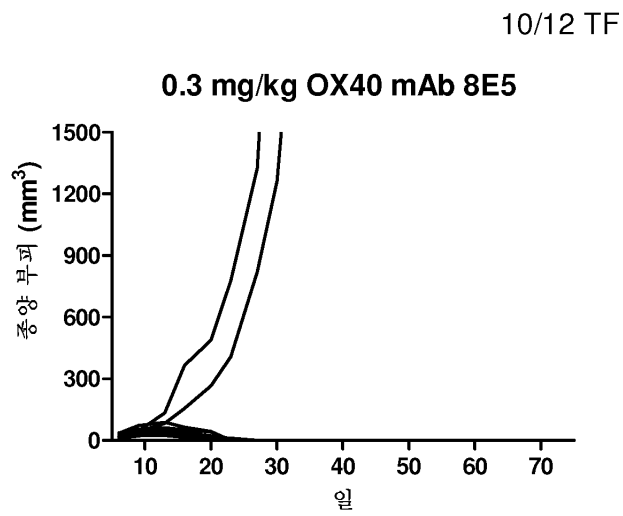
도면36c



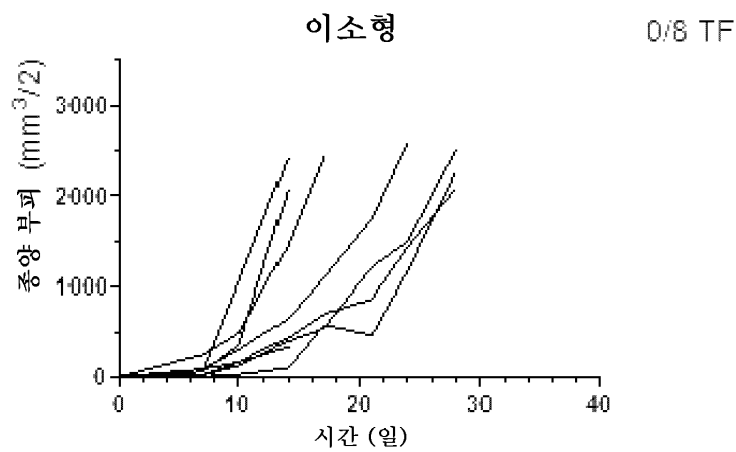
도면36d



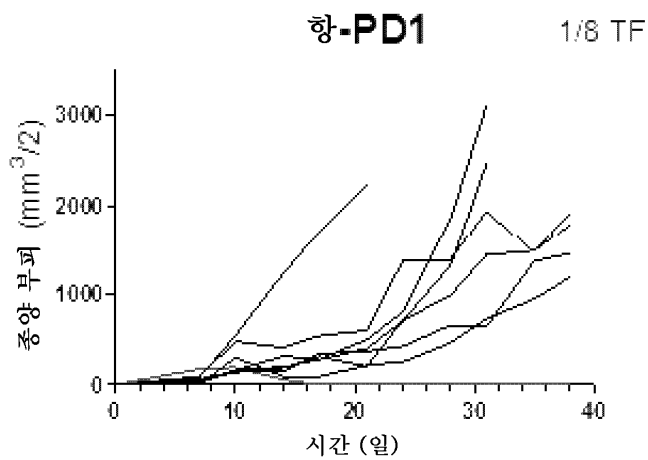
도면36e



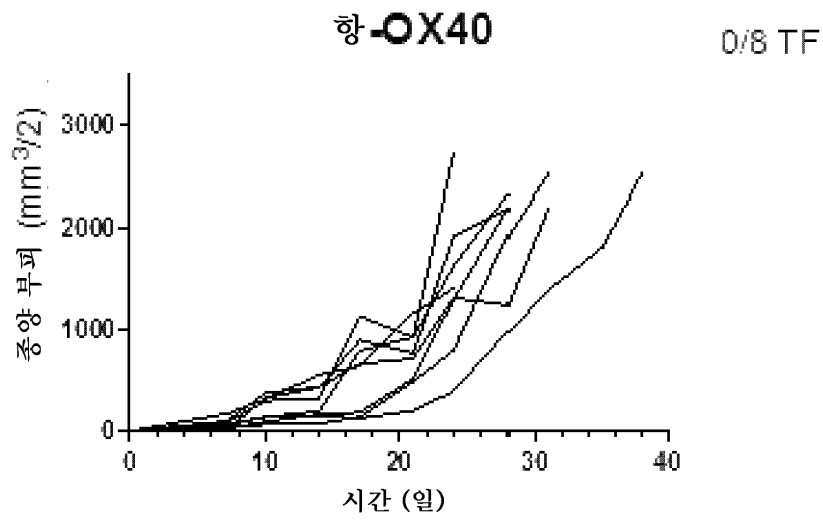
도면37a



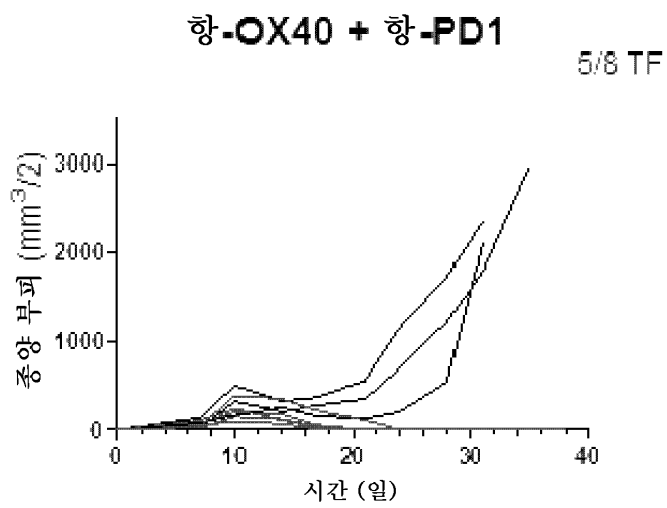
도면37b



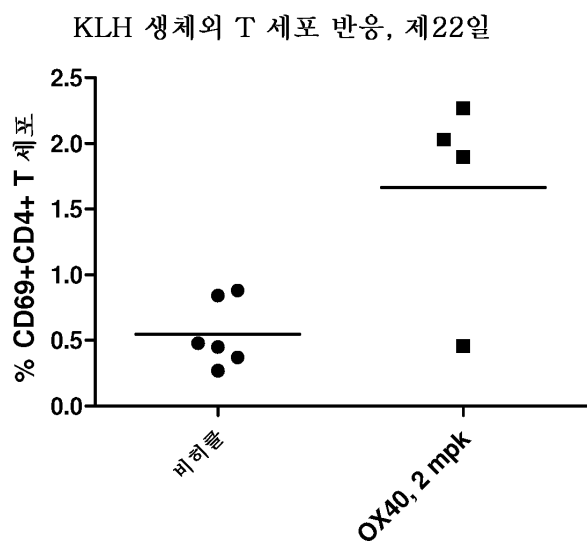
도면37c



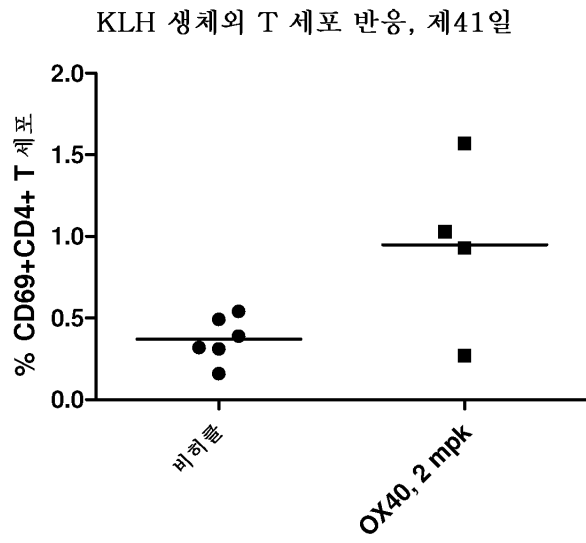
도면37d



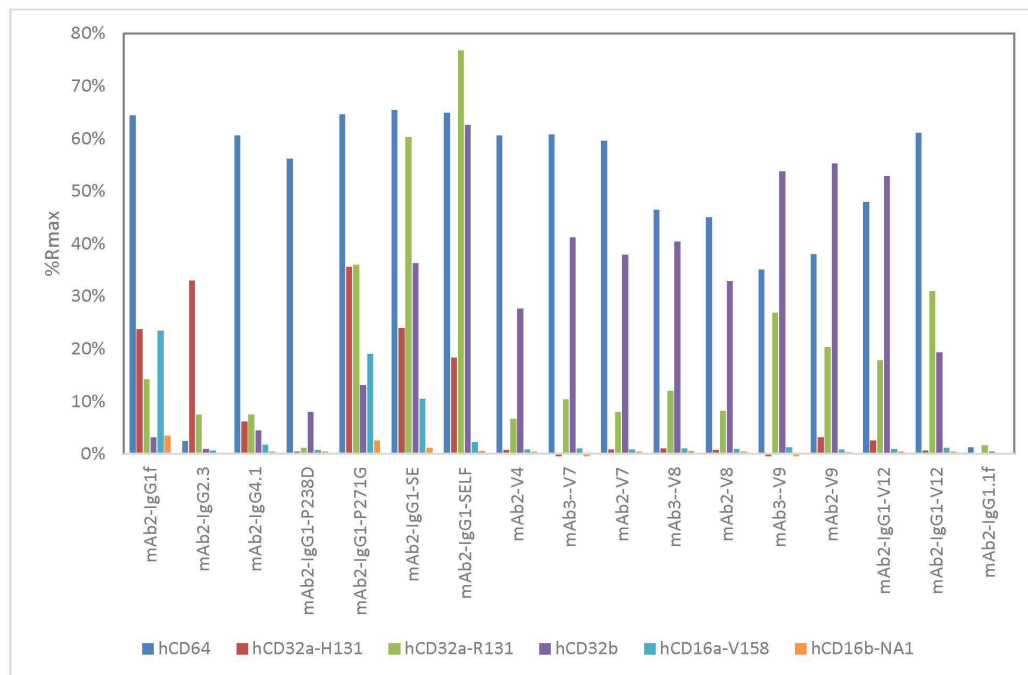
도면38a



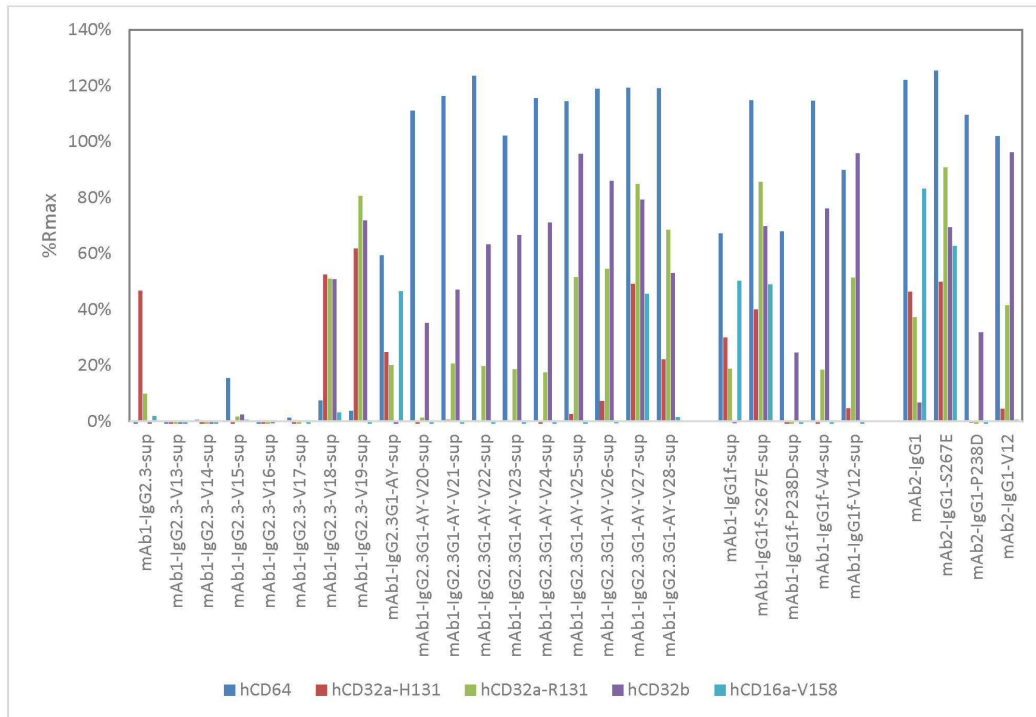
도면38b



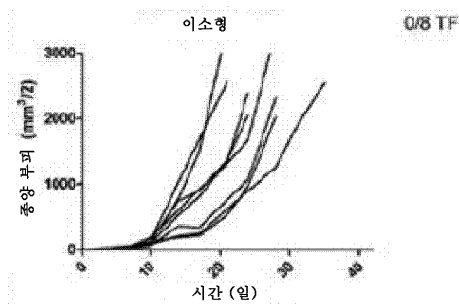
도면39



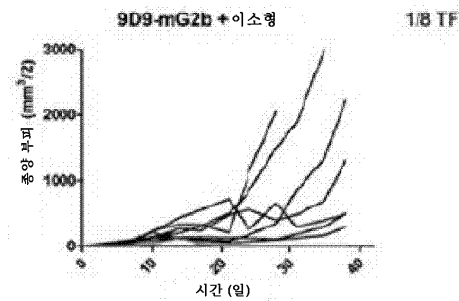
도면40



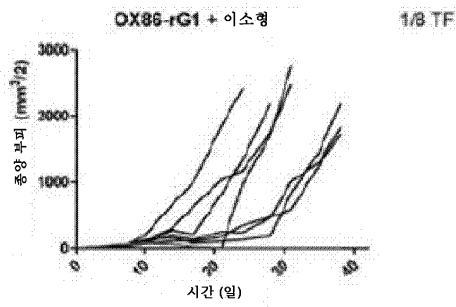
도면41a



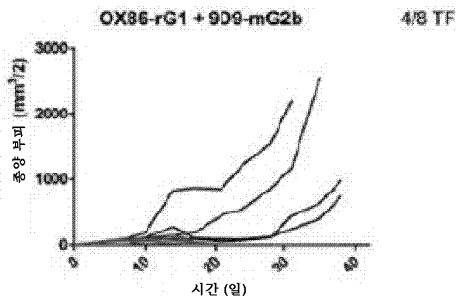
도면41b



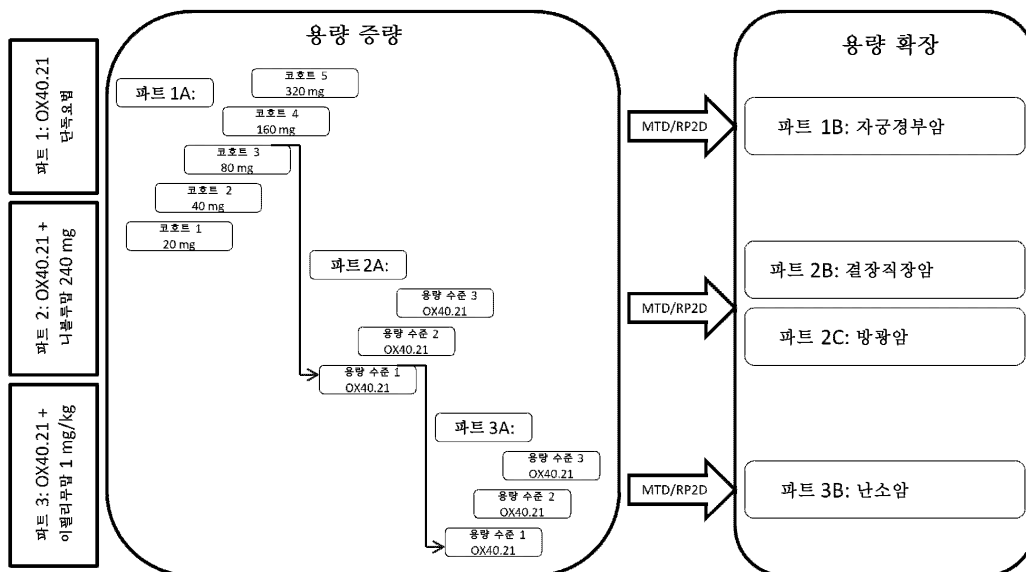
도면41c



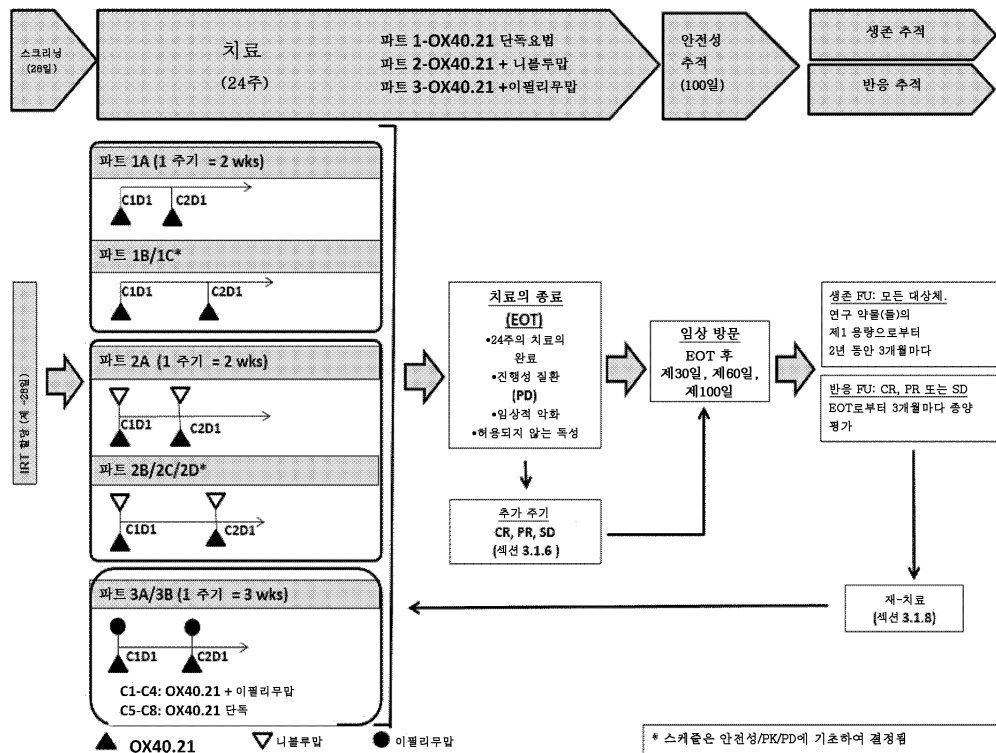
도면41d



도면42



도면43



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

MARK J. SELBY

<120> ANTIBODIES AGAINST OX40 AND USES THEREOF

<130> MXI-543PC

<140> New Application

<141> Concurrently Herewith

<150> US 62/168,377

<151> 2015-05-29

<150> US 62/239,574

<151> 2015-10-09

<150> US 62/264,691

<151> 2015-12-08

<150> US 62/327,140

<151> 2016-04-25

<150> US 62/333,556

<151> 2016-05-09

<160> 318

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 277

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(277)

<223> Human OX40 precursor

<400> 1

Met Cys Val Gly Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Cys Ala Ala Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Gly Leu Gly Leu Ser Thr Val Thr Gly Leu His Cys Val

20 25 30

Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His Glu Cys Arg Pro

35 40 45

Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln Asn Thr Val Cys

50 55 60

Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val Ser Ser Lys Pro

65 70 75 80

Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly Ser Glu Arg Lys

85 90 95

Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly

100 105 110

Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys

115 120 125

Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp

130 135 140

Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln Pro Ala Ser Asn

145 150 155 160

Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro

165 170 175

Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr

180 185 190

Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu

195 200 205

Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val

210 215 220

Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu

225 230 235 240

Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser

260 265 270

Thr Leu Ala Lys Ile

275

<210> 2

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(189)

<223> Extracellular domain of mature human OX40

<400> 2

Leu His Cys Val Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His

1 5 10 15

Glu Cys Arg Pro Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln

20 25 30

Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val

35 40 45

Ser Ser Lys Pro Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly

50 55 60

Ser Glu Arg Lys Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg

65 70 75 80

Cys Arg Ala Gly Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp

85 90 95

Cys Ala Pro Cys Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala

100 105 110

Cys Lys Pro Trp Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln

115 120 125

Pro Ala Ser Asn Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr

165 170 175

Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala

180 185

<210> 3

<211> 277

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<220><

221> misc_feature

<222> (1)..(277)

<223> *Cynomolgus* OX40

<400> 3

Met Cys Val Gly Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Cys Ala Ala Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Gly Leu Gly Leu Ser Thr Thr Ala Lys Leu His Cys Val

20 25 30

Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys Gln Glu Cys Arg Pro

35 40 45

Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Asn Arg Ser Gln Asn Thr Val Cys

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

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

 180 185 190
 Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Arg Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu
 195 200 205
 Val Pro Arg Gly Pro Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Ala
 210 215 220
 Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Met Leu Leu Ala Leu Leu Leu Leu
 225 230 235 240
 Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala Pro Lys Ala Pro Gly Gly

 245 250 255
 Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser
 260 265 270
 Ala Leu Ala Lys Ile
 275
 <210> 4
 <211> 183
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(183)

<223> Human OX40-L

<400> 4

Met Glu Arg Val Gln Pro Leu Glu Glu Asn Val Gly Asn Ala Ala Arg

1 5 10 15

Pro Arg Phe Glu Arg Asn Lys Leu Leu Leu Val Ala Ser Val Ile Gln

20 25 30

Gly Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Thr Tyr Ile Cys Leu His Phe Ser

35 40 45

Thr Leu Gln Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Glu Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn

85 90 95

Cys Asp Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu

100 105 110

Val Asn Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln

115 120 125

Leu Lys Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Asp Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn

165 170 175

Pro Gly Glu Phe Cys Val Leu

180

<210> 5

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(329)

<223> human IgG1 constant domain

<400> 5

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

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

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 6
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(329)
 <223> human IgG1 constant domain (allotypic variant)
 <400> 6

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

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

 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(107)

<223> human IgG1 kappa light chain

<400> 7

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: heavy chain constant region alternative C-terminus

<400> 8

Leu Ser Pro Gly Lys

1 5

<210> 9

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: heavy chain constant region alternative C-terminus

<400> 9

Leu Ser Pro Gly

1

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(107)

<223> Human IgG1 kappa light chain constant region (CL)

<400> 10

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3F4 VH CDR1

<400> 11

Ser Tyr Asp Val Asn

1 5

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3F4 VH CDR2

<400> 12

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3F4 VH CDR3

<400> 13

Ile Tyr Ser Ser Ser Tyr Asn Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3F4 VL CDR1

<400> 14

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3F4 VL CDR2

<400> 15

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 16

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3F4 VL CDR3

<400> 16

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 17

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3F4 VH

<400> 17

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 Asn Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asp Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile 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 Ile Tyr Ser Ser Ser Tyr Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 18

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3F4 VL

<400> 18

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VH CDR1

<400> 19

Ser Asn Trp Ile Gly
 1 5

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VH CDR2

<400> 20

Phe Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VH CDR3

<400> 21

Tyr Gly Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VL1 CDR1

<400> 22

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VL1 CDR2

<400> 23

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VL1 CDR3

<400> 24

Gln Gln Arg Gly Asp Trp Pro Ile Thr

1 5

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VL2 CDR1

<400> 25

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VL2 CDR2

<400> 26

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VL2 CDR3

<400> 27

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg Ile Thr

1 5 10

<210> 28

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VH

<400> 28

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ile Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 29

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VL1

<400> 29

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

<210> 30

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VL2

<400> 30

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 Gly Ile Ser Ser Trp

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

85 90 95
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 23H3 VH CDR1

<400> 31

Asn Tyr Ala Met Tyr

1 5

<210> 32

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 23H3 VH CDR2

<400> 32

Ala Ile Gly Ile Gly Gly Asp Thr Phe Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 23H3 VH CDR3

<400> 33

Met Gly Thr Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr

1 5

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 23H3 VL CDR1

<400> 34

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 23H3 VL CDR2

<400> 35

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 23H3 VL CDR3

<400> 36

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 37

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 23H3 VH

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Gly Ile Gly Gly Asp Thr Phe Tyr Thr Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Met Gly Thr Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 38

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 23H3 VL

<400> 38

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 39

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VH CDR1

<400> 39

Ser Phe Ala Met His

1 5

<210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VH CDR2

<400> 40

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 41

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VH CDR3

<400> 41

Asp Gly Asn Tyr Gly Ser Ala Arg Tyr Phe Gln His

1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VL1 CDR1

<400> 42

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic: 6E1 VL1 CDR2

<400> 43

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VL1 CDR3

<400> 44

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 45

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VL2 CDR1

<400> 45

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VL2 CDR2

<400> 46

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VL2 CDR3

<400> 47

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 48

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VH

<400> 48

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

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

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

<210> 49

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VL1

<400>

> 49

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 Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 50

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VL2

<400> 50

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 51

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E9 VH CDR1

<400> 51

Ser Ser Ala Met His

1 5

<210> 52

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E9 VH CDR2

<400> 52

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

1 5 10 15

<210> 53

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E9 VH CDR3

<400> 53

Asp Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Ile Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E9 VL CDR1

<400> 54

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E9 VL CDR2

<400> 55

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E9 VL CDR3

<400> 56

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ser Thr

1 5

<210> 57

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E9 VH

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E9 VL

<400> 58

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ser

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 59

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8B11 VH CDR1

<400> 59

Ser Asp Ala Met Tyr

1 5

<210> 60

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8B11 VH CDR2

<400> 60

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

1 5 10 15

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8B11 VH CDR3

<400> 61

Leu Gly Met Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic: 8B11 VL CDR1

<400> 62

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 63

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8B11 VL CDR2

<400> 63

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8B11 VL CDR3

<400> 64

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 65

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8B11 VH

<400> 65

Met Glu Phe Val Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Asp Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Val Ser Ala Ile Gly Ile Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Thr Asp

65 70 75 80

Ser Val Met Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Met Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 66

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8B11 VL

<400> 66

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 67

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20B3 VH CDR1

<400> 67

Ser Tyr Asp Met His

1 5

<210> 68

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20B3 VH CDR2

<400> 68

Val Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 69

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20B3 VH CDR3

<400> 69

Gly Gly Met Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20B3 VL CDR1

<400> 70

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20B3 VL CDR2

<400> 71

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20B3 VL CDR3

<400> 72

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 73

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20B3 VH

<400> 73

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 Tyr

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

 85 90 95
 Arg Gly Gly Met Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 74

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20B3 VL

<400> 74

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VH CDR1

<400> 75

Asn Tyr Ala Leu His

1

5

<210> 76

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VH CDR2

<400> 76

Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Arg Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VH CDR3

<400> 77

Leu Thr Met Val Arg Glu Gly Gly

1

5

<210> 78

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VL1 CDR1

<400> 78

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VL1 CDR2

<400> 79

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VL1 CDR3

<400> 80

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VL2 CDR1

<400> 81

Arg Val Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VL2 CDR2

<400> 82

Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VL2 CDR3

<400> 83

Gln Arg Thr Tyr Asn Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 84

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VH

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Arg Lys His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Leu Thr Met Val Arg Glu Gly Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 85

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VL1

<400> 85

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 86

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VL2

<400> 86

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

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

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 87

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20C1 VH CDR1

<400> 87

Ser Tyr Ala Met Tyr

1 5

<210> 88

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20C1 VH CDR2

<400> 88

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

1 5 10 15

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20C1 VH CDR3

<400> 89

Leu Gly Glu Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr

1 5

<210> 90

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20C1 VL CDR1

<400> 90

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 91

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20C1 VL CDR2

<400> 91

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20C1 VL CDR3

<400> 92

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 93

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20C1 VH

<400> 93

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

1 5 10 15

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

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

85 90 95
Arg Leu Gly Glu Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 94

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20C1 VL

<400> 94

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

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

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 95

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.6 heavy chain

<400> 95

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Gly Ile Gly Gly Asp Thr Phe Tyr Thr Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Met Gly Thr Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 96

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.6 light chain

<400> 96

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 97

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.7 heavy chain

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Gly Ile Gly Gly Asp Thr Phe Tyr Thr Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Tyr Gly Thr Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180	185	190	
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn			
195	200	205	
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His			
210	215	220	
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val			
225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
245	250	255	
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
260	265	270	
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
275	280	285	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
290	295	300	
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
305	310	315	320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile			
325	330	335	
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
340	345	350	
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
355	360	365	
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
370	375	380	
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
385	390	395	400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
405	410	415	
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
420	425	430	

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

435 440 445

<210> 98

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.7 light chain

<400> 98

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 99

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.8 heavy chain

<400> 99

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Arg Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Thr Met Val Arg Glu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440
 <210> 100
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: OX40.8 light chain

 <400> 100
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

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

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 101

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.9 heavy chain

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Arg Lys His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Leu Thr Tyr Val Arg Glu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

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

405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440
 <210> 102
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: OX40.9 light chain
 <400> 102
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

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

165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205

 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 103
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: OX40.10 heavy chain
 <400> 103
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

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

 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 104
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: OX40.10 light chain
<400> 104

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

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

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145						150						155						160	
Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu				
					165					170					175				
Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val				
					180					185					190				
Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys				
					195					200					205				
Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys													
					210					215									
<210>	105																		
<211>	444																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial Sequence																		
<220><223>	Synthetic: 0X40.11 heavy chain																		
<400>	105																		
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg				
1					5					10					15				
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Tyr				
					20					25					30				
Ala	Leu	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val				
					35					40					45				
Ala	Leu	Ile	Ser	Tyr	Asp	Ser	Ser	Arg	Lys	His	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val				
					50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Ser	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr				
65					70				75				80						
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
					85					90					95				
Ala	Ser	Leu	Thr	Met	Val	Arg	Glu	Gly	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr				
					100					105					110				
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro				

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440
 <210> 106
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: OX40.11 light chain
 <400> 106

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

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 107
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: OX40.12 heavy chain
 <400> 107
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

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

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

115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

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

195				200				205							
Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys
210				215				220							
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
225				230				235				240			
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
245				250				255							
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys

260					265					270						
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	
275					280					285						
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	
290					295					300						
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	
305					310					315					320	
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	

325 330 335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 108

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.12 light chain

<400> 108

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 109
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: OX40.13 heavy chain
 <400> 109
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

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

 85 90 95

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

340 345 350
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 110

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.13 light chain

<400> 110

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

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

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 111

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.14 heavy chain

<400> 111

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

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

85 90 95
Ala Ser Leu Thr Tyr Val Arg Glu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

165 170 175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

180 185 190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

195 200 205
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

245 250 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

260 265 270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

275 280 285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

290 295 300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

305 310 315 320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440
<210> 112
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: OX40.14 light chain
<400> 112
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85

90

95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala

100

105

110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115

120

125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130

135

140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145

150

155

160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165

170

175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180

185

190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195

200

205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 113

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.15 heavy chain

<400> 113

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Ser Ser Arg Lys His Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys	Gly	Arg	Phe	Ser	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65				70				75				80			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Ser	Leu	Thr	Tyr	Val	Arg	Glu	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
100				105				110							
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro
115				120				125							
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val
130				135				140							
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala
145				150				155				160			
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly
165				170				175							
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly
180				185				190							
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys
195				200				205							
Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys
210				215				220							
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
225				230				235				240			
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
245				250				255							
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
260				265				270							
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
275				280				285							
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
290				295				300							
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys

305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

 435 440
 <210> 114
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: OX40.15 light chain
 <400> 114
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

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

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

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 115

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.16 heavy chain

<400> 115

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

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

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

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

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

 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

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

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

<210> 116

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.16 light chain (shared by OX40.20, OX40.21,
 OX40.22)

<400> 116

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 117

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.17 heavy chain

<400> 117

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 Tyr

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

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

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

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 118

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.17 light chain

<400> 118

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 119

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.18 heavy chain

<400> 119

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
 Asp Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240

 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly

<210> 120

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.18 light chain

<400> 120

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

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

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

 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 121
 <211> 444
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.19 heavy chain

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Arg Lys His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly

180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 122

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.19 light chain

<400> 122

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 123

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.20 heavy chain

<400> 123

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Ala Ile Asp Thr Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Arg

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

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

85 90 95
Arg Leu Gly Glu Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

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

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

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

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

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 124

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.21 heavy chain

<400> 124

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Leu Gly Glu Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

 435 440 445
 <210> 125
 <211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.22 heavy chain

<400> 125

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Leu Gly Glu Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 126

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3F4 VH (nucleotide sequence)

<400> 126

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggaaa caccctcacc agttatgatg tcaactgggt gcgacaggcc	120
actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat	180

gcaccgaagt tccagggcag agtcacatg accaggaaca cctccataag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgttt attactgtgc gagaatatat	300
agcagctcgt acaactgggt cgaccctgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca	360

<210> 127

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3F4 VL

<400> 127

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct	120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc	180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggctctcac ttccggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 128

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VH

<400> 128

gaggtgcagc tggagcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc	60
tcctgtaagg gtcttgata cagctttacc agcaactgga tcggctgggt gcgccagatg	120
cccgggaaag gcctggagtg gatggggttc atctatctg gtgactctga taccaggtac	180

agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac	240
ctgcagtgga gcagcctcaa ggctcggac atcgccatgt attactgtgc gagatatggg	300

gatgactggg acttcgatct ctggggccgt ggcaccctgg tcaactgtctc ctca 354

<210> 129

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VL1

<400> 129

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctgggtcca acagagacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttctctctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtggcgact ggcccatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 130

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14B6 VL2

<400> 130

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggtag cctgggtatca gcagaaacca 120

gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctcgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 131

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 23H3 VH

<400> 131

gaggttcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacatc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag gctctggatt caccttcagt aactatgcta tgtactgggt tcgccaggct 120

ccaggaaaag gtctggagtg ggtatcagcc attggtattg gtggtgacac attctataca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc cttgtctctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacatg gctgtgtatt actgtgcaag aatgggaact 300

gggtacttct ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctctc a 351

<210> 132

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 23H3 VL

<400> 132

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac ttccggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 133

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VH

<400> 133

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt agctttgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt attcatatg atggaagcat taaatactac 180

acagactccg tgaagggccg attcaccttc tccagagaca attccaagaa cactctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac gagagatgga 300

aactatggtt cggcgagata cttccagcac tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 134

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VL1

<400> 134

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120

gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctcgac gttcgccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 135

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6E1 VL2

<400> 135

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctctgca gggccagtc gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgtacac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 136

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E9 VH

<400> 136

gaggttcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggttcac ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcac actctggatt caccctcact agctctgcta tgcactgggt tcgccaggct 120

ccaggaaaag gtctggaatg gatcagct attggtactg gtggtgacac atactatgca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc ctgtatctt 240

caaataaaca gcctgagagc cgaggacatg gctgtatatt actgtgcaag agacttttac 300

gatatatttga ctggtatctt tgactactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 137

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E9 VL

<400> 137

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc gggatattagc agctggtag cctgggtatca gcataaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaatagtt tcccttcgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 138

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8B11 VH

<400> 138

atggagtttg tgctgagctg gggtttcctt gttgctatat taaaagggtg ccagtgtgaa 60

attcagctgg tgcagtctgg gggaggcttg gtacatcctg gggggtcct gagactctcc 120

tgtgcaggct ctggattcac cttcagtagc gatgctatgt actgggttcg ccaggctcca 180

ggaaaaggtc tggagtgggt atcagctatt ggtattggtg gtgacacata ctatacagac 240

tccgtgatgg gccgattcac catctccaga gacaatgcc agaactcctt gtatcttcaa 300

atgaacagcc tgagagccga ggacatggct gtgtattact gtgcaaggct ggggatgggg 360

tactactttg actactgggg ccagggaacc ctgggtcaccg tctcctca 408

<210> 139

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8B11 VL

<400> 139

gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccctcgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 140

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20B3 VH

<400> 140

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaaact 120

acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagtt attggtactg ctggtgacac atactatcca 180

ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc ctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aggggggatg 300

gggaactact ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctctc a 351

<210> 141

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20B3 VL

<400> 141

gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 142

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VH

<400> 142

caggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatgctc tgcactgggt cgcagcagct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatcatatg atggaagcag gaaacactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcagtatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagtcttact 300

atggttcggg agggggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctca 345

<210> 143

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VL1

<400> 143

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccagct cctcatctat ggtgcatcca gcaggggcac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcaccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 144

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14A2 VL2

<400> 144

gacatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggtagagtc gggcattagc agttatttaa attggtatcg gcagaaacca 120

gggaaagtgc ctaagctcct gatctatagt gcatccaatt tgcaatctgg agtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ctatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta cggtaacgg acttacaatg ccccttacac tticggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 145

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20C1 VH

<400> 145

gaggctcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggttcatac ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag actctggatt caccitcagt agctatgcta tgtactgggt tcgccaggct 120

ccaggaaaag gtctggagtg ggtatcagct attgatactg atgggtggcac attctatgca 180

gactccgtgc ggggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc ctgtatctt 240

caaatgaacg gcctgagagc cgaggacatg gctgtgtatt tctgtgcaag acttggggaa 300

gggtacttct ttgactactg gggccaggga accctgtca cgtctcttc a 351

<210> 146

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 20C1 VL

<400> 146

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggctctccac tticggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 147

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.6 heavy chain

<400> 147

gaggttcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag gctctggatt caccttcagt aactatgcta tgtactgggt tcgccaggct 120

ccaggaaaag gtctggagtg ggtatcagcc attggtattg gtggtgacac attctataca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc cttgtctctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aatgggaact 300

gggtacttct ttgactactg gggccaggga accctggtea ccgtctctc agctagcacc 360

aaggggccat cggtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc ccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacacctic ccggtgtcc tacagtctc aggactctac 540

tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttg gcaccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gatttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcggtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgaggagg agcagtaca cagcacgtac 900

cgtgtggtea gcgtctcac cgtctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtea gctgacctg cctggtcaaa ggtttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccggt 1338

<210> 148

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.6 light chain

<400> 148

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagt gtagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggctctcac ttctggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acgtacgggt gctgcacat ctgtcttcac cttcccacca 360
tctgatgagc agttgaaac tgggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 149
<211> 1338
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.7 heavy chain

<400> 149

gaggttcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacatc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt caccctcagt aactatgcta tgtactgggt tcgccaggt 120
ccaggaaaag gtctggagtg ggtatcagcc attggtattg gtggtgacac attctataca 180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc ctgtctcttt 240
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcaag atatggaact 300
gggtacttct ttgactactg gggccaggga accctgggtc ccgtctctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcacc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc ccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac 540
tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccgctggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtgggtc gcgtctcac cgtctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccggt 1338

<210> 150

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.7 light chain

<400> 150

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac ttccggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat ctcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 151

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.8 heavy chain

<400> 151

caggtgcagc tgggtggagt tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatgctc tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatcatatg atggaagcag gaaacactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcagtatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagtcttact 300

atggttcggg agtggggcca gggaacccctg gtcaccgtct cctcagctag caccaagggc 360
ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420
ggctgcctgg tcaaggacta ctccccgaa cgggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgct gtctacagt cctcaggact ctactcctc 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600
aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaalc ttgtgacaaa 660
actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc 720

ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 780
gtggtggacg tgagccacga agacctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcata atccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 900
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 960
gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020
ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatccggg aggagatgac caagaaccag 1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatccagcg acatgccgt ggagtgggag 1140

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200
tccttcttcc tctatagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gaggctctcc 1320
ctgtccccgg gt 1332

<210> 152
<211> 645
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: OX40.8 light chain
<400> 152

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctgta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcaccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtgggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 153
<211> 1332
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: OX40.9 heavy chain
<400> 153

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggctcagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag ccctctggatt caccttcagt aactatgctc tgcaactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatcatatg atggaagcag gaaacactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcagtatc tcagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagtcttact 300
tacgttcggg agtggggcca gggaacctg gtcaccgtct cctcagctag caccaagggc 360
ccatcgggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctgagcgcc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggtc gtcttacagt cctcaggact ctactccctc 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600
aatcacaagc ccagcaaac caaggtggac aagagagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 660

actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc 720
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctccgga cccctgaggt cacatgcgtg 780
gtggtggacg tgagccacga agacctgag gtcaagtcca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 900
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggtgaatg gcaaggagta caagtgaag 960
gttccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggcgag 1020
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatccggg aggagatgac caagaaccag 1080

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc cctgtctgga ctccgacggc 1200
tcctttcttc tctatagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gaggcctctcc 1320
ctgtccccgg gt 1332
<210> 154
<211> 645
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: OX40.9 light chain
<400> 154
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctgta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggt cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag cagtatggt gctcaccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggttaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645
<210> 155
<211> 1332
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: OX40.10 heavy chain
<400> 155
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacttcagt aactatgctc tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggcctggagt ggtggcactt atatcatata gtggaagcag gaaacactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcagtatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagtcttact 300
atggttcggg aggggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagctag caccaagggc 360
ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgct gtcttacagt cctcaggact ctactccctc 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaadc ttgtgacaaa 660
actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 780
gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 900
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 960
gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200
tcctttcttc tctatagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gacccctctc 1320
ctgtccccgg gt 1332

<210> 156

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.10 light chain

<400> 156

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcaggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggttaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645
<210> 157
<211> 1332
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: OX40.11 heavy chain
<400> 157
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatgctc tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatcatatg atagtagcag gaaacactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcagtatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagtcttact 300
atggttcggg aggggggcca gggaacctg gtaccgtct cctcagctag caccaagggc 360
ccatcggctt tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 480

ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtccctacagt cctcaggact ctactccctc 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600
aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 660
actcacacat gccacacgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 780
gtggtggacg tgagccacga agacctgag gtcaagtcca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 900

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggtgtaatg gcaaggagta caagtgaag 960
gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200
tccttcttcc tctatagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320

ctgtccccgg gt 1332

<210> 158

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.11 light chain

<400> 158

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag cagtatggta gtcaccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 159

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.12 heavy chain

<400> 159

caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatgctc tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatcatata gtggaagcag gaaacactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcagtatc tcagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagtcttact 300

atggttcggg agtggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagctag caccaagggc 360

ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccctg 420
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctgagcgcc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggtc gtcttacagt cctcaggact ctactccctc 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600
aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaadc ttgtgacaaa 660
actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 780

gtggtggacg tgagccacga agacctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 900
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag 960
gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200

tccttcttcc tctatagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gacgtctcc 1320
ctgtccccgg gt 1332

<210> 160
<211> 645
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: OX40.12 light chain
<400> 160

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcaccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatccagag aggccaaagt acagtgggaag gtggataacg cctccaatc gggtaaactc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540

acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgctcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 161

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.13 heavy chain

<400> 161

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccitcagt aactatgctc tgcaactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatcatatg atagtagcag gaaacactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcagtatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagtcttact 300

atggttcggg agtggggcca gggaacctg gtcaccgtct cctcagctag caccaagggc 360

ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccctg 420

ggctgcctgg tcaaggacta ctccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 480

ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccggct gtcttacagt cctcaggact ctactcctc 540

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaadc ttgtgacaaa 660

actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720

ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 780

gtggtggacg tgagccacga agacctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 900

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggtgaaatg gcaaggagta caagtgaag 960

gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1080

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200

tccttcttcc tctatagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320

ctgtccccgg gt 1332

<210> 162

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.13 light chain

<400> 162

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtatggta gctcaccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtgggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccttg 540

acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 163

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.14 heavy chain

<400> 163

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatgctc tgcaactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatcatata gtggaagcag gaaacactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcagtatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagtcttact 300
tacgttcggg agtggggcca gggaaccttg gtcaccgtct cctcagctag caccaagggc 360
ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggtc gtcttacagt cctcaggact ctactcctc 540

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600
 aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaadc ttgtgacaaa 660

 actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 780
 gtggtggacg tgagccacga agacctgag gtcaagtcca actggtacgt ggacggcgtg 840
 gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gagggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 900
 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag 960
 gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gaaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1080

 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200
 tctttcttc tctatagaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
 ttctcatgct ccgtgatgca tgaggtcttg cacaaccact acacgcagaa gacccctccc 1320
 ctgtccccgg gt 1332

 <210> 164
 <211> 645
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: OX40.14 light chain
 <400> 164

 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggtg ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcaggggcac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcaccatt cactttcggc 300
 cctgggacca aagtggatat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
 tatcccagag aggccaaagt acagtgggaag gtggataacg cctccaatc gggttaactcc 480

 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
 acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
 ggctgagct cgccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 165

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.15 heavy chain

<400> 165

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttcagt aactatgctc tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatcatatg atagtagcag gaaacactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcagtatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagtcttact 300
tacgttcggg agtggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagctag caccaagggc 360
ccatcggctt tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420
ggctgcctgg tcaaggacta ctccccgaa ccggtgacgg tgcgtggaa ctgaggcgcc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccggt gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaalc ttgtgacaaa 660
actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 720
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 780
gtgggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagtcca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 900
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtccaag 960
gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200
tcctttcttc tctatagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gaggctctcc 1320
ctgtccccgg gt 1332

<210> 166

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.15 light chain

<400> 166

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtgggaag gtggataacg cctccaatc gggtaaactc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 167

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.16 heavy chain

<400> 167

gaggttcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggttcagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag gctctggatt caccttcagt agctatgcta tgtactgggt tcgccagget 120
ccaggaaaag gtctggagtg ggtatcagct attgatactg atggtggcac attctatgca 180
gactccgtgc ggggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc ctgtatctt 240
caaatgaaca gctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt tctgtgcaag acttggggaa 300
gggtacttct ttgactactg gggccaggga accctggta ccgtctctc agctagcacc 360
aaggggccat cggctctccc cctggcacc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gcctgggct gcctggtaaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 540
tcctcagca gcgtggtagc cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gatttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720
 ttctctttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
 ggcggtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cggtgtgttca gcgtcttcac cgtctctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
 tgcaaggctt ccaacaaagc cctccagacc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctccctgt gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccggttg a 1341

<210> 168

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.16 light chain (shared by OX40.20, OX40.21,
 OX40.22)

<400> 168

gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcttgcg gggccagtcg gagtgttagc agtacttag cctgtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagacc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcttccac ttctggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat ctcccgcca 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gtttag 645

<210> 169

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.17 heavy chain

<400> 169

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag ccctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt cgcctaaact	120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagtt attggtactg ctggtgacac atactatcca	180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc ctgtatctt	240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aggggggatg	300
gggaactact ttgactactg gggccaggga accctgggtc ccgtctctc agctagcacc	360
aagggcccat cggtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg ggccacagcg	420
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca	480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc aggaactctac	540
tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc	600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gattgagcc caaatcttgt	660
gacaaaactc acacatgcc accgtgcca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	720
ttcctcttc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct ccgggacccc tgaggtcaca	780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg	1260
aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1320
ctctccctgt ccccggttg a	1341

<210> 170

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.17 light chain

<400> 170

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct	120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc	180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct	240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag	645

<210> 171

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.18 heavy chain

<400> 171

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc	60
tcctgcaagg ctcttgata caccctcacc agttatgatg tcaactgggt gcgacaggcc	120
actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacagctat	180
gcaccgaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cctccataag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgttt attactgtgc gagaatatat	300
agcagctcgt acaactgggt cgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca	360
gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg	420
ggcacagcgg cctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	480
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca	540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	600
tacatctgca acgtgaatca caagccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	660
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	720

ccgtcagtct tctctttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccgagcccct 780
 gagggtacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgagggtcaa gttcaactgg 840
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaaagc cgcgggagga gcagtacaac 900
 agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcttcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 960
 gagtacaagt gcaaggcttc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020
 aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080
 atgaccaaga accagggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200
 ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg 1260
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320
 cagaagagcc tctccctgtc cccgggttga 1350

<210> 172

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.18 light chain

<400> 172

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggtttcagt gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagttttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggctcttcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgtacgggtg gctgcacat ctgtcttcat ctcccgcga 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 173

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.19 heavy chain

<400> 173

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag ccctctggatt caccttcagt aactatgctc tgcactgggt cgcagggt	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatcatatg atggaagcag gaaacactac	180
gcagactccg tgaagggccg attcagtatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagtcttact	300
ctggttcggg agtggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagctag caccaagggc	360
ccatcgggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg	420
ggctgccttg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc	480
ctgaccacgc gcgtgcacac cttcccggtc gtccctacagt cctcaggact ctactccctc	540
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg	600
aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaadc ttgtgacaaa	660
actcacacat gcccaaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc	720
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg	780
gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagtcca actggtacgt ggacggcgtg	840
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg	900
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag	960
gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag	1020
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag	1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatccagcg acatcgccgt ggagtgggag	1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc	1200
tccttcttcc tctatagcaa gctcaccgtg gacaagagta ggtggcagca ggggaacgtc	1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggtcttg cacaaccact acacgcagaa gacccctctc	1320
ctgtccccgg gt	1332

<210> 174

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.19 light chain

<400> 174

gaaatttgtg tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctgta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtgataaacg ccctccaatc gggttaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 175

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.20 heavy chain

<400> 175

gaggttcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggttcagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag gctctggatt caccttcagt agctatgcta tgtactgggt tcgccaggct 120

ccaggaaaag gtctggagtg ggtatcagct attgatacta gtggtggcac attctatgca 180

gactccgtgc ggggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc cttgtatctt 240

caaatgaaca gctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt tctgtgcaag acttggggaa 300

gggtacttct ttgactactg gggccaggga accctggta ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggctctccc cctggcacc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gctgtgtcaa ggactacttc ccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tcctcagca gcgtggtgac cgtgcctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgcca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgaggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ccccggttg a 1341

<210> 176

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.21 heavy chain

<400> 176

gaggttcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggttcagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt caccttcagt agctatgcta tgtactgggt tcgccaggt 120
ccaggaaaag gtctggagtg ggtatcagct attgatactg atgctggcac attctatgca 180
gactccgtgc ggggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc ctgttatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt tctgtgcaag acttggggaa 300
gggtacttct ttgactactg gggccaggga accctgggtc ccgtctctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggtc gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 540
tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgcc accgtgccca gcacctgaac tctgggggg accgtcagtc 720
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgaggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggctct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtea gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctccccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgttgaca agagcagggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccggttg a 1341

<210> 177

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.22 heavy chain

<400> 177

gaggttcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggttcagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag gctctggatt caccttcagt agctatgcta tgtactgggt tcgccaggct 120

ccaggaaaag gtctggagtg ggtatcagct attgatacta gtactggcac attctatgca 180

gactccgtgc ggggcccatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc cttgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt tctgtgcaag acttggggaa 300

gggtacttct ttgactactg gggccaggga accctggtea ccgtctctc agctagcacc 360

aaggggcccat cggtcttccc cctggcaccc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgtcc tacagtctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gatttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaaactc acacatgccc accgtgcca gcacctgaac tctgggggg accgtcagtc 720

ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggctct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
 ctctccctgt ccccggttg a 1341

<210> 178

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0X40 epitope

<400> 178

Asp Val Val Ser Ser Lys Pro Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu

1 5 10 15

Arg

<210> 179

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0X40 epitope

<400> 179

Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys Pro Pro Gly His

1 5 10 15

Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp Thr Asn Cys Thr

20 25 30

Leu Ala Gly Lys

35

<210> 180

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: peptide linker

<400> 180

Pro Val Gly Val Val

1 5

<210> 181

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: sortase A recognition motif

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 181

Leu Pro Xaa Thr Gly

1 5

<210> 182

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hOX40 epitope

<400> 182

Gln Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val

1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Pro Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg

20 25 30

<210> 183

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hOX40 epitope

<400> 183

Pro Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg

1 5 10

<210> 184

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0X40 epitope

<400> 184

Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg

1 5 10

<210> 185

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: h0X40 epitope

<400> 185

Ser Gln Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn

1 5 10 15

<210> 186

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 C-terminal CH1 (same for IgG3 (17-15-15-15), igG3 (17-15-15), IgG3 (17-15), IgG3 (15-15-15), IgG3 (15), and IgG4

<400> 186

Val Asp Lys Arg Val

1 5

<210> 187

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2 C-terminal CH1

<400> 187

Val Asp Lys Thr Val

1 5

<210> 188

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

<220><223> Synthetic: IgG1 upper hinge

<400> 188

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

1 5 10

<210> 189

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG3 (17-15-15-15) upper hinge (same for IgG3
(17-15-15) and IgG3 (17-15))

<400> 189

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr

1 5 10

<210> 190

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG3 (15-15-15) upper hinge (same for IgG3(15))

<400> 190

Glu Pro Lys Ser

1

<210> 191

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG4 upper hinge

<400> 191

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

1 5

<210> 192

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 middle hinge

<400> 192

Cys Pro Pro Cys Pro

1 5

<210> 193

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2 middle hinge

<400>

193

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1 5

<210> 194

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG3 (17-15-15-15) middle hinge

<400> 194

Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys

1 5 10 15

Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro

20 25 30

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg

35 40 45

Cys Pro

50

<210> 195

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG3 (17-15-15) middle hinge

<400> 195

Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys
 1 5 10 15
 Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro
 20 25 30
 Arg Cys Pro
 35

<210> 196

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG3 (17-15) middle hinge

<400> 196

Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys
 1 5 10 15
 Pro Arg Cys Pro
 20

<210> 197

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG3 (15-15-15) middle hinge

<400> 197

Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys
 1 5 10 15

Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 20 25 30
 Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 35 40

<210> 198

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG3 (15) middle hinge

<400> 198

Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

1 5 10

<210> 199

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG4 middle hinge

<400> 199

Cys Pro Ser Cys Pro

1 5

<210> 200

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 lower hinge (same for IgG3 (17-15-15-15), IgG3 (17-15-15), IgG3 (17-15), IgG3 (15-15-15), IgG3 (15), and IgG4)

<400> 200

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

1 5

<210> 201

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2 lower hinge

<400> 201

Ala Pro Pro Val Ala Gly

1 5

<210> 202

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(98)

<223> Wildtype human IgG1 CH1

<400> 202

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val

<210> 203

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(98)

<223> Wildtype human IgG2 CH1

<400> 203

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

[illegible]

<210> 204

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(103)

<223> Wildtype human IgG1 CH2

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100

<210> 205

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(103)

<223> Wildtype human IgG2 CH2

<400> 205

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

100

<210> 206

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(106)

<223> Wildtype human IgG1 CH3

<400> 206

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 207

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(107)

<223> Wildtype human IgG2 CH3

<400> 207

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

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

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

100 105

<210> 208

<211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Alternative hinge
 <400> 208
 Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 1 5 10 15
 Ala Gly

<210> 209
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Alternative hinge
 <400> 209
 Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 1 5 10 15
 Ala Gly

<210> 210
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Alternative hinge
 <400> 210
 Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 1 5 10 15
 Ala Gly

<210> 211
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400>

211

Glu Arg Lys Xaa Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly

<210> 212

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 212

Glu Arg Lys Cys Xaa Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly

<210> 213

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 213

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly Xaa

<210> 214
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Alternative hinge

 <220><221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 214
 Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 1 5 10 15
 Ala Gly Xaa

<210> 215
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Alternative hinge
 <220><221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 215
 Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

 1 5 10 15
 Ala Gly Xaa

<210> 216
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Alternative hinge
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 216

Glu Arg Lys Xaa Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly Xaa

<210> 217

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 217

Glu Arg Lys Cys Xaa Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly Xaa

<210> 218

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 218

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 219

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 219

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 220

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 220

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

1 5 10 15

Leu Leu Gly Gly

20

<210> 221

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 221

Glu Arg Lys Xaa Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 222

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 222

Glu Arg Lys Cys Xaa Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 223

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 223

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly

<210> 224

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 224

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly

<210> 225

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 225

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

1 5 10 15

Leu Leu Gly

<210> 226

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 226

Glu Arg Lys Xaa Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly

<210> 227

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 227

Glu Arg Lys Cys Xaa Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly

<210> 228

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 228

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10

<210> 229

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 229

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

1 5 10

<210> 230

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Alternative hinge

<400> 230

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

1 5 10

<210> 231

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Alternative hinge
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 231
 Glu Arg Lys Xaa Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 1 5 10

<210> 232
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Alternative hinge
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 232
 Glu Arg Lys Cys Xaa Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 1 5 10

<210> 233
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Portion of hinge
 <400> 233
 Pro Val Ala Gly
 1

<210> 234
 <211>
 > 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: Portion of hinge
 <400> 234

Glu Leu Leu Gly

1

<210> 235

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Portion of hinge

<400> 235

Glu Leu Leu Gly Gly

1 5

<210> 236

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Portion of hinge

<400> 236

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

1 5

<210> 237

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Portion of hinge

<400> 237

Cys Cys Val Glu

1

<210> 238

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(18)

<223> WT human IgG2 hinge

<400> 238

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly

<210> 239

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(18)

<223> Human IgG2 hinge with C219S

<400> 239

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

1 5 10 15

Ala Gly

<210> 240

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2/IgG1 hinge

<400> 240

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 241

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2 (C219S)/IgG1 hinge

<400> 241

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 242

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(22)

<223> Wild type human IgG1 hinge

<400> 242

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly

20

<210> 243

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(103)

<223> Human IgG1 CH2 with A330S/P331S

<400> 243

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu
85 90 95
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100

<210> 244

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-IgG2-IgG1f

<400> 244

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

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

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

165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 245

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-IgG2-1gG1f2

<400> 245

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

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

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

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

 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly
 325
 <210> 246
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG1-IgG2CS-IgG1f
 <400> 246
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

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

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

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

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly
325
<210> 247
<211> 325
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
><223> Synthetic: IgG1-IgG2CS-IgG1f2
<400> 247
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

260 265 270
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 248

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2-IgG1f

<400> 248

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

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

100 105 110
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

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

 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325
 <210> 249
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2-IgG1f2
 <400> 249
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

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

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

 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

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

275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 250

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2CS-IgG1f

<400> 250

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

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 251

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2CS-IgG1f2

<400> 251

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 252
<211> 325
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IgG1-IgG2-IgG1.1f
<400> 252

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

Lys Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205

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

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Arg Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 253

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-IgG2CS-IgG1.1f

<400> 253

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

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

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

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

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205

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

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

225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

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

 <210> 254
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220

 ><223> Synthetic: IgG2-IgG1.1f

 <400> 254

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

 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100	105	110	
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
115	120	125	
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
130	135	140	
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
145	150	155	160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
165	170	175	
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
180	185	190	
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro			
195	200	205	
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
210	215	220	
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn			
225	230	235	240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
245	250	255	
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr			
260	265	270	
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys			
275	280	285	
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys			
290	295	300	
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu			
305	310	315	320
Ser Leu Ser Pro Gly			
325			
<210> 255			
<211> 326			

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2CS-IgG1.1f

<400> 255

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 256

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1f

<400> 256

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

	85	90	95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
	130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
	165	170	175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
	180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
	195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
	210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
225	230	235	240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
	245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
	260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
	275	280	285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
	290	295	300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
305	310	315	320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	325	330	

<210> 257

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1.1f

<400> 257

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

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

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 258

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3

<400> 258

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

50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65					70					75					80				
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys				
85					90					95									
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro				
100					105					110									
Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp				
115					120					125									
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp				
130					135					140									
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly				
145					150					155					160				
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn				
165					170					175									
Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp				
180					185					190									
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro				
195					200					205									
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu				
210					215					220									
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn				
225					230					235					240				
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile				
245					250					255									
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr				
260					265					270									
Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys				
275					280					285									
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys				
290					295					300									
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu				
305					310					315					320				

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 259

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5

<400> 259

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 260
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3G1-KH
 <400> 260
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305					310					315					320
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
					325										
<210>	261														
<211>	326														
<212>	PRT														
<213>	Artificial Sequence														
<220><223>	Synthetic: IgG2.5G1-KH														
<400>	261														
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Arg
1				5				10						15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
			35					40					45		
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
			50					55					60		
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70					75					80
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
					85					90					95
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
					100					105				110	
Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
					115					120				125	
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
					130					135				140	
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
145						150									

180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

 260 265 270
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 262

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY

<400> 262

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

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

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

 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 263
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.5G1-AY
 <400> 263

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

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

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

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

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

<210> 264

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1.1f-KH

<400> 264

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

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 195 200 205
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

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

<210> 265

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5G1.1f-KH

<400> 265

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

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

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 266

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.5G1-V27

<400> 266

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

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

20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
80		
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
100	105	110
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
115	120	125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
130	135	140
Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
145	150	155
160		
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
165	170	175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
195	200	205
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
225	230	235
240		
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
260	265	270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 267

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-V13

<400> 267

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205

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

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

 <210> 268
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic: IgG2.3-V14
 <400> 268

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Gly Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245										250										255									
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr														
260										265										270									
Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys														
275										280										285									
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys														
290										295										300									
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu														
305					310					315					320														
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys																								
325																													
<210> 269																													
<211> 326																													
<212> PRT																													
<213> Artificial Sequence																													
<220><223> Synthetic: IgG2.3-V15																													
<400> 269																													
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg														
1 5 10 15																													
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr														
20 25 30																													
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser														
35 40 45																													
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser														
50 55 60																													
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr														
65 70 75 80																													
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys														
85 90 95																													
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro														
100 105 110																													
Pro	Val	Ala	Gly	Asp	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp														

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

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

 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 270
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3-V16

<400> 270

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 271

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-V17

<400> 271

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

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

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

<210> 272

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3-V18

<400> 272

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

 <210> 273
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3-V19
 <400> 273
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

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

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

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

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

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

<210> 274

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V20

<400> 274

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

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

<210> 275

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V21

<400> 275

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

 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 276

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V22

<400> 276

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 277

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V23

<400> 277

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

1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65				70				75				80			
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
85				90				95							
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
100				105				110							
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Asp	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
115				120				125							
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
130				135				140							
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Gly	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145				150				155				160			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
165				170				175							
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
180				185				190							
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
195				200				205							
Pro	Arg	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
210				215				220							
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225				230				235				240			
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
245				250				255							
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
260				265				270							
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
275				280				285							
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
290				295				300							
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305				310				315				320			
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									

325

<210> 278

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V24

<400> 278

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 279

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V25

<400> 279

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Leu Leu Gly Asp Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 280

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V26

<400> 280

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

 <210> 281
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2.3G1-AY-V28
 <400> 281
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Phe
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 282
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: OX40.6-Vh-hHC-IgG2.3
 <400> 282
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn		
180	185	190
Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn		
195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
225	230	235
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
245	250	255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn		
260	265	270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
275	280	285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
290	295	300
Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
305	310	315
Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys		
325	330	335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu		
340	345	350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
355	360	365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
370	375	380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
385	390	395
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly		
405	410	415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 283
<211> 441
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: OX40.8-Vh-hHC-IgG2.3
<400> 283

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

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

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

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

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 225 230 235 240
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 245 250 255
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 260 265 270
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 275 280 285
 Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
 290 295 300
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 305 310 315 320
 Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 325 330 335
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 340 345 350
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 355 360 365
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 370 375 380
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 385 390 395 400
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 405 410 415
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

420 425 430
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440
 <210> 284
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: OX40.16-Vh-hHC-IgG2.3

 <400> 284
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Asp Thr Asp Gly Gly Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Arg
 50 55 60

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

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

180	185	190
Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn		
195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
225	230	235
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
245	250	255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn		
260	265	270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
275	280	285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
290	295	300
Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
305	310	315
Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys		
325	330	335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu		
340	345	350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
355	360	365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
370	375	380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
385	390	395
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly		
405	410	415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
420	425	430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

<210> 285

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.6-Vh-hHC-IgG2.3G1

<400> 285

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Gly Ile Gly Gly Asp Thr Phe Tyr Thr Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Met Gly Thr Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

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

180 185 190
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430

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

435

440

<210> 286

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.8-Vh-hHC-IgG2.3G1

<400> 286

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Arg Lys His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Leu Thr Met Val Arg Glu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

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

115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly

180	185	190	
Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys			
195	200	205	
Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys			
210	215	220	
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
225	230	235	240
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
245	250	255	
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
260	265	270	
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
275	280	285	
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
290	295	300	
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
305	310	315	320
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
325	330	335	
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
340	345	350	
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
355	360	365	
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
370	375	380	
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
385	390	395	400
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
405	410	415	
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
420	425	430	

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

<210> 287

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.16-Vh-hHC-IgG2.3G1

<400> 287

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35

40

45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Leu Gly Glu Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

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

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165

170

175

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

180 185 190

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

 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 288

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.6-Vh-hHC-IgG2.3G1-V27

<400> 288

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Gly Ile Gly Gly Asp Thr Phe Tyr Thr Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Met Gly Thr Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

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

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
225	230	235
240		
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		
245	250	255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe		
260	265	270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro		
275	280	285
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr		
290	295	300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
305	310	315
320		
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
325	330	335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
340	345	350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly		
355	360	365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro		
370	375	380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
385	390	395
400		
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln		
405	410	415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
420	425	430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	

<210> 289

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.8-Vh-hHC-IgG2.3G1-V27

<400> 289

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Arg Lys His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Leu Thr Met Val Arg Glu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

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

115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 290

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.16-Vh-hHC-IgG2.3G1-V27

<400> 290

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn
180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

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

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

 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400

 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440
 <210> 291
 <211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.6-Vh-hHC-IgG2.5

<400> 291

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30
Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ile Gly Gly Asp Thr Phe Tyr Thr Asp Ser Val Lys

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

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

85 90 95
Arg Met Gly Thr Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125
Ala Pro Ser Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn

180 185 190
Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro

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

 260 265 270
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 275 280 285
 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 290 295 300
 Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 305 310 315 320
 Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

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

 385 390 395 400
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 405 410 415
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 420 425 430
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440
 <210> 292
 <211> 441
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.8-Vh-hHC-IgG2.5

<400> 292

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Arg Lys His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Leu Thr Met Val Arg Glu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys

210 215 220

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 293

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.16-Vh-hHC-IgG2.5

<400> 293

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Leu Gly Glu Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

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

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

 245 250 255
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

 260 265 270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

 275 280 285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

 290 295 300
Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320
Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

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

 340 345 350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

 355 360 365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

 370 375 380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

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

 405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

 420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 435 440

<210> 294

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.21-Vh-hHC-IgG2.5

<400> 294

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Leu Gly Glu Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

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

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 245 250 255
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
 260 265 270
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 275 280 285
 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 290 295 300

 Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 305 310 315 320
 Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
 325 330 335
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 340 345 350
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 355 360 365

 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 370 375 380
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 385 390 395 400
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 405 410 415
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 420 425 430

 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440
 <210> 295
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: OX40.21-Vh-hHC-IgG2.5G1

<400> 295

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Leu Gly Glu Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

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

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440
 <210> 296
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: OX40.21-Vh-hHC-IgG2.5G1-V27

<400> 296

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Leu Gly Glu Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

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

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

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

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

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 297

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2.3G1-V27

<400> 297

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

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

<210> 298

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Human IgG1 CH2 with A330S/P331S

<400> 298

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 65 70 75 80
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 85 90 95
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 100

<210> 299

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy chain nivolumab

<400> 299

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

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

85 90 95
Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser

115 120 125
Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

145 150 155 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

165 170 175
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys

180 185 190
Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 210 215 220
 Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 225 230 235 240
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 245 250 255
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 260 265 270
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 275 280 285
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 290 295 300
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 305 310 315 320
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 325 330 335
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 340 345 350
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 355 360 365
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 370 375 380
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 385 390 395 400
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 405 410 415
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 420 425 430
 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440
 <210> 300
 <211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain nivolumab

<400> 300

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 301

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy chain variable region nivolumab

<400> 301

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser

<210> 302

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain variable region nivolumab

<400> 302

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 303

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR1 nivolumab

<400> 303

Asn Ser Gly Met His

1 5

<210> 304

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR2 nivolumab

<400> 304

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

1 5 10 15

Gly

<210> 305

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR3 nivolumab

<400> 305

Asn Asp Asp Tyr

1

<210> 306

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR1 nivolumab

<400> 306

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 307

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR2 nivolumab

<400> 307

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 308

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR3 nivolumab

<400> 308

Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr

1 5

<210> 309

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy chain variable region ipilimumab (from

W001/014424)

<400> 309

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

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

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

<210> 310

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light chain variable region ipilimumab (from

W001/014424)

<400> 310

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85

90

95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 311

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR1 ipilimumab (from W001/014424)

<400> 311

Ser Tyr Thr Met His

1

5

<210> 312

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR2 ipilimumab (from W001/014424)

<400> 312

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

1

5

10

15

Gly

<210> 313

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR3 ipilimumab (from W001/014424)

<400> 313

Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 314

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR1 ipilimumab (from WO01/014424)

<400> 314

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 315

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR2 ipilimumab (from WO01/014424)

<400> 315

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 316

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic: LCDR3 ipilimumab (from WO01/014424)

<400> 316

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 317

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR2 of OX40.21

<400> 317

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

1 5 10 15

<210> 318

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH of OX40.21

<400

> 318

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Leu Gly Glu Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115