(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0086683
(43) 공개일자 2021년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 35/28* (2015.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) *A61P 7/00* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) *C12N 5/078* (2010.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 35/28 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7016249
(22) 출원일자(국제) 2019년10월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년05월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/058973
(87) 국제공개번호 WO 2020/092655
국제공개일자 2020년05월07일
(30) 우선권주장
62/752,828 2018년10월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
마젠타 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 매사추세츠 케임브리지 테크놀로지 스퀘어 100 피프스 플로어 (우: 02139)
(72) 발명자
팔차우드후리, 라훌
미국 02143 매사추세츠 섬머빌 스프링필드 스트리트 46 아파트먼트 2
프록터, 제니퍼 린
미국 02155 매사추세츠 메드포드 세인트 프란시스 스트리트 36
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) 발명의 명칭 **동종이형 조혈 줄기 세포 이식 방법**

(57) 요 약

본원에는 CD117+ 또는 CD45+ 세포의 고갈 및 특히, 다양한 조혈 질환, 대사 장애, 암, 및 자가면역 질환의 치료를 위해 유용한 조성물 및 방법이 기술된다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 예를 들어, CD117+ 또는 CD45+ 암 세포 또는 자가면역 세포의 집단을 고갈시킴으로써, 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 또한, 동종이형 조혈 줄기 세포 이식체 요법을 위해 환자를 준비시키고 이식 절차 전에 내인성 조혈 줄기 세포를 선택적으로 고갈시킴으로써 동종이형 조혈 줄기 세포 이식체의 생착을 개선시키는 데 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/6825 (2017.08)
A61P 3/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
A61P 7/00 (2018.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/289 (2013.01)
C12N 5/0634 (2013.01)

(72) 발명자
길라드, 제프리 오.
미국 01451 매사추세츠 하버드 아이어 로드 345 피.오. 박스 836
보이타노, 안토니
미국 02468 매사추세츠 뉴튼 에블린 로드 27
하이지, 샤론
미국 02148 매사추세츠 몰든 쿼리 레인 15 아파트먼트 6118
쿡, 마이클
미국 02445 매사추세츠 브루클라인 유니버시티 로드 135 넘버 1
하티간, 아담
미국 02446 매사추세츠 브루클라인 하버드 애비뉴 84 아파트먼트 2

(30) 우선권주장
62/773,873 2018년11월30일 미국(US)
62/882,362 2019년08월02일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

조혈 줄기 세포 이식체를 필요로 하는 인간 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법으로서, 상기 환자가 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 수용하기 전에, 상기 환자에게 유효량의 항-CD117 항체 약물 컨쥬게이트 및 면역 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 2

a. 인간 환자에게 항-CD117 항체 약물 컨쥬게이트 및 면역 억제제를, 상기 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계; 및

b. 후속하여 상기 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

인간 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 것을 포함하는 방법으로서, 상기 환자는 이전에 항-CD117 항체 약물 컨쥬게이트 및 면역 억제제를, 상기 환자에서 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여받은 적이 있는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, CD117이 GNNK+ CD117인, 방법.

청구항 5

조혈 줄기 세포 이식체를 필요로 하는 인간 환자에서 CD45+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법으로서, 상기 환자가 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 수용하기 전에, 상기 환자에게 유효량의 항-CD45 항체 약물 컨쥬게이트와 면역 억제제의 컨쥬게이트를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 6

a. 인간 환자에게 항-CD45 항체 약물 컨쥬게이트 및 면역 억제제를, 상기 환자에서 CD45+ 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계; 및

b. 후속하여, 상기 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 7

인간 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 것을 포함하는 방법으로서, 상기 환자는 이전에 항-CD45 항체 약물 컨쥬게이트 및 면역 억제제를, 상기 환자에서 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여받은 적이 있는, 방법.

청구항 8

인간 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 것을 포함하는 방법으로서, 상기 환자는 이전에 항-CD45 항체 약물 컨쥬게이트를, 상기 환자에서 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여받은 적이 있는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 이식체를 수용한 후에 상기 환자에게 면역 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 10

조혈 줄기 세포 이식체를 필요로 하는 인간 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법으로서,

a. 상기 인간 환자에게 항-CD117 항체 약물 컨쥬게이트를, 상기 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계;

b. 상기 인간 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 단계; 및

c. 후속하여, 상기 환자에게 면역 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 11

조혈 줄기 세포 이식체를 필요로 하는 인간 환자에서 CD45+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법으로서,

a. 상기 인간 환자에게, 상기 환자에서 CD45+ 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양의 항-CD45 항체 약물 컨쥬게이트를 투여하는 단계;

b. 상기 인간 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 단계; 및

c. 후속하여, 상기 환자에게 면역 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 이식체가, 모든 HLA 항원이 인간 환자의 HLA 항원과 일치하는 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 이식체가 환자의 HLA 항원에 대해 적어도 하나의 HLA-불일치(HLA-불일치)를 포함하는 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 동종이형 조혈 줄기 세포가 환자의 HLA 항원에 대해 적어도 2개의 HLA-불일치를 포함하는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 동종이형 조혈 줄기 세포가 환자의 HLA 항원에 대해 적어도 5개의 HLA-불일치를 포함하는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 동종이형 조혈 줄기 세포가 환자의 HLA 항원에 대해 완전한 HLA-불일치를 포함하는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 이식체가 환자의 부조직적합 항원에 대해 적어도 하나의 부조직적합 항원(miHA)-불일치를 포함하는 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 적어도 80% 공여자 키메리즘(chimerism)을 형성하는 데 효과적인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 방법이 적어도 85% 공여자 키메리즘을 형성하는 데 효과적인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 방법이 적어도 90% 공여자 키메리즘을 형성하는 데 효과적인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 방법이 적어도 95% 공여자 키메리즘을 형성하는 데 효과적인, 방법.

청구항 22

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 공여자 키메리즘이 이식 후 적어도 6주, 7주, 8주, 9주, 또는 10주에 평가되는, 방법.

청구항 23

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 공여자 키메리즘이 말초 골수성 키메리즘인, 방법.

청구항 24

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 공여자 키메리즘이 T-세포 키메리즘인, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 억제제가 사이클로포스파미드인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 억제제가 전신 조사(total body irradiation; TBI)인, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 억제제가 저용량 TBI인, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 억제제가 항-CD8 항체, 항-CD4 항체, 또는 항-CD8 항체와 항-CD4 항체 둘 모두인, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 억제제가 이식 후 투여되는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 억제제가 이식 전에 투여되는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 컨쥬게이트가 환자에게 투여 후에 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포에 의해 내재화되는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체가, 컨쥬게이트의 농도가 환자의 혈액으로부터 실질적으로 제거된 후에 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손이, 환자에게 조혈 줄기 세포를 이식하고 2일 이상 후에 조혈 줄기 세포 기능적 잠재력을 유지시키는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손이 환자에게 조혈 줄기 세포의 이식 후에, 조혈 조직에 국소화하고/하거나 조혈을 재형성시킬 수 있는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 이식 시에, 조혈 줄기 세포가 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수 모세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 소교 세포, 과립구, 단핵구, 파골 세포, 항원-제

시 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 및 B-림프구로 이루어진 군으로부터 선택된 세포의 집단의 회복을 일으키는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 줄기 세포 장애를 앓고 있는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 헤모글로빈혈증 장애, 자가면역 장애, 골수 형성이상 장애, 면역결핍 장애, 또는 대사 장애를 앓고 있는, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 암을 앓고 있는, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제4항 및 제14항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 표 3에 기술된 바와 같은 중쇄/경쇄(HC/LC) CDR 세트(CDR1, CDR2, 또는 CDR3) 또는 HC/LC 가변 영역 세트를 포함하는 항-CD117 항체를 포함하는, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 컨쥬게이트의 항체가 생물층 간섭계(BLI)에 의해 측정한 경우, 1×10^{-2} 내지 1×10^{-3}, 1×10^{-3} 내지 1×10^{-4}, 1×10^{-5} 내지 1×10^{-6}, 1×10^{-6} 내지 1×10^{-7} 또는 1×10^{-7} 내지 1×10^{-8}의 해리 속도(K_{OFF})를 갖는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 컨쥬게이트의 항체가 생물층 간섭계(BLI) 검정에 의해 측정한 경우, 약 100 nM 이하, 약 90 nM 이하, 약 80 nM 이하, 약 70 nM 이하, 약 60 nM 이하, 약 50 nM 이하, 약 40 nM 이하, 약 30 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 8 nM 이하, 약 6 nM 이하, 약 4 nM 이하, 약 2 nM 이하, 약 1 nM 이하의 K_D로 CD117과 결합하는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 컨쥬게이트의 항체가 인간 항체인, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 컨쥬게이트의 항체가 온전한 항체인, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 컨쥬게이트의 항체가 IgG인, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, IgG가 IgG1 아이소형, IgG2 아이소형, IgG3 아이소형, 또는 IgG4 아이소형인, 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 링커를 통해 세포독소에 컨쥬게이트되는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 세포독소가 RNA 폴리머라아제 억제제인, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, RNA 폴리머라아제 억제제가 아마톡신인, 방법.

청구항 49

제47항에 있어서, RNA 폴리머라아제 억제제가 아마니틴인, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 아마니틴이 α-아마니틴, β-아마니틴, γ-아마니틴, ε-아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마눌린, 아마눌린산, 및 프로아마눌린으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 51

제46항에 있어서, 세포독소가 슈도모나스 외독소 A, 데보가닌, 디프테리아 독소, 사포린, 메이탄신, 메이탄시노이드, 오리스타틴, 안트라사이클린, 칼리키아미신, 이리노테칸, SN-38, 듀오카르마이신, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 다이머, 인돌리노벤조디아제핀, 인돌리노벤조디아제핀 다이머, 및 인돌리노벤조디아제핀 슈도다이머로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 오리스타틴이 MMAE 또는 MMAF인, 방법.

청구항 53

제46항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 상기 항체의 Fc 도메인에서 시스테인 잔기에 의해 독소에 컨쥬게이트되는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 시스테인 잔기가 항체의 Fc 도메인에서 아미노산 치환에 의해 도입되는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 아미노산 치환이 D265C인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2018년 10월 30일에 출원된 미국 가출원 제62/752,828호; 2018년 11월 30일에 출원된 미국 가출원 제62/773,873호; 및 2019년 8월 2일에 출원된 미국 가출원 제62/882,362호를 우선권으로 주장한다. 상기 우선권 출원들 각각의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **분야**

[0004] 본 개시는 조혈 줄기 세포와 같은 조혈 세포에 의해 발현되는 CD117 또는 CD45와 결합할 수 있는 항체 약물 컨쥬게이트의 투여에 의해, 특히 혈액 질환, 대사 장애, 암, 및 자가면역 질환과 같은 다양한 병인들을 앓는 환자의 치료에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 동종이형 세포 요법은 환자에게 세포를 이식하는 것을 포함하며, 여기서, 이식된 세포는 환자가 아닌 다른 공여자로부터 유래된 것이다. 동종이형 세포 요법을 위해 사용되는 동종이형 공여자의 일반적인 타입은 HLA-일치 형제, 일치된 비관련 공여자, 일부 일치된 가족 구성원 공여자, 관련된 제대혈 공여자, 및 비관련 제대혈 공여자를 포함한다. 세포 요법의 궁극적인 목표는 "기성품(off the shelf)" 제품의 기초를 형성할 수 있는 동종이형 세포 요법을 식별하는 것이다[Brandenberger, et al. (2011). BioProcess International. 9 (suppl. I): 30-37), 이는 동종이형 세포 요법의 사용을 확장할 것임].

[0006] 이러한 가능성에도 불구하고, 동종이형 세포의 치료적 사용은 현재 이러한 치료법을 어렵게 만드는 합병증을 가질 수 있다. 면역-적격 숙주에서, 이식된 동종이형 세포는 빠르게 거부되며, 이러한 과정은 숙주 대 이식편 거부(HvG)로 지칭된다. HvG는 전달된 세포의 효능을 실질적으로 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 수용자에게 부작용을 일으켜서, 동종이형 세포의 사용을 제한할 수 있다. 현재, 동종이형 조혈 줄기 세포의 다능성 및 조혈 기능성이 이식 후에 보존되도록 이러한 세포 이식편의 생착을 촉진시키기 위한 조성물 및 방법이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0007] 본원에는 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 수용하기 위해 환자를 준비시키는 컨디셔닝 절차(conditioning procedure)에서 유용한 항체 또는 ADC가 제공된다. 본원에 기술된 방법에 따르면, 면역 억제제와 조합하여, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45와 같은, 조혈 세포(예를 들어, 조혈 줄기 세포)에 의해 발현된 항원과 결합할 수 있는 ADC, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 환자에게 투여함으로써 동종이형 조혈 줄기 세포 이식 요법을 위해 컨디셔닝될 수 있다. 본원에서 사용되는, 항체는 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)를 형성하기 위해 세포독소에 공유적으로 컨쥬게이트될 수 있다.

[0008] 일 양태에서, 본원에는 환자가 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 수용하기 전에, 환자에게 유효량의 항-CD117 항체 약물 컨쥬게이트 및 면역 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 조혈 줄기 세포 이식체를 필요로 하는 인간 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법이 제공된다.

[0009] 다른 양태에서, 본원에는 인간 환자에게 항-CD117 항체 약물 컨쥬게이트 및 면역 억제제를 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여하고; 후속하여 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0010] 다른 양태에서, 본원에는 인간 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 것을 포함하는 방법으로서, 환자는 이전에 항-CD117 항체 및 면역 억제제 약물 컨쥬게이트를 환자에서 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여된 적이 있는, 방법이 제공된다.

[0011] 일부 구체예에서, CD117은 GNNK+ CD117이다.

[0012] 다른 양태에서, 본원에는 조혈 줄기 세포 이식체를 필요로 하는 인간 환자에서 CD45+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법으로서, 환자가 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 수용하기 전에, 환자에게 유효량의 항-CD45 항체 약물 컨쥬게이트와 면역 억제제의 컨쥬게이트를 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0013] 다른 양태에서, 본원에는 인간 환자에게 항-CD45 항체 약물 컨쥬게이트 및 면역 억제제를 환자에서 CD45+ 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여하고; 후속하여 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 것을 포함하는, 방법이 제공된다.

[0014] 다른 양태에서, 본원에는 인간 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 것을 포함하는 방법으로서, 환자는 이전에 항-CD45 항체 약물 컨쥬게이트 및 면역 억제제를 환자에서 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여된 적이 있는, 방법이 제공된다.

[0015] 다른 양태에서, 본원에는 인간 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 것을 포함하는 방법으로서, 환자는 이전에 항-CD45 항체 약물 컨쥬게이트를 환자에서 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여된 적이 있는, 방법이 제공된다.

[0016] 일부 구체예에서, 본 방법은 환자가 이식체를 수용한 후에 환자에게 면역 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0017] 다른 양태에서, 본원에는 조혈 줄기 세포 이식체를 필요로 하는 인간 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법으로서, (a) 인간 환자에게 항-CD117 항체 약물 컨쥬게이트를 환자에서 CD117+ 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계; (b) 인간 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 단계; 및 (c) 후속하여 환자에게 면역 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0018] 추가 양태에서, 본원에는 조혈 줄기 세포 이식체를 필요로 하는 인간 환자에서 CD45+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법으로서, (a) 인간 환자에게 항-CD45 항체 약물 컨쥬게이트를 환자에서 CD45+ 세포의 집단을 고갈시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계; (b) 인간 환자에게 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체를 투여하는 단계; 및 (c) 후속하여 환자에게 면역 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다.

[0019] 일부 구체예에서, 이식체는 MHC-일치(예를 들어, HLA-일치) 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함한다. 이에 따라, 일부 구체예에서, 이식체는 HLA 항원 모두가 인간 환자에서 HLA 항원과 일치하는 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함한다.

[0020] 특정 구체예에서, 이식체는 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 적어도 하나의 HLA-일치를 포함하는 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함한다. 특정 구체예에서, 동종이형 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 적어도 2개의 HLA-불일치를 포함한다. 특정 구체예에서, 동종이형 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 적어도 3개의 HLA-불일치를 포함한다. 특정 구체예에서, 동종이형 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 적어도 4개의 HLA-불일치를 포함한다. 특정 구체예에서, 동종이형 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 적어도 5개의 HLA-불일치를 포함한다. 특정 구체예에서, 동종이형 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 적어도 6개의 HLA-불일치를 포함한다. 특정 구체예에서, 동종이형 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 적어도 7개의 HLA-불일치를 포함한다. 특정 구체예에서, 동종이형 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 적어도 8개의 HLA-불일치를 포함한다. 특정 구체예에서, 동종이형 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 적어도 9개의 HLA-불일치를 포함한다. 특정 구체예에서, 동종이형 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 완전한 HLA-불일치를 포함한다. 특정 구체예에서, 이식체는 인간 환자에서 HLA 항원에 대해 1 내지 4개의 HLA-불일치, 1 내지 3개의 HLA-불일치, 1 내지 2개의 HLA-불일치, 2 내지 4개의 HLA-불일치, 2 내지 3개의 HLA-불일치, 또는 3 내지 4개의 HLA-불일치를 포함하는 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함한다.

[0021] 일부 구체예에서, 이식체는 인간 환자에서 부조직적합 항원에 대해 적어도 하나의 부조직적합 항원(miHA)-불일치를 포함하는 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함한다.

[0022] 일부 구체예에서, 이식체는 HLA-불일치 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함한다.

[0023] 일부 구체예에서, 본 방법은 적어도 80% 공여자 키메리즘(donor chimerism)을 형성하는 데 효과적이다. 일부 구체예에서, 본 방법은 적어도 85% 공여자 키메리즘을 형성하는 데 효과적이다. 일부 구체예에서, 본 방법은 적어도 90% 공여자 키메리즘을 형성하는 데 효과적이다. 일부 구체예에서, 본 방법은 적어도 95% 공여자 키메리즘을 형성하는 데 효과적이다. 일부 구체예에서, 공여자 키메리즘은 이식 후 적어도 6주, 7주, 8주, 9주, 또는 10주에 평가된다. 일부 구체예에서, 공여자 키메리즘은 말초 골수성 키메리즘이다. 일부 구체예에서, 공여자 키메리즘은 T-세포 키메리즘이다.

[0024] 일부 구체예에서, 면역 억제제는 사이클로포스파미드이다. 일부 구체예에서, 면역 억제제는 30F11이다. 일부 구체예에서, 면역 억제제는 사이클로포스파미드(사이톡산(Cytoxan), 예를 들어, 저용량 사이톡산)이다. 일부 구체예에서, 면역 억제제는 30F11 및 사이클로포스파미드이다. 일부 구체예에서, 면역 억제제는 전신 조사(total body irradiation)(TBI, 예를 들어, 저용량 TBI)이다. 일부 구체예에서, 면역 억제제(예를 들어, 사이톡산)는 이식 후 투여된다. 일부 구체예에서, 면역 억제제(예를 들어, 30F11)는 이식 후 투여된다. 일부 구체예에서, 면역 억제제는 환자가 이식체를 수용하는 것과 실질적으로 동시에 투여된다.

[0025] 일부 구체예에서, 컨쥬게이트는 환자에게 투여 후에 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포에 의해 내재화된다.

[0026] 일부 구체예에서, 컨쥬게이트의 농도가 환자의 혈액으로부터 실질적으로 제거된 후에, 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체가 환자에게 투여된다.

[0027] 일부 구체예에서, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손은 환자에게 조혈 줄기 세포의 이식 후 2일 이상 후에 조혈 줄기 세포 기능적 잠재력을 유지한다.

[0028] 일부 구체예에서, 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손은 환자에게 조혈 줄기 세포의 이식 후 조혈 조직에 국소화 및/또는 조혈을 재형성할 수 있다.

[0029] 일부 구체예에서, 환자에게 이식 시에, 조혈 줄기 세포는 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수 모세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 소교 세포, 과립구, 단핵구, 파골 세포, 항원-제시 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 및 B-림프구로 이루어진 군으로부터 선택된 세포들의 집단의 회복을 일으킨다.

[0030] 일부 구체예에서, 환자는 줄기 세포 장애를 앓고 있다.

[0031] 일부 구체예에서, 환자는 헤모글로빈혈증 장애, 자가면역 장애, 골수 형성이상 장애, 면역결핍 장애, 또는 대사

장애를 앓고 있다.

[0032] 일부 구체예에서, 환자는 암을 앓고 있다.

[0033] 일부 구체예에서, ADC는 표 3에 기술된 바와 같은 중쇄/경쇄(HC/LC) CDR 세트(CDR1, CDR2, 또는 CDR3) 또는 HC/LC 가변 영역 세트를 포함하는 항-CD117 항체를 포함한다.

[0034] 일부 구체예에서, 생물층 간섭계(bio-layer interferometry; BLI)에 의해 측정한 경우, 1×10^{-2} 내지 1×10^{-3}, 1×10^{-3} 내지 1×10^{-4}, 1×10^{-5} 내지 1×10^{-6}, 1×10^{-6} 내지 1×10^{-7} 또는 1×10^{-7} 내지 1×10^{-8}의 해리 속도(KOFF)을 갖는다.

[0035] 일부 구체예에서, 컨쥬게이트의 항체는 생물층 간섭계(BLI) 검정에 의해 측정한 경우, 약 100 nM 이하, 약 90 nM 이하, 약 80 nM 이하, 약 70 nM 이하, 약 60 nM 이하, 약 50 nM 이하, 약 40 nM 이하, 약 30 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 8 nM 이하, 약 6 nM 이하, 약 4 nM 이하, 약 2 nM 이하, 약 1 nM 이하의 KD로 CD117과 결합한다.

[0036] 일부 구체예에서, 컨쥬게이트의 항체는 인간 항체이다.

[0037] 일부 구체예에서, 컨쥬게이트의 항체는 온전한 항체이다.

[0038] 일부 구체예에서, 컨쥬게이트의 항체는 IgG이다. 일부 구체예에서, IgG는 IgG1 아이소형, IgG2 아이소형, IgG3 아이소형, 또는 IgG4 아이소형이다.

[0039] 일부 구체예에서, 항체는 링커를 통해 세포독소에 컨쥬게이트된다. 일부 구체예에서, 세포독소는 RNA 폴리머라아제 억제제이다. 일부 구체예에서, RNA 폴리머라아제 억제제는 아마톡신이다. 일부 구체예에서, RNA 폴리머라아제 억제제는 아마니틴이다. 일부 구체예에서, 아마니틴은 α-아마니틴, β-아마니틴, γ-아마니틴, ε-아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마눌린, 아마눌린산, 및 프로아마눌린으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 세포독소는 슈도모나스 외독소 A, 데보가닌, 디프테리아 독소, 사포린, 메이탄신, 메이탄시노이드, 오리스타틴, 안트라사이클린, 칼리키아미신, 이리노테칸, SN-38, 듀오카르마이신, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 다이머, 인돌리노벤조디아제핀, 인돌리노벤조디아제핀 다이머, 및 인돌리노벤조디아제핀 슈도 다이머로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 오리스타틴은 MMAE 또는 MMAF이다.

[0040] 일부 구체예에서, 항체는 항체의 Fc 도메인에서 시스테인 잔기에 의해 독소에 컨쥬게이트된다. 일부 구체예에서, 시스테인 잔기는 항체의 Fc 도메인에서 아미노산 치환에 의해 도입된다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 D265C이다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1a 내지 도 1j는 DBA/2 수용자에 Balb/c 공여자 세포의 뮤린 경미한 불일치 이식 전에 30F11 및 이식 후 사이톡산과 조합한 항-CD45 ADC(104-사포린; "CD45-SAP") 또는 항-CD117 ADC(2B8-사포린; "CD117-SAP")로의 ADC 컨디셔닝의 생체내 연구의 설계 및 결과를 그래프로 도시한다. 도 1a 및 도 1b는 생체내 마우스 모델의 개략도(도 1a) 및 다양한 실험 그룹에 대한 투약 스케쥴(도 1b)을 도시한 것이다. CD45-SAP, CD117-SAP, 또는 대조군 치료(예를 들어, 2 Gy TBI 또는 TBI 없음)는 이식 전 면역 억제제(30F11) 및 이식 후 사이톡산과 조합하여 이식 수용자에 투여되었다. 도 1c는 C57BL/6 마우스에서 투여 후 7일에 치료 조건에 따른 골수 고갈 정도(대퇴골(y-축) 당 장기-HSC(LT-HSC)의 수에 의해 측정됨)를 그래프로 도시한다. 도 1d는 이식 후 12주에 말초 혈액에서의 전혈 공여자 키메리즘(CD45.1+)의 백분율을 그래프로 도시한다. 도 1e는 이식 후 12주에 골수 키메리즘, B 세포 키메리즘, 및 T 세포 키메리즘의 백분율을 그래프로 도시한다.

도 2a 내지 도 2c는 DBA/2 수용자에 Balb/cByJ 공여자 세포의 뮤린 경미한 불일치 이식 전에 이식 후 사이톡산과 조합된 항-CD45 ADC(104-사포린; "CD45-SAP")로의 ADC 컨디셔닝의 생체내 연구의 결과를 그래프로 도시한다. 도 2a 내지 도 2c는 이식 후 8주에 CD45.1+ 세포가 이식된 DBA/2 마우스에서 치료 모드에 따른 이식체 수용자에서의 전체 공여자 키메리즘(y-축), 말초 공여자 골수 키메리즘의 백분율(도 2a), 및 공여자 T 세포 키메리즘의 백분율(도 2b)을 그래프로 도시한다. 도 2d는 이식 후 12주에 이식체 수용자의 대퇴골(y-축) 당 공여자-유래 장기-HSC(LT-HSC)의 수를 그래프로 도시한다.

도 3a 및 도 3b는 CD45-ADC가 C57 마우스에서 뮤린 HSC 및 림프구를 효과적으로 고갈시킴을 나타낸 생체내 고갈 검정의 결과를 그래프로 도시한다. 도 3a는 항-CD45-ADC(CD45-사포린 또는 "CD45-SAP")에 의한 뮤린 HSC 고갈을

평가하기 위한 생체내 연구의 개략도이다. 도 3b는 7일에 수집된 골수에서 CD45-SAP에 의한 장기 HSC의 고갈을 나타내는 유세포 분석 게이팅 전략 및 결과를 도시한 것이다. 도 3c는 PBS, 아이소형-SAP, 또는 CD45-SAP의 투여 후 7일에 골수에서의 장기 HSC의 수준을 그래프로 도시한 것이다. 도 3d는 PBS, 아이소형-SAP, 또는 CD45-SAP의 투여 후 7일에 말초 림프구의 수준을 그래프로 도시한 것이다. 별표(*)는 임의의 대조군과 비교할 때 $p<0.05$를 나타낸다.

도 4a 내지 도 4c는 완전 불일치 골수 이식체의 뮤린 모델의 생체내 연구의 결과를 그래프로 도시한 것이다. C57Bl/6(H-2b, CD45.2+) 마우스는 항-CD45-ADC (항-CD45-PDB 또는 "CD45-PBD") 단독으로 또는 항-CD4 및 항-CD8 항체로 컨디셔닝되고, Balb/c (H-2d, CD45.1+) 골수가 이식되었다. 도 4a는 CD45.1+ 항원을 사용하여 혈액에서 이식 후 3주 및 8주에 검출한 경우 이식체 수용자의 공여자 키메리즘의 백분율을 그래프로 도시한 것이다. 도 4b는 이식 후 8주에 이식체 수용자의 치료 모드에 따른 말초 공여자 골수 키메리즘의 백분율, B 세포 키메리즘의 백분율, 및 T 세포 키메리즘의 백분율을 그래프로 도시한 것이다. 도 4c 및 도 4d는 ADC 투여 후 2일에 말초 혈액(도 4c) 및 비장(도 4d)에서의 전체 세포 수(CD45+)를 그래프로 도시한 것이다.

도 5a 내지 도 5g는 완전 불일치 골수 이식체의 뮤린 모델의 생체내 연구의 결과를 그래프로 도시한 것이다. C57Bl/6(H-2b, CD45.2+) 마우스는 항-CD45-ADC("104-PBD") 단독으로 또는 저용량의 TBI로 컨디셔닝되고, Balb/c(H-2d, CD45.1+) 골수가 이식되었다. 도 5a는 ADC 투여 후 2일에 이식체 수용자에서 상이한 조사 수준에서 치료 조건에 따른 대퇴골(y-축) 당 장기-HSC(LT-HSC)의 수를 그래프로 도시한 것이다. 도 5b 내지 도 5e는 ADC 투여 후 2일에 이식체 수용자에서 상이한 조사 수준에서 치료 조건에 따른 전체 CD45+ 세포(도 5b), 골수 세포(도 5c), B 세포(도 5d), 또는 T 세포(도 5e)의 골수 고갈 정도(대퇴골(y-축) 당 세포)를 그래프로 도시한 것이다. 도 5f는 이식 후 4주에 이식체 수용자의 말초 혈액에서의 공여자 키메리즘의 백분율을 그래프로 도시한 것이다. 도 5g는 이식 후 4주에 이식체 수용자에서의 골수 키메리즘, B 세포 키메리즘, 및 T 세포 키메리즘의 백분율을 그래프로 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본원에는 환자가 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함하는 이식체의 수용을 위해 준비하는, 컨디셔닝 절차에서 유용한 항체 또는 ADC가 제공된다. 이러한 절차는 동종이형 조혈 줄기 세포 이식의 생착을 촉진시킨다. 본원에 기술된 방법에 따르면, 환자는 면역 억제제와 조합하여 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45와 같은, 조혈 세포(예를 들어, 조혈 줄기 세포)에 의해 발현된 항원과 결합할 수 있는 ADC, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 환자에게 투여함으로써 동종이형 조혈 줄기 세포 이식 요법을 위해 컨디셔닝될 수 있다. 본원에서 사용되는 항체는 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)를 형성하기 위해 세포독소에 공유적으로 컨쥬게이트될 수 있다. 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 필요로 하는 환자에게 면역 억제제와 조합하여 상기 항원들 중 하나 이상과 결합할 수 있는 ADC, 항체, 이의 항원-결합 단편, 또는 약물-항체 컨쥬게이트의 투여는 예를 들어, 내인성 조혈 줄기 세포를 선택적으로 고갈시켜 외인성 조혈 줄기 세포 이식에 의해 채워진 공간을 생성시킴으로써, 동종이형 조혈 줄기 세포 이식편의 생착을 촉진시킬 수 있다.

[0043] **정의**

[0044] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 기술되는 값보다 5% 높거나 낮은 것 내에 있는 값을 지칭한다.

[0045] 본원에서 사용되는 용어 "동종이형"은 이식의 맥락에서 사용하는 경우, 유전적으로 유사하지 않은 공여자에서 동일한 종의 수용자로 이식된 세포(또는 조직 또는 장기)를 정의하기 위해 사용된다.

[0046] 본원에서 사용되는 용어 "자가조직"는 공여자와 수용자가 동일한 대상체인 세포 또는 이식편을 지칭한다.

[0047] 본원에서 사용되는 용어 "이종"은 공여자 및 수용자 종이 상이한 세포를 지칭한다.

[0048] 본원에서 사용되는 용어 "면역 세포"는 조혈 기원이고 면역 반응에서 역할을 하는 세포를 포함하는 것으로 의도되지만 이에 제한되지 않는다. 면역 세포는 T 세포 및 자연 살해(NK) 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 자연 살해 세포는 당해 분야에 잘 알려져 있다. 일 구체예에서, 자연 살해 세포는 NK-92 세포와 같은 세포주를 포함한다. NK 세포주의 추가 예는 NKG, YT, NK-YS, HANK-1, YTS 세포 및 NKL 세포를 포함한다. 면역 세포는 동종이형 또는 자가 세포일 수 있다.

[0049] 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 특정 항원에 특이적으로 결합하거나 특정 항원과 면역학적으로 반응성인 면역글로불린 분자를 지칭한다. 항체는 비제한적으로 단일클론 항체, 다중클론 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 유전자 조작된 항체, 및 다르게 변형된 형태의 항체, 예를 들어, 비제한적으로 키메라 항체,

인간화된 항체, 헤테로컨쥬게이트 항체(예를 들어, 이중-, 삼중- 및 사중-특이적 항체, 이중체, 삼중체, 및 사중체) 및 요망되는 항원-결합 활성을 나타내는 한 항체 단편(즉, 항체의 항원 결합 단편), 예를 들어, Fab', $F(ab')_2$, Fab, Fv, rIgG 및 scFv 단편을 포함한다.

[0050] 본 개시의 항체는 일반적으로 단리되거나 재조합된다. "단리된"은 본원에서 사용될 경우, 발현된 세포 또는 세포 배양물로부터 식별되고 분리되고/거나 회수된 폴리펩티드, 예를 들어, 항체를 지칭한다. 일반적으로, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다. 이에 따라, "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 존재하지 않는 항체를 지칭한다. 예를 들어, CD117에 특이적으로 결합하는 단리된 항체에는 CD117 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 존재하지 않는다. 유사하게, CD45에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 CD45와는 다른 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0051] 본원에 사용되는 용어 "단일클론 항체"는 이용가능하거나 당해 분야에 공지된 임의의 수단에 의해 임의의 진핵생물, 원핵생물 또는 파지 클론을 포함하는 단일 클론으로부터 유래된 항체를 지칭하며, 하이브리도마 기술을 통해 생산된 항체로 제한되지 않는다. 본 개시에 유용한 단일클론 항체는 하이브리도마, 재조합 및 파지 디스플레이 기술, 또는 이들의 조합의 사용을 포함하여 당해 분야에 공지된 매우 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 달리 명시하지 않는 한, 용어 "단일클론 항체"(mAb)는 타겟 단백질에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 단편(예를 들어, Fab 및 $F(ab')_2$ 단편을 포함함)뿐만 아니라 온전한 분자 둘 모두를 포함함을 의미한다. 본원에서 사용되는 Fab 및 $F(ab')_2$ 단편은 온전한 항체의 Fc 단편이 결여된 항체 단편을 지칭한다. 일 구체예에서, 항체 단편은 Fc 영역을 포함한다.

[0052] 일반적으로, 항체는 항원 결합 영역을 함유하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 VH로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3가지 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함한다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 VL로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인, CL을 포함한다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)으로 불리워지는 더욱 보존된 영역에 산재된, 상보성 결정 부위(CDR)로 불리워지는, 초가변성의 영역으로 추가로 세분화될 수 있다. 각 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카르복실-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어진다: 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 전통적인 보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0053] 본원에서 사용되는 용어 "항원-결합 단편"은 타겟 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 부분을 지칭한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다. 항체 단편은 예를 들어, Fab, F(ab')2, scFv, 이중체, 삼중체, 어피바디(affibody), 나노바디, 압타머, 또는 도메인 항체일 수 있다. 용어 항체의 "항원-결합 단편"을 포함하는 결합 단편의 예는 (i) Fab 단편, VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 일가 단편; (ii) F(ab')2 단편, 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 함유하는 이가 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; (v) VH 및 VL 도메인을 포함하는 dAb; (vi) VH 도메인으로 이루어진 dAb 단편(예를 들어, 문헌 [Ward et al., Nature 341:544-546, 1989] 참조); (vii) VH 또는 VL 도메인으로 이루어진 dAb; (viii) 단리된 상보성 결정 영역(CDR); 및 (ix) 합성 링커에 의해 선택적으로 결합될 수 있는 둘 이상의(예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6개의) 단리된 CDR의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 또한, Fv 단편의 2개의 도메인, VL 및 VH가 별도의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 일가 분자(단일쇄 Fv(scFv)로서 공지됨)를 형성하도록 VL 및 VH 영역이 쌍을 이루는 단일 단백질 사슬로서 이루어질 수 있게 하는 링커에 의해 재조합 방법을 이용하여 결합될 수 있다(예를 들어, 문헌 [Bird et al., Science 242:423-426, 1988 및 Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883, 1988] 참조). 이러한 항체 단편은 당업자에게 공지된 통상적인 기술을 이용하여 수득될 수 있으며, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝될 수 있다. 항원-결합 단편은 재조합 DNA 기술, 온전한 면역글로불린의 효소적 또는 화학적 절단에 의해, 또는 특정 경우에, 당해 분야에 공지된 화학적 펩티드 합성 절차에 의해 생성될 수 있다.

[0054] 본원에서 사용되는 용어 "항-CD117 항체" 또는 "CD117에 결합하는 항체"는 항체가 CD117을 타겟화하는 데 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화성으로 CD117에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다.

[0055] 본원에서 사용되는 용어 "항-CD45 항체" 또는 "CD45에 결합하는 항체"는 항체가 CD45을 타겟화하는 데 진단제

및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화성으로 CD45과 결합할 수 있는 항체를 지칭한다.

[0056] 본원에서 사용되는 용어 "이중체"는 각 폴리펩티드 사슬이 동일한 펩티드 사슬 상에서 V_H 및 V_L 도메인의 분자내 회합을 허용하기 위해 아주 짧은 링커(예를 들어, 5개의 아미노산으로 이루어진 링커)에 의해 연결된 V_H 및 V_L 도메인을 포함하는, 2개의 폴리펩티드 사슬을 함유한 2가 항체를 지칭한다. 이러한 구성은 호모다이머 구조를 형성하기 위해 각 도메인이 또 다른 폴리펩티드 사슬 상에 상보적인 도메인과 쌍을 이루게 한다. 이에 따라, 용어 "삼중체"는 3개의 펩티드 사슬을 함유하는 3가 항체를 지칭하는데, 이들 각각은 동일한 펩티드 사슬 내에서 V_H 및 V_L 도메인의 분자내 회합을 허용하기 위해 극도로 짧은 링커(예를 들어, 1 내지 2개의 아미노산으로 이루어진 링커)에 의해 연결된 하나의 V_H 도메인 및 하나의 V_L 도메인을 함유한다. 이의 고유 구조로 접기 위해, 이러한 방식으로 구성된 펩티드는 통상적으로, 서로 공간적으로 근위에 있는 이웃하는 펩티드 사슬들의 V_H 및 V_L 도메인을 정위시키기 위해 트라이머화된다(예를 들어, 문헌[Holliger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48, 1993] 참조).

[0057] 본원에서 사용되는 용어 "이중특이적 항체"는 예를 들어, 단일클론의 예를 들어, 인간 또는 인간화된 항체로서, 적어도 2개의 상이한 항원 또는 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 예를 들어, 결합 특이성 중 하나는 조혈 줄기 세포 표면 항원, 예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45 상의 에피토프 쪽으로 향할 수 있으며, 다른 하나는 상이한 조혈 줄기 세포 표면 항원 또는 다른 세포 표면 단백질, 예를 들어, 특히 세포 성장을 강화시키는 신호전달 경로에 관여되는 수용체 또는 수용체 하위단위에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 결합 특이성은 동일한 타겟 항원(즉, 바이파라토프 항체)상의 독특한 비중첩 에피토프 쪽을 향할 수 있다. 본원에서 사용되는 "온전한" 또는 "전장" 항체는 디설파이드 결합에 의해 상호결합된 2개의 중쇄(H) 폴리펩티드 및 2개의 경쇄(L) 폴리펩티드를 갖는 항체를 지칭한다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 VH로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3가지 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함한다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 VL로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인, CL을 포함한다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)으로 불리워지는 더욱 보존된 영역에 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리워지는, 초가변성의 영역으로 추가로 세분화될 수 있다. 각 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카르복실-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어진다: 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 전통적인 보체 시스템의 제1 성분(Clq)을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0058] 본원에서 사용되는 용어 "상보성 결정 영역"(CDR)은 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 모두에서 발견된 초가변 영역을 지칭한다. 가변 도메인의 더욱 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역(FR)으로서 지칭된다. 항체의 초가변 영역을 나타내는 아미노산 위치는 문맥(context) 및 당해 분야에 공지된 다양한 정의에 따라 달라질 수 있다. 가변 도메인 내의 일부 위치는, 이러한 위치가 상이한 세트의 기준 하에서 초가변 영역 외부에 존재하는 것으로 간주되는 반면 하나의 세트의 기준 하에서 초가변 영역 내에 존재하는 것으로 간주될 수 있는, 하이브리드 초가변 위치로서 보여질 수 있다. 이러한 위치들 중 하나 이상은 또한, 연장된 초가변 영역에서 발견될 수 있다. 본원에 기술된 항체는 이러한 하이브리드 초가변 위치에 변형을 함유할 수 있다. 고유 중쇄 및 경쇄 각각의 가변 도메인은 β-시트 구조를 연결시키고 일부 경우에 이의 일부를 형성하는 루프를 형성하는, 3개의 CDR에 의해 연결된, β-시트 구성을 주로 채택하는 4개의 프레임워크 영역을 함유한다. 각 사슬에서 CDR은 순서 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4로 프레임워크 영역에 의해 매우 근접하게 함께 고정되고, 다른 항체 사슬로부터의 CDR과 함께, 항체의 타겟 결합 부위의 형성에 기여한다(문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institute of Health, Bethesda, MD., 1987] 참조). 특정 구체예에서, 면역글로불린 아미노산 잔기의 넘버링(numbering)은 달리 명시하지 않는 한, 카바트 등(Kabat et al.)의 면역글로불린 아미노산 잔기 넘버링 시스템에 따라 수행된다(비록 비제한적으로 IMGT 및 Chothia를 포함하는 임의의 항체 넘버링 체계가 이용될 수 있지만).

[0059] 본원에서 사용되는 용어 "특이적으로 결합하는"은 일반적으로 단백질보다는 특정 단백질 구조(에피토프)를 인식하고 결합하는 항체(또는 ADC)의 능력을 지칭한다. 항체가 에피토프 "A"에 특이적인 경우, 표지된 "A" 및 항체를 함유하는 반응에서 에피토프 A(또는 유리의 비표지된 A)를 함유하는 분자의 존재는 항체에 결합된 표지된 A의 양을 감소시킬 것이다. 예로서, 항체는 항체가 표지된 경우 상응하는 비표지된 항체에 의해 타겟으로부터 이격되어 경쟁할 수 있는 경우, 타겟에 "특이적으로 결합한다". 일 구체예에서, 항체는, 항체가 타겟에 대해 적어

도 약 10^{-4} M, 약 10^{-5} M, 약 10^{-6} M, 약 10^{-7} M, 약 10^{-8} M, 약 10^{-9} M, 약 10^{-10} M, 약 10^{-11} M, 약 10^{-12} M 또는 그 미만(미만은 약 10^{-12} 미만인 수, 예를 들어 10^{-13}를 의미함)의 K_D를 갖는 경우, 타겟, 예를 들어, 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원 예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45; 또는 성숙 면역 세포(예를 들어, T-세포)에 의해 발현되는 항원, 예를 들어, CD4 또는 CD8에 특이적으로 결합한다. 일 구체예에서, 용어 "특이적으로 결합하는"은 적어도 약 1×10^{-6} M, 약 1×10^{-7} M, 약 1×10^{-8} M, 약 1×10^{-9} M, 약 1×10^{-10} M, 약 1×10^{-11} M, 약 1×10^{-12} M 이상의 K_D로 항원에 결합하고/거나 비특이적 항원에 대한 친화성보다 적어도 2배 큰 친화성으로 항원에 결합하는 항체의 능력을 지칭한다. 일 구체예에서, K_D는 표준 생물층 간섭계(BLI)에 따라 결정된다. 그러나, 항체는 서열에서 관련있는 2개 이상의 항원에 특이적으로 결합할 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, 일 구체예에서, 항체는 인간 및 비-인간(예를 들어, 마우스 또는 비-인간 영장류) 둘 모두의 항원의 오솔로그, 예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0060] 본원에 사용되는 용어 "키메라" 항체는 비-인간 면역글로불린, 예를 들어, 래트 또는 마우스 항체로부터 유래된 가변 서열, 및 전형적으로 인간 면역글로불린 주형으로부터 선택된 인간 면역글로불린 불변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 키메라 항체를 생성하기 위한 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Morrison, 1985, Science 229(4719):1202-7; Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214-221; Gillies et al., 1985, J. Immunol. Methods 125:191-202], 미국 특허 제5,807,715호; 제4,816,567호; 및 제4,816,397호를 참조한다. 본원에서 사용되는 용어 "Fc", "Fc 영역" 및 "Fc 도메인"은 IgG 분자의 파파인 소화(papain digestion)에 의해 수득된 결정화 가능한 단편과 상호관련이 있는 면역글로불린 예를 들어, IgG 분자의 일부를 지칭한다. Fc 영역은 디설파이드 결합에 의해 연결된 IgG 분자의 2개의 중쇄의 C-말단 절반을 포함한다. 이는 항원 결합 활성을 가지지 않으나, FcRn 수용체를 포함하는, 보체 및 Fc 수용체를 위한 탄수화물 모이어티 및 결합 부위를 함유한다(하기 참조). 예를 들어, Fc 도메인은 제2 불변 도메인 CH2(예를 들어, 인간 IgG1의 EU 위치 231-340에서의 잔기) 및 제3 불변 도메인 CH3(예를 들어, 인간 IgG1의 EU 위치 341-447에서의 잔기)을 함유한다. 본원에서 사용되는 Fc 도메인은 "하부 힌지 영역"(예를 들어, 인간 IgG1의 EU 위치 233-239에서의 잔기)을 포함한다.

[0061] Fc는 단리에서의 이러한 영역, 또는 항체, 항체 단편 또는 Fc 융합 단백질과 관련하여 이러한 영역을 지칭할 수 있다. 다형성은 비제한적으로 EU 위치 270, 272, 312, 315, 356 및 358을 포함하는 Fc 도메인에서의 위치 번호에서 관찰되었으며, 이에 따라, 본 출원에 제시된 서열과 당해 분야에 공지된 서열 간의 약간의 차이가 존재할 수 있다. 이에 따라, "야생형 IgG Fc 도메인" 또는 "WT IgG Fc 도메인"은 임의의 자연 발생 IgG Fc 영역(즉, 임의의 대립유전자)을 지칭한다. 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 중쇄의 서열은 많은 서열 데이터베이스에서, 예를 들어, Uniprot 데이터베이스(www.uniprot.org)에서 각각 기탁 번호 P01857 (IGHG1_HUMAN), P01859 (IGHG2_HUMAN), P01860 (IGHG3_HUMAN), 및 P01861 (IGHG1_HUMAN)로 확인될 수 있다.

[0062] 본원에서 사용되는 용어 "변형된 Fc 영역" 또는 "변이 Fc 영역"은 Fc 도메인 내의 임의의 위치에 도입된 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 삽입 또는 변형을 포함하는 IgG Fc 도메인을 지칭한다. 특정 양태에서, 변이 IgG Fc 도메인은 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하지 않는 야생형 Fc 도메인과 비교하여 Fc감마R 및/또는 C1q에 대한 감소된 또는 제거된 결합 친화성을 발생시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 또한, Fc 결합 상호작용은 항체 의존적 세포-매개 세포독성(ADCC) 및 보체 의존적 세포독성(CDC)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 다양한 이펙터 기능 및 다운스트림 신호전달 이벤트에 필수적이다. 따라서, 특정 양태에서, 변이 Fc 도메인을 포함하는 항체(예를 들어, 항체, 융합 단백질 또는 컨쥬게이트)는 동일한 아미노산 서열을 가지나, 예를 들어, Fc 영역의 상응하는 위치에서 자연 발생 아미노산 잔기를 함유하는 비변형된 Fc 영역과 같이 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 삽입 또는 변형을 포함하지 않는 상응하는 항체에 비해 적어도 하나 이상의 Fc 리간드(예를 들어, Fc 감마 Rs)에 대한 변경된 결합 친화성을 나타낼 수 있다.

[0063] 본원에 기술된 변이 Fc 도메인은 이들을 구성하는 아미노산 변형에 따라 정의된다. Fc 영역과 관련하여 본원에서 논의된 모든 아미노산 치환에 있어서, 넘버링은 카바트에서와 같이 항상 EU 인덱스를 따른다. 따라서, 예를 들어, D265C는 모 Fc 도메인에 비해 EU 위치 265에서 아스파르트 산(D)이 시스테인(C)으로 치환된 Fc 변이체이다. 마찬가지로, 예를 들어, D265C/L234A/L235A는 모 Fc 도메인에 대해 EU 위치 265(D가 C로), 234(L이 A로) 및 235(L이 A로)에서 치환된 변이 Fc 변이체를 정의한다. 변이체는 또한 변이된 EU 아미노산 위치에서 이의 최종 아미노산 조성에 따라 설계될 수 있다. 예를 들어, L234A.L235A 변이체는 "LALA"로 지칭될 수 있다. 추가 예로서, E233P.L234V.L235A.delG236(236의 결실) 돌연변이체는 "EPLVLAdelG"로 지칭될 수 있다. 또 다른 예로서, I253A.H310A.H435A 돌연변이체는 "IHH"로 지칭될 수 있다. 치환이 제공되는 순서는 임의적임에 주의한다.

[0064] 본원에 사용되는 용어 "Fc 감마 수용체" 또는 "Fc 감마 R"은 IgG 항체 Fc 영역에 결합하고 Fc.감마.R 유전자에 의해 인코딩되는 단백질 패밀리의 임의의 구성원을 지칭한다. 인간에서 이 패밀리는 아이소형 Fc.감마.RIa, Fc.감마.RIb 및 Fc.감마.RIc를 포함하는 Fc.감마.RI(CD64); 아이소형 Fc.감마.RIIa(동종형 H131 및 R131포함), Fc.감마.RIIb(Fc.감마.RIIb-1 및 Fc.감마.RIIb-2 포함), 및 Fc.감마.RIIc를 포함하는 Fc.감마.RII(CD32); 및 아이소형 Fc.감마.RIIIa(동종형 V158 및 F158 포함) 및 Fc.감마.RIIIb(동종형 Fc.감마.RIIIb-NA1 및 Fc.감마.RIIIb-NA2 포함)을 포함하는 Fc.감마.RIII(CD16)뿐만 아니라 발견되지 않은 임의의 인간 Fc.감마.Rs 또는 Fc.감마.R 아이소형 또는 동종형을 포함한다. Fc.감마.R은 비제한적으로, 인간, 마우스, 래트, 토끼 및 원숭이를 포함하는 임의의 유기체로부터 비롯될 수 있다. 마우스 Fc.감마.R은 비제한적으로, Fc.감마.RI(CD64), Fc.감마.RII(CD32), Fc.감마.RIII(CD16) 및 Fc.감마.RIII-2(CD16-2)뿐만 아니라 발견되지 않은 임의의 마우스 Fc.감마.Rs 또는 Fc.감마.R 아이소형 또는 동종형을 포함한다.

[0065] 본원에 사용되는 용어 "이펙터 기능"은 Fc 도메인과 Fc 수용체의 상호작용으로부터 발생하는 생화학적 사건을 지칭한다. 이펙터 기능은 ADCC, ADCP 및 CDC를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용되는 "이펙터 세포"는 하나 이상의 Fc 수용체를 발현하며, 하나 이상의 이펙터 기능을 매개하는 면역 시스템의 세포를 의미한다. 이펙터 세포는 단핵구, 대식세포, 호중구, 수지상 세포, 호산구, 비만 세포, 혈소판, B 세포, 거대과립 림프구, 랑게르한스 세포, 자연 살해(NK) 세포 및 감마.델타. T 세포를 포함하나 이에 제한되지 않으며, 비제한적으로, 인간, 마우스, 래트, 토끼 및 원숭이를 포함하는 임의의 유기체로부터 비롯될 수 있다.

[0066] 본원에 사용되는 용어 "침묵", "침묵된" 또는 "침묵하는"은 FcɣR에 대한 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 결합 대비 Fc 감마 수용체(FcɣR)에 대한 결합을 감소시킨 본원에 기술된 변형된 Fc 영역을 갖는 항체를 나타낸다(예를 들어, BLI에 의해 측정하는 경우 FcɣR에 대한 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 결합 대비 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%만큼의 FcɣR에 대한 결합 감소). 일부 구체예에서, Fc 침묵 항체는 FcɣR에 대한 검출 가능한 결합을 갖지 않는다. FcɣR에 대한 변형된 Fc 영역을 갖는 항체의 결합은 당해 분야에 공지된 다양한 기술 예를 들어, 비제한적으로, 평형 방법(예를 들어, 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA); KinExA, Rathanaswami et al. Analytical Biochemistry, Vol. 373:52-60, 2008; 또는 방사면역검정(RIA)), 또는 표면 플라스몬 공명 검정 또는 동력학-기반 검정의 다른 메커니즘(예를 들어, BIACORE.RTM 분석 또는 Octet.R™ 분석(forteBIO)), 및 기타 방법, 예를 들어, 간접 결합 검정, 경쟁 결합 검정 형광 공명 에너지 전달(FRET), 겔 전기영동 및 크로마토그래피(예를 들어, 겔 여과)를 이용하여 결정될 수 있다. 이러한 및 다른 방법은 시험되는 성분들 중 하나 이상에 표지를 사용할 수 있고/거나 비제한적으로 발색, 형광, 발광 또는 동위원소 표지를 포함하는 다양한 검출 방법을 이용할 수 있다. 결합 친화성 및 동력학의 상세한 설명은 항체-면역원 상호작용에 초점을 맞추는, 문헌[Paul, W. E., ed., Fundamental Immunology, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)]에서 찾아볼 수 있다. 경쟁적 결합 검정의 일 예는 증가량의 비표지된 항원의 존재하에서 관심 항체와 함께 표지된 항원의 인큐베이션, 및 표지된 항원에 결합된 항체의 검출을 포함하는 방사면역검정이다. 특정 항원에 대한 관심 항체의 친화성 및 결합 해체-속도는 스캐차드 플롯 분석(scatchard plot analysis)에 의해 데이터로부터 결정될 수 있다. 제2 항체와의 경쟁은 또한 방사면역검정을 이용하여 결정될 수 있다. 이러한 경우에, 항원은 증가량의 비표지된 제2 항체의 존재 하에서 표지된 화합물에 컨쥬게이트된 관심 항체와 함께 인큐베이션된다.

[0067] 본원에 사용되는 용어 "비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체"는 언급된 아미노산 치환(예를 들어, D265C, L234A, L235A, 및/또는 H435A)이 결여되어 있지만, 그 외에는 비교되는 Fc 변형된 항체와 동일한 아미노산 서열을 갖는 항체를 지칭한다.

[0068] 용어 "항체-의존성 세포-매개된 세포독성" 또는 "ADCC"는 Fc 도메인을 포함하는 폴리펩티드, 예를 들어 항체가 특정 세포독성 세포(예를 들어, 주로 NK 세포, 호중구 및 대식세포)에 존재하는 Fc 수용체(FcR)에 결합된 세포독성 형태를 지칭하며, 이러한 세포독성 이펙터 세포가 항원-보유 "타겟 세포"에 특이적으로 결합하게 하고, 후속하여 타겟 세포를 세포독소로 사멸시킬 수 있다. (Hogarth et al., Nature review Drug Discovery 2012, 11:313) 항체 및 이의 단편에 더하여, 항원-보유 타겟 세포에 특이적으로 결합하는 능력을 갖는 Fc 도메인 단백질을 포함하는 기타 폴리펩티드, 예를 들어, Fc 융합 단백질 및 Fc 컨쥬게이트 단백질은 세포-매개된 세포독성에 영향을 미칠 수 있을 것으로 고려된다.

[0069] 간략하게는, Fc 도메인을 포함하는 폴리펩티드의 활성으로 인한 세포-매개된 세포 독성은 또한 본원에서 ADCC 활성으로서 지칭된다. ADCC에 의한 타겟 세포의 용해를 매개하는 본 개시의 임의의 특정 폴리펩티드의 능력이 검정될 수 있다. ADCC 활성을 평가하기 위해, 관심 폴리펩티드(예를 들어, 항체)를 면역 이펙터 세포와 조합하

여 타겟 세포에 첨가하여 타겟 세포의 세포 용해를 발생시킨다. 세포 용해는 일반적으로 용해된 세포로부터 표지(예를 들어, 방사성 기질, 형광 염료 또는 천연 세포내 단백질)의 방출에 의해 검출된다. 이러한 검정에 유용한 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 자연 살해(NK) 세포를 포함한다. 시험관내 ADCC 검정의 특정 예는 문헌 [Bruggemann et al., J. Exp. Med. 166:1351 (1987); Wilkinson et al., J. Immunol. Methods 258:183 (2001); Patel et al., J. Immunol. Methods 184:29 (1995)]에 기술되어 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 관심 항체의 ADCC 활성은 생체내에서, 예를 들어, 문헌 [Clynes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:652 (1998)]에 개시된 것과 같은 동물 모델에서 평가될 수 있다.

[0070] 본원에서 사용되는 용어 "컨디션(condition)" 및 "컨디셔닝(conditioning)"은 환자가 이식체, 예를 들어, 조혈 줄기 세포를 함유한 이식체의 수용을 위해 준비되는 과정을 지칭한다. 이러한 절차는 예를 들어, 컨디셔닝 절차 및 후속 조혈 줄기 세포 이식 후 환자로부터 단리된 혈액 샘플 내에서 살아 있는 조혈 줄기 세포의 양의 지속적인 증가로부터 추론되는 바와 같이 조혈 줄기 세포 이식의 생착을 촉진한다. 본원에 기술된 방법에 따르면, 환자는 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45와 같은 조혈 줄기 세포에 의해 발현된 항원에 결합할 수 있는 ADC, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 환자에 대한 투여에 의한 조혈 줄기 세포 이식 요법을 위해 컨디셔닝될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 항체는 ADC를 형성하기 위해 세포독소에 공유적으로 컨쥬게이트될 수 있다. 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 환자에게 상기 항원 중 하나 이상에 결합할 수 있는 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 ADC의 투여는, 예를 들어, 내인성 조혈 줄기 세포를 선택적으로 고갈시켜 외인성 조혈 줄기 세포 이식에 의해 채워지는 공간을 생성시킴으로써 조혈 줄기 세포 이식체의 생착을 촉진할 수 있다.

[0071] 본원에서 사용되는 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 원하는 결과를 달성하거나 자가면역 질환 또는 암에 영향을 미치기에 충분한 양을 지칭한다.

[0072] 본원에서 사용되는 용어 "반감기"는 체내 항체 약물의 혈장 농도가 절반 또는 50% 감소되는데 걸리는 시간을 지칭한다. 혈청 농도의 이러한 50% 감소는 순환하는 약물의 양을 반영한다.

[0073] 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 인간 생식선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하도록 의도된다. 인간 항체는 인간 생식선 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않은 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관 내에서 또는 유전자 재배열 동안 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이 유발에 의해 또는 생체내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 다른 포유동물 종의 생식선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 이식된 항체를 포함하도록 의도되지 않는다. 인간 항체는 인간 세포에서(예를 들어, 재조합 발현에 의해) 또는 기능적으로 재배열된 인간 면역글로불린(예를 들어, 중쇄 및/또는 경쇄) 유전자를 발현시킬 수 있는 비-인간 동물 또는 원핵 또는 진핵 세포에 의해 생성될 수 있다. 인간 항체가 단일쇄 항체일 경우, 이는 천연 인간 항체에서 발견되지 않는 링커 펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, Fv는 중쇄의 가변 영역 및 경쇄의 가변 영역을 연결시키는 링커 펩티드, 예를 들어, 2 내지 약 8개의 글리신 또는 다른 아미노산 잔기를 함유할 수 있다. 이러한 링커 펩티드는 인간 기원인 것으로 간주된다. 인간 항체는 인간 면역글로불린 서열로부터 유도된 항체 라이브러리를 사용하는 파지 디스플레이 방법을 포함하는 당해 분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 항체는 또한, 기능적 내인성 면역글로불린을 발현시킬 수 없지만 인간 면역글로불린 유전자를 발현시킬 수 있는 유전자도입 마우스를 사용하여 생성될 수 있다(예를 들어, PCT 공개문 WO 1998/24893호; WO 1992/01047호; WO 1996/34096호; WO 1996/33735호; 미국특허 제5,413,923호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,569,825호; 제5,661,016호; 제5,545,806호; 제5,814,318호; 제5,885,793호; 제5,916,771호; 및 제5,939,598호 참조).

[0074] 비-인간(예를 들어, 뮤린) 항체의 "인간화된(humanized)" 항체는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유한 키메라 면역글로불린이다. 일반적으로, 인간화된 항체는 실질적으로 모든 적어도 하나, 및 통상적으로 두 개의 가변 도메인을 포함할 것이며, 여기에서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하며, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 인간화된 항체는 또한, 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린 공통 서열의 것을 포함할 수 있다. 항체 인간화 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-7]; 미국 특허 제5,530,101호; 제5,585,089호; 제5,693,761호; 제5,693,762호; 및 제6,180,370호 (Queen et al.); EP239400; PCT 공개 WO 91/09967; 미국 특허 제5,225,539호; EP592106; EP519596; 문헌 [Padlan, 1991, Mol. Immunol., 28:489-498; Studnicka et al., 1994, Prot. Eng. 7:805-814; Roguska et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. 91:969-973]; 및 미국 특허 제5,565,332호를 참조한다.

[0075] 본원에서 사용되는 용어 "생착 가능성"은 세포가 자연적으로 순환하거나 이식에 의해 제공되든지 간에, 조직을

재증식하는 조혈 줄기 및 전구 세포의 능력을 지칭한다. 이러한 용어는 세포의 조직 귀착 및 관심 조직 내에서 세포의 집락화와 같은 생착을 둘러싸거나 생착에 이르게 하는 모든 사건을 포함한다. 생착 효율 또는 생착률은 당업자에게 공지된 바와 같은 임의의 임상적으로 허용되는 파라미터를 이용하여 평가되거나 정량화될 수 있고, 예를 들어, 경쟁적 재증식 단위(CRU)의 평가; 줄기 세포가 귀착되거나 집락화되거나 생착되는 조직(들)에서 마커의 혼입 또는 발현; 또는 질병 진행, 조혈 줄기 및 전구 세포의 생존, 또는 수용자의 생존을 통해 대상체의 진행의 평가에 의한 것을 포함할 수 있다. 생착은 또한 이식후 기간 동안 말초 혈액에서 백혈구 수를 측정함으로써 결정될 수 있다. 생착은 또한, 골수 흡인물 샘플에서 공여자 세포에 의한 골수 세포의 회복을 측정함으로써 평가될 수 있다.

[0076] 본원에서 사용되는 용어 "조혈 줄기 세포"("HSC")는 자가-재생하고, 과립구(예를 들어, 전골수세포, 호중구, 산호성백혈구, 호염기구), 적혈구(예를 들어, 망상 적혈구, 적혈구), 혈소판(예를 들어, 거핵아구, 혈소판 형성 거핵구, 혈소판), 단핵구(예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 소교세포, 파골세포, 및 림프구(예를 들어, NK 세포, B 세포 및 T 세포)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 다양한 계통을 포함한 성숙 혈액 세포로 분화하는 능력을 갖는 미성숙 혈액 세포를 지칭한다. 이러한 세포는 $CD34^+$ 세포를 포함할 수 있다. $CD34^+$ 세포는 CD34 세포 표면 마커를 발현시키는 미성숙 세포이다. 인간에서, CD34+ 세포는 상기에서 규정된 줄기 세포 성질을 갖는 세포의 하위집단을 포함하는 것으로 여겨지는 반면, 마우스에서, HSC는 CD34-이다. 또한, HSC는 또한, 장기 재증식 HSC(LT-HSC) 및 단기 재증식 HSC(ST-HSC)를 지칭한다. LT-HSC 및 ST-HSC는 기능적 잠재력 및 세포 표면 마커 발현을 기초로 하여, 분화된다. 예를 들어, 인간 HSC는 CD34+, CD38-, CD45RA-, CD90+, CD49F+ 및 lin-(CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11B, CD19, CD20, CD56, CD235A를 포함하는 성숙한 계통 마커에 대해 음성임)이다. 마우스에서, 골수 LT-HSC는 CD34-, SCA-1+, C-kit+, CD135-, Slamfl/CD150+, CD48- 및 lin-(Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4, CD8, B220, IL7ra를 포함하는 성숙한 계통 마커에 대해 음성임)인 반면, ST-HSC는 CD34+, SCA-1+, C-kit+, CD135-, Slamfl/CD150+ 및 lin-(Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4, CD8, B220, IL7ra를 포함하는 성숙한 계통 마커에 대해 음성임)이다. 또한, ST-HSC는 항상성 조건 하에서 LT-HSC보다 덜 중단되고 더욱 증식성을 나타낸다. 그러나, LT-HSC는 더 큰 자가-재생 가능성을 갖고(즉, 이들은 성인기 동안 생존하고, 후속 수용자들을 통해 연속적으로 이식될 수 있으며), 반면에 ST-HSC는 제한된 자가 재생을 갖는다(즉, 이들은 단지 제한된 시간 동안 생존하고, 연속 이식 가능성을 지니지 않는다). 이러한 HSC들 중 어느 하나는 본원에 기술된 방법에서 사용될 수 있다. ST-HSC는, 이들이 고도로 증식성이고 이에 따라 분화된 자손을 더욱 빠르게 생성시킬 수 있기 때문에 특히 유용하다.

[0077] 본원에 사용되는 용어 "항-조혈 세포 항체" 또는 "항-HC 항체"는 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45와 같은 조혈 줄기 세포에 의해 발현된 항원; 또는 성숙한 면역 세포(예를 들어, T-세포)에 의해 발현되는 항원, 예를 들어, CD45에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다.

[0078] 본원에서 사용되는 용어 "조혈 줄기 세포 기능적 잠재력"은 1) 다중-분화능(과립구(예를 들어, 전골수세포, 호중구, 산호성백혈구, 호염기구), 적혈구(예를 들어, 망상 적혈구, 적혈구), 혈소판(예를 들어, 거핵아구, 혈소판 생성 거핵구, 혈소판), 단핵구(예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 소교세포, 파골세포, 및 림프구(예를 들어, NK 세포, B 세포 및 T 세포를 포함하지만, 이로 제한되지 않는 다수의 상이한 혈액 계통으로 분화하는 능력을 지칭함), 2) 자가-재생(모 세포와 동등한 잠재력을 갖는 딸 세포를 생성시키는 조혈 줄기 세포의 능력을 지칭하는 것으로서, 추가로 이러한 능력이 고갈 없이 개체의 수명 전반에 걸쳐 반복적으로 일어날 수 있음), 및 3) 조혈 줄기 세포 니치에 귀착하여 생산적이고 지속적 조혈을 재형성하는 이식 수용자 내로 재도입되는 조혈 줄기 세포 또는 이의 자손의 능력을 포함하는 조혈 줄기 세포의 기능적 성질을 지칭한다.

[0079] 본원에서 사용되는 용어 "공여자 키메리즘"은 동종이형 조혈 줄기 세포 이식의 수용자(즉, 숙주)의 림프조혈계에서 공여자 세포의 백분율을 지칭한다. 예를 들어, 85% 공여자 키메리즘은 동종이형 조혈 줄기 세포 이식 후 85% 공여자 세포를 포함하는 림프조혈계를 지칭한다. 일부 구체예에서, 본원의 방법은 생체내에서 적어도 80% 공여자 키메리즘, 적어도 85% 공여자 키메리즘, 또는 적어도 90% 키메리즘을 형성하는 데 효과적이다. 생착 및 키메리즘의 정도(예를 들어, 숙주에서 공여자 줄기 세포의 백분율)는 임의의 수의 표준 방법에 의해 검출될 수 있다. 숙주에 공여자 마커, 예를 들어, 성 염색체-특이적 마커의 존재는 예를 들어, 표준 세포유전학적 분석, 적절한 프라이머와의 폴리머라아제 연쇄 반응(PCR), 다양한 수의 텐댐 반복-PCR(VNTR-PCR), 마이크로위성 마커 또는 다른 지문 기술, 또는 형광 인시튜 혼성화(FISH)를 이용하여 결정될 수 있다. 숙주-공여자 키메리즘은 또한, 예를 들어, 표준 보체-의존 미세 세포 독성 시험을 이용하여 숙주 혈액에서 공여자-타입 세포의 백분율을 결정함으로써 결정될 수 있다.

[0080] 본원에서 사용되는 용어 "불일치"(예를 들어, "MHC-불일치", "HLA-불일치", 또는 "miHA-불일치")는 조혈 줄기 세포 이식의 맥락에서, 수용자에 의해 발현된 항원의 변이체에 대해 동종이형 세포(또는 조직 또는 장기)(예를 들어, 공여자 세포) 상의 적어도 하나의 유사하지 않은(예를 들어, 동일하지 않은) 세포 표면 항원의 존재를 지칭한다. 동종이형 이식체는 일부 구체예에서, 이식체 수용자와 관련하여 "경미한 불일치"를 함유할 수 있다. 이러한 "경미한 불일치"는 MHC 항원 또는 HLA 항원과는 다른 세포 표면 항원에서 개체 차이를 포함한다. 경미한 불일치는 부조직적합 항원의 차이를 포함한다. 일부 구체예에서, 동종이형 이식체는 이식체 수용자에 대해 "주요 불일치"를 함유할 수 있다. 이러한 "주요 불일치"는 이식체와 수용자 간에 MHC 일배체형 또는 HLA 일배체형의 차이를 지칭한다. 예시적인 구체예에서, 동종이형 이식체는 이식체 수용자와 동일한 MHC 또는 HLA 일배체형을 공유할 수 있지만, 하나 이상의 경미한 불일치(본원에서 "경미한 불일치 동종이형 이식체"로도 지칭됨)를 함유할 수 있다. 다른 예시적인 구체예에서, 동종이형 이식체는 하나 이사의 주요 불일치를 단독으로 또는 하나 이상의 경미한 불일치에 추가하여 함유할 수 있다. "완전 불일치" 동종이형 이식체는 하나 이상의 주요 불일치 및 하나 이상의 경미한 불일치를 함유한 동종이형 이식체를 지칭한다. 주요 및/또는 경미한 불일치의 존재는 혈청학적, 게놈, 또는 분자 분석과 같은 당해 분야에서 이용되는 표준 검정에 의해 결정될 수 있다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 주조직적합성 복합 항원은 수용자에 의해 발현된 대립 유전자에 대해 불일치된다. 대안적으로 또는 추가적으로, 적어도 하나의 부조직적합 항원은 수용자에 의해 발현된 대립 유전자에 대해 불일치된다.

[0081] 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에 기술된 특정의 질병 또는 질환을 위한 치료를 수용하는, 인간과 같은 유기체를 지칭한다. 예를 들어, 환자, 예를 들어, 인간 환자는 외인성 조혈 줄기 세포의 생착을 촉진하기 위해, 조혈 줄기 세포 이식 요법 전에 치료를 수용할 수 있다.

[0082] 본원에서 사용되는 용어 "공여자"는 수용자 내에 세포, 또는 이의 자손의 투여 전에 하나 이상의 세포가 단리된 인간 또는 동물을 지칭한다. 하나 이상의 세포는 예를 들어, 조혈 줄기 세포의 집단일 수 있다.

[0083] 본원에 사용되는 용어 "수용자"는 조혈 줄기 세포의 집단을 함유한 이식체와 같은, 이식을 받는 환자를 지칭한다. 수용자에게 투여된 이식된 세포는 예를 들어, 자가, 동계, 또는 동종이형 세포일 수 있다.

[0084] 본원에서 사용되는 용어 "내인성"은 인간 환자와 같은 특정 유기체에서 자연적으로 발견되는, 분자, 세포, 조직, 또는 기관(예를 들어, 조혈 줄기 세포 또는 조혈 계통의 세포, 예를 들어, 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수아세포, 호염기구, 호중구, 호산성구, 미세아교 세포, 과립구, 단핵구, 파골 세포, 항원-제시 세포, 대식 세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 또는 B-림프구)와 같은 물질을 기술한다.

[0085] 본원에서 사용되는 용어 "샘플"은 대상체로부터 취해진 시편(예를 들어, 혈액, 혈액 성분(예를 들어, 혈청 또는 혈장), 소변, 타액, 양수, 뇌척수액, 조직(예를 들어, 태반 또는 피부), 췌장 유체, 융모막 융모 샘플, 및 세포)을 지칭한다.

[0086] 본원에서 사용되는 용어 "scFv"는 항체로부터의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인이 하나의 사슬을 형성하기 위해 연결된 단일쇄 Fv 항체를 지칭한다. scFv 단편은 링커에 의해 분리된 항체 경쇄의 가변 영역(V_L)(예를 들어, CDR-L1, CDR-L2, 및/또는 CDR-L3) 및 항체 중쇄의 가변 영역(V_H)(예를 들어, CDR-H1, CDR-H2, 및/또는 CDR-H3)을 포함하는 단일 폴리펩티드 사슬을 함유한다. scFv 단편의 V_L 및 V_H 영역을 연결시키는 링커는 단백질성 아미노산으로 이루어진 펩티드 링커일 수 있다. 대안적인 링커는 단백질 분해 감소에 대한 scFv 단편의 내성을 증가시키기 위해(예를 들어, D-아미노산을 함유한 링커), scFv 단편의 용해도를 증가시키기 위해(예를 들어, 친수성 링커, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜-함유 링커 또는 반복하는 글리신 및 세린 잔기를 함유한 폴리펩티드), 분자의 생체물리학적 안정성을 개선시키기 위해(예를 들어, 분자내 또는 분자간 디설파이드 결합을 형성하는 시스테인 잔기를 함유한 링커), 또는 scFv 단편의 면역원성을 약화시키기 위해(예를 들어, 글리코실화 부위를 함유한 링커) 사용될 수 있다. 또한, 당업자에 의해, 본원에 기술된 scFv 분자의 가변 영역이 이들이 유래되는 항체 분자로부터 아미노산 서열을 변경시키도록 변형될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 아미노산 잔기에서 보존적 치환 또는 변경을 야기시키는 뉴클레오티드 또는 아미노산 치환은 상응하는 항체에 의해 인식된 항원에 결합하는 scFv의 능력을 보존하거나 향상시키도록 (예를 들어, CDR 및/또는 프레임워크 잔기에서) 제조될 수 있다.

[0087] 본원에서 사용되는 어구 "혈액으로부터 실질적으로 제거된"은, 환자에게 치료제(예를 들어, 항-CD117 항체, 항-CD45 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여 후, 환자로부터 단리된 혈액 샘플 중의 치료제의 농도가 보편적인 수단에 의해 치료제가 검출 가능하지 않은 때(예를 들어, 치료제가 치료제를 검출하기 위해 사용되는 디바이스

또는 검정의 노이즈 문턱값보다 높게 검출 가능하지 않은 때)의 시점을 지칭한다. 당해 분야에 공지된 다양한 기술, 예를 들어, 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 ELISA-기반 검출 검정이 항체, 항체 단편 및 단백질 리간드를 검출하는데 사용될 수 있다. 항체 또는 항체 단편을 검출하는데 사용될 수 있는 추가적인 검정은 당해 분야에 공지된 다른 것들 중에서, 면역침전 기술 및 면역블롯 검정을 포함한다.

[0088] 본원에서 사용되는 용어 "트랜스펙션"은 원핵 또는 진핵 숙주 세포 내에 외인성 DNA의 도입을 위해 통상적으로 사용되는 임의의 매우 다양한 기술, 예를 들어, 전기천공, 리포펙션, 칼슘-포스페이트 침전, DEAE-덱스트란 트랜스펙션, 등을 지칭한다.

[0089] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 질병 증상의 중증도 및/또는 빈도를 감소시키고 질병 증상 및/또는 상기 증상의 근본 원인을 제거하고 질병 증상 및/또는 이의 근본 원인의 빈도 또는 가능성을 감소시키고 질병에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 야기된 손상을 개선시키거나 교정시키는 것을 지칭하는 것으로, 상기 질병 결과의 임의의 개선, 예를 들어, 연장된 생존, 더 적은 이환율 및/또는 대안적 치료 양식의 부산물인 부작용 감소를 나타내며; 이는 당해 분야에 용이하게 인식되는 바와 같이, 질병의 완전한 박멸이 바람직하나, 치료법에 대한 요구 사항은 아니다. 유리하거나 요망되는 임상적 결과는 본원에 기술된 항체 컨디셔닝 요법 및 후속 조혈 줄기 세포 이식 치료법 후에 환자에서 외인성 조혈 세포의 생착을 촉진시키는 것을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 추가적인 유익한 결과는 컨디셔닝 요법 및 환자에게 외인성 조혈 줄기 세포 이식의 후속 투여 후에 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 환자에서 조혈 줄기 세포의 세포 수 또는 상대적 농도의 증가를 포함한다. 본원에 기술된 치료법의 유익한 결과는 또한, 컨디셔닝 요법 및 후속 조혈 줄기 세포 이식 치료법 이후에, 조혈 계통의 하나 이상의 세포, 예를 들어, 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 근아세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 파골 세포, 항원-제시 세포, 대식 세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 또는 B-림프구의 세포 수 또는 상대적 농도의 증가를 포함할 수 있다. 추가적인 유익한 결과는 질병-유발 세포 집단, 예를 들어, 암 세포(예를 들어, CD117+ 백혈병 세포) 또는 자가면역 세포(예를 들어, CD117+ 자가면역 림프구, 예를 들어, 자가 항원과 교차 반응하는 T-세포 수용체를 발현시키는 CD117+ T-세포)의 집단의 양의 감소를 포함할 수 있다. 지금까지 본 발명의 방법이 장애를 예방하는 것에 관한 한, 용어 "예방하다"가 질병 상태가 완전히 저지될 것을 요구하지 않는 것으로 이해된다. 오히려, 본원에서 사용되는 용어 예방하는은 본 개시의 화합물의 투여가 질병의 발병 전에 일어날 수 있도록 장애에 민감한 집단을 식별하는 당업자의 능력을 지칭한다. 이러한 용어는 질병 상태가 완전히 피한다는 것을 시사하는 것은 아니다.

[0090] 본원에서 사용되는, 조혈 줄기 세포 이식을 "필요로 하는" 환자는 하나 이상의 혈액 세포 유형의 결함 또는 결핍을 나타내는 환자뿐만 아니라 줄기 세포 장애, 자가면역 질환, 암, 또는 본원에 기술된 다른 병상을 갖는 환자를 포함한다. 조혈 줄기 세포는 일반적으로, 1) 다분화능을 나타내며, 따라서, 과립구(예를 들어, 전골수세포, 호중구, 산호성백혈구, 호염기구), 적혈구(예를 들어, 망상 적혈구, 적혈구), 혈소판(예를 들어, 거핵아구, 혈소판 생성 거핵구, 혈소판), 단핵구(예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 소교세포, 파골세포, 및 림프구(예를 들어, NK 세포, B-세포 및 T-세포)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 다수의 상이한 혈액 계통으로 분화할 수 있으며, 2) 자가-재생을 나타내며, 따라서, 모 세포와 동등한 잠재력을 갖는 딸 세포를 발생시킬 수 있으며, 3) 조혈 줄기 세포 니치에 귀착하여 생산적이고 지속적 조혈을 재형성하는 이식 수용자 내에 재도입하는 능력을 나타낸다. 따라서, 조혈 줄기 세포는 생체내에서 세포의 결함 또는 결핍 집단을 재구성하기 위해 조혈 계통의 하나 이상의 세포 유형에 결함이 있거나 결핍된 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자는 암을 앓을 수 있으며, 결핍은 암성 세포 집단을 선택적으로 또는 비-선택적으로 감소시키는 화학치료제 또는 다른 약제의 투여에 의해 야기될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 환자는 이상혈색소증(예를 들어, 비-악성 이상혈색소증), 예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 판코니 빈혈, 무형성 빈혈, 및 비스코트-올드리치 증후군으로 고통을 받을 수 있다. 대상체는 아데노신 데아미나아제 중증 복합형 면역결핍증(ADA SCID), HIV/AIDS, 이염색백색질장애, 다이아몬드-블랙판 빈혈, 및 슈바크만-다이아몬드 증후군으로 고통을 받는 대상체일 수 있다. 대상체는 유전성 혈액 장애(예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈) 또는 자가면역 장애를 갖거나 이에 의해 영향을 받을 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 대상체는 악성 종양, 예를 들어, 신경모세포종 또는 혈액암을 가질 수 있거나, 이에 의해 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, 대상체는 백혈병, 림프종, 또는 골수종을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대 B-세포 림프종 또는 비호지킨 림프종을 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체는 골수 형성이상 증후군을 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체는 자가면역 질환, 예를 들어, 경피증, 다발성 경화증, 궤양성 대장염, 크론병, 타입 1 당뇨병, 또는 본원에 기술된 다른 자가면역 병상을 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체는 키메라 항원 수용체 T-세포(CART) 치료법을 필요로 한다. 일부 구체예에서, 대상체는 대사 저장 장애를 갖거나 그밖에 이러한 대사 저장 장애에 의해 영향을 받는다. 대상체는 글리코겐 축적병, 뮤코다당

증, 고셔병, 헐러병, 스핑고지질증, 이염색백색질장애, 또는 본원에 개시된 치료 및 요법으로부터 유익할 수 있으며, 비제한적으로, 중증 복합형 면역결핍증, 위스콧-알드리치 증후군, 고면역글로불린 M(IgM) 증후군, 체디악-히가시병, 유전성 림프조직구증, 골석화증, 불완전 골생성증, 축적증, 중증성 지중해 빈혈, 겸상 적혈구병, 전신 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 연소성 류마티스 관절염을 포함하는 임의의 다른 질병 또는 장애 및 문헌["Bone Marrow for Non-Malignant Disease," ASH Education Book, 1:319-338 (2000)]에 기술된 질병 또는 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 대사 장애를 앓고 있거나 영향을 받을 수 있으며, 본 문헌의 개시는 조혈 줄기 세포 이식 요법의 투여에 의해 치료될 수 있는 병상과 관련하여 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 조혈 줄기 세포 이식체를 "필요로 하는" 환자는 상기 병상들 중 하나로부터 고통을 받거나 받지 않을 수 있지만, 그럼에도 불구하고, 조혈 계통 내의 하나 이상의 내인성 세포 유형, 예를 들어, 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 근육모세포, 호염기구, 호중구, 산호성백혈구, 소교세포, 파립구, 단핵구, 파골세포, 항원-제시 세포, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 및 B-림프구의 감소된 수준(예를 들어, 다른 건강한 대상체의 수준과 비교함)을 나타내는 환자일 수 있다. 당업자는 상기 세포 유형, 또는 다른 혈액 세포 유형 중 하나 이상의 수준이 당해 분야에 공지된 다른 절차들 중에서, 예를 들어, 흐름세포측정법 및 형광 활성화된 세포 분류(FACS) 방법에 의해, 다른 건강한 대상체에 비해 감소되는 지의 여부를 용이하게 결정할 수 있다.

[0091] 본원에서 사용되는 용어 "면역억제제" 또는 "면역 억제제"는 조혈 이식체의 수용자의 면역계를 억제하거나 마스킹하는 역할을 하는 물질을 지칭한다. 이는 시토카인 생성을 억제하거나, 자가-항원 발현을 하향조절하거나 억제하거나, MHC 항원을 마스킹하는 물질을 포함할 것이다. 이러한 작용제의 예는 칼시뉴린/MTOR 억제제(예를 들어, 타클로리무스, 시롤리무스, 라파마이신, 시클로스포린, 에베롤리무스), 공동-자극 차단 분자(예를 들어, CTLA4-Ig, 항-CD40L), NK 고갈제, 항-흉선 세포 글로불린(ATG), 알킬화제(예를 들어, 질소 머스타드, 예를 들어, 사이클로포스파미드; 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴); 백금 화합물), 메토트렉세이트, 항-TCR 작용제(예를 들어, 무로모납-CD3), 항-CD20 항체(예를 들어, 리툭시맙, 오크렐리주맙, 오파투무맙, 및 벨투주맙), 플루다라빈, 캄패스(Campath)(알렘투주맙), 2-아미노-6-아릴-5-치환된 피리미딘(미국특허 제4,665,077호 참조, 이러한 문헌의 개시는 본원에 참고로 포함됨), 아자티오프린(또는 아자티오프린에 대한 부작용이 있는 경우, 사이클로포스파미드); 브로모크립틴; 글루타르알데하이드(이는 미국특허 제4,120,649호에 기술된 바와 같이, MHC 항원을 마스킹함); MHC 항원에 대한 항유전자형 항체; 사이클로스포린 A; 하나 이상의 스테로이드, 예를 들어, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 글루코코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손, 및 덱사메타손; 항-인터페론-γ 항체; 항-종양 괴사 인자-α 항체; 항-종양 괴사 인자-β 항체; 항-인터류킨-2 항체; 항-시토카인 수용체 항체, 예를 들어, 항-IL-2 수용체 항체; 이종 항-림프구 글로불린; pan-T 항체, 예를 들어, OKT-3 단일클론 항체; CD4에 대한 항체; CD8에 대한 항체, CD45에 대한 항체(예를 들어, 30-F11, YTH24.5, 및/또는 YTH54.12(예를 들어, YTH24.5와 YTH54.12의 조합)); 스트렙토키나아제; 스트렙토도르나아제; 또는 숙주로부터의 RNA 또는 DNA를 포함한다. 추가 면역 억제제는 전신 조사(TBI), 저용량 TBI, 및/또는 사이톡산을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0092] 본원에서 사용되는 용어 "변이체" 및 "유도체"는 상호교환하여 사용되고, 본원에 기술된 화합물, 펩티드, 단백질, 및 다른 물질의 자연-발생, 합성, 및 반-합성 유사체를 지칭한다. 본원에 기술된 화합물, 펩티드, 단백질, 또는 다른 물질의 변이체 또는 유도체는 본래 물질의 생물학적 활성을 보유하거나 개선시킬 수 있다.

[0093] 본원에서 사용되는 구 "줄기 세포 장애"는 광범위하게, 대상체의 타겟 조직을 컨디셔닝함으로써 및/또는 타겟 조직에서 내인성 줄기 세포 집단을 제거함으로써(예를 들어, 대상체의 골수 조직으로부터 내인성 조혈 줄기 또는 전구 세포 집단을 제거함으로써) 및/또는 대상체의 타겟 조직에서 줄기 세포를 생착 또는 이식시킴으로써 치료 또는 치유될 수 있는 임의의 질병, 장애, 또는 질환을 지칭한다. 예를 들어, 타입 1 당뇨병은 조혈 줄기 세포 이식에 의해 치유되는 것으로 나타났고, 본원에 기술된 조성물 및 방법에 따라 컨디셔닝으로부터 유익할 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있는 추가적인 장애는 비제한적으로, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 판코니 빈혈, 무형성 빈혈, 비스코트-올드리치 증후군, ADA SCID, HIV/AIDS, 이염색백색질장애, 다이아몬드-블랙판 빈혈, 및 슈바크만-다이아몬드 증후군을 포함한다. 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 및/또는 조혈 줄기 세포 이식 방법을 이용하여 치료될 수 있는 추가적인 질병은 유전성 혈액 장애(예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈) 및 자가면역 장애, 예를 들어, 경피증, 다발성 경화증, 궤양성 대장염 및 크론병을 포함한다. 본원에 기술된 컨디셔닝 및/또는 이식 방법을 이용하여 치료될 수 있는 추가적인 질병은 악성 종양, 예를 들어, 신경모세포종 또는 혈액암, 예를 들어, 백혈병, 림프종, 및 골수종을 포함한다. 예를 들어, 암은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 또는 비호지킨 림프종일 수 있다. 본원에 기술된 컨디셔닝 및/또는 이식 방법을 이용하여 치료 가능

한 추가적인 질병은 골수 형성이상 증후군을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체는 대사 저장 장애를 갖거나 그 밖에 이러한 대사 저장 장애에 의해 영향을 받는다. 예를 들어, 대상체는 글리코겐 축적병, 뮤코다당증, 고셔병, 헐러병, 스핑고지질증, 이염색백색질장애, 또는 본원에 개시된 치료 및 요법으로부터 유익할 수 있으며, 비제한적으로, 중증 복합형 면역결핍증, 위스콧-알드리치 증후군, 고면역글로불린 M(IgM) 증후군, 체디악-히가시병, 유전성 림프조직구증, 골석화증, 불완전 골생성증, 축적증, 중증성 지중해 빈혈, 겸상 적혈구병, 전신 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 연소성 류마티스 관절염을 포함하는 임의의 다른 질병 또는 장애 및 문헌["Bone Marrow for Non-Malignant Disease," ASH Education Book, 1:319-338 (2000)]에 기술된 질병 또는 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 대사 장애를 앓고 있거나 영향을 받을 수 있으며, 본 문헌의 개시는 조혈 줄기 세포 이식 요법의 적용에 의해 치료될 수 있는 병상과 관련하여 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0094] 본원에서 사용되는 용어 "벡터"는 핵산 벡터, 예를 들어, 플라스미드, DNA 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 바이러스, 또는 다른 적합한 레플리콘을 포함한다. 본원에 기술된 발현 벡터는 폴리뉴클레오티드 서열뿐만 아니라, 예를 들어, 단백질의 발현 및/또는 이러한 폴리뉴클레오티드 서열의 포유동물 세포의 게놈내에 통합을 위해 사용되는 추가적인 서열 구성요소를 함유할 수 있다. 본 개시의 항체 및 항체 단편의 발현을 위해 사용될 수 있는 특정의 벡터는 유전자 전사를 유도하는, 프로모터 및 인핸서 영역과 같은 조절 서열을 함유하는 플라스미드를 포함한다. 항체 및 항체 단편의 발현을 위한 다른 유용한 벡터는 이들 유전자의 번역 속도를 향상시키거나 유전자 전사로부터 발생하는 mRNA의 안정성 또는 핵 이출을 개선시키는 폴리뉴클레오티드 서열을 함유한다. 이러한 서열 요소는 발현 벡터 상에 지닌 유전자의 효율적인 전사를 유도하기 위해 예를 들어, 5' 및 3' 비번역된 영역 및 폴리아데닐화 신호 부위를 포함할 수 있다. 본원에 기술된 발현 벡터는 또한, 이러한 벡터를 함유하는 세포의 선택을 위한 마커를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 함유할 수 있다. 적합한 마커의 예는 암피실린, 클로르암페니콜, 카나마이신 또는 노르세오트리신과 같은 항생제에 대한 내성을 인코딩하는 유전자를 포함한다.

[0095] 본원에 사용되는 용어 "컨쥬게이트" 또는 "항체 약물 컨쥬게이트" 또는 "ADC"는 세포독소에 연결된 항체를 지칭한다. ADC는 하나의 분자, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 반응성 작용기와, 또 다른 분자, 예를 들어, 본원에 기술된 세포독소의 적절한 반응성 작용기의 화학적 결합에 의해 형성된다. 컨쥬게이트는 서로 결합된 2개의 분자들 사이에, 예를 들어, 항체와 세포독소 사이에 링커를 포함할 수 있다. 컨쥬게이트의 형성을 위해 사용될 수 있는 링커의 예는 펩티드-함유 링커, 예를 들어, 자연 발생 또는 비-자연 발생 아미노산, 예를 들어, D-아미노산을 함유하는 링커를 포함한다. 링커는 본원에 기술되고 당해 분야에 공지된 다양한 전략을 이용하여 제조될 수 있다. 링커 중의 반응 성분에 따라, 링커는 예를 들어, 효소적 가수분해, 광분해, 산성 조건 하에서의 가수분해, 염기성 조건 하에서의 가수분해, 산화, 디설파이드 환원, 친핵성 절단, 또는 유기금속성 절단에 의해 절단될 수 있다(예를 들어, 문헌[Leriche et al., Bioorg. Med. Chem., 20:571-582, 2012] 참조).

[0096] 본원에서 사용되는 용어 "미세소관-결합제"는 세포에서 유사분열 및 간기 세포 기능에 필수적인 미세소관 네트워크를 분열시킴으로써 작용하는 화합물을 지칭한다. 미세소관-결합제의 예는 메이타신, 메이탄시노이드, 및 이의 유도체, 예를 들어, 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 것, 빈카 알칼로이드, 예를 들어, 빈블라스틴, 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴, 빈크리스틴 설페이트, 빈데신, 및 비노렐빈, 탁산, 예를 들어, 도세탁셀 및 파클리탁셀, 마크롤라이드, 예를 들어, 디스코데르몰라이드, 콜히친, 및 에포틸론, 및 이의 유도체, 예를 들어, 에포틸론 B 또는 이의 유도체를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0097] 본원에서 사용되는 용어 "아마톡신"은 아마니타 팔로이데스(*Amanita phalloides*) 버섯에 의해 생성된 펩티드의 아마톡신 패밀리의 일원, 또는 이의 변이체 또는 유도체, 예를 들어, RNA 폴리머라제 II 활성을 억제할 수 있는 이의 변이체 또는 유도체를 지칭한다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아마톡신은 화합물, 예를 들어, 비제한적으로 각각 하기 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (III), (IIIA), (IIIB) 및 (IIIC)의 화합물(예를 들어, α-아마니틴, β-아마니틴, ɣ-아마니틴, ε-아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마눌린, 아마눌린산 또는 프로아마눌린)을 포함한다. 본원에서 사용되는, 아마톡신은 예를 들어, 링커 모이어티(L)에 의해 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 컨쥬게이트될 수 있다(이에 따라, ADC를 형성함). 이러한 과정에 유용한 아마톡신 컨쥬게이션 및 링커의 예시적인 방법은 하기에 기술된다. 조성물 및 방법에 따라, 항체, 또는 항원-결합 단편에의 컨쥬게이션에 유용한 예시적인 링커-함유 아마톡신은 또한 본원에 기술되어 있다.

[0098] 본원에서 사용되는 용어 "아실"은 -C(=O)R을 지칭하며, 여기서, R은 본원에서 규정된 바와 같이, 수소("알데하이드"), 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이다. 비제한적인 예는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일, 및 아크릴로일을 포함한다.

[0099] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 사슬에서 예를 들어, 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 3차-펜틸, 헥실, 이소헥실, 등을 포함한다.

[0100] 본원에서 사용되는 용어 "알킬렌"은 직쇄 또는 분지쇄 2가 알킬 기을 지칭한다. 2가 위치는 알킬 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 알킬렌의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, 등을 포함한다.

[0101] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬"은 사슬에서 예를 들어 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지고 사슬에 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 특히, 산소, 질소, 또는 황)를 추가로 함유한 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 지칭한다.

[0102] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬렌"은 직쇄 또는 분지쇄 2가 헤테로알킬 기를 지칭한다. 2가 위치는 헤테로알킬 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 2가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0103] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 사슬에서 예를 들어, 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 기를 지칭한다. 알케닐 기의 예는 비닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 3차-부틸레닐, 헥세닐, 등을 포함한다.

[0104] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 2가 알케닐 기를 지칭한다. 2가 위치는 알케닐 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 알케닐렌의 예는 에테닐렌, 프로페닐렌, 이소프로페닐렌, 부테닐렌, 등을 포함한다.

[0105] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알케닐"은 사슬에서 예를 들어 2 내지 20개의 탄소 원자를 가지고 사슬에 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 특히, 산소, 질소 또는 황)를 추가로 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 기를 지칭한다.

[0106] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알케닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 2가 헤테로알케닐 기를 지칭한다. 2가 위치는 헤테로알케닐 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 2가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0107] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 사슬에 예를 들어, 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알키닐 기를 지칭한다. 알키닐 기의 예는 프로파르길, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 등을 포함한다.

[0108] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 2가 알키닐 기를 지칭한다. 2가 위치는 알키닐 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다.

[0109] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알키닐"은 사슬에 예를 들어, 2 내지 20개의 탄소 원자를 가지고 사슬에 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 특히, 산소, 질소 또는 황)를 추가로 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알키닐 기를 지칭한다.

[0110] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알키닐렌"은 직쇄 또는 분지쇄 2가 헤테로알키닐 기를 지칭한다. 2가 위치는 헤테로알키닐 사슬 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 2가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0111] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 포화되고, 예를 들어, 3 내지 12개의 탄소 고리 원자를 갖는 모노사이클릭, 또는 융합된, 브릿징된, 또는 스피로 폴리사이클릭 고리 구조를 지칭한다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 바이사이클로[3.1.0]헥산, 등을 포함한다.

[0112] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬렌"은 2가 사이클로알킬 기를 지칭한다. 2가 위치는 고리 구조 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 사이클로알킬렌의 예는 사이클로프로필렌, 사이클로부틸렌, 사이클로펜틸렌, 사이클로헥실렌, 등을 포함한다.

[0113] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬"은 포화되고, 예를 들어, 탄소 원자로부터 선택된 고리 구조 당 3 내지 12개의 고리 원자를 및 예를 들어, 특히 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭, 또는 융합된, 브릿징된, 또는 스피로 폴리사이클릭 고리 구조를 지칭한다. 고리 구조는 예를 들어, 탄소, 질소, 또는 황 고리원 상에 하나 이상의 옥소 기를 함유할 수 있다. 헤테로사이클로알킬의 예는 일 예로서 그리고 비제한적으로, 디하이드로피리딜, 테트라하이드로피리딜(피페리딜), 테트라하이드로티오페닐, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 비스-테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로이소퀴놀리

닐, 피페라지닐, 퀴누클리디닐, 및 모르폴리닐을 포함한다.

[0114] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬렌"은 2가 헤테로사이클올알킬 기를 지칭한다. 2가 위치는 고리 구조 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다.

[0115] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 예를 들어, 6 내지 19개의 탄소 원자를 함유한 모노사이클 또는 멀티사이클 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 아릴 기는 페닐, 플루오레닐, 나프틸, 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 2가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0116] 본원에서 사용되는 용어 "아릴렌"은 2가 아릴 기를 지칭한다. 2가 위치는 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다.

[0117] 본원에 사용되는 "헤테로아르알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로아릴 라디칼로 대체된 비환식 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 헤테로아릴알킬기는 비제한적으로, 2-벤즈이미다졸릴메틸, 2-푸릴에틸 등을 포함한다. 헤테로아릴알킬기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하며, 예를 들어, 헤테로아릴알킬기의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 기를 포함하는 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자이고 헤테로아릴 모이어티는 5 내지 14개의 탄소 원자 및 N, O, P 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자이다. 헤테로아릴알킬기의 헤테로아릴 모이어티는 3 내지 7개의 고리원(2 내지 6개의 탄소 원자)을 갖는 모노사이클 또는 7 내지 10개의 고리원(4 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O, P 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자)을 갖는 바이사이클, 예를 들어: 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템일 수 있다.

[0118] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬"은 포화되고 예를 들어, 탄소 원자들로부터 선택된 고리 구조 당 3 내지 12개의 고리 원자 및 예를 들어, 특히, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 모노사이클, 또는 융합된, 브릿징된, 또는 스피로 폴리사이클 고리 구조를 지칭한다. 고리 구조는 예를 들어, 탄소, 질소, 또는 황 고리 구성원 상에 하나 이상의 옥소 기를 함유할 수 있다. 헤테로사이클로알킬의 예는 비제한적인 예로서 디하이드로피리딜, 테트라하이드로피리딜(피페리딜), 테트라하이드로티오페닐, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 비스-테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 피페라지닐, 퀴누클리디닐 및 모르폴리닐을 포함한다.

[0119] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬렌"은 2가 헤테로사이클올알킬 기를 지칭한다. 2가 위치는 고리 구조 내의 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다.

[0120] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 예를 들어, 6 내지 19개의 탄소 원자를 함유한 모노사이클 또는 멀티사이클 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 아릴 기는 페닐, 플루오레닐, 나프틸, 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 2가 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0121] 본원에서 사용되는 용어 "아릴렌"은 2가 아릴 기를 지칭한다. 2가 위치는 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다.

[0122] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 모노사이클 헤테로방향족, 또는 바이사이클 또는 트리사이클 융합-고리 헤테로방향족 기를 지칭하며, 여기서, 하나 이상의 고리 원자는 헤테로원자, 예를 들어, 질소, 산소 또는 황이다. 헤테로아릴 기는 피리딜, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아지닐, 1,2,3-트리아지닐, 벤조푸릴, [2,3-디하이드로]벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 이소벤조티에닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딜, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴놀리지닐, 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 나프티리디닐, 피리도[3,4-b]피리딜, 피리도[3,2-b]피리딜, 피리도[4,3-b]피리딜, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀릴, 퓨리닐, 프테리디닐, 카바졸릴, 잔테닐, 벤조퀴놀릴, 등이다.

[0123] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴렌"은 2가 헤테로아릴 기를 지칭한다. 2가 위치는 동일하거나 상이한 원자 상일 수 있다. 2차 위치는 하나 이상의 헤테로원자일 수 있다.

[0124] 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬기는 문헌 [Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to

present), in particular Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; and J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재되어 있다.

[0125] 비제한적인 예로서, 탄소 결합 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5 또는 6, 푸란, 테트라하이드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 위치 2, 3, 4 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4 또는 5, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 위치 3, 4 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8, 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에서 결합된다. 더욱 더 전형적으로, 탄소 결합 헤테로사이클은 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴 또는 5-티아졸릴을 포함한다.

[0126] 비제한적인 예로서, 질소 결합된 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌 또는 이소인돌린의 위치 2, 모르폴린의 위치 4, 및 카르바졸 또는 베타-카르볼린의 위치 9에서 결합된다. 더욱 더 전형적으로, 질소 결합된 헤테로사이클은 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐을 포함한다.

[0127] 개개 치환기의 정의에 의해 달리 제약하지 않는 한, 상기 화학적 모이어티, 예를 들어, "알킬", "알킬렌", "헤테로알킬", "헤테로알킬렌", "알케닐", "알케닐렌", "헤테로알케닐", "헤테로알케닐렌", "알키닐", "알키닐렌", "헤테로알키닐", "헤테로알키닐렌", "사이클로알킬", "사이클로알킬렌", "헤테로사이클올알킬", 헤테로사이클로알킬렌", "아릴," "아릴렌", "헤테로아릴", 및 "헤테로아릴렌" 기는 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬 아릴, 알킬 헤테로아릴, 알킬 사이클로알킬, 알킬 헤테로사이클로알킬, 아미노, 암모늄, 아실, 아실옥시, 아실아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 우레이도, 카바메이트, 아릴, 헤테로아릴, 설피닐, 설포닐, 알콕시, 설파닐, 할로겐, 카르복시, 트리할로메틸, 시아노, 하이드록시, 메르캅토, 니트로, 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5개의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다. 통상적인 치환기는 비제한적으로, -X, -R, -OH, -OR, -SH, -SR, NH_2, -NHR, $-N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-CX_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NCO, -NCS, -NO, $-NO_2$, $-N_3$, -NC(=O)H, -NC(=O)R, -C(=O)H, -C(=O)R, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R)_2$, $-SO_3-$, $-SO_3H$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R)_2$, -S(=O)R, $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-PO_3$, $-PO_3H_2$, -C(=O)X, -C(=S)R, $-CO_2H$, $-CO_2R$, $-CO_2-$, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R)_2$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)N(R)_2$, $-C(=NH)NH_2$, 및 $-C(=NR)N(R)_2$를 포함하며, 여기서, 각 X는 독립적으로 각 경우에, F, Cl, Br 및 I로부터 선택되며; 각 R은 독립적으로 알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴, 보호기 및 프로드러그 모이어티로부터 선택된다. 기가 "치환되거나 비치환된" 것으로서 기술된 경우에, 그러한 기는 각 경우에 대해 독립적으로, 상기 치환기 중 하나 이상으로 치환될 수 있다. 치환은 이웃하는 치환기가 예를 들어, 보호기를 제공하기 위해 고리 닫힘에 의해 형성된 예를 들어, 락탐, 락톤, 사이클릭 무수물, 아세탈, 헤미아세탈, 티오아세탈, 아미날, 및 헤미아미날을 형성하기 위해 고리 닫힘, 예를 들어, 인접한 작용성 치환기의 고리 닫힘되는 상황을 포함할 수 있다.

[0128] 특정 라디칼 명명 규칙이 문맥에 따라 모노-라디칼 또는 디-라디칼을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 치환기가 분자의 나머지에 2개의 부착점을 필요로 한 경우에, 치환기가 디-라디칼인 것으로 이해된다. 예를 들어, 2개의 부착점을 필요로 하는 알킬로서 식별된 치환기는 디-라디칼, 예를 들어, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, 등을 포함한다. 다른 라디칼 명명 규칙은 라디칼이 디-라디칼, 예를 들어, "알킬렌," "알케닐렌," "아릴렌," "헤테로사이클로알킬렌," 등이라는 것을 명확하게 나타낸다.

[0129] 본원에서 사용되는 용어 "커플링 반응"은 각 치환기에 결합된 분자 단편을 (예를 들어, 공유적으로) 연결시키는 화학적 모이어티를 형성하도록 서로 반응하기에 적합한 둘 이상의 치환기가 반응하는 화학적 반응을 지칭한다. 커플링 반응은 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 세포 독소와 같은 세포독소인 단편에 결합된 반응성 치환기가 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 CD117(예를 들어, GNNK+ CD117)에 대해 특이적인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 같은, 항체 또는 이의 항원-결합 단편인 단편에 결합된 적합한 반응성 치환기와 반응하는 것을 포함한다. 적합한 반응성 치환기의 예는 친핵체/친전자체 쌍(예를 들어, 특히 티올/할로알킬 쌍, 아민/카르

보닐 쌍, 또는 티올/α,β-불포화된 카르보닐 쌍), 디엔/친디엔체 쌍(예를 들어, 특히 아지드/알킨 쌍), 등을 포함한다. 커플링 반응은 비제한적으로, 티올 알킬화, 하이드록실 알킬화, 아민 알킬화, 아민 축합, 아미드화, 에스테르화, 디설피이드 형성, 고리화첨가(예를 들어, 특히 [4+2] 디엘스-알더 고리화첨가, [3+2] 위스겐 고리화첨가), 친핵성 방향족 치환, 친전자성 방향성 치환, 및 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 다른 반응성 방식을 포함한다.

[0130] 본원에서 사용되는 "CRU(경쟁적 재증식 단위)"는 생체내 이식 후 검출될 수 있는, 장기 생착 줄기 세포의 수단의 단위를 지칭한다.

[0131] 본원에서 사용되는 "약물-대-항체 비율" 또는 "DAR"은 ADC의 항체에 부착된, 세포 독소, 예를 들어, 아마톡신의 수를 지칭한다. ADC의 DAR은 1 내지 8의 범위일 수 있으나, 항체 상의 계통 부위의 수에 따라 더 높은 로드가 또한 가능하다. 이에 따라, 특정 구체예에서, 본원에 기술된 ADC는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8의 DAR을 갖는다.

[0132] 치환기가 디-라디칼로서 묘사되는 경우에(즉, 분자의 나머지에 2개의 부착점을 갖는 경우에), 치환기는 달리 명시하지 않는 한 임의의 방향 구성으로 부착될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0133] **치료 방법**

[0134] 본원에는 동종이형 이식체, 예를 들어, 동종이형 조혈 줄기 세포(HSC) 이식체를 필요로 하는 환자의 CD117+ 세포의 집단 및/또는 CD45+ 세포의 집단을 고갈시키는 방법이 개시된다. 또한, 본원에는 수용자 대상체에서 동종이형 세포의 생착 수준을 증가시키는 방법이 제공된다. 본원에 제공된 방법은 동종이형 이식과 관련된 다양한 장애, 특히, 예를 들어, 조혈 계통의 세포 타입의 질환, 암, 자가면역 질환, 대사 장애, 이식편 대 숙주 질환, 숙주 대 이식편 거부, 및 줄기 세포 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 (i) 암 세포(예를 들어, 백혈구 세포) 및 자가면역 세포(예를 들어, 자가반응성 T-세포)의 집단과 같은 병인을 일으키는 세포들의 집단을 직접적으로 고갈시킬 수 있고/있거나 (ii) 이식된 세포가 호밍될 수 있는 틈새를 제공함으로써 이식된 조혈 줄기 세포의 생착을 촉진시키기 위해 내인성 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시킬 수 있다. 이식, 예를 들어, HSC 이식을 필요로 하는 대상체에서 내인성 조혈 세포의 고갈은 내인성 조혈 줄기 세포에 의해 발현된 항원에 결합할 수 있는, ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 투여에 의해 달성될 수 있다. 이식 요법을 위해 환자를 준비시키는 경우에, 이러한 투여는 내인성 조혈 줄기 세포의 집단을 선택적으로 고갈시킬 수 있으며, 이에 의해, 후속하여 이식된, 외인성 조혈 줄기 세포에 의해 채워질 수 있는, 골수와 같은 조혈 조직에 공간을 생성시킬 수 있다. 조혈 줄기 세포(예를 들어, CD117+(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45+ 세포)에 의해 발현된 항원, 또는 면역 세포(예를 들어, 성숙 면역 세포), 예를 들어, T-세포(예를 들어, CD45)에 의해 발현된 항원에 결합할 수 있는, ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 세포 고갈을 달성하기 위해 환자에 투여될 수 있다. 이에 따라, 조혈 줄기 세포에 의해 발현된 항원(예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45) 또는 면역 세포(예를 들어, 성숙 면역 세포), 예를 들어, T-세포(예를 들어, CD45)에 의해 발현된 항원에 결합하는, ADC, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 암성 세포 또는 자가면역 세포의 집단을 직접적으로 고갈시키기 위해 암 또는 자가면역 질환을 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있고, 또한, 이식된 세포, 예를 들어, 조혈 줄기 세포의 생존 및 생착 가능성을 촉진시키기 위해 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다.

[0135] 이식 환자는 자가조직인 이식체를 수용할 수 있으며, 여기서, 이식체는 대상체 자체의 세포를 포함한다. 다른 구체예에서, 이식체 환자는 동종이형인 이식체를 수용할 수 있으며, 여기서, 이식체는 다른 개체로부터 얻어지거나 전달된 세포를 포함한다. 동종이형 이식의 경우에, 이식된 세포의 생착은 숙주의 면역 세포에 의해 매개된 이식체에 대한 면역 반응의 가능성(숙주 대 이식편 질환)에 의해 또는 이식체에 존재하는 면역 세포에 의해 매개된 숙주의 세포에 대한 면역 반응의 가능성(이식편 대 숙주 질환)에 의해 합병증을 나타낸다. 상기 합병증의 가능성은 이식체 수용자 환자와 관련하여 이식체의 항원 구성의 비유사성의 정도에 따라 증가한다. 이에 따라, 동종이형 이식체는 통상적으로, HLA 항원과 부조직적합 항원 간에 가능한 가장 높은 정도의 유사성을 갖는 환자들 간에 수행된다. 자가조직 이식 공여자와 수용자 간의 매우 높은 정도의 항원 유사성이 필요하기 때문에, 적합하게 매칭된 공여자가 이용 가능하지 않기 때문에, 이러한 요법을 받을 수 없는 이식을 필요로 하는 환자가 존재한다.

[0136] 본원에 제공된 방법은 적어도 부분적으로, (i) CD117 또는 CD45에 결합할 수 있는 ADC 및 (ii) 면역억제제 둘 모두로 동종이형 이식을 필요로 하는 환자를 컨디셔닝시키면, 동종이형 세포가 이식체 수용자와 관련하여 높은 정도의 항원성 불일치를 함유하는 상황을 포함하여, 동종이형 공여자 세포의 생착을 크게 증가시킨다는 발견을

기초로 한 것이다. 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 면역억제제가 자가조직 세포의 생착을 제한할 수 있는, ADC의 투여 후에 환자에 존재하는 잔류 면역 세포, 예를 들어, 잔류 T 세포의 활성을 억제할 것으로 여겨진다. ADC가 면역억제제와 함께 투여될 때, 자가조직 공여자 세포의 생착이 증가되어, 공여자 키메리즘의 증가를 초래한다. 이에 따라, 본원에 기술된 방법은 일부 구체예에서, 자가조직 조혈 줄기 세포의 생착을 증가시키고, 골수 및 말초 혈액에서 공여자 키메리즘(골수 키메리즘, B 세포 키메리즘, 및 T 세포 키메리즘을 포함함)을 증가시키기 위해 이용될 수 있다.

[0137] 본원에 기술된 바와 같이, 조혈 줄기 세포 이식 요법은 하나 이상의 혈액 세포 유형을 채우거나 다시 채우기 위해 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 조혈 줄기 세포는 일반적으로 다중-역가를 나타내므로, 과립구(예를 들어, 전골수구, 호중구, 호산구, 호염기구), 적혈구(예를 들어, 망상 적혈구, 적혈구), 혈전구(예를 들어, 거핵모구, 혈소판 생산 거핵모구, 혈소판), 단핵구(예를 들어, 단핵구, 대식세포), 수지상 세포, 미세아교세포, 파골세포 및 림프구(예를 들어, NK 세포, B-세포 및 T-세포)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 상이한 혈액 계통으로 분화될 수 있다. 조혈 줄기 세포는 추가로 자가-재생이 가능하므로, 모 세포와 동등한 잠재력을 갖는 딸 세포를 생성할 수 있고, 또한 이식 수용자에게 재도입되고 그 결과 조혈 줄기 세포 니치에 귀착하여 생산적이고 지속적인 조혈을 재형성하는 능력을 특징으로 한다.

[0138] 따라서, 조혈 줄기 세포는 생체내에서 결함 또는 결핍 세포 집단을 재구성하여 내인성 혈액 세포 집단에서의 결함 또는 고갈과 관련된 병상을 치료하기 위해 조혈 계통의 하나 이상의 세포 유형에 결함 또는 결핍이 있는 환자에게 투여될 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 비-악성 이상혈색소증(예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해 빈혈, 판코니 빈혈, 무형성 빈혈 및 비스코트-올드리치 증후군으로 구성된 군으로부터 선택된 이상혈색소증)을 치료하는데 사용될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 선천성 면역결핍과 같은 면역결핍을 치료하는데 사용될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 후천성 면역결핍(예를 들어, HIV 및 AIDS로 구성된 군으로부터 선택된 후천성 면역 결핍)을 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 대사 장애(예를 들어, 글리코겐 축적병, 뮤코다당증, 고셔병, 헐러병, 스핑고지질증 및 이염색백색질장애로 구성된 군으로부터 선택된 대사 장애)를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0139] 추가적으로 또는 대안적으로, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 악성 종양 또는 증식 장애, 예를 들어, 혈액암, 골수증식 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 암 치료의 경우에, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 조혈 줄기 세포 이식 요법 전에 내인성 조혈 줄기 세포의 집단을 고갈시키기 위해 환자에게 투여될 수 있으며, 이러한 경우에, 이식된 세포는 내인성 세포 고갈 단계에 의해 생성된 니치에 귀착하고 생산성 조혈을 확립할 수 있다. 이는 차례로, 예를 들어, 전신 화학요법과 같은 암 세포 근절 동안 고갈된 세포 집단을 재구성할 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법을 이용하여 치료될 수 있는 예시적인 혈액암은, 비제한적으로, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대 B-세포 림프종 및 비호지킨 림프종뿐만 아니라, 신경모세포종을 포함하는 다른 암성 질환을 포함한다.

[0140] 본원에 기술된 조성물 및 방법으로 치료될 수 있는 추가 질환은, 비제한적으로, 아데노신 데아미나제 결핍 및 중증 복합 면역결핍, 과면역글로불린 M 증후군, 체디악-히가시 질환, 유전성 림프구성 세포증, 골화석증, 골형성 불완전증, 축적병, 중증성 지중해빈혈, 전신 경화증, 전신 홍반 루푸스, 다발성 경화증 및 연소성 류마티스 관절염을 포함한다.

[0141] 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 컨쥬게이트는 고형 장기 이식 내성을 유도하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 표적 조직으로부터 세포 집단을 고갈시키거나 제거하기 위해(예를 들어, 골수 줄기 세포 니치로부터 조혈 줄기 세포를 고갈시키기 위해) 사용될 수 있다. 표적 조직으로부터의 그러한 세포 고갈 후, 장기 도너로부터의 줄기 또는 전구 세포 집단(예를 들어, 장기 도너로부터의 조혈 줄기 세포)은 이식 수용자에게 투여될 수 있고, 그러한 줄기 또는 전구 세포의 생착 후에, 일시적 또는 안정한 혼합 키메라현상이 달성될 수 있으며, 이에 의해 추가 면역억제제를 필요로 하지 않으면서 장기간 이식 장기 내성을 가능하게 한다. 예를 들어, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 고형 장기 이식 수용자(예를 들어, 특히, 신장 이식, 폐 이식, 간 이식 및 심장 이식)에서 이식 내성을 유도하는데 사용될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은, 예를 들어, 낮은 비율의 일시적 또는 안정한 공여자 생착이 이식된 장기의 장기간 내성을 유도하기에 충분하기 때문에, 고형 장기 이식 내성의 유도와 관련하여 사용하기에 적합하다.

[0142] 또한, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 암, 예를 들어, CD117+(예를 들어, GNNK+ CD117), 또는 CD45+인 세포를 특징으로 하는 암을 직접 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 조성물 및 방법은, 예를 들어,

CD117+ 백혈병 세포를 나타내는 환자에서 백혈병을 치료하는데 사용될 수 있다. 백혈병 세포와 같은 CD117+ 암성 세포를 고갈시킴으로써, 본원에 기술된 조성물 및 방법을 사용하여 다양한 암을 직접 치료할 수 있다. 이러한 방식으로 치료될 수 있는 예시적인 암은 혈액암, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대 B 세포 림프종 및 비호지킨 림프종을 포함한다.

[0143] 또한, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 자가면역 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 CD45+ 면역 세포를 사멸시키기 위해, 자가면역 장애를 앓고 있는 인간 환자와 같은 대상체에 투여될 수 있다. 예를 들어, CD45+면역 세포는 자가반응성 림프구, 예를 들어, 자가 항원에 특이적으로 결합하고, 이에 대한 면역 반응을 구축하는 T-세포 수용체를 발현시키는 T-세포일 수 있다. 자가-반응성 CD45+ 세포을 고갈시킴으로써, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 하기에 기술되는 것과 같은 자가면역 병인을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 조혈 줄기 세포 이식 요법 전에 내인성 조혈 줄기 세포 집단을 고갈시킴으로써 자가면역 질환을 치료하는데 사용될 수 있으며, 이 경우 이식된 세포는 내인성 세포 고갈 단계에 의해 생성된 니치에 귀착하여 생산적 조혈을 확립할 수 있다. 이것은 차례로 자가면역 세포 근절 동안 고갈된 세포 집단을 다시 채울 수 있다.

[0144] 항체 또는 항체-약물 컨쥬게이트는 세포 또는 고형 장기를 환자에게 이식하기 전에 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 항-CD45 ADC 또는 항-CD117 ADC는 세포 또는 고형 장기를 이식하기 전에 (예를 들어, 약 3일 전, 약 2일 전, 약 12시간 전; 약 12시간 내지 3일 전, 약 1 내지 3일 전, 약 1 내지 2일 전, 또는 약 12ㅅ히간 내지 2일 전) 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여된다. 일 구체예에서, 이식체는 환자의 혈액에서 ADC가 제거되거나 실질적으로 제거된 후에 환자에게 투여된다.

[0145] 면역 억제제를 투여함으로써, 본원에 기술된 방법은 또한, 숙주 대 이식편(HvG) 반응을 방지하는 데 유용하다. 동종이형 조혈 줄기 세포 이식 후의 실패를 포함하는 이식편 실패 또는 이식편 거부는 일반적으로 공여자 세포의 초기 생착 부족 또는 초기 생착 후 공여자 세포의 손실로 나타날 수 있다(검토를 위해, Mattsson et al. (2008) Biol Blood Marrow Transplant. 14(Suppl 1): 165-170 참조).

[0146] 다양한 면역 억제제는 숙주 대 이식편(HvG) 반응을 방지하여 동종이형 이식 실패의 위험을 방지하거나 감소시키기 위해, 항-CD117 항체, 항-CD45 항체, 또는 이의 항체-약물 컨쥬게이트와 조합하여 사용될 수 있다. HvG 반응에 대한 위험이 있는 환자에서 면역 억제제의 사용은 더 큰 MHC-불일치(예를 들어, HLA-불일치) 또는 부조직적합 항원(miHA)-불일치의 정도로 공여자 세포의 생착을 가능하게 한다.

[0147] 일부 구체예에서, 항-CD117 항체, 항-CD45 항체, 또는 이의 항체-약물 컨쥬게이트는 하나 이상의 면역 억제제(예를 들어, 1, 2, 또는 3개의 면역 억제제)와 조합하여 투여된다. 일부 구체예에서, 항-CD117 항체, 항-CD45 항체, 또는 이의 항체-약물 컨쥬게이트는 2개 이상의 면역 억제제, 예를 들어, 본원에 기술된 것과 조합하여 투여된다.

[0148] 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 항-CD45 항체, 또는 이의 항체-약물 컨쥬게이트는 B-세포 및/또는 T-세포 고갈을 가능하게 하는 면역 고갈제와 조합하여 투여된다.

[0149] 일부 구체예에서,면역 고갈제는 항-CD4 항체, 항-CD8 항체, 또는 항-CD4 항체와 항-CD8 항체 둘 모두이다. 당해 분야에는 예를 들어, 이발리주맙(트로가르조, TMB-355, TNX-355, 또는 Hu5A8로도 알려짐; 예를 들어, US9790276호 및 US9587022B2호 참조, 이러한 문헌은 본원에 참고로 포함됨), 자놀리무맙(HuMax-CD4 또는 6G5.2로도 알려짐; 예를 들어, WO1997013852호 참조, 이러한 문헌은 본원에 참고로 포함됨), 트레갈리주맙(BT-061로도 알려짐; 예를 들어, US7452981호 참조, 이러한 문헌은 본원에 참고로 포함됨), 프릴릭시맙(Centara, cM-T412, CEN 000029, MT 412로도 알려짐), MTR×1011A(예를 들어, WO2008134046호 참조, 이러한 문헌은 본원에 참고로 포함됨), 세델리주맙(OKT-4A로도 알려짐), 클레놀릭시맙(IDEC-151, BB-217969로도 알려짐), 켈릭시맙(IDEC CE9.1, SB210396으로도 알려짐), M-T413, 및 TRX1(예를 들어, WO2002102853호 참조, 이러한 문헌은 본원에 참고로 포함됨)을 포함하는 항-CD4 항체의 예가 알려져 있다. 당해 분야에는 예를 들어, WO2019033043호, WO2017134306호, WO2019032661호, WO2019023148호, WO2014025828호, US10414820호, 및 US10377826호에 기술된 항-CD8 항체를 포함하는 항-CD8 항체의 예가 유사하게 알려져 있으며, 이러한 문헌들은 본원에 참고로 포함된다. 특정 구체예에서, 면역 억제제는 림프고갈 항체이다. 예를 들어, 림프고갈 항체는 항-CD45 항체, 예를 들어, 강력한 말초 B- 및 T-세포 고갈을 가능하게 하는 이펙터 기능에 의존함으로써 ATG를 모방하는 네이키드 항체인 클론 30-F11일 수 있다.

[0150] 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 항-CD45 항체, 또는 이의 항체-약물 컨쥬게이트는 사이클로포스파미드(사이톡산, 예를 들어, 저용량 사이톡산)와 조합하여 투여된다.

[0151] 또 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 항-CD45 항체, 또는 이의 항체-약물 컨쥬게이트는 전신 조사(TBI, 예를 들어, 저용량 TBI)와 조합하여 투여된다. 전통적인 컨디셔닝 프로토콜은 동종이형 이식체의 수용 전에 고용량의 TBI를 이용할 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구체예에서, TBI가 항-CD117 항체, 항-CD45 항체, 또는 이의 항체-약물 컨쥬게이트와 조합하여 사용될 때, 동종이형 이식 치료법을 위해 환자를 효과적으로 컨디셔닝하기 위해 감소된 선량의 TBI가 이용될 수 있다. 이에 따라, 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에게 저용량 TBI와 조합하여, 본원에 기술된 항-CD117 ADC 및/또는 항-CD45 ADC를 투여하는 것을 포함하여, 동종이형 이식 치료법을 위해 환자를 컨디셔닝시키기 위해 사용되는 TBI의 수준을 감소시키는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, TBI의 수준은 5 Gy 이하, 예를 들어, 4.5 Gy 이하, 4 Gy 이하, 3.5 Gy 이하, 3 Gy 이하, 2.5 Gy 이하, 2 Gy 이하, 1.5 Gy 이하, 1 Gy 이하, or 0.5 Gy 이하이다. 일부 구체예에서, TBI의 수준은 약 5 Gy, 약 4.5 Gy, 약 4 Gy, 약 3.5 Gy, 약 3 Gy, 약 2.5 Gy, 약 2 Gy, 약 1.5 Gy, 약 1 Gy, 또는 약 0.5 Gy이다.

[0152] 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 항-CD45 항체, 또는 이의 항체-약물 컨쥬게이트는 이펙터 기능(즉, 보체-의존 세포독성(CDC) 또는 항체-의존 세포 세포독성(ADCC))을 통해 CD45+ 세포를 고갈시킬 수 있는 컨쥬게이트되지 않은 항-CD45 항체와 조합하여 투여된다.

[0153] 다른 구체예에서, 항-CD117 ADC 및/또는 항-CD45 ADC는 하기 면역 억제제 중 하나 이상과 조합하여, 본원에 제공된 방법에 따라 사용될 수 있다: 칼시뉴린/MTOR 억제제(예를 들어, 타클로리무스, 시롤리무스, 라파마이신, 시클로스포린, 에베롤리무스), 공동 자극 차단 분자(예를 들어, CTLA4-Ig, 항-CD40L), NK 고갈제, 항-흉선 세포 글로불린(ATG), 알킬화제(예를 들어, 질소 머스타드, 예를 들어, 사이클로포스파미드; 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴); 백금 화합물), 메토트렉세이트, 항-TCR 작용제(예를 들어, 무로모납-CD3), 항-CD20 항체(예를 들어, 리툭시맙, 오크렐리주맙, 오파투무맙 및 벨투주맙), 플루다라빈, 캄패스(알렘투주맙), 2-아미노-6-아릴-5-치환된 피리미딘(미국특허 제4,665,077호 참조, 이러한 문헌의 개시는 본원에 참고로 포함됨), 아자티오프린(또는 아자티오프린에 대한 부작용이 있는 경우, 사이클로포스파미드); 브로모크립틴; 글루타르알데하이드(이는 미국특허 제4,120,649호에 기술된 바와 같이, MHC 항원을 마스킹함); MHC 항원에 대한 항유전자형 항체; 사이클로스포린 A; 하나 이상의 스테로이드, 예를 들어, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 글루코코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손, 및 덱사메타손; 항-인터페론-γ 항체; 항-종양 괴사 인자-α 항체; 항-종양 괴사 인자-β 항체; 항-인터류킨-2 항체; 항-시토카인 수용체 항체, 예를 들어, 항-IL-2 수용체 항체; 이종 항-림프구 글로불린; pan-T 항체, 예를 들어, OKT-3 단일클론 항체; CD4에 대한 항체; CD8에 대한 항체, CD45에 대한 항체(예를 들어, 30-F11, YTH24.5, 및/또는 YTH54.12(예를 들어, YTH24.5와 YTH54.12의 조합)); 스트렙토키나아제; 스트렙토도르나아제; 또는 숙주로부터의 RNA 또는 DNA.

[0154] 예시적인 일 구체예에서, 환자는 TBI, 사이톡산, 항-CD4 항체, 항-CD8 항체, 또는 이의 조합과 조합하여 항-CD117-PBD ADC로 컨디셔닝된다.

[0155] 다른 예시적인 구체예에서, 환자는 TBI, 사이톡산, 항-CD4 항체, 항-CD8 항체, 또는 이의 조합과 조합하여 항-CD45-PBD ADC로 컨디셔닝된다.

[0156] 상기 면역 억제제(항-CD4 항체, 항-CD8 항체, 사이톡산, 및/또는 TBI를 포함하지만, 이로 제한되지 않음)는 동종이형 세포, 예를 들어, 동종이형 HSC를 포함하는 이식체를 수용하기 전에 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 면역 억제제는 이식 후 대상체에 투여된다. 일부 구체예에서, 면역 억제제는 이식 전 및 이식 후 둘 모두에서 대상체에 투여된다.

[0157] 특정 구체예에서, 본원에 기술된 항체 또는 ADC는 불일치된 동종이형 이식체를 수용하는 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, 공여자는 불일치된 공여자이다. 불일치된 공여자 세포, 장기, 또는 조직은 규정된 수의 MHC 또는 miHA 항원의 혈청학적, 게놈, 또는 분자 분석과 같은 당해 분야에서 이용되는 표준 검정에 의해 통상적으로 측정한 경우, 수용자에 의해 발현된 변이체에 비해 적어도 하나의 유사하지 않은(예를 들어, 동일하지 않은) 주조직적합 복합(MHC) 항원(즉, 인간에서 인간 백혈구 항원(HLA)), 예를 들어, 클래스 I, 클래스 II, 또는 클래스 III MHC 항원 또는 부조직적합 항원(miHA)을 포함한다. 예시적인 구체예에서, 동종이형 이식체는 이식체 수용자와 동일한 MHC 또는 HLA 일배체형을 공유하지만, 하나 이상의 경미한 불일치(예를 들어, 경미한 불일치 동종이형 이식체)를 함유할 수 있다. 다른 예시적인 구체예에서, 동종이형 이식체는 하나 이상의 주요 불일치를 단독으로 또는 하나 이상의 경미한 불일치에 추가하여 함유한다. 다른 예시적인 구체예에서, 동종이형 이식체는 하나 이상의 주요 불일치 및 하나 이상의 경미한 불일치를 함유한 "완전 불일치" 동종이형 이식

체이다.

[0158] MHC 단백질은 면역 반응에서 림프구와 항원 제시 세포 또는 질병 세포 간의 신호 전달을 위해 중요하며, 여기서, MHC 단백질은 펩티드와 결합하고, T 세포 수용체에 의해 인식하도록 제시한다. MHC 유전자에 의해 인코딩된 단백질은 세포의 표면 상에 발현되고, 자가 항원(세포 자체로부터의 펩티드 단편) 및 비-자가 항원(침입 미생물의 단편)을 T 세포에 나타낸다.

[0159] MHC 영역은 3가지 하위그룹, 즉 클래스 I, 클래스 II, 및 클래스 III으로 나누어진다. MHC 클래스 I 단백질은 α-사슬 및 β2-마이크로글로불린(즉, B2M)을 함유하고, 세포독성 T 세포에 항원 단편을 제시한다. 대부분의 면역계 세포에서, 상세하게는 항원-제시 세포에서, MHC 클래스 II 단백질은 α- 및 β-사슬을 함유하고, T-헬퍼 세포에 항원 단편을 제시한다. MHC 클래스 III 영역은 다른 면역 성분, 예를 들어, 보체 성분 및 시토카인을 인코딩하는 일부를 인코딩한다. MHC는 다유전자성(여러 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 유전자가 있음) 및 다형성(각 유전자의 다수의 대립유전자가 있음) 둘 모두이다.

[0160] 인간에서, 주조직적합성 복합체는 대안적으로 인간 백혈구 항원(HLA) 복합체로 지칭된다. MHC의 각 클래스는 인간에서 여러 유전자좌에 의해 표현된다: 예를 들어, 클래스 I에 대해 HLA-A(인간 백혈구 항원-A), HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H, HLA-J, HLA-K, HLA-L, HLA-P 및 HLA-V, 및 클래스 II에 대해 HLA-DRA, HLA-DRB1-9, HLA-, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DOA, 및 HLA-DOB. MHC는 최대 다형성을 나타낸다. 인간 집단 내에서, 각 유전적 유전자좌에서, 별개의 대립유전자를 포함하는 더 많은 수의 일배체형이 존재한다. 클래스 I과 클래스 II 둘 모두의 상이한 다형성 MHC 대립유전자는 상이한 펩티드 특이성을 갖는다. 각 대립유전자는 특정 서열 패턴을 나타내는 펩티드와 결합하는 단백질을 인코딩한다. 인간에서 HLA 대립유전자 또는 단백질을 시험하기 위한 HLA 게놈 유전자좌 및 방법은 당해 분야에 기술되어 있다[예를 들어, Choo et al. (2007). Yonsei medical journal. 48.1: 11-23; Shiina et al. (2009). Journal of Human genetics. 54.1: 15; Petersdorf. (2013). Blood. 122.11: 1863-1872; and Bertaina and Andreani. (2018). International journal of molecular sciences. 19.2: 621, 이러한 문헌들은 전문이 본원에 참고로 포함됨].

[0161] 일부 구체예에서, 적어도 하나의 주조직적합성 복합 항원(예를 들어, HLA 항원)은 공여자에 비해 본원에 제공된 방법에 따른 이식체를 수용한 대상체에서 불일치한다. 특정 구체예에서, MHC 항원은 MHC 클래스 I 분자 또는 MHC 클래스 II 분자이다. 특정 구체예에서, MHC 항원은 B2M, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5, HLA-DPA1, HLA- DPA2, HLA-DQA1, 및/또는 HLA-DQB1 중 어느 하나 또는 임의의 조합이다. 일부 구체예에서, 이식체는 인간 환자에서 HLA 항원에 비해 적어도 하나의 HLA-불일치를 포함하는 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함한다. 예를 들어, 특정 경우에, 동종이형 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 HLA 항원에 비해 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 또는 9개 초과의 HLA-불일치를 포함한다. 일부 구체예에서, 동종이형 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 HLA 항원에 비해 완전 HLA-불일치를 포함한다.

[0162] 대안적으로 또는 추가적으로, 적어도 하나의 부조직적합 항원은 공여자에 비해 본원에 제공된 방법에 따른 이식체를 수용한 대상체에서 불일치한다. 일부 구체예에서, 이식체는 인간 환자에서 miHA 항원에 비해 적어도 하나의 miHA-불일치를 포함하는 동종이형 조혈 줄기 세포를 포함한다. 예를 들어, 특정 경우에, 동종이형 조혈 줄기 세포는 인간 환자에서 miHA 항원에 비해 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 또는 9개 초과의 miHA-불일치를 포함한다. 특정 구체예에서, 부조직적합 항원은 HA-1, HA-2, HA-8, HA-3, HB-1, HY-A1, HY-A2, HY-B7, HY-B8, HY-B60, 또는 HY-DQ5 단백질이다. 다른 부조직적합 항원의 예는 당해 분야에 공지되어 있다[예를 들어, Perreault et al. (1990). Blood. 76.7: 1269-1280; Martin et al. (2017). Blood. 129.6: 791-798; 및 미국특허 US10414813B2호, 이러한 문헌은 전문이 본원에 참고로 포함됨].

[0163] 본원에 기술된 방법은 항-CD117 ADC, 항-CD45 ADC, 또는 면역 억제제 단독을 수용한 환자에 비해, 이식체 수용자에서 동종이형 공여자 세포 키메리즘의 수준을 증가시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 본 방법은 이식체 수용자에서 적어도 80% 공여자 키메리즘(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 공여자 키메리즘)을 형성시키는 데 효과적이다. 동종이형 HSC 이식 후 공여자 키메리즘의 수준은 예를 들어, 전체 키메리즘, 골수 키메리즘, 말초 골수성 키메리즘, B-세포 키메리즘, 또는 T-세포 키메리즘일 수 있다.

[0164] **투여 경로 및 투약**

[0165] 본원에 기술된 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 ADC는 다양한 투여 형태로 환자(예를 들어, 암, 자가면역 질환으로 고통받거나 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 인간 환자)에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 ADC는 암, 자가면역 질환으로 고통받거나 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 환자에게 수용액, 예를 들어, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 수용액의 형태로 투여될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 약학적으로 허용되는 부형제는 점도-개질제를 포함한다. 수용액은 당해 분야에 공지된 기술을 사용하여 멸균될 수 있다.

[0166] 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체) 또는 이의 컨쥬게이트(예를 들어, 본원에 기술된 ADC)를 포함하는 약학적 제형은 그러한 항체 또는 ADC를 하나 이상의 임의의 약학적으로 허용되는 담체(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))와 혼합함으로써, 동결 건조된 제형 또는 수용액 형태로 제조된다. 약학적으로 허용되는 담체는 일반적으로 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이며, 비제한적으로 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예를 들어, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 포함하는 다른 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당; 소듐과 같은 염-형성 반대 이온; 금속 착물(예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 비이온성 계면활성제를 포함한다.

[0167] 본원에 기술된 항체, 항원-결합 단편 또는 ADC는 경구, 경피, 피하, 비내, 정맥내, 근육내, 안구내 또는 비경구와 같은 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 임의의 주어진 경우에 투여하기에 가장 적합한 경로는 투여되는 특정 항체 또는 항원-결합 단편, 환자, 약학적 제형화 방법, 투여 방법(예를 들어, 투여 시간 및 투여 경로), 환자의 연령, 체중, 성별, 치료되는 질병의 중증도, 환자의 식이요법 및 환자의 배설 속도에 따라 달라질 것이다.

[0168] 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 유효 용량은, 예를 들어, 단일(예를 들어, 볼루스) 투여, 다중 투여 또는 연속 투여 당 약 0.001 내지 약 100 mg/체중 kg, 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 최적의 혈청 농도(예를 들어, 0.0001 내지 5000 ㎍/mL의 혈청 농도)를 달성하는 범위일 수 있다. 용량은 암, 자가면역 질환으로 고통받거나 조혈 줄기 세포 이식을 받기 위한 준비로 컨디셔닝 요법을 받고 있는 대상체(예를 들어, 인간)에게 1일, 1주 또는 1개월마다 1회 이상(예를 들어, 2 내지 10회) 투여될 수 있다.

[0169] 일 구체예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-HC ADC(예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 컨쥬게이트된 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.3 mg/kg이다.

[0170] 일 구체예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-HC ADC(예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 컨쥬게이트된 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.15 mg/kg 내지 약 0.3 mg/kg이다.

[0171] 일 구체예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-HC ADC(예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 컨쥬게이트된 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.15 mg/kg 내지 약 0.25 mg/kg이다.

[0172] 일 구체예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-HC ADC(예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 컨쥬게이트된 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.2 mg/kg 내지 약 0.3 mg/kg이다.

[0173] 일 구체예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-HC ADC(예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 컨쥬게이트된 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.3 mg/kg이다.

[0174] 일 구체예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-HC ADC(예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 컨쥬게이트된 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.1 mg/kg이다.

[0175] 일 구체예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-HC ADC(예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 컨쥬게이트된 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.2 mg/kg이다.

[0176] 일 구체예에서, 인간 환자에게 투여되는 항-HC ADC(예를 들어, 링커를 통해 세포독소에 컨쥬게이트된 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)의 용량은 약 0.3 mg/kg이다.

[0177] 일 구체예에서, 인간 환자에게 투여되는 본원에 기술된 항-HC ADC의 용량은 약 0.001 mg/kg 내지 10 mg/kg, 약

0.01 mg/kg 내지 9.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 9 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 8.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 8 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 7.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 7 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 6.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 6 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 5.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 4.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 3.5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 9 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 8 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 7 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 6 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 4 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 3 mg/kg이다.

[0178] 일 구체예에서, 치료 또는 컨디셔닝을 위해 인간 환자에게 투여되는 본원에 기술된 항-HC ADC는 24시간 이하, 22시간 이하, 20시간 이하, 18시간 이하, 16시간 이하, 14시간 이하, 13시간 이하, 12시간 이하, 11시간 이하, 10시간 이하, 9시간 이하, 8시간 이하, 7시간 이하, 6시간 이하 또는 5시간 이하의 반감기를 갖는다. 일 구체예에서, 항-HC ADC의 반감기는 5시간 내지 7시간; 5시간 내지 9시간; 15시간 내지 11시간; 5시간 내지 13시간; 5시간 내지 15시간; 5시간 내지 20시간; 5시간 내지 24시간; 7시간 내지 24시간; 9시간 내지 24시간; 11시간 내지 24시간; 12시간 내지 22시간; 10시간 내지 20시간; 8시간 내지 18시간; 또는 14시간 내지 24시간이다.

[0179] 일 구체예에서, 본원에 기술된 방법은 컨디셔닝을 위해 ADC를 받는 환자에서 간 독성을 최소화한다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본원에 기술된 방법은 24시간, 48시간, 72시간 또는 96시간 초과 동안 간 마커 수준을 환자에서 알려진 독성 수준 미만으로 유지한다. 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법은 24시간, 48시간, 72시간 또는 96시간 초과 동안 간 마커 수준을 환자에서 참조 범위 내에서 유지한다. 특정 구체예에서, 본원에 기술된 방법은 24시간, 48시간, 72시간 또는 96시간 초과 동안 간 마커 수준이 참조 범위보다 1.5배 넘게 상승하지 않게 하거나, 참조 범위보다 3배 넘게 상승하지 않게 하거나, 참조 범위보다 5배 넘게 상승하지 않게 하거나, 참조 범위보다 10배 넘게 상승하지 않게 한다. 독성 검사에 사용될 수 있는 간 마커의 예는 알라닌 아미노트랜스아미나제(ALT), 락테이트 데하이드로게나제(LDH) 및 아스파르테이트 아미노트랜스아미나제(AST)를 포함한다. 특정 구체예에서, 본원에 기술된 ADC의 투여, 즉, 단일 용량 대신에 2회 용량이 투여되면, 간 마커, 예를 들어, AST, LDH 및/또는 ALT가 일시적으로 증가한다. 일부 예에서, 독성을 나타내는 간 마커의 상승된 수준에 도달할 수 있지만, 특정 기간 내에, 예를 들어, 약 12시간, 약 18시간, 약 24시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 72시간, 약 3일, 약 3.5일, 약 4일, 약 4.5일, 약 5일, 약 5.5일, 약 6일, 약 6.5일, 약 7일, 약 7.5일 또는 1주일 미만에, 간 마커 수준은 간 독성과 관련이 없는 정상 수준으로 돌아간다. 예를 들어, 인간(평균 성인 남성)에서, ALT의 정상적인 무독성 수준은 리터 당 7 내지 55 단위(U/L)이고; AST의 정상적인 무독성 수준은 8 내지 48 U/L이다. 특정 구체예에서, 환자의 혈액 AST, ALT 또는 LDH 수준 중 적어도 하나는 환자에게 ADC의 제1 용량의 투여와 제1 용량의 투여 후 14일 사이에 독성 수준에 도달하지 않는다. 예를 들어, 환자는 제1 용량, 및 예를 들어, 제1 용량이 투여된지 5, 10 또는 14일 내에, 후속하여 제2 용량, 제3 용량, 제4 용량 또는 더 많은 용량을 투여받을 수 있지만, 환자의 혈액 AST, ALT 또는 LDH 수준 중 적어도 하나는 환자에게 ADC의 제1 용량의 투여와 제1 용량의 투여 후 14일 사이에 독성 수준에 도달하지 않는다.

[0180] 특정 구체예에서, 환자의 혈액 AST, ALT 또는 LDH 수준 중 적어도 하나는 정상 수준 이상으로 상승하지 않거나, 정상 수준보다 1.5배 넘게 상승하지 않거나, 정상 수준보다 3배 넘게 상승하지 않거나, 정상 수준보다 5배 넘게 상승하지 않거나, 정상 수준보다 10배 넘게 상승하지 않는다.

[0181] 조혈 줄기 세포의 이식 전 컨디셔닝 절차의 경우, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 외인성 조혈 줄기 세포의 생착을 최적으로 촉진하는 시간에, 예를 들어, 외인성 조혈 줄기 세포 이식을 투여하기 약 1시간 내지 약 1주일(예를 들어, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일 또는 약 7일) 또는 그 이상 전에 환자에게 투여될 수 있다. 본원에 언급된 숫자를 포함하는 범위가 또한 고려되는 방법에 포함된다.

[0182] 상술된 투여 범위는 본원에 언급된 반감기를 갖는 항-HC ADC와 조합될 수 있다.

[0183] 본원에 개시된 방법을 사용하여, 당업자는 조혈 줄기 세포(예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45)에 의해 발현되는 항원 또는 T-세포(예를 들어, CD45)와 같은 성숙한 면역 세포에 의해 발현되는 항원에 결합할 수 있는 ADC, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 인간 환자에게 투여할 수 있다. 이러한 방식으로, 내인성 조혈 줄기 세포 집단은 조혈 줄기 세포 이식편의 생착을 촉진하기 위해 외인성 조혈 줄기 세포 이식편의 투여 전에 고갈될 수 있다. 항체는 본원에 기술되거나 당 분야에 공지된 세포독성 분자와 같은 독소에 공유적으로 컨쥬게이션될 수 있다. 예를 들어, 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합

단편(예를 들어, 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체) 또는 이의 항원-결합 단편)은 세포독소, 예를 들어, 슈도모나스 외독소 A, 데부가닌, 디프테리아 독소, 아마톡신, 예를 들어, γ-아마니틴, α-아마니틴, 사포린, 메이탄신, 메이탄시노이드, 오리스타틴, 안트라사이클린, 칼리키아미신, 이리노테칸, SN-38, 듀오카르마이신, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 이량체, 인돌리노벤조디아제핀, 인돌리노벤조디아제핀 이량체 또는 이의 변이체에 공유적으로 컨쥬게이션될 수 있다. 이러한 컨쥬게이션은 본원에 기술되거나 당 분야에 공지된 공유 결합-형성 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트는 후속하여 환자로의 외인성 조혈 줄기 세포(예를 들어, 자가, 동계 또는 동종이계 조혈 줄기 세포)의 이식 전에, 예를 들어, 정맥내 투여에 의해 환자에게 투여될 수 있다.

[0184] 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체), 이의 항원-결합 단편 또는 약물-항체 컨쥬게이트는 조혈 줄기 세포 이식 요법 전에 내인성 조혈 줄기 세포의 양을, 예를 들어, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95% 또는 그 이상만큼 감소시키기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 조혈 줄기 세포 수의 감소는 당 분야에 공지된 통상적인 기술, 예를 들어, 컨디셔닝 요법 동안 다양한 간격으로 환자로부터 채취된 혈액 샘플에서 특징적인 조혈 줄기 세포 표면 항원을 발현하는 세포의 FACS 분석에 의해 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 당업계의 의사는 컨디셔닝 요법 동안 다양한 시점에 환자로부터 혈액 샘플을 채취하고 FACS 분석을 수행함으로써 내인성 조혈 줄기 세포 감소의 정도를 결정하여 조혈 줄기 세포 마커 항원에 결합하는 항체를 사용하여 샘플에서 조혈 줄기 세포의 상대 농도를 밝힐 수 있다. 일부 구체예에 따르면, 조혈 줄기 세포의 농도가 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체), 이의 항원-결합 단편 또는 약물-항체 컨쥬게이트를 사용한 컨디셔닝 요법에 반응하여 최소값에 도달했을 때, 의사는 컨디셔닝 요법을 종료하고, 조혈 줄기 세포 이식 요법을 위해 환자를 준비시킬 수 있다.

[0185] 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체), 이의 항원-결합 단편 또는 약물-항체 컨쥬게이트는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제, 예를 들어, 점도-개질제를 함유하는 수용액으로 환자에게 투여될 수 있다. 수용액은 본원에 기술되거나 당 분야에 공지된 기술을 사용하여 멸균될 수 있다. 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 약물-항체 컨쥬게이트는 환자에게 조혈 줄기 세포 이식편을 투여하기 전에, 예를 들어, 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 9.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 9 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 8.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 8 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 7.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 7 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 6.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 6 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 5.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 4.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 3.5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 9 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 8 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 7 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 6 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 4 mg/kg 또는 약 1 mg/kg 내지 3 mg/kg의 투여량으로 환자에게 투여될 수 있다. 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 약물-항체 컨쥬게이트는 외인성 조혈 줄기 세포의 생착을 최적으로 촉진하는 시간에, 예를 들어, 외인성 조혈 줄기 세포 이식을 투여하기 약 1시간 내지 약 1주일(예를 들어, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일 또는 약 7일) 또는 그 이상 전에 환자에게 투여될 수 있다.

[0186] 면역억제 요법은 통상적으로, 유효량의 면역억제제의 투여를 포함한다. 면역 억제제 조성물은 좋은 의료 실무와 일치하는 방식으로 제형화되고 투여될 것이다. 이러한 맥락에서 고려할 인자는 개별 환자의 임상 상태, 이식 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케쥴링, 및 의사에게 알려진 다른 인자를 포함한다. 이러한 맥락에서 유효량은 이러한 고려사항에 의해 결정되는 것으로서, 이는 숙주에 의한 이식편의 거부를 야기시키는 면역 반응을 예방하는 데 필요한 최소량이다. 이러한 양은 바람직하게는, 숙주에 독성이 있거나 감염에 상당히 더 취약하게 만드는 양보다 적다. 본원의 개시에 필요한 면역 억제제의 양은 전처리되지 않은 이식된 이식편에 일반적으로 필요한 양보다 낮을 수 있고, 이식체 주변의 개별 환경 및 사용되는 면역 억제제의 타입에 따라 달라진다.

[0187] 그러나, 상기에서 주지된 바와 같이, 이러한 제안된 면역 억제제 양은 많은 치료 재량을 따른다. 적절한 용량을 선택하고 스케쥴링하는 중요한 인자는 얻어진 결과, 즉, 이식편 생존이다. 예를 들어, 비교적 고용량은 항체-매개 이식편 파괴에 기인할 수 있는 초급성 이식 거부의 치료를 위해 초기에 필요할 수 있거나, 이식 기능의 갑작스런 감소를 특징으로 하는 급성 거부의 치료를 위해 후기 단계에서 필요할 수 있다.

[0188] 면역 억제제는 비경구를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해, 및 원하는 경우에, 국소 면역억제 치료, 병소내

투여를 위해 투여된다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 또는 피하 투여를 포함한다. 또한, 면역 억제제는 특히 면역억제제의 양이 감소하는 펄스 주입에 의해, 또는 연속 주입에 의해 적합하게 투여된다.

[0189] 일부 구체예에서, 면역 억제제는 줄기 세포 이식 전에(즉, 이식-전) 투여된다. 일부 구체예에서, 면역 억제제는 줄기 세포 이식 후에(즉, 이식-후) 투여된다. 일부 구체예에서, 면역 억제제는 환자가 이식체를 수용함과 실질적으로 동시에 투여된다.

[0190] 컨디셔닝 요법을 끝낸 후, 환자는, 예를 들어, 컨디셔닝 요법을 수행한 동일한 의사 또는 다른 의사로부터 외인성 조혈 줄기 세포의 주입(예를 들어, 정맥내 주입)을 받을 수 있다. 의사는, 예를 들어, 1×10^3 내지 1×10^9 개 조혈 줄기 세포/kg의 투여량으로, 자가, 동계 또는 동종이계 조혈 줄기 세포의 주입을 환자에게 투여할 수 있다. 의사는 이식의 투여 후, 예를 들어, 환자로부터 혈액 샘플을 채취하고 조혈 줄기 세포 또는 조혈 계통 세포(예를 들어, 거핵구, 혈전구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수아세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 미세아교세포, 과립구, 단핵구, 파골 세포, 항원-제시 세포, 대식 세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, T-림프구, 또는 B-림프구)의 농도 증가를 결정함으로써 조혈 줄기 세포 이식의 생착을 모니터링할 수 있다. 이러한 분석은, 예를 들어, 조혈 줄기 세포 이식 요법 후 1시간 내지 6개월 이상(예를 들어, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 9주, 약 10주, 약 11주, 약 12주, 약 13주, 약 14주, 약 15주, 약 16주, 약 17주, 약 18주, 약 19주, 약 20주, 약 21주, 약 22주, 약 23주, 약 24주, 또는 그 이상) 후에 수행될 수 있다. 이식 요법 이전에 상응하는 세포 유형의 농도에 비해 이식 요법 후에 조혈 줄기 세포 또는 조혈 계통의 세포의 농도가 증가했다는 발견(예를 들어, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100%, 약 200%, 약 500% 또는 그 이상만큼)은 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체), 이의 항원-결합 단편 또는 약물-항체 컨쥬게이트를 사용한 치료가 이식된 조혈 줄기 세포 이식편의 생착을 성공적으로 촉진시켰다는 하나의 표시를 제공한다.

[0191] 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체), 이의 항원-결합 단편 또는 ADC의 투여로 인한 조혈 줄기 세포 이식의 생착은 다양한 경험적 측정으로 나타날 수 있다. 예를 들어, 이식된 조혈 줄기 세포의 생착은 조혈 줄기 세포(예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45)에 의해 발현되는 항원 또는 성숙한 면역세포, 예를 들어, T-세포(예를 들어, CD2, CD5, CD137 또는 CD252)에 의해 발현되는 항원에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 및 조혈 줄기 세포 이식의 후속 투여 후 환자의 골수 내에 존재하는 경쟁적 재증식 단위CRU)의 양을 평가함으로써 평가될 수 있다. 추가적으로, 공여자 조혈 줄기 세포가 형질감염된 벡터 내에 형광, 발색 또는 발광 생성물을 산출하는 화학적 반응을 촉매화하는 효소와 같은 리포터 유전자를 도입하고 후속하여 골수와 같은 조혈 줄기 세포가 귀착한 조직에서 상응하는 신호를 모니터링함으로써 조혈 줄기 세포 이식의 생착을 관찰할 수 있다. 또한, 예를 들어, 당 분야에 공지된 형광 활성화 세포 분류(FACS) 분석 방법에 의해 측정된 바와 같이, 조혈 줄기 및 전구 세포의 양 및 생존의 평가에 의해 조혈 줄기 세포 생착을 관찰할 수 있다. 생착은 또한 이식후 기간 동안 말초 혈액에서 백혈구 수를 측정함으로써, 및/또는 골수 흡인물 샘플에서 공여자 세포에 의한 골수 세포의 회복을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0192] **항-HC 항체**

[0193] 본 개시는 부분적으로, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117), 또는 CD45와 같은, 조혈 세포에 의해 발현된 항원에 결합할 수 있는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편이 (i) CD117+(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45+ 조혈 세포에 의해 특징되는 암 및 자가면역 질환을 치료하고; (ii) 이식 치료를 필요로 하는 환자에서 이식된 조혈 줄기 세포의 생착을 촉진시키기 위해 치료제로서 단독으로 또는 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)로서 사용될 수 있다는 발견을 기초로 한 것이다. 이러한 치료 활성은 예를 들어, 조혈 세포(예를 들어, 조혈 줄기 세포), 백혈구, 또는 면역 세포, 예를 들어, 성숙 면역 세포(예를 들어, T 세포)), 예를 들어, 암 세포, 자가면역 세포, 또는 조혈 줄기 세포에 의해 발현된 항원(예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45)에 결합하는, 항-조혈 세포 (HC)-항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체) 또는 이의 항원-결합 단편을 결합시키고, 후속하여 세포 사멸을 유도함으로써 야기될 수 있다. 내인성 조혈 줄기 세포의 고갈은 이식된 조혈 줄기 세포가 귀착할 수 있는 니치를 제공하고, 후속하여, 생산성 조혈을 형성할 수 있다. 이러한 방식으로, 이식된 조혈 줄기 세포는 본원에 기술된 줄기 세포 장애로 고통 받는 인간 환자와 같은 환자에 성공적으로 생착될 수 있다.

[0194] 본원에 기술된 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-45 항체)는 전장 항체, 이중특이성 항체, 이중 가

변 도메인 항체, 다중쇄 또는 단쇄 항체, 및/또는 인간 CD117 또는 CD45에 특이적으로 결합하는 결합 단편(Fab, Fab', (Fab')2, Fv를 포함하지만, 이로 제한되지 않음), scFv(단쇄 Fv), 수로바디(surrobody)(대리 경쇄 작제물을 포함함), 단일 도메인 항체, 카멜화된 항체 등의 형태일 수 있다. 이러한 것은 또한, 예를 들어, IgA(예를 들어, IgA1 또는 IgA2), IgD, IgE, IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4), 또는 IgM을 포함하는 임의의 아이소형일 수 있거나, 이로부터 유래될 수 있다. 일부 구체예에서, 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)는 IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4)이다.

[0195] 본원에 기술된 방법과 함께 사용하기 위한 항체는 상술된 항체의 변이체, 예를 들어, Fc 도메인을 함유하거나 결여된 항체 단편뿐만 아니라 본원에 기술된 비-인간 항체의 인간화된 변이체 및 본원에 기술된 항체 또는 항체 단편의 CDR 또는 이의 균등 영역 중 하나 이상, 또는 모두를 함유한 항체-유사 단백질 스캐폴드(예를 들어, ^{10}Fn3 도메인)를 포함한다. 상기 항체의 예시적인 항원-결합 단편은 특히, 이중-가변 면역글로불린 도메인, 단일쇄 Fv 분자(scFv), 이중체, 삼중체, 나노바디, 항체-유사 단백질 스캐폴드, Fv 단편, Fab 단편, $F(ab')_2$ 분자, 및 탠덤 디-scFv를 포함한다.

[0196] 특정 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 컨쥬게이트의 일부로서 사용될 때 특히 유리한 특정의 해리 속도를 갖는다. 예를 들어, 항-CD117 항체는 특정 구체예에서, 생물층 간섭계(BLI)에 의해 측정한 경우 1×10^{-2} 내지 1×10^{-3}, 1×10^{-3} 내지 1×10^{-4}, 1×10^{-5} 내지 1×10^{-6}, 1×10^{-6} 내지 1×10^{-7} 또는 1×10^{-7} 내지 1×10^{-8}의 인간 CD117 및/또는 레서스 CD117에 대한 해리 속도 상수(Koff)를 갖는다. 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 생물층 간섭계(BLI) 검정에 의해 측정한 경우 약 100 nM 이하, 약 90 nM 이하, 약 80 nM 이하, 약 70 nM 이하, 약 60 nM 이하, 약 50 nM 이하, 약 40 nM 이하, 약 30 nM 이하, 약 20 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 8 nM 이하, 약 6 nM 이하, 약 4 nM 이하, 약 2 nM 이하, 약 1 nM 이하의 KD로 CD117(예를 들어, 인간 CD117 및/또는 레서스 CD117)에 결합한다.

[0197] 일 구체예에서, 하나 이상의 방사성 표지된 아미노산을 포함하는 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)가 제공된다. 방사성 표지된 항체는 진단 및 치료 목적 둘 모두에 사용될 수 있다(방사성 표지된 분자에의 컨쥬게이션은 또 다른 가능한 특징이다). 폴리펩티드에 대한 표지의 비제한적 예는 3H, 14C, 15N, 35S, 90Y, 99Tc 및 125I, 131I 및 186Re을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 방사성 표지된 아미노산 및 관련 펩티드 유도체를 제조하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌 [Junghans et al., in Cancer Chemotherapy and Biotherapy 655-686 (2d edition, Chafner and Longo, eds., Lippincott Raven (1996))] 및 미국 특허 번호 제 4,681,581호, 미국 특허 번호 제 4,735,210호, 미국 특허 번호 제 5,101,827호, 미국 특허 번호 제 5,102,990호 (U.S. RE35,500), 미국 특허 번호 제 5,648,471호 및 미국 특허 번호 제 5,697,902호 참조). 예를 들어, 방사성 동위원소는 클로라민 T 방법에 의해 컨쥬게이트될 수 있다.

[0198] 본원에 기술된, 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 또는 항-CD45 항체), 이의 결합 단편, 또는 컨쥬게이트는 또한, 당해 분야에 공지된 바와 같이, 반감기를 증가시키거나, ADCC를 증가시키거나 감소시키는 것과 같은, 항체 및/또는 단편의 성질을 변경시키는 개질 및/또는 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0199] 일 구체예에서, 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체, 또는 항-CD45 항체), 또는 이의 항원-결합 단편은 변형된 Fc 영역을 포함하고, 여기서 상기 변형된 Fc 영역은 야생형 Fc 영역에 비해 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하여, 상기 분자는 Fc감마R(Fcγ R)에의 결합에 대한 변경된 친화성을 갖는다. Fc 영역 내의 특정 아미노산 위치는 결정학 연구를 통해 Fcγ R과 직접 접촉하는 것으로 알려져 있다. 구체적으로, 아미노산 234-239(힌지 영역), 아미노산 265-269(B/C 루프), 아미노산 297-299(C'/E 루프), 및 아미노산 327-332(F/G) 루프. (문헌 [Sondermann et al., 2000 Nature, 406: 267-273] 참조). 일부 구체예에서, 본원에 기술된 항체는 구조적 및 결정학적 분석을 기초로 하여 Fcγ R과 직접 접촉하는 적어도 하나의 잔기의 변형을 포함하는 변이 Fc 영역을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체, 또는 항-CD45 항체)(또는 이의 단편)은 본원에 참조로 명백히 포함된 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, NH1, MD (1991)]에서와 같이 EU 인덱스에 따라 아미노산 265에서 아미노산 치환을 포함한다. "카바트에서와 같은 EU 인덱스"는 인간 IgG1 EU 항체의 넘버링을 지칭한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 D265A 돌연변이를 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 D265C 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 항체(또는 이의 단편)의 Fc 영역은 카바트에서와 같이 EU 인덱스에 따라 아미노산 234에서 아미노산 치환을 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 L234A 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 항-HC 항체의 Fc 영역(예를 들어, 항-CD117 항체, 또는 항-CD45 항체)(또는 이의 단편)은 카바트에서와 같이 EU 인덱스에 따른 아미노산 235에서

아미노산 치환을 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 L235A 돌연변이를 포함한다.

[0200] 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 L234A 및 L235A 돌연변이(본원에서 또한 "L234A.L235A" 또는 "LALA"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 L234A 및 L235A 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 추가 구체예에서, Fc 영역은 D265C, L234A 및 L235A 돌연변이(본원에서 "D265C.L234A.L235A"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 D265C, L234A 및 L235A 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 추가 구체예에서, Fc 영역은 D265C, L234A, L235A 및 H435A 돌연변이(본원에서 "D265C.L234A.L235A.H435A"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 D265C, L234A, L235A 및 H435A 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 추가 구체예에서, Fc 영역은 D265C 및 H435A 돌연변이(본원에서 "D265C.H435A"로도 지칭됨)를 포함한다. 다른 추가 구체예에서, Fc 영역은 D265A, S239C, L234A 및 L235A 돌연변이(본원에서 "D265A.S239C.L234A.L235A"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 D265A, S239C, L234A 및 L235A 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 D265C, N297G 및 H435A 돌연변이(본원에서"D265C.N297G.H435A"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 D265C, N297Q 및 H435A 돌연변이(본원에서 "D265C.N297Q.H435A"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 E233P, L234V, L235A 및 delG236(236의 결실) 돌연변이(본원에서 "E233P.L234V.L235A.delG236" 또는 "EPLVLAdelG"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 E233P, L234V, L235A 및 delG236(236의 결실) 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 E233P, L234V, L235A, delG236(236의 결실) 및 H435A 돌연변이(본원에서 "E233P.L234V.L235A.delG236.H435A" 또는 "EPLVLAdelG.H435A"로도 지칭됨)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 E233P, L234V, L235A, delG236(236의 결실) 및 H435A 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 L234A, L235A, S239C 및 D265A 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 L234A, L235A, S239C 및 D265A 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 H435A, L234A, L235A 및 D265C 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 H435A, L234A, L235A 및 D265C 돌연변이를 포함하고, 여기서 Fc 영역은 P329G 돌연변이를 포함하지 않는다.

[0201] 일부 구체예에서, 항체는 항체가 시험관내 이펙터 기능 검정에서 이펙터 기능을 감소시키도록 변형된 Fc 영역을 갖는데, FcR에 대해 비변형된 항체를 포함하는 동일한 항체의 결합에 비해 Fc 수용체(Fc R)에 대한 결합이 감소된다. 일부 구체예에서, 항체는 시험관내 이펙터 기능 검정에서 이펙터 기능을 감소시키도록 변형된 Fc 영역을 갖는데, Fc 감마 수용체(FcɣR)에 대해 비변형된 항체를 포함하는 동일한 항체의 결합에 비해 FcɣR에 대한 결합이 감소된다. 일부 구체예에서, FcɣR은 FcɣR1이다. 일부 구체예에서, FcɣR은 FcɣR2A이다. 일부 구체예에서, FcɣR은 FcɣR2B이다. 다른 구체예에서, FcɣR은 FcɣR2C이다. 일부 구체예에서, FcɣR은 FcɣR3A이다. 일부 구체예에서, FcɣR은 FcɣR3B이다. 다른 구체예에서, 결합 감소는 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 FcɣR에 대한 결합 대비 FcɣR에 대한 항체 결합에서 적어도 70% 감소, 적어도 80% 감소, 적어도 90% 감소, 적어도 95% 감소, 적어도 98% 감소, 적어도 99% 감소 또는 100% 감소이다. 다른 구체예에서, 결합 감소는 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 FcɣR에 대한 결합 대비 FcɣR에 대한 항체 결합에서 적어도 70% 내지 100% 감소, 적어도 80% 내지 100% 감소, 적어도 90% 내지 100% 감소, 적어도 95 내지 100% 감소, 또는 적어도 98% 내지 100% 감소이다.

[0202] 일부 구체예에서, 항체는 항체가 시험관내 사이토킨 방출 검정에서 사이토킨 방출을 감소시키도록 변형된 Fc 영역을 갖는데, 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 사이토킨 방출에 비해 사이토킨 방출이 적어도 50% 감소된다. 일부 구체예에서, 사이토킨 방출 감소는, 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 사이토킨 방출 대비 사이토킨 방출에서 적어도 70% 감소, 적어도 80% 감소, 적어도 90% 감소, 적어도 95% 감소, 적어도 98% 감소, 적어도 99% 감소 또는 100% 감소이다. 일부 구체예에서, 사이토킨 방출의 감소는, 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 사이토킨 방출 대비 사이토킨 방출에서 적어도 70% 내지 100% 감소, 적어도 80% 내지 100% 감소, 적어도 90% 내지 100% 감소, 적어도 95% 내지 100% 감소이다. 특정 구체예에서, 사이토킨 방출은 면역 세포에 의한 것이다.

[0203] 일부 구체예에서, 항체는 항체가 시험관내 비만 세포 탈과립화 검정에서 비만 세포 탈과립화를 감소시키도록 변형된 Fc 영역을 갖는데, 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 비만 세포 탈과립화 대비 비만 세포 탈과립화가 적어도 50% 감소된다. 일부 구체예에서, 비만 세포 탈과립화 감소는, 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 비만 세포 탈과립화 대비 비만 세포 탈과립화에서 적어도 70% 감소, 적어도 80% 감소, 적어도 90% 감

소, 적어도 95% 감소, 적어도 98% 감소, 적어도 99% 감소 또는 100% 감소이다. 일부 구체예에서, 비만 세포 탈과립화의 감소는, 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 비만 세포 탈과립화 대비 비만 세포 탈과립화에서 적어도 70% 내지 100% 감소, 적어도 80% 내지 100% 감소, 적어도 90% 내지 100% 감소 또는 적어도 95% 내지 100% 감소이다.

[0204] 일부 구체예에서, 항체는 항체가 시험관내 항체 의존적 세포 식세포작용(ADCP) 검정에서 항체 의존적 세포 식세포작용을 감소 또는 예방하도록 변형된 Fc 영역을 갖는데, ADCP는 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 ADCP 대비 적어도 50% 감소된다. 일부 구체예에서, ADCP 감소는, 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 시토카인 방출 대비 시토카인 방출에서 적어도 70% 감소, 적어도 80% 감소, 적어도 90% 감소, 적어도 95% 감소, 적어도 98% 감소, 적어도 99% 감소 또는 100% 감소이다.

[0205] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체, 또는 항-CD45 항체)는 하기 변형 또는 변형의 조합 중 하나를 포함하는 Fc 영역을 포함한다: D265A, D265C, D265C / H435A, D265C / LALA, D265C / LALA / H435A, D265A / S239C / L234A / L235A / H435A, D265A / S239C / L234A / L235A, D265C / N297G, D265C / N297G / H435A, D265C (EPLVLAdelG*), D265C (EPLVLAdelG) / H435A, D265C / N297Q / H435A, D265C / N297Q, EPLVLAdelG / H435A, EPLVLAdelG / D265C, EPLVLAdelG / D265A, N297A, N297G, 또는 N297Q.

[0206] 변형된 Fc 영역과 Fc 감마 수용체 간의 결합 또는 친화성은 당해 분야에 공지된 다양한 기술 예를 들어, 비제한적으로, 평형 방법(예를 들어, 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA); KinExA, Rathanaswami et al. Analytical Biochemistry, Vol. 373:52-60, 2008; 또는 방사면역검정(RIA)), 또는 표면 플라스몬 공명 검정 또는 동력학-기반 검정의 다른 메커니즘(예를 들어, BIACORE.RTM 분석 또는 Octet.RTM 분석(forteBIO)), 및 기타 방법, 예를 들어, 간접 결합 검정, 경쟁 결합 검정 형광 공명 에너지 전달(FRET), 겔 전기영동 및 크로마토그래피(예를 들어, 겔 여과)를 이용하여 결정될 수 있다. 이러한 및 다른 방법은 시험되는 성분들 중 하나 이상에 표지를 사용할 수 있고/거나 비제한적으로 발색, 형광, 발광 또는 동위원소 표지를 포함하는 다양한 검출 방법을 이용할 수 있다. 결합 친화성 및 동력학의 상세한 설명은 항체-면역원 상호작용에 초점을 맞추는, 문헌[Paul, W. E., ed., Fundamental Immunology, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)]에서 찾아볼 수 있다. 경쟁적 결합 검정의 일 예는 증가량의 비표지된 항원의 존재하에서 관심 항체와 함께 표지된 항원의 인큐베이션, 및 표지된 항원에 결합된 항체의 검출을 포함하는 방사면역검정이다. 특정 항원에 대한 관심 항체의 친화성 및 결합 해체-속도는 스캐차드 플롯 분석에 의해 데이터로부터 결정될 수 있다. 제2 항체와의 경쟁은 또한 방사면역검정을 이용하여 결정될 수 있다. 이러한 경우에, 항원은 증가량의 비표지된 제2 항체의 존재 하에서 표지된 화합물에 컨쥬게이트된 관심 항체와 함께 인큐베이션된다.

[0207] 일 구체예에서, 본원에 기술된 Fc 변형을 갖는 항체(예를 들어, D265C, L234A, L235A, 및/또는 H435A)는 비변형된 Fc 영역을 포함하는 동일한 항체의 Fc 감마 수용체에의 결합에 비해 Fc 감마 수용체에의 결합에서 적어도 70% 감소, 적어도 80% 감소, 적어도 90% 감소, 적어도 95% 감소, 적어도 98% 감소, 적어도 99% 감소, 또는 100% 감소를 갖는다 (예를 들어, 생물층 간섭계(BLI)에 의해 평가됨).

[0208] 어떠한 이론에 얽매이지 않기를 바라면서, Fc 감마 수용체와의 Fc 영역 결합 상호작용은 비제한적으로 항체 의존적 세포-매개 세포독성(ADCC) 및 보체 의존성 세포독성(CDC)을 포함하는 다양한 이펙터 기능 및 다운스트림 신호전달 이벤트에 필수적인 것으로 여겨진다. 따라서, 특정 양태에서, 변형된 Fc 영역을 포함하는(예를 들어, L234A, L235A 및/또는 D265C 돌연변이를 포함하는) 항체는 실질적으로 감소되거나 폐지된 이펙터 기능을 갖는다. 이펙터 기능은 예를 들어, 관심 항체에 대한 반응으로 세포 반응(예를 들어, 비만 세포 탈과립 또는 사이토킨 방출)을 측정함으로써 당해 분야에 공지된 다양한 방법을 사용하여 검정될 수 있다. 예를 들어, 당해 분야의 표준 방법을 사용하여, Fc-변형된 항체는 시험관내 비만 세포 탈과립을 촉발하는 이들의 능력 또는 예를 들어, 인간 말초혈 단핵 세포에 의한 사이토킨 방출을 촉발하는 이들의 능력에 대해 검정될 수 있다.

[0209] 본 개시의 항체는 L235A, L235A 및 D265C (EU 인덱스)를 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 본 발명의 항체는 예를 들어, 문헌[(Dall'Acqua et al. (2006) J Biol Chem 281: 23514-24), (Zalevsky et al. (2010) Nat Biotechnol 28: 157-9), (Hinton et al. (2004) J Biol Chem 279: 6213-6), (Hinton et al. (2006) J Immunol 176: 346-56), (Shields et al. (2001) J Biol Chem 276: 6591-604), (Petkova et al. (2006) Int Immunol 18: 1759-69), (Datta-Mannan et al. (2007) Drug Metab Dispos 35: 86-94), (Vaccaro et al. (2005) Nat Biotechnol 23: 1283-8), (Yeung et al. (2010) Cancer Res 70: 3269-77) and (Kim et al. (1999) Eur J Immunol 29: 2819-25)]에 기술된 것과 같은 추가적인 Fc 돌연변이를 도입함으로써 항체 반감기를 추가로 조절하기 위해 추가로 조작될 수 있고, 위치 250, 252, 253, 254, 256, 257, 307, 376, 380, 428, 434 및 435를 포함

할 수 있다. 단독으로 또는 조합하여 이루어질 수 있는 예시적인 돌연변이는 T250Q, M252Y, I253A, S254T, T256E, P257I, T307A, D376V, E380A, M428L, H433K, N434S, N434A, N434H, N434F, H435A 및 H435R 돌연변이이다.

[0210] 이에 따라, 일 구체예에서, Fc 영역은 (예를 들어, 비변형된 Fc 영역을 갖는 항체에 비해) 반감기를 감소시키는 돌연변이를 포함한다. 짧은 반감기를 갖는 항체는 항체가 단기 치료제로서 기능할 것으로 예상되는 특정 경우에, 예를 들어, 항체가 투여되고 이후에 HSC가 투여되는 본원에 기술된 컨디셔닝 단계에서 유리할 수 있다. 이상적으로, 항체는 HSC의 전달 전에 실질적으로 제거될 것이며, 이는 또한, 일반적으로, 타겟 항원(예를 들어, CD117 (예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45)을 발현시키지만, 내인성 줄기 세포와는 달리 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)의 타겟은 아니다. 일 구체예에서, Fc 영역은 위치 435(카바트에 따른 EU 인덱스)에서 돌연변이를 포함한다. 일 구체예에서, 돌연변이는 H435A 돌연변이이다.

[0211] 일 구체예에서, 본원에 기술된 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)는 24시간 이하, 22시간 이하, 20시간 이하, 18시간 이하, 16시간 이하, 14시간 이하, 13시간 이하, 12시간 이하, 11시간 이하, 10시간 이하, 9시간 이하, 8시간 이하, 7시간 이하, 6시간 이하 또는 5시간 이하의 반감기를 갖는다.

[0212] 일 구체예에서, 본원에 기술된 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)는 (예를 들어 인간에서) 5시간 내지 7시간; 5시간 내지 9시간; 15시간 내지 11시간; 5시간 내지 13시간; 5시간 내지 15시간; 5시간 내지 20시간; 5시간 내지 24시간; 7시간 내지 24시간; 9시간 내지 24시간, 11시간 내지 24시간; 12시간 내지 22시간; 10시간 내지 20시간; 8시간 내지 18시간; 또는 14시간 내지 24시간의 반감기를 갖는다.

[0213] 일부 양태에서, Fc 영역은 감소된 반감기를 부여하고 항체의 이펙터 기능을 크게 감소시키거나 완전히 없애는 2개 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 반감기의 감소를 초래하는 돌연변이 및 FcγR과 직접 접촉할 수 있는 적어도 하나의 잔기의 돌연변이를 포함한다(예를 들어, 구조적 및 결정학적 분석에 기초함). 일 구체예에서, Fc 영역은 H435A 돌연변이, L234A 돌연변이 및 L235A 돌연변이를 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 H435A 돌연변이 및 D265C 돌연변이를 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 H435A 돌연변이, L234A 돌연변이, L235A 돌연변이 및 D265C 돌연변이를 포함한다.

[0214] 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 도메인에서 시스테인 잔기를 통해 세포독소(예를 들어, 아마톡신)에 컨쥬게이트된다.

[0215] 이러한 양태의 일부 구체예에서, 시스테인 잔기는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 도메인에서 자연발생한다. 예를 들어, Fc 도메인은 IgG Fc 도메인, 예를 들어, 인간 IgG1 Fc 도메인일 수 있으며, 시스테인 잔기는 Cys261, Csy321, Cys367, 및 Cys425로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0216] 일부 구체예에서, 시스테인 잔기는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 Fc 도메인에서 돌연변이를 통해 도입된다. 예를 들어, 시스테인 잔기는 Cys118, Cys239 및 Cys265로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 일 구체예에서, 항-HC 항체의 Fc 영역(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체), 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트에서와 같이 EU 인덱스에 따른 아미노산 265에서 아미노산 치환을 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 D265C 돌연변이를 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 D265C 및 H435A 돌연변이를 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 D265C, L234A 및 L235A 돌연변이를 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 D265C, L234A, L235A 및 H435A 돌연변이를 포함한다. 일 구체예에서, 항-HC 항체의 Fc 영역(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체), 또는 이의 항원-결합 단편은 카바트에서와 같이 EU 인덱스에 따른 아미노산 239에서 아미노산 치환을 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 S239C 돌연변이를 포함한다. 일 구체예에서, Fc 영역은 L234A 돌연변이, L235A 돌연변이, S239C 돌연변이 및 D265A 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 S239C 및 H435A 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 L234A 돌연변이, L235A 돌연변이 및 S239C 돌연변이를 포함한다. 추가의 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 H435A 돌연변이, L234A 돌연변이, L235A 돌연변이 및 S239C 돌연변이를 포함한다. 추가의 또 다른 구체예에서, Fc 영역은 H435A 돌연변이, L234A 돌연변이, L235A 돌연변이, S239C 돌연변이 및 D265A 돌연변이를 포함한다.

[0217] 특히, Fc 아미노산 위치는 달리 명시하지 않는 한 EU 넘버링 인덱스를 참조로 한 것이다.

[0218] 본원에 기술된 변이 Fc 도메인은 이들을 구성하는 아미노산 변형에 따라 정의된다. Fc 영역과 관련하여 본원에서 논의된 모든 아미노산 치환에 있어서, 넘버링은 항상 EU 인덱스를 따른다. 따라서, 예를 들어, D265C는 모 Fc 도메인에 비해 EU 위치 265에서 아스파르트 산(D)이 시스테인(C)으로 치환된 Fc 변이체이다. 마찬가지로, 예를 들어, D265C/L234A/L235A는 모 Fc 도메인에 비해 EU 위치 265(D가 C로), 234(L이 A로) 및 235(L이 A로)에서

치환된 변이 Fc 변이체를 정의한다. 변이체는 또한 변이된 EU 아미노산 위치에서 이의 최종 아미노산 조성에 따라 설계될 수 있다. 예를 들어, L234A/L235A 돌연변이체는 LALA로 지칭될 수 있다. 치환이 제공되는 순서는 임의적임에 주의한다. 특히, Fc 아미노산 위치는 달리 명시하지 않는 한 EU 넘버링 인덱스를 참조한 것이다.

[0219] 일부 구체예에서, 본원의 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체는 하기 변형 또는 변형들의 조합 중 하나를 포함하는 Fc 영역을 포함한다: D265A, D265C, D265C / H435A, D265C / LALA, D265C / LALA / H435A, D265C / N297G, D265C / N297G / H435A, D265C (IgG2*), D265C (IgG2) / H435A, D265C / N297Q / H435A, D265C / N297Q, EPLVLAdelG / H435A, N297A, N297G, 또는 N297Q.

[0220] 본원에 개시된 항체 및 이의 결합 단편은 하기에 보다 상세히 기재된 바와 같이 컨쥬게이트에 사용될 수 있다.

[0221] 항체는 예를 들어, 미국특허 제4,816,567호에 기술된 바와 같은 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 생성될 수 있다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체를 인코딩하는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열(예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 인코딩할 수 있다. 추가 구체예에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 추가의 구체예에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 이러한 일 구체예에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다(예를 들어, 이러한 것으로 변형되었다). 일 구체예에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들어, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프계 세포(예를 들어, Y0, NS0, Sp20 세포)이다. 일 구체예에서, 항-CLL-1 항체를 제조하는 방법으로서, 항체의 발현에 적합한 조건 하에서, 상기에 제공된 바와 같은 항체를 인코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하고, 임의적으로, 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0222] 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체의 재조합 생산을 위해, 예를 들어, 상술된 바와 같은 항체를 인코딩하는 핵산은 단리되고 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위한 하나 이상의 벡터에 삽입된다. 이러한 핵산은 통상적인 절차를 이용하여(예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용함으로써) 용이하게 단리되고 시퀀싱될 수 있다.

[0223] 항체-인코딩 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 본원에 기술된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 항체는 특히, 글리코실화 및 Fc 이펙터 기능이 요구되지 않을 경우, 박테리아에서 생성될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현에 있어서는, 예를 들어, 미국특허 제5,648,237호, 제5,789,199호 및 제5,840,523호가 참조된다(또한, 대장균에서 항체 단편의 발현을 기술하는, 문헌 [Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 245-254] 참조). 발현 후, 항체는 가용성 분획에서 박테리아 세포 페이스트로부터 단리되고, 추가로 정제될 수 있다.

[0224] 척추동물 세포가 또한, 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 현탁액에서 성장하도록 구성된 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40에 의해 변형된 원숭이 신장 CV1 계열(COS-7); 인간 배아 신장 계열(예를 들어, 문헌 [Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)]에 기술된 바와 같은 293 또는 293 세포들); 새끼 햄스터 신장 세포(BHK); 마우스 세르톨리 세포(예를 들어, 문헌 [Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)]에 기술된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카 그린 원숭이 신장 세포(VERO-76); 인간 경부 암종 세포(HELA); 개 신장 세포(MDCK; 버팔로 래트 간 세포(BRL 3A); 인간 폐 세포(W138); 인간 간 세포(Hep G2); 마우스 유선 종양(MMT 060562); 예를 들어, 문헌[Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)]에 기술된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR-CHO 세포를 포함하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포(Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주, 예를 들어, Y0, NS0 및 Sp2/0를 포함한다. 항체 생성에 적합한 특정의 포유동물 숙주 세포주의 검토에 있어서, 예를 들어, 문헌[Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255-268 (2003)]이 참조된다. 일 구체예에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들어, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프계 세포(예를 들어, Y0, NS0, Sp20 세포)이다.

[0225] 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 개시된 SEQ ID No.(표 3)와 적어도 95%, 96%, 97% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 가변 영역을 포함한다. 대안적으로, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편

은 본원에 개시된 SEQ ID No(표 3)와 적어도 95%, 96%, 97% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 본원에 기술된 가변 영역의 프레임워크 영역을 갖는 본원에 개시된 SEQ ID No를 포함하는 CDR을 포함한다.

[0226] 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 개시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 개시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 개시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 중쇄 불변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0227] 일 구체예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 개시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 다른 구체예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 개시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 항-CD45 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 개시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 중쇄 불변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0228] 항-CD117 항체 및 항-CD45 실시예의 예는 본원에 추가로 기술된다.

[0229] *항-CD117 항체*

[0230] GNNK+ CD117에 결합할 수 있는 것을 포함하는, 인간 CD117(또한 c-Kit로서 지칭됨, mRNA NCBI 참조 서열: NM_000222.2, 단백질 NCBI 참조 서열: NP_000213.1)에 결합할 수 있는 항체 및 항원-결합 단편은 조혈 줄기 세포 이식 치료법을 위해 환자를 컨디셔닝시키기 위해 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있다. 집단의 상당한 백분율에서 CD117의 코딩 영역 또는 세포외 도메인에 영향을 미치는 다형성은 비-종양 적응증에서 현재 잘 알려져 있지 않다. 확인된 CD117의 적어도 4개의 아이소형이 존재하며, 추가적인 아이소형의 가능성은 종양 세포에서 발현될 가능성이 있다. CD117 아이소형 중 2개는 단백질의 세포내 도메인에 위치되며, 2개는 외부 막근접 영역에 존재한다. 2개의 세포외 아이소형, 즉 GNNK+ 및 GNNK-는 4개의 아미노산 서열의 존재(GNNK+) 또는 부재(GNNK-)가 상이하다. 이러한 아이소형은 리간드(SCF)에 대해 동일한 친화성을 갖는 것으로 보고되었지만, GNNK- 아이소형에 대한 리간드 결합은 내재화 및 분해를 증가시키는 것으로 보고되었다. GNNK+ 아이소형은, 이러한 아이소형에 대해 생성된 항체가 GNNK+ 및 GNNK- 단백질을 포함할 것이기 때문에, CD117에 결합할 수 있는 항체를 생성시키기 위해 면역원으로서 사용될 수 있다. 인간 CD117 아이소형 1 및 2의 아미노산 서열은 각각 SEQ ID No: 145 및 146에 기술되어 있다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 항-인간 CD117(hCD117) 항체는 인간 CD117의 아이소형 1 및 아이소형 2 둘 모두에 결합할 수 있다.

[0231] 항-CD117 항체의 예는 US 2019/0153114 A1호 및 US 2019/0144558 A1호에 기술되어 있으며, 이러한 두 출원 모두의 내용은 전문이 본원에 참고로 명확하게 포함된다.

[0232] 예를 들어, 항-CD117 항체 Ab54, Ab55, Ab56, Ab57, Ab58, Ab61, Ab66, Ab67, Ab68, 및 Ab69의 다양한 결합 영역에 대한 아미노산 서열은 표 3에 기술되어 있다. 본 개시에는 표 3에 기술된 CDR을 포함하는 인간 항-CD117 항체뿐만 아니라 표 3에 기술된 가변 영역을 포함하는 인간 항-CD117 항체가 포함되어 있다.

[0233] 일 구체예에서, 본 개시는 항체 55에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 항체 55(즉, Ab55)의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 19에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 55의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 21(VH CDR1); SEQ ID NO: 22(VH CDR2), 및 SEQ ID NO: 23(VH CDR3)에 기술되어 있다. 항체 55의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 20에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 55의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 24(VL CDR1); SEQ ID NO: 25(VL CDR2), 및 SEQ ID NO: 26(VL CDR3)에 기술되어 있다. 항체 55의 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 122에 기술되어 있다. 항체 55의 경쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 121에 기술되어 있다. 이에 따라, 특정 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID No: 21, 22, 및 23에 기술된 가변 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3), 및 SEQ ID No: 24, 25, 및 26에 기술된 경쇄 가변 영역 CDR 세트를 포함한다. 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 20에 기술된 아미노산 잔기를 포함하는 가변 경쇄, 및 SEQ ID NO: 19에 기술된 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0234] 일 구체예에서, 본 개시는 항체 54에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 항체 54(즉, Ab54)의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 29(표 3 참조)에 기술되어 있다. 항체 54의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 31(VH CDR1); SEQ ID NO: 32(VH CDR2), 및 SEQ ID NO: 33(VH CDR3)에 기술되어 있다. 항체 54의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서

열은 SEQ ID NO: 30(표 3 참조)에 기술되어 있다. 항체 54의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 34(VL CDR1); SEQ ID NO: 35(VL CDR2), 및 SEQ ID NO: 36(VL CDR3)에 기술되어 있다. 항체 54의 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 122에 기술되어 있다. 항체 54의 경쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 121에 기술되어 있다. 이에 따라, 특정 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID No: 31, 32, 및 33에 기술된 가변 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3), 및 SEQ ID No: 34, 35, 및 36에 기술된 경쇄 가변 영역 CDR 세트를 포함한다. 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 30에 기술된 아미노산 잔기를 포함하는 가변 경쇄, 및 SEQ ID NO: 29에 기술된 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0235] 일 구체예에서, 본 개시는 항체 56에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 56(즉, Ab56)의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 39(표 3 참조)에 기술되어 있다. 항체 56의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 41(VH CDR1); SEQ ID NO: 42(VH CDR2), 및 SEQ ID NO: 43(VH CDR3)에 기술되어 있다. 항체 56의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 40(표 3 참조)에 기술되어 있다. 항체 56의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 44(VL CDR1); SEQ ID NO: 45(VL CDR2), 및 SEQ ID NO: 46(VL CDR3)에 기술되어 있다. 항체 56의 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 122에 기술되어 있다. 항체 56의 경쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 121에 기술되어 있다. 이에 따라, 특정 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID No: 41, 42, 및 43에 기술된 가변 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3), 및 SEQ ID No: 44, 45, 및 46에 기술된 경쇄 가변 영역 CDR 세트를 포함한다. 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 40에 기술된 아미노산 잔기를 포함하는 가변 경쇄, 및 SEQ ID NO: 39에 기술된 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0236] 일 구체예에서, 본 개시는 항체 57에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 항체 57(즉, Ab57)의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 49에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 57의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 51(VH CDR1); SEQ ID NO: 52(VH CDR2), 및 SEQ ID NO: 53(VH CDR3)에 기술되어 있다. 항체 57의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 50에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 57의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 54(VL CDR1); SEQ ID NO: 55(VL CDR2), 및 SEQ ID NO: 56(VL CDR3)에 기술되어 있다. 항체 57의 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 122에 기술되어 있다. 항체 57의 경쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 121에 기술되어 있다. 이에 따라, 특정 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID No: 51, 52, 및 53에 기술된 가변 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3), 및 SEQ ID No: 54, 55, 및 56에 기술된 경쇄 가변 영역 CDR 세트를 포함한다. 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 50에 기술된 아미노산 잔기를 포함하는 가변 경쇄, 및 SEQ ID NO: 49에 기술된 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0237] 일 구체예에서, 본 개시는 항체 58에 상응하는, 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 항체 58(즉, Ab58)의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 59에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 58의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 61(VH CDR1); SEQ ID NO: 62(VH CDR2), 및 SEQ ID NO: 63(VH CDR3)에 기술되어 있다. 항체 58의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 60에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 58의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 64(VL CDR1); SEQ ID NO: 65(VL CDR2), 및 SEQ ID NO: 66(VL CDR3)에 기술되어 있다. 항체 58의 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 122에 기술되어 있다. 항체 58의 경쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 121에 기술되어 있다. 이에 따라, 특정 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID No: 61, 62, 및 63에 기술된 가변 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3) 및 SEQ ID No: 64, 65, 및 66에 기술된 경쇄 가변 영역 CDR 세트를 포함한다. 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 60에 기술된 아미노산 잔기를 포함하는 가변 경쇄, 및 SEQ ID NO: 59에 기술된 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0238] 일 구체예에서, 본 개시는 항체 61에 해당하는, 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 항체 61(즉, Ab61)의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 69에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 61의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 71(VH CDR1); SEQ ID NO: 72(VH CDR2), 및 SEQ ID NO: 73(VH CDR3)에 기술되어 있다. 항체 61의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 70에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 61의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 74(VL CDR1); SEQ ID NO: 75(VL CDR2), 및 SEQ ID NO: 76(VL CDR3)에 기술되어 있다. 항체 61의 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 122에 기술되어 있다. 항체 61의 경쇄 불변 영역은 121에 기술되어 있다. 이에 따라, 특정 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID No: 71, 72, 및 73에 기술된 가변 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3), 및 SEQ ID No: 74, 75, 및 76에 기술된 경쇄 가변 영역 CDR 세트를 포함한다. 다른 구

체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 70에 기술된 아미노산 잔기를 포함하는 가변 경쇄, 및 SEQ ID NO: 69에 기술된 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0239] 일 구체예에서, 본 개시는 항체 66에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 항체 66(즉, Ab66)의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 79에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 66의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 81(VH CDR1); SEQ ID NO: 82(VH CDR2), 및 SEQ ID NO: 83(VH CDR3)에 기술되어 있다. 항체 66의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 80에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 66의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 84(VL CDR1); SEQ ID NO: 85(VL CDR2), 및 SEQ ID NO: 86(VL CDR3)에 기술되어 있다. 항체 66의 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 122에 기술되어 있다. 항체 66의 경쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 121에 기술되어 있다. 이에 따라, 특정 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID No: 81, 82, 및 83에 기술된 가변 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3), 및 SEQ ID No: 84, 85, 및 86에 기술된 경쇄 가변 영역 CDR 세트를 포함한다. 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 80에 기술된 아미노산 잔기를 포함하는 가변 경쇄, 및 SEQ ID NO: 79에 기술된 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0240] 일 구체예에서, 본 개시는 항체 67에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 항체 67의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 9에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 67의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO 11(VH CDR1); SEQ ID NO: 12(VH CDR2), 및 SEQ ID NO: 13(VH CDR3)에 기술되어 있다. 항체 67의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 10에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 67의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO 14(VL CDR1); SEQ ID NO: 15(VL CDR2), 및 SEQ ID NO: 16(VL CDR3)에 기술되어 있다. 항체 67의 전장 중쇄(HC)는 SEQ ID NO: 110에 제시되며, 항체 67의 전장 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 122에 기술되어 있다. 항체 67의 경쇄(LC)는 SEQ ID NO: 109에 기술되어 있다. 항체 67의 경쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 121에 기술되어 있다. 이에 따라, 특정 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID No: 11에 기술된 가변 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3), 및 SEQ ID No: 14, 15, 및 16에 기술된 경쇄 가변 영역 CDR 세트를 포함한다. 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 9에 기술된 아미노산 잔기를 포함하는 가변 중쇄, 및 SEQ ID NO: 10에 기술된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 구체예에서, 항-CD117 항체는 SEQ ID NO: 110을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 109를 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0241] 일 구체예에서, 본 개시는 항체 68에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 항체 68(즉, Ab68)의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 89 (표 3 참조)에 기술되어 있다. 항체 68의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 91(VH CDR1); SEQ ID NO: 92(VH CDR2), 및 SEQ ID NO: 93(VH CDR3)에 기술되어 있다. 항체 68의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 90에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 68의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 94(VL CDR1); SEQ ID NO: 95(VL CDR2), 및 SEQ ID NO: 96(VL CDR3)에 기술되어 있다. 항체 68의 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 122에 기술되어 있다. 항체 68의 경쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 121에 기술되어 있다. 이에 따라, 특정 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID No: 91, 92, 및 93에 기술된 가변 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3), 및 SEQ ID No: 94, 95, 및 96에 기술된 경쇄 가변 영역 CDR 세트를 포함한다. 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 90에 기술된 아미노산 잔기를 포함하는 가변 경쇄, 및 SEQ ID NO: 89에 기술된 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0242] 일 구체예에서, 본 개시는 항체 69에 상응하는 결합 영역, 예를 들어, CDR, 가변 영역을 포함하는 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 항체 69(즉, Ab69)의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 99에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 69의 VH CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 101(VH CDR1); SEQ ID NO: 102(VH CDR2), 및 SEQ ID NO: 103(VH CDR3)에 기술되어 있다. 항체 69의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 100에 기술되어 있다(표 3 참조). 항체 69의 VL CDR 도메인 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 104(VL CDR1); SEQ ID NO: 105(VL CDR2), 및 SEQ ID NO: 106(VL CDR3)에 기술되어 있다. 항체 69의 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 122에 기술되어 있다. 항체 69의 경쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 121에 기술되어 있다. 이에 따라, 특정 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID No: 101, 102, 및 103에 기술된 가변 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3), 및 SEQ ID No: 104, 105, 및 106에 기술된 경쇄 가변 영역 CDR 세트를 포함한다. 다른 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 100에 기술된 아미노산 잔기를 포함하는 가변 경쇄, 및 SEQ ID NO: 99에 기술된 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0243] 본원에 기술된 특정의 항-CD117 항체는 항체가 CD117 발현 세포에서 CD117 활성을 실질적으로 억제하지 않는다

는 점에서 중성 항체이다. 중성 항체는 예를 들어, 시험관내 줄기 세포 인자(SCF)-의존 세포 증식 검정을 이용하여 식별될 수 있다. SCF 의존 세포 증식 검정에서, 중성 CD117 항체는 중성 항체가 CD117 활성을 억제하기 위해 SCF가 CD117에 결합하는 것을 차단하지 않기 때문에, 분열하는 SCF에 의존하는 CD34+ 세포를 사멸시키지 않을 것이다.

[0244] 중성 항체는 인간 CD117에 특이적으로 결합하는 이의 능력을 고려할 때 진단 목적을 위해 사용될 수 있지만, 본원에 기술된 것과 같은 세포독소에 컨쥬게이트될 때 CD117 발현 세포를 사멸시키는 데 또한 효과적이다. 통상적으로, 컨쥬게이트에서 사용되는 항체는 항체에 대해 독특한 효능 또는 길항 활성을 갖는다. 그러나, 본원에는 특히, 컨쥬기에트가 줄기 세포 이식 전에 컨디셔닝 작용제로서 사용되는 맥락에서, 컨쥬게이트에 대한 독특한 접근 방식이 기술된다. 길항 항체가 단독으로 또는 컨쥬게이트로서 세포독소와 함께 세포독소 이외에 항체 단독의 사멸 능력을 고려할 때 효과적일 수 있지만, 중성 항-CD117 항체를 포함하는 컨쥬게이트로의 컨디셔닝은 항체의 활성이 세포독소의 효과에 대해 2차적인 대안적인 전략을 나타내지만, 항체의 내재화 및 친화력 특징, 예를 들어, 해리 속도는 세포독소의 효과적인 전달을 위해 중요하다.

[0245] 중성 항-CD117 항체의 예는 Ab58, Ab61, Ab66, Ab67, Ab68, 및 Ab69를 포함한다. 중성, 항-CD117 항체 CDR의 CDR의 아미노산 서열의 비교는 식별된 2개의 중성 항체 그룹 간에 공통 서열을 나타낸다. Ab58 및 Ab61은 동일한 경쇄 CDR 및 HC CDR3을 공유하며, HC CDR1 및 HC CDR2는 약간 차이가 난다. HC CDR1 및 CDR2에 대한 공통 서열은 SEQ ID No: 133 및 134에 기술된다. Ab66, Ab67, Ab68, 및 Ab69는 또한 중성 항체이다. Ab66, Ab67, Ab68, 및 Ab69가 동일한 경쇄 CDR 및 동일한 HC CDR3을 공유하지만, 이러한 항체는 이의 HC CDR1 및 HC CDR2 영역 내에 가변성을 갖는다. HC CDR1 및 HC CDR2 영역에서 이러한 항체에 대한 공통 서열은 각각 SEQ ID No: 139 및 140에 제공된다.

[0246] 예를 들어, 일 구체예에서, 항체 67의 Fc 영역은 D265C 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 111)를 포함하도록 변형된다. 다른 구체예에서, 항체 67의 Fc 영역은 D265C, L234A, 및 L235A 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 112)를 포함하도록 변형된다. 또 다른 구체예에서, 항체 67의 Fc 영역은 D265C 및 H435A 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 113)를 포함하도록 변형된다. 추가 구체예에서, 항체 67의 Fc 영역은 D265C, L234A, L235A, 및 H435A 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 114)를 포함하도록 변형된다.

[0247] 항체 55와 관련하여, 일 구체예에서, 항체 55의 Fc 영역은 D265C 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 117)를 포함하도록 변형된다. 다른 구체예에서, 항체 55의 Fc 영역은 D265C, L234A, 및 L235A 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 118)를 포함하도록 변형된다. 또 다른 구체예에서, 항체 55의 Fc 영역은 D265C 및 H435A 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 119)를 포함하도록 변형된다. 추가 구체예에서, 항체 55의 Fc 영역은 D265C, L234A, L235A, 및 H435A 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 120)를 포함하도록 변형된다.

[0248] 항체 54, 항체 55, 항체 56, 항체 57, 항체 58, 항체 61, 항체 66, 항체 67, 항체 68, 또는 항체 69 중 어느 하나의 Fc 영역은 D265C 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 123에서와 같음); D265C, L234A, 및 L235A 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 124에서와 같음); D265C 및 H435A 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 125에서와 같음); 또는 D265C, L234A, L235A, 및 H435A 돌연변이(예를 들어, SEQ ID NO: 126에서와 같음)를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0249] Ab54, Ab55, Ab56, 및 Ab57을 포함하는 길항제 항체가 또한 본원에 제공된다. Ab54, Ab55, Ab56, 및 Ab57이 동일한 경쇄 CDR 및 동일한 HC CDR3을 공유하지만, 이러한 항체는 이의 HC CDR1 및 HC CDR2 영역 내에 가변성을 갖는다. HC CDR1 및 HC CDR2 영역에서 이러한 항체에 대한 공통 서열은 각각 SEQ ID No: 127 및 128에 제공된다.

[0250] 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 148의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 149의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 150의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 151의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 152의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 comprises SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역,

및 SEQ ID NO: 153의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 154의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 155의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 156의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 157의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 158의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 159의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 160의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 161의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 162의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 163의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 164의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 165의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 166의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 167의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 169의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 170의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 171의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 173의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 175의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 176의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 177의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 179의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 181의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 183의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 185의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 186의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 187의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 189의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 190의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 191의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 192의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 193의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 194의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 195의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 196의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 197의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 198의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 199의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및

SEQ ID NO: 200의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 201의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 190의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 202의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 203의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 204의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 205의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 207의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 208의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 209의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 210의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 211의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 212의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 213의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 214의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 215의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 216의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 217의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 218의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 219의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 220의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 221의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 222의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 223의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 224의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 226의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 227의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 228의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 229의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 230의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 231의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 232의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 233의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 234의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 235의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 237의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 237의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 244의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 251의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 252의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 243의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 256의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 259의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID

NO: 256의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 260의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 252의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 239의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 239의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 147의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 240의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 241의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD117 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 SEQ ID NO: 238의 아미노산 서열에 기술된 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 242의 아미노산 서열에 기술된 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0251] 하기에 기술되는 바와 같이, 인간 항체의 scFV 파지 디스플레이 라이브러리 스크린은 치료 용도를 갖는 신규한 항-CD117 항체 및 이의 단편을 식별하기 위해 수행되었다. 특히, 항체 85(Ab85), 86(Ab86), 87(Ab87), 88(Ab88), 및 89(Ab89)가 이러한 스크린에서 식별되었다.

[0252] Ab85의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 243으로서 제공된다. Ab85의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 245); IINPRDSDTRYRPSFQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 246); 및 HGRGYEGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 247).

[0253] Ab85 VH 서열

[0254] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPSFQGQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 243)

[0255] Ab85의 경쇄 가변 영역(VL)은 하기에서 SEQ ID NO 244로서 제공된다. Ab85의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RSSQGIRSDLG (VL CDR1; SEQ ID NO: 248); DASNLET (VL CDR2; SEQ ID NO: 249); 및 QQANGFPLT (VL CDR3; SEQ ID NO: 250).

[0256] Ab85 VL 서열

[0257] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQGIRSDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 244)

[0258] *항체 HC-86/LC-86(Ab86)*

[0259] Ab86의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 251로서 제공된다. Ab86의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 245); IIYPGDSDIRYSPSLQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 253); 및 HGRGYNGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 3).

[0260] Ab86 VH 서열

[0261] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDIRYSPSLQGQV TISVDTSTSTAYLQWNSLKPSDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 251)

[0262] Ab86의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO 252로서 제공된다. Ab86의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQGIGDSLA (VL CDR1; SEQ ID NO: 254); DASNLET (VL CDR2; SEQ ID NO: 249); 및 QQLNGYPIT (VL CDR3; SEQ ID NO: 255).

[0263] Ab86 VL 서열

[0264] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 252)

[0265] *항체 HC-87/LC-87(Ab87)*

[0266] Ab87의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 243으로서 제공된다. Ab87의 VH CDR 아미노산 서열은 은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 245); IINPRDSDTRYRPSFQG (VH

CDR2; SEQ ID NO: 246); 및 HGRGYEGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 247).

[0267] Ab87 VH 서열

[0268] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDSDTRYRPSFQGQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 243)

[0269] Ab87의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO 256으로 제공된다. Ab87의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQGIRNDLG (VL CDR1; SEQ ID NO: 257); DASSLES (VL CDR2; SEQ ID NO: 5); 및 QQLNGYPIT (VL CDR3; SEQ ID NO: 255).

[0270] Ab87 VL 서열

[0271] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 256)

[0272] *항체 HC-88/LC-88(Ab88)*

[0273] Ab88의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 258로서 제공된다. Ab88의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 245); IIYPGDSLTRYSPSFQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 259); 및 HGRGYNGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 3).

[0274] Ab88 VH 서열

[0275] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSLTRYSPSFQGQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 258)

[0276] Ab88의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 256으로서 제공된다. Ab88의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQGIRNDLG (VL CDR1; SEQ ID NO: 257); DASSLES (VL CDR2; SEQ ID NO: 5); 및 QQLNGYPIT (VL CDR3; SEQ ID NO: 255).

[0277] Ab88 VL 서열

[0278] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 256)

[0279] *항체 HC-89/LC-89(Ab89)*

[0280] Ab89의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 260으로서 제공된다. Ab89의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: NYWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 245); IIYPGDSDTRYSPSFQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 2); 및 HGRGYNGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 3).

[0281] Ab89 VH 서열

[0282] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 260)

[0283] Ab89의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 252로서 제공된다. Ab89의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQGIGDSLA (VL CDR1; SEQ ID NO: 254); DASNLET (VL CDR2; SEQ ID NO: 249); 및 QQLNGYPIT (VL CDR3; SEQ ID NO: 255).

[0284] Ab89 VL 서열

[0285] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 252)

[0286] *항체 HC-249/LC-249 (Ab249)*

[0287] Ab249의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 238로서 제공된다. Ab249의 VH CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: TSWIG (VH CDR1; SEQ ID NO: 286); IIYPGDSDTRYSPSFQG (VH CDR2; SEQ ID NO: 2); 및 HGLGYNGYEGAFDI (VH CDR3; SEQ ID NO: 287).

[0288] Ab249 VH 서열

[0289] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQ VTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 238)

[0290] Ab249의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 하기에서 SEQ ID NO: 242로서 제공된다. Ab249의 VL CDR 아미노산 서열은 아래에 밑줄 그어져 있고, 하기와 같다: RASQGIGSALA (VL CDR1; SEQ ID NO: 288); DASNLET (VL CDR2; SEQ ID NO: 249); 및 QQLNGYPLT (VL CDR3; SEQ ID NO: 289).

[0291] Ab249 VL 서열

[0292] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 242)

[0293] 인간 항체 Ab85 및 Ab249 둘 모두는 항체 CK6으로부터 유래되었으며, 이는 길항제 항-CD117 항체이다. 두 항체 모두는 CD6에 비해 개선된 특성, 예를 들어, 개선된 결합 특징을 갖는다.

[0294] CK6은 중쇄 가변 영역의 CDR3 도메인에서 잠재적인 탈아미드화를 포함한다. 항체의 향후 생산을 위해 제거하는 것이 유리하지만, 아스파라긴의 위치는 중요한 과제를 제시한다. 그러나, 가능한 탈아미드화 부위는 항체(Ab85 중쇄 및 경쇄 CDR)가 인간 CD117에 대한 높은 친화력 수준 특이성 및 내재화하는 능력을 유지시킬 수 있도록 Ab85 중쇄 CDR3에서 성공적으로 제거되었다. 또한, Ab85는 이의 부모에 비해 개선된 해리 속도를 갖는다.

[0295] 이에 따라, 특정 구체예에서, 항-CD117 항체는 SEQ ID No: 245, 246, 및 247에 기술된 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3)를 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID No: 248, 249, 및 1250에 기술된 CDR 세트를 포함하는 경쇄를 포함하고, CD117을 발현시키는 세포에 내재화되고, BLI에 의해 측정한 경우 5×10^{-4} s^{-1}의 koff 속도를 갖는다.

[0296] 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 추가 항-CD117 항체는 예를 들어, ATCC 수탁번호 10716(BA7.3C.9로서 기탁됨)으로부터 생성되고 방출된 항체, 예를 들어, 미국특허 제5,489,516호에 기술된 예를 들어, SR-1 항체를 포함하며, 이러한 문헌의 개시는 항-CD117 항체에 관한 것으로 본원에 참고로 포함된다.

[0297] 일 구체예에서, 본원에 기술된 항-CD117 항체는 L235A, L235A, D265C 및 H435A (EU 인덱스)를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[0298] 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 추가적인 항-CD117 항체는 하기의 CDR 서열을 갖는, 예를 들어, 인간화된 SR-1 항체를 기술하는 미국특허 제7,915,391호; 예를 들어, 항-CD117 A3C6E2 항체를 기술하는 미국특허 제5,808,002호에 기술된 것뿐만 아니라, 예를 들어, 인간 CD117의 Pro317, Asn320, Glu329, Val331, Asp332, Lus358, Glue360, Glue376, His378, 및/또는 Thr380을 함유한 에피토프에 결합하는 항-CD117 항체를 기술하는 WO 2015/050959호; 및 예를 들어, 항-CD117 항체 CK6을 기술하는 US 2012/0288506호(또한, 미국특허 제8,552,157호로서 공개됨)에 기술된 것을 포함한다.

[0299] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 추가적인 항-CD117 항체 및 이의 항원-결합 단편은 US 2015/0320880호에 기술된 것, 예를 들어, 클론 9P3, NEG024, NEG027, NEG085, NEG086 및 20376을 포함한다.

[0300] *항-CD45 항체*

[0301] 아이소형 CD45RO에 결합할 수 있는 것들을 포함하는, 인간 CD45(mRNA NCBI 참조 서열: NM_080921.3, 단백질 NCBI 참조 서열: NP_563578.2)에 결합할 수 있는 항체 및 항원-결합 단편은 예를 들어, 조혈 줄기 세포 이식 요법이 필요한 환자에서 조혈 줄기 세포 이식편의 생착을 촉진하기 위해 본원에 개시된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있다. 일 구체예에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 SEQ ID NO: 290의 아미노산에 제시된 바와 같이 인간 CD45RO에 결합하는 항-CD45 항체 또는 ADC를 포함한다. 본원에 개시된 CD45의 다양한 아이소형에 결합하는 항체는 또한 본원에 개시된 방법 및 조성물에 사용하기 위해 고려된다. CD45의 다중 아이소형은 일차 전사체에서 34개의 엑손의 대안적인 스플라이싱으로부터 발생한다. 엑손 4, 5, 6 및 잠재적으로 7의 스플라이싱은 다수의 CD45 변이체를 발생시킨다. 선택적 엑손 발현은 하기 표 1에 기재된 CD45 아이소형에서 관찰된다.

[0302] 표 1. 다양한 CD45 아이소형의 엑손 발현

CD45 아이소형	엑손 발현 패턴
CD45RA (SEQ ID NO: 291)	엑손 4 만을 발현시킴
CD45RB (SEQ ID NO: 292)	엑손 5 만을 발현시킴
CD45RC (SEQ ID NO: 293)	엑손 5 만을 발현시킴
CD45RO (SEQ ID NO: 290)	엑손 4 내지 6을 발현시키지 않음

[0303]

[0304] 대안적인 스플라이싱은 CD45 단백질의 다양한 아이소형(예를 들어, CD45RA, CD45RAB, CD45RABC)에서 발현되는 개별 엑손 또는 엑손의 조합을 발생시킬 수 있다. 대조적으로, CD45RO는 엑손 4-6의 발현이 결여되고, 엑손 1-3 및 7-34의 조합으로부터 생성된다. 엑손 7이 또한 단백질에서 제외되어 엑손 1-3 및 8-34가 함께 스플라이싱될 수 있다는 증거가 있다. E3-8로 지정된 이 단백질은 mRNA 수준에서 검출되었지만 현재 흐름세포측정법에 의해 확인되지 않았다.

[0305] CD45RO는 현재 조혈 줄기 세포에서 발현되는 유일한 알려진 CD45 아이소형이다. CD45RA 및 CD45RABC는 조혈 줄기 세포의 표현형에서 검출되지 않았거나 배제되었다. 마우스에서 수행된 연구로부터 CD45RB가 태아 조혈 줄기 세포에서 발현되지만 성체 골수 조혈 줄기 세포에는 존재하지 않는다는 증거가 있다. 특히, CD45RC는 아시아인 집단에서 발견되는 엑손 6에서 높은 다형성 비율을 갖는다(CD45RC의 엑손 6에서 다형성은 일본인 인구의 약 25%에서 발견됨). 이러한 다형성은 CD45RO의 높은 발현 및 CD45RA, CD45RB 및 CD45RC의 감소된 수준으로 이어진다. 또한, CD45RA 변이체(예를 들어, CD45RAB 및 CD45RAC)는 자가면역 질환과 관련된 엑손 4에서 다형성을 나타낸다.

[0306] 조혈 줄기 세포 상의 CD45RO의 존재 및 다른 면역 세포(예를 들어, T 및 B 림프구 서브세트 및 다양한 골수 세포)에 대한 이의 비교적 제한된 발현은 CD45RO를 조혈 줄기 세포 이식을 필요로 하는 환자를 위한 컨디셔닝 요법에 특히 적합한 타겟이 되게 한다. CD45RO는 단지 엑손 4, 5 및 6의 발현이 결핍되는 바, 면역원으로서의 이의 사용은 pan CD45Ab 및 CD45RO-특이적 항체의 스크리닝을 가능하게 한다.

[0307] 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 항-CD45 항체는 항-CD45 항체 및 이의 항원-결합 부분을 포함한다. 항체의 항원-결합 부분은 당해 분야에 잘 알려져 있으며, 항체의 항원-결합 영역에 기초하여 용이하게 작제될 수 있다. 예시적인 구체예에서, 본원에 기술된 컨디셔닝 방법과 함께 사용되는 항-CD45 항체는 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 다중클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 인간화된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 완전 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 키메라 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이중특이적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이중-가변 면역글로불린 도메인, 단일-사슬 Fv 분자(scFv), 이중체, 삼중체, 나노바디, 항체-유사 단백질 스캐폴드, Fv 단편, Fab 단편, F(ab')2분자 또는 탄뎀 di-scFv일 수 있다. 본원에 기술된 ADC 또는 방법에서 전체적으로 또는 부분적으로 사용될 수 있는 예시적인 항-CD45 항체는 하기에 제공된다.

[0308] 일 구체예에서, 항-CD45 항체는 BIOLEGEND®(San Diego, CA)로부터 상업적으로 입수가능한 클론 HI30 또는 이의 인간화된 변이체이거나 이로부터 유래된 것이다. 항체의 인간화는 비-인간 항체의 프레임워크 잔기 및 불변 영역 잔기를 당해 분야에 공지된 절차(예를 들어, 하기 실시예 7에 기술된 바와 같이)에 따라 생식계 인간 항체의 것으로 대체함으로써 수행될 수 있다. 본원에 기술된 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 ABCAM®(Cambridge, MA)로부터 시중에서 입수가능한 항-CD45 항체 ab10558, EP322Y, MEM-28, ab10559, 0.N.125, F10-89-4, HIe-1, 2B11, YTH24.5, PD7/26/16, F10-89-4, 1B7, ab154885, B-A11, 형광체 S1007, ab170444, EP350, Y321, GA90, D3/9, X16/99 및 LT45, 및 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 절차와 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 SIGMA-ALDRICH®(St. Louis, MO)로부터 시중에서 입수가능한 항-CD45 항체 HPA000440 및 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 뮤린 단일클론 항체 BC8(이는 예를 들어, 문헌[Matthews et al., Blood 78: 1864-1874, 1991]에 기재되어 있으며, 이의 개시는 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참고로 포함됨), 및 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 단일클론 항체 YAML568(이는 문헌 [Glatting et al., J. Nucl. Med. 8:1335-1341, 2006]에 기재되어 있으며, 이의 개시는 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참고로 포함됨), 및 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 절차와 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 단일클론 항체 YTH54.12 및 YTH25.4(이는 예를 들어, 문헌 [Brenner et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 996:80-88, 2003]에 기재되어 있으며, 이의 개시는 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참고로 포함됨), 및 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 환자 컨

디서닝 절차와 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 UCHL1, 2H4, SN130, MD4.3, MBI 및 MT2(이는 예를 들어, 문헌 [Brown et al., Immunology 64:331-336, 1998]에 기재되어 있으며, 이의 개시는 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참고로 포함됨), 및 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션(ATCC) 기탁 번호 RA3-6132, RA3-2C2, 및 TIB122로부터 생성되고 방출된 것들은 물론 단일클론 항체 C363.16A 및 13/2(이는 예를 들어, 문헌 [Johnson et al., J. Exp. Med. 169:1179-1184, 1989]에 기재되어 있으며, 이의 개시는 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참고로 포함됨), 및 이의 인간화된 변이체를 포함한다. 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 단일클론 항체 AHN-12.1, AHN-12, AHN-12.2, AHN-12.3, AHN-12.4, HLe-1, 및 KC56(T200)(이는 예를 들어, 문헌 [Harvath et al., J. Immunol. 146:949-957, 1991]에 기재되어 있으며, 이의 개시는 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참고로 포함됨), 및 이의 인간화된 변이체를 포함한다.

[0309] 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 예를 들어, 미국 특허 제7,265,212호 (이는 다른 클론 중 예를 들어, 항-CD45 항체 39E11, 16C9 및 1G10을 기술함); 제7,160,987호 (이는 예를 들어, ATCC 기탁 번호 HB-11873에 의해 생성되고 방출된 항-CD45 항체, 예를 들어, 단일클론 항체 6G3을 기술함); 및 제6,099,838호 (이는 예를 들어, 항-CD45 항체 MT3는 물론 ATCC 기탁 번호 HB220(또한 MB23G2로 지칭됨) 및 HB223에 의해 생성되고 방출된 항체를 기술함)는 물론 US 2004/0096901 및 US 2008/0003224(이는 예를 들어, ATCC 기탁 번호 PTA-7339에 의해 생성되고 방출된 항-CD45 항체, 예를 들어, 단일클론 항체 17.1을 기술함)에 기술된 것을 포함하며, 이들 각각의 개시는 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참고로 포함된다.

[0310] 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 ATCC 기탁 번호 MB4B4, MB23G2, 14.8, GAP 8.3, 74-9-3, I/24.D6, 9.4, 4B2, M1/9.3.4.HL.2로부터 생성되고 방출된 항체는 물론, 이의 인간화 및/또는 친화성-성숙 변이체를 포함한다. 친화성 성숙은 예를 들어, 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 시험관내 기술, 예를 들어, 하기 실시예 6에 기술된 바와 같은 파지 디스플레이를 사용하여 수행될 수 있다.

[0311] 본원에 기술된 환자 컨디셔닝 방법과 함께 사용될 수 있는 추가의 항-CD45 항체는 항-CD45 항체 T29/33(이는 예를 들어, 문헌 [Morikawa et al., Int. J. Hematol. 54:495-504, 1991]에 기재되어 있으며, 이의 개시는 항-CD45 항체에 관한 것으로 본원에 참고로 포함됨)을 포함한다

[0312] 특정 구체예에서, 항-CD45 항체는 아파미스타맙(또한 공지된 90Y-BC8, Iomab-B, BC8; 예를 들어, US20170326259, WO2017155937 및 문헌 [Orozco et al. Blood. 127.3(2016):352-359]에 기재됨) 또는 BC8-B10(예를 들어, 문헌 [Li et al. PloS one 13.10(2018):e0205135.]에 기재됨)으로부터 선택되며, 이들 각각은 참조로 포함된다. 다른 항-CD45 항체는 예를 들어, WO2003/048327, WO2016/016442, US2017/0226209, US2016/0152733, US9,701,756; US2011/0076270 또는 US7,825,222에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참조로 포함된다.

[0313] 예를 들어, 일 구체예에서, 항-CD45 항체, 또는 결합 영역, 예를 들어 아파미스타맙의 것에 상응하는 CDR, 가변 영역을 포함하는 이의 항원-결합 단편. 아파미스타맙의 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 337에 제시된다. 아파미스타맙의 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 338에 기재된다. 다른 구체예에서, 항-CD45 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 SEQ ID NO: 337에 제시된 아미노산 잔기를 포함하는 가변 중쇄, 및 SEQ ID NO: 338에 제시된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD45 항체는 아파미스타맙의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 아파미스타맙의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0314] 일 구체예에서, 항-CD45 항체는 본원에 기술된 항-CD45 항체의 중쇄, 및 본원에 기술된 항-CD45 항체의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구체예에서, 항-CD45 항체는 본원에 기술된 항-CD45 항체의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄, 및 본원에 기술된 항-CD45 항체의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0315] 또 다른 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원의 항-CD45 항체에 대해 적어도 95% 동일성, 예를 들어, 본원의 항-CD45항체에 대한 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구체예에서, 항체는 본원의 항-CD45 항체의 HC 가변 도메인을 포함하는 변형된 중쇄(HC) 가변 영역 또는 이의 변이체를 포함하며, 이 변이체는 (i) 1, 2, 3, 4 또는 5개 아미노산 치환, 첨가 또는 결실로 항-CD45 항체와 상이하고/거나; (ii) 최대 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실로 항-CD45 항체와 상이하고/거나; (iii) 1-5, 1-3, 1-2, 2-5 또는 3-5개의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실에서 항-CD45 항체와 상이하고/거나 (iv) 항-CD45 항체와 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 (i)-(iv) 중 어느 하나에서, 아미노산 치환은 보

존적 아미노산 치환 또는 비보존적 아미노산 치환일 수 있으며; 변형된 중쇄 가변 영역은 항체의 CD45 결합 특이성을 유지하면서 항-CD45 항체의 중쇄 가변 영역에 비해 향상된 생물학적 활성을 가질 수 있다.

[0316] 각각의 전술한 간행물의 개시는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 항체 및 항원-결합 단편은 상술된 항체 및 이의 항원-결합 단편뿐만 아니라 상술된 그러한 비-인간 항체 및 항원-결합 단편의 인간화된 변이체 및 예를 들어, 경쟁적 CD45 결합 검정에 의해 평가한 경우 상술된 것과 동일한 에피토프에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편을 포함한다.

[0317] *항체 확인 방법*

[0318] 조혈 줄기 세포에 의해 발현된 항원(예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45)에 결합할 수 있는 분자에 대한 항체 또는 항체 단편 라이브러리의 고처리량 스크리닝 방법은 암, 자가면역 질환을 치료하고, 본원에 기술된 바와 같은 조혈 줄기 세포 요법이 필요한 환자(예를 들어, 인간 환자)를 컨디셔닝하는데 유용한 친화성 성숙 항체를 식별하는데 사용된다. 이러한 방법은 당해 분야에 공지된 시험관내 디스플레이 기술, 특히, 예를 들어, 파지 디스플레이, 박테리아 디스플레이, 효모 디스플레이, 포유동물 세포 디스플레이, 리보솜 디스플레이, mRNA 디스플레이, 및 cDNA 디스플레이를 포함한다. 생물학적으로 관련된 분자에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편을 단리시키기 위한 파지 디스플레이의 사용은 예를 들어, 문헌[Felici et al., Biotechnol. Annual Rev. 1:149-183, 1995; Katz, Annual Rev. Biophys. Biomol. Struct. 26:27-45, 1997; 및 Hoogenboom et al., Immunotechnology 4:1-20, 1998]에서 검토되었으며, 이러한 문헌 각각의 개시는 시험관내 디스플레이 기술에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다. 무작위 조합 펩티드 라이브러리는 문헌[Kay, Perspect. Drug Discovery Des. 2:251-268, 1995 및 Kay et al., Mol. Divers. 1:139-140, 1996]에 기술된 바와 같이 세포 표면 항원에 결합하는 폴리펩티드를 선택하기 위해 작제되었으며, 이러한 문헌 각각의 개시는 항원-결합 분자의 발견에 관한 것으로 본원에 참고로 포함된다. 단백질, 예를 들어, 멀티머 단백질은 기능성 분자로서 성공적으로 파지-디스플레이되었다[예를 들어, EP 0349578호; EP 4527839호; 및 EP 0589877호뿐만 아니라 문헌[Chiswell and McCafferty, Trends Biotechnol. 10:80-84 1992] 참조, 이러한 문헌 각각의 개시는 항원-결합 분자의 발견을 위한 시험관내 디스플레이 기술의 사용에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함됨]. 또한, 기능성 항체 단편, 예를 들어, Fab 및 scFv 단편은 시험관내 디스플레이 포맷에서 발현되었다[예를 들어, 문헌[McCafferty et al., Nature 348:552- 554, 1990; Barbas et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7978-7982, 1991]; 및 [Clackson et al., Nature 352:624-628, 1991] 참조, 이러한 문헌 각각의 개시는 항원-결합 분자의 발견을 위한 시험관내 디스플레이 플랫폼에 관한 것으로 본원에 참고로 포함됨]. 인간 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)는 또한, 예를 들어 HuMAb-Mouse® 또는 XenoMouse™에서 생성될 수 있다. 특히 이들 기술은 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원(예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45)에 결합하고, 이어서 조혈 줄기 세포 이식 요법을 필요로 하는 환자(예를 들어, 인간 환자)에서 내인성 조혈 줄기 세포를 고갈시키는데 사용될 수 있는 항체들, 항체 또는 단편을 식별하고 이의 친화성을 향상시키는데 이용될 수 있다.

[0319] 시험관내 디스플레이 기술에 추가하여, 전산 모델링 기술을 사용하여 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원(예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45)에 결합할 수 있는 항체, 및 항체 단편을 인실리코에서 설계하고 확인하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, 전산 모델링 기술을 사용하여, 당업자는 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원(예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45) 상의 특이적 에피토프, 예를 들어, 항원의 세포외 에피토프에 결합할 수 있는 분자에 대한 항체, 또는 항체 단편의 라이브러리를 인실리코로 스크리닝할 수 있다.

[0320] 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원(예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45)에 결합할 수 있으며, 예를 들어, 수용체-매개된 세포내이입에 의해 세포에 의해 내재화되는, 항체 또는 항체 단편을 확인하기 위해 추가 기술이 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 기술된 시험관내 디스플레이 기술은 조혈 줄기 세포에 의해 발현되는 항원(예를 들어, CD117(예를 들어, GNNK+ CD117) 또는 CD45)에 결합하고, 후속하여 내재화되는 항체 또는 항체 단편을 스크리닝하도록 구성될 수 있다. 파지 디스플레이는 이러한 스크리닝 패러다임과 함께 사용될 수 있는 하나의 기술을 나타낸다. 후에 조혈 줄기 세포에 의해 내재화되는 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체, 항-CD45 항체, 항-CD2 항체, 항-CD5 항체, 항-CD137 항체 또는 항-CD252 항체) 또는 항체 단편을 확인하기 위해, 당업자는 문헌 [Williams et al., Leukemia 19: 1432-1438, 2005]에 기재된 파지 디스플레이 기술을 이용할 수 있으며, 이의 개시는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 예를 들어, 당해 분야에 공지된 돌연변이유발 방법을 이용하여, 항체, 항체 단편, 예를 들어, 특히 scFv 단편, Fab 단편, 이중체, 삼중체, 및 ^{10}Fn3 도메인, 또는 (예를 들어, CDR 또는 이의 균등한 영역 중 하나 이상, 또는 모두, 또는 항체 또는 항체 단편에서) 무작위

화된 아미노산 카세트를 함유하는 리간드를 인코딩하는 재조합 파지 라이브러리가 생성될 수 있다. 항체 또는 항체 단편의 프레임워크 영역, 힌지, Fc 도메인, 및 다른 영역은, 이들이 예를 들어, 인간 생식계 항체 서열 또는 인간 생식계 항체에 대해 단지 최소 변이를 나타내는 서열에 의해 인간에서 비-면역원성이도록 설계될 수 있다.

[0321] 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 파지 디스플레이 기술을 이용하여, 파지 입자에 공유 결합된 무작위화된 항체 또는 항체 단편을 함유하는 파지 라이브러리는, 예를 들어, 먼저, 비-특이적 단백질 결합을 나타내는 항체 또는 항체 단편을 인코딩하는 파지 및 Fc 도메인에 결합하는 항체 또는 이의 단편을 인코딩하는 파지를 제거하기 위해 파지 라이브러리를 블로킹제(예를 들어, 밀크 단백질, 소혈청 알부민, 및/또는 IgG)와 함께 먼저 인큐베이션하고 이후에 파지 라이브러리를 예를 들어, CD117 (예를 들어, GNNK+ CD117), 또는 CD45를 발현하는 조혈 줄기 세포 또는 성숙한 면역 세포(예를 들어, T-세포)의 집단과 인큐베이션함으로써 항원(예를 들어, CD117 (예를 들어, GNNK+ CD117), 또는 CD45)과 인큐베이션될 수 있다. 파지 라이브러리는, 항-HC 항체(예를 들어, CD117 항체 또는 항-CD45 항체) 또는 이의 항체 단편이 관련 세포-표면 항원(예를 들어, CD117 (예를 들어, GNNK+ CD117), 또는 CD45)에 결합하고 후속하여 조혈 줄기 세포에 의해 내재화시키기에 충분한 시간(예를 들어, 4℃에서 30분 내지 6시간, 예를 들어, 4℃에서 1시간) 동안 조혈 줄기 세포와 함께 인큐베이션될 수 있다. 조혈 줄기 세포에 대한 결합 및 이에 의한 내재화를 허용하는데 충분한 항원(예를 들어, CD117 (예를 들어, GNNK+ CD117), 또는 CD45) 친화성을 나타내지 않는 항체 또는 이의 항체 단편을 함유하는 파지는 이후 세포를 예를 들어, pH 2.8에서의 차가운(4℃) 0.1 M 글리신 완충제로 세척함으로써 제거될 수 있다. 조혈 줄기 세포에 의해 내재화된 항체 또는 항체 단편에 결합된 파지는 예를 들어, 세포를 용해시키고 세포 배양 배지로부터 내재화된 파지를 회수함으로써 확인될 수 있다. 파지는 이후에, 예를 들어, 당해 분야에 공지된 방법을 이용하여 2xYT 배지 중에서 회수된 파지와 함께 박테리아 세포를 인큐베이션시킴으로써, 박테리아 세포에서 증폭될 수 있다. 이러한 배지로부터 회수된 파지는 이후에, 예를 들어, 파지 게놈 내에 삽입된 항체 또는 항체 단편을 인코딩하는 유전자(들)의 핵산 서열을 결정함으로써 특징화될 수 있다. 인코딩된 항체 또는 항체 단편은 후속하여, (예를 들어, 항체 단편, 예를 들어, scFv 단편의) 화학적 합성에 의해, 또는 (예를 들어, 전장 항체의) 재조합 발현에 의해 새로이 제조될 수 있다.

[0322] 제조된 항체 또는 항체 단편의 내재화 능력은 예를 들어, 당해 분야에 공지된 방사성 핵종 내재화 검정을 이용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 시험관내 디스플레이 기술을 이용하여 확인된 항-HC 항체(예를 들어, CD117 항체 또는 항-CD45 항체) 또는 항체 단편은 방사성 동위원소, 예를 들어, ^{18}F, ^{75}Br, ^{77}Br, ^{122}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{211}At, ^{67}Ga, ^{111}In, ^{99}Tc, ^{169}Yb, ^{186}Re, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{177}Lu, ^{77}As, ^{72}As, ^{86}Y, ^{90}Y, ^{89}Zr, ^{212}Bi, ^{213}Bi, 또는 ^{225}Ac의 혼입에 의해 작용화될 수 있다. 예를 들어, 방사성 할로겐, 예를 들어, ^{18}F, ^{75}Br, ^{77}Br, ^{122}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{211}At는 친전자체 할로겐 시약을 함유한 폴리스티렌 비드와 같은 비드(예를 들어, 요오드화 비드, Thermo Fisher Scientific, Inc.(Cambridge, MA))를 사용하여 항체 또는 항체 단편 내에 혼입될 수 있다. 방사성 표지된 항체, 이의 단편 또는 ADC는 내재화를 허용하기에 충분한 시간(예를 들어, 4℃에서 30분 내지 6시간, 예를 들어, 4℃에서 1시간) 동안 조혈 줄기 세포와 함께 인큐베이션될 수 있다. 세포는 이후, 비-내재화된 항체 또는 이의 단편을 제거하기 위해 세척될 수 있다(예를 들어, pH 2.8에서 차가운(4℃) 0.1 M 글리신 완충제를 사용함). 내재화된 항체 또는 항체 단편은 회수된 세척 완충액의 방출된 방사선(예를 들어, γ-방사선)과 비교하여, 생성된 조혈 줄기 세포의 방출된 방사선(예를 들어, γ-방사선)을 검출함으로써 확인될 수 있다. 전술한 내재화 검정은 또한 ADC를 특성화하는데 사용될 수 있다.

[0323] 항체는 예를 들어, 미국특허 제4,816,567호에 기술된 바와 같은 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 생성될 수 있다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45항체)를 인코딩하는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열(예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 인코딩할 수 있다. 추가 구체예에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 추가의 구체예에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 이러한 일 구체예에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다(예를 들어, 이러한 것으로 변형되었다). 일 구체예에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들어, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프계 세포(예를 들어, Y0, NS0, Sp20 세포)이다. 일 구체예에서, 항-CLL-1 항체를 제조하는 방법으로서, 항체의 발현에 적합한 조건 하에서, 상기에 제공된 바와 같은 항체를 인코딩하는 핵산을 포

함하는 숙주 세포를 배양하고, 임의적으로, 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0324] 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)의 재조합 생성에 있어서, 예를 들어, 상기 기술된 바와 같은 항체를 인코딩하는 핵산은 단리되고 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위한 하나 이상의 벡터에 삽입된다. 이러한 핵산은 통상적인 절차를 이용하여(예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용함으로써) 용이하게 단리되고 시퀀싱될 수 있다.

[0325] 항체-인코딩 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 본원에 기술된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 항체는 특히, 글리코실화 및 Fc 이펙터 기능이 요구되지 않을 경우, 박테리아에서 생성될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현에 있어서는, 예를 들어, 미국특허 제5,648,237호, 제5,789,199호 및 제5,840,523호가 참조된다(또한, 대장균에서 항체 단편의 발현을 기술하는, 문헌 [Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 245-254] 참조). 발현 후, 항체는 가용성 분획에서 박테리아 세포 페이스트로부터 단리되고, 추가로 정제될 수 있다.

[0326] 척추동물 세포가 또한, 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 현탁액에서 성장하도록 구성된 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40에 의해 변형된 원숭이 신장 CV1 계열(COS-7); 인간 배아 신장 계열(예를 들어, 문헌 [Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)]에 기술된 바와 같은 293 또는 293 세포들); 새끼 햄스터 신장 세포(BHK); 마우스 세르톨리 세포(예를 들어, 문헌 [Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)]에 기술된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카 그린 원숭이 신장 세포(VERO-76); 인간 경부 암종 세포(HELA); 개 신장 세포(MDCK; 버팔로 래트 간 세포(BRL 3A); 인간 폐 세포(W138); 인간 간 세포(Hep G2); 마우스 유선 종양(MMT 060562); 예를 들어, 문헌[Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)]에 기술된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR-CHO 세포를 포함하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포(Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주, 예를 들어, Y0, NS0 및 Sp2/0를 포함한다. 항체 생성에 적합한 특정의 포유동물 숙주 세포주의 검토에 있어서, 예를 들어, 문헌[Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255-268 (2003)]이 참조된다. 일 구체예에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들어, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프계 세포(예를 들어, Y0, NS0, Sp20 세포)이다.

[0327] **항체 약물 컨쥬게이트**

[0328] 본원에 기술된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 링커를 통해 세포독소에 컨쥬게이트(연결)될 수 있다. 일부 구체예에서, 세포독성 분자는, 항체 또는 이의 단편의 세포 흡수 후에, 세포 독소가 이의 세포내 타겟에 접근하고 조혈 세포 사멸을 매개할 수 있도록 본원에 개시된 바와 같이 세포 내재화 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 컨쥬게이트된다. 임의의 수, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 세포 독소가 항-CD117 항체에 컨쥬게이트될 수 있다.

[0329] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용하기에 적합한 세포독소는 당해 분야에 공지된 다른 것들 중에서, DNA-인터칼레이팅제(예를 들어, 안트라사이클린), 유사분열 방추 장치를 파괴할 수 있는 제제(예를 들어, 빈카 알칼로이드, 메이탄신, 메이탄시노이드, 및 이의 유도체), RNA 폴리머라제 억제제(예를 들어, 아마톡신, 예를 들어, α-아마니틴 및 이의 유도체), 및 단백질 생합성을 파괴할 수 있는 제제(예를 들어, rRNA N-글리코시다제 활성을 나타내는 제제, 예를 들어, 사포린 및 리신 A-사슬)를 포함한다.

[0330] *세포독소*

[0331] 다양한 세포독소는 본원에 기술된 요법에 사용하기 위해 링커를 통해 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체, 항-CD45 항체)에 컨쥬게이트될 수 있다. 특히, 항-HC ADC(예를 들어, 항-CD117 ADC, 또는 항-CD45 ADC)는 세포독성 모이어티(또는 세포독소)에 컨쥬게이트된(즉, 링커를 통해 공유 결합된) 항체(또는 이의 항원-결합 단편)를 포함한다. 다양일 구체예에서, 세포독성 모이어티는 컨쥬게이트에 결합될 경우 감소된 세포독성을 나타내거나 세포독성을 나타내지 않으나, 링커로부터의 절단된 후에 세포 독성을 재개한다. 다양일 구체예에서, 세포독성 모이어티는 링커로부터의 절단 없이 세포독성을 유지한다. 일부 구체예에서, 세포독성 분자는, 항체 또는 이의 단편의 세포 흡수 후 세포독소가 이의 세포내 타겟에 접근하고 예를 들어, T 세포 사멸을 매개할 수 있도록 본원에 개시된 바와 같이 세포 내재화 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 컨쥬게이트된다.

[0332] 따라서, 본 개시의 ADC는 일반식 Ab-(Z-L-D)$_n$일 수 있고, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편(Ab)은 화학적

모이어티(Z)를 통해 링커(L)에, 세포독성 모이어티("약물" D)에 본원에 개시된 바와 같이 각각 컨쥬게이트(공유 연결)된다.

[0333] 따라서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 예를 들어, 약 1 내지 약 20의 범위일 수 있는, 항체 당 평균 세포독소 수를 나타내는 정수 n으로 표시되는 다수의 약물 모이어티에 컨쥬게이트될 수 있다. 일부 구체예에서, n은 1 내지 4이다. 일부 구체예에서, n은 1이다. 컨쥬게이션 반응으로부터 ADC의 제조에서 항체 당 약물 모이어티의 평균 수는 질량 분광법, ELISA 검정 및 HPLC와 같은 통상적인 수단에 의해 특성결정될 수 있다. n에 있어서 ADC의 정량적 분포 또한 결정될 수 있다. 일부 경우에, 동질 ADC(n은 다른 약물 로딩을 갖는 ADC로부터의 특정 값임)의 분리, 정제 및 특성화는 역상 HPLC 또는 전기영동과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0334] 일부 항-HC ADC(예를 들어, 항-CD117 ADC, 또는 항-CD45 ADC)의 경우, 항체 상의 부착 부위의 수에 의해 제한될 수 있다. 예를 들어, 부착이 시스테인 티올인 경우, 항체는 단지 하나 또는 여러 개의 시스테인 티올기를 가질 수 있거나, 링커가 부착될 수 있는 단지 하나 또는 여러 개의 충분히 반응성인 티올기를 가질 수 있다. 일반적으로, 항체는 약물 모이어티에 연결될 수 있는 많은 자유의 반응성 시스테인 티올기를 함유하지 않으며; 주로 항체의 시스테인 티올 잔기는 디설파이드 브릿지로서 존재한다. 특정 구체예에서, 항체는 반응성 시스테인 티올기를 생성하기 위해 부분 또는 전체 환원 조건하에 디티오트레이톨(DTT) 또는 트리카르보닐에틸포스핀(TCEP)와 같은 환원제로 환원될 수 있다. 특정 구체예에서, 더 높은 약물 로딩, 예를 들어 n > 5는 특정 항체-약물 컨쥬게이트의 응집, 불용성, 독성 또는 세포 투과성의 손실을 초래할 수 있다.

[0335] 특정 구체예에서, 이론적 최대 약물 모이어티 보다 적은 모이어티가 컨쥬게이션 반응 동안 항체에 컨쥬게이트된다. 항체는, 예를 들어, 하기 논의된 바와 같이 약물-링커 중간체 또는 링커 시약과 반응하지 않는 리신 잔기를 함유할 수 있다. 가장 반응성인 리신기 만이 아민-반응성 링커 시약과 반응할 수 있다. 특정 구체예에서, 항체는 리신 또는 시스테인과 같은 반응성 친핵성 기를 드러내기 위해 변성 조건으로 처리된다.

[0336] ADC의 로딩(약물/항체 비율)은 시스테인 잔기의 수 및 위치가 링커-약물 부착 지점 및/또는 수를 조정하기 위해 변경되도록 다양한 방식으로, 예를 들어, (i) 항체에 비해 약물-링커 중간체 또는 링커 시약의 몰 과잉을 제한하거나, (ii) 컨쥬게이션 반응 시간 또는 온도를 제한하거나, (iii) 시스테인 티올 변형을 위한 환원 조건을 부분적으로 제한하거나, (iv) 항체의 아미노산 서열을 재조합 기술로 조작함으로써 조정될 수 있다.

[0337] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용하기에 적합한 세포독소는 당해 분야에 공지된 다른 것들 중에서, DNA-인터칼레이팅제(예를 들어, 안트라사이클린), 유사분열 방추 장치를 파괴할 수 있는 제제(예를 들어, 빈카 알칼로이드, 메이탄신, 메이탄시노이드, 및 이의 유도체), RNA 폴리머라제 억제제(예를 들어, 아마톡신, 예를 들어, α-아마니틴 및 이의 유도체) 및 단백질 생합성을 파괴할 수 있는 제제(예를 들어, rRNA N-글리코시다제 활성을 나타내는 제제, 예를 들어, 사포린 및 리신 A-사슬)를 포함한다.

[0338] 일부 구체예에서, 세포 독소는 미세소관-결합제(예를 들어, 메이탄신 또는 마이탄시노이드), 아마톡신, 슈도모나스 외독소 A, 데보가닌, 디프테리아 독소, 사포린, 오리스타틴, 안트라사이클린, 칼리키아미신, 이리노테칸, SN-38, 듀오카르마이신, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 다이머, 인돌리노벤조디아제핀, 인돌리노벤조디아제핀 다이머, 인돌리노벤조디아제핀 슈도다이머 또는 이의 변이체, 또는 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 다른 세포독성 화합물이다.

[0339] 일부 구체예에서, 항체-약물 컨쥬게이트의 세포독소는 RNA 폴리머라제 억제제이다. 일부 구체예에서, RNA 폴리머라제 억제제는 아마톡신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 항체-약물 컨쥬게이트의 세포독소는 아마톡신 또는 이의 유도체, 예를 들어 α-아마니틴, β-아마니틴, γ-아마니틴, ε-아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마눌린, 아마눌린산, 프로아마눌린 또는 이의 유도체이다.

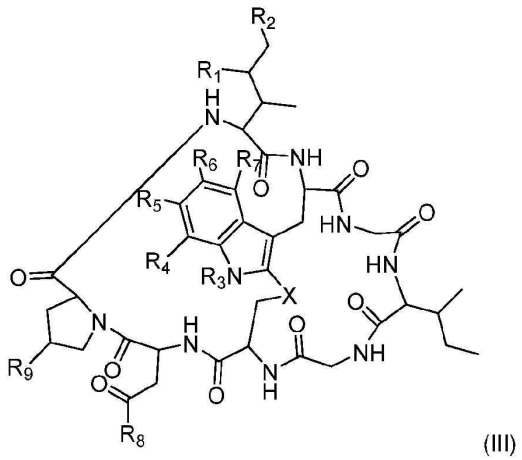
[0340] 본 개시의 방법에 유용한 항-HC ADC(예를 들어, 항-CD117 ADC, 또는 항-CD45 ADC)에 사용될 수 있는 세포독소에 관한 추가 상세한 사항은 하기 기술된다.

[0341] 아마톡신

[0342] 본원에 개시된 방법 및 조성물은 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체)에 컨쥬게이트된 세포독소로서 RNA 폴리머라제 억제제, 예를 들어, 아마톡신을 포함하는 ADC를 포함한다. 일부 구체예에서, RNA 폴리머라제 억제제는 아마톡신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 항체-약물 컨쥬게이트의 세포독소는 아마톡신 또는 이의 유도체, 예를 들어 α-아마니틴, β-아마니틴, γ-아마니틴, ε-아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마눌린, 아마눌린산, 프로아마눌린 또는 이의 유도체이다. 다양한 자연 발생 아마톡신의 구조는 예

를 들어, 문헌 [Zanotti et al., Int. J. Peptide Protein Res. 30, 1987, 450-459]에 개시된다.

[0343] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아마톡신은 비제한적으로, α-아마니틴, β-아마니틴, γ-아마니틴, ε-아마니틴, 아마닌, 아마닌아미드, 아마눌린, 아마눌린산 또는 프로아마눌을 포함하는 화학식 (III)에 따른 화합물을 포함한다. 화학식 (III)은 하기와 같다:

[0344] 

(III)

[0345] 상기 식에서, R_1은 H, OH, 또는 OR_A이며;

[0346] R_2는 H, OH, 또는 OR_B이며;

[0347] R_A 및 R_B는, 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 치환되거나 비치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하며;

[0348] R_3은 H 또는 R_D이며;

[0349] R_4는 H, OH, OR_D 또는 R_D이며;

[0350] R_5는 H, OH, OR_D 또는 R_D이며;

[0351] R_6은 H, OH, OR_D 또는 R_D이며;

[0352] R_7은 H, OH, OR_D 또는 R_D이며;

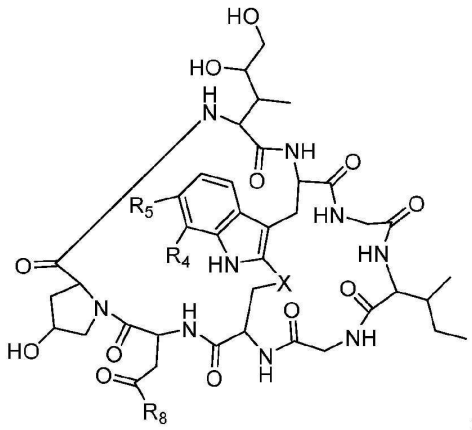
[0353] R_8은 OH, NH_2 또는 OR_D이며;

[0354] R_9는 H, OH 또는 OR_D이며;

[0355] X는 -S-, -S(O)- 또는 $-SO_2-$이며;

[0356] R_D는 치환되거나 비치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_6 알킬), 치환되거나 비치환된 헤테로알킬(예를 들어, C_1-C_6 헤테로알킬), 치환되거나 비치환된 알케닐(예를 들어, C_2-C_6 알케닐), 치환되거나 비치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알케닐), 치환되거나 비치환된 알키닐(예를 들어, C_2-C_6 알키닐), 치환되거나 비치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알키닐), 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이다.

[0357] 예를 들어, 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아마톡신은 하기 화학식 (IIIA)에 따른 화합물을 포함한다:

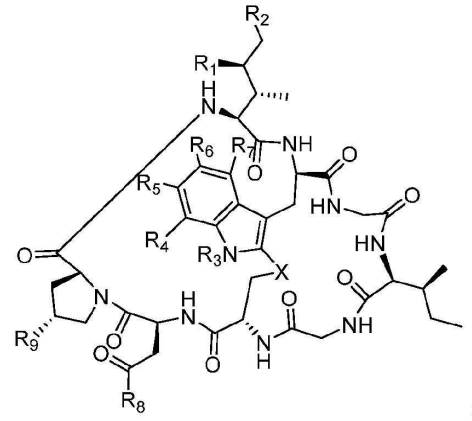


(IIIA)

[0358]

[0359] 상기 식에서, R_4, R_5, X 및 R_8은 각각 상기 정의된 바와 같다.

[0360] 예를 들어, 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아마톡신은 하기 화학식 (IIIB)에 따른 화합물을 포함한다:



(IIIB)

[0361]

[0362] 여기에서, R_1은 H, OH 또는 OR_A이며;

[0363] R_2는 H, OH 또는 OR_B이며;

[0364] R_A 및 R_B는, 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 치환되거나 비치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하며;

[0365] R_3은 H 또는 R_D이며;

[0366] R_4는 H, OH, OR_D 또는 R_D이며;

[0367] R_5는 H, OH, OR_D 또는 R_D이며;

[0368] R_6은 H, OH, OR_D 또는 R_D이며;

[0369] R_7은 H, OH, OR_D 또는 R_D이며;

[0370] R_8은 OH, NH_2 또는 OR_D이며;

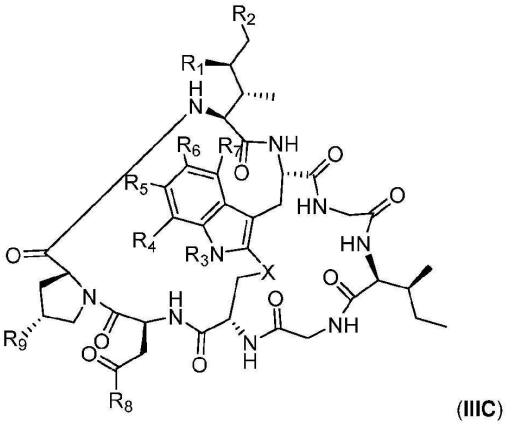
[0371] R_9는 H, OH 또는 OR_D이며;

[0372] X는 -S-, -S(O)- 또는 $-SO_2-$이며;

[0373] R_D는 치환되거나 비치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_6 알킬), 치환되거나 비치환된 헤테로알킬(예를 들어, C_1-C_6 헤테

로알킬), 치환되거나 비치환된 알케닐(예를 들어, C_2-C_6 알케닐), 치환되거나 비치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알케닐), 치환되거나 비치환된 알키닐(예를 들어, C_2-C_6 알키닐), 치환되거나 비치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알키닐), 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이다.

[0374] 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 아마톡신은 또한 하기 화학식 (IIIC)에 따른 화합물을 포함한다:

[0375] 

(IIIC)

[0376] 상기 식에서, R_1은 H, OH 또는 OR_A이며;

[0377] R_2는 H, OH 또는 OR_B이며;

[0378] R_A 및 R_B는, 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 치환되거나 비치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하며;

[0379] R_3은 H 또는 R_D이며;

[0380] R_4는 H, OH, OR_D 또는 R_D이며;

[0381] R_5는 H, OH, OR_D 또는 R_D이며;

[0382] R_6은 H, OH, OR_D 또는 R_D이며;

[0383] R_7은 H, OH, OR_D 또는 R_D이며;

[0384] R_8은 OH, NH_2 또는 OR_D이며;

[0385] R_9는 H, OH 또는 OR_D이며;

[0386] X는 -S-, -S(O)- 또는 $-SO_2$-이며;

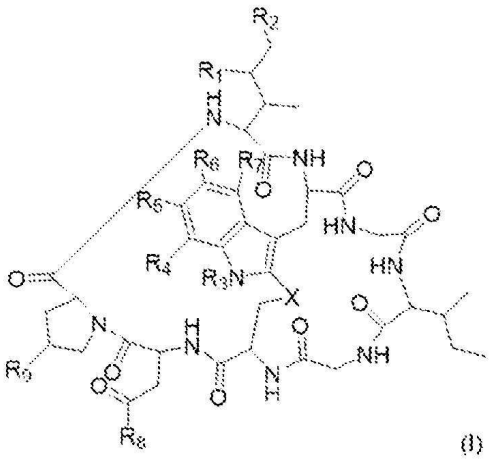
[0387] R_D는 치환되거나 비치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_6 알킬), 치환되거나 비치환된 헤테로알킬(예를 들어, C_1-C_6 헤테로알킬), 치환되거나 비치환된 알케닐(예를 들어, C_2-C_6 알케닐), 치환되거나 비치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알케닐), 치환되거나 비치환된 알키닐(예를 들어, C_2-C_6 알키닐), 치환되거나 비치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알키닐), 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이다.

[0388] 일 구체예에서, 세포 독소는 아마니틴이다.

[0389] 예를 들어, 본원에 기술된 항체 및 항원-결합 단편은 화학식 Ab-Z-L-Am으로 표현된 컨쥬게이트를 형성하기 위해 아마톡신(예를 들어, 화학식 III, IIIA, IIIB 또는 IIIC의)에 결합될 수 있으며, 상기 식에서, Ab는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이며, L은 링커이며, Z는 화학적 모이어티이며, Am은 아마톡신이다. 아마톡신 또는 이의 유

도체 상의 다수의 위치는 연결 모이어티 L, 및 이에 따라, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 공유 결합시키기 위한 위치로서 역할을 할 수 있다. 이러한 과정에 유용한 아마톡신 컨쥬게이션 및 링커의 예시적인 방법은 하기에 기술된다. 본원에 기술된 조성물 및 방법에 따른 항체 또는 항원-결합 단편에 대한 컨쥬게이션에 유용한 예시적인 링커-함유 아마톡신은 본원에 언급된 구조식 (I), (IA), (IB), (II), (IIA) 및 (IIB)에 제시된다.

[0390] 일부 구체예에서, 아마톡신-링커 컨쥬게이트 Am-L-Z는 하기 화학식 (I)로 표시된다:

[0391] 

(I)

[0392] 상기 식에서, R_1은 H, OH, OR_A 또는 OR_C이며;

[0393] R_2는 H, OH, OR_B 또는 OR_C이며;

[0394] R_A 및 R_B는, 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 치환되거나 비치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하며;

[0395] R_3은 H, R_C 또는 R_D이며;

[0396] R_4는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 R_D이며;

[0397] R_5는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 R_D이며;

[0398] R_6은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 R_D이며;

[0399] R_7은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 R_D이며;

[0400] R_8은 OH, NH_2, OR_C, OR_D, NHR_C 또는 NR_CR_D이며;

[0401] R_9는 H, OH, OR_C 또는 OR_D이며;

[0402] X는 -S-, -S(O)- 또는 $-SO_2-$이며;

[0403] R_C는 -L-Z이며;

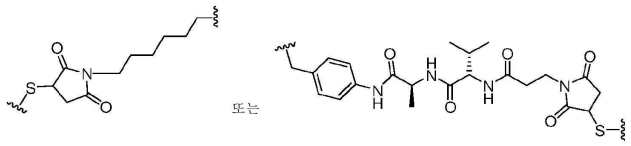
[0404] R_D는 치환되거나 비치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_6 알킬), 치환되거나 비치환된 헤테로알킬(예를 들어, C_1-C_6 헤테로알킬), 치환되거나 비치환된 알케닐(예를 들어, C_2-C_6 알케닐), 치환되거나 비치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알케닐), 치환되거나 비치환된 알키닐(예를 들어, C_2-C_6 알키닐), 치환되거나 비치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알키닐), 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이며;

[0405] L은 링커, 예를 들어, 치환되거나 비치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_6 알킬렌), 치환되거나 비치환된 헤테로알킬렌(C_1-C_6 헤테로알킬렌), 치환되거나 비치환된 알케닐렌(예를 들어, C_2-C_6 알케닐렌), 치환되거나 비치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알케닐렌), 치환되거나 비치환된 알키닐렌(예를 들어, C_2-C_6 알키닐렌), 치

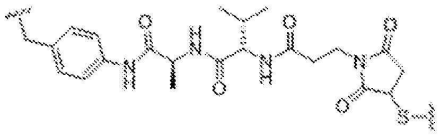
환되거나 비치환된 헤테로알키닐렌(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알키닐렌), 치환되거나 비치환된 사이클로알킬렌, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬렌, 치환되거나 비치환된 아릴렌, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴렌, 펩티드, 디펩티드, -(C=O)-, 디설파이드, 히드라존 또는 이들의 조합이며;

[0406] Z는 타겟 항원(예를 들어, CD117)에 결합하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기와 L 상에 존재하는 반응성 치환기 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이다.

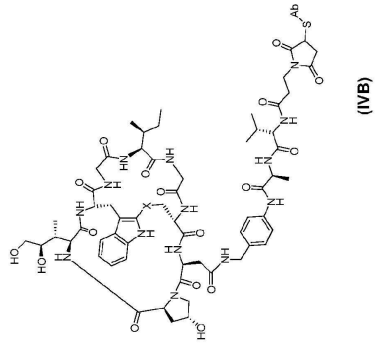
[0407] 일부 구체예에서, Am은 정확히 하나의 R_C 치환기를 함유한다.

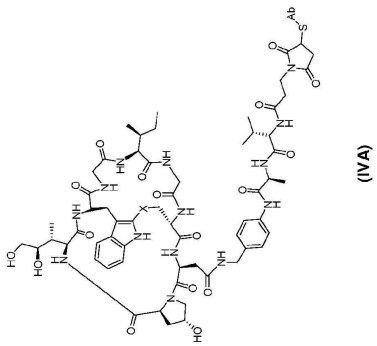
[0408] 일부 구체예에서, L-Z는  이며,

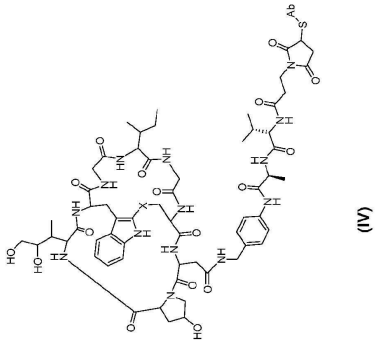
[0409] 여기서, S는 타겟 항원에 결합하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기를 나타내는 황 원자이다(예를 들어, 시스테인 잔기의 -SH 기로부터).

[0410] 일부 구체예에서, L-Z는  이다.

[0411] 일부 구체예에서, 컨쥬게이트 Am-L-Z-Ab는 화학식 IV, IVA 또는 IVB 중 하나로 표시된다:

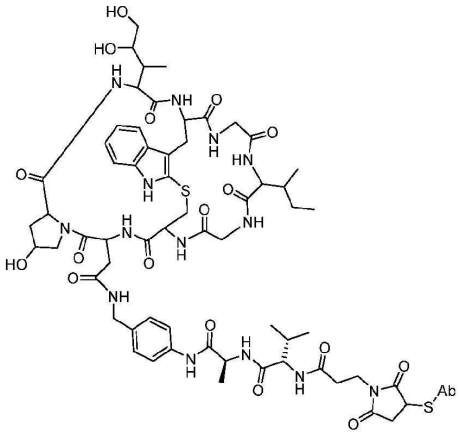

(IVB)


(IVA)

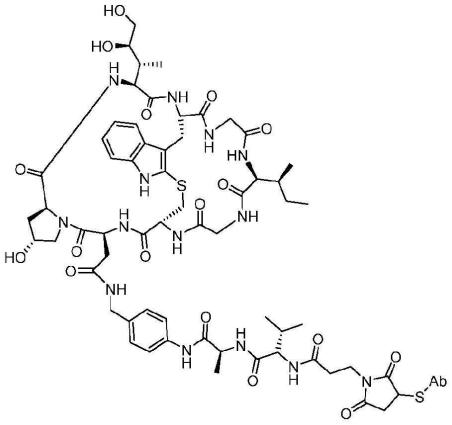

(IV)

[0412]

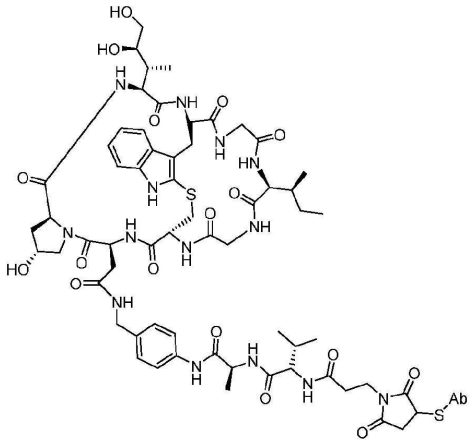
[0413] 상기 식에서, X는 S, SO 또는 SO_2이고, Ab는 Ab 부착 지점을 나타내기 위해 표시된다.



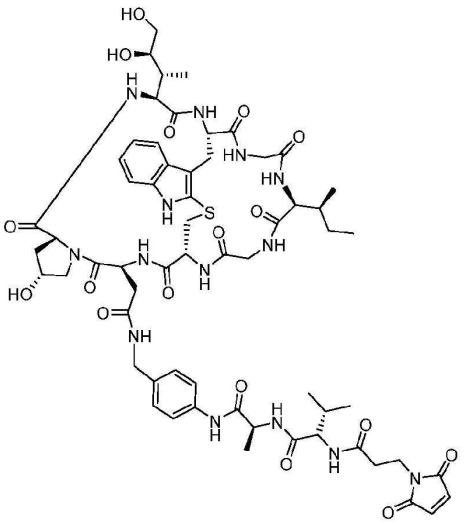
[0414] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이며, 여기에서, Ab는 Ab 부착 지점을 나타내기 위해 표시된다.



[0415] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이며, 여기에서, Ab는 Ab 부착 지점을 나타내기 위해 표시된다.

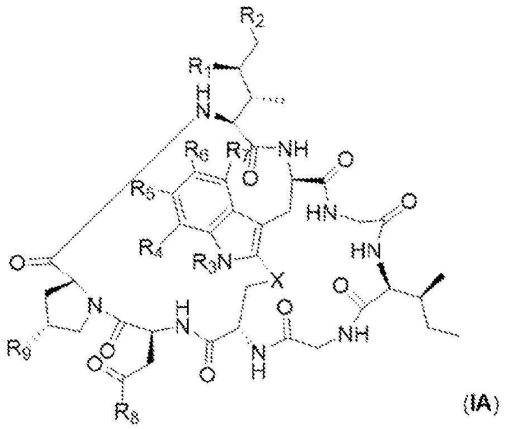


[0416] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이며, 여기에서 Ab는 Ab 부착 지점을 나타내기 위해 표시된다.



[0417] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab 전구체, Am-L-Z'는 이며, 여기에서 말레이미드는 항체의 시스테인에서 발견되는 티올기와 반응한다.

[0418] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (IA)로 표시된다:



(IA)

[0419]

[0420] 상기 식에서,

[0421] R_1은 H, OH, OR_A 또는 OR_C이며;

[0422] R_2는 H, OH, OR_B 또는 OR_C이며;

[0423] R_A 및 R_B는, 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 치환되거나 비치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하며;

[0424] R_3은 H, R_C, 또는 R_D이며;

[0425] R_4는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 R_D이며;

[0426] R_5는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 R_D이며;

[0427] R_6은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 R_D이며;

[0428] R_7은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 R_D이며;

[0429] R_8은 OH, NH_2, OR_C, OR_D, NHR_C 또는 NR_CR_D이며;

[0430] R_9는 H, OH, OR_C 또는 OR_D이며;

[0431] X는 -S-, -S(O)- 또는 $-SO_2-$이며;

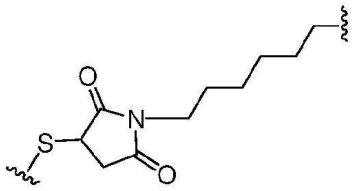
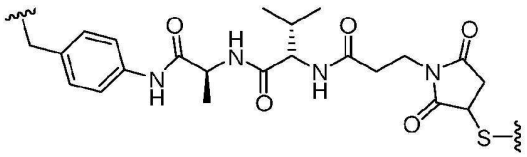
[0432] R_C는 -L-Z이며;

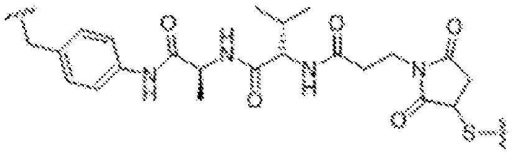
[0433] R_D는 치환되거나 비치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_6 알킬), 치환되거나 비치환된 헤테로알킬(예를 들어, C_1-C_6 헤테로알킬), 치환되거나 비치환된 알케닐(예를 들어, C_2-C_6 알케닐), 치환되거나 비치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알케닐), 치환되거나 비치환된 알키닐(예를 들어, C_2-C_6 알키닐), 치환되거나 비치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알키닐), 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이며;

[0434] L은 링커, 예를 들어, 치환되거나 비치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_6 알킬렌), 치환되거나 비치환된 헤테로알킬렌(C_1-C_6 헤테로알킬렌), 치환되거나 비치환된 알케닐렌(예를 들어, C_2-C_6 알케닐렌), 치환되거나 비치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알케닐렌), 치환되거나 비치환된 알키닐렌(예를 들어, C_2-C_6 알키닐렌), 치환되거나 비치환된 헤테로알키닐렌(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알키닐렌), 치환되거나 비치환된 사이클로알킬렌, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬렌, 치환되거나 비치환된 아릴렌, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴렌, 펩티드, 디펩티드, -(C=O)-, 디설파이드, 히드라존 또는 이들의 조합이며;

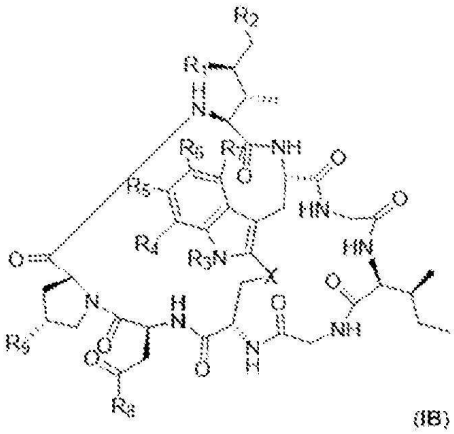
[0435] Z는 HC 항원(즉, 항-HC 항체, 예를 들어 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기와 L 상에 존재하는 반응성 치환기 사이의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이며,

[0436] 여기에서, Am은 정확히 하나의 R_C 치환기를 함유한다.

[0437] 일부 구체예에서, L-Z는  또는  이다.

[0438] 일부 구체예에서, L-Z는  이다.

[0439] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (IB)로 표시된다:



(IB)

[0440]

[0441] 상기 식에서,

[0442] R_1은 H, OH, OR_A 또는 OR_C이며;

[0443] R_2는 H, OH, OR_B 또는 OR_C이며;

[0444] R_A 및 R_B는, 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 치환되거나 비치환된 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성하며;

[0445] R_3은 H, R_C 또는 R_D이며;

[0446] R_4는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 R_D이며;

[0447] R_5는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 R_D이며;

[0448] R_6은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 R_D이며;

[0449] R_7은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 R_D이며;

[0450] R_8은 OH, NH_2, OR_C, OR_D, NHR_C 또는 NR_CR_D이며;

[0451] R_9는 H, OH, OR_C 또는 OR_D이며;

[0452] X는 -S-, -S(O)- 또는 $-SO_2-$이며;

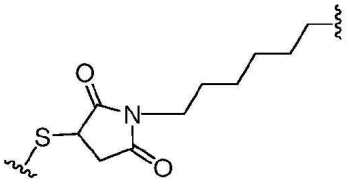
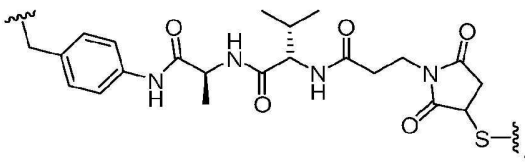
[0453] R_C는 -L-Z이며;

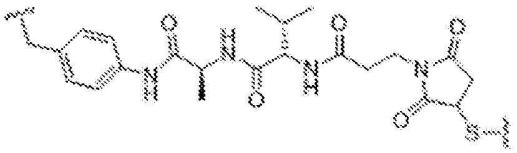
[0454] R_D는 치환되거나 비치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_6 알킬), 치환되거나 비치환된 헤테로알킬(예를 들어, C_1-C_6 헤테로알킬), 치환되거나 비치환된 알케닐(예를 들어, C_2-C_6 알케닐), 치환되거나 비치환된 헤테로알케닐(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알케닐), 치환되거나 비치환된 알키닐(예를 들어, C_2-C_6 알키닐), 치환되거나 비치환된 헤테로알키닐(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알키닐), 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로아릴이며;

[0455] L은 링커, 예를 들어, 치환되거나 비치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_6 알킬렌), 치환되거나 비치환된 헤테로알킬렌(C_1-C_6 헤테로알킬렌), 치환되거나 비치환된 알케닐렌(예를 들어, C_2-C_6 알케닐렌), 치환되거나 비치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알케닐렌), 치환되거나 비치환된 알키닐렌(예를 들어, C_2-C_6 알키닐렌), 치환되거나 비치환된 헤테로알키닐렌(예를 들어, C_2-C_6 헤테로알키닐렌), 치환되거나 비치환된 사이클로알킬렌, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬렌, 치환되거나 비치환된 아릴렌, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴렌, 펩티드, 디펩티드, -(C=O)-, 디설파이드, 히드라존 또는 이들의 조합이며;

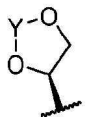
[0456] Z는 HC 항원(즉, 항-HC 항체, 예를 들어 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기와 L 상에 존재하는 반응성 치환기 사이의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티이며,

[0457] 여기에서, Am은 정확히 하나의 R_C 치환기를 함유한다.

[0458] 일부 구체예에서, L-Z는  또는  이다.

[0459] 일부 구체예에서, L-Z는  이다.

[0460] 일부 구체예에서, R_A 및 R_B는 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어 하기 화학식의 5원 헤테로사이클로알킬기를 형성한다:

[0461] 

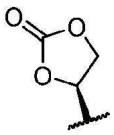
[0462] 상기 식에서, Y는 -(C=O)-, -(C=S)-, -(C=NR_E)- 또는 -(CR_ER_E')-이며;

[0463] R_E 및 R_E'는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌-R_C, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬렌-R_C, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐렌-R_C, 임의로 치환된 C_2-C_6 헤테로알케닐렌-R_C, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐렌-R_C, 임의로 치환된 C_2-C_6 헤테로알키닐렌-R_C, 임의로 치환된 사이클로알킬렌-RC, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬렌-R_C, 임의로 치환된 아릴렌-R_C, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌-R_C이다.

[0464] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 화학식 (**IA**) 또는 화학식 (**IB**)로 표시되며,

[0465] 여기에서 R_1은 H, OH, OR_A 또는 OR_C이며;

[0466] R_2는 H, OH, OR_B 또는 OR_C이며;

[0467] R_A 및 R_B는 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어  를 형성하며:

[0468] R_3은 H 또는 R_C이며;

[0469] R_4는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 R_D이며;

[0470] R_5는 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 RD이며;

[0471] R_6은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 RD이며;

[0472] R_7은 H, OH, OR_C, OR_D, R_C 또는 RD이며;

[0473] R_8은 OH, NH_2, OR_C 또는 NHR_C이며;

[0474] R_9는 H 또는 OH이며;

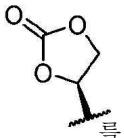
[0475] X는 -S-, -S(O)- 또는 -SO_2-이며;

[0476] 여기에서 R_C 및 R_D는 각각 상기 정의된 바와 같다.

[0477] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (**IA**) 또는 화학식 (**IB**)로 표시되며,

[0478] 여기에서 R_1은 H, OH, OR_A 또는 OR_C이며;

[0479] R_2는 H, OH, OR_B 또는 OR_C이며;

[0480] R_A 및 R_B는 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어  를 형성하며:

[0481] R_3은 H 또는 R_C이며;

[0482] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, OH, OR_C, R_C 또는 OR_D이며;

[0483] R_6 및 R_7은 각각 H이며;

[0484] R_8은 OH, NH_2, OR_C 또는 NHR_C이며;

[0485] R_9는 H 또는 OH이며;

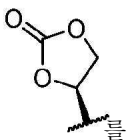
[0486] X는 -S-, -S(O)- 또는 $-SO_2-$이며;

[0487] 여기에서 R_C는 상기 정의된 바와 같다.

[0488] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표시되며,

[0489] 여기에서, R_1은 H, OH 또는 OR_A이며;

[0490] R_2는 H, OH, 또는 OR_B이며;

[0491] R_A 및 R_B는 존재하는 경우, 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 조합되어  를 형성하며:

[0492] R_3, R_4, R_6 및 R_7은 각각 H이며;

[0493] R_5는 OR_C이며;

[0494] R_8은 OH 또는 NH_2이며;

[0495] R_9는 H 또는 OH이며;

[0496] X는 -S-, -S(O)- 또는 $-SO_2-$이며;

[0497] 여기에서 R_C는 상기 정의된 바와 같다. 이러한 아마톡신 컨쥬게이트는 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 2016/0002298호에 기재되어 있으며, 이의 개시는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0498] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)로 표시되며,

[0499] 여기에서 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;

[0500] R_3은 R_C이며;

[0501] R_4, R_6, 및 R_7은 각각 H이며;

[0502] R_5는 H, OH 또는 OC_1-C_6 알킬이며;

[0503] R_8은 OH 또는 NH_2이며;

[0504] R_9는 H 또는 OH이며;

[0505] X는 -S-, -S(O)- 또는 $-SO_2-$이며;

[0506] 여기에서 R_C는 상기 정의된 바와 같다. 이러한 아마톡신 컨쥬게이트는 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 2014/0294865호에 기재되어 있으며, 이의 개시는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0507] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 화학식 (**IA**) 또는 화학식 (**IB**)로 표시되며,

[0508] 여기에서 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;

[0509] R_3, R_6 및 R_7은 각각 H이며;

[0510] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, OH, OR_C 또는 R_C이며;

[0511] R_8은 OH 또는 NH_2이며;

[0512] R_9는 H 또는 OH이며;

[0513] X는 -S-, -S(O)- 또는 $-SO_2-$이며;

[0514] 여기에서 R_C는 상기 정의된 바와 같다. 이러한 아마톡신 컨쥬게이트는 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제 2015/0218220호에 기재되어 있으며, 이의 개시는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0515] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 화학식 (**IA**) 또는 화학식 (**IB**)로 표시되며,

[0516] 여기에서 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;

[0517] R_3, R_6 및 R_7은 각각 H이며;

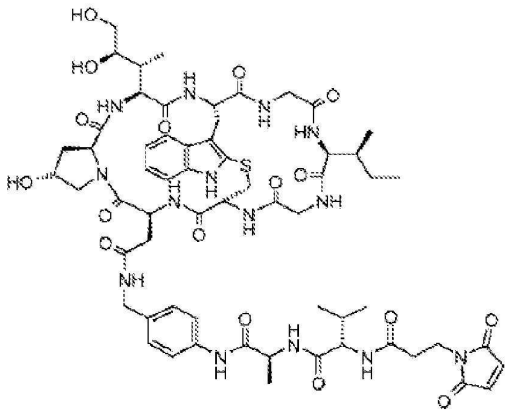
[0518] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 또는 OH이며;

[0519] R_8은 OH, NH_2, OR_C 또는 NHR_C이며;

[0520] R_9는 H 또는 OH이며;

[0521] X는 -S-, -S(O)- 또는 $-SO_2-$이며;

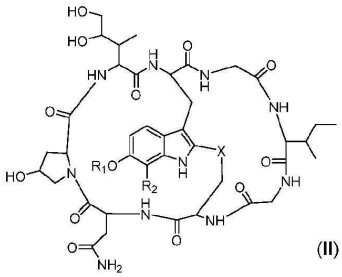
[0522] 여기에서 R_C는 상기 정의된 바와 같다. 이러한 아마톡신 컨쥬게이트는 예를 들어, 미국 특허 제9,233,173호 및 제9,399,681호는 물론 US 2016/0089450에 기재되어 있으며, 이들 각각의 개시는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.



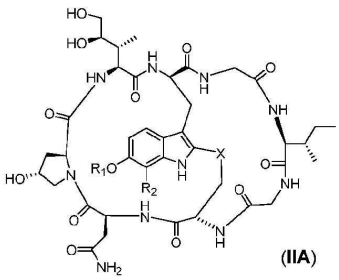
[0523] 일부 구체예에서, Am-L-Z'는 이다.

[0524] 본원에 기술된 조성물 및 방법에 따라, 항체 또는 이의 항원-결합 단편에의 컨쥬게이션에 사용될 수 있는 추가적인 아마톡신은 예를 들어, WO 2016/142049; WO 2016/071856; WO 2017/149077; WO 2018/115466 및 WO 2017/046658에 기술되어 있으며, 이러한 문헌 각각의 개시는 전문이 본원에 참고로 포함된다.

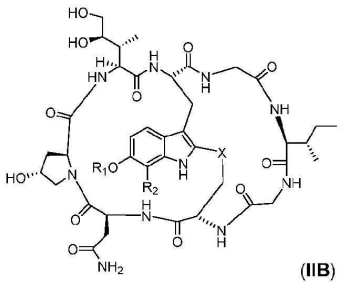
[0525] 일부 구체예에서, Am-L-Z는 하기 화학식 (II), 화학식 (IIA) 또는 화학식 (IIB)로 표시된다:



(II)



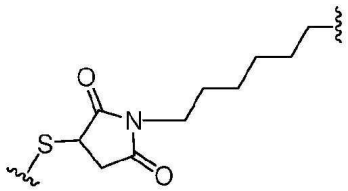
(IIA)



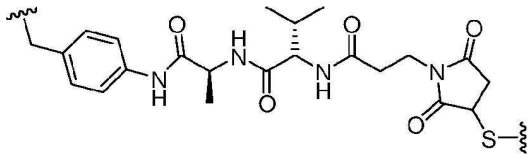
(IIB)

[0526]

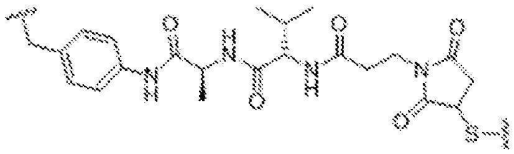
[0527] 상기 식에서, X는 S, SO 또는 SO_2이며; R_1은 H, 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기와 링커 상에 존재하는 반응성 치환기 Z' 간의 커플링 반응으로부터 형성된, 화학적 모이어티 Z를 통해 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 결합된 링커이며; R_2는 H, 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기와 링커 상에 존재하는 반응성 치환기 Z' 간의 커플링 반응으로부터 형성된, 화학적 모이어티 Z를 통해 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 결합된 링커이며; 여기서, R_1이 H일 때 R_2는 링커이며, R_2가 H일 때 R_1은 링커이다. 일부 구체예에서, R_1은 링커이며, R_2는 H이며, 링커 및 화학적 모이어티는 L-Z로서 함께,



또는

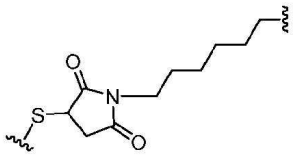


이다.

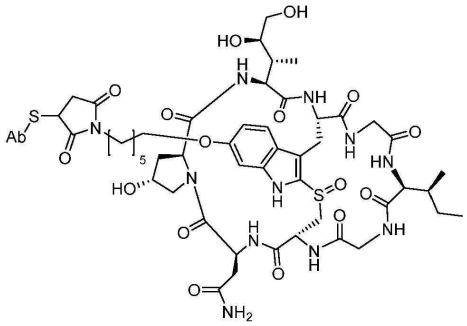


[0528] 일부 구체예에서, L-Z는 이다.

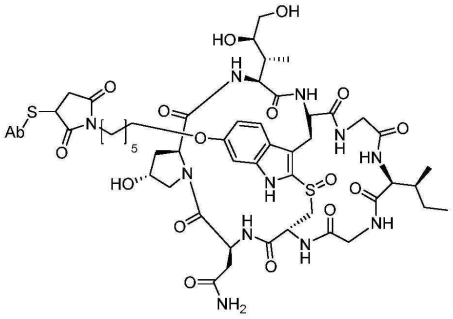
[0529] 일부 구체예에서, R_1은 링커이며, R_2는 H이며, 링커 및 화학적 모이어티는 L-Z로서 함께



이다.

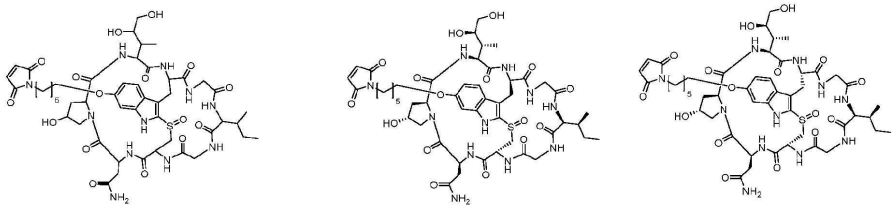


[0530] 일 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.



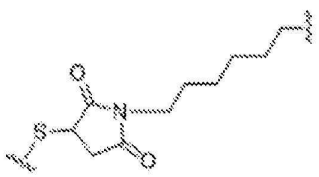
[0531] 일 구체예에서, Am-L-Z-Ab는 이다.

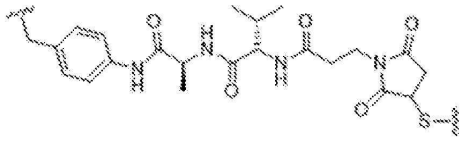
[0532] 일부 구체예에서, Am-L-Z-Ab 전구체(즉, Am-L-Z')는 하기 중 하나이다:

[0533] 

[0534] 상기 식에서, 말레이미드는 항체의 시스테인에서 발견되는 티올기와 반응한다.

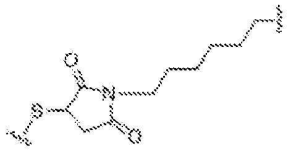
[0535] 일부 구체예에서, 세포 독소는 α-아마니틴이다. 일부 구체예에서, α-아마니틴은 링커 L을 통해 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)에 부착된다. 일부 구체예에서, α-아마니틴은 화학식 III의 화합물이다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA 또는 IIB의 α-아마니틴-링커 컨쥬게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, R^1 내지 R^9 중 어느 하나)에서 화학식 III의 α-아마니틴에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 $-((C=O)(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서, n은 1 내지 6의 정수이다.

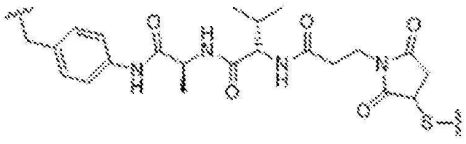
[0536] 일부 구체예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-$((C=O)(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-$((C=O)(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,  또는



이다.

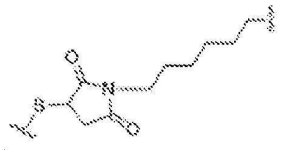
[0537] 일부 구체예에서, 세포독소는 β-아마니틴이다. 일부 구체예에서, β-아마니틴은 링커 L에 의해 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)에 부착된다. 일부 구체예에서, β-아마니틴은 화학식 III의 화합물이다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA 또는 IIB의 β-아마니틴-링커 컨쥬게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, R_1 내지 R_9 중 어느 하나)에서 화학식 III의 β-아마니틴에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 $-((C=O)(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서, n은 1 내지 6의 정수이다.

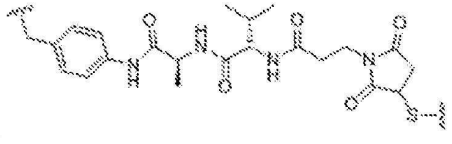
[0538] 일부 구체예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-$((C=O)(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-$((C=O)(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,  또는



이다.

[0539] 일부 구체예에서, 세포독소는 ɣ-아마니틴이다. 일부 구체예에서, ɣ-아마니틴은 링커 L을 통해 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)에 부착된다. 일부 구체예에서, ɣ-아마니틴은 화학식 **III**의 화합물이다. 일부 구체예에서, 화학식 **III**의 ɣ-아마니틴은 링커 L은 화학식 **I, IA, IB, II, IIA** 또는 **IIB**의 ɣ-아마니틴-링커 컨쥬게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, R^1 내지 R^9 중 어느 하나)에서 화학식 **III**의 ɣ-아마니틴에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 $-((C=O)(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서, n은 1-6의 정수이다.

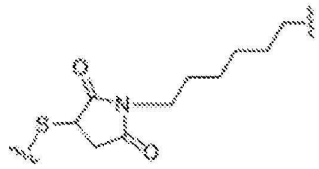
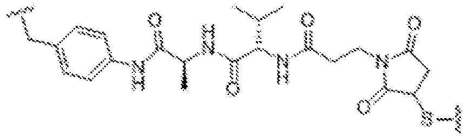
[0540] 일부 구체예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-$((C=O)(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-$((C=O)(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,  또는



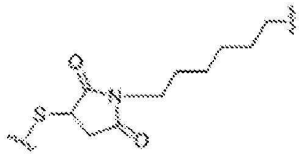
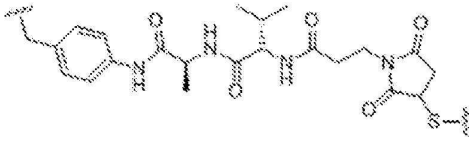
이다.

[0541] 일부 구체예에서, 세포독소는 ε-아마니틴이다. 일부 구체예에서, ε-아마니틴은 링커 L을 통해 항-HC 항체(예

를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)에 부착된다. 일부 구체예에서, 화학식 III의 ε-아마니틴은 화학식 III의 화합물이다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA 또는 IIB의 ε-아마니틴-링커 컨쥬게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, R^1 내지 R^9 중 어느 하나)에서 화학식 III의 ε-아마니틴에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 $-((C=O)(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서, n은 1-6의 정수이다.

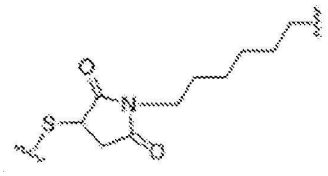
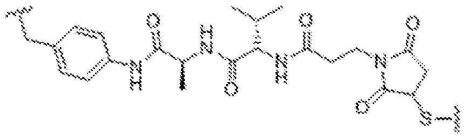
[0542] 일부 구체예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는 $-PAB-Cit-Val-((C=O)(CH_2)_n-$이다. 일부 구체예에서, 링커는 $-PAB-Ala-Val-((C=O)(CH_2)_n-$이다. 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,  또는  이다.

[0543] 일부 구체예에서, 세포 독소는 아마닌이다. 일부 구체예에서, 아마닌은 링커 L을 통해 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)에 부착된다. 일부 구체예에서, 아마닌은 화학식 III의 화합물이다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA 또는 IIB의 아마닌-링커 컨쥬게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, R^1 내지 R^9 중 어느 하나)에서 화학식 III의 아마닌에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 $-((C=O)(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서, n은 1-6의 정수이다.

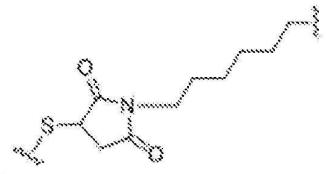
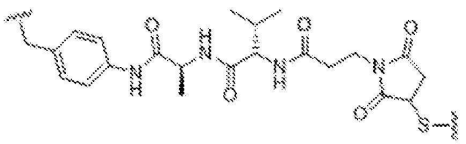
[0544] 일부 구체예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는 $-PAB-Cit-Val-((C=O)(CH_2)_n-$이다. 일부 구체예에서, 링커는 $-PAB-Ala-Val-((C=O)(CH_2)_n-$이다. 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,  또는  이다.

[0545] 일부 구체예에서, 세포독소는 아마닌아미드이다. 일부 구체예에서, 아마닌아미드은 링커 L을 통해 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)에 부착된다. 일부 구체예에서, 화학식 III의 아마닌아미드는 화학식 III의 화합물이다. 링커 L은 화학식 I, IA, IB, II, IIA 또는 IIB의 아마닌아미드-링커 컨쥬게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, R^1 내지 R^9 중 어느 하나)에서 화학식 III의 아마닌아미드에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예

에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 -((C=O)$(CH_2)_n$- 단위를 포함하며, 여기서, n은 1-6의 정수이다.

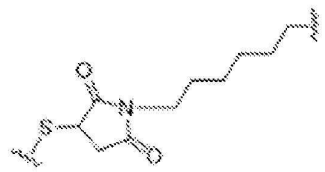
[0546] 일부 구체예에서, 링커는 -$(CH_2)_n$- 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,  또는  이다.

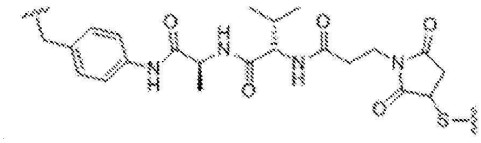
[0547] 일부 구체예에서, 세포독소는 아마눌린이다. 일부 구체예에서, 아마눌린은 링커 L을 통해 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)에 부착된다. 일부 구체예에서, 화학식 III의 아마눌린은 화학식 **III**의 화합물이다. 링커 L은 화학식 **I, IA, IB, II, IIA** 또는 **IIB**의 아마눌린-링커 컨쥬게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, R^1 내지 R^9 중 어느 하나)에서 화학식 **III**의 아마눌린에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 -((C=O)$(CH_2)_n$- 단위를 포함하며, 여기서, n은 1-6의 정수이다.

[0548] 일부 구체예에서, 링커는 -$(CH_2)_n$- 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,  또는  이다.

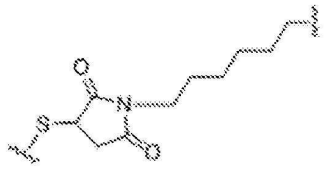
[0549] 일부 구체예에서, 세포독소는 아마눌린산이다. 일부 구체예에서, 아마눌린산은 링커 L을 통해 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)에 부착된다. 일부 구체예에서, 아마눌린산은 화학식 **III**의 화합물이다. 링커 L은 화학식 **I, IA, IB, II, IIA** 또는 **IIB**의 아마눌린산-링커 컨쥬게이트를 제공하기 위해 수 개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, R^1 내지 R^9 중 어느 하나)에서 화학식 **III**의 아마눌린산에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 -((C=O)$(CH_2)_n$- 단위를 포함하며, 여기서, n은 1-6의 정수이다.

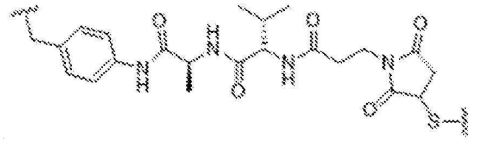
[0550] 일부 구체예에서, 링커는 -$(CH_2)_n$- 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-((C=O)$(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에

서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,  또는

 이다.

[0551] 일부 구체예에서, 세포독소는 프로아마눌린이다. 일부 구체예에서, 프로아마눌린은 링커 L을 통해 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)에 부착된다. 일부 구체예에서, 프로아마눌린은 화학식 **III**의 화합물이다. 링커 L은 화학식 **I, IA, IB, II, IIA** 또는 **IIB**의 프로아마눌린-링커 컨쥬게이트를 제공하기 위해 수개의 가능한 위치 중 어느 하나(예를 들어, R^1 내지 R^9 중 어느 하나)에서 화학식 III의 프로아마눌린에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 $-((C=O)(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서, n은 1-6의 정수이다.

[0552] 일부 구체예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-$((C=O)(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-$((C=O)(CH_2)_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져서,  또는

 이다.

[0553] 아마톡신을 제조하는 합성 방법은 미국특허 제9,676,702호에 기술되어 있으며, 이는 본원에 참고로 포함된다.

[0554] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위한 항체 및 항원-결합 단편은 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 컨쥬게이션 기술을 이용하여, 아마톡신, 예를 들어, α-아마니틴 또는 이의 변이체에 컨쥬게이트될 수 있다. 예를 들어, 타겟 항원(항-HC 항체, 예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체)을 인식하고 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US 2015/0218220에 기술된 바와 같이, 아마톡신, 예를 들어, α-아마니틴 또는 이의 변이체에 컨쥬게이트될 수 있으며, 이의 개시는 아마톡신, 예를 들어, α-아마니틴 및 이의 변이체뿐만 아니라 공유 컨쥬게이션에 사용될 수 있는 공유 링커에 관한 것으로 본원에 참고로 포함된다.

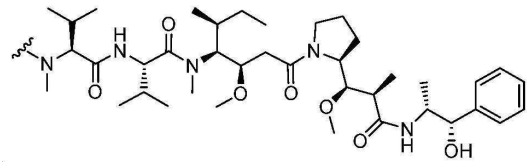
[0555] 오리스타틴

[0556] 본원에 기술된 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체 또는 항-CD45 항체) 및 이의 항원-결합 단편은 오리스타틴인 세포독소에 컨쥬게이트될 수 있다(미국 특허 제5,635,483호; 제5,780,588호). 오리스타틴은 미세소관 역학, GTP 가수분해 및 핵 및 세포 분열을 방해하는 항-유사분열제이고(Woyke et al (2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12):3580-3584), 항암(미국특허 제5,663,149호) 및 항진균 활성(Pettit et al (1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42:2961-2965)(미국특허 제5,635,483호; 제5,780,588호)을 갖는다. 오리스타틴 약물 모이어티는 펩티드 약물 모이어티의 N(아미노) 말단 또는 C(카르복실) 말단을 통해 항체에 부착될 수 있다(WO 02/088172).

[0557] 예시적인 오리스타틴 구체예는 문헌[Senter et al, Proceedings of the American Association for Cancer

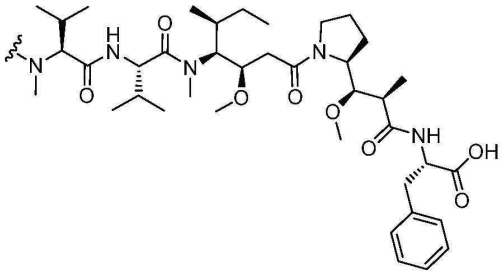
Research, Volume 45, Abstract Number 623, presented Mar. 28, 2004]에 개시된, N-말단 연결된 모노메틸오리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF를 포함하며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 명백하게 본원에 참고로 포함된다.

[0558] 예시적인 오리스타틴 구체예는 MMAE이며, 여기서 물결선은 항체-링커 컨쥬게이트(본원에 기술된 바와 같은 -L-Z-Ab 또는 -L-Z')의 링커에 대한 공유 결합 지점을 나타낸다:



[0559]

[0560] 다른 예시적인 오리스타틴 구체예는 MMAE이며, 여기서 물결선은 US 2005/0238649에 개시된 바와 같이 항체-링커 컨쥬게이트(본원에 기술된 바와 같은 -L-Z-Ab 또는 -L-Z')의 링커에 대한 공유 결합 지점을 나타낸다:



[0561]

[0562] 오리스타틴은 미국특허 제5,635,483호; 미국특허 제5,780,588호; 문헌[Pettit et al (1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465; Pettit et al (1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G. R., et al. Synthesis, 1996, 719-725; Pettit et al (1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 15:859-863; 및 Doronina (2003) Nat. Biotechnol. 21(7):778-784]의 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0563] 메이탄시노이드

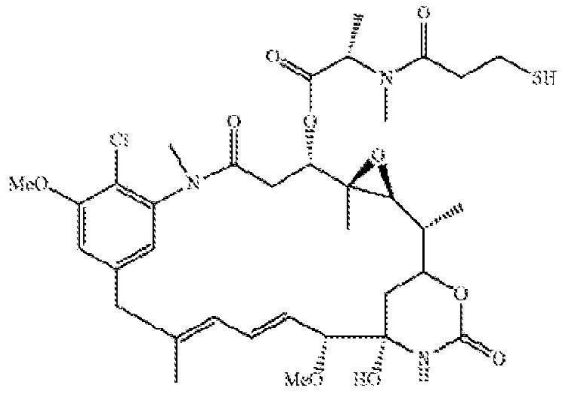
[0564] 본원에 기술된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 미세소관 결합제인 세포독소에 컨쥬게이트될 수 있다. 일부 구체예에서, 미세소관 결합제는 메이탄신, 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유사체이다. 마이탄시노이드는 미세소관에 결합하고 튜뷸린 중합을 억제함으로써 작용하는 유사분열 억제제이다. 메이탄신은 동아프리카 관목 메이테누스 세라타(east African shrub Maytenus serrata)로부터 최초로 단리되었다(미국특허 제3,896,111호). 후속하여, 특정 미생물이 또한 메이탄시노이드, 예를 들어, 메이탄시놀 및 C-3 메이탄시놀 에스테르를 생성시킨다는 것을 발견하였다(미국특허 제4,151,042호). 합성 메이탄시놀 및 이의 유도체 및 유사체는 예를 들어, 미국특허 제4,137,230호; 제4,248,870호; 제4,256,746호; 제4,260,608호; 제4,265,814호; 제4,294,757호; 제4,307,016호; 제4,308,268호; 제4,308,269호; 제4,309,428호; 제4,313,946호; 제4,315,929호; 제4,317,821호; 제4,322,348호; 제4,331,598호; 제4,361,650호; 제4,364,866호; 제4,424,219호; 제4,450,254호; 제4,362,663호; 및 제4,371,533호에 개시되어 있다. 메이탄시노이드 약물 모이어티는, 이들이 (i) 발효 또는 화학적 변형, 발효 산물의 유도체화에 의해 제조하기 위해 비교적 접근 가능하고, (ii) 비-디설파이드 링커를 통한 항체에의 컨쥬게이션에 적합한 작용기로의 유도체화를 가능하게 하고, (iii) 혈장에서 안정하고, (iv) 다양한 종양 세포주에 대해 효과적이기 때문에, 항체 약물 컨쥬게이트에서 매력적인 약물 모이어티이다.

[0565] 적합한 메이탄시노이드의 예는 메이탄시놀, 합성 메이탄시놀 및 메이탄시놀 유사체 및 유도체의 에스테르를 포함한다. 본원에는 메이탄시노이드, 메이탄시놀 및 메이탄시놀 유사체, 및 유도체와 같이, 미세소관 형성을 억제하고 포유동물 세포에 대해 매우 독성인 임의의 세포독소가 포함된다.

[0566] 적합한 메이탄시놀 에스테르의 예는 변형된 방향족 고리를 갖는 것 및 다른 위치에서 변형을 갖는 것을 포함한다. 이러한 적합한 메이탄시노이드는 미국특허 제4,137,230호; 제4,151,042호; 제4,248,870호; 제4,256,746호; 제4,260,608호; 제4,265,814호; 제4,294,757호; 제4,307,016호; 제4,308,268호; 제4,308,269호; 제4,309,428호; 제4,313,946호; 제4,315,929호; 제4,317,821호; 제4,322,348호; 제4,331,598호; 제4,361,650호; 제4,362,663호; 제4,364,866호; 제4,424,219호; 제4,450,254호; 제4,322,348호; 제4,362,663호; 제4,371,533호; 제5,208,020호; 제5,416,064호; 제5,475,092호; 제5,585,499호;

제5,846,545호; 제6,333,410호; 제7,276,497호; 및 제7,473,796호에 개시되어 있으며, 이들 각각의 개시는 메이탄시노이드 및 이의 유도체에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다.

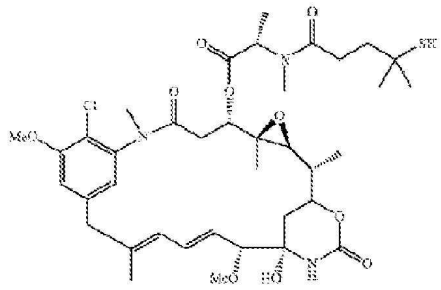
[0567] 일부 구체예에서, 본 개시의 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)는 세포독성제로서 공식적으로 $N^{2'}$-데아세틸-$N^{2'}$-(3-메르캅토-1-옥소프로필)-메이탄신으로 명명되는 티올-함유 메이탄시노이드(DM1)를 사용한다. DM1은 하기 일반식 V로 표시된다:



(V)

[0568]

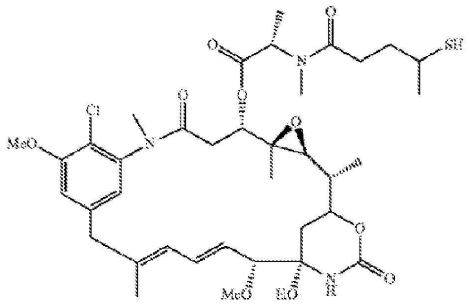
[0569] 다른 구체예에서, 본 개시의 컨쥬게이트는 세포독성제로서 티올-함유 메이탄시노이드 $N^{2'}$-데아세틸-$N^{2'}$(4-메틸-4-메르캅토-1-옥소펜틸)-메이탄신(예를 들어, DM4)을 사용한다. DM4는 하기 구조식 VI로 표시된다:



(VI)

[0570]

[0571] 입체적으로 방해된 티올 결합을 함유한 측쇄를 포함하는 또 다른 메이탄시노이드는 하기 구조식 VII으로 표현되는 $N^{2'}$-데아세틸-$N^{2'}$(4-메르캅토-1-옥소펜틸)-메이탄신(DM3으로 명명됨)이다:



(VII)

[0572]

[0573] 미국특허 제5,208,020호 및 제7,276,497호에 교시된 각 메이탄시노이드는 또한, 본 개시의 컨쥬게이트에서 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 미국특허 제5,208,020호 및 제7,276,697호의 전체 개시는 본원에 참고로 포함된다.

[0574] 메이탄시노이드 상의 많은 위치는 연결 모이어티 및 이에 따라 항체 또는 이의 항원-결합 단편(본원에 기술된 바와 같은 -L-Z-Ab 또는 -L-Z')에 공유 결합하는 위치로서 작용할 수 있다. 예를 들어, 하이드록실 기를 갖는 C-3 위치, 하이드록시메틸로 변형된 C-14 위치, 하이드록시로 변형된 C-15 위치, 및 하이드록시기를 갖는 C-20 위치 모두는 유용할 것으로 예상된다. 일부 구체예에서, C-3 위치는 링커 모이어티에 공유 결합하기 위한 위치

로서 역할을 하며, 일부 특정 구체예에서, 메이탄시놀의 C-3 위치는 연결 모이어티에 공유적으로 결합하기 위한 위치로서 역할을 한다. 예를 들어, 미국특허 제5,208,020호, 제6,441,163호, 및 유럽특허 제0425235 B1호; 문헌 [Chari et al., Cancer Research 52:127-131 (1992)]; 및 U.S. 2005/0169933 A1호에 개시된 것을 포함하는, 항체-메이탄시노이드 컨쥬게이트를 제조하기 위한 많은 연결 기가 당해 분야에 공지되어 있으며, 이러한 문헌의 개시는 본원에 참고로 명확하게 포함된다. 추가 연결기는 본원에 기술되고 예시된다.

[0575] 본 개시는 또한, 메이탄시노이드 및 컨쥬게이트의 다양한 이성질체 및 혼합물을 포함한다. 본 개시의 특정 화합물 및 컨쥬게이트는 다양한 입체이성질체, 거울상이성질체, 및 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 이러한 항체-메이탄시노이드 컨쥬게이트를 제조하기 위한 여러 설명은 미국 특허 제5,208,020호, 제5,416,064호, 제6,333,410호, 제6,441,163호, 제6,716,821호, 및 제7,368,565호에 제공되며, 이들 각각은 전문이 본원에 포함된다.

[0576] 안트라사이클린

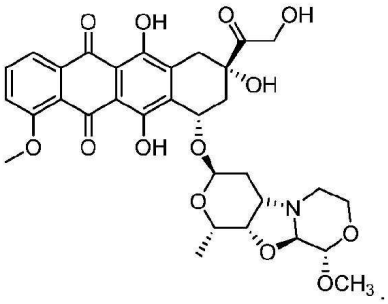
[0577] 다른 구체예에서, 본원에 기술된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 안트라사이클린 분자인 세포 독소에 컨쥬게이팅될 수 있다. 안트라사이클린은 세포독성 활성을 나타내는 항생제 화합물이다. 연구에서는 안트라사이클린이 1) 세포의 DNA 내에 약물 분자를 인터칼레이션시켜 DNA-의존적 핵산 합성을 억제시킴; 2) 세포에 손상을 야기시키기 위해 세포 거대분자와 이후에 반응하는 자유 라디칼의 약물에 의한 생성; 또는 3) 세포막과 약물 분자의 상호작용을 포함하는 다수의 상이한 메커니즘에 의해 세포를 사멸시키도록 작동할 수 있다는 것을 나타내었다[예를 들어, 문헌[C. Peterson et al.," Transport And Storage Of Anthracycline In Experimental Systems And Human Leukemia" in Anthracycline Antibiotics In Cancer Therapy; N.R. Bachur, "Free Radical Damage" id. at pp.97-102] 참조]. 이의 세포독성 가능성으로 인해, 안트라사이클린이 백혈병, 유방 암종, 폐 암종, 난소 선암 및 육종과 같은 다수 암의 치료에서 사용되고 있다[예를 들어, 문헌[P.H- Wiernik, in Anthracycline: Current Status And New Developments p 11] 참조]. 일반적으로 사용되는 안트라사이클린은 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 다우노마이신을 포함한다.

[0578] 안트라사이클린 유사체, 독소루비신(ADRIAMYCINO)은 인터칼레이션 및 전사를 위해 DNA를 풀어주는 효소 토포이소머라아제 II의 진행의 억제에 의해 DNA와 상호작용한다는 것으로 여겨진다. 독소루비신은 복제를 위해 DNA 사슬을 파괴한 후에 토포이소머라아제 II 복합물을 안정화시켜, DNA 이중 나선이 재시일링되는 것을 방지하고 이에 의해 복제 과정을 중지시킨다. 독소루비신 및 다우노루비신(DAUNOMYCIN)은 프로토타입 세포독성 천연 산물 안트라사이클린 화학치료제이다[Sessa et al., (2007) Cardiovasc. Toxicol. 7:75-79].

[0579] 일반적으로 사용되는 안트라사이클린은 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 및 다우노루비신을 포함한다. 일부 구체예에서, 세포 독소는 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 및 이다루비신으로 이루어진 군으로부터 선택된 안트라사이클린이다.

[0580] 안트라사이클린의 대타겟인 예는 다우노루비신 (세루비딘; Bedford Laboratories), 독소루비신 (아드리아마이신; Bedford Laboratories; 독소루비신 하이드로클로라이드, 하이드록시-다우노루비신, 및 루벡스로도 지칭됨), 에피루비신 (엘렌스; Pfizer), 및 이다루비신 (이다마이신; Pfizer Inc.)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 안트라사이클린 유사체, 독소루비신(ADRIAMYCINO)은 인터칼레이션 및 전사를 위해 DNA를 풀어주는 효소 토포이소머라아제 II의 진행의 억제에 의해 DNA와 상호작용한다는 것으로 여겨진다. 독소루비신은 복제를 위해 DNA 사슬을 파괴한 후에 토포이소머라아제 II 복합물을 안정화시켜, DNA 이중 나선이 재시일링되는 것을 방지하고 이에 의해 복제 과정을 중지시킨다. 독소루비신 및 다우노루비신(DAUNOMYCIN)은 프로토타입 세포독성 천연 산물 안트라사이클린 화학치료제이다[Sessa et al., (2007) Cardiovasc. Toxicol. 7:75-79].

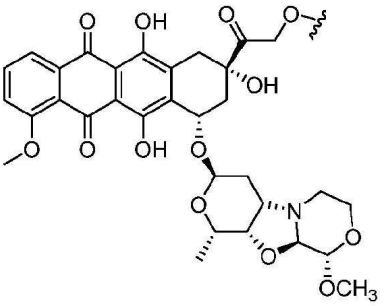
[0581] 본원에서 사용하기에 적합한 안트라사이클린의 한 가지 비-제한적 예는 PNU-159682 ("PNU")이다. PNU는 모 네모루비신에 비해 3000-배 넘는 세포독성을 나타낸다(Quintieri et al., Clinical Cancer Research 2005, 11, 1608-1617). PNU는 하기 구조식으로 표현된다:



[0582]

[0583] PNU와 같이 안트라사이클린 상의 다중 위치는 연결 모이어티, 및 이에 따라 본원에 기술된 바와 같은 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 공유 결합하기 위한 위치로서 작용할 수 있다. 예를 들어, 링커는 하이드록시 메틸 케톤 측쇄에 변형을 통해 도입될 수 있다.

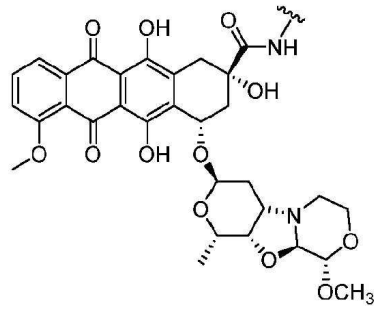
[0584] 일부 구체예에서, 세포 독소는 하기 구조식으로 표현되는 PNU 유도체이다:



[0585]

[0586] 상기 식에서, 물결선은 본원에 기술된 바와 같은 ADC의 링커에 대한 공유 부착점을 나타낸다.

[0587] 일부 구체예에서, 세포독소는 하기 구조식으로 표현되는 PNU 유도체이다:



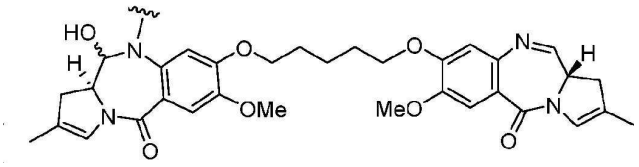
[0588]

[0589] 상기 식에서, 물결선은 본원에 기술된 바와 같은 ADC의 링커에 대한 공유 부착점을 나타낸다.

[0590] 피롤로벤조디아제핀 (PBD)

[0591] 다른 구체예에서, 본원에 기술된 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체, 또는 항-CD45 항체) 또는 이의 항원-결합 단편은 피롤로벤조디아제핀(PBD)인 세포 독소 또는 PBD를 포함하는 세포 독소에 컨쥬게이팅될 수 있다. PBD는 특정 악티노마이세트에 의해 생성된 천연 산물이고, 서열 선택적 DNA 알킬화 화합물인 것으로 나타났다. PBD 세포 독소는 안트라미이신, 다이머 PBD, 및 예를 들어, 문헌[Hartley, J.A. (2011). "The development of pyrrolobenzodiazepines as antitumour agents." Expert Opin. Inv. Drug, 20(6), 733-744; 및 Antonow, D.; Thurston, DE (2011) "Synthesis of DNA-interactive pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines (PBDs)." Chem. Rev. 111: 2815-2864]에 개시된 것을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0592] 일부 구체예에서, 세포독소는 하기 구조식으로 표현되는 피롤로벤조디아제핀 다이머이다:

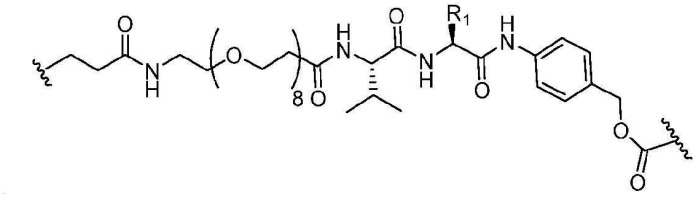
[0593] 

[0594] 상기 식에서, 물결선은 링커의 부착점을 나타낸다.

[0595] 일부 구체예에서, 세포독소는 말레이미도카프로일 링커에 의해 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 컨쥬게이팅된다.

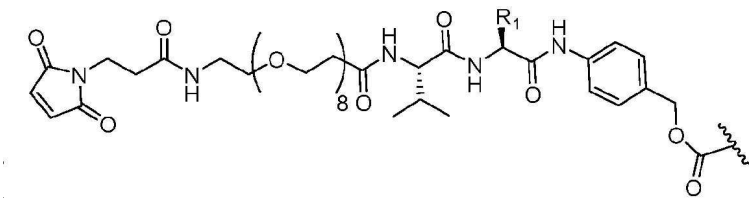
[0596] 일부 구체예에서, 링커는 펩티드, 올리고사카라이드, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2CH_2O)_q-$, $-(C=O)(CH_2)_r-$, $-(C=O)(CH_2CH_2O)_t-$, $-(NHCH_2CH_2)_u-$, -PAB, Val-Cit-PAB, Val-Ala-PAB, Val-Lys(Ac)-PAB, Phe-Lys-PAB, Phe-Lys(Ac)-PAB, D-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg, Ala-Ala-Asn-PAB, 또는 Ala-PAB 중 하나 이상을 포함하고, 여기서 각각의 p, q, r, t, 및 u는 각 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 12의 정수이다.

[0597] 일부 구체예에서, 링커는 하기 구조식을 갖는다:

[0598] 

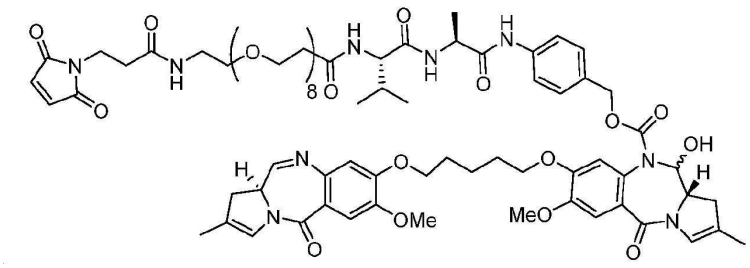
[0599] 상기 식에서, R_1은 CH_3 (Ala) 또는 $(CH_2)_3NH(CO)NH_2$ (Cit)이다.

[0600] 일부 구체예에서, 항체에 대한 컨쥬게이션 전에 그리고 L-Z'로서 함께 취해진 반응성 치환체 Z'를 포함하는 링커는 하기 구조를 갖는다:

[0601] 

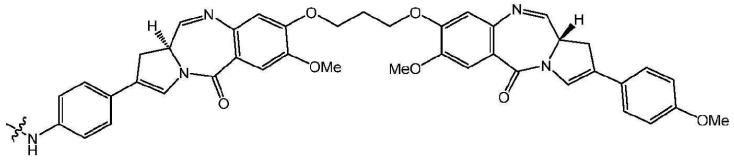
[0602] 상기 식에서, 물결선은 세포독소 (예를 들어, PBD)에 대한 부착점을 나타낸다. 특정 구체예에서, R_1은 CH_3이다.

[0603] 일부 구체예에서, 항체에 대한 컨쥬게이션 전에 그리고 Cy-L-Z'로서 함께 취해진 반응성 치환체 Z'를 포함하는 세포독소-링커 컨쥬게이트는 하기 구조를 갖는다:

[0604] 

[0605] 이러한 특정 세포독소-링커 컨쥬게이트는 테시린 (SG3249)으로 알려져 있고, 예를 들어, 개시 내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Howard et al., ACS Med. Chem. Lett. 2016, 7(11), 983-987]에 기술되어 있다.

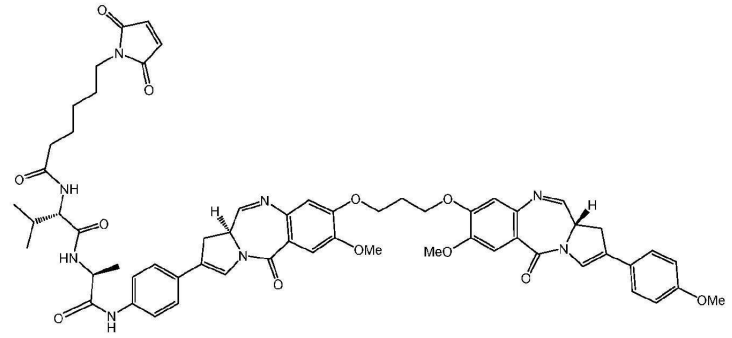
[0606] 일부 구체예에서, 세포독소는 하기 구조식으로 표현되는 피롤로벤조디아제핀 다이머이다:



[0607]

[0608] 상기 식에서, 물결선은 링커의 부착점을 나타낸다.

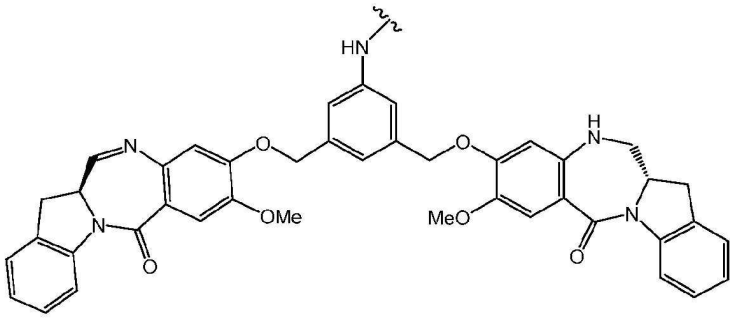
[0609] 일부 구체예에서, 항체에 대한 컨쥬게이션 전에 그리고 Cy-L-Z'로서 함께 취해진 반응성 치환체 Z'를 포함하는 세포독소-링커 컨쥬게이트는 하기 구조를 갖는다:



[0610]

[0611] 이러한 특정 세포독소-링커 컨쥬게이트는 탈리린으로 알려져 있고, 예를 들어, ADC 바다스툭시맙 탈리린 (SGN-CD33A)과 연관하여, 개시 내용의 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Mantaj et al., Angewandte Chemie International Edition English 2017,56, 462-488]에 기술되어 있다.

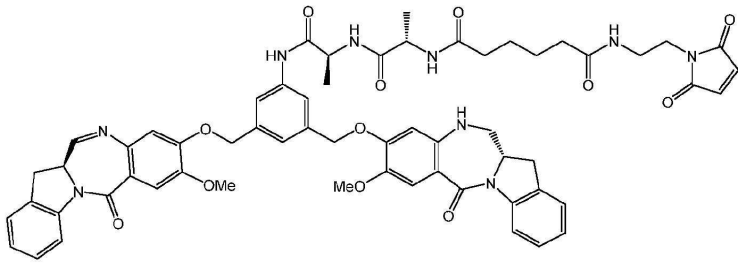
[0612] 일부 구체예에서, 세포독소는 하기 구조식을 갖는 인돌리노벤조디아제핀 슈도다이머이다:



[0613]

[0614] 상기 식에서, 물결선은 링커의 부착점을 나타낸다.

[0615] 일부 구체예에서, 항체에 대한 컨쥬게이션 전에 그리고 Cy-L-Z'로서 함께 취해진 반응성 치환체 Z'를 포함하는 세포독소-링커 컨쥬게이트는 하기 구조를 갖는다:



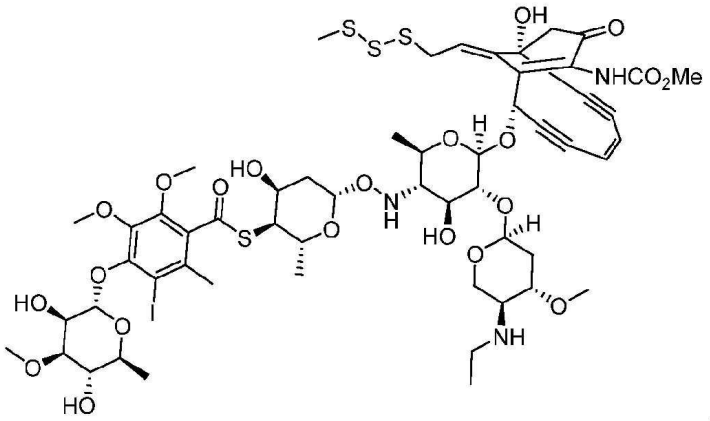
[0616]

[0617] 이는, 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 국제 특허 출원 공개 WO2017004026호에 개시된 ADC IMGN632를 갖는다.

[0618] 칼리키아미신

[0619] 다른 구체예에서, 본원에 기술된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 엔다인 항종양 항생제(예를 들어,칼리키아마이신, 오조가마이신)인 세포 독소에 컨쥬게이팅될 수 있다. 항생제의 칼리키아마이신 패밀리는 피코몰 미만의 농도에서 이중-가닥 DNA 절단을 생성시킬 수 있다. 칼리키아마이신 패밀리의 컨쥬게이트의 제조를 위해, 미국특허 제5,712,374호; 제5,714,586호; 제5,739,116호; 제5,767,285호; 제5,770,701호; 제5,770,710호; 제5,773,001호; 및 제5,877,296호(모두 American Cyanamid Company)가 참조된다. 사용될 수 있는 칼리키아마이신의 구조적 유사체는 예를 들어, 문헌[Hinman et al., Cancer Research 53:3336-3342 (1993), Lode et al., Cancer Research 58:2925-2928 (1998)] 및 American Cyanamid의 상술된 미국특허에 개시된 것을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

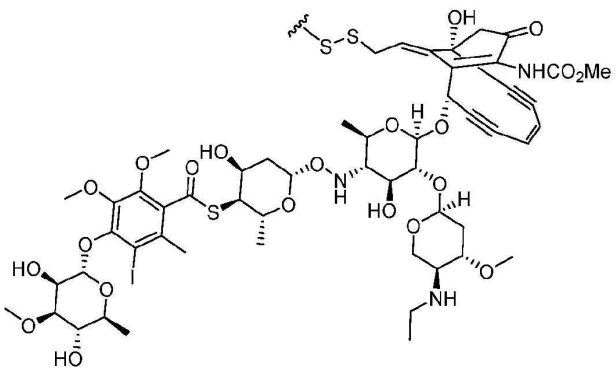
[0620] 예시적인 칼리키아마이신은 간단히 감마로 본원에서 언급되는 γ_1로 명명되며, 하기 구조식을 갖는다:



[0621]

[0622] 일부 구체예에서, 칼리키아마이신은 감마-칼리키아마이신 유도체 또는 N-아세틸 감마-칼리키아마이신 유도체이다. 사용될 수 있는 칼리키아마이신의 구조적 유사체는, 예를 들어, 문헌[Hinman et al., Cancer Research 53:3336-3342 (1993), Lode et al., Cancer Research 58:2925-2928 (1998)], 및 상기 언급된 미국 특허에 개시된 것들을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 칼리키아마이신은 적절한 티올과 반응하여 디설파이드를 형성시키는 동시에 링커를 통해 본원에 기술된 바와 같은 항-CD117 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 칼리키아마이신 유도체를 부착시키는 데 유용한 작용기를 도입할 수 있는 메틸트리설파이드 모이어티를 함유한다. 칼리키아마이신 패밀리의 컨쥬게이트의 제조를 위해, 미국특허 제5,712,374호; 제5,714,586호; 제5,739,116호; 제5,767,285호; 제5,770,701호; 제5,770,710호; 제5,773,001호; 및 제5,877,296호(모두 American Cyanamid Company)가 참조된다. 사용될 수 있는 칼리키아마이신의 구조적 유사체는 예를 들어, 문헌[Hinman et al., Cancer Research 53:3336-3342 (1993), Lode et al., Cancer Research 58:2925-2928 (1998)] 및 American Cyanamid의 상술된 미국특허에 개시된 것을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0623] 일 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 ADC의 세포독소는 하기 구조식으로 표현되는 칼리키아마이신 디설파이드 유도체이다:



[0624]

[0625] 상기 식에서, 물결선은 링커의 부착점을 나타낸다.

[0626] 추가의 세포독소

[0627] 다른 구체예에서, 본원에 기술된 항체 및 이의 항원-결합 단편은 상기 본원에 개시된 세포독소가 아닌 또는 이외의 세포독소에 컨쥬게이팅될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용하기에 적합한 추가적인 세포 독소는 비제한적으로, 특히, 5-에티닐우라실, 아비라테론, 아실풀벤, 아데시페놀, 아도젤레신, 알데슬류킨, 알트레타민, 암바무스틴, 아미독스, 아미포스틴, 아미노레불린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐라이드, 아나스트로졸, 안드로그라폴라이드, 혈관형성 억제제, 안타렐릭스, 항-등쪽결정화 형태형성 단백질-1, 항안드로겐, 전립선 암종, 항에스트로겐, 안티네오플라스톤, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 아피디콜린 글리시네이트, 아폽토시스 유전자 조절제, 아폽토시스 조절제, 아푸린산, 아술라크린, 아타메스탄, 아트리무스틴, 악시나스타틴 1, 악시나스타틴 2, 악시나스타틴 3, 아자세트론, 아자톡신, 아자티로신, 박카틴 III 유도체, 발라놀, 바티마스타트, BCR/ABL 길항제, 벤조클로린, 벤조일스타우로스포린, 베타 락탐 유도체, 베타-알레틴, 베타클라마이신 B, 베툴린산, bFGF 억제제, 비칼루타미드, 비산트렌, 비스아지리디닐스페르민, 비스나피드, 비스트라텐 A, 비젤레신, 브레플레이트, 블레오마이신 A2, 블레오마이신 B2, 브로피리민, 부도티탄, 부티오닌 설폭시민, 칼시포트리올, 칼포스틴 C, 캄토테신 유도체(예를 들어, 10-하이드록시-캄토테신), 카페시타빈, 카복사미드-아미노-트리아졸, 카복시아미도트리아졸, 카르젤레신, 카제인 키나아제 억제제, 카스타노스페르민, 세크로핀 B, 세트로렐릭스, 클로린, 클로로퀴녹살린 설폰아미드, 시카프로스트, 시스-포르피린, 클라드리빈, 클로미펜 및 이의 유사체, 클로트리마졸, 콜리스마이신 A, 콜리스마이신 B, 콤브레타스타틴 A4, 콤브레타스타틴 유사체, 코나게닌, 크람베시딘 816, 크리스나톨, 크립토피신 8, 크립토피신 A 유도체, 쿠라신 A, 사이클로펜트안트라퀴논, 사이클로플라탐, 시페마이신, 시타라빈 옥포스페이트, 세포질 인자, 시토스타틴, 다클릭시맙, 데시타빈, 데하이드로디뎀닌 B, 2'데옥시코포르마이신(DCF), 데슬로렐린, 덱시포스파미드, 덱스라족산, 덱스베라파밀, 디아지쿠온, 디뎀닌 B, 디독스, 디에틸노르스페르민, 디하이드로-5-아자시티딘, 디하이드로탁솔, 디옥사마이신, 디페닐스피로무스틴, 디스코데르몰라이드, 도코사놀, 돌라세트론, 독시플루리딘, 드롤록시펜, 드로나비놀, 듀오카마이신 SA, 엡셀렌, 에코무스틴, 에델포신, 에드레콜로맙, 에플로르니틴, 엘레멘, 에미테푸르, 에포티올론, 에피틸론, 에프리스테리드, 에스트라무스틴 및 이의 유사체, 에토포사이드, 에토포사이드 4'-포스페이트(또한 에토포포스로서 지칭됨), 엑세메스탄, 파드로졸, 파자라빈, 펜레티나이드, 필그라스팀, 피나스테리드, 플라보피리돌, 플레젤라스틴, 플루아스테론, 플루다라빈, 플루오로다우노루비신 하이드로클로라이드, 포르페니멕스, 포르메스탄, 포스트리에신, 포테무스틴, 가돌리늄 텍사피린, 갈륨 니트레이트, 갈로시타빈, 가니렐릭스, 겔라티나아제 억제제, 겜시타빈, 글루타티온 억제제, 헵설팜, 호모해링토닌(HHT), 하이퍼리신, 이반드론산, 이독시펜, 이드라만톤, 일모포신, 일로마스타트, 이미다조아크리돈, 이미퀴모드, 면역자극제 펩티드, 이오벤구안, 요오도독소루비신, 이포메아놀, 이리노테칸, 이로플락트, 이르소글라딘, 이소벤가졸, 자스플라키놀라이드, 카할라라이드 F, 라멜라린-N 트리아세테이트, 란레오타이드, 레이나마이신, 레노그라스팀, 렌티난 설페이트, 렙톨스타틴, 레트로졸, 친지성 백금 화합물, 리소클린아미드 7, 로바플라틴, 로메트렉솔, 로니다민, 로속산트론, 록소리빈, 루르토테칸, 루테튬 텍사피린, 리소필린, 마소프로콜, 마스핀, 기질 금속단백질분해효소 억제제, 메노가릴, 르네르바론, 메테렐린, 메티오니나아제, 메토클로프라미드, MIF 억제제, 이페프리스톤, 미테포신, 미리모스팀, 미트라신, 미토구아존, 미톨락톨, 미토마이신 및 이의 유사체, 미토나피드, 미톡산트론, 모파로텐, 몰그라모스팀, 미카페록사이드 B, 미리아포론, N-아세틸디날린, N-치환된 벤즈아미드, 나파렐린, 나그레스팁, 나파빈, 나프테르핀, 나르토그라스팀, 네다플라틴, 네모루비신, 네리드론산, 닐루타미드, 니사마이신, 니트룰린, 옥트레오티드, 옥키세논, 오나프리스톤, 온단세트론, 오라신, 아르마플라틴, 옥살리플라틴, 옥사우노마이신, 파클리탁셀 및 이의 유사체, 팔라우아민, 팔미토일리족신, 파미드론산, 파낙시트리올, 파노미펜, 파라박틴, 파젤립틴, 페가스파르가아스, 펠데신, 펜토산 폴리설페이트 나트륨, 펜토스타틴, 펜트로졸, 페르플루브론, 페르포스파미드, 페나지노마이신, 피시바닐, 피라루비신, 피리트렉심, 포도필로톡신, 포르피로마이신, 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라아제 억제제, 랄티트렉시드, 리족신, 로글레티미드, 로히투킨, 루비기논 B1, 루복실, 사핀골, 사인토핀, 사르코피톨 A, 사르그라모스팀, 소부족산, 소네르민, 스파르포스산, 스피카마이신 D, 스피로무스틴, 스티피아미드, 술피노신, 탈리무스틴, 테그푸르, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 탈리블라스틴, 티오코랄린, 티라파자민, 토포테칸, 토프센틴, 트리시리빈, 트리메트렉세이트, 베라민, 비노렐빈, 빈살틴, 보로졸, 제니플라틴, 및 질라스코르브를 포함한다.

[0628] *링커*

[0629] 다양한 링커는 본원에 기술된 항체, 또는 이의 결합 단편(예를 들어, 항-CD117 항체, 또는 항-CD45 항체)을 세포독성 분자에 컨쥬게이팅하기 위해 사용될 수 있다.

[0630] 본원에서 사용되는 용어 "링커"는 본 개시의 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체, 또는 항-CD45 항체) 약물 컨쥬게이트 (ADC; Ab-Z-L-D, 여기서, D는 세포 독소임)를 공유 부착하는 원자의 사슬 또는 공유 결합을 포함하

는 이가 화학적 모이어티를 의미한다. 적합한 링커는 2개의 반응성 말단을 가지며, 하나는 항체에 컨쥬게이팅하기 위한 것이며, 다른 하나는 세포 독소에 컨쥬게이팅하기 위한 것이다. 링커의 항체 컨쥬게이션 반응성 말단(반응성 모이어티, Z')은 통상적으로, 항체 상에서 시스테인 티올 또는 리신 아민 기를 통해 항체에 컨쥬게이팅시킬 수 있는 사이트이고, 이에 따라, 통상적으로, 티올-반응성 기, 예를 들어, 이중 결합(말레이미드에서와 같이) 또는 이탈기, 예를 들어, 클로로, 브로모, 요오도, 또는 R-설파닐 기, 또는 아민-반응성 기, 예를 들어, 카복실 기이며, 링커의 항체 컨쥬게이션 반응성 말단은 통상적으로 세포 독소 상에서 염기성 아민 또는 카복실 기와 아미드 결합의 형성을 통해 세포 독소에 컨쥬게이션시킬 수 있는 사이트이고, 이에 따라, 통상적으로, 카복실 또는 염기성 아민 기이다. 용어 "링커"가 컨쥬게이팅된 형태의 링커를 기술하는 데 사용될 때, 반응성 말단 중 하나 또는 둘 모두는 존재하지 않거나(예를 들어, 화학적 모이어티 Z로 전환된, 반응성 모이어티 Z'), 불완전할 것인데(예를 들어, 카복실산의 단지 카르보닐임) 왜냐하면, 링커 및/또는 세포 독소 간, 및 링커 및/또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 간에 결합이 형성되기 때문이다. 이러한 컨쥬게이션 반응은 하기에 추가로 기술된다.

[0631] 일부 구체예에서, 링커는 링커의 절단이 세포내 환경에서 항체로부터 약물 단위를 방출하도록, 세포내 조건 하에서 절단 가능하다. 또 다른 구체예에서, 링커 단위는 절단 가능하지 않으며, 약물은 예를 들어, 항체 분해에 의해 방출된다. 본 ADC를 위해 유용한 링커는 바람직하게 세포외에서 안정하고, ADC 분자의 응집을 방지하고, 수성 배지에서 그리고 모노머 상태에서 ADC를 자유롭게 가용성이게 유지한다. 세포 내로의 수송 또는 전달 전에, ADC는 바람직하게 안정하고, 온전한으로 유지되며, 즉, 항체는 약물 모이어티에 연결되어 있다. 링커는 타겟 세포 밖에서 안정하고, 세포 내측에서 일부 효과적인 속도로 절단될 수 있다. 효과적인 링커는 (i) 항체의 특정 결합 성질을 유지하고; (ii) 컨쥬게이트 또는 약물 모이어티의 세포내 전달을 가능하게 하고; (iii) 컨쥬게이트가 이의 타겟화된 부위로 전달되거나 수송될 때까지, 안정하고 온전한으로 유지되고, 즉, 절단되지 않고; (iv) 세포독성 모이어티의 세포독성, 세포-사멸 효과 또는 정균 효과를 유지시킬 것이다. ADC의 안정성은 표준 분석 기술, 예를 들어, 질량 분광법, HPLC, 및 분리/분석 기술 LC/MS에 의해 측정될 수 있다. 항체 및 약물 모이어티의 공유 부착은 링커가 2개의 반응성 작용기, 즉, 반응성 센스에서 2가를 갖도록 요구한다. 2개 이상의 작용성 또는 생물학적 활성 모이어티, 예를 들어, 펩티드, 핵산, 약물, 독소, 항혜, 합텐, 및 리포터 기를 부착시키는 데 유용한 2가 링커 시약은 공지되어 있으며, 방법은 이러한 얻어진 컨쥬게이트로 기술되었다[Hermanson, G. T. (1996) Bioconjugate Techniques; Academic Press: New York, p. 234-242].

[0632] 링커는 예를 들어, 효소 가수분해, 광분해, 산성 조건 하에서의 가수분해, 염기성 조건 하에서의 가수분해, 산화, 디설파이드 환원, 친핵성 절단, 또는 유기금속성 절단에 의해 절단될 수 있는 것들을 포함한다[예를 들어, Leriche et al., Bioorg. Med. Chem., 20:571-582, 2012 참조, 이러한 문헌의 개시는 공유 컨쥬게이션을 위해 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함됨]. 적합한 절단 가능한 링커는, 예를 들어, 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드와 같은 화학적 모이어티를 포함할 수 있다.

[0633] 산성 조건 하에서 가수분해 가능한 링커는 예를 들어, 하이드라존, 세미카바존, 티오세미카바존, 시스-아코닉 아미드, 오르쏘에스테르, 아세탈, 케탈, 등을 포함한다[예를 들어, 미국특허 제5,122,368호; 제5,824,805호; 제5,622,929호; Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123; Neville et al., 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661 참조, 이러한 문헌 각각의 개시는 전문이 공유 컨쥬게이션을 위해 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함됨]. 이러한 링커는 중성 pH 조건, 예를 들어, 혈액에서의 pH 조건 하에서 비교적 안정하지만, 리소좀의 pH에 가까운 pH 5.5 또는 5.0 미만에서 불안정하다.

[0634] 환원 조건 하에서 절단 가능한 링커는 예를 들어, 디설파이드를 포함한다. 예를 들어, SATA(N-숙신이미딜-S-아세틸티오아세테이트), SPDP(N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트), SPDB(N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)부티레이트) 및 SMPT(N-숙신이미딜-옥시카르보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-디티오)톨루엔), SPDB 및 SMPT를 사용하여 형성될 수 있는 것을 포함하는 다양한 디설파이드 링커가 당해 분야에 공지되어 있으며[예를 들어, Thorpe et al., 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczak et al., In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987. 또한, 미국특허 제4,880,935호 참조], 이러한 문헌 각각의 개시는 전문이 공유 컨쥬게이션을 위해 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다.

[0635] 효소 가수분해에 민감한 링커는 예를 들어, 리소좀 또는 엔도솜 프로테아제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는 세포네 펩티다아제 또는 프로테아제 효소에 의해 절단되는 펩티드-함유 링커일 수 있다. 치료제의 세포내 단백질 분해 방출을 이용하는 하나의 장점은 통상적으로 컨쥬게이팅될 때 약화되며, 컨쥬게이트의 혈청 안정성은 통상적으로 높다. 일부 구체예에서, 펩티딜 링커는 적어도 2개의 아미노산 길이 또는 적어도 3개의 아미노산 길이

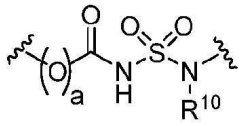
를 갖는다. 예시적인 아미노산 링커는 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드 또는 펜타펩티드를 포함한다. 적합한 펩티드의 예는 발린, 알라닌, 시트룰린(Cit), 페닐알라닌, 리신, 류신, 및 글리신과 같은 아미노산을 함유한 것을 포함한다. 아미노산 링커 성분을 포함하는 아미노산 잔기는 자연적으로 발생하는 것뿐만 아니라, 소수 아미노산 및 비천연 발생 아미노산 유사체, 예를 들어, 시트룰린을 포함한다. 예시적인 디펩티드는 발린-시트룰린(vc 또는 val-cit) 및 알라닌-페닐알라닌(af 또는 ala-phe)을 포함한다. 예시적인 트리펩티드는 글리신-발린-시트룰린(gly-val-cit) 및 글리신-글리신-글리신(gly-gly-gly)을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Cit, Ala-Val, 또는 Phe-Lys, Val-Lys, Ala-Lys, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Phe-Arg, 또는 Trp-Cit와 같은 디펩티드를 포함한다. Val-Cit 또는 Phe-Lys와 같은 디펩티드를 함유한 링커는 예를 들어, 미국특허 제6,214,345호에 개시되어 있으며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 공유 컨쥬게이션을 위해 적합한 링커에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다.

[0636] 세포독성 분자에 본원에 기술된 항체, 또는 이의 항체 단편을 컨쥬게이션하기에 적합한 링커는 1,6-제거 공정에 의해 세포 독소를 방출시킬 수 있는 것("자가-희생" 기)를 포함한다. 이러한 제거 과정이 가능한 화학적 모이어티는 p-아미노벤질(PAB) 기, 6-말레이미도헥산산, pH-민감성 카보네이트 및 문헌[Jain et al., Pharm. Res. 32:3526-3540, 2015]에 기술된 다른 시약을 포함하며, 이러한 문헌의 개시는 공유 컨쥬게이션에 적합한 링커에 관한 것으로서 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0637] 일부 구현예에서, 링커는 "자가-희생 기", 예를 들어, 상기 언급된 PAB 또는 PABC(파라-아미노벤질옥시카르보닐)을 포함하며, 이는 예를 들어, 문헌[Carl et al., J. Med. Chem. (1981) 24:479-480; Chakravarty et al (1983) J. Med. Chem. 26:638-644]; US6214345호; US20030130189호; US20030096743호; US6759509호; US20040052793호; US6218519호; US6835807호; US6268488호; US20040018194호; WO98/13059호; US20040052793호; US6677435호; US5621002호; US20040121940호; WO2004/032828호에 개시되어 있다. 이러한 공정을 가능하게 하는 다른 이러한 화학적 모이어티("자가-희생 링커")는 메틸렌 카바메이트 및 헤테로아릴 기, 예를 들어, 아미노티아졸, 아미노이미다졸, 아미노피리미딘, 등을 포함한다. 이러한 헤테로시클릭 자가-희생 기를 함유한 링커는 예를 들어, 미국특허공개 제20160303254호 및 제20150079114호, 및 미국특허 제7,754,681호; 문헌[Hay et al. (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237]; US 2005/0256030호; 문헌[de Groot et al (2001) J. Org. Chem. 66:8815-8830]; 및 US 7223837호에 개시되어 있다. 일부 구체예에서, 디펩티드는 자기-희생 링커와 조합하여 사용된다.

[0638] 본원에서 사용하기에 적합한 링커는 각각 임의적으로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 헤테로알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, C_2-C_6 헤테로알케닐렌, C_2-C_6 알키닐렌, C_2-C_6 헤테로알키닐렌, C_3-C_6 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 및 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 기를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 기의 비제한적인 예는 각 경우에 대해 독립적으로 선택되는 $(CH_2)_p$, $(CH_2CH_2O)_p$, 및 $-(C=O)(CH_2)_p-$ 단위를 포함하며, 여기서, p은 1 내지 6의 정수이다.

[0639] 적합한 링커는 가용성 증진 특성을 갖는 기를 함유할 수 있다. $(CH_2CH_2O)_p$ 단위 (폴리에틸렌 글리콜, PEG)를 포함하는 링커는, 예를 들어, 아미노, 설폰산, 포스폰산 또는 인산 잔기로 치환된 알킬 사슬일 수 있기 때문에 가용성을 촉진시킬 수 있다. 이러한 모이어티를 포함하는 링커는, 예를 들어, 미국 특허 제8,236,319호 및 제9,504,756호에 개시되어 있고, 각각의 개시는 공유 컨쥬게이션에 적합한 링커에 관한 것으로서 전문이 본원에 참고로 포함된다. 추가의 가용성 증진기는, 예를 들어, 하기 구조를 갖는, 아실 및 카바모일 설파미드 기를 포함한다:

[0640] 

[0641] 상기 식에서, a는 0 또는 1이고;

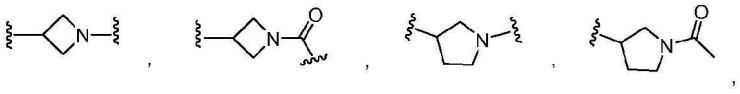
[0642] R^{10}은 수소, C_1-C_{24} 알킬기, C_3-C_{24} 사이클로알킬기, C_1-C_{24} (헤테로)아릴기, C_1-C_{24} 알킬(헤테로)아릴기 및 C_1-C_{24} (헤테로)아릴알킬기, C_1-C_{24} 알킬기, C_3-C_{24} 사이클로알킬기, C_2-C_{24} (헤테로)아릴기, C_3-C_{24} 알킬(헤테로)아릴기 및 C_3-C_{24} (헤테로)아릴알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 O, S 및 $NR^{11}R^{12}$로부터 선택된 하나

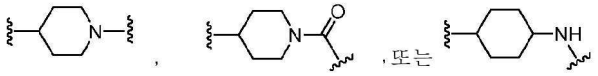
이상의 헤테로원자에 의해 임의적으로 치환되고/거나 임의적으로 중단될 수 있고, R^{11} 및 R^{12}는 독립적으로 수소 및 C_1-C_4 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R^{10}은 세포독소이고, 여기서 세포독소는 스페이서 모이어티를 통해 N에 임의적으로 연결된다. 이러한 기를 함유하는 링커는, 예를 들어, 미국 특허 제9,636,421호 및 미국 특허 출원 공개 제2017/0298145호에 기술되어 있으며, 이들의 개시는 세포독소 및 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 공유 컨쥬게이션에 적합한 링커에 관한 것으로서 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0643] 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르, 디펩티드, p-아미노벤질(PAB) 기, 헤테로시클릭 자가-희생 기, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환되거나 비치환된 C_2-C_6 헤테로알케닐, 치환되거나 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환되거나 비치환된 C_2-C_6 헤테로알키닐, 치환되거나 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 가용성 증진기, 아실, -(C=O)-, 또는 $-(CH_2CH_2O)_p-$ 기 중 하나 이상을 포함할 수 있고, 여기서, p는 1 내지 6의 정수이다. 당업자는 나열된 기 중 하나 이상이 2가 (디라디칼) 종, 예를 들어, C_1-C_6 알킬렌, 등의 형태로 존재할 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0644] 일부 구체예에서, 링커 L은 모이어티 $^{*}-L_1L_2-^{*}$를 포함하며, 여기서,

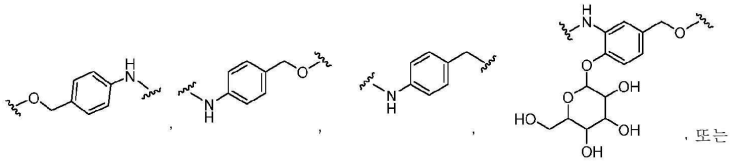
[0645] L_1은 부재이거나 $-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)-$, $-(CH_2)_mNR^{13}-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$,

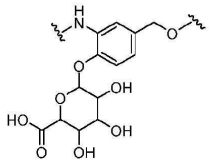


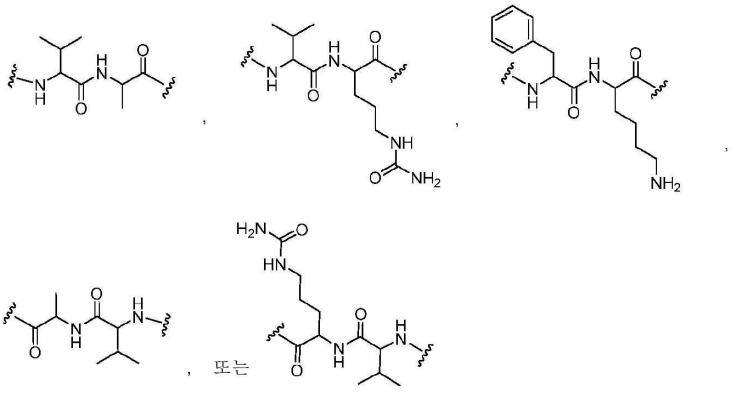
[0646] 
이며;

[0647] L_2는 부재이거나, is $-(CH_2)_m-$, $-NR^{13}(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_m-$, $-X_4$, $-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)X_4$, $-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)-$, $-((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$, $-((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$, $-NR^{13}((CH_2)_mO)_nX_3(CH_2)_m-$, $-NR^{13}((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$, $-X_1X_2C(=O)(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_n-$, $-(CH_2)_mNR^{13}(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mC(=O)-$, $-(CH_2)_mNR^{13}(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_n-$, $-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)-$, $-(CH_2)_mNR^{13}(CH_2)_mC(=O)-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mNR^{13}C(=O)-$, $-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nX_3(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mX_3((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mO)_n(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{13}C(=O)(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_n-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mC(=O)-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)-$, $-((CH_2)_mO)_n(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)$ $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{13}-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}-$, $-(CH_2)_mX_3-$, $-C(R^{13})_2(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mC(R^{13})_2NR^{13}-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mNR^{13}-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mNR^{13}C(=O)NR^{13}-$, $-(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)-$, $-C(R^{13})_2(CH_2)_mNR^{13}C(=O)(CH_2)_m-$,

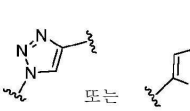
$-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mC(R^{13})_2NR^{13}-$, $-C(R^{13})_2(CH_2)_mX_3(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(R^{13})_2NR^{13}-$, $-C(R^{13})_2(CH_2)_mOC(=O)NR^{13}(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)O(CH_2)_mC(R^{13})_2NR^{13}-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mNR^{13}-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{13}-$, $-(CH_2)_mNR^{13}-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{13}-$, $-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nNR^{13}-$, $-(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m(OCH_2CH_2)_n$; $-(CH_2)_mO(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mS(=O)_2-$, $-(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mS(=O)_2-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mS(=O)_2-$, $-(CH_2)_mX_2X_1C(=O)-$, $-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)X_2X_1C(=O)-$, $-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nX_2X_1C(=O)-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mX_2X_1C(=O)-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nX_2X_1C(=O)-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mNR^{13}C(=O)-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_mC(=O)-$, $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mC(=O)NR^{13}(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)-$, $-(CH_2)_mC(=O)X_2X_1C(=O)NR^{13}(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mX_3(O(CH_2)_m)_nC(=O)-$, $-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)((CH_2)_mO)_n(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m(O(CH_2)_m)_nC(=O)NR^{13}(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mNR^{13}C(=O)NR^{13}(CH_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_mX_3(CH_2)_mNR^{13}C(=O)-$이며;



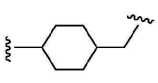
[0648] X_1은  이며;



[0649] X_2는 이며;



[0650] X_3은 또는 이며;



[0651] X_4는 이며;

[0652] R_{13}은 각 경우에 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0653] m은 각 경우에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로부터 독립적으로 선택되며;

[0654] n은 각 경우에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 및 14로부터 독립적으로 선택되며;

[0655] 여기서, 단일 별표(*)는 세포독소(예를 들어, 아마톡신)에 대한 부착점을 나타내며, 이중 별표(**)는 반응성 치환체 Z' 또는 화학적 모이어티 Z에 대한 부착점을 나타내며, 단, L_1 및 L_2는 둘 모두가 부재가 아니다.

[0656] 일부 구체예에서, 링커는 p-아미노벤질 기(PAB)를 포함한다. 일 구체예에서, p-아미노벤질 기는 세포독성 약물과 링커에서의 프로테아제 절단 사이트 사이에 배치된다. 일 구체예에서, p-아미노벤질 기는 p-아미노벤질옥시카르보닐 단위의 일부이다. 일 구체예에서, p-아미노벤질 기는 p-아미노벤질아미도 단위의 일부이다.

[0657] 일부 구체예에서, 링커는 PAB, Val-Cit-PAB, Val-Ala-PAB, Val-Lys(Ac)-PAB, Phe-Lys-PAB, Phe-Lys(Ac)-PAB, D-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg, Ala-Ala-Asn-PAB, 또는 Ala-PAB를 포함한다.

[0658] 일부 구체예에서, 링커는 펩티드, 올리고사카라이드, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2CH_2O)_p-$, PAB, Val-Cit-PAB, Val-Ala-PAB, Val-Lys(Ac)-PAB, Phe-Lys-PAB, Phe-Lys(Ac)-PAB, D-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg, Ala-Ala-Asn-PAB, 또는 Ala-PAB 중 하나 이상의 조합을 포함한다.

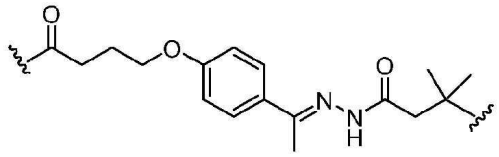
[0659] 일부 구체예에서, 링커는 $-(C=O)(CH_2)_p-$ 단위를 포함하며, 여기서, p는 1 내지 6의 정수이다.

[0660] 일부 구체예에서, 링커는 $-(CH_2)_n-$ 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다.

[0661] 특정 구체예에서, ADC의 링커는 말레이미도카프로일-Val-Ala-파라-아미노벤질 (mc-Val-Ala-PAB)이다.

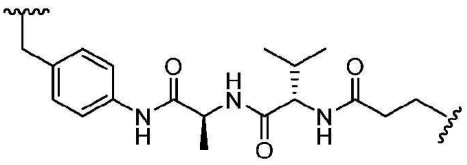
[0662] 특정 구체예에서, ADC의 링커는 말레이미도카프로일-Val-Cit-파라-아미노벤질 (mc-vc-PAB)이다.

[0663] 일부 구체예에서, 링커는 하기를 포함한다:

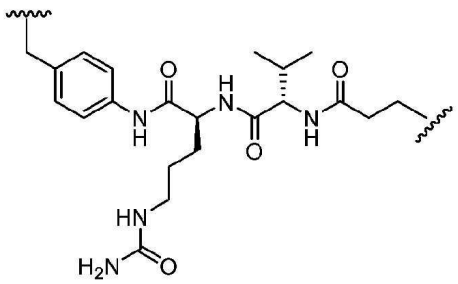
[0664] 

[0665] 일부 구체예에서, 링커는 MCC (4-[N-말레이미도메틸]사이클로헥산-1-카복실레이트)를 포함한다.

[0666] 한 가지 특정의 구체예에서, 링커는 하기 구조를 포함한다:

[0667] 

[0668] 상기 식에서, 물결선은 세포독소 및 반응성 모이어티 Z'에 대한 부착점을 나타낸다. 또 다른 특정의 구체예에서, 링커는 하기 구조를 포함한다:

[0669] 

[0670] 상기 식에서, 물결선은 세포독소 및 반응성 모이어티 Z'에 대한 부착점을 나타낸다. 이러한 PAB-디펩티드-프로피오닐 링커는, 예를 들어, 특허 출원 공개 제WO2017/149077호에 개시되어 있고, 이의 전문은 본원에 참조로 포함된다. 추가로, 제WO2017/149077호에 개시된 세포독소는 본원에 참조로 포함된다.

[0671] 세포독성제에 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 컨쥬게이팅하기 위해 사용될 수 있는 링커는 링커의 한 단부 상에 세포독성제에 공유 결합되고 링커의 다른 단부 상에, 예를 들어, CD117을 결합시키는, 항체, 또는 이의 항

원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체와 링커 상에 존재하는 반응성 치환체 간의 커플링 반응으로부터 형성된 화학적 모이어티를 함유하는 것을 포함한다. 예를 들어, CD117을 결합시키는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재할 수 있는 반응성 치환체는 비제한적으로, 세린, 트레오닌, 및 티로신 잔기의 하이드록실 모이어티; 리신 잔기의 아미노 모이어티; 아스파르트산 및 글루탐산 잔기의 카복실 모이어티; 및 시스테인 잔기의 티올 모이어티뿐만 아니라, 비-천연 발생 아미노산의 프로파르길, 아지도, 할로아릴(예를 들어, 플루오로아릴), 할로헤테로아릴(예를 들어, 플루오로헤테로아릴), 할로알킬, 및 할로헤테로알킬 모이어티를 포함한다.

[0672] 약물-항체 컨쥬게이트의 합성을 위해 유용한 링커의 예는 아민 및 티올 모이어티와 같은, 항체 또는 항원-결합 단편 내에 존재하는 친핵성 치환체와의 반응을 위해 적합한, 특히 친전자체, 예를 들어, 마이클 수용체(예를 들어, 말레이미드), 활성화된 에스테르, 전자-결핍 카르보닐 화합물, 및 알데하이드를 함유한 것을 포함한다. 예를 들어, 약물-항체 컨쥬게이트의 합성을 위해 적합한 링커는 비제한적으로, 예를 들어, 문헌[Liu et al., 18:690-697, 1979]에 기술된 다른 것들 중에서, 숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-L-카복실레이트(SMCC), N-숙신이미딜 요오도아세테이트(SIA), 설포-SMCC, m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미딜 에스테르(MBS), 설포-MBS, 및 숙신이미딜 요오도아세테이트를 포함하며, 이러한 문헌의 개시는 화학적 컨쥬게이션을 위한 링커에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다. 추가적인 링커는 비-절단 가능한 말레이미도카프로일 링커를 포함하며, 이는 오리스타틴과 같은 미세소관-붕괴제의 컨쥬게이션을 위해 특히 유용하고, 이는 문헌[Doronina et al., Bioconjugate Chem. 17:14-24, 2006]에 기술되어 있으며, 이러한 문헌의 개시는 화학적 컨쥬게이션을 위한 링커에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다.

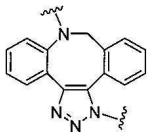
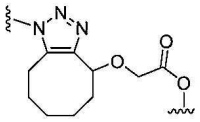
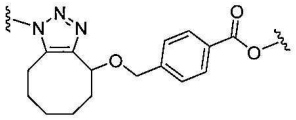
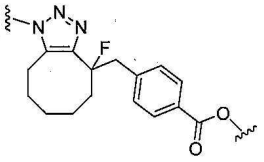
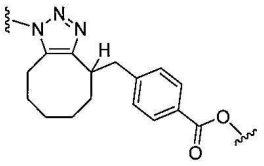
[0673] 당업자에 의해, 본원에 개시된 화학적 기, 모이어티 및 특징 중 임의의 하나 이상이 본원에 개시된 바와 같이 항체 및 세포 독소의 컨쥬게이션을 위해 유용한 링커를 형성하기 위해 여러 방식으로 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 추가 링커는 예를 들어, 미국특허출원공개 제2015/0218220호에 기술되어 있으며, 이러한 문헌의 개시는 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0674] 특정 구체예에서, 링커의 전구체인 중간체는 적절한 조건 하에 약물 모이어티와 반응한다. 특정 구체예에서, 반응성 기는 약물 및/또는 중간체 또는 링커 상에 사용된다. 약물과 중간체, 또는 유도체화된 약물 간의 반응 생성물은 후속하여 실질적으로 적절한 조건 하에 항체 또는 항원-결합 단편과 반응한다. 대안적으로, 링커 또는 중간체는 먼저 항체 또는 유도체화된 항체와 반응한 후, 약물 또는 유도체화된 약물과 반응한다. 이러한 컨쥬게이션 반응은 이제 더 충분히 기술될 것이다.

[0675] 다수의 상이한 반응이 링커 또는 약물-링커 컨쥬게이트를 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 공유 부착하는 데 이용 가능하다. 항체 분자 상의 적합한 부착점은 리신의 아민기, 글루탐산 및 아스파트산의 유리 카복실산기, 시스테인의 설피드릴기, 및 방향족 아미노산의 다양한 모이어티를 포함한다. 예를 들어, 비-특이적 공유 부착은 화합물 상의 카복시(또는 아미노) 기를 항체 모이어티 상의 아미노(또는 카복시) 기를 연결하는 카보디이미드 반응을 이용하여 수행될 수 있다. 추가로, 이작용성제, 예를 들어, 디알데하이드 또는 이미도에스테르가 또한 화합물 상의 아미노기를 항체 모이어티 상의 아미노기에 연결하는 데 사용될 수 있다. 또한, 결합제에 대한 약물의 부착에 이용 가능한 것은 시프 염기 반응(Schiff base reaction)이다. 이 방법은 글리콜 또는 하이드록시기를 함유함으로써 알데하이드를 형성시키고, 이후 결합제와 반응하는 약물의 퍼아이오데이트 산화를 수반한다. 부착은 결합제의 아미노기와 시프 염기의 형성을 통해 이루어진다. 이소티오시아네이트는 또한 결합제에 약물을 공유 부착하기 위한 커플링제로서 사용될 수 있다. 본 개시의 범위 내에서 당업자에게 다른 기술들이 공지되어 있다.

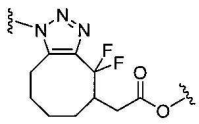
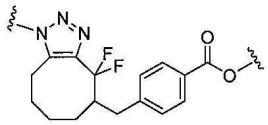
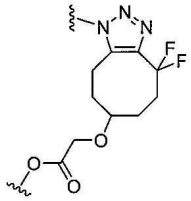
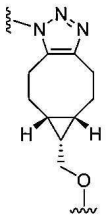
[0676] 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 항원-결합 단편에 대한 컨쥬게이션에 유용한 링커는 비제한적으로, 하기 표 2에 도시된 바와 같은 커플링 반응에 의해 형성된 화학적 모이어티 Z를 함유한 링커를 포함한다. 곡선은 각각 항체, 또는 항원-결합 단편, 및 세포독성 분자에 대한 부착점을 나타내는 것이다.

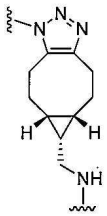
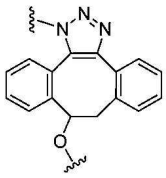
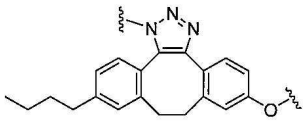
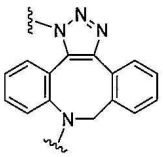
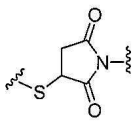
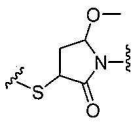
[0677] 표 2. 항체-약물 컨쥬게이트의 형성에서 커플링 반응에 의해 형성된 예시적인 화학적 모이어티 Z

예시적 커플링 반응	커플링 반응에 의해 형성된 화학적 모이어티 Z
[3+2] 고리첨가	
[3+2] 고리첨가	
[3+2] 고리첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리첨가, 에스테르화	

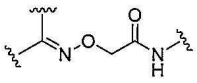
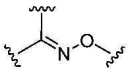
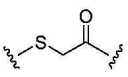
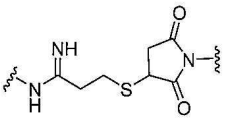
[0678]

[0679]

[3+2] 고리첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리첨가, 에스테르화	

[3+2] 고리첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리첨가, 에스테르화	
[3+2] 고리첨가, 에테르화	
[3+2] 고리첨가	
마이클 첨가	
마이클 첨가	

[0680]

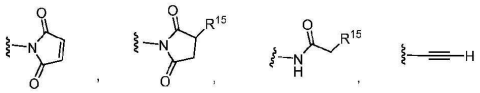
이민 축합, 아미드화	
이민 축합	
디설파이드 형성	
티올 알킬화	
축합, 마이클 첨가	

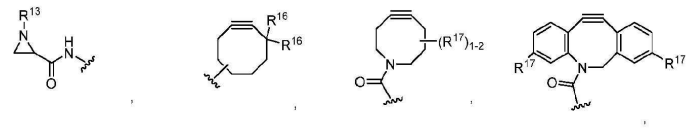
[0681]

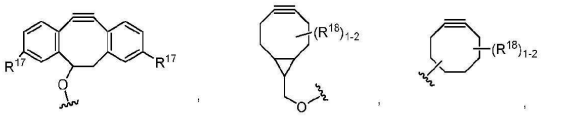
[0682] 당업자는 링커에 부착된 반응성 치환체 Z'와 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 반응성 치환체가 화학적 모이어티 Z를 생성하기 위해 공유 커플링 반응에서 결합되고, 반응성 모이어티 Z'를 인식할 것이라는 것일 인식할 것이다. 이에 따라, 본원에 기술된 방법과 함께 유용한 항체-약물 컨쥬게이트는 화학적 모이어티 Z를 형성하기 위해 항체, 또는 이의 항원-결합 단편과, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 상에서의 반응성 치환체와의 반응을 위해 적합한, 반응성 치환체 Z'를 포함하는 링커 또는 세포 독소-링커 컨쥬게이트의 반응에 의해 형성될 수 있다.

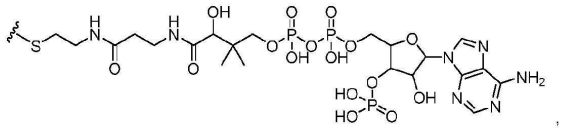
[0683] 표 2에 도시된 바와 같이, 링커 및 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 적합하게 반응성 치환체의 예는 친핵체/친전자체 쌍(예를 들어, 티올/할로알킬 쌍, 아민/카르보닐 쌍, 또는 티올/α,β-불포화된 카르보닐 쌍, 등), 디엔/디에노필 쌍(예를 들어, 특히 아지드/알킨 쌍, 또는 디엔/α,β-불포화된 카르보닐 쌍), 등을 포함한다. 화학적 모이어티 Z를 형성하기 위한 반응성 치환체들 간의 커플링 반응은 비제한적으로, 티올 알킬화, 하이드록실 알킬화, 아민 알킬화, 아민 또는 하이드록실아민 축합, 하이드라진 형성, 아미드화, 에스테르화, 디설파이드 형성, 고리화첨가(예를 들어, 특히 [4+2] 디엘스-알더 고리화첨가, [3+2] 휴이스겐 고리화첨가), 친핵성 방향족 치환, 친전자성 방향족 치환, 및 당해 분야에 공지되거나 본원에 기술된 다른 반응성 방식을 포함한다. 바람직하게, 링커는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 상의 친핵성 작용기와의 반응을 위해 친전자성 작용기를 함유한다.

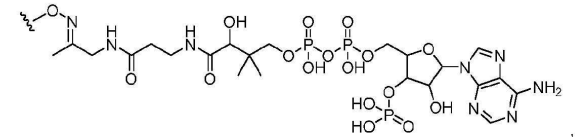
[0684] 일부 구체예에서, Z'는 $-NR^{13}C(=O)CH=CH_2$, $-N_3$, $-SH$, $-S(=O)_2(CH=CH_2)$, $-(CH_2)_2S(=O)_2(CH=CH_2)$, $-NR^{13}S(=O)_2(CH=CH_2)$, $-NR^{13}C(=O)CH_2R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)CH_2Br$, $-NR^{13}C(=O)CH_2I$, $-NHC(=O)CH_2Br$, $-NHC(=O)CH_2I$, $-ONH_2$, $-C(O)NHNH_2$, $-CO_2H$, $-NH_2$, $-NH(C=O)$, $-NC(=S)$,



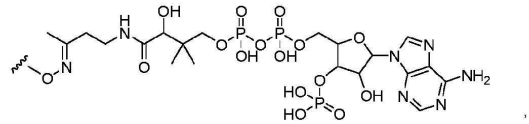


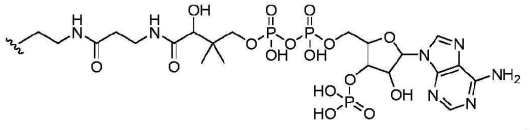


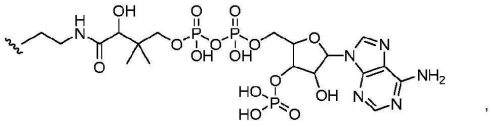


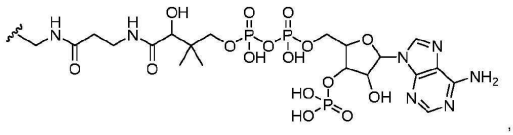


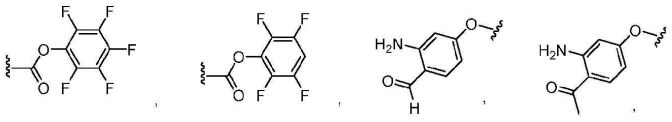
[0685]

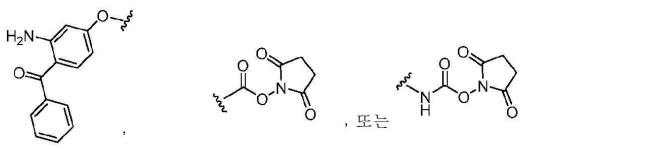












[0686] 이다:

[0687] 여기서,

[0688] R^{13}은 각 경우에 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

[0689] R^{14}는 $-S(CH_2)_nCHR^{15}NHC(=O)R^{13}$이며;

[0690] R^{15}는 R^{13} 또는 $-C(=O)OR^{13}$이며;

[0691] R^{16}은 각 경우에 H, C_1-C_6 알킬, F, Cl, 및 -OH로부터 독립적으로 선택되며;

[0692] R^{17}은 각 경우에 H, C_1-C_6 알킬, F, Cl, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, -CN, $-NO_2$ 및 -OH로부터 독립적으로 선택되며;

[0693] R^{18}은 각 경우에 H, C_1-C_6 알킬, F, -C(=O)OH로 치환된 벤질옥시, -C(=O)OH로 치환된 벤질, -C(=O)OH로 치환된 C_1-C_4 알콕시, 및 -C(=O)OH로 치환된 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0694] 본원에 개시된 바와 같은, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재할 수 있는 반응성 치환체는 비제한적으로, 친핵성 기, 예를 들어, (i) N-말단 아민 기, (ii) 측쇄 아민 기, 예를 들어, 리신, (iii) 측쇄 티올 기, 예를 들어, 시스테인, 및 (iv) 항체가 글리코실화되는 경우에 당 하이드록실 또는 아미노 기를 포함한다. 본원에 개시된 바와 같은, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재할 수 있는 반응성 치환체는 비제한적으로, 세린, 트레오닌, 및 티로신 잔기의 하이드록실 모이어티; 리신 잔기의 아미노 모이어티; 아스파르트산 및 글루탐산 잔기의 카복실 모이어티; 및 시스테인 잔기의 티올 모이어티뿐만 아니라 비천연 아미노산의 프로파르길, 아지도, 할로아릴(예를 들어, 플루오로아릴), 할로헤테로아릴(예를 들어, 플루오로헤테로아릴), 할로알킬,

및 할로헤테로알킬 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환체는 아민 또는 티올 모이어티이다. 특정 항체는 환원성 사슬간 디설파이드, 즉, 시스테인 브릿지를 갖는다. 항체는 환원제, 예를 들어, DTT(디티오트레이톨)로의 처리에 의해 링커 시약과의 컨쥬게이션을 위해 반응성을 나타낼 수 있다. 이에 따라, 이론적으로, 각 시스테인 브릿지는 2개의 반응성 티올 친핵체를 형성할 것이다. 추가적인 친핵성 기는 리신과 2-이미노티올란(트라우트 시약(Traut's reagent))의 반응을 통해 항체 내에 도입되어, 아민의 티올로의 전환을 야기시킬 수 있다. 반응성 티올 기는 1, 2, 3, 4, 또는 그 이상의 시스테인 잔기를 도입함으로써(예를 들어, 하나 이상의 비천연 시스테인 아미노산 잔기를 포함하는 돌연변이 항체를 제조함으로써) 항체(또는 이의 단편) 내에 도입될 수 있다. 미국특허 제7,521,541호에는 반응성 시스테인 아미노산의 도입에 의해 항체를 조작하는 것이 교시되어 있다.

[0695] 일부 구체예에서, 링커에 부착된 반응성 모이어티 Z'는 항체 상에 존재하는 친전자성 기와 반응성인 친핵성 기이다. 항체 상의 유용한 친전자성 기는 알데하이드 및 케톤 카르보닐 기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 친핵성 기의 헤테로원자는 항체 상의 친전자성 기와 반응하고 항체에 대한 공유 결합을 형성할 수 있다. 유용한 친핵성 기는 하이드라지드, 옥심, 아미노, 하이드록실, 하이드라진, 티오세미카바존, 하이드라진 카복실레이트, 및 아릴하이드라지드를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0696] 일부 구체예에서, Z는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 친핵성 치환체, 예를 들어, 아민 및 티올 모이어티와, 반응성 친전자성 치환체 Z' 간의 반응의 산물이다. 예를 들어, Z'는 특히, 마이클 수용체(예를 들어, 말레이미드), 활성화된 에스테르, 전자-결핍 카르보닐 화합물, 또는 알데하이드일 수 있다.

[0697] 예를 들어, ADC의 합성에 적합한 링커는 비제한적으로, 반응성 치환체 Z', 예를 들어, 말레이미드 또는 할로알킬 기를 포함한다. 이들은, 예를 들어, 문헌[Liu et al., 18:690-697, 1979]에 기술된 다른 것들 중에서, 숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-L-카복실레이트(SMCC), N-숙신이미딜 요오도아세테이트(SIA), 설포-SMCC, m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미딜 에스테르(MBS), 설포-MBS, 및 숙신이미딜 요오도아세테이트와 같은 시약에 의해 링커에 부착될 수 있으며, 이러한 문헌의 개시는 화학적 컨쥬게이션을 위한 링커에 관한 것으로서 본원에 참고로 포함된다.

[0698] 일부 구체예에서, 링커 L에 부착된 반응성 치환체 Z'는 말레이미드, 아자이드, 또는 알킨이다. 말레이미드-함유 링커의 예로는 비-절단 가능한 말레이미도카프로일-기반 링커이고, 이는 오리스타틴과 같은 미소관-분열 작용제의 컨쥬게이션에 특히 유용하다. 이러한 링커는 문헌[Doronina et al., Bioconjugate Chem. 17:14-24, 2006]에 기술되어 있으며, 이러한 문헌의 개시는 화학적 컨쥬게이션을 위한 링커에 관한 것으로서 본원에 참조로 포함된다.

[0699] 일부 구체예에서, 반응성 치환체 Z'는 -(C=O)- 또는 -NH(C=O)-이고, 이에 따라 링커는 각각 항체, 또는 이의 항원-결합 단편의 아미노기와 -(C=O)- 또는 -NH(C=O)- 기의 반응으로부터 생성된 아미드 또는 우레아 모이어티에 의해 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 접합될 수 있다.

[0700] 일부 구체예에서, 반응성 치환체는 N-말레이미딜 기, 할로겐화된 N-알킬 아미도 기, 설포닐옥시 N-알킬아미도 기, 카보네이트 기, 설포닐 할라이드 기, 티올 기 또는 이의 유도체, 내부 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 알키닐 기, (헤테로)사이클로알키닐 기, 바이사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일 기, 내부 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 알케닐 기, 사이클로알케닐 기, 테트라지닐 기, 아자이도 기, 포스핀 기, 니트릴 옥사이드 기, 니트론 기, 니트릴 이민 기, 디아조 기, 케톤 기, (O-알킬)하이드록실아미노 기, 하이드라진 기, 할로겐화된 N-말레이미딜 기, 1,1-비스(설포닐메틸)메틸카르보닐 기 또는 이들의 제거 유도체, 카르보닐 할라이드 기, 또는 알렌아미드 기이고, 이들 각각은 임의적으로 치환될 수 있다. 일부 구체예에서, 반응성 치환체는 사이클로알켄 기, 사이클로알킨 기, 또는 치환되거나 비치환된 (헤테로)사이클로알키닐 기를 포함한다.

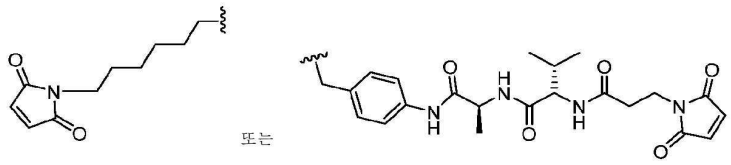
[0701] 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 반응성 잔기와의 반응에 적합한 반응성 치환체 Z'를 함유하는 아마톡신-링커 컨쥬게이트의 비제한적 예는 비제한적으로, 다음을 포함한다: 7'C-(4-(6-(말레이미도)헥사노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(말레이미도)헥산아미도)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥사노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르보닐)피페라진-1-일)-아마톡신;
7'C-(4-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥사노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-

1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(3-카르복시프로판아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(2-브로모아세트아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신;
7'C-(4-(2-(3-(피리딘-2-일디설파닐)프로판아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(4-(말레이미도)부탄아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(말레이미도)아세틸)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(3-(말레이미도)프로파노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(4-(말레이미도)부타노일)피페라진-1-일)-아마톡신;
7'C-(4-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신;
7'C-(3-((6-(말레이미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(3-((6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(3-((4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)메틸)피롤리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(3-((6-((4-(말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(4-(2-(아미노옥시)아세트아미도)부탄아미도)에틸)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(4-(2-(아미노옥시)아세트아미도)부타노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)헥사노일)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-((4-(6-(말레이미도)헥산아미도)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(6-(말레이미도)헥사노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; (R)-7'C-((3-((6-(말레이미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; (S)-7'C-((3-((6-(말레이미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)-S-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)-R-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)-S-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)-R-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(3-카르복시프로판아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥사노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥사노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(말레이미도)아세틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(3-(말레이미도)프로파노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(4-(말레이미도)부타노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(2-(말레이미도)아세트아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(4-(말레이미도)부탄아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((6-(말레이미도)헥산아미도)메틸)아제티딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)아제티딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)메틸)아제티딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-(2-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)에틸)아제티딘-1일)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)에틸)아제티딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(((2-(6-(말레이미도)-N-메틸헥산아미도)에틸)(메틸)아미노)메틸)-아마톡신; 7'C-(((4-(6-(말레이미도)-N-메틸헥산아미도)부틸(메틸)아미노)메틸)-아마톡신; 7'C-((2-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)아지리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((2-(2-(6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)에틸)아지리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(6-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)헥산아미도)헥사노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(1-(아미노옥시)-2-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데칸-17-오일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(2-(아미노옥시)아세트아미도)아세틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(3-(2-(아미노옥시)아세트아미도)프로파노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(4-(2-(아미노옥시)아세트아미도)부타노일)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)헥산아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(2-(2-(아미노옥시)아세트아미도)아세트아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(4-(2-(아미노옥시)아세트아미도)부탄아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(20-(아미노옥시)-4,19-디옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3,18-디아자이코실)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-(((2-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)-N-메틸헥산아미도)에틸)(메틸)아미노)메틸)-아마톡신;

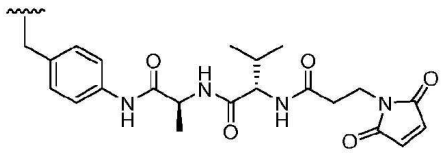
7'C-(((4-(6-(2-(아미노옥시)아세트아미도)-N-메틸헥산아미도)부틸)(메틸)아미노)메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)메틸)피롤리딘-1-일)-S-메틸)-아마톡신; 7'C-((3-((6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥산아미도)-R-메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(2-브로모아세트아미도)에틸)피페라진-1-일)메틸)-아마톡신; 7'C-((4-(2-(2-브로모아세트아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신;
7'C-((4-(2-(3-(피리딘-2-일디설파닐)프로판아미도)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-아마톡신;
6'O-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥실)-아마톡신; 6'O-(5-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)펜틸)-아마톡신; 6'O-(2-((6-(말레이미도)헥실)옥시)-2-옥소에틸)-아마톡신; 6'O-((6-(말레이미도)헥실)카바모일)-아마톡신; 6'O-((6-(4-((말레이미도)메틸)사이클로헥산카르복스아미도)헥실)카바모일)-아마톡신; 6'O-(6-(2-브로모아세트아미도)헥실)-아마톡신; 7'C-(4-(6-(아지도)헥산아미도)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(헥스-5-이노일아미노)피페리딘-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(말레이미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)-아마톡신; 7'C-(4-(2-(6-(6-(말레이미도)헥산아미도)헥산아미도)에틸)피페라진-1-일)-아마톡신; 6'O-(6-(6-(11,12-디데하이드로-5,6-디하이드로-디벤즈[b,f]아조신-5-일)-6-옥소헥산아미도)헥실)-아마톡신; 6'O-(6-(헥스-5-이노일아미노)헥실)-아마톡신; 6'O-(6-(2-(아미노옥시)아세틸아미도)헥실)-아마톡신; 6'O-((6-아미노옥시)헥실)-아마톡신; 및 6'O-(6-(2-아이오도아세트아미도)헥실)-아마톡신.

[0702] 당업자는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과의 컨쥬게이션 이전에 링커-반응성 치환기 그룹 구조가 말레이미드를 Z' 기로서 포함한다는 것을 인지할 것이다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 관련하여 특히 유용한 상기 링커 모이어티 및 아마톡신-링커 컨쥬게이트는, 예를 들어, 문헌[미국특허출원공개 제2015/0218220호 및 특허출원공개 WO2017/149077호, 이들 각각의 개시는 전문이 본원에 참조로서 포함된다]에 기술되어 있다.

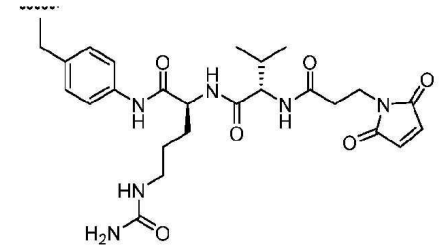
[0703] 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편과의 컨쥬게이션 이전에 링커-반응성 치환기 그룹 구조 L-Z'는 다음과 같다:

[0704] 

[0705] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 아마톡신은 하기 화학식을 갖는 링커-반응성 모이어티 -L-Z'에 컨쥬게이션된다:

[0706] 

[0707] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 아마톡신은 하기 화학식을 갖는 링커-반응성 모이어티 -L-Z'에 컨쥬게이션된다:

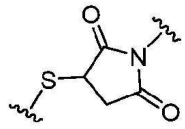
[0708] 

[0709] 일부 구체예에서, ADC는 링커 및 화학적 모이어티 Z를 통해 본원에 개시된 바와 같은 화학식 III, IIIA, 또는 IIIB 중 어느 하나의 아마톡신에 컨쥬게이션된 항-CD117 항체를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 하이드라진, 디설파이드, 티오에테르 또는 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 Val-Ala 및 Val-Cit로부터 선택된 디펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 파라-아미노벤질기(PAB)를 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Cit-Val을 포함한다. 일부 구체예에서, 링커는 모이어티 PAB-Ala-Val을 포함한

다. 일부 구체예에서, 링커는 -((C=O)(CH_2)$_n$- 단위를 포함하고, 여기서 n은 1-6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-((C=O)(CH_2)$_n$-이다.

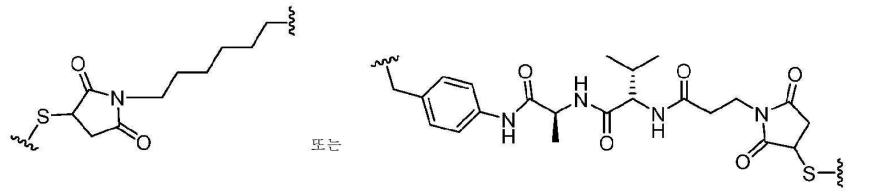
[0710] 일부 구체예에서, 링커는 -(CH_2)$_n$- 단위를 포함하며, 여기서, n은 2 내지 6의 정수이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Cit-Val-((C=O)(CH_2)$_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커는 -PAB-Ala-Val-((C=O)(CH_2)$_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커는 -(CH_2)$_n$-이다. 일부 구체예에서, 링커는 -((CH_2)$_n$을 포함하고, 여기서 n은 6이다.

[0711] 일부 구체예에서, 화학적 모이어티 Z는 표 2로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 화학적 모이어티 Z는 다음과 같다:

[0712] 

[0713] 상기 식에서, S는 (예를 들어, 시스테인 잔기의 -SH 기로부터) CD117에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 내에 존재하는 반응성 치환기를 나타내는 황 원자이다.

[0714] 일부 구체예에서, 링커 L 및 화학적 모이어티 Z는 L-Z로서 함께 취해져, 다음과 같다:

[0715] 

[0716] *항체-약물 컨쥬게이트의 제조*

[0717] 본원에 개시된 바와 같은 화학식 I의 ADC에서, 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체, 또는 항-CD45 항체) 또는 이의 항원-결합 단편은, 본원에 개시된 바와 같은 링커 L 및 화학적 모이어티 Z를 통해, 하나 이상의 세포독성 약물 모이어티(D), 예를 들어, 항체 당 약 1 내지 약 20개의 약물 모이어티에 컨쥬게이션된다. 본 개시의 ADC는 (1) 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 반응성 치환기와 이가 링커 시약의 반응으로 상기 본원에 기술된 바와 같은 Ab-Z-L을 형성한 후, 약물 모이어티 D와의 반응; 또는 (2) 약물 모이어티의 반응성 치환기와 이가 링커 시약의 반응으로 D-L-Z'를 형성한 후, 상기 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 반응성 치환기와의 반응으로 화학식 D-L-Z-Ab, 예를 들어, Am-Z-L-Ab의 ADC를 형성하는 것을 포함하는 당업자에게 공지된 유기 화학 반응, 조건 및 시약을 이용하는 여러 경로에 의해 제조될 수 있다. ADC를 제조하기 위한 추가 방법이 본원에 기재되어 있다.

[0718] 또 다른 양태에서, 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체, 또는 항-CD45 항체) 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 이상의 설프하이드릴기를 도입하기 위해 화학적으로 변형될 수 있는 하나 이상의 리신 잔기를 갖는다. 이후, ADC는 상기 본원에 기술된 바와 같이 설프하이드릴기의 황 원자를 통한 컨쥬게이션에 의해 형성된다. 리신을 변형시키는데 사용될 수 있는 시약은 N-숙신이미딜 S-아세틸티오아세테이트(SATA) 및 2-이미노티올란 하이드로클로라이드(트라우트 시약)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0719] 또 다른 양태에서, 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체, 또는 항-CD45 항체) 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 이상의 설프하이드릴기를 갖기 위해 화학적으로 변형될 수 있는 하나 이상의 탄수화물기를 가질 수 있다. 이후, ADC는 상기 본원에 기술된 바와 같이 설프하이드릴기의 황 원자를 통한 컨쥬게이션에 의해 형성된다.

[0720] 또 다른 양태에서, 항-HC 항체(예를 들어, 항-CD117 항체, 또는 항-CD45 항체) 또는 이의 항원-결합 단편은 산화되어 알데하이드(-CHO)기를 제공할 수 있는 하나 이상의 탄수화물기를 가질 수 있다(예를 들어, Laguzza, *et al.*, J. Med. Chem. 1989, 32(3), 548-55 참조). 이후, ADC는 상기 본원에 기술된 바와 같이 상응하는 알데하이드를 통한 컨쥬게이션에 의해 형성된다. 세포독소의 부착 또는 회합을 위한 단백질 변형에 대한 다른 프로토콜은 문헌[Coligan *et al.*, Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons (2002), 본원에 참조로서 포함된다]에 기술되어 있다.

[0721] 링커-약물 모이어티를 항체, 면역글로불린 또는 이의 단편과 같은 세포-타겟화 단백질에 컨쥬게이션시키는 방법

은, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,208,020; 미국 특허 번호 6,441,163; WO2005037992; WO2005081711; 및 WO2006/034488에서 발견되며, 이들 모두는 전문이 명백히 본원에 참조로서 포함된다.

[0722] 대안적으로, 항체 및 세포독성제를 포함하는 융합 단백질은, 예를 들어, 재조합 기술 또는 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. DNA의 길이는 서로 인접하거나 컨쥬게이트의 요망되는 성질을 파괴하지 않는 링커 펩티드를 인코딩하는 영역에 의해 분리된 컨쥬게이트의 두 부분을 인코딩하는 개개 영역을 포함할 수 있다.

[0723] 본원에 기술된 ADC는 다양한 투여 형태로 환자(예를 들어, 면역 질환 또는 암으로 고통받는 인간 환자)에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 ADC는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 수용액과 같은 수용액의 형태로 면역 질환 또는 암으로 고통받는 환자에게 투여될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법에 사용하기에 적합한 약학적으로 허용되는 부형제는 점도-개질제이다. 수용액은 당 분야에 공지된 기술을 사용하여 멸균될 수 있다.

[0724] 본원에 기술된 바와 같은 항-HC ADC(예를 들어, 항-CD117 ADC, 또는 항-CD45 ADC)를 포함하는 약학적 제형은 그러한 ADC를 하나 이상의 임의의 약학적으로 허용되는 담체(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))와 혼합함으로써, 동결 건조된 제형 또는 수용액 형태로 제조된다. 약학적으로 허용되는 담체는 일반적으로 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이며, 비제한적으로 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예를 들어, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 포함하는 다른 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당; 소듐과 같은 염-형성 반대 이온; 금속 착물(예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 비이온성 계면활성제를 포함한다.

[0725] **실시예**

[0726] 하기 실시예는 본원에 기술된 조성물 및 방법이 어떻게 사용되고, 제조되고, 평가될 수 있는 지의 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시되고, 순전히 본 발명을 예시하기 위해 의도되고, 본 발명자들이 본 발명으로서 간주되는 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0727] **실시예 1. 항-CD45 및 항-CD117-항체 약물 컨쥬게이트는 동종이형 조혈 줄기 세포 이식을 가능하게 한다.**

[0728] 마우스 CD45 또는 마우스 CD117을 타겟으로 하는 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)는 최근에, 전체 골수 이식체에 대해 면역적격 마우스를 효과적으로 컨디셔닝시키는 것으로 나타났다[Palchaudhuri *et al.* Nature Biotech 2016 34:738-745; 및 Czechowicz *et al.* Blood 2016 128:493]. ADC를 사용하여 이러한 컨디셔닝에 대한 혁신적인 타겟화된 방법은 인간에게 성공적으로 번역될 수 있는 경우 치료 돌파구가 될 가능성을 갖는다. 이전에 사용된 항-CD45 또는 항-CD117 항체는 리보솜-억제 단백질인 사포린(SAP)에 커플링되었으며, 이는 내재화되면, 세포 주기-독립 방식으로 세포독성을 유발시킨다. 항-CD45-사포린(CD45-SAP)과 항-CD117-사포린(CD117-SAP) ADC 둘 모두는 단일 독립체 작용제로서 골수 조혈 줄기 세포(HSC)를 효과적으로 고갈시켜, 효율적인 자가조직 HSC 생착(>95% 장기 공여자 키메리즘)을 가능하게 하는 공동(vacancy)을 생성시키는 것으로 나타났다.

[0729] 하기 실시예에서 ADC에서 사용되는 항-CD117 항체는 2B8이며, ADC에서 항-CD45 항체는 104이다. 뮤린 이식체 모델에서, 이러한 툴 ADC의 유용성을 추가로 조사하고 확장하기 위해, CD45-SAP(1.9 mg/kg, iv) 및 CD117-SAP(1 mg/kg, iv)를 동종이형 경미한 불일치 이식체 모델(Balb/c 공여자를 DBA/2 수용자에게)에서 시험하였다. DBA/2 CD45.2 마우스에 풀링된 Balb/c CD45.1 유사유전자 공여자로부터 수확된 2 × 10^7개의 전체 골수 세포를 이식하였다. 도 1a 및 도 1b의 연구 설계 개략도에 도시된 바와 같이, DBA/2 마우스는 CD45.1 Balb/c 전체 골수 공여자 세포로 이식하기 전에 이식전 컨디셔닝을 받았다. 이식편 대 숙주 질환을 예방할 뿐만 아니라 숙주 대 이식 거부를 차단하기 위해 CD45-SAP(1.9 mg/kg, i.v.) 또는 CD117-SAP(1 mg/kg, i.v.)를 포함하는 컨디셔닝 처리를 추가 면역 조절제, 즉, 클론 30F11(25 mg/kg, IP), 이펙터 기능에 의존함으로써 강력한 말초 B- 및 T-세포 고갈을 가능하게 하는 ATG를 모방하는 네이키드 항-CD45 항체; 이식 전 사이톡산(PreT-Cy, 200 mg/kg, IP); 2 Gy 전신 조사(TBI); 또는 이식 후 사이톡산(PTCy, 200 mg/kg, IP)과 함께 평가하였다. 9 Gy TBI를 통상적인 컨디셔닝 양성 대조군으로서 사용하였다. 컨디셔닝된 마우스를 2×10^7개의 전체 골수 세포로 이식하고, HSC 고갈 및

공여자 세포 키메리즘의 수준을 12주에 걸쳐 평가하였다.

[0730] 생착 검정의 결과는 도 1c 내지 도 1e에 도시되어 있으며, 이는 명시된 ADC 및 면역 억제제로의 컨디셔닝 후에, 장기-조혈 줄기 세포 카운트(LT-HSC)/대퇴골(도 1c), 공여자 키메리즘 퍼센트(도 1d), 및 골수 키메리즘 퍼센트, B 세포 키메리즘 퍼센트, 및 T 세포 키메리즘 퍼센트(도 1e)를 나타낸다.

[0731] 면역 억제제(30F11 및 이식 후 사이톡산)와 조합한 CD45-SAP 또는 CD117-SAP는 마우스에서 골수 고갈을 가능하게 하였고(도 1c; 투여 후 7일), 이식 후 12주에 말초 혈액에서 완전 공여자 키메리즘(>85% 공여자 키메리즘(CD45.1+))을 가능하게 하였다(도 1d). 다계통 재구성은 T-, B- 및 골수 세포 구획들에서 CD45-SAP 및 CD117-SAP 그룹 둘 모두에서 각각 >80%, >90% 및 >90% 공여자 키메리즘으로 관찰되었다(도 1e). 상반되게, 면역 억제제(30F11 및 이식 후 사이톡산)와 조합한 2Gy TBI는 단지 5% 공여자 생착을 야기시켰다. 30F11(QDx3) 플러스(plus) 2Gy TBI 및 이식 후 사이톡산으로의 다중-투여는 말초 공여자 키메리즘을 40%까지 증가시켰다. 이식 전 사이톡산 플러스 30F11(QDx3) 및 이식 후 사이톡산은 20% 공여자 키메리즘을 산출하였다. 모든 그룹에 대하여, 골수에서의 줄기 세포 키메리즘은 말초 키메리즘과 매칭되었다.

[0732] 이러한 결과는, 항-CD45 및 항-CD117 ADC가 경미한 불일치 모델에서 고도로 효율적인 동종이형 이식을 가능하게 하기 위해 면역억제와 조합하여 사용될 수 있음을 나타낸다(85% 공여자 키메리즘). 30F11 및 이식 후 사이톡산과 조합한 CD45-SAP 및 CD117-SAP는 2Gy TBI 또는 이식 전 사이톡산보다 컨디셔닝에 더욱 효과적이었다.

[0733] **실시예 2. CD45-타겟화된 항체 약물 컨쥬게이트 플러스 이식 후 사이톡산은 경미한 불일치 마우스 모델에서 동종이형 골수 이식을 가능하게 하는 데 충분하다.**

[0734] 골수 이식(BMT)은 악성 및 비-악성 혈액 장애에 대한 잠재적 치료적 치료이다. BMT 전에 환자 준비 또는 컨디셔닝을 위한 현재 요법은 장기 독성, 불임 및 2차 악성 종양의 위험을 포함하는, 요법-관련 사망률 및 이환율로 인해 이러한 치료 절차의 사용을 제한한다. 마우스 CD45에 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)를 사용하는 타겟화된 제제는 이전에 동계 면역적격 마우스에서 골수 이식(BMT)을 가능하게 하는 데 충분한 것으로 나타났으며[Palchaudhuri *et al.* Nature Biotech 2016 34:738-745], 이러한 제제 방법은 BMT가 환자에게 성공적으로 번역될 수 있는 경우 BMT의 유용성을 확장할 수 있는 가능성을 갖는다. 뮤린 이식체 모델에서 항-CD45 ADC(사포린에 컨쥬게이트된 항-CD45 항체, 104)의 유용성을 추가로 조사하기 위해, 본 출원인은 동종이형 경미한 불일치 이식체 모델(DBA/2 수용자에 Balb/c 공여자)에 항-CD45-사포린(CD45-SAP)을 탐색하였다. 이러한 연구의 목표는 임의의 경우에 동종 환경에서 높은 공여자 키메리즘을 가능하게 하기 위해 CD45-SAP와 조합하여 사용되어야 하는 면역 억제 수준을 식별하는 것이었다. (CD45-SAP는 대안적으로 CD45-SAB-SAP로 지칭되며, 이는 사포린이 스트렙타비딘/바이오틴(SAB) 커플링을 이용하여 단일클론 항체 104에 컨쥬게이트됨을 나타내는 것이다).

[0735] CD45-SAP(1.9 mg/kg, iv)를 단독으로 또는 이식편 대 숙주 질환을 예방할 뿐만 아니라 숙주 대 이식편 거부를 차단하기 위한 추가 면역 조절제: 클론 30F11(25 mg/kg, IP), 강력한 말초 B- 및 T-세포 고갈을 가능하게 하는 이펙터 기능에 의존하여 ATG를 모방하는 네이키드 항-CD45 항체; 이식 전 사이톡산(PreTCy, 200 mg/kg, IP), 2 Gy 전신 조사(TBI), 및 이식 후 사이톡산(PTCy, 200 mg/kg, IP)과 조합하여 평가하였다. 9 Gy TBI를 통상적인 컨디셔닝 양성 대조군으로서 사용하였다. 컨디셔닝된 마우스에 2×10^7개의 전체 골수 세포를 이식하였으며, 12주에 걸쳐 키메리즘을 평가하였다.

[0736] PTCy와 조합한 CD45-SAP는 이식 후 8주에, 9 Gy TBI(> 90%)로 달성된 것(도 2b 및 도 2c)과 유사한, 말초 골수성 키메리즘의 수준, 줄기 세포 생착의 판독값을 포함하는 유의미한 공여자 키메리즘을 달성하였다(도 2a). CD45-SAP/PTCy 프로토콜에 30F11의 첨가는 말초 공여자 키메리즘에 영향을 미치지 않았는데(59% 대 61%), 이는 추가 림프고갈이 필요하지 않음을 시사하는 것이다. 대조적으로, 단일 작용제 단독, 30F11 및 PTCy와 조합한 2 Gy TBI는 < 5% 공여자 생착을 야기시켰다. 낮은 수준의 공여자 골수 키메리즘을 달성한 다른 조건은 PTCy와 함께 30F11(QDx3) 플러스 2 Gy TBI(40% 공여자 키메리즘) 및 PTCy와 함께 PreTCy 플러스 30F11(QDx3)(20% 공여자 키메리즘)의 다중-투여이었다. 모든 그룹에 대하여, 골수에서의 줄기 세포 키메리즘은 말초 키메리즘과 매칭되었다. 공여자-유래 장기 HSC는 CD45-SAP 및 사이톡산으로 컨디셔닝된 동물에서, 이식 후 12주 후에 수용자 마우스의 골수에 존재하였다(도 2d). 도 2d의 결과는 사포린(아이소형-SAB-SAP)에 커플링된 아이소형 대조군 항체를 단독으로(왼쪽) 또는 사이토산과 조합하여(오른쪽) 받은 동물; 사포린(104-SAB-SAP)에 커플링된 CD45 mAb 104를 단독으로(왼쪽) 또는 사이톡산과 조합하여(오른쪽) 받은 동물; 및 사이토산 없이 9 Gy TBI(IRR)를 받은 동물로부터 제시된 것이다.

[0737] 이러한 결과는 PTCy와 조합한 CD45-SAP가 추가 면역 억제를 필요로 하지 않으면서 경미한 불일치된 환경에서 높

은 수준의 공여자 키메리즘을 가능하게 하기에 충분함을 나타낸다. CD45-SAP는 2Gy TBI 또는 PreTCy보다 컨디셔닝에 있어서 더욱 효과적이었다.

[0738] **실시예 3. 항-CD45 및 항-CD117-항체 약물 컨쥬게이트는 동물 모델에서 동종이형 조혈 줄기 세포 이식을 가능하게 한다.**

[0739] 골수 이식(BMT)은 악성 및 비-악성 혈액 장애에 대한 잠재적인 치료적 치료이고, 자가면역 질환에서 인상적인 결과를 나타내었다. BMT 이전에, 환자를 고용량 화학치료 단독으로 또는 전신 조사로 준비하였으며, 둘 모두는 초기 및 후기 이환율, 장기 독성, 불임, 2차 악성 종양 및 사망률의 실질적인 위험과 관련이 있다. 이는 악성 및 비-악성 조건에서 BMT의 사용을 크게 제한한다. 이러한 문제를 해결하기 위해, 본 출원인은 동종 BMT(모든 이식의 35%, CIBMTR) 및 자가 조직 BMT(자가면역 질환의 경우)를 위해 환자를 안전하게 컨디셔닝하기 위해 조혈 줄기 세포(HSC) 및 면역 세포를 타겟화하는 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)를 개발하고 있다.

[0740] 마우스 CD45 또는 마우스 CD117에 타겟화된 ADC는 최근에, BMT를 위한 면역적격 마우스를 효과적으로 컨디셔닝시키는 것으로 나타났다[Palchaudhuri *et al.* Nature Biotech 2016 34:738-745; 및 Czechowicz *et al.* Blood 2016 128:493]. 이러한 ADC는 리보솜-억제 단백질인 사포린(SAP)을 사용하여 생성되었으며, 이는 내재화되면, 세포 주기-독립 방식으로 세포독성을 유도한다. 항-CD45-사포린(CD45-SAP) 및 항-CD117-사포린(CD117-SAP) 둘 모두는 단일 투여제로서 골수 HSC를 효과적으로 고갈시켰고, 효율적인 자가조직 HSC 생착(>95% 장기 공여자 키메리즘)을 가능하게 하였다. 이러한 ADC는 또한, 판코니 빈혈(Fanconi Anemia)의 뮤린 모델에서 BMT를 가능하게 하였다.

[0741] 이러한 뮤린 ADC의 유용성을 추가로 조사하기 위하여, 본 출원인은 동종이형 경미한 불일치 이식체의 맥락에서 CD45-SAP 및 CD117-SAP를 탐색하였다. DBA/2 이식체 모델에 Balb/c 공여자를 사용하여, 본 출원인은 CD45-SAP 또는 CD117-SAP가 단일 독립체로서 동종이형 이식체를 사용할 수 있거나 추가 면역억제제(예를 들어, 사이톡산, ATG-모방체)와 조합될 필요가 있는 지의 여부를 결정하고자 하였다.

[0742] *방법*

[0743] 사포린(SAP) - 기반 면역독소

[0744] 상업적으로 입수 가능한 바이오틴화된 항-CD45.2(클론 104) mAb를 주사 직전에 1:1 몰 비로 스트렙타비딘-사포린(ATS Bio, Catalog IT-27)과 조합하였다. 유사하게, CD117-SAP를 생성하기 위해, 바이오틴화된 항-CD117(클론 2B8) mAb를 스트렙타비딘 사포린과 조합하였다. 면역독소를 생성하기 위해 사용되는 항체의 양을 기초로 하여 투여량을 계산하였다. 아이소형-SAP를 바이오틴화된 mIgG2a 아이소형 mAb를 사용하여 생성하였다.

[0745] *면역 억제제*

[0746] ATG를 모방하기 위해, 본 출원인은 골수 HSC에 영향을 미치지 않으면서 말초 림프구를 강력하게 고갈시키는 이펙터 기능에 의존하는 네이키드 항-CD45 mAb(클론 30F11, 25 mg/kg IP)를 사용하였다. 도식에 나타낸 바와 같이, 공여자 T 세포로부터 GvHD를 방지하기 위해 이식 후 3일에 사이톡산을 200 mg/kg IP로 투여하였다. 전신 조사(2Gy 또는 9Gy)를 X-선 조사기를 이용하여 수행하였다.

[0747] *동물 연구*

[0748] C57Bl6, DBA/2 및 CD45.1 Balb/c 마우스는 Jackson Laboratories로부터 구매하였다. DBA/2 마우스에 풀링된 Balb/c CD45.1 유사유전자 공여자로부터 수확된 2 $\times 10^7$개의 전체 골수 세포를 이식하였다. 모든 생체내 연구를 국립 아카데미의 국립 연구위원회(National Research Council of the National Academies)에서 발행된 실험실 동물 관리 및 사용 지침(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)에 따라 그리고 기관 동물 관리 및 사용 위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)의 승인 하에 수행하였다.

[0749] CD45-SAP에 의한 뮤린 HSC 고갈

[0750] 도 3a의 연구 설계 개략도에서 개략된 바와 같이, 단일 용량의 CD45-SAP 또는 대조군(예를 들어, PBS 또는 IgG1 아이소형-SAP)을 0일에 C57 마우스에 투여하였다. 말초 혈액 및 골수를 7일에 수집하였고, 완전 혈구수(CBC) 및 유세포 분석에 의해 시험하였다. 골수 유세포 분석 게이팅 전략 및 CD45-SAP에 의한 LT-HSC 고갈은 도 3b에 도시되어 있다. PBS, 아이소형-SAP 또는 CD45-SAP의 투여 후 7일에 컨디셔닝된 마우스의 골수에서 LT-HSC의 수준의 정량화는 도 3c에 도시되어 있다. 이러한 결과는, CD45-SAP의 투여가 골수에서 장기 HSC(LT-HSC)의 고갈을 야기시켰다는 것을 나타낸다(도 3b 및 도 3c). 도 3d에 도시된 바와 같이, 투약 후 7일에 말초 림프구는 또한,

CD45-SAP에 의한 효과적인 고갈을 나타내었다. 이에 따라, CD45-SAP ADC는 뮤린 HSC 및 림프구를 효과적으로 고갈시킨다.

[0751] **실시예 4. CD45에 타겟화된 항체 약물 컨쥬게이트로의 컨디셔닝은 마우스에서 동종이형 조혈 줄기 세포 이식을 가능하게 한다.**

[0752] 항-마우스 CD45 ADC(PBD에 컨쥬게이트된 항-CD45 항체, 104("CD45-PBD"))가 마우스에서 완전-불일치 동종-BMT를 하용하기 위해 사용될 수 있는 지의 여부를 시험하기 위해 하기 연구를 수행하였다.

[0753] **방법**

[0754] PBD에 커플링된 mAb 104를 함유한 항-마우스 CD45 ADC(CD45-PDB)를 골수 이식을 가능하게 하기 위해 빠른 제거(2-시간 반감기)를 갖도록 설계하였다. 최적 용량의 CD45-PBD를 유사유전자 자가조직 마우스 이식체 모델에서 확인하였다. ADC가 전체 동종-BMT에 대해 수용자를 성공적으로 컨디셔닝시킬 수 있는 지를 결정하기 위해, CD45-PBD를 완전 불일치 동종-BMT 모델(C57Bl/6 수용자(H-2b, CD45.2+)에 Balb/c 공여자(H-2d, CD45.1+))에서 단독으로 또는 T 세포 고갈 항체(항-CD4 및 항-CD8, 0.25 mg/kg IP)와 조합하여 평가하였다. 9 Gy TBI를 통상적인 컨디셔닝 양성 대조군으로서 사용하였다. 컨디셔닝된 마우스에 2×10^7개의 전체 골수 세포를 이식하였으며, 말초 혈액 키메리즘을 16주에 걸쳐 평가하였다. 16주에, 골수 줄기 세포 키메리즘을 측정하였다.

[0755] **결과**

[0756] 유사유전자 자가조직 마우스 모델에서, 3 mg/kg의 CD45-PBD의 단일 용량은 완전히 골수 절제되어, 11일에 골수성 부전을 야기시켰다. CD45-PBD 컨디셔닝된 마우스에 유사유전자 골수의 이식은 골수 절제 용량의 조사(9Gy TBI)로 컨디셔닝된 동물과 유사한 수준에서 완전 공여자 키메리즘을 유도하였다. 다음으로 CD45-PBD를 완전 불일치된 Balb/c - C57Bl/6 동종-BMT 모델에서 평가하였으며, 여기서, 공여자 및 수용자 마우스는 상이한 MHC 항원을 갖는다. 단일 작용제로서 3 mg/kg의 CD45-ADC의 단일 용량은 일시적 혼합 골수 키메리즘을 3주까지 가능하게 하였다(도 4a). T 세포 고갈(항-CD4 및 항-CD8 항체 사용)과 함께 CD45-PBD의 보충은 이식 후 3주 및 8주에 지속 가능한, 완전 공여자 키메리즘(>90% 말초 공여자 키메리즘)을 가능하게 하였으며, 이는 16주까지 유지되었다. 각 구획에서 이식 후 8주에 >90% 공여자 키메리즘과 함께 T-, B-, 및 골수 세포 구획에서 다계통 재구성이 관찰되었으며, 이는 조혈 줄기 세포 생착을 나타낸 것이다(도 4b). 이러한 결과는 골수 절제 컨디셔닝을 위한 9 Gy TBI 양성 대조군에서 나타낸 키메리즘과 유사하였다(도 4a 및 도 4b). 비-타겟화 아이소형 매칭 ADC(이소-PBD)로의 치료는 효과적이지 않았다. 모든 그룹에 대하여, 골수에서의 줄기 세포 키메리즘은 말초 키메리즘과 매칭하였다. T 세포 고갈(항-CD4 및 항-CD8 항체 사용)과 조합한 CD45-PBD는 도 4c 및 도 4d에 도시된 바와 같이, 투여 후 2일에 말초 혈액 및 비장에서 CD45+ 세포의 고갈을 가능하게 하였다.

[0757] 이러한 결과는, 단일 용량의 CD45-PBD가 완전히 골수절제이고, 보충 T 세포 고갈을 갖는 완전 불일치 동종-BMT 모델에서 지속 가능하고 완전한 공여자 키메리즘을 가능하게 함을 나타낸다. 보다 안전한 컨디셔닝을 위한 이러한 타겟화되고 용이하게 번역 가능한 방법은 동종이형 및 일배체 BMT에 대한 위험 이익 프로파일을 개선시킬 수 있고, BMT로부터 혜택을 받을 수 있는 혈액암 및 다른 질환들로 고통을 받고 있는 더 많은 환자에게 이러한 치료 양식의 치료 잠재력을 확장시킬 수 있다.

[0758] **실시예 5. 항-CD45 ADC 및 저용량 TBI로 컨디셔닝 후 골수 고갈 및 동종이형 공여자 키메리즘**

[0759] 항-CD45 mAb 104 및 PBD(CD45-PBD, 104-PBD로도 지칭됨)를 함유한 CD45-ADC를 완전 불일치 동종-HSC 이식체 모델(C57Bl/6 수용자(H-2b, CD45.2+)에 Balb/c 공여자(H-2d, CD45.1+))에서 단독으로 또는 저용량 (0.5-2 Gy) 전신 조사(TBI)와 조합하여 평가하였다. 9 Gy TBI 미만의 TBI 용량(5 Gy, 4 Gy, 3Gy, 2 Gy, 1 Gy, 0.5 Gy, 및 0 Gy)을 CD45-PBD와 조합하여 평가하였다. 9 Gy TBI는 통상적인 컨디셔닝 양성 대조군으로서 역할을 하였다. 컨디셔닝된 C57Bl/6 수용자 마우스를 Balb/c 공여자로부터 유래된 2×10^7개의 전체 골수 세포로 이식하였으며, 말초 혈액 키메리즘을 16에 걸쳐 평가하였다.

[0760] 저용량 TBI와 조합하여, CD45-PBD는 ADC 투여 후 2일에 골수에서 LT-HSC 세포(도 5a)의 고갈 및 CD45+ 세포(도 5b), 골수 세포(도 5c), B 세포(도 5d), 및 T 세포(도 5e)의 고갈을 가능하게 하였다. 저용량 TBI와 조합한 CD45-PBD는 이식 후 4주까지 완전 동종이형 공여자 키메리즘(말초 혈액에서 >90% 공여자 키메리즘)을 가능하게 하였다. B- 및 골수 세포 구획의 다계통 재구성은 저용량 TBI(0.5 Gy)와 조합한 CD45-PBD로의 컨디셔닝 후 관찰되었고(>90% 공여자 키메리즘; 도 5g), 9 Gy TBI 양성 대조군에서 나타난 키메리즘과 유사하였다(도 5f 및 도 5g). 비-타겟화 아이소형 ADC로의 치료는 효과적이지 않았다(도 5f, 도 5g).

[0761] 표 3: 서열 요약

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 1	CK6 CDR-H1	SYWIG
SEQ ID NO: 2	CK6 CDR-H2	IIYPGDSDTRYSPSFQG
SEQ ID NO: 3	CK6 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 4	CK6 CDR-L1	RASQGISSALA
SEQ ID NO: 5	CK6 CDR-L2	DASSLES
SEQ ID NO: 6	CK6 CDR-L3	CQQFNSYPLT
SEQ ID NO: 7	공통 인간 Ab 중쇄 가변 도메인	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKGLEWVAVISENGS DTYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGGAVSYFDVWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO: 8	공통 인간 Ab 경쇄 가변 도메인	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSLPYTFGQGTKVEIKRT
SEQ ID NO: 9	Ab67 중쇄 가변 영역 (예를 들어, HC-67 에서 확인됨) hIgG1 골격 (CDR 은 굵은체로 표시)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDADMDWVRQAPGKGLEWVGRTRNKAG SYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAREPKYWIDFDLWG RGTLVTVSS
SEQ ID NO: 10	Ab67 경쇄 가변 영역 (예를 들어, LC-67 에서 확인됨) hKappa 골격 (CDR 은 굵은체로 표시)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYIAPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 11	Ab67 CDR-H1	FTFSDADMD
SEQ ID NO: 12	Ab67 CDR-H2	RTRNKAGSYTTEYAASVKG
SEQ ID NO: 13	Ab67 CDR-H3	AREPKYWIDFDL
SEQ ID NO: 14	Ab67 CDR-L1	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 15	Ab67 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 16	Ab67 CDR-L3	QQSYIAPYT
SEQ ID NO: 17	Ab67 중쇄 가변 영역 (nucl)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACGCCGACATGGACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGGCCGTACTAGAAACAAAGCAGGA AGTTACACCACAGAATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGA TGATTCAAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGG CGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCCTAAATACTGGATCGACTTCGACCTATGGGGG AGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

[0762]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 18	Ab67 경쇄 가변 영역 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCTACATCG CCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 19	Ab55 중쇄 가변 영역 (예를 들어, HC-55 에서 확인됨) hIgG1 골격 (CDR 은 굵은체로 표시)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRIYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPDFG VANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGLDTDEFDLWGRG TLVTVSS
SEQ ID NO: 20	Ab55 경쇄 가변 영역 (예를 들어, LC-55 에서 확인됨) hKappa 골격 (CDR 은 굵은체로 표시)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSDITFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 21	Ab55 CDR-H1	GTFRIYAIS
SEQ ID NO: 22	Ab55 CDR-H2	GIIPDFGVANYAQKFQG
SEQ ID NO: 23	Ab55 CDR-H3	ARGGLDTDEFDL
SEQ ID NO: 24	Ab55 CDR-L1	RASQSINSYLN
SEQ ID NO: 25	Ab55 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 26	Ab55 CDR-L3	QQGVSDIT
SEQ ID NO: 27	Ab55 중쇄 가변 영역 (nucl)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCCGAATCTATGCTATCAGCTGGGTGC GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTGACTTCGGT GTAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ACTACTGCGCCAGAGGTGGATTGGACACAGACGAGTTCGACCTATGGGGGAGAGGT ACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 28	Ab55 경쇄 가변 영역 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAACAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGGAGTCAGTG ACATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 29	Ab54 중쇄 가변 영역 (예를 들어, HC-54 에서 확인됨) hIgG1 골격 (CDR 은 굵은체로 표시)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGLDTDEFDLWGRG TLVTVSS
SEQ ID NO: 30	Ab54 경쇄 가변 영역 (예를 들어, LC-54 에서 확인됨) hKappa 골격 (CDR 은 굵은체로 표시)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSDITFGGGTKVEIK

[0763]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 31	Ab54 CDR-H1	GTFSSYAIS
SEQ ID NO: 32	Ab54 CDR-H2	GIIPIFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 33	Ab54 CDR-H3	ARGGLDTDEFDL
SEQ ID NO: 34	Ab54 CDR-L1	RASQSINSYLN
SEQ ID NO: 35	Ab54 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 36	Ab54 CDR-L3	QQGVSDIT
SEQ ID NO: 37	Ab54 중쇄 가변 영역 (nucl)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGC GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGT ACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGT ACTACTGCGCCAGAGGTGGATTGGACACAGACGAGTTCGACCTATGGGGGAGAGGT ACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 38	Ab54 경쇄 가변 영역 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAACAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGGAGTCAGTG ACATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 39	Ab56 중쇄 가변 영역 (예를 들어, HC-56 에서 확인됨) hIgG1 골격 (CDR 은 굵은체로 표시)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSLYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPAFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGLDTDEFDLWGRG TLVTVSS
SEQ ID NO: 40	Ab56 경쇄 가변 영역 (예를 들어, LC-56 에서 확인됨) hKappa 골격 (CDR 은 굵은체로 표시)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSDITFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	Ab56 CDR-H1	GTFSLYAIS
SEQ ID NO: 42	Ab56 CDR-H2	GIIPAFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO: 43	Ab56 CDR-H3	ARGGLDTDEFDL
SEQ ID NO: 44	Ab56 CDR-L1	RASQSINSYLN
SEQ ID NO: 45	Ab56 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 46	Ab56 CDR-L3	QQGVSDIT
SEQ ID NO: 47	Ab56 중쇄 가변 영역 (nucl)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCCTCTATGCTATCTCCTGGGTGC GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTGCCTTCGGT ACCGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGT ACTACTGCGCCAGAGGTGGATTGGACACAGACGAGTTCGACCTATGGGGGAGAGGT ACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 48	Ab56 경쇄 가변 영역 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAACAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT

[0764]

서열 식별기호	설명	서열
		CAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGGAGTCAGTG ACATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 49	Ab57 중쇄 가변 영역 (예를 들어, HC-57 에서 확인됨) hIgG1 골격 (CDR은 굵은체로 표시)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSLYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPHFG LANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGLDTDEFDLWGRG TLVTVSS
SEQ ID NO: 50	Ab57 경쇄 가변 영역 (예를 들어, LC-57 에서 확인됨) hKappa 골격 (CDR은 굵은체로 표시)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSDITFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 51	Ab57 CDR-H1	GTFSLYAIS
SEQ ID NO: 52	Ab57 CDR-H2	GIIPHFGLANYAQKFQG
SEQ ID NO: 53	Ab57 CDR-H3	ARGGLDTDEFDL
SEQ ID NO: 54	Ab57 CDR-L1	RASQSINSYLN
SEQ ID NO: 55	Ab57 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 56	Ab57 CDR-L3	QQGVSDIT
SEQ ID NO: 57	Ab57 중쇄 가변 영역 (nucl)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCTCCCTCTATGCTATCAGCTGGGTGC GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTCACTTCGGT CTCGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGGTGT ACTACTGCGCCAGAGGTGGATTGGACACAGACGAGTTCGACCTATGGGGGAGAGGT ACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 58	Ab57 경쇄 가변 영역 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAACAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGGAGTCAGTG ACATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 59	Ab58 중쇄 가변 영역 (예를 들어, HC-58 에서 확인됨) hIgG1 골격 (CDR은 굵은체로 표시)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPPTYHTNYYYMDV WGKGTTVTVSS
SEQ ID NO: 60	Ab58 경쇄 가변 영역 (예를 들어, LC-58 에서 확인됨) hKappa 골격 (CDR은 굵은체로 표시)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNSFPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 61	Ab58 CDR-H1	FTFSNYAMS
SEQ ID NO: 62	Ab58 CDR-H2	AISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 63	Ab58 CDR-H3	AKGPPTYHTNYYYMDV

[0765]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 64	Ab58 CDR-L1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 65	Ab58 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 66	Ab58 CDR-L3	QQTNSFPYT
SEQ ID NO: 67	Ab58 중쇄 가변 영역 (nucl)	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAATTATGCCATGAGCTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGT AGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGT ACTACTGCGCCAAGGGCCCTCCTACATACCACACAAACTACTACTACATGGACGTA TGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 68	Ab58 경쇄 가변 영역 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAAACAAATAGTT TCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 69	Ab61 중쇄 가변 영역 (예를 들어, HC-61 에서 확인됨) hIgG1 골격 (CDR 은 굵은체로 표시)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYVMIWVRQAPGKGLEWVSSISGDSV TTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPPTYHTNYYYMDV WGKGTTVTVSS
SEQ ID NO: 70	Ab61 경쇄 가변 영역 (예를 들어, LC-61 에서 확인됨) hKappa 골격 (CDR 은 굵은체로 표시)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNSFPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	Ab61 CDR-H1	FTFSSYVMI
SEQ ID NO: 72	Ab61 CDR-H2	SISGDSVTTYYADSVKG
SEQ ID NO: 73	Ab61 CDR-H3	AKGPPTYHTNYYYMDV
SEQ ID NO: 74	Ab61 CDR-L1	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 75	Ab61 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 76	Ab61 CDR-L3	QQTNSFPYT
SEQ ID NO: 77	Ab61 중쇄 가변 영역 (nucl)	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGTCATGATCTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAAGCATTAGTGGTGACAGCGTA ACAACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGT ACTACTGCGCCAAGGGCCCTCCTACATACCACACAAACTACTACTACATGGACGTA TGGGGCAAGGGTACAACTGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 78	Ab61 경쇄 가변 영역 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAAACAAATAGTT TCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 79	Ab66 중쇄 가변 영역 (예를 들어, HC-66 에서 확인됨) hIgG1 골격	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGRTRNKAS SYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAREPKYWIDFDLWG RGTLVTVSS

[0766]

서열 식별기호	설명	서열
	(CDR은 굵은체로 표시)	
SEQ ID NO: 80	Ab66 경쇄 가변 영역 (예를 들어, LC-66 에서 확인됨) hKappa 골격 (CDR은 굵은체로 표시)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSISSYLN**WYQQKPGKAPKLLIY**AASSLQS** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYIAPYT**FGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 81	Ab66 CDR-H1	FTFSDHYMD
SEQ ID NO: 82	Ab66 CDR-H2	RTRNKASSYTTEYAASVKG
SEQ ID NO: 83	Ab66 CDR-H3	AREPKYWIDFDL
SEQ ID NO: 84	Ab66 CDR-L1	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 85	Ab66 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 86	Ab66 CDR-L3	QQSYIAPYT
SEQ ID NO: 87	Ab66 중쇄 가변 영역 (nucl)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACCACTACATGGACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGGCCGTACTAGAAACAAAGCTAGT AGTTACACCACAGAATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGA TGATTCAAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGG CGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCCTAAATACTGGATCGACTTCGACCTATGGGGG AGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 88	Ab66 경쇄 가변 영역 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCTACATCG CCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 89	Ab68 중쇄 가변 영역 (예를 들어, HC-68 에서 확인됨) hIgG1 골격 (CDR은 굵은체로 표시)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG**FTFSDHDMN**WVRQAPGKGLEWVG**RTRNAAG SYTTEYAASVKG**RFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYC**AREPKYWIDFDL**WG RGTLVTVSS
SEQ ID NO: 90	Ab68 경쇄 가변 영역 (예를 들어, LC-68 에서 확인됨) hKappa 골격 (CDR은 굵은체로 표시)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQSISSYLN**WYQQKPGKAPKLLIY**AASSLQS** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYIAPYT**FGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 91	Ab68 CDR-H1	FTFSDHDMN
SEQ ID NO: 92	Ab68 CDR-H2	RTRNAAGSYTTEYAASVKG
SEQ ID NO: 93	Ab68 CDR-H3	AREPKYWIDFDL
SEQ ID NO: 94	Ab68 CDR-L1	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 95	Ab68 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 96	Ab68 CDR-L3	QQSYIAPYT
SEQ ID NO: 97	Ab68 중쇄 가변 영역 (nucl)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATTCACCTTCAGTGACCACGACATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGGCCGTACTAGAAACGCCGCTGGA AGTTACACCACAGAATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGA

[0767]

서열 식별기호	설명	서열
		TGATTCAAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGG CGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCCTAAATACTGGATCGACTTCGACCTATGGGGG AGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 98	Ab68 경쇄 가변 영역 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCTACATCG CCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 99	Ab69 중쇄 가변 영역 (예를 들어, HC-69 에서 확인됨) hIgG1 골격 (CDR은 굵은체로 표시)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVDHDMDWVRQAPGKGLEWVGRTRNKLG SYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAREPKYWIDFDLWG RGTLVTVSS
SEQ ID NO: 100	Ab69 경쇄 가변 영역 (예를 들어, LC-69 에서 확인됨) hKappa 골격 (CDR은 굵은체로 표시)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYIAPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 101	Ab69 CDR-H1	FTFVDHDMD
SEQ ID NO: 102	Ab69 CDR-H2	RTRNKLGSYTTEYAASVKG
SEQ ID NO: 103	Ab69 CDR-H3	AREPKYWIDFDL
SEQ ID NO: 104	Ab69 CDR-L1	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 105	Ab69 CDR-L2	AASSLQS
SEQ ID NO: 106	Ab69 CDR-L3	QQSYIAPYT
SEQ ID NO: 107	Ab69 중쇄 가변 영역 (nucl)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGTAGACCACGACATGGACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGGCCGTACTAGAAACAAACTAGGA AGTTACACCACAGAATACGCCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGA TGATTCAAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGG CGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCCTAAATACTGGATCGACTTCGACCTATGGGGG AGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 108	Ab69 경쇄 가변 영역 (nucl)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCTACATCG CCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
SEQ ID NO: 109	Ab67 경쇄 LC 불변 영역은 밑줄로	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYIAPY TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA

[0768]

서열 식별기호	설명	서열
	표시됨	KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 110	Ab67 중쇄 HC 불변 영역은 밑줄로 표시됨	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDADMDWVRQAPGKGLEWV GRTRNKAGSYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVY YCAREPKYWIDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 111	Ab67 중쇄 (D265C)* HC 불변 영역은 밑줄로 표시됨	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDADMDWVRQAPGKGLEWV GRTRNKAGSYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVY YCAREPKYWIDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 112	Ab67 중쇄 (L234A / L235A / D265C)* HC 불변 영역은 밑줄로 표시됨	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDADMDWVRQAPGKGLEWV GRTRNKAGSYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVY YCAREPKYWIDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 113	Ab67 중쇄 (D265C / H435A)* HC 불변 영역은 밑줄로 표시됨	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDADMDWVRQAPGKGLEWV GRTRNKAGSYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVY YCAREPKYWIDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNAYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 114	Ab67 중쇄 (L234A / L235A / D265C / H435A)* HC 불변 영역은 밑줄로 표시됨	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDADMDWVRQAPGKGLEWV GRTRNKAGSYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVY YCAREPKYWIDFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM

[0769]

서열 식별기호	설명	서열
		HEALHNAYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 115	Ab55 경쇄 LC 불변 영역은 밑줄로 표시됨	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSDITFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
SEQ ID NO: 116	Ab55 중쇄 HC 불변 영역은 밑줄로 표시됨	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRIYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPDFG VANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGLDTDEFDLWGRG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 117	Ab55 중쇄 (D265C)* HC 불변 영역은 밑줄로 표시됨	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRIYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPDFG VANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGLDTDEFDLWGRG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 118	Ab55 중쇄 (L234A / L235A / D265C)* HC 불변 영역은 밑줄로 표시됨	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRIYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPDFG VANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGLDTDEFDLWGRG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 119	Ab55 중쇄 (D265C / H435A)* HC 불변 영역은 밑줄로 표시됨	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRIYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPDFG VANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGLDTDEFDLWGRG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 120	Ab55 중쇄 (L234A / L235A / D265C / H435A)* HC 불변 영역은 밑줄로 표시됨	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRIYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPDFG VANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGLDTDEFDLWGRG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV

[0770]

서열 식별기호	설명	서열
		SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 121	경쇄 불변 영역 LC-54, LC-55, LC-56, LC-57, LC-58, LC-61, LC-66, LC-67, LC-68, LC-69	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 122	중쇄 불변 영역 WT	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 123	중쇄 불변 영역 (D265C)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 124	중쇄 불변 영역 (L234A / L235A / D265C)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 125	중쇄 불변 영역 (H435A / D265C)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 126	중쇄 불변 영역 (L234A / L235A / H435A / D265C)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 127	가변 중쇄 CDR1 의 공통 서열 (Abs 54-57)	GTF(S/R)(S/I/L)YAIS
SEQ ID NO: 128	가변 중쇄 CDR2 의 공통 서열 (Abs 54-57)	GIIP(I/D/A/H)FG(T/V/L)ANYAQKFQG
SEQ ID NO: 129	가변 중쇄 CDR3 (Abs	ARGGLDTDEFDL

[0771]

서열 식별기호	설명	서열
	54-57)	
SEQ ID NO: 130	가변 경쇄 CDR1 (Abs 54-57)	RASQSINSYLN
SEQ ID NO: 131	가변 경쇄 CDR2 (Abs 54-57)	AASSLQS
SEQ ID NO: 132	가변 경쇄 CDR3 (Abs 54-57)	QQGVSDIT
SEQ ID NO: 133	가변 중쇄 CDR1의 공통 서열 (Abs 58, 61)	FTFS(N/S)Y(A/V)M(S/I)
SEQ ID NO: 134	가변 중쇄 CDR2의 공통 서열 (Abs 58, 61)	(A/S)ISG(S/D)(G/S)(G/V)(S/T)TYYADSVKG
SEQ ID NO: 135	가변 중쇄 CDR3 (Abs 58, 61)	AKGPPTYHTNYYYMDV
SEQ ID NO: 136	가변 경쇄 CDR1 (Abs 58, 61)	RASQGISSWLA
SEQ ID NO: 137	가변 경쇄 CDR2 (Abs 58, 61)	AASSLQS
SEQ ID NO: 138	가변 경쇄 CDR3 (Abs 58, 61)	QQTNSFPYT
SEQ ID NO: 139	가변 중쇄 CDR1의 공통 서열 (Abs 66-69)	FTF(S/V)D(H/A)(Y/D)M(D/N)
SEQ ID NO: 140	가변 중쇄 CDR2의 공통 서열 (Abs 66-69)	RTRN(K/A)(A/L)(S/G)SYTTEYAASVKG
SEQ ID NO: 141	가변 중쇄 CDR3 (Abs 66-69)	AREPKYWIDFDL
SEQ ID NO: 142	가변 경쇄 CDR1 (Abs 66-69)	RASQSISSYLN
SEQ ID NO: 143	가변 경쇄 CDR2 (Abs 66-69)	AASSLQS
SEQ ID NO: 144	가변 경쇄 CDR3 (Abs 66-69)	QQSYIAPYT
SEQ ID NO: 145	인간 CD117 (비만/줄기 세포 성장 인자 수용체 키트 아이소형 1 전구체) 단백질 NCBI 참조 서열: NP_000213.1	MRGARGAWDFLCVLLLLLRVQTGSSQPSVSPGEPSPPSIHPGKSDLIV RVGDEIRLLCTDPGFVKWTFEILDETNENKQNEWITEKAEATNTGKYT CTNKHGLSNSIYVFVRDPAKLFLVDRSLYGKEDNDTLVRCPLTDPEVT NYSLKGCQGKPLPKDLRFIPDPKAGIMIKSVKRAYHRLCLHCSVDQEG KSVLSEKFILKVRPAFKAVPVVSVSKASYLLREGEEFTVTCTIKDVSS SVYSTWKRENSQTKLQEKYNSWHHGDFNYERQATLTISSARVNDSGVF MCYANNTFGSANVTTTLEVVDKGFINIFPMINTTVFVNDGENVDLIVE YEAFPKPEHQQWIYMNRTFTDKWEDYPKSENESNIRYVSELHLTRLKG TEGGTYTFLVSNSDVNAAIAFNVYVNTKPEILTYDRLVNGMLQCVAAG FPEPTIDWYFCPGTEQRCSASVLPVDVQTLNSSGPPFGKLVVQSSIDS SAFKHNGTVECKAYNDVGKTSAYFNFAFKGNNKEQIHPHTLFTPLLIG FVIVAGMMCIIVMILTYKYLQKPMYEVQWKVVEEINGNNYVYIDPTQL PYDHKWEFPRNRLSFGKTLGAGAFGKVVEATAYGLIKSDAAMTVAVKM LKPSAHLTEREALMSELKVLSYLGNHMNIVNLLGACTIGGPTLVITEY CCYGDLLNFLRRKRDSFICSKQEDHAEAALYKNLLHSKESSCSDSTNE YMDMKPGVSYVVPTKADKRRSVRIGSYIERDVTPAIMEDDELALDLED LLSFSYQVAKGMAFLASKNCIHRDLAARNILLTHGRITKICDFGLARD IKNDSNYVVKGNARLPVKWMAPESIFNCVYTFESDVWSYGIFLWELFS LGSSPYPGMPVDSKFYKMIKEGFRMLSPEHAPAEMYDIMKTCWDADPL KRPTFKQIVQLIEKQISESTNHIYSNLANCSPNRQKPVVDHSVRINSV GSTASSSQPLLVHDDV

[0772]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 146	인간 CD117 (비만/줄기 세포 성장 인자 수용체 키트 아이소형 2 전구체) 단백질 NCBI 참조 서열: NP_001087241.1	MRGARGAWDFLCVLLLLLRVQTGSSQPSVSPGEPSPPSIHPGKSDLIV RVGDEIRLLCTDPGFVKWTFEILDETNENKQNEWITEKAEATNTGKYT CTNKHGLSNSIYVFVRDPAKLFLVDRSLYGKEDNDTLVRCPLTDPEVT NYSLKGCQGKPLPKDLRFIPDPKAGIMIKSVKRAYHRLCLHCSVDQEG KSVLSEKFILKVRPAFKAVPVVSVSKASYLLREGEEFTVTCTIKDVSS SVYSTWKRENSQTKLQEKYNSWHHGDFNYERQATLTISSARVNDSGVF MCYANNTFGSANVTTTLEVVDKGFINIFPMINTTVFVNDGENVDLIVE YEAFPKPEHQQWIYMNRTFTDKWEDYPKSENESNIRYVSELHLTRLKG TEGGTYTFLVSNSDVNAAIAFNVYVNTKPEILTYDRLVNGMLQCVAAG FPEPTIDWYFCPGTEQRCSASVLPVDVQTLNSSGPPFGKLVVQSSIDS SAFKHNGTVECKAYNDVGKTSAYFNFAFKEQIHPHTLFTPLLIGFVIV AGMMCIIVMILTYKYLQKPMYEVQWKVVEEINGNNYVYIDPTQLPYDH KWEFPRNRLSFGKTLGAGAFGKVVEATAYGLIKSDAAMTVAVKMLKPS AHLTEREALMSELKVLSYLGNHMNIVNLLGACTIGGPTLVITEYCCYG DLLNFLRRKRDSFICSKQEDHAEAALYKNLLHSKESSCSDSTNEYMDM KPGVSYVVPTKADKRRSVRIGSYIERDVTPAIMEDDELALDLEDLLSF SYQVAKGMAFLASKNCIHRDLAARNILLTHGRITKICDFGLARDIKND SNYVVKGNARLPVKWMAPESIFNCVYTFESDVWSYGIFLWELFSLGSS PYPGMPVDSKFYKMIKEGFRMLSPEHAPAEMYDIMKTCWDADPLKRPT FKQIVQLIEKQISESTNHIYSNLANCSPNRQKPVVDHSVRINSVGSTA SSSQPLLVHDDV
SEQ ID NO: 147	HC-1 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 148	LC-1 의 경쇄 가변 영역	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVSSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-2 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 149	LC-2 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRTDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-3 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 150	LC-3 의 경쇄 가변 영역	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-4 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS

[0773]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 151	LC-4 의 경쇄 가변 영역	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVDIK
SEQ ID NO: 147	HC-5 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 152	LC-5 의 경쇄 가변 영역	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAISDYLAWFQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-6 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 153	LC-6 의 경쇄 가변 영역	AIRMTQSPSSLSASVGDRVIIACRASQGIGGALAWYQQKPGNAPKVLVYDASTLES GVPSRFSGGGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-7 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 154	LC-7 의 경쇄 가변 영역	DIAMTQSPPSLSAFVGDRVTITCRASQGIISSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-8 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 155	LC-8 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKAGKAPKVLISDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLSISSLQPEDFATYYCQQFNGYPLTFGGGTKVDIK
SEQ ID NO: 147	HC-9 아미노산 서열의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 156	LC-9 의 경쇄 가변 영역	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFNSYPLTFGGGTKLEIK

[0774]

[0775]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 147	HC-10 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 157	LC-10 의 경쇄 가변 영역	NIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRASQGIGTSLAWYQQKPGKPPKLLIYDASSLES GVPSRLSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNSYP1TFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-11 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 158	LC-11 의 경쇄 가변 영역	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGDYLTWYQQKPGKAPKVLIYGASSLQS GVPPRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-12 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 159	LC-12 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVRSTLAWYQQKPGKAPKLLIYDASILES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNGYPLTFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-13 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 160	LC-13 의 경쇄 가변 영역	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-14 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 161	LC-14 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSFLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLQS GVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-15 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 162	LC-15 의 경쇄 가변 영역	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGIGPKLLIYDASTLES GVPARFSGSGSRTDFTLTITSLQPEDFATYYCQQFNGYPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-16 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 163	LC-16 의 경쇄 가변 영역	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGITSALAWYQEKPGKAPNLLIYDASSLES GVPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVDIK
SEQ ID NO: 164	HC-17 의 중쇄 가변 영역	QIQLVQSGPELRKPGESVKISCKASGYTFTDYAMYWVKQAPGKGLKWMGWINTYTG KPTYADDFKGRFVFSLEASANTANLQISNLKNEDTATYFCARARGLVDDYVMDAWG QGTSVTVSS
SEQ ID NO: 165	LC-17 의 경쇄 가변 영역	SYELIQPPSASVTLGNTVSLTCVGDELSKRYAQWYQQKPDKTIVSVIYKDSERPSG ISDRFSGSSSGTTATLTIHGTLAEDEADYYCLSTYSDDNLPVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 166	HC-18 의 중쇄 가변 영역	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYNIRNTYIHWVNQRPGEGLEWIGRIDPTNG NTISAEKFKTKATLTADTSSHTAYLQFSQLKSDDTAIYFCALNYEGYADYWGQGVM VTGSS
SEQ ID NO: 167	LC-18 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTINCKASQNINKYLNWYQQKVGEAPKRLIFKTNSLQT GIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQTEDVATYFCFQYNIGYTFGAGTKVELK
SEQ ID NO: 168	HC-19 의 중쇄 가변 영역	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSISSNYRWNWIRKFPGNKVEWMGYINSAG STNYNPSLKSRISMTRDTSKNQFFLQVNSVTTEDTATYYCARSLRGYITDYSGFFD YWGQGVMVTVSS
SEQ ID NO: 169	LC-19 의 경쇄 가변 영역	DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIFSDLAWYQQKPGKSPQLLIYNANSLQN GVPSRFSGSGSGTRYSLKINSLQSEDVATYFCQQYKNYPLTFGSGTKLEIK
SEQ ID NO: 170	HC-20 의 중쇄 가변 영역	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKLSGYKIRNTYIHWVNQRPGKGLEWIGRIDPANG NTIYAEKFKSKVTLTADTSSNTAYMQLSQLKSDDTALYFCAMNYEGYEDYWGQGVM VTVSS
SEQ ID NO: 171	LC-20 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSFLSASVGDSVTINCKASQNINKYLNWYQQKLGEAPKRLIHKTDSLQT GIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYFCFQYKSGFMFGAGTKLELK

[0776]

[0777]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 172	HC-21 의 중쇄 가변 영역	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAVYWVIQAPGKGLKWMGWINTYTG KPTYADDFKGRFVFSLETSASTANLQISNLKNEDTATYFCARGAGMTKDYVMDAWG RGVLVTVS
SEQ ID NO: 173	LC-21 의 경쇄 가변 영역	SYELIQPPSASVTLGNTVSLTCVGDELSKRYAQWYQQKPDKTIVSVIYKDSERPSD ISDRFSGSSSGTTATLTIHGTLAEDEADYYCLSTYSDDNLPVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 174	HC-22 의 중쇄 가변 영역	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTSYLVHWVRQPPGKTLEWVGLMWNDGD TSYNSALKSRLSISRDTSKSQVFLKMHSLQAEDTATYYCARESNLGFTYWGHGTLV TVSS
SEQ ID NO: 175	LC-22 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPASLSASLEEIVTITCKASQGIDDDLSWYQQKPGKSPQLLIYDVTRLAD GVPSRFSGSRSGTQYSLKISRPQVADSGIYYCLQSYSTPYTFGAGTKLELK
SEQ ID NO: 176	HC-23 의 중쇄 가변 영역	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYNIRNTYIHWVHQRPGEGLEWIGRIDPTNG NTISAEKFKSKATLTADTSSNTAYMQFSQLKSDDTAIYFCAMNYEGYADYWGQGVM VTVSS
SEQ ID NO: 177	LC-23 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSFLSASVGDRLTINCKASQNINKYLNWYQQKLGEAPKRLIFKTNSLQT GIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYFCFQYNIGFTFGAGTKLELK
SEQ ID NO: 178	HC-24 의 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGGLVQSGRSLKLSCAASGFTVSDYYMAWVRQAPTKGLEWVATINYDGS TTYHRDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCARHGDYGYHYGAYYFD YWGQGVMVTVSS
SEQ ID NO: 179	LC-24 의 경쇄 가변 영역	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQTVSLSGYNLIHWYQQRTGQQPKLLIYRASN LAPGIPARFSGSGSGTDFTLTISPVQSDDIATYYCQQSRESWTFGGGTNLEMK
SEQ ID NO: 180	HC-25 의 중쇄 가변 영역	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAIHWVKQAPGQGLRWMAWINTETG KPTYADDFKGRFVFSLEASASTAHLQISNLKNEDTATFFCAGGSHWFAYWGQGTLV TVSS
SEQ ID NO: 181	LC-25 의 경쇄 가변 영역	SYELIQPPSASVTLENTVSITCSGDELSNKYAHWYQQKPDKTILEVIYNDSERPSG ISDRFSGSSSGTTAILTIRDAQAEDEADYYCLSTFSDDDLPIFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 172	HC-26 의 중쇄 가변 영역	QIQLVQSGPELKKPGESVKISCKASGYTFTDYAVYWVIQAPGKGLKWMGWINTYTG KPTYADDFKGRFVFSLETSASTANLQISNLKNEDTATYFCARGAGMTKDYVMDAWG RGVLVTVS

[0778]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 182	LC-26 의 경쇄 가변 영역	SYELTQPPSTSVTLGNTVSLTCVGNELPKRYAYWFQQKPDQSIVRLIYDDDRRPSG ISDRFSGSSSGTTATLTIRDAQAEDEAYYYCHSTYTDDKVPIFGGGTKLTVL
SEQ ID NO: 183	HC-27 의 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSCKASGFTFSNYDMAWVRQAPTRGLEWVASISYDGI TAYYRDSVKGRFTISRENAKSTLYLQLVSLRSEDTATYYCTTEGGYVYSGPHYFDY WGQGVMVTVSS
SEQ ID NO: 184	LC-27 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSMSVSLGDTVTITCRASQDVGIFVNWFQQKPGRSPRRMIYRATNLAD GVPSRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDVADYHCLQYDEFPRTFGGGTKLELK
SEQ ID NO: 185	HC-28 의 중쇄 가변 영역	EVQLQQYGAELGKPGTSVRLSCKVSGYKIRNTYIHWVNQRPGKGLEWIGRIDPANG NTIYAEKFKSKVTLTADTSSNTAYMQLSQLKSDDTALYFCAMNYEGYEDYWGQGVM VTVSS
SEQ ID NO: 186	LC-28 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSFLSASVGDSVTINCKASQNINKYLNWYQQKLGEAPKRLIHKTNSLQP GFPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVAAYFCFQYNSGFTFGAGTKLELK
SEQ ID NO: 187	HC-29 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMNPHSG DTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 188	LC-29 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGNELGWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDNLPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 189	HC-30 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSG DTNYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 190	LC-30 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 191	HC-31 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYLHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSG GTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYEGYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 192	LC-31 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASELET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK

[0779]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 193	HC-32 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWMGWLNPSGG GTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYDGYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 194	LC-32 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 195	HC-33 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGG STSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMKLSSLRSEDTAVYYCARHGRGYEGYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 196	LC-33 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRDDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 197	HC-34 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGG NTNYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYNAYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 198	LC-34 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNGYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 199	HC-35 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGVINPTVG GANYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYNEYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 200	LC-35 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISDYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPLTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 201	HC-36 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKLGASVKVSCKASGYTFSSYYMHWVRQAPGQGLEWMGVINPNGA GTNFAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYEGYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 190	LC-36 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 202	HC-37 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPTGG GTNYAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYEGYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS

[0780]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 203	LC-37 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDVSWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLSGYPITFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 204	HC-38 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWMGMINPSGG STNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYNDYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 205	LC-38 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISDWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASNLEG GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 206	HC-39 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGG STRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHGRGYGGYEGAFDI WDQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 207	LC-39 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDYVAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 208	HC-40 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPDDS DTRYSPSFQGQVTISVDKSNSTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 209	LC-40 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDFATYYCQQGASFPITFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 210	HC-41 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGSSFPNSWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPSDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLEASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 211	LC-41 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 212	HC-42 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFDSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIMYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNAYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 213	LC-42 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYDAFILQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQLNSYPLTFGPGTKVDIK

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 214	HC-43 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSE TRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYYGYEGAFDIW GQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 215	LC-43 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISDNLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAISFPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 216	HC-44 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGVIYPDDS ETRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 217	LC-44 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDIRDDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 218	HC-45 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFNTYIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSG TRYSPSFQGQVTISADKAISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHSRGYNGYEGAFDIW GQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 219	LC-45 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPVTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 220	HC-4 의 6 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIHPADS DTRYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 221	LC-46 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 222	HC-47 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFSNYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPDNS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYDGYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 223	LC-47 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSDLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLSFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 224	HC-48 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFASYWIGWVRQMPGKGLEWMGITYPGDS ETRYNPSQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYGGYEGAFDIW GQGTLVTVSSAS

[0781]

[0782]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 225	LC-48 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 226	HC-49 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSSAS
SEQ ID NO: 227	LC-49 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNSFPLTFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-74 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 228	LC-74 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVISALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-75 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 229	LC-75 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-76 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 230	LC-76 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-77 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 231	LC-77 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVISALAWYQQKPGKAPKLLIYDASILES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 147	HC-78 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 232	LC-78 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASILES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-79 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 233	LC-79 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASILES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-80 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 234	LC-80 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASILES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-81 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 235	LC-81 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVISALAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-82 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 236	LC-82 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-83 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS

[0783]

[0784]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 237	LC-83 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 147	HC-84 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 237	LC-84 의 경쇄 가변 영역	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGVGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 238	HC-245 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 239	LC-245 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNGYPLTFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-246 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 239	LC-246 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNGYPLTFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 147	HC-247 의 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 240	LC-247 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRGISDYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 238	HC-248 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 241	LC-248 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQGTRLEIK

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 238	HC-249 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 242	LC-249 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQGTRLEIK
SEQ ID NO: 243	Ab 85 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDS DTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDI WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 244	Ab 85 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQGIRSDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 245	Ab85 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO: 246	Ab85 CDR-H2	IINPRDSDTRYRPSFQG
SEQ ID NO: 247	Ab85 CDR-H3	HGRGYEGYEGAFDI
SEQ ID NO: 248	Ab85 CDR-L1	RSSQGIRSDLG
SEQ ID NO: 249	Ab85 CDR-L2 Ab249 CDR-L2	DASNLET
SEQ ID NO: 250	Ab85 CDR-L3	QQANGFPLT
SEQ ID NO: 251	Ab 86 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DIRYSPSLQGQVTISVDTSTSTAYLQWNSLKPSDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSS

[0785]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 252	Ab 86의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 245	Ab86 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO: 253	Ab86 CDR-H2	IIYPGDSDIRYSPSLQG
SEQ ID NO:3	Ab86 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 254	Ab86 CDR-L1	RASQGIGDSLA
SEQ ID NO: 249	Ab86 CDR-L2	DASNLET
SEQ ID NO: 255	Ab86 CDR-L3	QQLNGYPIT
SEQ ID NO: 243	Ab 87의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDS DTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDI WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 256	Ab 87의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 245	Ab87 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO: 246	Ab87 CDR-H2	IINPRDSDTRYRPSFQG

[0786]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 247	Ab87 CDR-H3	HGRGYEGYEGAFDI
SEQ ID NO: 257	Ab87 CDR-L1	RASQGIRNDLG
SEQ ID NO:5	Ab87 CDR-L2	DASSLES
SEQ ID NO: 255	Ab87 CDR-L3	QQLNGYPIT
SEQ ID NO: 258	Ab 88 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS LTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 256	Ab 88 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 245	Ab88 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO: 259	Ab88 CDR-H2	IIYPGDSLTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab88 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 257	Ab88 CDR-L1	RASQGIRNDLG
SEQ ID NO:5	Ab88 CDR-L2	DASSLES

[0787]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 255	Ab88 CDR-L3	QQLNGYPIT
SEQ ID NO: 260	Ab89 의 중쇄 가변 영역	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 252	Ab89 의 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDSLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPITFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 245	Ab89 CDR-H1	NYWIG
SEQ ID NO:2	Ab89 CDR-H2	IIYPGDSDTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab89 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 254	Ab89 CDR-L1	RASQGIGDSLA
SEQ ID NO: 249	Ab89 CDR-L2	DASNLET
SEQ ID NO: 255	Ab89 CDR-L3	QQLNGYPIT
SEQ ID NO: 261	CK6 의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열	QVQLVQSGAAVKKPGESLKISCKGSGYRFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISAGKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYNGYEGAFDI WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 262	CK6 의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK

[0788]

[0789]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 263	Ab77 CDR-H1	TYWIG
SEQ ID NO:2	Ab77 CDR-H2	IIYPGDSDTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab77 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 264	Ab77 CDR-L1	RASQGVISALA
SEQ ID NO: 265	Ab77 CDR-L2	DASILES
SEQ ID NO: 266	Ab77 CDR-L3	QQFNSYPLT
SEQ ID NO: 263	Ab79 CDR-H1	TYWIG
SEQ ID NO:2	Ab79 CDR-H2	IIYPGDSDTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab79 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 267	Ab79 CDR-L1	RASQGVGSALA
SEQ ID NO: 265	Ab79 CDR-L2	DASILES

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 266	Ab79 CDR-L3	QQFNSYPLT
SEQ ID NO: 263	Ab81 CDR-H1	TYWIG
SEQ ID NO:2	Ab81 CDR-H2	IIYPGDSDTRYSPSFQG
SEQ ID NO:3	Ab81 CDR-H3	HGRGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 264	Ab81 CDR-L1	RASQGVISALA
SEQ ID NO: 268	Ab81 CDR-L2	DASTLES
SEQ ID NO: 266	Ab81 CDR-L3	QQFNSYPLT
SEQ ID NO: 269	중쇄 불변 영역 (야생형 (WT))	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 270	L234A, L235A (LALA) 돌연변이를 갖는 중쇄 불변 영역 (돌연변이는 굵은체로 표시됨)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 271	D265C 돌연변이를 갖는 중쇄 불변 영역 (돌연변이는 굵은체로 표시됨)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0790]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 272	H435A 돌연변이를 갖는 중쇄 불변 영역 (돌연변이는 굵은체로 표시됨)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 273	중쇄 불변 영역: L234A, L235A, D265C 돌연변이를 갖는 변형된 Fc 영역 (돌연변이는 굵은체로 표시됨)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 274	중쇄 불변 영역: L234A, L235A, D265C, H435A 돌연변이를 갖는 변형된 Fc 영역 (돌연변이는 굵은체로 표시됨)*	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 275	Ab85 전장 중쇄 서열; 불변 영역은 밑줄로 표시됨	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDS DTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDI WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 276	Ab85 전장 중쇄 서열; 불변 영역은 밑줄로 표시됨; L234A, L235A 돌연변이를 갖는 변형된 Fc 영역 (돌연변이는 굵은체로 표시됨)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDS DTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDI WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 277	Ab85 전장 중쇄 서열: 불변 영역은 밑줄로 표시됨; L234A, L235A, D265C 돌연변이를 갖는 변형된 Fc 영역 (돌연변이는 굵은체로 표시됨)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDS DTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDI WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 278	Ab85 전장 중쇄 서열 (LALA - D265C - H435A 돌연변이체); 불변 영역은 밑줄로 표시됨	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMAIINPRDS DTRYRPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGRGYEGYEGAFDI WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLS LSPGK

[0791]

[0792]

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 279	Ab249 전장 중쇄 서열; 불변 영역은 밑줄로 표시됨	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 280	Ab249 전장 중쇄 서열; 불변 영역은 밑줄로 표시됨 (LALA 돌연변이)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 281	Ab249 전장 중쇄 서열; 불변 영역은 밑줄로 표시됨 (LALA - D265C 돌연변이)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 282	Ab249 전장 중쇄 서열; 불변 영역은 밑줄로 표시됨; (LALA - D265C - H435A 돌연변이)*	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFTTSWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHGLGYNGYEGAFDI WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVCVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLS LSPGK
SEQ ID NO: 283	경쇄 불변 영역	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 284	Ab85 전장 경쇄; 불변 영역은 밑줄로 표시됨	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQGIRSDLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANGFPLTFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 285	Ab249 경쇄; 불변 영역은 밑줄로 표시됨	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNGYPLTFGQGTRLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 286	Ab249 HC-CDR1	TSWIG

서열 식별기호	설명	서열
SEQ ID NO: 287	Ab249 HC-CDR3	HGLGYNGYEGAFDI
SEQ ID NO: 288	Ab249 LC-CDR1	RASQGIGSALA
SEQ ID NO: 289	Ab249 LC-CDR3	QQLNGYPLT
SEQ ID NO: 290	CD45RO (인간 CD45 아이소형)	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTDAYLNASETTTLSPSGSAVISTT TIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNL TECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIE TFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKII KTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNL IKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTS DNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFK AYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRS CNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIADEGRLFLAEFQSIPRVFS KFPIKEARKPFNQNKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRK YIAAQGPRDETVDDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGNRNKCAEYWPSMEEGTRAFG DVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLK LRRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENKVDVYGYVVKLR RQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLE AEFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESEHDS DESSDDDSDSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKV IVMLTELKHGDQEICAQYWGEGKQTYGDIEVDLKDTDKSSTYTLRVFELRHSKRKD SRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHC RDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVI ASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCVNPLGAPEKLPEAKEQAEGS EPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
SEQ ID NO: 291	CD45RA (인간 CD45 아이소형)	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTA FSPASTFERENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTDAYLNASETTTLS PSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNN TCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADT TICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNN HKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETE KDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQ VWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKD LQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLY KIYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIADEGRLFLA EFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQNKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGSNYINAS YIDGFKEPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGNRNKCAEYWP SMEEGTRAFGDVVVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHG VPEDPHLLLKLRRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENKV DVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSELHPYLHNMKKR DPPSEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKHEL EMSKESEHDSDESSDDDSDSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFW QMIFQRKVKVIVMLTELKHGDQEICAQYWGEGKQTYGDIEVDLKDTDKSSTYTLRV FELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKH HKSTPLLIHCRDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTF

[0793]

서열 식별기호	설명	서열
		EQYQFLYDVIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCVNPLGAPEKL PEAKEQAEGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
SEQ ID NO: 292	CD45RB (인간 CD45 아이소형)	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTGVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGT DTQTFSGSAANAKLNPTPGSNAISDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKP TCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVS ISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNI TYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGE PQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLK PYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCR PPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYP GEPFILHHSTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQEL VERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARK PFNQNKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPRD ETVDDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGNRNKCAEYWPSMEEGTRAFGDVVVKINQH KRCPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKLRRRVNAFS NFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENKVDVYGYVVKLRRQRCLMVQV EAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAEFQRLPSY RSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESEHDSDESSDDDSD SEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKVIVMLTELKH GDQEICAQYWGEGKQTYGDIEVDLKDTDKSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVYQYQY TNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQTGI FCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIASTYPAQNG QVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCVNPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEGP EHSVNGPASPALNQGS
SEQ ID NO: 293	CD45RC (인간 CD45 아이소형)	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTDVPGERSTASTFPTDPVSPLTTT LSLAHHSSAALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSK PTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASV SISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQN ITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPG EPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNL KPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKC RPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDY PGEPFILHHSTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQE LVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEAR KPFNQNKNRYVDILPYDYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPR DETVDDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGNRNKCAEYWPSMEEGTRAFGDVVVKINQ HKRCPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKLRRRVNAF SNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENKVDVYGYVVKLRRQRCLMVQ VEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSELHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAEFQRLPS YRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESEHDSDESSDDDS DSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKVIVMLTELK HGDQEICAQYWGEGKQTYGDIEVDLKDTDKSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVYQYQ YTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQTG IFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIASTYPAQN GQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCVNPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEG PEHSVNGPASPALNQGS
SEQ ID NO: 294	아파미스타맙 중쇄	EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSS TINFTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARGNYYRYGDAMDYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLS SGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCG CKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDV EVHTAQTQPREEQFNSTERSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISK

[0794]

서열 식별기호	설명	서열
		TKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNT QPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK
SEQ ID NO: 295	아파미스타맙 경쇄	DIALTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGSGTKLEIKR ADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNEYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWT DQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
SEQ ID NO: 296	아파미스타맙 중쇄 가변 영역	EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSS TINFTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARGNYYRYGDAMDYWG QGTSVTVSSA
SEQ ID NO: 297	아파미스타맙 경쇄 가변 영역	DIALTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGSGTKLEIKR
SEQ ID NO:298	mAb 104 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGDLVQPGGSLKLSCTASGFTFSNYGMSWIRQTPDKRLEWVATIVGNDY TYFPDSMKGRFTVSRDNAKSILYLQMNSLASADTAMYYCTRHDWVFDYWGQGTPLT VSSAKTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTF PALLQSGLYTLSSSVTVTSNTWPSQTITCNVAHPASSTKVDKKIEPRVPITQNPCP PLKECPPCAAPDLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPMVTCVVVDVSEDDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNRALPSPIE KTISKPRGPVRAPQVYVLPPPAEEMTKKEFSLTCMITGFLPAEIAVDWTSNGRTEQ NYKNTATVLDSDGSYFMYSKLRVQKSTWERGSLFACSVVHEGLHNHLTTKTISRSL GK
SEQ ID NO:299	mAb 104 경쇄 가변 영역	DIVLTQSPASLAVSLGQRAILSCKASQSVSFAGSSLMHWYQQKPGQQPKLLIYRAS DLETGIPTRFSGGGSGTDFTLNIHPVEEDDAATYYCQQSREYPYTFGGGTRLEIKR ADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPRDINVKWKIDGSERQNGVLNSWT DQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC
SEQ ID NO:300	mAb 2B8 중쇄 가변 영역	EVKLVESGGGLLKPGGSLKLSCAASGFTFSKYWMHWVRQAPGKGLEWIGEIEYDGT ETNYAPSMKDRFTISRDNAKNTLYLQMSSVRSEDTATYFCTTLQIYNNYLFDYWGQ GVMVTVSSAQTTAPSVYPLAPGCGDTTSSTVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGALSS DVHTFPAVLQSGLYTLTSSVTSSTWPSQTVTCNVAHPASSTKVDKKVERRNGGIGH KCPTCPTCHKCPVPELLGGPSVFIFPPKPKDILLISQNAKVTCVVVDVSEEEPDVQ FSWFVNNVEVHTAQTQPREEQYNSTFRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKALPS PIEKTISKPKGLVRKPQVYVMGPPTEQLTEQTVSLTCLTSGFLPNDIGVEWTSNGH IEKNYKNTEPVMDSDGSFFMYSKLNVERSRWDSRAPFVCSVVHEGLHNHHVEKSIS RPPGK
SEQ ID NO:301	mAb 2B8 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTINCKPSQNINKYLNWYQQKLGEAPKRLIYNTNSLQT GIPSRFSGSGSGTDYTLTITSLQPEDVATYFCLQHNRGVTFGSGTKLEIKRADAAP TVSIFPPSMEQLTSGGATVVCFVNNFYPRDISVKWKIDGSEQRDGVLDSVTDQDSK DSTYSMSSTLSLTKVEYERHNLYTCEVVHKTSSSPVVKSFNRNEC

[0795]

[0796] **다른 구체예**

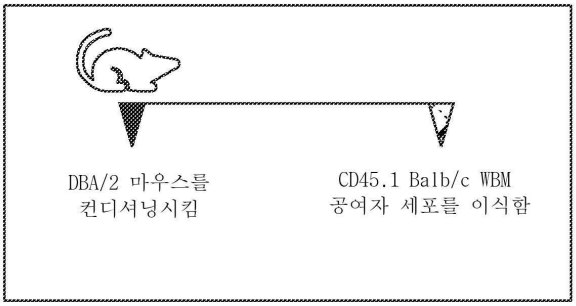
[0797] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특히, 및 특허 출원은 각 독립 간행물 또는 특허 출원이 상세하게 및 개별적으로 참고로 포함되는 것으로 나타낸 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다.

[0798] 본 발명이 이의 특정 구체예와 관련하여 기술되었지만, 추가 변형이 가능하며, 본 출원은 일반적으로 본 발명의 원리를 따르고 본 발명과 관련된 당해 분야 내에 공지되거나 통상적인 관행 내에 있는 발명으로부터의 이러한 벗어남을 포함하는, 발명의 임의의 변형, 사용 또는 개조를 포함하는 것으로 의도되며, 상기에 기술된 필수 특징에 적용될 수 있고, 청구범위에서 이어지는 것으로 이해될 것이다.

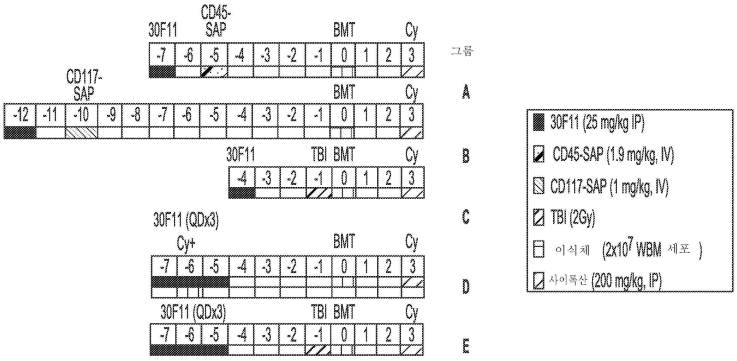
[0799] 다른 구체예는 청구범위 내에 속한다.

도면

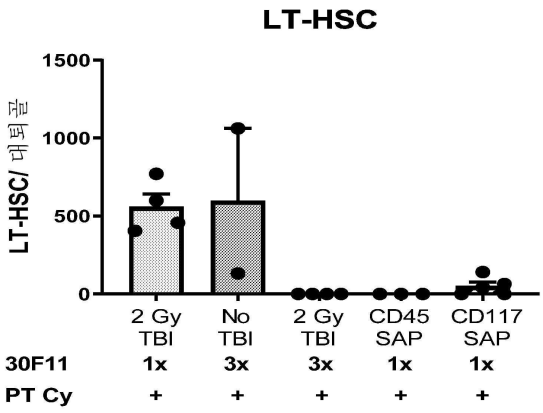
도면1a



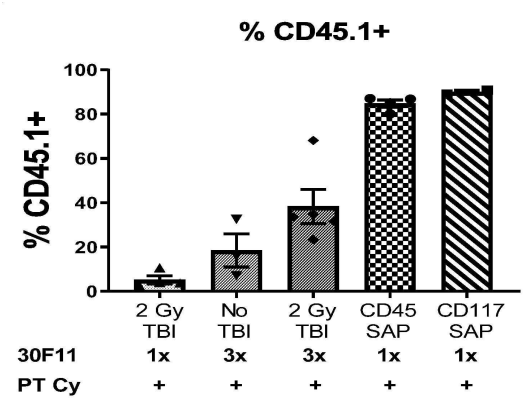
도면1b



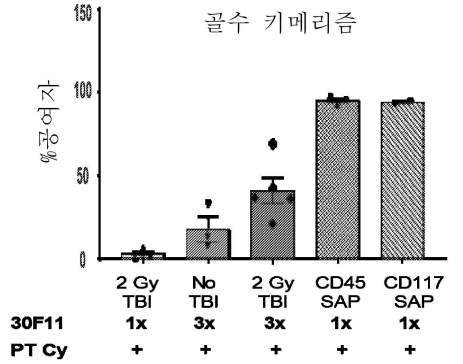
도면1c

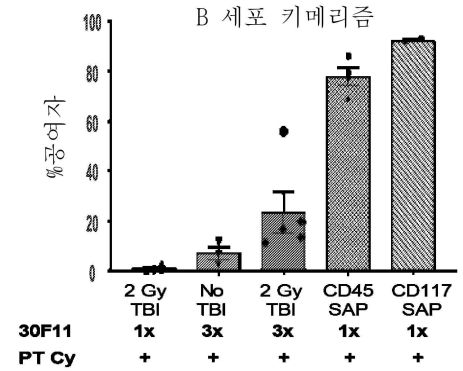


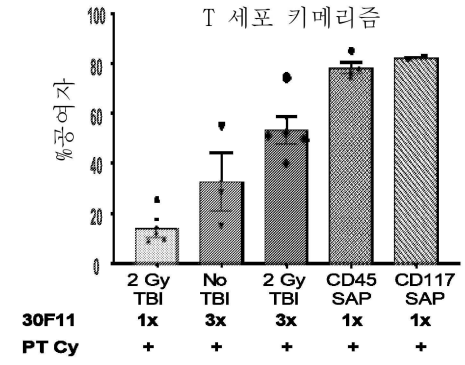
도면1d


% CD45.1+
% CD45.1+
100
80
60
40
20
0
2 Gy TBI
No TBI
2 Gy TBI
CD45 SAP
CD117 SAP
30F11
1x
3x
3x
1x
1x
PT Cy
+
+
+
+
+

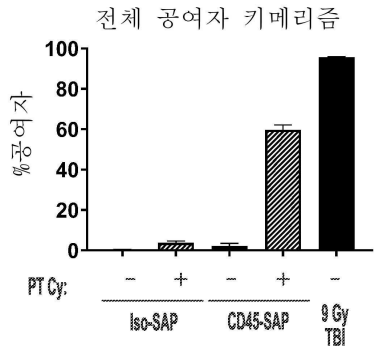
도면1e


골수 키메리즘
%공여자
150
100
50
0
2 Gy TBI
No TBI
2 Gy TBI
CD45 SAP
CD117 SAP
30F11
1x
3x
3x
1x
1x
PT Cy
+
+
+
+
+

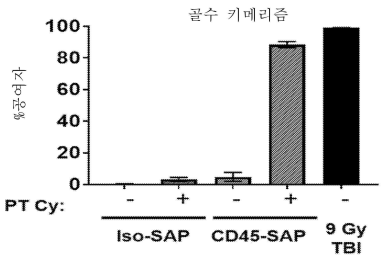

B 세포 키메리즘
%공여자
100
80
60
40
20
0
2 Gy TBI
No TBI
2 Gy TBI
CD45 SAP
CD117 SAP
30F11
1x
3x
3x
1x
1x
PT Cy
+
+
+
+
+


T 세포 키메리즘
%공여자
100
80
60
40
20
0
2 Gy TBI
No TBI
2 Gy TBI
CD45 SAP
CD117 SAP
30F11
1x
3x
3x
1x
1x
PT Cy
+
+
+
+
+

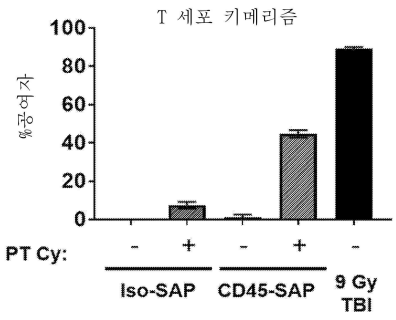
도면2a



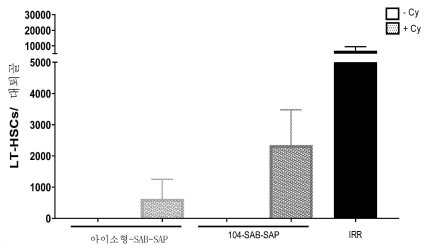
도면2b



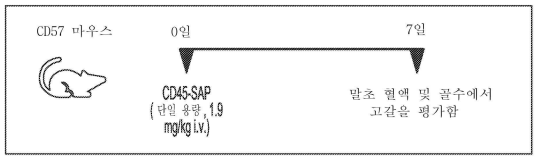
도면2c



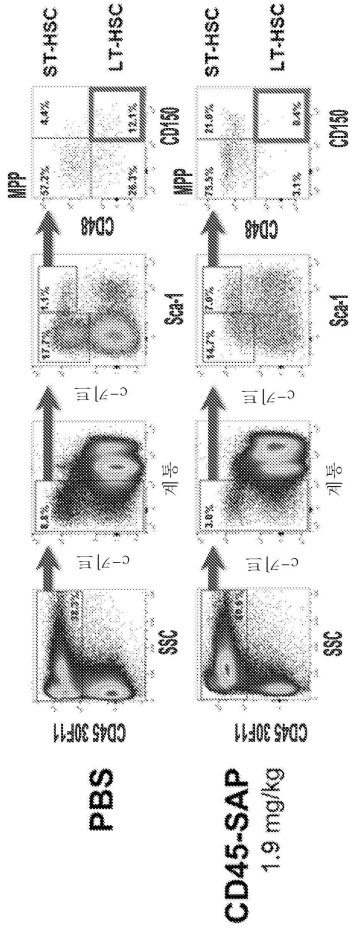
도면2d



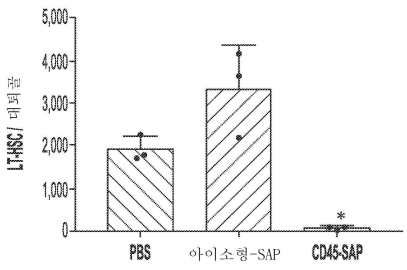
도면3a



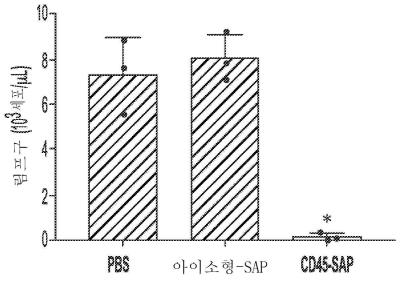
도면3b



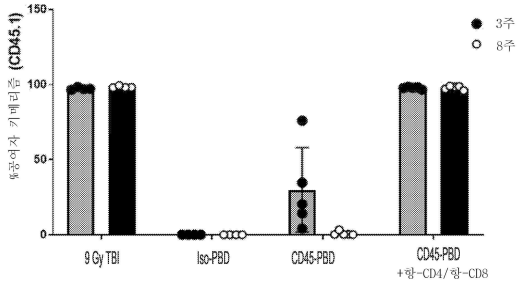
도면3c



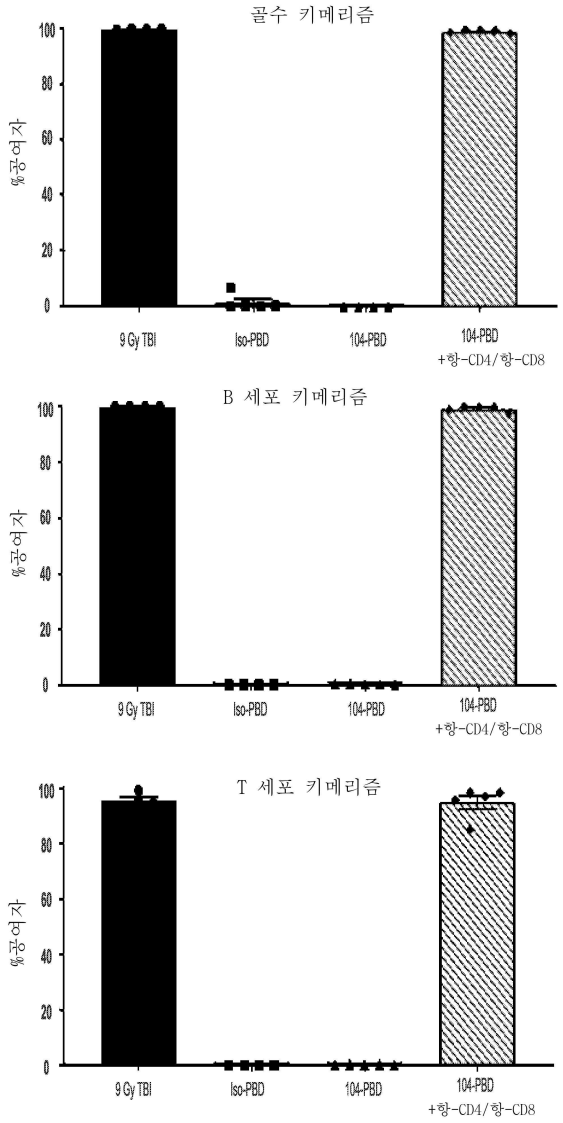
도면3d


림프구 (10^3세포/μL)
10
8
6
4
2
0
*
PBS
아이소형-SAP
CD45-SAP

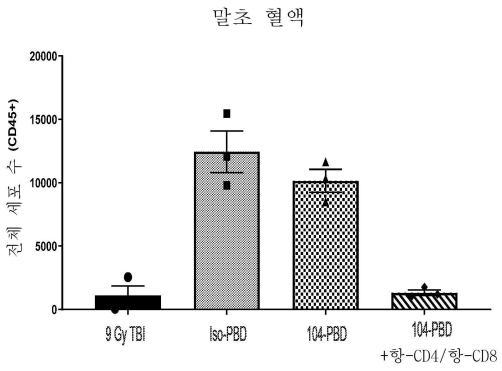
도면4a


供공여자 키메리즘 (CD45.1)
150
100
50
0
3주
8주
9 Gy TBI
Iso-PBD
CD45-PBD
CD45-PBD
+항-CD4/항-CD8

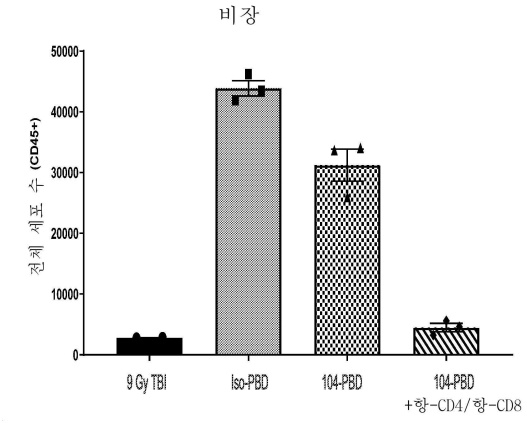
도면4b


골수 키메리즘
%공여자
100
80
60
40
20
0
9 Gy TBI
Iso-PBD
104-PBD
104-PBD
+항-CD4/항-CD8
B 세포 키메리즘
%공여자
100
80
60
40
20
0
9 Gy TBI
Iso-PBD
104-PBD
104-PBD
+항-CD4/항-CD8
T 세포 키메리즘
%공여자
100
80
60
40
20
0
9 Gy TBI
Iso-PBD
104-PBD
104-PBD
+항-CD4/항-CD8

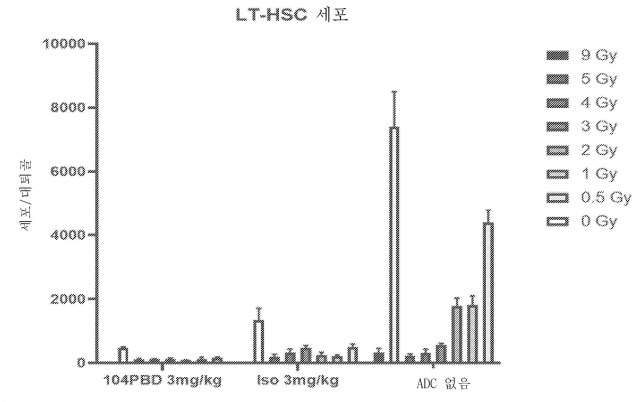
도면4c


말초 혈액
전체 세포 수 (CD45+)
20000
15000
10000
5000
0
9 Gy TBI
Iso-PBD
104-PBD
104-PBD
+항-CD4/항-CD8

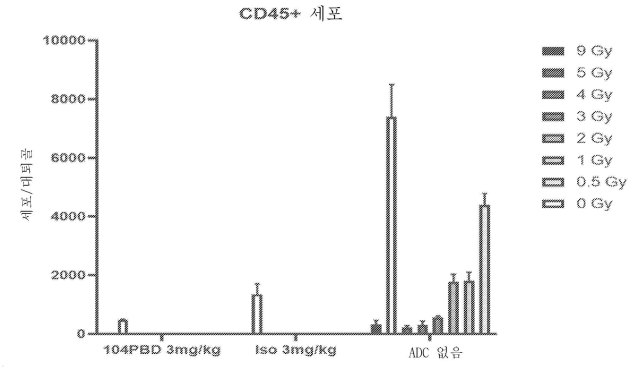
도면4d



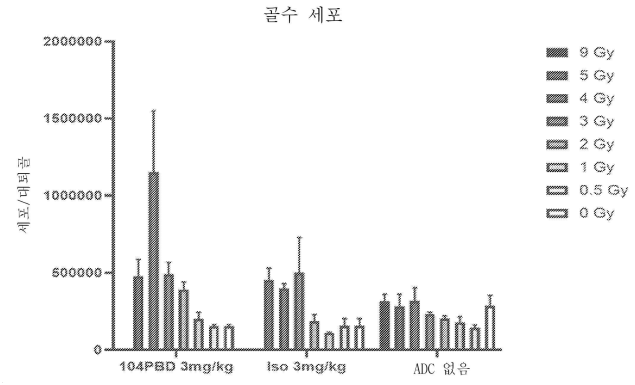
도면5a



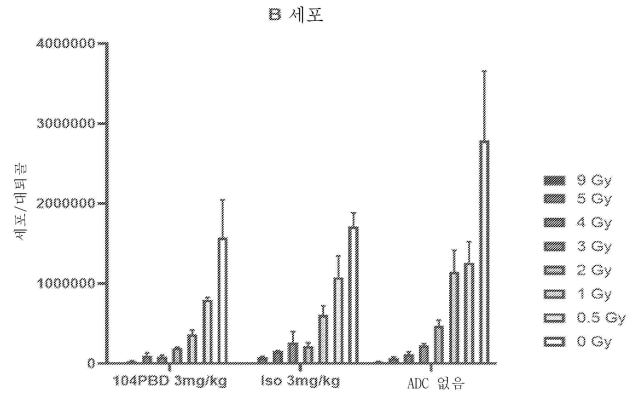
도면5b



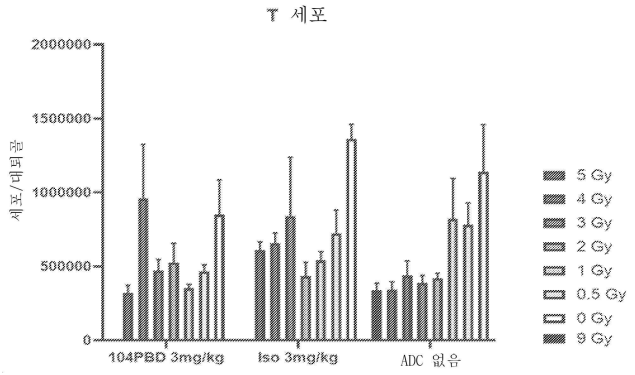
도면5c



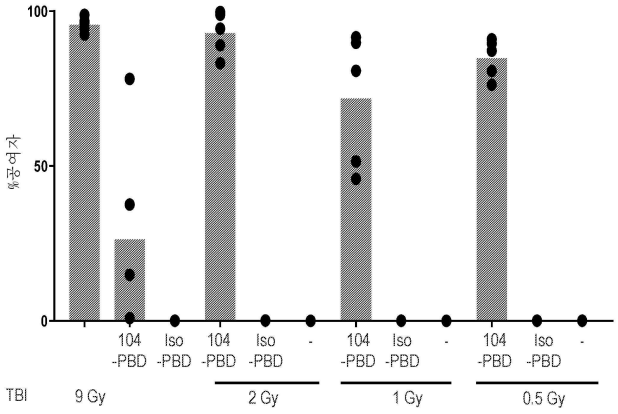
도면5d



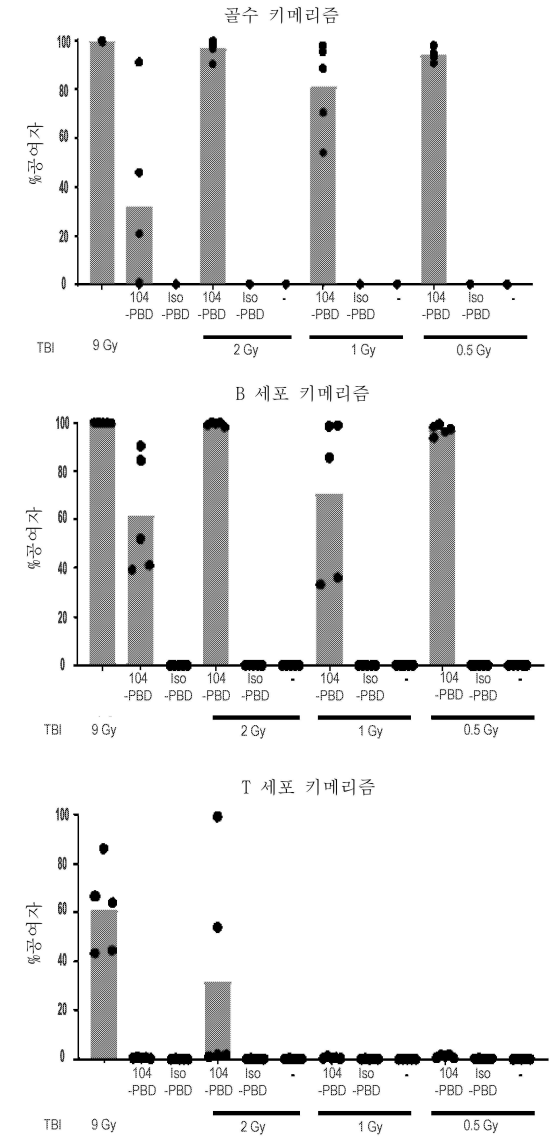
도면5e



도면5f



도면5g



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MAGENTA THERAPEUTICS, INC.

<120> METHODS FOR ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

<130> M103034 1480WO

<150> 62/882,362

<151> 2019-08-02

<150> 62/773,873

<151> 2018-11-30

<150> 62/752,828

<151> 2018-10-30

<160> 301

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1

Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210

> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 2

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 3

His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 5

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 6

Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5 10

<210> 7

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 7

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 Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Arg Asp Arg Gly Gly Ala Val Ser Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 8

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 Asp Val Ser Ser Tyr

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105

<210> 9

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 9

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 Asp Ala

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Thr Arg Asn Lys Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 10

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln 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 Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 11
Phe Thr Phe Ser Asp Ala Asp Met Asp
1 5
<210> 12
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 12
Arg Thr Arg Asn Lys Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 13

Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 14

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 15

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 16

Gln Gln Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 17

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 17

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gacgccgaca tggactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt actagaaaca aagcaggaag ttacaccaca 180

gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaagaactca 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cggtgtacta ctgcgccaga 300

gagcctaaat actggatcga cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 18

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 18

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctacatcg ccccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 19

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 19

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

1 5 10 15

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

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

<210> 20

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 20

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 Ser Ile Asn Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln 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 Gly Val Ser Asp Ile Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 21

Gly Thr Phe Arg Ile Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 22

Gly Ile Ile Pro Asp Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 23

Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 24

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 25

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 26

<211>

8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 26

Gln Gln Gly Val Ser Asp Ile Thr

1 5

<210> 27

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 27

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttccga atctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctg acttcggtgt agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggtgga 300

ttggacacag acgagttcga cctatggggg agaggtacct tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 28

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 28

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ggagtcagtg acatcacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 29

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 30

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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 Ser Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln 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 Gly Val Ser Asp Ile Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 31

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 32

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 33

Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 34

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 35

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 36

<211>

8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 36

Gln Gln Gly Val Ser Asp Ile Thr

1 5

<210> 37

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 37

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggtgga 300

ttggacacag acgagttcga cctatggggg agaggtacct tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 38

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 38

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ggagtcagtg acatcacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 39

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 40

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 Ser Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln 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 Gly Val Ser Asp Ile Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 41
Gly Thr Phe Ser Leu Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 42
Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 43
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 43
Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 44

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 44

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 45

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 46

<211>

8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 46

Gln Gln Gly Val Ser Asp Ile Thr

1 5

<210> 47

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 47

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc ctctatgcta tctcctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctg ccttcggtac cgcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggtgga 300

ttggacacag acgagttcga cctatggggg agaggtacct tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 48

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 48

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ggagtcagtg acatcacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 49

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro His Phe Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 50

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 50

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 Ser Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln 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 Gly Val Ser Asp Ile Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 51

Gly Thr Phe Ser Leu Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 52

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 52

Gly Ile Ile Pro His Phe Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 53

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 53

Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 54

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 55

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 56

<211>

8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 56

Gln Gln Gly Val Ser Asp Ile Thr

1 5

<210> 57

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 57

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttctcc ctctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctc acttcggtct cgcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgcgc cagaggtgga 300

ttggacacag acgagttcga cctatggggg agaggtacct tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 58

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 58

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ggagtcagtg acatcacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 59

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 60

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 Gln 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 Thr Asn Ser Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 61

Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 62

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

1 5 10 15

Gly

<210> 63

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 63

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

1 5 10 15

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 64

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 65

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<

210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 66

Gln Gln Thr Asn Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 67

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 67

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aattatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt actactgcgc caagggccct 300

cctacatacc acacaaacta ctactacatg gacgtatggg gcaagggtac aactgtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 68

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 68

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcaa acaaatagtt tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 69

<211> 123

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Asp Ser Val Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

<210> 70
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 70
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 Gln 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 Thr Asn Ser Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 71

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met Ile

1 5

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 72

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

1 5 10 15

Gly

<210> 73

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 73

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

1 5 10 15

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 74

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 75

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 76

Gln Gln Thr Asn Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 77

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 77

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgtca tgatctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaagc attagtggtg acagcgtaac aacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggccct 300

cctacatacc acacaaacta ctactacatg gacgtatggg gcaagggtac aactgtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 78

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 78

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcaa acaaatagtt tcccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 79

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Thr Arg Asn Lys Ala Ser Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 80

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 80

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln 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 Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 81

Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr Met Asp
1 5

<210> 82

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 82

Arg Thr Arg Asn Lys Ala Ser Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 83

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 83

Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 84

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 85

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 86

Gln Gln Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 87

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 87

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tggactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt actagaaaca aagctagtag ttacaccaca 180

gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaagaactca 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cggtgtacta ctgcgccaga 300

gagcctaaat actggatcga cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 88

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 88

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctacatcg ccccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 89

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 89

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

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

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

Gly Arg Thr Arg Asn Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 90

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 90

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 Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln 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 Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 91

Phe Thr Phe Ser Asp His Asp Met Asn

1 5

<210> 92

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 92

Arg Thr Arg Asn Ala Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 93

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 93

Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 94

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 94

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 95

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 95

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 96

Gln Gln Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 97

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 97

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60

tcctgtacag cttctggatt caccttcagt gaccacgaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt actagaaacg ccgctggaag ttacaccaca 180

gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaagaactca 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cggtgtacta ctgcgccaga 300

gagcctaaat actggatcga cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 98

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 98

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctacatcg ccccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 99

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 99

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 Val Asp His

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Thr Arg Asn Lys Leu Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 100

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 100

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln 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 Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 101

Phe Thr Phe Val Asp His Asp Met Asp

1 5

<210> 102

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 102

Arg Thr Arg Asn Lys Leu Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 103

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 103

Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 104

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 104

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 105

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 106

Gln Gln Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 107

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 107

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcgta gaccacgaca tggactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt actagaaaca aactaggaag ttacaccaca 180

gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaagaactca 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cggtgtacta ctgcgccaga 300

gagcctaaat actggatcga cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 108

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 108

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctacatcg ccccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 109

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 109

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln 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 Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr
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> 110

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 110

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 Asp Ala

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Thr Arg Asn Lys Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 111

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 111

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 Asp Ala

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Thr Arg Asn Lys Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

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

370 375 380

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

Pro Gly Lys
450

<210> 112
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 112
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 Asp Ala
20 25 30
Asp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

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

225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 113

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 113

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 Asp Ala

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Thr Arg Asn Lys Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

<210> 114

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 114

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 Asp Ala
20 25 30

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

Gly Arg Thr Arg Asn Lys Ala Gly Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

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

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 115

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 115

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 Ser Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln 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 Gly Val Ser Asp Ile Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 116

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 116

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Ile Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Asp Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

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

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

Lys

<210> 117
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 117
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Ile Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

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

<210> 118
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 118
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Ile Tyr
20 25 30

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 119
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 119
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp

260 265 270

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

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

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

<210> 120
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 120

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

Lys

<210> 121
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 121

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> 122

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

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 Lys

325 330

<210> 123

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 123

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 Cys 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 Lys
325 330

<210> 124
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 124
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 Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Cys 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 Lys

325 330

<210> 125

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 125

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 Cys 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 Ala Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 126

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 126

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 Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Cys 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 Ala Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Ser or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ser, Ile, or Leu

<400> 127

Gly Thr Phe Xaa Xaa Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 128

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ile, Asp, Ala, or His

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr, Val, or Leu

<400> 128

Gly Ile Ile Pro Xaa Phe Gly Xaa Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 129

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 129

Ala Arg Gly Gly Leu Asp Thr Asp Glu Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 130

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 130

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 131

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 132

Gln Gln Gly Val Ser Asp Ile Thr

1 5

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Asn or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Ala or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Ser or Ile

<400> 133

Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr Xaa Met Xaa

1 5

<210> 134

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ala or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ser or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gly or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Gly or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ser or Thr

<400> 134

Xaa Ile Ser Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 135

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 135

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

1 5 10 15

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 136

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 137

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 137

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 138

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 138

Gln Gln Thr Asn Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Ser or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> His or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tyr or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Asp or Asn

<400> 139

Phe Thr Phe Xaa Asp Xaa Xaa Met Xaa

1 5

<210> 140

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys or Ala

<220><221>

MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ala or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Ser or Gly

<400> 140

Arg Thr Arg Asn Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 141

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 141

Ala Arg Glu Pro Lys Tyr Trp Ile Asp Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 142

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 142

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 143

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 143

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 144

Gln Gln Ser Tyr Ile Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 145

<211> 976

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Met Arg Gly Ala Arg Gly Ala Trp Asp Phe Leu Cys Val Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Arg Val Gln Thr Gly Ser Ser Gln Pro Ser Val Ser Pro Gly

20 25 30

Glu Pro Ser Pro Pro Ser Ile His Pro Gly Lys Ser Asp Leu Ile Val

35 40 45

Arg Val Gly Asp Glu Ile Arg Leu Leu Cys Thr Asp Pro Gly Phe Val

50 55 60

Lys Trp Thr Phe Glu Ile Leu Asp Glu Thr Asn Glu Asn Lys Gln Asn

65 70 75 80

Glu Trp Ile Thr Glu Lys Ala Glu Ala Thr Asn Thr Gly Lys Tyr Thr

85 90 95

Cys Thr Asn Lys His Gly Leu Ser Asn Ser Ile Tyr Val Phe Val Arg

100 105 110

Asp Pro Ala Lys Leu Phe Leu Val Asp Arg Ser Leu Tyr Gly Lys Glu

115 120 125

Asp Asn Asp Thr Leu Val Arg Cys Pro Leu Thr Asp Pro Glu Val Thr

130 135 140

Asn Tyr Ser Leu Lys Gly Cys Gln Gly Lys Pro Leu Pro Lys Asp Leu

145 150 155 160

Arg Phe Ile Pro Asp Pro Lys Ala Gly Ile Met Ile Lys Ser Val Lys

165 170 175

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

180 185 190

Lys Ser Val Leu Ser Glu Lys Phe Ile Leu Lys Val Arg Pro Ala Phe

195 200 205

Lys Ala Val Pro Val Val Ser Val Ser Lys Ala Ser Tyr Leu Leu Arg

210 215 220

Glu Gly Glu Glu Phe Thr Val Thr Cys Thr Ile Lys Asp Val Ser Ser

225 230 235 240

Ser Val Tyr Ser Thr Trp Lys Arg Glu Asn Ser Gln Thr Lys Leu Gln

245 250 255

Glu Lys Tyr Asn Ser Trp His His Gly Asp Phe Asn Tyr Glu Arg Gln

260 265 270

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Ala Arg Val Asn Asp Ser Gly Val Phe

275 280 285

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

290 295 300

Leu Glu Val Val Asp Lys Gly Phe Ile Asn Ile Phe Pro Met Ile Asn

305 310 315 320

Thr Thr Val Phe Val Asn Asp Gly Glu Asn Val Asp Leu Ile Val Glu

325 330 335

Tyr Glu Ala Phe Pro Lys Pro Glu His Gln Gln Trp Ile Tyr Met Asn

340 345 350

Arg Thr Phe Thr Asp Lys Trp Glu Asp Tyr Pro Lys Ser Glu Asn Glu

355 360 365

Ser Asn Ile Arg Tyr Val Ser Glu Leu His Leu Thr Arg Leu Lys Gly

370 375 380

Thr Glu Gly Gly Thr Tyr Thr Phe Leu Val Ser Asn Ser Asp Val Asn
385 390 395 400
Ala Ala Ile Ala Phe Asn Val Tyr Val Asn Thr Lys Pro Glu Ile Leu
405 410 415
Thr Tyr Asp Arg Leu Val Asn Gly Met Leu Gln Cys Val Ala Ala Gly

420 425 430
Phe Pro Glu Pro Thr Ile Asp Trp Tyr Phe Cys Pro Gly Thr Glu Gln
435 440 445
Arg Cys Ser Ala Ser Val Leu Pro Val Asp Val Gln Thr Leu Asn Ser
450 455 460
Ser Gly Pro Pro Phe Gly Lys Leu Val Val Gln Ser Ser Ile Asp Ser
465 470 475 480
Ser Ala Phe Lys His Asn Gly Thr Val Glu Cys Lys Ala Tyr Asn Asp

485 490 495
Val Gly Lys Thr Ser Ala Tyr Phe Asn Phe Ala Phe Lys Gly Asn Asn
500 505 510
Lys Glu Gln Ile His Pro His Thr Leu Phe Thr Pro Leu Leu Ile Gly
515 520 525
Phe Val Ile Val Ala Gly Met Met Cys Ile Ile Val Met Ile Leu Thr
530 535 540
Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val

545 550 555 560
Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu
565 570 575
Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly
580 585 590
Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala
595 600 605
Tyr Gly Leu Ile Lys Ser Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met

610 615 620
Leu Lys Pro Ser Ala His Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu

625 630 635 640

Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu

645 650 655

Leu Gly Ala Cys Thr Ile Gly Gly Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu Tyr

660 665 670

Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser

675 680 685

Phe Ile Cys Ser Lys Gln Glu Asp His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys

690 695 700

Asn Leu Leu His Ser Lys Glu Ser Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu

705 710 715 720

Tyr Met Asp Met Lys Pro Gly Val Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys Ala

725 730 735

Asp Lys Arg Arg Ser Val Arg Ile Gly Ser Tyr Ile Glu Arg Asp Val

740 745 750

Thr Pro Ala Ile Met Glu Asp Asp Glu Leu Ala Leu Asp Leu Glu Asp

755 760 765

Leu Leu Ser Phe Ser Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Ala Phe Leu Ala

770 775 780

Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu

785 790 795 800

Thr His Gly Arg Ile Thr Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp

805 810 815

Ile Lys Asn Asp Ser Asn Tyr Val Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro

820 825 830

Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asn Cys Val Tyr Thr Phe

835 840 845

Glu Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Phe Leu Trp Glu Leu Phe Ser

850 855 860

Leu Gly Ser Ser Pro Tyr Pro Gly Met Pro Val Asp Ser Lys Phe Tyr

865 870 875 880

Lys Met Ile Lys Glu Gly Phe Arg Met Leu Ser Pro Glu His Ala Pro
885 890 895
Ala Glu Met Tyr Asp Ile Met Lys Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Leu
900 905 910
Lys Arg Pro Thr Phe Lys Gln Ile Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln Ile
915 920 925
Ser Glu Ser Thr Asn His Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser Pro

930 935 940
Asn Arg Gln Lys Pro Val Val Asp His Ser Val Arg Ile Asn Ser Val
945 950 955 960
Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val His Asp Asp Val
965 970 975

<210> 146
<211> 972
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 146

Met Arg Gly Ala Arg Gly Ala Trp Asp Phe Leu Cys Val Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Glu Trp Ile Thr Glu Lys Ala Glu Ala Thr Asn Thr Gly Lys Tyr Thr
85 90 95
Cys Thr Asn Lys His Gly Leu Ser Asn Ser Ile Tyr Val Phe Val Arg
100 105 110
Asp Pro Ala Lys Leu Phe Leu Val Asp Arg Ser Leu Tyr Gly Lys Glu

115 120 125

Asp Asn Asp Thr Leu Val Arg Cys Pro Leu Thr Asp Pro Glu Val Thr

130 135 140

Asn Tyr Ser Leu Lys Gly Cys Gln Gly Lys Pro Leu Pro Lys Asp Leu

145 150 155 160

Arg Phe Ile Pro Asp Pro Lys Ala Gly Ile Met Ile Lys Ser Val Lys

165 170 175

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

180 185 190

Lys Ser Val Leu Ser Glu Lys Phe Ile Leu Lys Val Arg Pro Ala Phe

195 200 205

Lys Ala Val Pro Val Val Ser Val Ser Lys Ala Ser Tyr Leu Leu Arg

210 215 220

Glu Gly Glu Glu Phe Thr Val Thr Cys Thr Ile Lys Asp Val Ser Ser

225 230 235 240

Ser Val Tyr Ser Thr Trp Lys Arg Glu Asn Ser Gln Thr Lys Leu Gln

245 250 255

Glu Lys Tyr Asn Ser Trp His His Gly Asp Phe Asn Tyr Glu Arg Gln

260 265 270

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Ala Arg Val Asn Asp Ser Gly Val Phe

275 280 285

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

290 295 300

Leu Glu Val Val Asp Lys Gly Phe Ile Asn Ile Phe Pro Met Ile Asn

305 310 315 320

Thr Thr Val Phe Val Asn Asp Gly Glu Asn Val Asp Leu Ile Val Glu

325 330 335

Tyr Glu Ala Phe Pro Lys Pro Glu His Gln Gln Trp Ile Tyr Met Asn

340 345 350

Arg Thr Phe Thr Asp Lys Trp Glu Asp Tyr Pro Lys Ser Glu Asn Glu

355 360 365

Ser Asn Ile Arg Tyr Val Ser Glu Leu His Leu Thr Arg Leu Lys Gly
370 375 380
Thr Glu Gly Gly Thr Tyr Thr Phe Leu Val Ser Asn Ser Asp Val Asn
385 390 395 400

Ala Ala Ile Ala Phe Asn Val Tyr Val Asn Thr Lys Pro Glu Ile Leu
405 410 415
Thr Tyr Asp Arg Leu Val Asn Gly Met Leu Gln Cys Val Ala Ala Gly
420 425 430
Phe Pro Glu Pro Thr Ile Asp Trp Tyr Phe Cys Pro Gly Thr Glu Gln
435 440 445
Arg Cys Ser Ala Ser Val Leu Pro Val Asp Val Gln Thr Leu Asn Ser
450 455 460

Ser Gly Pro Pro Phe Gly Lys Leu Val Val Gln Ser Ser Ile Asp Ser
465 470 475 480
Ser Ala Phe Lys His Asn Gly Thr Val Glu Cys Lys Ala Tyr Asn Asp
485 490 495
Val Gly Lys Thr Ser Ala Tyr Phe Asn Phe Ala Phe Lys Glu Gln Ile
500 505 510
His Pro His Thr Leu Phe Thr Pro Leu Leu Ile Gly Phe Val Ile Val
515 520 525

Ala Gly Met Met Cys Ile Ile Val Met Ile Leu Thr Tyr Lys Tyr Leu
530 535 540
Gln Lys Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val Glu Glu Ile Asn
545 550 555 560
Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His
565 570 575
Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly
580 585 590

Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile
595 600 605
Lys Ser Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser

610 615 620

Ala His Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu

625 630 635 640

Ser Tyr Leu Gly Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys

645 650 655

Thr Ile Gly Gly Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly

660 665 670

Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser

675 680 685

Lys Gln Glu Asp His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His

690 695 700

Ser Lys Glu Ser Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met

705 710 715 720

Lys Pro Gly Val Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys Ala Asp Lys Arg Arg

725 730 735

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

740 745 750

Met Glu Asp Asp Glu Leu Ala Leu Asp Leu Glu Asp Leu Leu Ser Phe

755 760 765

Ser Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys

770 775 780

Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Thr His Gly Arg

785 790 795 800

Ile Thr Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Lys Asn Asp

805 810 815

Ser Asn Tyr Val Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met

820 825 830

Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asn Cys Val Tyr Thr Phe Glu Ser Asp Val

835 840 845

Trp Ser Tyr Gly Ile Phe Leu Trp Glu Leu Phe Ser Leu Gly Ser Ser

850 855 860

Pro Tyr Pro Gly Met Pro Val Asp Ser Lys Phe Tyr Lys Met Ile Lys
865 870 875 880
Glu Gly Phe Arg Met Leu Ser Pro Glu His Ala Pro Ala Glu Met Tyr
885 890 895
Asp Ile Met Lys Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Leu Lys Arg Pro Thr
900 905 910

Phe Lys Gln Ile Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln Ile Ser Glu Ser Thr
915 920 925
Asn His Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser Pro Asn Arg Gln Lys
930 935 940
Pro Val Val Asp His Ser Val Arg Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala
945 950 955 960
Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val His Asp Asp Val
965 970

<210> 147

<

211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 147

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

Gly Ile 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 Gly Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 148

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

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 149

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Thr Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 150
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 150
Ala Ile Arg 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 Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 151

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 151

Ala 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 Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 152

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 152

Asn 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 Ala Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

<210> 153
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 153
Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ile Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Gly Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Lys Val Leu Val
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Gly 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 154
<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 154

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ile Ser Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 155

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 155

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 Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Ser Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Gly Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 156
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 156
Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 157
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 157

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Leu 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 Ser Asn Ser Tyr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 158
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 158
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asp Tyr
20 25 30
Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 159

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 159

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Arg Ser Thr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Gly Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 160

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 160

Asp Ile Val 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 Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 161
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 161
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Phe
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 162

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 162

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ile Gly Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Gly Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 163

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 163

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Thr Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 164

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 164

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

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 165

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 165

Ser Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Pro Ser Ala Ser Val Thr Leu Gly Asn
1 5 10 15

Thr Val Ser Leu Thr Cys Val Gly Asp Glu Leu Ser Lys Arg Tyr Ala
20 25 30

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Lys Thr Ile Val Ser Val Ile Tyr

35 40 45

Lys Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile His Gly Thr Leu Ala Glu
65 70 75 80

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

Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 166

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 166

Glu Val Gln Leu Gln Gln Tyr Gly Ala Glu Leu Gly Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Asn Ile Arg Asn Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Thr Asn Gly Asn Thr Ile Ser Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Thr Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser His Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Phe Ser Gln Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Leu Asn Tyr Glu Gly Tyr Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met

100 105 110
Val Thr Gly Ser Ser
115

<210> 167
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 167
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
100 105
<210> 168
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 168

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Arg Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Val Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Asn Ser Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Leu Arg Gly Tyr Ile Thr Asp Tyr Ser Gly Phe Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 169

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

Glu Thr Val Asn Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Phe Ser Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Arg Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Lys Asn Tyr Pro Leu

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

<210> 170
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 170
Glu Val Gln Leu Gln Gln Tyr Gly Ala Glu Leu Gly Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Leu Ser Gly Tyr Lys Ile Arg Asn Thr
20 25 30

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

Ala Met Asn Tyr Glu Gly Tyr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 171
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 171

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

Asp Ser Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

His Lys Thr Asp Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Phe Gln Tyr Lys Ser Gly Phe Met

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 172

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 172

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

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

Ala Val Tyr Trp Val Ile Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Asn
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Gly Met Thr Lys Asp Tyr Val Met Asp Ala Trp Gly

100 105 110

Arg Gly Val Leu Val Thr Val Ser

115 120

<210> 173

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 173

Ser Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Pro Ser Ala Ser Val Thr Leu Gly Asn

1 5 10 15

Thr Val Ser Leu Thr Cys Val Gly Asp Glu Leu Ser Lys Arg Tyr Ala

20 25 30

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Lys Thr Ile Val Ser Val Ile Tyr

35 40 45

Lys Asp Ser Glu Arg Pro Ser Asp Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Ser Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile His Gly Thr Leu Ala Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 174

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 174

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

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

85 90 95
Arg Glu Ser Asn Leu Gly Phe Thr Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 175
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 175
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Glu
1 5 10 15

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

65 70 75 80

Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 176

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 176

Glu Val Gln Leu Gln Gln Tyr Gly Ala Glu Leu Gly Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Asn Ile Arg Asn Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Thr Asn Gly Asn Thr Ile Ser Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

Met Gln Phe Ser Gln Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Met Asn Tyr Glu Gly Tyr Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 177

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 177

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Phe Gln Tyr Asn Ile Gly Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 178

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 178

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

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Asp Tyr Gly Tyr His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Phe Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 179

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 179

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

1 5 10 15

Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Leu Ser Gly

20 25 30

Tyr Asn Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Gly Gln Gln Pro Lys

35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Pro Gly Ile Pro Ala Arg

50 55 60

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Pro

65 70 75 80

Val Gln Ser Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg Glu

85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Met Lys

100 105

<210> 180

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 180

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Lys Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Ala Ser Ala Ser Thr Ala His

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys

85 90 95

Ala Gly Gly Ser His Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 181

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400

> 181

Ser Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Pro Ser Ala Ser Val Thr Leu Glu Asn

1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Glu Leu Ser Asn Lys Tyr Ala

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Lys Thr Ile Leu Glu Val Ile Tyr

35 40 45

Asn Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Ser Ser Gly Thr Thr Ala Ile Leu Thr Ile Arg Asp Ala Gln Ala Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ser Thr Phe Ser Asp Asp Asp Leu

85 90 95

Pro Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 182

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 182

Ser Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Pro Ser Thr Ser Val Thr Leu Gly Asn

1 5 10 15

Thr Val Ser Leu Thr Cys Val Gly Asn Glu Leu Pro Lys Arg Tyr Ala

20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Ile Val Arg Leu Ile Tyr

35 40 45

Asp Asp Asp Arg Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Ser Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Arg Asp Ala Gln Ala Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys His Ser Thr Tyr Thr Asp Asp Lys Val

85 90 95

Pro Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 183

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 183

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Thr Arg Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Thr Glu Gly Gly Tyr Val Tyr Ser Gly Pro His Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 184

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 184

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

1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Ile Phe

20 25 30

Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ser Pro Arg Arg Met Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr His Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 185

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 185

Glu Val Gln Leu Gln Gln Tyr Gly Ala Glu Leu Gly Lys Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Lys Ile Arg Asn Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Gln Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Met Asn Tyr Glu Gly Tyr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 186

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 186

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

1 5 10 15

Asp Ser Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

His Lys Thr Asn Ser Leu Gln Pro Gly Phe Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Ala Tyr Phe Cys Phe Gln Tyr Asn Ser Gly Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 187

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 187

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro His Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

<210> 188

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 188

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 Gly Asn Glu
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 189

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 189

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

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

115 120 125

<210> 190

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 190

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 Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 191

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 191

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

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

115 120 125

<210> 192

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 192

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 Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Glu Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 193

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 193

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Ser Gly Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asp Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

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

115 120 125

<210> 194

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 194

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 Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 195

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 195

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 Ser Thr Tyr

20 25 30

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

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

<210> 196
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 196
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 Arg Asp Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Gly Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 197

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 197

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 Gly Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Ala Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

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

115 120 125

<210> 198

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 198

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 Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Val Asn Gly Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 199

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 199

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

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

<210> 200

<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 200

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Gly Asn Ser Phe Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 201
<211> 125

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 201

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

35 40 45

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

<210> 202
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 202
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

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

115 120 125

<210> 203

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 203

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 Arg Asn Asp

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ser Gly Tyr Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 204

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 204

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Asp Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

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

115 120 125

<210> 205

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 205

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 Ser Ile Ser Asp Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Gly 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 Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 206

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 206

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 Ile Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Gly Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Asp Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

<210> 207

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 207

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 Gly Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 208
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 208
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

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

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

<210> 209

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 209

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 Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Ser Phe Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 210

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 210

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Ser Ser Phe Pro Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Ser 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 Glu Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
<210> 211

<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 211
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 Arg Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 212

<211> 125

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 212

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

Gly Ile Met 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Ala Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

<210> 213
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 213

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 Ser Ile Asn Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Phe Ile 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 Leu Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 214

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 214

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg His Gly Arg Gly Tyr Tyr Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120

<210> 215

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 215

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 Asp Asn

20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Ile Ser Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 216

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 216

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Glu 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
<210> 217
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 217
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 Arg Asp Ile Arg Asp Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 218
<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 218

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Gly Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ala Ile Ser Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg His Ser Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120

<210> 219

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 219

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 Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Val
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 220
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 220
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile His Pro Ala Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Asn 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
<210> 221
<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 221

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 Val Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 222

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 222

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

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asp Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

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

115 120 125

<210> 223

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 223

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 Arg Ser Asp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly 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 Leu

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 224

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 224

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

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

<210> 225

<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 225

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 Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 226

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 226

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

<210> 227

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 227

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 Ser Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Thr Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 228

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 228

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ile Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 229

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 229

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 230

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 230

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Gly Ser Ala

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 231

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 231

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ile Ser Ala

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 232

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 232

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ile Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 233

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 233

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Gly Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

<210> 234
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 234
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 235
<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 235

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ile Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 236

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 236

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 237
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 237
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Gly Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 238
<211> 123

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 238

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

Gly Ile 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 239
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 239
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 Gly Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Gly Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 240
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 240
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 Arg Gly Ile Ser Asp Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 241
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 241
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 242
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 242
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 Gly Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 243

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 243

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ile Ile Asn Pro Arg Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Arg 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 244

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 244

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Gly Ile Arg Ser Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Gly Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 245

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 245

Asn Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 246

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 246

Ile Ile Asn Pro Arg Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Arg Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 247

<211> 14

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 247

His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 248

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 248

Arg Ser Ser Gln Gly Ile Arg Ser Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 249

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 249

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 250

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 250

Gln Gln Ala Asn Gly Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 251

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 251

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

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

<210> 252

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 252

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 253

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 253

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 254

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 254

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Asp Ser Leu Ala

1 5 10

<210

> 255

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 255

Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Ile Thr

1 5

<210> 256

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 256

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 Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 257

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 257

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 258

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 258

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Leu 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 259
<211> 17

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 259
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Leu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 260
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 260
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 261
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 261
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Ala Val Lys Lys Pro Gly Glu

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

65 70 75 80

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

<210> 262
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 262
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 263
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 263

Thr Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 264

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 264

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ile Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 265

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 265

Asp Ala Ser Ile Leu Glu Ser

1 5

<210> 266

<211> 9

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 266

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 267

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 267

Arg Ala Ser Gln Gly Val Gly Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 268

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 268

Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1 5

<210> 269

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 269

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 Lys
325 330

<210> 270
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 270
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 Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

325 330

<210> 271

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 271

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 Cys 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 Lys
325 330

<210> 272
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 272

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 Ala Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 273

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 273

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 Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Cys 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 Lys

325 330

<210> 274

<211> 330

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 274

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

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

Val Val Val Cys 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 Ala Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 275
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 275
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Ala Ile Ile Asn Pro Arg Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Arg 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

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

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

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 276

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 276

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ile Ile Asn Pro Arg Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Arg 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 277
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 277
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Ala Ile Ile Asn Pro Arg Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Arg 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

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

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

225 230 235 240
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 278

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 278

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ile Ile Asn Pro Arg Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Arg 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Arg Gly Tyr Glu Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val
260 265 270

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

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

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

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

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 279
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 279
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Thr Ser
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 280

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 280

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 281
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 281
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Thr Ser
20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210

> 282

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 282

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

1 5 10 15

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

```
            20                  25                  30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile 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 Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile
            100                 105                 110

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Cys Val
            260                 265                 270
```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 283

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 283

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> 284

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 284

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Gly Ile Arg Ser Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Gly Phe 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> 285

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 285

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 Gly Ser Ala

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu 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> 286

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 286

Thr Ser Trp Ile Gly

1 5

<210> 287

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 287

His Gly Leu Gly Tyr Asn Gly Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 288

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 288

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 289

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 289

Gln Gln Leu Asn Gly Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 290

<211> 1145

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 290

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe

1 5 10 15

Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro

20 25 30

Thr Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser Pro Ser

35 40 45

Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser Lys

50 55 60

Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu Tyr

65 70 75 80

Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn

85 90 95

Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu

100 105 110

Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr

115 120 125

Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys

130 135 140

Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile

145 150 155 160

Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn

165 170 175

Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu

180 185 190

Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser

195 200 205

Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile

210 215 220

Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg

225 230 235 240

Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg

245 250 255

Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp

260 265 270

Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu

275 280 285

Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala

290 295 300

Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys

305 310 315 320

Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser

325 330 335

Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly
340 345 350
Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val

355 360 365
Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln
370 375 380
Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr
385 390 395 400
Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys
405 410 415
Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile Ala

420 425 430
Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg Ser
435 440 445
Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu Lys
450 455 460
Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu Thr
465 470 475 480
Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu Phe

485 490 495
Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala Arg
500 505 510
Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro Tyr
515 520 525
Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly Ser
530 535 540
Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg Lys

545 550 555 560
Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe Trp
565 570 575
Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr Arg

580 585 590

Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser Met

595 600 605

Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn Gln

610 615 620

His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val Asn

625 630 635 640

Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe Thr

645 650 655

Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu Lys

660 665 670

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

675 680 685

Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Gly

690 695 700

Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp Val

705 710 715 720

Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val Gln

725 730 735

Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr Asn

740 745 750

Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr Leu

755 760 765

His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu Glu

770 775 780

Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln His

785 790 795 800

Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn Val

805 810 815

Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu Met

820 825 830

Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp Ser

835 840 845

Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser

850 855 860

Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu

865 870 875 880

Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val

885 890 895

Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala

900 905 910

Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp

915 920 925

Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu

930 935 940

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

945 950 955 960

Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu Leu

965 970 975

Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys Asn Ser

980 985 990

Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile His Cys

995 1000 1005

Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu Leu Asn

1010 1015 1020

Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln

1025 1030 1035

Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr

1040 1045 1050

Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser Thr Tyr

1055 1060 1065

Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp

1070 1075 1080

Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala

1085 1090 1095

Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro Glu Ala

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala Leu Asn Gln

1130 1135 1140

Gly Ser

1145

<210> 291

<211> 1211

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 291

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe

1 5 10 15

Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe Ser Pro Ala Ser Thr Phe Glu

50 55 60

Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr Thr Ser Leu Ser Pro Asp Asn

65 70 75 80

Thr Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe

85 90 95

Asn Thr Thr Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser

100 105 110

Pro Ser Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro

115 120 125

Ser Lys Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr
130 135 140
Leu Tyr Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn
145 150 155 160

Glu Asn Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His
165 170 175
Asn Leu Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser
180 185 190
Cys Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val
195 200 205
Glu Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr
210 215 220

Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr
225 230 235 240
Gln Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn
245 250 255
Lys Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys
260 265 270
Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys
275 280 285

Ile Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe
290 295 300
Cys Arg Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro
305 310 315 320
Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu
325 330 335
Lys Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln
340 345 350

Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile
355 360 365
Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr

370 375 380

Thr Lys Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met

385 390 395 400

Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg

405 410 415

Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr

420 425 430

Leu Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp

435 440 445

Leu Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly

450 455 460

Asp Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn

465 470 475 480

Ser Lys Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser

485 490 495

Ile Ala Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys

500 505 510

Arg Ser Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp

515 520 525

Glu Lys Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu

530 535 540

Glu Thr Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala

545 550 555 560

Glu Phe Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu

565 570 575

Ala Arg Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu

580 585 590

Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala

595 600 605

Gly Ser Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro

610 615 620

Arg Lys Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp
625 630 635 640
Phe Trp Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val
645 650 655
Thr Arg Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro
660 665 670

Ser Met Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile
675 680 685
Asn Gln His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile
690 695 700
Val Asn Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln
705 710 715 720
Phe Thr Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu
725 730 735

Leu Lys Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly
740 745 750
Pro Ile Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr
755 760 765
Ile Gly Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val
770 775 780
Asp Val Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met
785 790 795 800

Val Gln Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu
805 810 815
Tyr Asn Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro
820 825 830
Tyr Leu His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro
835 840 845
Leu Glu Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr
850 855 860

Gln His Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser

865 870 875 880

Asn Val Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu

885 890 895

Glu Met Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp

900 905 910

Asp Ser Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile

915 920 925

Met Ser Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu

930 935 940

Lys Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val

945 950 955 960

Lys Val Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile

965 970 975

Cys Ala Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu

980 985 990

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

995 1000 1005

Phe Glu Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr

1010 1015 1020

Gln Tyr Gln Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu

1025 1030 1035

Pro Lys Glu Leu Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu

1040 1045 1050

Pro Gln Lys Asn Ser Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr

1055 1060 1065

Pro Leu Leu Ile His Cys Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile

1070 1075 1080

Phe Cys Ala Leu Leu Asn Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu

1085 1090 1095

Val Val Asp Ile Phe Gln Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg

1100 1105 1110

Pro Gly Met Val Ser Thr Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp
1115 1120 1125
Val Ile Ala Ser Thr Tyr Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys
1130 1135 1140
Asn Asn His Gln Glu Asp Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp
1145 1150 1155
Lys Val Lys Gln Asp Ala Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Pro
1160 1165 1170

Glu Lys Leu Pro Glu Ala Lys Glu Gln Ala Glu Gly Ser Glu Pro
1175 1180 1185
Thr Ser Gly Thr Glu Gly Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala
1190 1195 1200
Ser Pro Ala Leu Asn Gln Gly Ser
1205 1210

<210> 292
<211> 1192
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 292

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe
1 5 10 15

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

Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser Pro Ser Gly
85 90 95
Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser Lys Pro

100 105 110

Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu Tyr Asn

115 120 125

Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn Val

130 135 140

Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu Thr

145 150 155 160

Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr Ala

165 170 175

Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys Phe

180 185 190

Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile Cys

195 200 205

Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn Ile

210 215 220

Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu Ile

225 230 235 240

Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu

245 250 255

Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile Lys

260 265 270

Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg Ser

275 280 285

Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser

290 295 300

Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys

305 310 315 320

Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu Lys

325 330 335

Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys

340 345 350

Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys Ser
355 360 365
Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser Asp
370 375 380
Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro
385 390 395 400

His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg
405 410 415
Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln Tyr
420 425 430
Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr Pro
435 440 445
Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys Ala
450 455 460

Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile Ala Leu
465 470 475 480
Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg Ser Cys
485 490 495
Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu Lys Gln
500 505 510
Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu Thr Tyr
515 520 525

Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu Phe Gln
530 535 540
Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala Arg Lys
545 550 555 560
Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro Tyr Asp
565 570 575
Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly Ser Asn
580 585 590

Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg Lys Tyr

595 600 605

Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe Trp Arg

610 615 620

Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr Arg Cys

625 630 635 640

Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser Met Glu

645 650 655

Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn Gln His

660 665 670

Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val Asn Lys

675 680 685

Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe Thr Ser

690 695 700

Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu Lys Leu

705 710 715 720

Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro Ile Val

725 730 735

Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Gly Ile

740 745 750

Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp Val Tyr

755 760 765

Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val Gln Val

770 775 780

Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr Asn Gln

785 790 795 800

Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr Leu His

805 810 815

Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu Glu Ala

820 825 830

Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln His Ile

835 840 845

Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn Val Ile
850 855 860

Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu Met Ser
865 870 875 880

Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp Ser Asp
885 890 895

Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser Tyr
900 905 910

Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu Thr
915 920 925

Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val Ile
930 935 940

Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala Gln
945 950 955 960

Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp Leu
965 970 975

Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu Leu
980 985 990

Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln Tyr
995 1000 1005

Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu Leu
1010 1015 1020

Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys Asn
1025 1030 1035

Ser Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile
1040 1045 1050

His Cys Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu
1055 1060 1065

Leu Asn Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile
1070 1075 1080

Phe Gln Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val

1085 1090 1095

Ser Thr Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser
1100 1105 1110
Thr Tyr Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln
1115 1120 1125
Glu Asp Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln
1130 1135 1140
Asp Ala Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro
1145 1150 1155

Glu Ala Lys Glu Gln Ala Glu Gly Ser Glu Pro Thr Ser Gly Thr
1160 1165 1170
Glu Gly Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala Leu
1175 1180 1185
Asn Gln Gly Ser
1190

<210> 293
<211> 1193
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 293

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe
1 5 10 15
Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro

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

85 90 95

Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser Lys

100 105 110

Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu Tyr

115 120 125

Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn

130 135 140

Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu

145 150 155 160

Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr

165 170 175

Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys

180 185 190

Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile

195 200 205

Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn

210 215 220

Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu

225 230 235 240

Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser

245 250 255

Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile

260 265 270

Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg

275 280 285

Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg

290 295 300

Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp

305 310 315 320

Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu

325 330 335

Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala

340 345 350

Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys

355 360 365

Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser

370 375 380

Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly

385 390 395 400

Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val

405 410 415

Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln

420 425 430

Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr

435 440 445

Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys

450 455 460

Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile Ala

465 470 475 480

Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg Ser

485 490 495

Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu Lys

500 505 510

Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu Thr

515 520 525

Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu Phe

530 535 540

Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala Arg

545 550 555 560

Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro Tyr

565 570 575

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

580 585 590

Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg Lys

595 600 605

Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe Trp

610 615 620

Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr Arg

625 630 635 640

Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser Met

645 650 655

Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn Gln

660 665 670

His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val Asn

675 680 685

Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe Thr

690 695 700

Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu Lys

705 710 715 720

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

725 730 735

Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Gly

740 745 750

Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp Val

755 760 765

Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val Gln

770 775 780

Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr Asn

785 790 795 800

Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr Leu

805 810 815

His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu Glu

820 825 830

Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln His
835 840 845
Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn Val

850 855 860
Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu Met
865 870 875 880
Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp Ser
885 890 895
Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser
900 905 910
Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu

915 920 925
Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val
930 935 940
Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala
945 950 955 960
Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp
965 970 975
Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu

980 985 990
Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln
995 1000 1005
Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu
1010 1015 1020
Leu Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys
1025 1030 1035
Asn Ser Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu

1040 1045 1050
Ile His Cys Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala
1055 1060 1065
Leu Leu Asn Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp

1070 1075 1080

Ile Phe Gln Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met

1085 1090 1095

Val Ser Thr Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala

1100 1105 1110

Ser Thr Tyr Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His

1115 1120 1125

Gln Glu Asp Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys

1130 1135 1140

Gln Asp Ala Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Thr Glu Gly Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala

1175 1180 1185

Leu Asn Gln Gly Ser

1190

<210> 294

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 294

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Ser Ser Thr Ile Asn Phe Thr Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

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

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

Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
340 345 350
Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
355 360 365
Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
370 375 380
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
405 410 415
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
420 425 430
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445
<210> 295
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 295
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln

115 120 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Glu Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg

180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210 215

<210> 296

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 296

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Ser Ser Thr Ile Asn Phe Thr Pro Ser Leu

50 55 60

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

85 90 95
Ala Arg Gly Asn Tyr Tyr Arg Tyr Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 297
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 297
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95
Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110
<210> 298
<211> 450
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 298

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Val Gly Asn Asp Tyr Thr Tyr Phe Pro Asp Ser Met Lys
50 55 60

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

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

Arg His Asp Trp Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Val Cys Gly Gly Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser
145 150 155 160

Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Asn Thr Trp Pro Ser
180 185 190

Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Val Pro Ile Thr Gln Asn Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Leu Lys Glu Cys Pro Pro Cys Ala Ala Pro Asp Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
245 250 255
Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
260 265 270

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

Lys Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp
370 375 380
Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln
405 410 415
Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His
420 425 430
Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Thr Ile Ser Arg Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450
<210> 299
<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 299

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

Gln Arg Ala Ile Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala
20 25 30

Gly Ser Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asp Leu Glu Thr Gly Ile Pro Thr
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
115 120 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
145 150 155 160

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210 215

<210> 300

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 300

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

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

20 25 30

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

Gly Glu Ile Glu Tyr Asp Gly Thr Glu Thr Asn Tyr Ala Pro Ser Met
50 55 60

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

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

85 90 95

Thr Thr Leu Gln Ile Tyr Asn Asn Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Gln Thr Thr Ala Pro Ser Val
115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Ser Ser Thr Val Thr
130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Thr Ser Ser Val Thr Ser Ser Thr
180 185 190

Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Arg Arg Asn Gly Gly Ile Gly His

210 215 220

Lys Cys Pro Thr Cys Pro Thr Cys His Lys Cys Pro Val Pro Glu Leu

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile

245 250 255

Leu Leu Ile Ser Gln Asn Ala Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

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

275 280 285

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Phe Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Leu Val Arg Lys Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Val Met Gly Pro Pro Thr Glu Gln Leu Thr Glu Gln Thr

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Thr Ser Gly Phe Leu Pro Asn Asp Ile Gly

370 375 380

Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Ile Glu Lys Asn Tyr Lys Asn Thr

385 390 395 400

Glu Pro Val Met Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Met Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Asn Val Glu Arg Ser Arg Trp Asp Ser Arg Ala Pro Phe Val Cys Ser

420 425 430

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Val Glu Lys Ser Ile Ser

435 440 445

Arg Pro Pro Gly Lys
450

<210> 301

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 301

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

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Pro Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asn Arg Gly Val Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Met Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115 120 125

Ala Thr Val Val Cys Phe Val Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Ser
130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Gln Arg Asp Gly Val Leu Asp
145 150 155 160

Ser Val Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Ser Leu Thr Lys Val Glu Tyr Glu Arg His Asn Leu Tyr Thr

180 185 190

Cys Glu Val Val His Lys Thr Ser Ser Ser Pro Val Val Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
210