



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0123782
(43) 공개일자 2020년10월30일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07K 16/28 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01) A61K 31/635 (2014.01) A61K 31/7068 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 C07K 16/2878 (2013.01) A61K 31/4745 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7023440</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년02월25일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년08월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2019/019340</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/165340 국제공개일자 2019년08월29일</p> <p>(30) 우선권주장 62/635,033 2018년02월26일 미국(US) 62/767,900 2018년11월15일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인 아이취엠 바이오사이언스 인코포레이티드 미국 94043 캘리포니아주 마운틴뷰 이스트 미드필드 로드 325</p> <p>(72) 발명자 왕 베아트리스 티엔-이 미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 윌리엄스 웨이 860 #4 키트 브루스 앨런 미국 94010 캘리포니아주 힐스보로우 레이크뷰 드라이브 1180</p> <p>(74) 대리인 김진희, 김태홍</p> |
|---|---|

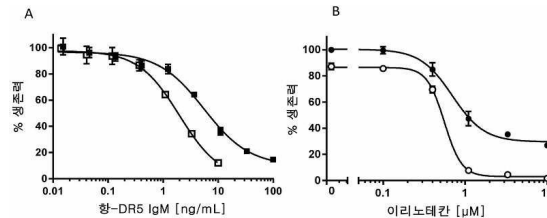
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 암치료를 위해 화학치료제와 병용된 다중결합 항-DR5 결합분자의 용도

(57) 요약

본 개시 내용은 다중결합 항-DR5 항체 및 화학치료제, 예를 들어, 타입 I 국소이성화효소 억제제, 뉴클레오시드 유사체, 또는 예를 들어 BCL-2 억제제와 같은 전세포사멸제를 갖는 병용 요법을 포함하는 암 치료를 위한 치료학적 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/635 (2020.08)

A61K 31/7068 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/52 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

암에 걸린 대상체에서 악성 세포 성장을 억제, 지연, 또는 감소시키는 방법으로서, 치료를 필요로 하는 대상체에 대해 하기를 포함하는 병용 요법을 투여하는 단계를 포함하는 방법:

(a) 유효량의 이량체 IgA 항체 또는 육량체 또는 오량체 IgM 항체, 또는 이의 다량체된 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체로, DR5에 특이적으로 및 작용적으로 결합하고 상기 IgA 또는 IgM 항체 또는 이의 단편의 적어도 3개의 항원 결합 도메인이 DR5-특이적 및 작용적인 것인 상기 유효량의 이량체 IgA 항체 또는 육량체 또는 오량체 IgM 항체, 또는 이의 다량체된 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체

(b) 유효량의 화학치료제;

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 화학치료제는 DNA 국소이성화효소 I 억제제인, 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 DNA 국소이성화효소 I 억제제는 캄토테신 유도체(camptothecin derivative) 또는 이의 활성 변이체, 이성질체, 또는 염인, 방법.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 상기 국소이성화효소 I 억제제는 이리노테칸(Irinotecan) 또는 토포테칸(Topotecan)을 포함하는, 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 국소이성화효소 I 억제제는 이리노테칸을 포함하는, 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 화학치료제는 뉴클레오시드 유사체 또는 이의 활성 변이체, 이성질체, 또는 염을 포함하는, 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 뉴클레오시드 유사체는 겐시타빈(Gemcitabine)인, 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 화학치료제는 전세포사멸제인 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 전세포사멸제는 BCL-2 억제제 또는 이의 활성 변이체, 이성질체, 또는 염인 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 BCL-2 억제제는 베네토클락스(Venetoclax)인, 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체 중 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 또는 12개의 항원-결합 도메인이 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 6개

의 번역글로블린 상보성 결정 영역인 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3를 포함하고, 상기 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3은 각각 VH 및 VL 아미노산 서열 서열번호 1 및 서열번호 2; 서열번호 3 및 서열번호 4; 서열번호 5 및 서열번호 6; 서열번호 7 및 서열번호 8; 서열번호 9 및 서열번호 10; 서열번호 11 및 서열번호 12; 서열번호 13 및 서열번호 14; 서열번호 15 및 서열번호 16; 서열번호 17 및 서열번호 18; 서열번호 19 및 서열번호 20; 서열번호 21 및 서열번호 22; 서열번호 23 및 서열번호 24; 서열번호 25 및 서열번호 26; 서열번호 27 및 서열번호 28; 서열번호 29 및 서열번호 30; 서열번호 31 및 서열번호 32; 서열번호 33 및 서열번호 34; 서열번호 35 및 서열번호 36; 서열번호 37 및 서열번호 38; 서열번호 39 및 서열번호 40; 서열번호 41 및 서열번호 42; 서열번호 43 및 서열번호 44; 서열번호 45 및 서열번호 46; 서열번호 47 및 서열번호 48; 서열번호 49 및 서열번호 50; 서열번호 51 및 서열번호 52; 서열번호 53 및 서열번호 54; 서열번호 55 및 서열번호 56; 서열번호 82 및 서열번호 83; 서열번호 84 및 서열번호 85; 서열번호 86 및 서열번호 87; 또는 서열번호 88 및 서열번호 89, 또는 ScFv 서열인 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 또는 서열번호 73을 포함하는 항체의 CDR, 또는 상기 CDR 중 하나 이상에 1개 또는 2개의 아미노산 치환을 갖는 6개의 CDR을 포함하는, 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체 중 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 또는 12개의 항원-결합 도메인이 항체 VH 및 VL을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 서열번호 1 및 서열번호 2; 서열번호 3 및 서열번호 4; 서열번호 5 및 서열번호 6; 서열번호 7 및 서열번호 8; 서열번호 9 및 서열번호 10; 서열번호 11 및 서열번호 12; 서열번호 13 및 서열번호 14; 서열번호 15 및 서열번호 16; 서열번호 17 및 서열번호 18; 서열번호 19 및 서열번호 20; 서열번호 21 및 서열번호 22; 서열번호 23 및 서열번호 24; 서열번호 25 및 서열번호 26; 서열번호 27 및 서열번호 28; 서열번호 29 및 서열번호 30; 서열번호 31 및 서열번호 32; 서열번호 33 및 서열번호 34; 서열번호 35 및 서열번호 36; 서열번호 37 및 서열번호 38; 서열번호 39 및 서열번호 40; 서열번호 41 및 서열번호 42; 서열번호 43 및 서열번호 44; 서열번호 45 및 서열번호 46; 서열번호 47 및 서열번호 48; 서열번호 49 및 서열번호 50; 서열번호 51 및 서열번호 52; 서열번호 53 및 서열번호 54; 서열번호 55 및 서열번호 56; 서열번호 82 및 서열번호 83; 서열번호 84 및 서열번호 85; 서열번호 86 및 서열번호 87; 또는 서열번호 88 및 서열번호 89와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 상기 VH 및 VL은 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 또는 서열번호 73과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 ScFv에 포함되어 있는, 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체 중 적어도 4개, 적어도 10개, 또는 12개의 항원-결합 도메인이 각각 아미노산 서열 서열번호 1 및 서열번호 2, 서열번호 5 및 서열번호 6, 서열번호 7 및 서열번호 8, 서열번호 84 및 서열번호 85, 또는 서열번호 88 및 서열번호 89를 포함하는 항체 VH 및 VL 영역을 포함하는, 방법.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체가 2개의 이가 IgA 결합 단위 또는 이의 단편 및 J 쇠 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함하는 이량체 IgA 항체이고, 각 결합 단위는 각각이 항원-결합 도메인과 회합된 2개의 IgA 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편을 포함하는, 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 IgA 항체 또는 이의 단편이 분비 성분(secretory component), 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함하는, 방법.

청구항 16

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서, 상기 IgA 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편 각각이 Ca1 도메인, Ca2 도메인, 및 Ca3-tp 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 17

제 14 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IgA 중쇄 불변 영역이 인간 IgA 불변 영역인, 방법.

청구항 18

제 14 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 각 결합 단위는, IgA 불변 영역 또는 이의 단편에 대하여 아미노 말단에 위치한 VH를 각각 포함하는 2개의 IgA 중쇄, 및 면역글로불린 경쇄 불변 영역에 대하여 아미노 말단에 위치한 VL을 각각 포함하는 2개의 면역글로불린 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 19

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체는 5개 또는 6개의 2가 IgM 결합 단위를 각각 포함하는 오량체 또는 육량체 IgM 항체이고, 각 결합 단위는 각각이 항원-결합 도메인과 회합된 2개의 IgM 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편을 포함하고, 상기 IgM 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편 각각이 C μ 1 도메인, C μ 2 도메인, C μ 3 도메인 및 C μ 4-tp 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체는 오량체이고, J 쇄, 또는 이의 단편, 또는 이의 변이체를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 21

제 19 항 또는 제 20 항에 있어서, 상기 IgM 중쇄 불변 영역은 인간 IgM 불변 영역인, 방법.

청구항 22

제 19 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 각 결합 단위는 IgM 불변 영역 또는 이의 단편에 대하여 아미노 말단에 위치한 VH를 각각 포함하는 2개의 IgM 중쇄, 및 면역글로불린 경쇄 불변 영역에 대하여 아미노 말단에 위치한 VL을 각각 포함하는 2개의 면역글로불린 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 병용 요법의 투여는 상기 항체 또는 이의 단편 또는 화학 치료제 단독 투여와 비교하여 향상된 치료적 효능을 야기하는, 방법.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 상기 향상된 치료적 효능은 감소된 종양 성장률, 종양 퇴행, 또는 증가된 생존률을 포함하는, 방법.

청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2018년 2월 26일에 출원된 미국 가특허출원 일련번호 62/635,033 및 2018년 11월 15일에 출원된 미국 가특허출원 일련번호 62/767,900의 이익을 주장하며, 상기 출원은 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.
- [0003] 전자제출된 서열목록에 대한 참조
- [0004] 아스키 텍스트 파일(파일명 "09789-011 WO 1-서열-목록; 크기: 151,552바이트; 및 생성 날짜: 2019년 2월 11일")로 본 출원에 제출된 전자제출 서열 목록의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

- [0005] IgA 및 IgM 항체와 같이 다중결합할 수 있는 항체 및 항체-유사 분자는 향상된 특이성, 향상된 결합성, 및 다중 결합 표적물에 결합하는 능력을 허용하여, 예를 들어 면역항암제 및 전염병의 분야에서 유망한 유효 약제 후보로 알려져 있다. 예를 들어, PCT 공개번호 WO 2015/153912, WO 2016/118641, WO 2016/141303, WO 2016/154593, WO 2016/168758, WO 2017/059387, WO 2017 059380, WO 2018/017888, WO 2018/017763, WO 2018/017889, 및 WO 2018/017761 을 참조하고, 그 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0006] 다중결합 IgA 또는 IgM 항체는, 다양한 성분들이 반드시 생물학적 신호들을 동시에 보내야 하는 특별한 생물학적 시스템에 적용할 수 있는 유용한 도구를 제공한다. 예를 들어, 진핵세포 표면에 있는 많은 수용체 단백질은 세포막을 통해 세포의 세포질로 생물학적 신호의 활성화 및 전달을 달성하는데 다수의 단량체들 또는 서브유닛의 동시 활성을 필요로 한다.
- [0007] 이러한 수용체들 중 하나는 아포프토시스-유도 종양 괴사 인자(TNF) 수용체 수퍼패밀리 단백질 DR5이다(TRAILR2로도 언급된다). DR5 활성화는, 예를 들어 TRAIL 리간드 또는 작용항체에 의해 상호결합된 적어도 3개의 비상호작용 수용체 단량체들이 안정된 수용체 삼량체를 형성하는 것을 요구하며, 세포막을 통한 신호 전달을 유도한다. DR5 단백질 삼량체들의 삼량체 "래프트(raft)"로의 클러스터화는 보다 효과적인 신호 캐스캐이드 활성화를 유도한다.
- [0008] DR5에 대한 관심은, 이것이 방광암 (Li *et al.*, *Urology*, 79(4):968.e7-15, (2012)), 위암 (Lim *et al.*, *Carcinogen.*, 32(5):723-732, (2011)), 난소암 (Jiang *et al.*, *Mol. Med. Rep.*, 6(2):316-320, (2012)), 췌관선암종 (Rajeshkumar *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 9(9):2583-92, (2010)), 구강 편평 세포암 (Chen *et al. Oncotarget* 4:206-217, (2013)) 및 비소세포 폐암 (Reck *et al.*, *Lung Canc.*, 82(3):441-448, (2013))에서 발현된다는 연구 때문에 높아지고 있다. 이러한 특정 암들에 대한 현재 표준 치료는, 예를 들어 DNA 합성을 막거나, 세포 분열을 막거나 또는 아포프토시스를 촉진하는 것에 의해, 세포 성장과 신진대사를 방해하는 화학치료제를 포함한다.
- [0009] 티가투즈맵(Tigatuzumab) (CS-1008, Daiichi Sankyo Co. Ltd., 미국 특허 제7,244,429호에 개시)과 같은 소정의 항-DR5 단일클론 항체들이 추가적인 가교제가 첨가되지 않고도 시험관내 및 생체내 모두에 보다 높은 효과적임이 발견되었음에도 불구하고, 이러한 항체들은 유의미한 임상효능을 초래하지 않았다(Reck *et al.*, 2013 참조). 그러나, 더 최근에, 몇몇 상이한 항-DR5 IgM 항체들이 시험관내 및 생체내 모두에서 보다 높은 효능을 갖고 있음이 증명되고 있다. 예를 들어, 미국 출원 공개 제2018-0009897호를 참고하고, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 항-DR5 IgM 항체들과의 병용 요법을 포함하여 보다 우수한 치료법 및 종양 치료가 곤란한 기존 치료법의 개선이 요구된다.

과제의 해결 수단

- [0011] 개시
- [0012] 본 개시 내용은 암에 걸린 대상체에서 악성 세포 성장을 억제, 지연, 또는 감소시키기 위한 방법으로서, 상기 방법은 유효량의 이량체 IgA 항체 또는 육량체 또는 오량체 IgM 항체, 또는 이의 다량체된 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체로, DR5에 특이적으로 및 작용적으로 결합하고 상기 IgA 또는 IgM 항체 또는 이의 단편의 적어도 3개의 항원 결합 도메인이 DR5-특이적 및 작용적인 것인 상기 유효량의 이량체 IgA 항체 또는 육량체 또는 오량체 IgM 항체, 또는 이의 다량체된 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체; 및 유효량의 화학치료제, 예를 들어 DNA 국소이성화효소(topoisomerase) I 억제제, 뉴클레오시드 유사체(nucleoside analog), 또는 전세포사멸제 예를 들어 BCL-2 억제제를 포함하는 병용 요법을, 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0013] 특정 측면에서, 항체 또는 이의 단편, 변형체, 또는 유도체의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 또는 12개의 항체의 항원-결합 도메인은 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함할 수 있으며, 여기서 상기 VH 및 VL은 6개의 면역글로불린 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 여기서 상기 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3은 각각 VH 및 VL 아미노산 서열 서열번호 1 및 서열번호 2; 서열번호 3 및 서

열번호 4; 서열번호 5 및 서열번호 6; 서열번호 7 및 서열번호 8; 서열번호 9 및 서열번호 10; 서열번호 11 및 서열번호 12; 서열번호 13 및 서열번호 14; 서열번호 15 및 서열번호 16; 서열번호 17 및 서열번호 18; 서열번호 19 및 서열번호 20; 서열번호 21 및 서열번호 22; 서열번호 23 및 서열번호 24; 서열번호 25 및 서열번호 26; 서열번호 27 및 서열번호 28; 서열번호 29 및 서열번호 30; 서열번호 31 및 서열번호 32; 서열번호 33 및 서열번호 34; 서열번호 35 및 서열번호 36; 서열번호 37 및 서열번호 38; 서열번호 39 및 서열번호 40; 서열번호 41 및 서열번호 42; 서열번호 43 및 서열번호 44; 서열번호 45 및 서열번호 46; 서열번호 47 및 서열번호 48; 서열번호 49 및 서열번호 50; 서열번호 51 및 서열번호 52; 서열번호 53 및 서열번호 54; 서열번호 55 및 서열번호 56; 서열번호 82 및 서열번호 83; 서열번호 84 및 서열번호 85; 서열번호 86 및 서열번호 87; 또는 서열번호 88 및 서열번호 89; 또는 ScFv 서열인 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 또는 서열번호 73 또는 상기 CDR 중 하나 이상의 것에 1 또는 2개의 아미노산 치환을 갖는 6개의 CDR을 포함하는, 항체의 CDR을 포함한다.

[0014] 특정 측면에서, 항체 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 또는 12개의 항원-결합 도메인은 항체 VH 및 VL을 포함할 수 있으며, 상기 VH 및 VL은 각각 서열번호 1 및 서열번호 2; 서열번호 3 및 서열번호 4; 서열번호 5 및 서열번호 6; 서열번호 7 및 서열번호 8; 서열번호 9 및 서열번호 10; 서열번호 11 및 서열번호 12; 서열번호 13 및 서열번호 14; 서열번호 15 및 서열번호 16; 서열번호 17 및 서열번호 18; 서열번호 19 및 서열번호 20; 서열번호 21 및 서열번호 22; 서열번호 23 및 서열번호 24; 서열번호 25 및 서열번호 26; 서열번호 27 및 서열번호 28; 서열번호 29 및 서열번호 30; 서열번호 31 및 서열번호 32; 서열번호 33 및 서열번호 34; 서열번호 35 및 서열번호 36; 서열번호 37 및 서열번호 38; 서열번호 39 및 서열번호 40; 서열번호 41 및 서열번호 42; 서열번호 43 및 서열번호 44; 서열번호 45 및 서열번호 46; 서열번호 47 및 서열번호 48; 서열번호 49 및 서열번호 50; 서열번호 51 및 서열번호 52; 서열번호 53 및 서열번호 54; 서열번호 55 및 서열번호 56; 서열번호 82 및 서열번호 83; 서열번호 84 및 서열번호 85; 서열번호 86 및 서열번호 87; 또는 서열번호 88 및 서열번호 89와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 상기 VH 및 VL은 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 또는 서열번호 73과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 ScFv에 함유되어 있다.

[0015] 특정 측면에서, 항체 또는 이의 단편, 변형체, 또는 유도체의 적어도 4개, 적어도 10개, 또는 12개 항원-결합 도메인은 각각 아미노산 서열 서열번호 1 및 서열번호 2, 서열번호 5 및 서열번호 6, 서열번호 7 및 서열번호 8, 서열번호 84 및 서열번호 85, 또는 서열번호 88 및 서열번호 89를 갖는 항체 VH 및 VL 영역을 포함할 수 있다.

[0016] 특정 측면에서, 상기 화학치료제는 DNA 국소이성화효소 I 억제제이다. 특정 측면에서, 상기 DNA 국소이성화효소 I 억제제는 캄토테신(camptothecin) 유도체 또는 이의 활성 변이체, 이성질체, 또는 염이다. 예를 들어, 상기 국소이성화효소 I 억제제는 이리노테칸(Irinotecan) 또는 토폠테칸(Topotecan)이 될 수 있다.

[0017] 특정 측면에서, 상기 화학치료제는 뉴클레오시드 유사체이다. 특정 측면에서, 상기 뉴클레오시드 유사체는 겐시타빈(Gemvitabin)이다.

[0018] 특정 측면에서, 상기 화학치료제는 전세포사멸제, 예를 들어 BCL-2 억제제, 예를 들어 베네토클락스(Venetoclax, ABT-199)이다.

[0019] 특정 측면에서, 상기 병용 요법의 투여는 항체 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체 또는 화학치료제, 예를 들어 DNA 국소이성화효소 I 억제제, 뉴클레오시드 유사체, 또는 전세포사멸제, 예를 들어 BCL-2 억제제 단독에 대하여, 예를 들어 감소된 종양 성장률, 종양 퇴화, 또는 증가된 생존과 같은 향상된 치료 효과를 초래할 수 있다. 특정 측면에서, 상기 치료되는 대상체는 인간 대상체체이다.

도면의 간단한 설명

[0020] **도 1a 및 도 1b:** 항-DR5 IgM 및 이리노테칸 조합은 보다 완전한 시험관내 종양 세포독성을 유도한다. **도 1a:** 항-DR5 IgM(채워진 사각형) 또는 항-DR5 IgM과 0.4 μ M의 이리노테칸(빈 사각형)으로 처리된 HCT15 종양 세포. **도 1b:** 이리노테칸(채워진 원) 또는 이리노테칸과 1ng/mL의 항-DR5 IgM(빈 원)으로 처리된 HCT15 종양 세포.

도 2a 및 도 2b: IgG 내성 대장 종양 모델 내 IgM 효능. **도 2a:** IgG 내성 HCT15 종양 세포로 이식되고 매일 5회 비히클(vehicle)이 투여(십자); 일주일 마다 3회 3mg/kg의 항-DR5 IgG가 투여(원); 매일 5회 3mg/kg의 항-DR5 IgM이 투여(사각형); 또는 첫 주내에 80mg/kg의 이리노테칸이 3회 투여된 무흉선 누드 마우스 내 종양 용적. **도 2b:** IgG 내성 HCT15 종양 세포로 이식되고 매일 5회 비히클이 투여되거나(흑색 실선); 일주일 마다 3mg/kg의 항-DR5 IgG가 3회 투여되거나(흑색 파선); 매일 3mg/kg의 항-DR5 IgM이 5회 투여되거나(회색 파선); 또는 첫 주내에 3회 80mg/kg의 이리노테칸이 투여된(흑색 점선) 무흉선 누드 마우스의 전체 생존률.

도 3a 및 도 3b: 항-DR5 IgG와 이리노테칸 표준 치료제의 조합으로 향상된 효능 없음. **도 3a:** IgG 내성 HCT15 종양 세포로 이식되고 매일 5회 비히클이 투여(십자); 일주일마다 3mg/kg의 항-DR5 IgG가 3회 투여(채워진 원); 첫 주내에 80mg/kg의 이리노테칸이 3회 투여(채워진 삼각형); 또는 항-DR5 IgG와 이리노테칸의 조합 투여 처방으로 투여(빈 원)된 무흉선 누드 마우스내 종양 용적. **도 3b:** IgG 내성 HCT15 종양 세포로 이식되고 매일 5회 비히클이 투여되거나(흑색 실선); 일주일 마다 3회 3mg/kg의 항-DR5 IgG가 투여되거나(흑색 파선); 첫 주내에 3회 80mg/kg의 이리노테칸이 투여되거나(흑색 점선); 또는 항-DR5 IgG와 이리노테칸의 조합 투여 처방으로 투여(회색 실선)된 무흉선 누드 마우스의 전체 생존률.

도 4a 및 도 4b: 항-DR5 IgM과 이리노테칸 표준 치료의 조합으로 유의하게 향상된 효능. **도 4a:** IgG 내성 HCT15 종양 세포로 이식되고 매일 5회 비히클이 투여(십자); 매일 3mg/kg의 항-DR5 IgM이 5회 투여(사각형); 첫 주내에 80mg/kg의 이리노테칸이 3회 투여(채워진 삼각형); 또는 항-DR5 IgM과 이리노테칸의 조합 투여 처방(빈 사각형)으로 투여된 무흉선 누드 마우스내 종양 용적. **도 4b:** IgG 내성 HCT15 종양 세포로 이식되고 매일 5회 비히클이 투여(흑색 실선); 3mg/kg의 항-DR5 IgM이 5회 투여(회색 파선); 첫 주내에 80mg/kg의 이리노테칸이 3회 투여(흑색 점선); 또는 항-DR5 IgM과 이리노테칸의 조합 투여 처방(회색 실선)으로 투여된 무흉선 누드 마우스의 전체 생존률.

도 5a 및 도 5b: 항-DR5 IgM 및 겐시타빈 조합은 보다 완전한 시험관내 종양 세포독성을 유도한다. **도 5a:** BxPC3 췌장 종양 세포가 0.56 μ M의 겐시타빈(흑색 막대), 4ng/mL의 항-DR5 IgM Mab #5(회색 막대), 또는 두 제제의 조합(흰색 막대)으로 처리되었다. **도 5b:** Panc-1 췌장 종양 세포가 0.56 μ M의 겐시타빈(흑색 막대), 4ng/mL의 항-DR5 IgM Mab #5(회색 막대), 또는 두 제제의 조합(흰색 막대)으로 처리되었다.

도 6a 및 도 6b: 항-DR5 IgM 및 겐시타빈 조합은 보다 완전한 시험관내 종양 세포독성을 유도한다. **도 6a:** BxPC3 췌장 종양 세포가 항-DR5 IgM Mab #5 연속 희석액 단독으로(빈 원) 또는 0.06 μ M의 겐시타빈(채워진 다이아몬드), 0.19 μ M의 겐시타빈(채워진 역삼각형), 0.56 μ M의 겐시타빈(채워진 직립 삼각형), 1.67 μ M의 겐시타빈(채워진 사각형), 또는 5 μ M의 겐시타빈(채워진 원)과의 조합으로 처리되었다. **도 6b:** Panc-1 췌장 종양 세포가 항-DR5 IgM Mab #5 연속 희석액 단독으로(빈 원) 또는 0.06 μ M의 겐시타빈(채워진 다이아몬드), 0.19 μ M의 겐시타빈(채워진 역삼각형), 0.56 μ M의 겐시타빈(채워진 직립 삼각형), 1.67 μ M의 겐시타빈(채워진 사각형), 또는 5 μ M의 겐시타빈(채워진 원)과의 조합으로 처리되었다.

도 7a 및 도 7b: 항-DR5 IgG와 겐시타빈 표준 치료의 조합으로 약하게 향상된 효능. **도 7a:** BxPC3 췌장 종양 단편으로 피하 이식되고 매일 7회 비히클이 투여(십자); 3mg/kg 투여량의 항-DR5 IgG Mab #2가 일회 투여(채워진 원); 총 4회 투약으로 120mg/kg의 겐시타빈이 3일마다 투여(채워진 삼각형); 또는 항-DR5 IgG와 겐시타빈의 조합 투여 처방으로 투여(빈 원)된 누드 마우스내 종양 용적. **도 7b:** BxPC3 췌장 종양 단편으로 피하 이식되고 매일 7회 비히클이 투여(흑색 실선); 3mg/kg 투여량의 항-DR5 IgG Mab #2가 일회 투여(흑색 파선); 총 4회 투약으로 120mg/kg의 겐시타빈이 3일마다 투여(흑색 점선); 또는 항-DR5 IgG와 겐시타빈의 조합 투여 처방으로 투여(회색 실선)된 누드 마우스의 전체 생존률.

도 8a 및 도 8b: 항-DR5 IgM과 겐시타빈 표준 치료제의 조합으로 향상된 종양 효능. **도 8a:** BxPC3 췌장 종양 단편으로 피하 이식되고 매일 7회 비히클이 투여(십자); 3mg/kg의 항-DR5 IgM Mab #2가 매일 7회 투여(채워진 사각형); 총 4회 투약으로 120mg/kg의 겐시타빈이 3일마다 투여(채워진 삼각형); 또는 항-DR5 IgM과 겐시타빈의 조합 투여 처방으로 투여(빈 사각형)된 누드 마우스내 종양 용적. **도 8b:** BxPC3 췌장 종양 단편으로 피하 이식되고 매일 7회 비히클이 투여(흑색 실선); 3mg/kg의 항-DR5 IgM Mab #2가 매일 7회 투여(회색 파선); 총 4회 투약으로 120mg/kg의 겐시타빈이 3일마다 투여(흑색 점선); 또는 항-DR5 IgM과 겐시타빈의 조합 투여 처방으로 투여(회색 실선)된 누드 마우스의 전체 생존률.

도 9a 및 9b: 항-DR5 IgM 및 베네토클락스(Venetoclax) 조합은 보다 완전한 시험관내 세포독성을 유도한다. **도 9a:** Molm-13 AML 종양 세포가 1.2ng/mL의 항-DR5 IgM Mab #5(회색 막대), 3.7nM의 베네토클락스(흑색 막대), 또는 두 제제의 조합(흰색 막대)으로 처리되었다. **도 9b:** MV-4-11 AML 종양 세포가 37ng/mL의 항-DR5 IgM Mab

#5(회색 막대), 3.7nM의 베네토클라스(흑색 막대), 또는 두 제제의 조합(흰색 막대)으로 처리되었다.

도 10a 및 10b: 항-DR5 IgM 및 베네토클라스 조합이 보다 완전한 시험관내 세포독성을 유도한다. **도 10a:** Molm-13 AML 중앙 세포가 항-DR5 IgM Mab #5 연속 희석액 단독으로(빈 원) 또는 1.2nM의 베네토클라스(채워진 역삼각형), 3.7nM의 베네토클라스(채워진 직립 삼각형), 11nM의 베네토클라스(채워진 사각형), 또는 33nM의 베네토클라스(채워진 원)와의 조합으로 처리되었다. **도 10b:** MV-4-11 AML 중앙 세포가 항-DR5 IgM Mab #5 연속 희석액 단독으로(빈 원) 또는 1.2nM의 베네토클라스(채워진 역삼각형), 3.7nM의 베네토클라스(채워진 직립 삼각형), 11nM의 베네토클라스(채워진 사각형), 33nM의 베네토클라스(채워진 원), 또는 100nM의 베네토클라스(비 사각형)와의 조합으로 처리되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 상세한 설명
- [0022] 정의
- [0023] "한"("a" 또는 "an") 개체(entity)라는 용어는 하나 이상의 상기 개체를 언급하는 것으로, 예를 들어, "한 결합 분자"는 하나 이상의 결합 분자를 나타내는 것으로 이해되어야 함에 주의한다. 이를테면, "한"("a" 또는 "an"), "하나 이상의", 및 "적어도 하나의"라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0024] 또한, 본원에서 사용된 "및/또는"은 명시된 두 특징 또는 성분 각각이 다른 것과 함께 또는 다른 것을 포함하지 않는 구체적인 개시로서 이해된다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용되는 바와 같은 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A"(단독), 및 "B"(단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, "A,B, 및/또는 C"와 같은 어구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 하기 실시양태: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독) 각각을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0025] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 기술적 및 과학적 용어는 본 발명과 관련된 당업계의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 예를 들어, 문헌 Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 제2판, 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 제3판, 1999, Academic Press; 및 the Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, 개정판, 2000, Oxford University Press이 당업자에게 본 발명에서 사용되는 다수의 용어들에 대한 일반적인 사전을 제공한다.
- [0026] 단위, 접두사, 및 기호는 그의 국제 단위 체계(Systeme International de Unitesv : SI) 형식으로 나타낸다. 수치 범위는 상기 범위를 한정하는 수들을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 아미노산 서열은 아미노에서 카르복시 방향으로 왼쪽에서 오른쪽으로 기재된다. 본원에서 제공된 제목은 다양한 측면 또는 본 발명의 측면을 제한하지 않고, 이는 본 명세서를 전체로서 참조하는 것에 의해 이해될 수 있다. 따라서, 바로 하기에서 정의되는 용어들은 본 명세서 전문을 참조하는 것에 의해 보다 완전하게 정의된다.
- [0027] 본원에서 사용되는 바, 용어 "폴리펩티드"는 단수의 "폴리펩티드" 뿐만 아니라 복수의 "폴레펩티드"를 포함하는 것으로 의도되며, 아미노 결합(펩티드 결합으로도 알려져 있는)에 의해 선형으로 연결된 단량체(아미노산)로 구성된 분자를 지칭한다. 용어 "폴리펩티드"는 2개 이상의 아미노산 임의의 쇠 또는 쇠들을 지칭하며, 특정 길이의 생산물을 지칭하는 것은 아니다. 따라서, 펩티드, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드, "단백질", "아미노산 쇠", 또는 2개 이상의 아미노산 쇠 또는 쇠들을 지칭하는데 사용되는 임의의 다른 용어가 "폴리펩티드"의 정의 내에 포함되며, 용어 "폴리펩티드"는 상기 용어들 중 임의의 것 대신으로 또는 상호보완적으로 사용될 수 있다. 용어 "폴리펩티드"는 또한 제한 없이, 글리코실화, 아세틸화, 인산화, 아마이드화, 및 공지된 보호기/차단기에 의한 유도체화, 단백질 분해성 절단, 또는 비자연적으로 발생한 아미노산에 의한 변형을 포함하는, 폴리펩티드의 발현 후 변형을 지칭하는 것으로 의도된다. 폴리펩티드는 생물학적 공급원으로부터 유래될 수 있거나, 또는 재조합 기술에 의해 생산될 수 있지만, 반드시 지정된 핵산 서열로부터 번역되어야 할 필요는 없다. 화학적 합성을 포함하는 임의의 방식으로 생산될 수 있다.
- [0028] 본원에 개시된 바와 같은 폴리펩티드는 약 3개 이상, 5개 이상, 10개 이상, 20개 이상, 25개 이상, 50개 이상, 75개 이상, 100개 이상, 200개 이상, 500개 이상, 1,000개 이상, 2,000개 이상의 아미노산으로 이루어진 크기일 수 있다. 폴리펩티드는 정의된 3차원 구조를 가질 수 있지만, 반드시 이러한 구조를 가질 필요는 없다. 정의된 3차원 구조를 갖는 폴리펩티드는 폴딩된 것으로 지칭하며, 정의된 3차원 구조를 갖지 않는 폴리펩티드는 다수의

상이한 형태를 취할 수 있고, 이는 언폴딩된 것으로 지칭한다. 본원에서 사용되는 바, 용어 당단백질은 예를 들어, 세린 또는 아스파라긴과 같은 아미노산의 산소 함유 또는 질소 함유 측쇄를 통해 단백질에 부착되어 있는 적어도 1개의 탄수화물 성분에 커플된 단백질을 지칭한다.

[0029] "분리된(isolated)" 폴리펩티드 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체는 그의 자연 환경에는 존재하지 않는 폴리펩티드로 의도된다. 어떠한 특정 수준의 정제를 필요로 하지 않는다. 예를 들어, 분리된 폴리펩티드는 고유 또는 자연 환경으로부터 제거될 수 있다. 숙주 세포 내에서 발견된, 재조합적으로 생산된 폴리펩티드 및 단백질은, 임의의 적합한 기술에 의해 분리되거나, 분별되거나, 또는 부분적 또는 실질적으로 정제되기 때문에, 본원에 개시된 바와 같이 분리되는 것으로 고려된다.

[0030] 본원에서 사용되는 바, 용어 "비자연적으로 발생된 폴리펩티드" 또는 이의 임의의 문법상 이형은 심사위원 또는 행정부 또는 사법기구에 의해 "자연적으로 발생된" 것으로 결정 또는 해석되거나, 또는 결정 또는 해석될지도 모르는 그러한 폴리펩티드 형태를 명백히 배제하지만, 오직 배제하기만 하는 조건부 정의이다.

[0031] 본원에 개시된 다른 폴리펩티드는 상기 폴리펩티드의 단편, 유도체, 유사체, 또는 변이체, 및 이의 임의의 조합이다. 본원에 개시된 바와 같은, 용어 "단편", "변이체", "유도체" 및 "유사체"는, 예를 들어 항체에 특이적으로 결합하는 것과 같은, 상응하는 천연의 항체 또는 폴리펩티드의 특성 중 적어도 일부를 보유하는 임의의 폴리펩티드를 포함한다. 폴리펩티드 단편은 본원 다른 곳에서 언급된 특이적인 항체 단편 이외에도, 예를 들어 단백질 분해 단편, 뿐만 아니라 결실 단편도 포함한다. 예를 들어, 폴리펩티드의 변이체는 상기 기재된 바와 같은 단편, 및 또한 아미노산 치환, 결실, 또는 삽입에 기인하여 변경된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드도 포함한다. 특정 측면에서, 변이체는 비자연적으로 발생할 수 있다. 비자연적으로 발생한 변이체는 당업계에서 공지된 돌연변이 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 변이체 폴리펩티드는 보존적 또는 비보존적 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 포함할 수 있다. 유도체는 원래의 폴리펩티드에서 발견되지 않는 부가적인 특징들을 보이도록 변경된 폴리펩티드이다. 그 예들은 융합 단백질을 포함한다. 변이체 폴리펩티드는 또한 "폴리펩티드 유사체"로 본원에서 지칭될 수 있다. 본원에서 사용되는 바, 폴리펩티드의 "유도체"는 또한 기능성 잔기의 반응에 의해 화학적으로 유도된 하나 이상의 아미노산을 갖는 대상체 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. 20개의 표준 아미노산의 하나 이상의 유도체를 함유하는 이러한 펩티드 또한 "유도체"로 포함된다. 예를 들어, 4-하이드록시프롤린이 프롤린으로 대체될 수 있고; 5-하이드록시리신이 리신으로 대체될 수 있고; 3-메틸히스티딘이 히스티딘으로 대체될 수 있고; 호모세린이 세린으로 대체될 수 있고; 및 오르니틴이 리신으로 대체될 수 있다.

[0032] "보존적 아미노산 치환"은 한 아미노산이 유사한 측쇄를 갖는 다른 아미노산으로 대체되는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 패밀리는 당업계에 정의되어 있으며, 상기 측쇄는 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄(예를 들어, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함한다. 예를 들어, 티로신을 대체해 페닐알라닌으로 치환하는 것이 보존성 치환이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드 및 항체 서열에서의 보존적 치환은, 결합 분자가 결합하는 항원에 대하여 상기 아미노산을 함유하는 폴리펩티드 또는 항체의 결합을 폐지하지 않는다. 항원-결합을 제거하지 않는 뉴클레오티드 및 아미노산 보존적 치환의 확인 방법은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, Brummell *et al.*, *Biochem.* 32: 1180-1 187 (1993); Kobayashi *et al.*, *Protein Eng.* 12(10):879-884 (1999); 및 Burks *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 412-417 (1997) 참조).

[0033] 용어 "폴리뉴클레오티드"는 단수의 핵산 뿐만 아니라 복수의 핵산을 포함하는 것으로 의도되며, 분리된 핵산 분자 또는 작제물, 예를 들어 메신저 RNA(mRNA), cDNA, 또는 플라스미드 DNA(pDNA)를 지칭한다. 폴리펩티드는 통상적인 인산디에스테르 결합 또는 비통상적인 결합(예를 들어, 펩티드 핵산(PNA)에서 발견된 것과 같은 아미드 결합)을 포함한다. 용어 "핵산" 또는 "핵산 서열"은 폴리뉴클레오티드에 존재하는 임의의 하나 이상의 핵산 부분 예를 들어, DNA 또는 RNA 단편을 지칭한다.

[0034] "분리된" 핵산 또는 폴리뉴클레오티드는 이의 천연 환경으로부터 분리된 임의 형태의 핵산 또는 폴리뉴클레오티드인 것으로 의도된다. 예를 들어, 겔-정제된 폴리뉴클레오티드, 또는 벡터 내에 함유된 폴리펩티드를 암호화하는 재조합 폴리뉴클레오티드가 "분리된" 것으로 간주될 것이다. 또한, 클로닝을 위한 제한 부위를 가지도록 조작된, 폴리펩티드 부분, 예를 들어 PCR 산물이 "분리된" 것으로 간주된다. 분리된 폴리뉴클레오티드의 추가 예들은 이중 숙주 세포 내에 유지된 재조합 폴리뉴클레오티드, 또는 완충제 또는 염분과 같은 비천연 용액 내 정제된(부분적으로 또는 완전히) 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 분리된 RNA 분자는 생체내 또는 시험관내 폴리뉴

클레오티드의 RNA 전사체를 포함하고, 상기 전사체는 자연에서 발견되는 것이 아니다. 분리된 폴리뉴클레오티드 또는 핵산은 합성적으로 생산된 상기와 같은 분자를 추가로 포함한다. 추가로, 폴리뉴클레오티드 또는 핵산은 프로모터, 리보솜 결합 부위, 또는 전사 종결인자일 수 있거나, 또는 이를 포함할 수 있다.

[0035] 본원에서 사용되는 바, 용어 "비자연적으로 발생된 폴리뉴클레오티드" 또는 이의 임의의 문법상 이형은 심사위원 또는 행정부 또는 사법기구에 의해 "자연적으로 발생된" 것으로 결정 또는 해석되거나, 또는 결정 또는 해석될지도 모르는 그러한 핵산 또는 폴리뉴클레오티드 형태를 명백히 배제하지만, 오직 배제하기만 하는 조건부 정의이다.

[0036] 본원에서 사용되는 바, "코딩 영역"은 아미노산으로 번역된 코돈으로 구성된 핵산의 일부이다. 비록 "종결 코돈"(TAG, TGA, 또는 TAA)은 아미노산으로 번역되지 않지만 코딩 영역의 일부로 간주될 수 있고, 그렇지만 임의의 측면 서열, 예를 들어 프로모터, 리보솜 결합 부위, 전사 종결인자, 인트론 등은 코딩 영역의 일부가 아니다. 2개 이상의 코딩 영역이 단일 폴리뉴클레오티드 작제물에, 예를 들어 단일 벡터 상에, 또는 서로 다른 폴리뉴클레오티드 작제물에, 예를 들어 서로 다른(상이한) 벡터 상에 존재할 수 있다. 추가로, 임의의 벡터는 단일 코딩 영역을 함유할 수 있거나, 또는 2개 이상의 코딩 영역을 포함할 수 있으며, 예를 들면 단일 벡터는 번역글로불린 중쇄 가변 영역 및 번역글로불린 경쇄 가변 영역을 별도로 암호화할 수 있다. 추가로, 벡터, 폴리뉴클레오티드, 또는 핵산은 이종 코딩 영역을 포함할 수 있고, 상기 이종 코딩 영역은 또 다른 코딩 영역에 융합되거나 또는 융합되어 있지 않다. 이종 코딩 영역은, 제한 없이, 분비 신호 펩티드 또는 이종 기능성 도메인과 같은 분화된 요소 또는 모티프를 암호화하는 것을 포함한다.

[0037] 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 또는 핵산은 DNA이다. DNA인 경우에는, 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 포함하는 폴리뉴클레오티드는 보통 하나 이상의 코딩 영역과 작동가능하게 회합되어 있는 프로모터 및/또는 다른 전사 또는 번역 조절 요소를 포함할 수 있다. 작동가능한 회합은, 예를 들어 폴리펩티드와 같은 유전자 산물에 대한 코딩 영역이 조절 서열(들)의 영향 또는 조절 하에 유전자 산물의 발현이 이루어 지도록 하는 방식으로 하나 이상의 조절 서열과 회합되어 있을 때이다. 2개의 DNA 단편(예를 들어 폴리펩티드 코딩 영역 및 그것과 함께 회합된 프로모터)은, 만일 프로모터 기능의 유도가 원하는 유전자 산물을 암호화하는 mRNA의 전사를 야기한다면, 그리고 만일 2개의 DNA 단편 간의 결합 성질이 유전자 산물의 발현을 지시하도록 하는 발현 조절 서열 능력을 방해하지 않거나 또는 전사되도록 하는 DNA 템플릿의 능력을 방해한다면 "작동가능하게 회합된" 것이다. 따라서, 만일 상기 프로모터가 상기 핵산의 전사에 영향을 줄 수 있었다면, 프로모터 영역은 폴리펩티드를 암호화하는 핵산과 작동가능하게 회합된 것이다. 상기 프로모터는 미리 결정된 세포내에서 실질적인 DNA의 전사를 지시하는 세포-특이적 프로모터일 수 있다. 프로모터 이외에 다른 전사 조절 요소는, 예를 들어 인핸서(enhancers), 오퍼레이터(operators), 리프레서(repressors), 및 전사 종결 신호는 세포-특이적 전사를 지시하는 폴리뉴클레오티드와 작동가능하게 회합될 수 있다.

[0038] 다양한 전사 제어 영역이 당업자에게 공지되어 있다. 이것은 척추동물 세포에서 기능하는 전사 제어 영역을 제한없이 포함하며, 예를 들어 이에 제한되는 것은 아니지만 사이토메갈로바이러스(인트론-A와 함께 전초기 프로모터), 시미안 바이러스 40(초기 프로모터), 및 레트로바이러스(예를 들어 라우스 육종 바이러스)로부터의 프로모터 및 인핸서 부분을 포함한다. 다른 전사 제어 영역은 액틴(actin), 열 충격 단백질, 소 성장 호르몬 및 래빗 β-글로빈과 같은 척추동물 유전자로부터 유래된 영역들, 뿐만 아니라 진핵세포내에서 유전자 발현을 조절할 수 있는 다른 서열들을 포함한다. 추가적인 적합한 전사 제어 영역은 조직-특이적 프로모터 및 인핸서, 뿐만 아니라 림포카인-유도성 프로모터(예를 들어, 인터페론 또는 인터루킨에 의해 유도될 수 있는 프로모터)를 포함한다.

[0039] 유사하게, 다양한 번역 제어 요소가 통상의 지식을 가진 당업자에게 공지되어 있다. 이에 제한되는 것은 아니지만, 이들은 리보솜 결합 부위, 번역 개시 및 종결 코돈, 및 피코르나바이러스로부터 유래된 요소(특히 내부 리보솜 진입 부위, 또는 CITE 서열로도 지칭되는 IRES)를 포함한다.

[0040] 다른 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 예를 들어, 메신저 RNA(mRNA), 트랜스퍼 RNA, 또는 리보솜 RNA 형태의 RNA일 수 있다.

[0041] 폴리뉴클레오티드 및 핵산 코딩 영역은, 본원에 개시된 바와 같이, 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 폴리펩티드의 분비를 지시하는 분비 또는 신호 펩티드를 암호화하는 추가적인 코딩 영역과 회합될 수 있다. 신호 가설에 따르면, 포유류 세포에 의해 분비된 단백질은, 조면 소포체를 통과하는 성장 단백질 쇄의 이출이 개시되고 나면 성숙 단백질로부터 절단되는 신호 펩티드 또는 분비 리더 서열을 가진다. 당업계에 통상의 지식을 가진 자는, 완전한 또는 "전장" 폴리펩티드로부터 절단되어 분비된 또는 "성숙" 형태의 폴리펩티드로 생산된, 폴리펩티

드의 N-말단과 융합된 신호 펩티드를 가질 수 있음을 인지한다. 특정 실시양태에서, 천연 신호 펩티드, 예를 들어 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄 신호 펩티드가 사용되거나, 또는 그와 작동가능하게 회합되어 있는 폴리펩티드의 분비를 지시하는 능력을 보유한 상기 서열의 기능적 유도체가 사용된다. 그렇지 않으면, 이종 포유동물 신호 펩티드, 또는 이의 기능적 유도체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 야생형 리더 서열은 인간 조직 플라스미노겐 활성이자(TPA) 또는 쥐 β -글루쿠로니다제의 리더 서열로 치환될 수 있다.

[0042] 본원에서 사용되는 바, 용어 "DR5" 또는 "TRAIL2"는 다양한 세포 및 조직의 표면에서 발현된 종양 괴사 인자 막 관통 수용체 단백질의 패밀리 멤버를 지칭하며, 이는 활성화 되었을 때 세포의 아포토시스를 유도할 수 있다.

[0043] DR5에 결합하여 세포 아포토시스를 유도하는 특정 결합 분자, 또는 항원-결합 이의 단편, 변이체, 또는 유도체가 본원에 개시된다. 실제 크기의(full-sized) 항체를 구체적으로 언급하지 않는 한, 용어 "결합 분자"는 실제 크기의 항체 뿐만 아니라, 이러한 항체들의 항원-결합 서브유닛, 단편, 변이체, 유사체, 예를 들어 항체 분자와 유사한 방식으로 항원에 결합하지만 상이한 스캐폴드를 사용하는 조작된 항체 분자 또는 단편을 포함한다. 결합 분자가 예를 들어, 오량체 또는 육량체 IgM 항체 또는 이량체 IgA 항체와 같은 중합 결합 분자인 경우, 다량체 단편, 변이체, 또는 유도체를 지칭할 때 상기 단편, 변이체, 또는 유도체는 계속해서 다량화되는 것으로 이해한다.

[0044] 본원에서 사용되는 바, 용어 "결합 분자"는, 이의 가장 광범위한 의미로 수용체, 예를 들어 에피토프 또는 항원 결정기에 특이적으로 결합하는 분자를 지칭한다. 본원에서 추가로 기술되는 바와 같이, 결합 분자는 본원에서 기술된 보다 많은 "항원 결합 도메인" 중 하나를 포함할 수 있다. 결합 분자의 비제한적인 예는 항원-특이 결합을 보유하는 항체 또는 이의 단편이다.

[0045] 본원에서 사용되는 바, 용어 "결합 도메인" 또는 "항원 결합 도메인"은 에피토프에 특이적으로 결합하기 위해 필요하고 충분한 결합 분자 영역을 지칭한다. 예를 들어, 2개의 개별 폴리펩티드 서브유닛으로서 또는 단일 쇠로서 항체의 가변 중쇄 및 가변 경쇄와 같은 "Fv"가 "결합 도메인"으로 간주된다. 다른 결합 도메인은, 제한 없이, 낙타 종으로부터 유래된 항체의 가변 중쇄(VHH), 또는 피브로넥틴 스캐폴드에서 발현되는 6개의 면역글로불린 상보성 결정 영역(CDRs)을 포함한다. 본원에 기술된 "결합 분자"는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개 이상의 "항원 결합 도메인"을 포함할 수 있다.

[0046] 용어 "항체" 및 "면역글로불린"은 본원에서 상호보완적으로 사용될 수 있다. 항체(또는 본원에서 개시된 바와 같은, 이의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체, 또는 이의 다량체 단편, 변이체, 또는 유도체)는 적어도 중쇄의 가변 도메인(낙타 종의 경우) 또는 적어도 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인을 포함하고, 다량체 분자의 경우에는 적어도 C_μ4-tp 또는 C_α3-tp 불변 영역 도메인의 다량체화를 허용한다. 척추동물계에서 기본 면역글로불린 구조는 비교적 널리 이해되어 있다. 예를 들어, 문헌 Harlow *et al.*, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 제2판 1988)을 참조한다. 달리 언급되지 않는 한, "항체"는 항체의 작은 항원-결합 단편 크기부터 전체 크기의 항체 범위 중 임의의 것, 예를 들어 2개의 완전한 중쇄 및 2개의 완전한 경쇄를 포함하는 IgG 항체, 4개의 완전 중쇄 및 4개의 완전 경쇄를 포함하고 J 쇠 및/또는 분비 성분을 포함하는 이량체 IgA 항체, 또는 10개 또는 12개의 완전 중쇄 및 10개 또는 12개의 완전 경쇄 및 선택적으로 J 쇠를 포함하는 오량체 또는 육량체 IgM 항체를 포괄한다.

[0047] 하기에 더욱 상세하게 논의되는 바와 같이, 용어 "면역글로불린"은 생화학적으로 구별될 수 있는 다양한 광범위한 폴리펩티드 부류를 포함한다. 당업자는 중쇄가 감마, 뮤, 알파, 델타, 또는 엡실론($\gamma, \mu, \alpha, \delta, \epsilon$)으로 분류되고, 그 중 일부는 하위부류(예를 들어, $\gamma 1-\gamma 4$ 또는 $\alpha 1-\alpha 2$)를 가짐을 이해할 것이다. 이러한 쇠의 성질은 항체의 "아이소타입(isotype)"을 각각 IgG, IgM, IgA, IgG, 또는 IgE로 결정한다. 예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, IgA₂ 등의 면역글로불린 하위부류(아류)가 잘 특징규명되어 있고 기능적 분화를 부여함이 알려져 있다. 이러한 면역글로불린 각각의 변형된 버전은 본 개시내용을 고려하여 당업자에 의해 쉽게 인식될 수 있으며, 따라서 본 개시의 범위 내에 포함된다.

[0048] 경쇄는 카파 또는 람다(κ 또는 λ)로 분류된다. 각각의 중쇄 부류는 카파 또는 람다 경쇄와 결합될 수 있다. 일반적으로, 상기 경쇄 및 중쇄는 서로 공유결합으로 결합되어 있고, 두 중쇄의 "테일(tail)" 부분은 면역글로불린이 예를 들어 하이브리도마, B 세포 또는 유전적으로 조작된 숙주세포에 의해 발현될 때 디설피드 공유 연결에 의해 또는 비-공유 연결에 의해 서로 결합되어 있다. 중쇄에서, 아미노산 서열은 Y 배열 형태의 갈라진 끝에 있는 N-말단으로부터, 각 쇠의 하단에 있는 C-말단까지 이어진다. 특정 항체, 예를 들어 IgG 항체의 기본 구조는 디설피드 결합에 의해 공유적으로 연결되어 있는 2개의 중쇄 서브유닛과 2개의 경쇄 서브유닛을 포함하고,

본원에서 "H2L2" 구조, 또는 "결합 단위"로도 지칭되는 "Y" 구조를 형성한다.

- [0049] 용어 "결합 단위"는 표준 "H2L2" 번역글로불린 구조, 즉 2개의 중쇄 또는 이의 단편 및 2개의 경쇄 또는 이의 단편에 상응하는 결합 분자, 예를 들어 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 부분을 지칭하는 것으로 본원에서 사용된다. 특정 측면에서, 예를 들어 상기 결합 분자가 이가의 IgG 항체 또는 이의 항원-결합 단편인 경우, 용어 "결합 분자" 및 "결합 단위"는 동일하다. 다른 측면에서, 예를 들어 상기 결합 분자가 IgA 이량체, IgM 오량체, 또는 IgM 육량체인 경우, 상기 결합 분자는 각각 2개, 5개, 또는 6개의 "결합 단위"를 포함한다. 결합 단위는 전장의 항체 중쇄 및 경쇄를 포함할 필요는 없지만, 본원에 정의된 바와 같이, 전형적으로 이가, 즉 2개의 "결합 도메인"을 포함할 것이다. 본 발명에서 제공된 소정의 결합 분자는 이합체이고 IgA 불변 영역 또는 이의 단편을 포함하는 2개의 이가 결합 단위를 포함한다. 본 발명에서 제공된 소정의 결합 분자는 오량체 또는 육량체이고 IgM 불변 영역 또는 다량체화를 허용하는 이의 필요 단편을 포함하는 5개 또는 6개의 이가 결합 단위를 포함한다. 2개 이상, 예를 들어 2, 5, 또는 6개의 결합 단위를 포함하는 결합 분자가 본원에서 "다량체"으로 지칭된다.
- [0050] 용어 "결합가", "이가", "다가" 및 문법상 동의어는, 주어진 결합 분자 또는 결합 단위에 있는 결합 도메인의 개수를 지칭한다. 따라서, 주어진 결합 분자, 예를 들어 IgM 항체 또는 이의 단편과 관련하여 용어 "이가", "사가", 및 "육가"는 각각 2개의 결합 도메인, 4개의 결합 도메인, 그리고 6개의 결합 도메인의 존재를 의미한다. 전형적인 IgM-유래 결합 분자에서, 각 결합 단위가 이가인 경우, 상기 결합 분자 자체는 10 또는 12 결합가를 가질 수 있다. 이가 또는 다가 결합 분자는 단일특이적, 즉 상기 결합 도메인의 모두가 동일할 수 있거나, 또는 예를 들어 2개 이상의 결합 도메인이 상이한 경우, 예를 들어 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 결합하거나 또는 완전히 다른 항원에 결합하는 경우에는 이중특이적 또는 다중특이적일 수 있다.
- [0051] 용어 "에피토프"는 항체에 특이적 결합할 수 있는 임의의 분자 결정기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 에피토프는 예를 들어, 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴, 또는 술폰닐와 같은 분자의 화학적 활성 표면 기를 포함할 수 있고, 특정 측면에서는 3차원 구조 특징 및/또는 특이적인 전하 특징을 가질 수 있다. 에피토프는 항체에 의해 결합이 되는 표적의 영역이다.
- [0052] 용어 "표적"은 가장 광범위한 의미로 결합 분자에 의해 결합될 수 있는 물질(substance)을 포함하는 것으로 사용된다. 표적은 예를 들어, 폴리펩티드, 핵산, 탄수화물, 지질, 또는 다른 분자일 수 있다. 또한, "표적"은 예를 들어, 결합 분자에 의해 결합될 수 있는 에피토프를 포함하는 세포, 기관, 또는 유기체일 수 있다.
- [0053] 상기 경쇄 및 중쇄 모두는 구조상 및 기능상 상동 영역으로 나누어진다. 용어 "불변" 및 "가변"은 기능적으로 사용된다. 이와 관련하여, 상기 가변 경(VL)쇄 및 가변 중(VH)쇄 부분 모두의 가변 도메인이 항원 인식 및 특이성을 결정하는 것으로 인식될 것이다. 반대로, 상기 경쇄(CL) 및 중쇄(예를 들어, CH1, CH2, CH3, 또는 CH4(존재하는 경우))의 불변 도메인은 분비, 경태반 이동성, Fc 수용체 결합, 보체 결합 등과 같은 생물학적 특징들을 부여한다. 관례적으로, 불변 영역 도메인의 넘버링은 항원 결합 부위 또는 항체의 아미노-말단으로부터 더 멀수록 증가한다. N-말단부는 가변 영역이고 C-말단부는 불변 영역이며; 상기 CH3(또는 IgM의 경우 CH4-tp) 및 CL 도메인은 실질적으로 각각 중쇄 및 경쇄의 카르복시-말단을 포함한다.
- [0054] "전장 IgM 항체 중쇄"는 N-말단에서 C-말단 방향으로 항체 중쇄 가변 도메인(VH), 항체 불변 중쇄 불변 도메인 1(CM1 또는 C_μ1), 항체 중쇄 불변 도메인 2(CM2 또는 C_μ2), 항체 중쇄 불변 도메인 3(CM3 또는 C_μ3) 및 테일피스(tailpiece)를 포함할 수 있는 항체 중쇄 불변 도메인 4(CM4 또는 C_μ4)를 포함하는 폴리펩티드이다.
- [0055] "전장 IgA 항체 중쇄"는 N-말단에서 C-말단 방향으로 항체 중쇄 가변 도메인(VH), 항체 불변 중쇄 불변 도메인 1(CA1 또는 C_α1), 항체 중쇄 불변 도메인 2(CA2 또는 C_α2), 및 테일피스(tailpiece)를 포함할 수 있는 항체 중쇄 불변 도메인 3(CA3 또는 C_α3)을 포함하는 폴리펩티드이다.
- [0056] 상기 언급한 바와 같이, 가변 영역은 결합 분자가 항원 상의 에피토프를 선택적으로 인식하고 특이적으로 결합하는 것을 허용한다. 즉, 결합 분자, 예를 들어 항체의 VL 도메인 및 VH 도메인, 또는 상보성 결정 영역(CDRs)의 서브세트가 결합되어 항원 결합 도메인을 형성한다. 보다 구체적으로, 항원 결합 도메인은 상기 VH 및 VL 쇠의 각각에 있는 3개의 CDR에 의해 정의될 수 있다. 특정 항체는 보다 큰 구조를 형성한다. 예를 들어, IgA는 분비 성분과 더 회합될 수 있는 디설피드 결합을 통해 공유적으로 연결된 2개의 H2L2 결합 단위 및 J 쇠를 포함하는 분자를 형성할 수 있으며, IgM은 디설피드 결합을 통해 공유적으로 연결된 5개 또는 6개의 H2L2 결합 단위 및 임의적으로 J 쇠를 포함하는 오량체 또는 육량체 분자를 형성할 수 있다.
- [0057] 항체 항원-결합 도메인에 존재하는 6개의 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항체가 수성 환경에서 그의 3차원

배열형태를 추정할 때 상기 결합 도메인을 형성하도록 특이적으로 배치된 짧은 비인접 서열이다. "골격" 영역으로 지칭되는, 상기 결합 도메인 내 아미노산의 나머지는 더 적은 분자간 가변성을 보인다. 상기 골격 영역은 β - β -시트 형태를 취하고, CDR은 상기 β - β -시트 구조를 연결하고 어떤 경우에는 β - β -시트 구조의 일부를 형성하는 루프를 형성한다. 따라서, 골격 영역은 쇠 간, 비공유 상호작용에 의해 CDR을 올바른 방향으로 배치시키는 것을 제공하는 스캐폴드를 형성하는 작용을 한다. 배치된 CDR에 의해 형성된 결합 도메인은 면역반응성 항원 상에서 에피토프에 상호보완적인 표면을 규정한다. 상기 상호보완적인 표면은 동족 에피토프에 대한 항체의 비공유 결합을 촉진한다. 상기 CDR과 골격 영역을 각각 구성하는 아미노산은 다양한 상이한 방식으로 정의되어 있기 때문에, 당업계의 숙련자에 의해 각각 임의의 주어진 중쇄 또는 경쇄 가변 영역에 대하여 쉽게 확인될 수 있다 ("Sequences of Proteins of Immunological Interest," Kabat, E., *et al.*, U.S. Department of Health and Human Services, (1983); 및 Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.*, 196:901-917 (1987) 참조, 그 전문이 본원에서 참조로서 포함되어 있다).

[0058] 당업계에서 한 용어에 대해 2개 이상의 정의가 사용되고/되거나 허용되는 경우, 상기 용어의 정의는 그 반대인 것으로 명시적으로 언급되지 않는다면 이러한 모든 의미를 포함하는 것으로 의도된다. 구체적인 예는 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 모두의 가변 영역 내에서 발견되는 비인접 항원 결합 부위를 설명하기 위한 "상보성 결정 영역"("CDR") 용어의 사용이다. 이러한 특정 영역은 예를 들어 문헌 Kabat *et al.*, U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of Proteins of Immunological Interest" (1983) 및 by Chothia *et al.*, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)에 의해 기술되어 있으며, 상기 문헌은 본원에 참조로서 포함되어 있다. 카바트(Kabat) 및 초티아(Chothia) 정의는 서로 비교될 때 아미노산의 중복 또는 서브세트를 포함한다. 그럼에도 불구하고, 달리 명기되지 않는 한, 항체 또는 이의 변이체의 CDR를 지칭하기 위해 어느 한 정의(또는 당업자에게 알려진 다른 정의)를 적용하는 것은 본원에서 정의되고 사용된 용어의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 상기 인용된 참조 각각에 의해 정의된 바와 같이, CDR을 포함하는 적절한 아미노산이 비교로서 하기 표 1에 기재되어 있다. 특정 CDR을 포함하는 정확한 아미노산 수는 CDR의 서열 및 크기에 따라 달라질 것이다. 당업자는 항체의 가변 영역 아미노산 서열을 고려하여 어떤 아미노산이 특정 CDR을 포함하는지 통상적으로 결정할 수 있다.

표 1 CDR 정의*

| | 카바트 | 초티아 |
|---------|--------|--------|
| VH CDR1 | 31-35 | 26-32 |
| VH CDR2 | 50-65 | 52-58 |
| VH CDR3 | 95-102 | 95-102 |
| VL CDR1 | 24-34 | 26-32 |
| VL CDR2 | 50-56 | 50-52 |
| VL CDR3 | 89-97 | 91-96 |

* 표 1에 있는 모든 CDR 정의의 넘버링은 카바트 등에 의해 제시된 넘버링 협약에 따른다 (하기 참조).

[0059] 항체 가변 도메인은 CDR을 포함하는 가변 영역 부분을 확인하기 위해 예를 들어 IMGT 정보 시스템 ((www://imgt.cines.fr/) (IMGT®/V-Quest)을 이용하여 분석될 수 있다(예를 들어, Brochet *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 36:W503-508, 2008 참조).

[0061] 카바트 등은 또한 임의의 항체에 적용가능한 가변 도메인 서열에 대한 넘버링 시스템을 규정한다. 당업계의 숙련가는 그 자체 서열 범위를 넘는 어떠한 실험 자료에도 의존하지 않고, 임의의 가변 도메인 서열에 이 "카바트 넘버링" 시스템을 명료하게 지정할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은, "카바트 넘버링"은 Kabat *et al.*, U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequence of Proteins of Immunological Interest" (1983)에 기재된 넘버링 시스템을 지칭한다. 그러나, 카바트 넘버링 시스템의 사용이 분명하게 언급되지 않는 한, 본 발명에서는 연속 넘버링이 모든 아미노산 서열을 위해 사용된다.

[0062] 결합 분자, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체, 또는 유도체, 또는 이의 다량체 단편, 변이체, 또는 유도체는 폴리클로날, 모노클로날, 인간, 인간화된, 또는 키메라 항체, 단일 쇠 항체, 에피토프-결합 단편, 예를 들어, Fab, Fab' 및 F(ab')₂, Fd, Fvs, 단일 쇠 Fvs(scFv), 단일 쇠 항체, 디스피드-연결

Fvs(sdFv), VL 또는 VH 도메인 중 어느 하나를 포함하는 단편, Fab 발현 라이브러리에 의해 생성된 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. ScFv 분자는 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 5,892,019에 기재되어 있다.

[0063] "특이적으로 결합하다"라는 것은 일반적으로 결합 분자, 예를 들어 항체 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체가 이의 항원 결합 도메인을 통해 에피토프에 결합하고, 상기 결합은 상기 항원 결합 도메인과 에피토프 사이에 일부 상보성을 수반하는 것을 의미한다. 이러한 정의에 따르면, 결합 분자는 무작위의 관련없는 에피토프에 결합하는 것보다는 항원 결합 도메인을 통해 상기 에피토프에 보다 용이하게 결합할 때 에피토프에 "특이적으로 결합"한다고 말할 수 있다. 용어 "특이적으로"는 소정의 결합 분자가 특정 에피토프에 결합하도록 하는 상대적 친화도를 적격화하기 위해 본원에서 사용된다. 예를 들어, 결합 분자 "A"가 결합 분자 "B" 보다 주어진 에피토프에 대해 더 높은 특이성을 갖는 것으로 간주될 수 있거나, 또는 결합 분자 "A"가 관련 에피토프 "D"에 대해 가지는 것보다 더 높은 특이성으로 에피토프 "C"에 결합한다고 말할 수 있다.

[0064] 본원에 개시된 결합 분자, 예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체는 $5 \times 10^{-2} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-2} sec^{-1} , $5 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-3} sec^{-1} , $5 \times 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-4} sec^{-1} , $5 \times 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$, 또는 10^{-5} sec^{-1} $5 \times 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-6} sec^{-1} , $5 \times 10^{-7} \text{ sec}^{-1}$ 또는 10^{-7} sec^{-1} 이하의 오프 레이트(off rate)(k(off))로 표적 항원에 결합한다고 말할 수 있다.

[0065] 결합 분자, 예를 들어, 본원에 개시된 항체 또는 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체는 $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, $5 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, $5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, 또는 $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ 또는 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ 이상의 온 레이트(on rate)(k(on))로 표적 항원에 결합한다고 말할 수 있다.

[0066] 결합 분자, 예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체는 기준 항체 또는 항원 결합 단편이 에피토프에 결합하는 것을 어느 정도 차단하는 정도로 상기 에피토프에 우선적으로 결합한다면, 주어진 에피토프에 대한 기준 항체 또는 항원 결합 단편의 결합을 경쟁적으로 억제시킨다고 말할 수 있다. 경쟁적 억제는 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 경쟁적 ELISA 분석법에 의해 결정될 수 있다. 결합 분자는 주어진 에피토프에 기준 항체 또는 항원 결합 단편이 결합하는 것을 적어도 90%, 적어도 80%, 적어도 70%, 적어도 60%, 또는 적어도 50% 경쟁적으로 억제한다고 말할 수 있다.

[0067] 본원에서 사용되는 바, 용어 "친화도"는 하나 이상의 결합 도메인, 예를 들어 면역글로불린 분자와 개별 에피토프의 결합 강도의 척도를 지칭한다. 예를 들어, Harlow *et al.*, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 제2판, 1988) 27-28 페이지를 참조한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "결합도(avidity)"는 결합 도메인 집단과 항원 간 복합체의 전반적인 안정성을 지칭한다. 예를 들어, Harlow의 29-34 페이지를 참조한다. 결합도는 특이적 에피토프를 갖는 집단 내 개별 결합 도메인의 친화도, 및 또한 항원 및 면역글로불린의 결합가 모두와 관련되어 있다. 예를 들어, 이가 모노클로날 항체 및 폴리머와 같이 고도로 반복되는 에피토프 구조를 갖는 항원 간의 상호작용이 높은 결합도의 하나가 될 수 있다. 세포 표면에 높은 밀도로 존재하는 수용체를 갖는 이가 모노클로날 항체 간의 상호작용이 또한 결합도가 높을 것이다.

[0068] 본원에 개시된 바와 같은, 결합 분자 또는 이의 항원-결합 분자, 변이체 또는 유도체는 또한 이들의 교차 반응성과 관련하여 기재되거나 또는 구체화될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "교차 반응성"은 한 항원에 특이적인 결합 분자, 예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체가 제 2 항원과 반응하는 능력; 2개의 상이한 항원 물질간 관련성의 척도를 지칭한다. 따라서, 만일 결합 분자가 그의 형성을 유도하는 것 이외의 다른 에피토프에 결합한다면 교차 반응성이다. 교차 반응성 에피토프는 일반적으로 유도 에피토프와 같은 동일한 상보적 구조적 특징 중 다수를 함유하고, 어떤 경우 실질적으로 원래 것보다 더 잘 맞을 수 있다.

[0069] 결합 분자, 예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체는 또한 항원에 대한 이들의 결합 친화도와 관련하여 기재되거나 또는 구체화될 수 있다. 예를 들어, 결합 분자는 $5 \times 10^{-2} \text{ M}$, 10^{-2} M , $5 \times 10^{-3} \text{ M}$, 10^{-3} M , $5 \times 10^{-4} \text{ M}$, 10^{-4} M , $5 \times 10^{-5} \text{ M}$, 10^{-5} M , $5 \times 10^{-6} \text{ M}$, 10^{-6} M , $5 \times 10^{-7} \text{ M}$, 10^{-7} M , $5 \times 10^{-8} \text{ M}$, 10^{-8} M , $5 \times 10^{-9} \text{ M}$, 10^{-9} M , $5 \times 10^{-10} \text{ M}$, 10^{-10} M , $5 \times 10^{-11} \text{ M}$, 10^{-11} M , $5 \times 10^{-12} \text{ M}$, 10^{-12} M , $5 \times 10^{-13} \text{ M}$, 10^{-13} M , $5 \times 10^{-14} \text{ M}$, 10^{-14} M , $5 \times 10^{-15} \text{ M}$, 또는 10^{-15} M 이하의 해리상수 또는 K_D 로 항원에 결합될 수 있다.

[0070] 단일쇄 항체 또는 다른 결합 도메인을 포함하는 항체 단편은 단독으로 또는 하기 중 하나 이상과 조합하여 존

재할 수 있다: 힌지(hinge) 영역, CH1, CH2, CH3, 또는 CH4-tp 도메인, J 쇠, 또는 분비 성분. 또한, 힌지 영역, CH1, CH2, CH3, 또는 CH4 도메인, J 쇠, 또는 분비 성분 중 하나 이상과 가변 영역(들)의 임의의 조합을 포함하여 예를 들어 다량체화를 허용할 수 있는 항원-결합 단편이 또한 포함된다. 결합 분자, 예를 들어, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 조류 및 포유동물을 포함하는 임의의 동물 기원 유래일 수 있다. 상기 항체는 인간, 쥐과, 당나귀, 토끼, 염소, 기니피그, 낙타, 라마, 말, 또는 닭 항체일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 가변 영역은 콘드릭토이드(condrichthoid)(예를 들어, 상어) 기원일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은, "인간" 항체는, 하기에 기재된 바와 같이 그리고 예를 들어 Kucherlapati *et al.*의 미국 특허 제 5,939,598호에서와 같이, 인간 면역글로불린의 아미노산 서열을 갖는 항체를 포함하고 인간 면역글로불린 라이브리 또는 하나 이상의 인간 면역글로불린에 대한 트랜스제닉 동물로부터 분리된 항체를 포함하며, 몇몇 경우에는 내인성 면역글로불린을 발현할 수 있고 어떤 경우에는 그렇지 않을 수 있다.

[0071] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "서브유닛(subunit)"은 결합 분자, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 생산하도록 다른 동일한 또는 이종의 폴리펩티드 쇠와 결합하는 단일 폴리펩티드 쇠를 지칭한다.

[0072] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "중쇄 서브유닛"은 면역글로불린 중쇄, 결합 분자로부터 유래된 아미노산 서열을 포함하고, 예를 들어 중쇄 서브유닛을 포함하는 항체는 VH 도메인, CH1 도메인, 힌지(예를 들어, 상부, 중간, 및/또는 하부 힌지 영역) 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인, CH4-tp 도메인, 또는 이의 변이체 또는 단편 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 예를 들어, 결합 분자, 예를 들어 항체 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체는 VH 도메인 이외에, CH1 도메인; CH1 도메인, 힌지, 및 CH2 도메인; CH1 도메인 및 CH3 도메인; CH1 도메인, 힌지, 및 CH3 도메인; 또는 CH1 도메인, 힌지 도메인, CH2 도메인, 및 CH3 도메인을 제한없이 포함할 수 있다. 특정 측면에서, 결합 분자, 예를 들어 항체 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체는 VH 도메인 이외에, CH3 도메인 및 CH4-tp 도메인; 또는 CH3 도메인, CH4-tp 도메인, 및 J 쇠를 포함할 수 있다. 불변 영역 부분은, 몇몇 경우에, 동일한 아이소타입, 예를 들어 모든 C μ 불변 도메인으로부터 유래될 수 있거나, 또는 혼합물일 수 있어서, 예를 들어 불변 도메인 중 일부는 C μ 불변 도메인(예를 들어, C μ 4-tp 도메인)일 수 있는 한편 다른 불변 도메인은 또 다른 항체 아이소타입(예를 들어, C γ 2 및 C γ 3 불변 도메인)으로부터 유래될 수 있다. 추가로, 본 발명에서 사용하기 위한 결합 분자는 특정 불변 영역 부분, 예를 들어 CH2 도메인의 전부 또는 일부가 결합될 수 있다. 이러한 도메인들(예를 들어, 중쇄 서브유닛)은 원래 면역글로불린 분자로부터 아미노산 서열 측면에서 다양하도록 변형될 수 있음을 당업계의 숙련자가 이해할 수 있을 것이다.

[0073] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "경쇄 서브유닛"은 면역글로불린 경쇄로부터 유래된 아미노산 서열을 포함한다. 상기 경쇄 서브유닛은 적어도 VL을 포함하고, CL(예를 들어, C κ 또는 C λ) 도메인을 추가로 포함할 수 있다.

[0074] 결합 분자, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 변이체, 또는 유도체는 이들이 인식하거나 또는 특이적으로 결합하는 항원의 에피토프(들) 또는 부분(들)과 관련하여 기술되거나 구체화될 수 있다. 항체의 항원 결합 도메인과 특이적으로 상호작용하는 표적 항원의 부분은 "에피토프" 또는 "항원 결정기"이다. 표적 항원은 단일 에피토프 또는 적어도 2개의 에피토프를 포함할 수 있고, 항원의 크기, 입체형태, 및 유형에 따라 임의의 수의 에피토프를 포함할 수 있다.

[0075] 상기 언급된 바와 같이, 다양한 면역글로불린 부류의 불변 영역의 구조 및 3차원 배열형태가 공지되어 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "VH 도메인"은 면역글로불린 중쇄의 아미노 말단 가변 도메인을 포함하고, 용어 "CH1 도메인"은 면역글로불린 중쇄의 첫번째(아미노 최말단 쪽) 불변 영역 도메인을 포함한다. 상기 CH1 도메인은 VH 도메인에 인접해 있고, 전형적인 IgG 중쇄 분자의 힌지 영역에 대해 아미노 말단 쪽에 있다.

[0076] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "CH2 도메인"은 통상적인 넘버링 방법을 사용하여, 예를 들어 IgG 항체의 대략 아미노산 244부터 아미노산 360까지(아미노산 244 내지 360, 카바트 넘버링 시스템; 및 아미노산 231-340, EU 넘버링 시스템; Kabat EA *et al.*, *op. cit.* 참조) 연장되어 있는 중쇄 분자 부분을 포함한다. 상기 CH3 도메인은 IgG 분자의 CH2 도메인으로부터 C-말단까지 연장되고, 대략 108개의 아미노산을 포함한다. 특정 면역글로불린 부류, 예를 들어 IgM은 CH4-tp 영역을 추가로 포함한다.

[0077] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "힌지 영역"은 IgG, IgA, 및 IgD 중쇄에서 CH1 도메인을 CH2 도메인에 연결하는 중쇄 분자의 부분을 포함한다. 이 힌지 영역은 대략 25개의 아미노산을 포함하고 유연하여, 그에 의해 2개의 N-말단 항원 결합 영역이 독립적으로 움직일 수 있게 한다.

[0078] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "디설피드 결합"은 2개의 황 원자 사이에 형성된 공유 결합을 포함한다. 상

기 아미노산 시스테인은 디설피드 결합 및 제 2 티올 기와 브릿지를 형성할 수 있는 티올 기를 포함한다.

- [0079] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "키메라 항체"는, 상기 면역반응성 영역 또는 부위가 제 1 종으로부터 얻어 지거나 유래되고, 상기 불변 영역(온전하거나, 일부이거나 또는 변형될 수 있는)은 제 2 종으로부터 얻어진 항체를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 표적 결합 영역 또는 부위는 비인간 근원(예를 들어, 쥐 또는 영장류)일 것이고, 불변 영역은 인간이다.
- [0080] 용어 "다중특이적 항체" 또는 "이중특이적 항체"는 단일 항체 분자 내에 2개 이상의 상이한 에피토프에 대한 결합 도메인을 갖는 항체를 지칭한다. 기본 항체 구조 이외에 다른 결합 분자가 2개의 결합 특이성을 갖도록 구성될 수 있다. 이중특이적 또는 다중특이적 항체에 의한 에피토프 결합은 동시적 또는 순차적일 수 있다. 트리오마(Triomas) 및 하이브리드 하이브리도마(hybrid hybridomas)는 이중특이적 항체를 분비할 수 있는 세포주의 두 가지 예이다. 이중특이적 항체는 또한 재조합 수단에 의해서도 작제될 수 있다(문헌 **Ströhlein** and Heiss, *Future Oncol.* 6:1387-94 (2010); Mabry and Snavey, *IDrugs.* 13:543-9 (2010)). 이중특이적 항체는 또한 이중체일 수 있다.
- [0081] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "조작된 항체"는 중쇄 또는 경쇄 중 어느 하나 또는 둘 모두에서의 가변 도메인이 CDR 또는 골격 영역 중 어느 하나에 있는 1개 이상의 아미노산으로 적어도 부분적으로 대체되어 변경된 항체를 지칭한다. 특정 측면에서, 알려진 특이성을 갖는 항체로부터의 전체 CDR은 이중 항체의 골격 영역 내로 그래프트될 수 있다. 비록 대체가능한 CDR이 골격 영역이 유래된 항체와 동일한 부류 또는 심지어 하위부류의 항체로부터 유래될 수 있지만, CDR은 또한 상이한 부류의 항체, 예를 들어 상이한 종들로부터의 항체로부터 유래될 수 있다. 알려진 특이성을 갖는 비인간 항체로부터의 하나 이상의 "공여자" CDR이 인간 중쇄 또는 경쇄 골격 영역 내로 그래프트된 조작된 항체는 본원에서 "인간화 항체"로 지칭된다. 특정 측면에서, CDR의 모두가 공여자 가변 영역으로부터의 완전한 CDR로 대체되는 것은 아니며, 상기 공여자의 항원 결합 능력은 수용자 가변 도메인으로 여전히 전달될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,585,089호, 제5,693,761호, 제5,693,762호 및 제6,180,370호에 기재된 설명을 고려해 볼 때, 통상적인 실험을 수행하는 것에 의해 또는 시행착오의 검사에 의해 기능적으로 조작된 또는 인간화된 항체를 얻는 것은 당업자의 권한능력 내에서 충분할 것이다.
- [0082] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "조작된"은 합성 수단에 의한(예를 들어, 재조합 기술, 시험관내 펩티드 합성에 의한, 펩티드의 효소적 또는 화학적 커플링에 의한 또는 이러한 기술들의 몇몇 조합에 의한) 핵산 또는 폴리펩티드 분자의 조작을 포함한다.
- [0083] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "연결된", "융합된" 또는 "융합" 또는 다른 문법상 동의어는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 이러한 용어는 화학적 결합 또는 재조합 수단을 포함하는 어떤 방법에 의해 2개를 초과하는 성분들을 함께 연결하는 것을 지칭한다. "프레임내 융합"은 원래 전사 리딩 프레임(ORF)의 전사 리딩 프레임(ORFs)을 유지하는 방식으로, 2개 이상의 폴리뉴클레오티드 오픈 리딩 프레임(ORFs)이 연결하여 연속적인 더욱 긴 ORF를 형성하는 것을 지칭한다. 따라서, 재조합 융합 단백질은 원래 ORF(부분들이 정상적으로 자연상에서는 그렇게 연결되어 있지 않은)에 의해 암호화 된 폴리펩티드에 상응하는 2개 이상의 부분을 함유하는 단일 단백질이다. 따라서, 상기 리딩 프레임이 융합된 부분 전체에 걸쳐 연속적으로 제조되지는 하지만, 상기 부분은, 예를 들어 프레임내 링커 서열에 의해 물리적으로 또는 공간적으로 나누어질 수 있다. 예를 들어, 면역글로불린 가변 영역의 CDR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 프레임내에서 융합될 수 있지만, 상기 "융합된" CDR이 연속적인 폴리뉴클레오티드의 일부로서 함께 번역되는 한, 적어도 1개의 면역글로불린 골격 영역 또는 추가적인 CDR 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 나누어질 수 있다.
- [0084] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "가교 연결된"은 2개 이상의 분자가 제 3의 분자에 의해 함께 연결된 것을 지칭한다. 예를 들어, 동일한 항원에 특이적으로 결합하는 2개의 결합 도메인을 갖는 이가 항체가, 예를 들어 그가 세포 상에서 발현되는 것과 같이, 상기 항원 2개의 복제물을 "가교 연결"할 수 있다. DR5를 포함하는 많은 TNF 수퍼패밀리 수용체는 활성을 위해 세포 표면 상의 3개 이상의 수용체 가교 연결을 요구한다. 예를 들어, DR5 단백질의 가교 연결은, 적어도 3개의 DR5 단량체가 1개 이상의 결합 분자에 의해 함께 동시에 결합되도록 세포 표면 상에서 발현된 DR5와, 본원에 개시된 바와 같은 결합 분자를 접촉시켜, 이에 의해 수용체를 활성화하는 것을 의미한다.
- [0085] 폴리펩티드와 관련하여, "선형 서열" 또는 "서열"은 상기 서열 내에서 서로 이웃해 있는 아미노산이 상기 폴리펩티드의 일차 구조에서 이웃하고 있는, 아미노 말단에서 카복시 말단 방향으로 폴리펩티드 내 아미노산 배열이다. 폴리펩티드의 또 다른 부분에 대하여 "아미노-말단" 또는 "N-말단"인 폴리펩티드 부분은 순차적인 폴리펩

티드 쇠 내에서 보다 앞에 있는 부분이다. 유사하게, 폴리펩티드의 또 다른 부분에 대하여 "카르복시-말단" 또는 "C-말단"인 폴리펩티드의 부분은 순차적인 폴리펩티드 쇠 내에서 보다 뒤에 있는 부분이다. 예를 들어, 전형적인 항체에서, 상기 가변 도메인은 불변 영역에 대하여 "N-말단" 이고, 상기 불변 영역은 가변 도메인에 대하여 "C-말단" 이다.

- [0086] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "발현"은 유전자가 생화학적 예를 들어, 폴리펩티드를 생산하는 과정을 지칭한다. 상기 과정은, 제한 없이, 유전자 녹다운 뿐만 아니라 일시적 발현 및 안정적 발현 모두를 포함하는 세포 내에서 유전자의 기능적 존재의 임의의 표출을 포함한다. 제한 없이, 상기 유전자의 RNA, 예를 들어 메신저 RNA(mRNA)로의 전사, 및 상기 mRNA의 폴리펩티드(들)로의 번역을 포함한다. 만일 최종 원하는 산물이 생화학적 물질인 경우, 발현은 상기 생화학적 물질과 임의의 전구체를 포함한다. 유전자의 발현은 "유전자 산물"을 생산한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 유전자 산물은, 예를 들어 유전자의 전사에 의해 생산된 메신저 RNA와 같은 핵산, 또는 전사체로부터 번역된 폴리펩티드 모두일 수 있다. 본원에 기술된 유전자 산물은 추가로, 예를 들어 폴리아데닐화와 같은 전사 후 변형으로 변형된 핵산, 또는 예를 들어 메틸화, 글리코실화, 지질의 추가, 다른 단백질 서브유닛과의 회합, 단백질 분해 절단 등과 같은 번역 후 변형으로 변형된 폴리펩티드를 포함한다.
- [0087] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "암" 및 "암성"은 세포 개체가 비조절된 세포 성장의 특징을 보이는 포유동물 내 물리적 상태를 지칭하거나 기술한다. 암은 예를 들어 고형 종양 또는 악성 종양, 또는 혈액 암 또는 악성 종양으로 분류될 수 있다. 모든 유형들은 폐전이와 같이 떨어진 부위로 이동할 수 있다. 고형 종양은, 예를 들어 육종, 암종, 흑색종, 또는 이의 전이로 분류될 수 있다.
- [0088] 용어 "증식 장애" 및 "증식성 질병"은 암과 같은 비정상적 세포 증식과 관련된 장애를 지칭한다. 본원에서 사용된 "종양" 및 "신생물(neoplasm)"은 양성(비암성) 또는 전암성 병변을 포함하는 악성(암성), 과도한 세포 성장 또는 증식으로 발생한 임의의 조직 종괴를 지칭한다.
- [0089] 본원에서 사용되는, 용어 "전이", "폐전이", "전이의", 및 다른 문법상 동의어는, 새로운 위치에서 유사한 암성 병변의 성장을 갖는, 최초 부위(예를 들어, 원발성 종양)로부터 다른 신체 영역으로 확산 또는 전이한 암 세포를 지칭한다. "전이의" 또는 "전이성" 세포는 이웃한 세포와의 접촉점착을 상실하고 혈류 또는 림프를 통해 질병의 원발성 부위로부터 이동하여 인접한 자체 구조를 침범하는 것이다. 상기 용어는 또한 전이 과정을 지칭하며, 상기 전이 과정은 원발성 종양으로부터 암 세포의 탈리, 종양 세포의 혈행으로의 침입, 이들의 생존 및 원위 부위로의 이동, 혈행으로부터 새로운 부위로의 부착 및 혈관의 유출, 및 원위 부위에서의 미세낭화, 및 원위 부위에서의 종양 성장 및 발달을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0090] 이러한 고형 종양의 예는 예를 들어 편평상피암, 선암, 기저세포암, 신세포암, 유방의 도관암, 연부 조직암, 골육종, 흑색종, 소세포암, 비소세포암(NSCLC), 폐선암, 복막종, 간세포암, 위장암, 위암, 췌장암, 신경내분비암, 교아세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 뇌종양, 간종양, 유방암, 대장암, 직장암, 자궁내막암 또는 자궁암, 식도암, 침샘암, 신장암, 전립선암, 외음암, 갑상선암, 두경부암, 이의 임의의 폐전이, 또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다.
- [0091] 혈액암 또는 혈액 악성종양의 예는 백혈병, 림프종, 골수종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 모양 세포성 백혈병, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 이의 임의의 폐전이, 또는 이의 임의의 조합을 제한없이 포함한다.
- [0092] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공되는 방법을 통해 치료할 수 있는 암은 육종, 유방암종, 난소암, 자궁경부암, 두경부암, NSCLC, 식도암, 위암, 신장암, 간암, 방광암, 직장암, 및 췌장암을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0093] 용어 "치료학적 유효량"은 대상체, 예를 들면 인간의 질병 또는 장애를 "치료" 또는 어떤 경우에는, "예방"하기에 효과적인 항체, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 작은 유기 분자, 또는 다른 약물의 양을 지칭한다. 암의 경우, 약물의 치료학적 유효량은 암 세포의 수를 감소시키거나; 암 세포 분열을 지연 또는 정지시키거나, 종양 크기 증가를 감소 또는 지연시키거나; 말초 기관으로의 암 세포 침투, 예를 들어 연 조직 및 연골로의 암 확산을 저해, 예를 들어 억제, 지연, 예방, 정지, 연기, 또는 역전시키거나; 종양 전이를 저해, 예를 들어 억제, 지연, 예방, 수축, 정지, 연기, 또는 역전시키거나; 종양 성장을 저해, 예를 들어 억제, 지연, 예방, 정지, 연기, 또는 역전시키거나; 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시키고, 병적 상태 및 사망률을 감소시키거나; 삶의 질을 향상시키거나; 또는 이러한 효과들의 조합일 수 있다. 상기 약물이 기존 암 세포의 성장을 예방하고/또는 죽이는 범위에서 세포분열억제 및/또는 세포독성으로서 지칭될 수 있다.
- [0094] "치료하는" 또는 "치료" 또는 "치료하기 위해" 또는 "완화하는" 또는 "완화하기 위해"와 같은 용어는, 1) 병리

학적 진단을 받은 질환 또는 장애의 진행을 치료하고, 늦추고, 증상을 줄이고, 바꾸고/또는 중단시키는 치료학적 조치 및 2) 표적 병리학적 질환 또는 장애의 발달을 예방하고/또는 늦추는 예방 또는 방지 조치 모두를 지칭한다. 따라서, 치료를 필요로 하는 대상체들은 이미 장애를 갖는 대상체; 장애를 갖기 쉬운 대상체; 및 장애를 예방하고자 하는 대상체를 포함한다. 만일 환자가 하기에 기재된 하나 이상을 보이면, 대상체는 본 발명의 방법에 따라 성공적으로 "치료된" 것이다: 암 세포 수의 감소 및 완전한 부재; 종양 크기의 감소; 또는 종양 성장의 지연 또는 역전, 예를 들어 암의 연 조직 및 뼈로의 확산을 포함하는 폐전이, 예를 들어 말초기관으로 암 세포 침입의 저해, 예를 들어 억제, 예방, 지연, 수축, 연기, 또는 역전; 종양 폐전이의 저해, 예를 들어 억제, 지연, 예방, 수축, 역전, 연기, 또는 부재; 종양 성장의 저해, 예를 들어 억제, 지연, 예방, 수축, 역전, 연기, 또는 부재; 구체적인 암과 관련된 하나 이상의 증상의 완화; 감소된 병적 상태 및 사망률; 삶의 질의 향상; 또는 이러한 효과들의 조합. 유익하고 또는 원하는 임상 결과는, 이에 제한되지는 않지만, 증상의 완화, 질환 범위의 축소, 질환의 안정된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 감소, 질환 상태의 향상 또는 일시적 완화, 및 감지할 수 있거나 또는 감지할 수 없는 차도(부분적 또는 완전한)를 포함한다. "치료"는 또한, 만일 치료를 받지 않을 때 예상되는 수명과 비교하여 수명이 연장되는 것을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상체는 질병 또는 장애를 이미 갖고 있는 대상체, 뿐만 아니라 상기 질병 또는 장애를 갖기 쉬운 대상체 또는 상기 질병 또는 장애를 예방하려는 대상체를 포함한다.

[0095] "대상체" 또는 "개체" 또는 "동물" 또는 "환자" 또는 "포유동물"은, 진단, 예후, 또는 치료를 원하는 임의의 대상체, 특히 포유동물 대상체를 의미한다. 포유동물 대상체는 인간, 가축, 농장 동물, 및 동물원, 스포츠용, 또는 애완용 동물, 예를 들어 개, 고양이, 기니피그, 토끼, 쥐, 생쥐, 말, 돼지, 소, 곰 등을 포함한다.

[0096] 본원에서 사용되는 바와 같은, "치료가 도움이 될 대상체" 및 "치료를 필요로 하는 동물"과 같은 구절은, 1개 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 항체와 같은 결합 분자의 투여가 도움이 되는 포유동물 피험체와 같은 대상체를 포함한다. 상기 결합 분자, 예를 들어 항체는, 예를 들어 진단 과정을 위해/또는 질환의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있다.

[0097] IgM 결합 분자

[0098] IgM은 항원에 의한 자극에 반응하여 B 세포에 의해 생산되는 제 1 면역글로불린이고, 5일의 반감기로 혈청 중에 약 1.5mg/ml로 존재한다. IgM은 오량체 또는 육량체 분자이다. IgM 결합 단위는 2개의 경쇄와 2개의 중쇄를 포함한다. IgG가 3개의 중쇄 불변 도메인(CH1, CH2 및 CH3)을 함유하는 반면, IgM의 중(μ) 쇠는 추가적으로 C-말단 "테일피스"(tp)를 포함하는 제 4 불변 도메인(CH4)를 함유한다. 인간 IgM 불변 영역은 전형적으로 아미노산 서열 서열 번호 74를 포함한다. 인간 C μ 1 영역은 서열번호 74의 약 아미노산 5에서 약 아미노산 102 범위이고; 인간 C μ 2 영역은 서열번호 74의 약 아미노산 114에서 약 아미노산 205 범위이고; 인간 C μ 3 영역은 서열번호 74의 약 아미노산 224에서 약 아미노산 319이고; C μ 4의 영역은 서열번호 74의 약 아미노산 329에서 약 아미노산 430; 및 테일피스 범위는 서열번호 74의 약 아미노산 431에서 약 아미노산 453이다. 서열번호 74는 하기에 제시되어 있다:

[0099] GSASAPTLFPLVSCENSPTSSTSSVAVGCLAQDFLPDSITLSWKYKNSDISSTRGFPSVLRGGKYAATSQVLLPSKDVMTQGTDEHVCKVQHPNGNKEKNVPLPVI AELPPKVSFVPPRDGFFGNPRKSKL I CQATGFSRQIQVSWLREGKQVSGVTTDQVQAEAKESGPTTYKVTSTLT I KESDWLGQSMFTCRVDHRGLTFQQNASSMCPVDQDTAIRVFAIPPSFASIFLTKSTKLTCLVDTLTYDSVT I SWTRQNGEAVKTHTN I SESHPNATFSAVGEASICEDDWNNGERFTCTVHTDLPSPKQTISRPGKVALHRPDPVYLLPPAREQLNLRSATITCLVTGFSADVFVQWQMRGQPLSPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEWNTGETYTCVAHEALPNRVTERTVDKSTGKPTLYNVS LVMSTAGTCY

[0100] 5개의 IgM 결합 단위는 추가적인 작은 폴리펩티드 쇠(J 쇠)와 복합체를 형성하여 IgM 항체를 형성할 수 있다. 성숙한 인간 J 쇠는 아미노산 서열 서열번호 76을 포함한다. J 쇠 없이, IgM 결합 단위는 전형적으로 육량체로 모아진다. 이론에 의해 제한되지 않지만, IgM 결합 단위의 오량체 또는 육량체 결합 분자로의 결집은 C μ 3 및 C μ 4 도메인을 포함하는 것으로 생각된다. 따라서, 본 발명에서 제공되는 오량체 또는 육량체 결합 분자는 전형적으로 적어도 C μ 3 및 C μ 4 도메인을 포함하는 IgM 불변 영역을 포함한다. 서열번호 76은 하기에 제시되어 있다:

[0101] QEDERIVLVNCKCARITSR I RSEDPNEDIVERNIR I I VPLNNRENI SDPTSPLRTRFVYHLSDLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDEDSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYGGETKMVETALTPDACYPD

[0102] IgM 중쇄 불변 영역은 추가적으로 C μ 2 도메인 또는 이의 단편, C μ 1 도메인 또는 이의 단편, 및/또는 다른 IgM 중쇄 도메인을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 바와 같은 결합 분자는 완전한 IgM 중(μ)

쇄 불변 도메인, 예를 들어 서열번호 74, 또는 변이체, 유도체, 또는 이의 유사체를 포함할 수 있다.

- [0103] 오량체 또는 육량체 항-DR5 결합 분자
- [0104] 본 발명은 오량체 또는 육량체 결합 분자, DR5에 특이적으로 결합할 수 있는, 즉 본원에 정의된 5개 또는 6개의 "결합 단위"를 갖는 결합 분자를 제공한다. 본원에서 제공되는 결합 분자는 단일 결합 단위로 구성된 결합 분자, 예를 들어 이가 IgG 항체와 비교하여 향상된 결합 특성 또는 생물학적 활성을 소유할 수 있다. 예를 들어, 오량체 또는 육량체 결합 분자는 세포, 예를 들어 종양 세포 표면의 3개 이상의 DR5 분자를 보다 효과적으로 가교 결합시킬 수 있어, 이에 의해 세포의 아포토시스를 용이하게 한다.
- [0105] 본원에서 제공되는 결합 분자는 마찬가지로 합성 또는 키메라 구조로 구성된 다가 결합 분자와 비교하여 독특한 특징을 소유할 수 있다. 예를 들어, 인간 IgM 불변 영역의 사용은, 키메라 불변 영역 또는 합성 구조를 함유하는 결합 분자에 비하여 감소된 면역원성을 제공할 수 있고, 이에 따라 증가된 안전성을 제공할 수 있다. 또한, IgM-기반 결합 분자는 지속적으로 육량체 또는 오량체 올리고머를 형성할 수 있어서, 보다 균질한 발현 산물을 얻을 수 있다. 우수한 보체 고정 또한 IgM-기반 결합 분자의 유익한 반응기 기능이 될 수 있다.
- [0106] 특정 측면에서, 본 발명은 5개 또는 6개의 이가 결합 단위를 포함하는 오량체 또는 육량체 결합 분자를 제공하며, 여기서 각 결합 단위는 2개의 IgM 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편을 포함한다. 특정 측면에서, 상기 2개의 IgM 중쇄 불변 영역은 인간 중쇄 불변 영역이다.
- [0107] 본원에서 제공된 결합 분자가 오량체인 경우, 상기 결합 분자는 추가로 J 쇠, 또는 이의 단편, 또는 이의 변이체를 포함할 수 있다.
- [0108] 상기 불변 영역이 결합 분자 내에 원하는 기능을 제공할 수 있다면, 예를 들어 제 2 IgM 불변 영역과 회합하여 결합 도메인을 형성하거나, 또는 다른 결합 단위와 회합하여 육량체 또는 오량체를 형성할 수 있다면, IgM 중쇄 불변 영역은 C μ 1 도메인, C μ 2 도메인, C μ 3 도메인, 및/또는 C μ 4 도메인 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 특정 측면에서, 각각의 결합 단위 내에 있는 2개의 IgM 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편 각각은 C μ 3 도메인 또는 이의 단편, C μ 4 도메인 또는 이의 단편, 테일피스(TP) 또는 이의 단편, 또는 C μ 3 도메인 C μ 도메인, 및 TP 또는 이의 단편의 임의의 조합을 포함한다. 특정 측면에서, 각각의 결합 단위 내에 있는 2개의 IgM 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편 각각은 C μ 2 도메인 또는 이의 단편, C μ 1 도메인 또는 이의 단편, 또는 C μ 1 도메인 또는 이의 단편과 C μ 2 도메인 또는 이의 단편을 추가로 포함한다.
- [0109] 특정 측면에서, 주어진 결합 단위 내 각각의 상기 2개의 IgM 중쇄 불변 영역은 항원-결합 도메인, 예를 들어 항체의 Fv 부분, 예를 들어 인간 또는 쥐과 항체의 VH 및 VL과 회합되며, 여기서 상기 VL은 경쇄 불변 영역과 회합될 수 있다. 본원에서 제공된 바와 같은 결합 분자에서, 상기 결합 분자의 적어도 3개 항원-결합 도메인은 DR5 결합 도메인, 즉 예를 들어 인간 DR5와 같은 DR5에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 도메인이다.
- [0110] IgA 결합 분자
- [0111] IgA는 점막 면역에서 중요한 역할을 하며, 생산된 총 면역글로불린 중 약 15%를 포함한다. IgA는 단량체 또는 이량체 분자이다. IgA 결합 단위는 2개의 경쇄와 2개의 중쇄를 포함한다. IgA는 3개의 중쇄 불변 도메인(C α 1, C α 2 및 C α 3)을 포함하고, C-말단 "테일피스"를 포함한다. 인간 IgA는 2개의 서브타입, IgA1 및 IgA2를 갖는다. 상기 인간 IgA1 불변 영역은 전형적으로 아미노산 서열 서열번호 78을 포함한다. 상기 인간 C α 1 영역은 서열번호 78의 약 아미노산 6부터 약 아미노산 98까지 범위이고; 상기 인간 C α 2 영역은 서열번호 78의 약 아미노산 125부터 약 아미노산 220까지 범위이고; 상기 인간 C α 3 영역은 서열번호 78의 약 아미노산 228부터 약 아미노산 330까지 범위이며, 상기 테일피스는 서열번호 78의 약 아미노산 331부터 약 아미노산 352까지 범위이다. 상기 인간 IgA2 불변 영역은 전형적으로 아미노산 서열 서열번호 79를 포함한다. 상기 인간 C α 1 영역은 서열번호 79의 약 아미노산 6부터 약 아미노산 98까지 범위이고; 상기 인간 C α 2 영역은 서열번호 79의 약 아미노산 112부터 약 아미노산 207까지 범위이고, 상기 C α 3 영역은 서열번호 79의 약 아미노산 215부터 약 아미노산 317까지 범위이며, 상기 테일피스는 서열번호 79의 약 아미노산 318부터 약 아미노산 340까지 범위이다. 서열번호 78 및 79는 하기 제시되어 있다:
- [0112] 서열번호: 78:
- [0113] ASPTSPKVFPLSLCSTQPDGNNVIACLVQGFPPQEPLSVTWSESGQGV TARNFPPSQDASGDLYTTSSQLTLPATQCLAGKSVTCHKHYTNPSQDVTVPCPVPSTPPTPSPSTPPTPSPSCCHPRLSLHRPALEDLLGSEANLTCTLTGLRDASGVTFWTWPSSGKSAVQGPPEPDLGCGYSVSSVLPGCAEPWNHGKTFCTAAYPESKTPLTATLSKSGNTFRPEVHLLPPPSEELALNELVTLTCLARGFSPKDVLRWLQGSQELPREKYL TWASRQEPSQGTTFFAVTSILRVAEDWK

KGDTFSCMVGHEALPLAFTQKTI DRLAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY

- [0114] 서열번호: 79:
- [0115] ASPTSPKVFPLSLDSTPQDGNVVACL VQGFPPQEPLSVTWSESGQNV TARNFPQS QDASGDLYTTSSQLTLPATQCPDGKSVTCHVKHYTNPSQDVTVP CPVPPPPCCHPRLSLHRPALEDLLGSEANLTCTLTGLRDASGATFTWTPSSGKSAVQGP PERDL CGCYSVSSVLPGCAQFPWNHGETFTCTAAHPELKTPLT ANITKSGNTFRPEVHLLPPPSEELALNELVTLTCLARGFSPKDVLVRWLQGSQELPREKYL T WASRQEPSQGTTF FAVT S I L R V A A E D W K K G D T F S C M V G H E A L P L A F T Q K T I D R M A G K P T H V N V S V V M A E V D G T C Y
- [0116] 2개의 IgA 결합 단위는 2개의 추가적인 폴리펩티드쇄, J쇄(서열번호 76) 및 분비 성분(전구체, 서열번호 80, 성숙형, 서열번호 81)과 복합체를 형성하여, 분비 IgA(sIgA) 항체를 형성할 수 있다. 이론에 의해 제한되려는 것은 아니지만, IgA 결합 단위의 이량체 sIgA 결합 분자로의 조립은 상기 Ca³ 및 테일피스 도메인을 수반하는 것으로 생각된다. 따라서, 본 발명에서 제공된 이량체 sIgA 결합 분자는 전형적으로 적어도 Ca³ 및 테일피스 도메인을 포함하는 IgA 불변 영역을 포함한다. 서열번호 80 및 서열번호 81은 하기 제시되어 있다:
- [0117] 서열번호: 80:
- [0118] MLLFVLTCLLAVFPAISTKSPIFGPEEVNSVEGNSV SITCYPPTS VNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEGYVSSKYAGRANLTNFPENGTFFVNVIAQLSQDDSGRYKCGGLGINSRGLSFDVSLEVSQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQKRKSLYKQIGLYPVLVIDSSGYVNPNTGRIRLDIQGTGQLLFSVVINQLRLSDAGQYL CQAGDSDSNKKNADLQVLKPEPELVYEDLRGVS TFH CALGPEVANVAKFLCRQSSGENCDVVNTLGKRAPAFEGRI LLNPQDKDGSFSVVI TGLRKEDAGRYLCGAHSDGQLQEGSPIQAWQLFVNEESTIPRSPTVVKGVAGGSVAVLCYPYNRKESKSIKYWCLWEGAQNGRCPLLVDSEGWVKAQYEGRLSLEEPGNGTFTVILNQLTSRDAGFYWCLTNGDTLWRTTVEIKIEGEPNLKVPGNVTAVLGETLKVPCHPCKFSSYEKYWCKWNTGCQALPSQDEGPKAFVNCDENSRLVSLTNLVTRADEGWYWCQKQGHFYGETAAVYVAVEERKAAGSRDVS LAKADAAPDEKVLDSGFREIENKAIQDPRLFAEEKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSRALVSTLVPLGLVLA VGAVAVGARARHRKNVDRVSI RSYRTDISMSDFENSREFGANDNMGASSITQETSLGGKKEFVATTESTTETKEPKKAKRSSKEEAEMAYKDFLLQSSTVAEEAQDGPQEA
- [0119] 서열번호: 81:
- [0120] KSPIFGPEEVNSVEGNSV SITCYPPTS VNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEGYVSSKYAGRANLTNFPENGTFFVNVIAQLSQDDSGRYKCGGLGINSRGLSFDVSLEVSQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQKRKSLYKQIGLYPVLVIDSSGYVNPNTGRIRLDIQGTGQLLFSVVINQLRLSDAGQYL CQAGDSDSNKKNADLQVLKPEPELVYEDLRGVS TFH CALGPEVANVAKFLCRQSSGENCDVVNTLGKRAPAFEGRI LLNPQDKDGSFSVVI TGLRKEDAGRYLCGAHSDGQLQEGSPIQAWQLFVNEESTIPRSPTVVKGVAGGSVAVLCYPYNRKESKSIKYWCLWEGAQNGRCPLLVDSEGWVKAQYEGRLSLEEPGNGTFTVILNQLTSRDAGFYWCLTNGDTLWRTTVEIKIEGEPNLKVPGNVTAVLGETLKVPCHPCKFSSYEKYWCKWNTGCQALPSQDEGPKAFVNCDENSRLVSLTNLVTRADEGWYWCQKQGHFYGETAAVYVAVEERKAAGSRDVS LAKADAAPDEKVLDSGFREIENKAIQDPR
- [0121] IgA 중쇄 불변 영역은 추가적으로 Ca² 도메인 또는 이의 단편, Ca¹ 도메인 또는 이의 단편, 및/또는 다른 IgA 중쇄 도메인을 포함할 수 있다. 특정 측면에서, 본원에서 제공되는 결합 분자는 완전한 IgA 중(α)쇄 불변 도메인(예를 들어, 서열번호 78 또는 서열번호 79), 또는 이의 변이체, 유도체, 이의 유사체를 포함할 수 있다.
- [0122] 이량체 DR5 결합 분자
- [0123] 본 개시내용은 이량체 결합 분자, 예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 2개의 IgA "결합 단위" 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체를 갖고 DR5에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 분자를 제공한다. 본원에서 제공되는 결합 분자는 단일 결합 단위, 예를 들어 이가 IgG 항체로 구성된 결합 분자와 비교하여 향상된 결합 특성 또는 생물학적 활성을 구비할 수 있다. 예를 들어, IgA 결합 분자는 세포, 예를 들어 종양 세포 표면 상의 3개 이상의 DR5 단량체를 보다 효과적으로 가교 결합시킬 수 있어서, 이에 의해 세포의 아포프토시스를 용이하게 할 수 있다. 또한, IgA 결합 분자는 점막 부위에 도달할 수 있어서, 본원에서 제공되는 결합 분자를 위한 보다 높은 조직 분포를 제공한다. IgA-기반 결합 분자의 사용은, 예를 들어 본원에서 제공되는 결합 분자를 위한 보다 높은 조직 분포를 허용할 수 있다. 점막 분포는 특정 암, 예를 들어 폐암, 위암, 난소암, 직장암, 또는 편평상피암에 유익할 수 있다. 유사하게, 본원에서 제공되는 이량체 결합 분자는 5개 또는 6개의 결합 단위, 예를 들어 이량체 또는 오량체 IgM 항체를 포함하는 결합 분자와 구별될 수 있는 결합 특성 또는 생물학적 활성을 구비할 수 있다. 예를 들어, 이량체 결합 분자는 보다 작을 것이며, 예를 들어 고품 종양에서 보다 우수한 조직 침투를 이룰 수 있을 것이다.
- [0124] 특정 측면에서, 본 개시내용은 이가 결합 단위를 포함하는 이량체 결합 분자를 제공하고, 여기서 각 결합 단위는 2개의 IgA 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편을 포함한다. 특정 측면에서, 상기 2개의 IgA 중쇄 불변 영역은 인간 중쇄 불변 영역이다.

- [0125] 본원에서 제공되는 바와 같은 이량체 IgA 결합 분자는 J 쇠, 또는 이의 단편, 또는 이의 변이체를 추가로 포함할 수 있다. 본원에서 제공되는 바와 같은 이량체 IgA 결합 분자는 분비 성분, 또는 이의 단편, 또는 이의 변이체를 추가로 포함할 수 있다.
- [0126] IgA 중쇄 불변 영역이 결합 분자 내에 원하는 기능을 제공, 예를 들어 경쇄 불변 영역과 회합하여 항원 결합 도메인의 형성을 가능하게 하거나, 또는 다른 IgA 결합 단위와 회합하여 이량체 분자를 형성할 수 있다면, 상기 불변 영역은 하나 이상의 Ca1 도메인, Ca2 도메인, 및/또는 Ca3 도메인을 포함할 수 있다. 특정 측면에서, 각각의 결합 단위 내에 있는 2개의 IgA 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편 각각은 Ca3 도메인 또는 이의 단편, 테일피스(TP) 또는 이의 단편, 또는 Ca3 도메인, TP, 또는 이의 단편의 임의의 조합을 포함한다. 특정 측면에서, 각각의 결합 단위 내에 있는 2개의 IgA 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편 각각은 Ca2 도메인 또는 이의 단편, Ca1 도메인 또는 이의 단편, 또는 Ca1 도메인 또는 이의 단편과 Ca2 도메인 또는 이의 단편을 추가로 포함한다.
- [0127] 특정 측면에서, 주어진 결합 단위 내 2개의 IgA 중쇄 불변 영역 각각은 항원 결합 도메인, 예를 들어 항체의 Fv 부분, 예를 들어 인간 또는 쥐과 항체의 VH 및 VL과 회합되며, 상기 VL은 경쇄 불변 영역과 회합될 수 있다. 본원에서 제공된 바와 같은 결합 분자에서, 상기 결합 분자의 적어도 3개 항원-결합 도메인은 DR5 결합 도메인, 즉 예를 들어 인간 DR5와 같은 DR5에 특이적으로 결합할 수 있는 결합 도메인이다.
- [0128] 변형된 J 쇠
- [0129] 특정 측면에서, 본원에서 제공되는 바와 같은 이량체 또는 오량체 결합 분자의 J 쇠는, IgM 또는 IgA 결합 분자가 이의 결합 표적(들)에 결합하고 결합하는 능력을 방해하지 않고, 예를 들어 이중 모이어티(moiety), 또는 2개 이상의 이중 모이어티의 도입에 의해 변형될 수 있다. PCT 공개 번호 WO 2015/153912, PCT 공개 번호 WO 2017/059387, 및 PCT 공개 번호 WO 2017/059380를 참조하고, 각각은 전문이 본원에 참조로서 포함되어 있다. 따라서, 본원 다른 곳에 기술된 바와 같은 다가특이성 이량체 또는 오량체 결합 분자를 포함하는 본원에 제공되는 바와 같은 이량체 또는 오량체 결합 분자는, J 쇠 또는 이의 단편으로 도입된 이중 모이어티를 포함하는 변형된 J 쇠 또는 이의 기능적 단편을 포함할 수 있다. 특정 측면에서, 이중 모이어티는 J 쇠에 프레임으로 융합되거나 또는 J 쇠에 화학적으로 결합된 펩티드 또는 폴리펩티드 서열일 수 있다. 특정 측면에서, 상기 이중 모이어티는 상기 J 쇠에 결합된 화학적 부분이 될 수 있다. J 쇠에 부착되어 있는 이중 모이어티는 결합 모이어티, 예를 들어 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어 단일 쇠 Fv(ScFv) 분자, 이량체 또는 오량체 결합 분자의 반감기를 증가시킬 수 있는 안정화 펩티드, 또는 중합체 또는 세포독소와 같은 화학적 모이어티를 제한없이 포함할 수 있다.
- [0130] 몇몇 실시양태에서, 변형된 J 쇠는 표적 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 폴리펩티드(작은 펩티드를 포함하는)를 제한없이 포함할 수 있는 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. 특정 측면에서, 변형된 J 쇠와 회합된 항원 결합 도메인은, 본원 다른 곳에 기술된 바와 같이, 항체 또는 이의 항원 결합 단편일 수 있다. 특정 측면에서, 상기 항원 결합 도메인은 예를 들어 낙타과 또는 콘드릭토이드(condricthoid) 항체로부터 유래된 scFv 결합 도메인 또는 단일 쇠 결합 도메인일 수 있다. 상기 항원 결합 도메인은 J 쇠 기능 또는 회합된 IgM 또는 IgA 항체 기능을 방해하지 않고 상기 항원 결합 도메인이 이의 결합 표적에 결합하는 것을 허용하는 임의의 위치에서 J 쇠로 도입될 수 있다. 삽입 위치는 C-말단에서 또는 그 근처에서, N-말단에서 또는 그 근처에서 또는 J 쇠의 3차원 구조에 기초하여 접근가능한 내부 위치에서를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 측면에서, 상기 항원 결합 도메인은 서열번호 76의 시스테인 잔기 92와 101 사이에서 서열번호 76의 인간 J 쇠로 도입될 수 있다. 추가적인 측면에서, 항원 결합 도메인은 글루코실화 부위에서 또는 그 근처에서 서열번호 76의 인간 J 쇠로 도입될 수 있다. 추가적인 측면에서, 상기 항원 결합 도메인은 C-말단으로부터 약 10개의 아미노산 잔기 내에 서열번호 76의 인간 J 쇠로 도입될 수 있다.
- [0131] DR5 결합 도메인
- [0132] 본원에서 제공된 바와 같은, DR5 결합 분자, 예를 들어 항-DR5 항체 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체는 각각 2개, 5개, 또는 6개 이가 결합 단위를 포함하는 이량체, 오량체, 또는 육량체일 수 있다. 상기 결합 단위는 전장, 또는 결합 기능을 유지하는 이의 변이체 또는 단편일 수 있다.
- [0133] 각 결합 단위는 2개의 IgA 또는 IgM 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편을 포함하고, 각각 항원-결합 도메인과 회합되어 있다. 상기 언급된 바와 같이, 항원 결합 도메인은 에피토프에 특이적으로 결합하기에 필요하고 충분한 결합 분자의 영역이다. 본원에 기술된 바와 같은 "결합 분자"는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개,

10개, 11개, 12개 이상의 "항원 결합 도메인"을 포함할 수 있다.

- [0134] 본원에서 제공된 바와 같은, 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자는 DR5에 특이적으로 및 작용적으로 결합하는 적어도 3개의 항원-결합 도메인을 포함할 수 있다. 상기 언급된 바와 같이 DR5는 활성화 되었을 때, 결합된 DR5 단백질을 발현하는 세포의 아포프토시스를 유도할 수 있다. 지금까지 이해되고 있는 바와 같이, 아포프토시스는 다중 수용체 단백질이 함께 결합되고 상기 수용체 분자의 가교 결합이 유발되어 신호가 세포막을 통해 DR5를 발현하는 세포의 세포질내로 전달될 때에 일어날 것이다.
- [0135] 본원에서 제공된 바와 같은, 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자는 세포의 표면에서 발현되는 적어도 3개의 DR5 단량체를 가교 연결시킬 수 있다. 본원에서 제공된 바와 같은 DR5 결합 분자의 이량체, 오량체, 또는 육량체 성질에 기인하여, 상기 분자는 세포 상에 무려 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 또는 12개 만큼의 DR5 단량체를 가교 연결시킬 수 있다. 상기 수용체 단백질은 이때 서로 공간적으로 근접되도록 이동되고, 이에 의해 이들의 가교 연결 및 활성화에 기여한다. 본원에서 제공된 바와 같은 이가 결합 단위 DR5 결합 분자의 5개 모두 또는 6개 모두가 수용체에 결합되어 각각 단일 세포 상에서 10개 또는 12개 DR5 단량체로 묶여질 때, 수용체의 가교 연결 및 활성화가 일어날 수 있다.
- [0136] 상기 결합 단위의 각각이 이가이기 때문에, 각각의 결합 분자는 10개(오량체 결합 분자의 경우) 또는 12개(육량체 결합 분자의 경우)의 DR5 단량체에 결합할 수 있다.
- [0137] 본원에서 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자의 결합에 의해 수용체의 활성화가 일어날 때, 세포는 또한 상기 기재된 바와 같은 아포프토시스를 거칠 수 있다.
- [0138] 특정 측면에서, 본원에 개시된 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자는 또한 DR5에 특이적으로 결합하고 작용하는 이가 IgG 항체 또는 이의 단편의 등가량 보다 높은 효능으로 DR5-발현 세포에서 DR-5 매개된 아포프토시스를 유도할 수 있다. 이론에 제한되려는 것은 아니나, 제공된 결합 분자가 이량체, 오량체, 또는 육량체이기 때문에 그리고 각 결합 단위가 이가이기 때문에, 상기 결합 분자는 예를 들어 등가 IgG 결합 단위와 같은 임의의 단일 결합 단위 단독보다 높은 효능으로 DR5에 대하여 이전에 특징규명된 수용체-매개된 기능을 유도할 수 있다. IgG 결합 단위는 2개의 결합 부위를 함유하는 이가이지만, 이전에 임상 연구가 밝혀낸 바와 같이, 단일 IgG 분자와 2개의 DR5 수용체의 결합은 가교 연결제와 같은 다른 성분의 추가없이는 비효과적일 수 있다.
- [0139] "효능" 또는 "개선된 결합 특징"은 주어진 분석법, 예를 들어 ELISA 또는 웨스턴 블롯-기반 카스파제 분석법, FACS 분석에 의해 관찰되는 아넥신-v 염색법, 또는 다른 분석법으로 주어진 생물학적 결과, 예를 들어 DR5 단량체의 20%, 50%, 또는 90%의 활성화를 달성하는 데 필요한 주어진 결합 분자의 최소량을 의미한다. 또는 생체내 종양 분석법에서 감소된 종양 성장 또는 증가된 생존률.
- [0140] 본원에서 제공된 바와 같이 결합 분자가 이량체, 오량체, 또는 육량체이기 때문에, 이는 각각 4개, 10개, 또는 12개의 항원 결합 도메인을 함유할 수 있다. 상기 항원-결합 도메인의 각각은 DR5에 특이적으로 결합하고 작용적일 수 있다. 추가로, 각 항원-결합 도메인은 DR5의 하나의 특정 에피토프에 특이적일 수 있다.
- [0141] 따라서, 단일 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자는: a) DR5 상의 단일 에피토프에 동시에 결합할 수 있거나, 또는 b) DR5 상의 많은 상이한 에피토프에 결합할 수 있다.
- [0142] 본원에서 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자의 결합 단위는 인간, 인간화, 또는 키메라 면역글로불린 결합 단위일 수 있다. 면역글로불린 서열을 인간화하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 따라서, 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 인간 서열로부터 직접적으로 유래된 것일 수 있거나, 또는 인간화 또는 키메라일 수 있어서, 즉 다중의 상이한 종으로부터의 서열에 의해 암호화될 수 있다.
- [0143] DR5를 발현하는 세포는 임의의 동물 세포일 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 상기 세포는 인간 세포이다. 예를 들어, 상기 세포는 영장류, 설치류, 개, 말 등의 세포의 임의의 하나 이상일 수 있다. 추가로, DR5를 발현하는 세포는 암 세포일 수 있다. 즉, 상기 세포는 악성 또는 양성인 종양의 세포일 수 있다.
- [0144] 본원에서 제공된 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자는, 이의 항원 결합 도메인이 DR5에 특이적으로 결합하는 것으로 알려진 서열에 의해 암호화되도록 유전적으로 조작될 수 있다. 많은 그룹들이 단일클론 항체의 가변 영역의 공개된 서열을 가지며, 대부분의 IgG 아이소타입이 특징규명되고 DR5에 특이적으로 결합하는 것으로 알려져 있다. DR5에 특이적으로 결합하는 것으로 알려진 비제한적인 면역글로불린 가변 도메인 서열이 표 2 및 3에 제공된다. 당업자는 이러한 공개된 서열을 IgG, IgA, IgM 구조와 같은 면역글로불린 구조 또는 이의 생물학

적 활성 또는 기능적 다량체 단편 변이체 또는 유도체로 조작할 수 있다. 클로닝된 가변 영역을 면역글로불린 도메인으로 유전적으로 조작하고, 이러한 작제물을 발현시키고 정제하는 방법이 공개되어 있으며, 당업자의 능력 범위 내에 있다.

[0145]

따라서, 특정 측면에서, 본원에서 제공된 바와 같은 DR5 결합 도메인은 6개의 면역글로불린 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3, 또는 VH 및 VL 아미노산 서열 서열번호 1 및 서열번호 2; 서열번호 3 및 서열번호 4; 서열번호 5 및 서열번호 6; 서열번호 7 및 서열번호 8; 서열번호 9 및 서열번호 10; 서열번호 11 및 서열번호 12; 서열번호 13 및 서열번호 14; 서열번호 15 및 서열번호 16; 서열번호 17 및 서열번호 18; 서열번호 19 및 서열번호 20; 서열번호 21 및 서열번호 22; 서열번호 23 및 서열번호 24; 서열번호 25 및 서열번호 26; 서열번호 27 및 서열번호 28; 서열번호 29 및 서열번호 30; 서열번호 31 및 서열번호 32; 서열번호 33 및 서열번호 34; 서열번호 35 및 서열번호 36; 서열번호 37 및 서열번호 38; 서열번호 39 및 서열번호 40; 서열번호 41 및 서열번호 42; 서열번호 43 및 서열번호 44; 서열번호 45 및 서열번호 46; 서열번호 47 및 서열번호 48; 서열번호 49 및 서열번호 50; 서열번호 51 및 서열번호 52; 서열번호 53 및 서열번호 54; 서열번호 55 및 서열번호 56; 서열번호 82 및 서열번호 83; 서열번호 84 및 서열번호 85; 서열번호 86 및 서열번호 87; 또는 서열번호 88 및 서열번호 89; 각각, 또는 ScFv 아미노산 서열 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 또는 서열번호 73을 포함하는 항-DR5 mAb의 하나 이상의 CDR 내에 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 단일 아미노산 치환을 갖는 6개의 면역글로불린 상보성 결정 영역을 포함한다.

표 2 항-DR5 항체 VH(또는 중쇄) 및 VL(또는 경쇄) 서열

| 서열 번호 | VH 또는 중쇄 | 서열 번호 | VL 또는 경쇄 | 참고문헌 |
|-------|--|-------|--|------------------------------|
| 1 | EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSSWRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWYFDLWGKGTITVTVSS | 2 | SSELTQDPAVSVVALGQTVRITCQGDLSRSYYASWYQKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSGNASLTITGAQAEADYYCNSRDSSGNHVVVFGGGTKLTVL | 미국 특허 출원 공개 번호 20060269555A1 |
| 3 | EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSSWRQAPGKGLEWVSGINWQGGSTGYADSVKGRVTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWYFDYWGKGTITVTVSS | 4 | SELTQDPAVSVVALGQTVRITCSGDSLSRSYYASWYQKPGQAPVLIYGANRPSGIPDRFSGSSGNASLTITGAQAEADYYCNSADSSGNHVVVFGGTKLTVL | 미국 특허 번호 8,029,783 |
| 5 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYFWSWIRQLPGKLEICIGHIHNSTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGDYGGMDVWGQGTITVTVSS | 6 | EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQGISRSYLAWYQKPGQAPSLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPWFQGGTKVEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 7 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYVMSWRQAPGKGLEWVATISSGGSTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGDSMIITDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGTQYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMSIRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK | 8 | DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYSSYRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYKEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC | 미국 특허 번호 7,790,165 |

[0146]

| 서열 번호 | VH 또는 증쇄 | 서열 번호 | VL 또는 경쇄 | 참고문헌 |
|-------|---|-------|--|-----------------------------------|
| 9 | QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTTF DFSMNWKQA PGKGLKWMGW INTETGEPTY ADDFKGRFAL SMETSASTAY LQINNLKNE TATYFCVRID YWQGTTTLTV SS | 10 | DVVMQTTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HSNGNTYLHW YLQKPGQSPK LLIYKVS SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCFQSTHVP HTFGGGTKLE IKR | 미국 특허 번호 7,893,216 |
| 11 | MDWTRWRLFLVAAAATSAHSQVQLVQSGAEMKKPG ASVKVSCKTSYFTFNYKINWVRQAPGQGLEWVG WMNPDTDSTGYPKFQGRVTMTRNTSISTAYMELS SLRSEDTAVYYCARSYGSGSYRDRYYGMDVWG QGTTTVTVSS | 12 | MEAPAQLLFLLLLWLPDITTEIVLTQSPATLSLS PGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTISSELEP AVYYCQQRSNWPLTFGGGKVEIKR | 미국 특허 번호 7,115,717 |
| 13 | MKHLWFFLLL VAAPRWVLS VQLQSGPEL VKPGASVKIS CKASGYFIFG YFMNWMKQSH GKSLWIGRF NPYNGDTFYN QKFKGKATLT VDKSTTAHM ELLSLTSEDS AVYFCGRSAY YFDGGYFDY WQGTTTLTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAAALGCLV KDYFPEPVT SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TPVSSSLGTQ TYICNVNHNK SNTKVDKRV PKSCDKTHC PPCPAPELLG GPSVFLPPK PKDITLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQGGNVFSCS VMHEALHNHY TQKLSLSLSPG K | 14 | MVLQTVQVVIS LLLWISGAYG DVVMQTTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HSNGNTYLHW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRFGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGI YFCFQSTHVP WTFGGGKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTYLS SSSLTSLKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC | EP 특허 공개 번호 EP2636736A1 |
| 15 | QVQLVQSGSELKPKGASVKVSCASGYTTFDFSMN WVRQAPGQGLEWGMWINTETGEPTYADDFKGRFV FSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARIDYWGQ GTTTVTVSS | 16 | DIVMTQSPSLSPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGN TYLHWYLYQKPGQSPQLLIYKVSNRFGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQSTHVPHT FGGKLEIKR | PCT 공개 번호 WO 2014/063368 A1 |

[0147]

| 서열 번호 | VH 또는 증쇄 | 서열 번호 | VL 또는 경쇄 | 참고문헌 |
|-------|---|-------|---|-----------------------|
| 17 | MGXLLGLSWVFLVILEGVQCEVHLVESGGGLVRPG GSLKLSCAAAGFAFSSYDMSWVRQTPEKRLWVA YISDGGGITYYPDTMKGRFTISRDNKNTLSLQMS LKSSEDAMYYCARHITMVGPFAYWGGTLTVTVS AASKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSVGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVPEKSCDKTH TCPPEPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDS DGSFFLYSKLTMDKSRWQGGNVFSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGK | 18 | MRLPAQLLGLLMLWVSGSSGDIQMTQSSSFSV SLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQKPGNAPRL LISGATSLLETGVPDRFSGSGSKDYTLSTLSLQTE DVATYYCQYQYWSITPLTFGAGTKLELRAVAAP SVDIFPPSDEQLKSGTASVVCCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTL LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 미국 특허 번호 7,897,730 |
| 19 | MELGLSWVFLVILEGVQCEVQLQSGPELVKPGA SVRMSCKASGYTFTSYFIHVVKQRPQGLEWIGWI YPGNVNTKYSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQFSSL TSEDSAVYFCARGEAGYFDYWGQTTTLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VNSGALTSV VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPVSSSL GTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHC PPCPPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDS DGSFFLYSKLTMDKSRWQGGNVFSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGK | 20 | MRLPAQLLGLLMLWVSGSSGDIVMTQSHKFM TSVGDVRSITCKASQDVSTAVAWYQKPGQSPR LLIYWASTRHTGVPDRFTGSGGTDYTLTISSVQ AEDQALYYCQHYRTPWTFGGGKLEIKRAVA APSDIFPPSDEQLKSGTASVVCCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSST LTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC | 미국 특허 번호 7,897,730 |
| 21 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYDIN WVRQATGQGLEWGMWNPNSDNTGYAQKFGQR VTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWNHY GSGSHFDYWGQGLTVTVSS | 22 | DIQMTQSPSSLSASVGDVRSITCRASQISISYLNW YQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPLRFSGSGGT DFLTISLQPEDIAITYCQSYKTPITFGGGTK VEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |

[0148]

| 서열 번호 | VH 또는 증쇄 | 서열 번호 | VL 또는 경쇄 | 참고문헌 |
|-------|---|-------|--|-----------------------|
| 23 | QVQLQESGGPLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGHYW SWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYPNPKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSTAAADTAAYYCARDSSGWGF DYWGQGLVTVSS | 24 | DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGLRNDLG WFQKPKGKVTKRLIYAASSLQKRVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHYSPWTFGQG TKVEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 25 | QVQLQESGGPLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGHYW SWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYPNPKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSTAAADTAAYYCARDSSGWGF DYWGQGLVTVSS | 26 | DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGLRNDLG WFQKPKGKAPKRLIYAASSLQKRVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPEDFTTYFCLQHNFPWFQGGT KVEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 27 | QVQLQESGGPLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGHYW SWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYPNPKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSTAAADTAAYYCARDSSGWGF DYWGQGLVTVSS | 28 | DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGLRNDLG WFQKPKGKAPKRLIYAASSLQKRVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPEDFTTYFCLQHNFPWFQGGT KVEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 29 | QVQLVESGGGLVKPGLSLRSCAASGFTFSYDMN WVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKNYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNLSRAEDTAAYYCARGAAAGT DAFDLWGQGTMTVTVSS | 30 | DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRSSQISINYNW YQRPKAPNLLIHDVSSFQSAVPSRFSGSGT VFTLTISLQPEDFATYFCQYITPFTFGPGTKV DIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 31 | QVQLVESGGGVVQPRSLRSCAASGFTFSYDGIH WVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKNYADSVKGRFTISR DNRNSKNTLYLQMNLSRAEDTAAYYCARGRYSS SSWYFDLWGRGTLVTVSS | 32 | DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGISNYLA WYQKPKGKVPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGS GDFTLTISLQPEDVATYYCQKYNAPLTFGGG TKVEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 33 | QVQAEQSGPLVKPSETLSTCTVSGGSISNYYS WIRQPPGKGLEWIGYIYYSSTKYNPMLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSVTADTAAYYCARDSPRFGSGY EAFDSWGQGLVTVSS | 34 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYRSN NKIYLAWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDR FSGSGSDFTLTISSLLAEDVAVYYCQYYSTP FTFGPGTKVDIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 35 | QVQLQESGGPLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDNYW SWIRQHPGKGLEWIGYIYYSSTYYPNPKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSTAAADTAAYYCARGVNWFL FDIWWGQGTMTVTVSS | 36 | DIVMTQSPSLPVTPEGPASISCRSSQSLRRNGY NYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGNSRASGVPDFRS GSGSGDFTLTKISRVEAEDVGVYYCMQALQPL TFGGGTEVEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 37 | QVQLVESGGGLVKPGLSLRSCAASGFTFSYDYM WVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKNYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNLSRAEDTAAYYCARGLGMV WGQGTMTVTVSS | 38 | DIVMTQFPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLHSSN NKNYLTWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDR FSGSGSDFTLTISSLQAEADVAVYYCHQYYSTP SSFGQGTKEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |

[0149]

| 서열 번호 | VH 또는 증쇄 | 서열 번호 | VL 또는 경쇄 | 참고문헌 |
|-------|--|-------|---|-----------------------|
| 39 | QVQLVESGGGVVQPRSLRSCAASGFTFNNGM HWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKNYADSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAAYYCARDRTV YNSSPFYIYGGMDVWGQGTITVTVSS | 40 | DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRTSQSISTYLNW YQKPKGKAPKLLISATSSLQSGVPSRFSGSGGT DFTLTISLQPEDFATYYCQYSYSTPLTFGGGK VEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 41 | QVQLVESGGGVVQPRSLRSCAASGFTFSTYGMH WVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKNYADSVKGRFTISR DNRNSKNTLYLQMNLSRAEDTAAYYCARDRTVY SSSPFYIYGGMDVWGQGTITVTVSS | 42 | DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQISSYLNW YQKPKGKAPKLLISATSSFQSGVPSRFSGSGGT DFTLTISLQPEDFAAYYCQYSYSTPLTFGGGK VEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 43 | QVQLQQWGARLLKPSSETLSTCAVYGGFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPKSRVTISV DTSKNQFSLKLSVTAAADTAAYYCARGSSGYWY FDLWGRGTLVTVSS | 44 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLHSSN NKNYLVWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD RFGSGSGDFTLTISSLQAEADVAVYYCQYYST PLTFGGGKVEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 45 | EVQVVESGGGLVKPGLSLRSCAASGFTFSYSMN WVRQAPGKGLEWVSSISSSSYIYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNLSRAEDTAAYYCARGSSWYG DWFDPWGQGTITVTVSS | 46 | DIQMTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQGISSWLV WYQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GDFTLTISLQPEDFATYYCQANSFPFTFGGG TKVEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 47 | QLVESGGGVVQPRSLRSCAASGFTFSSYGMHW RQAPGKGLEWVAVIWDGSKNYADSVKGRFTISR DNRNSKNTLYLQMNLSRAEDTAAYYCAREVGYCTN GVCYIYGGMDVWGQGTITVTVSS | 48 | DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGISNYLA WFQKPKGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQYNSYPLTFGGGT KVEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 49 | QVQLQESGGPLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYW SWIRQHPGKGLEWIGYIYYSSTYCNPKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSTAAADTAAYYCARDNGSGSYD WDFPWGQGLVTVSS | 50 | DIQMTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQGISSWLA WYQKPKGKAPKFLIFVASSFQSGVPSRFSGSGS TDFTLTISLQPEDFATYYCQANSFPRTFGQGT KVEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |
| 51 | QVQMQESGGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYY WSWIRQHPKNEWIGYIYYSSTYYPNPKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSSTAAADTAAYYCARGNGSGSY DWFDPWGQGTITVTVSS | 52 | DIQMTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQGISSWLA WYQKPKGKAPKFLIFVASSLQSGVPSRFSGSGS TDFTLTISLQPEDFATYYCQANSFPRTFGQGT KVEIK | 미국 특허 번호 7,521,048 |

[0150]

| 서열 번호 | VH 또는 중쇄 | 서열 번호 | VL 또는 경쇄 | 참고문헌 |
|-------|---|-------|--|-----------------------|
| 53 | KVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTIH WVKQRSGQGLEWIGWFYPGGGYIKYNEKFKDRAT LTADKSSNTVYMEISRLTSEGSVAVYFCARHEEGIYF DYWGQGTTLTVSS | 54 | DIAMTQSHKFMSTLVGDRVSITCKASQDVNTAI AWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSG SGTDYTLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFG AGTKLELKRA | 미국 특허 번호 7,229,617 |
| 55 | KVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTIH WVKQRSGQGLEWIGWFYPGGGYIKYNEKFKDRAT LTADKSSNTVYMEISRLTSEDSAVYFCARHEEGIYF DYWGQGTTLTVSS | 56 | DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVNTAI AWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSG SGTDYTLTISSVQAEDLALYYCQQHYTTPFTFGS GTKL | 미국 특허 번호 7,229,618 |
| 82 | MDLMCKMKHLWFFLLVAAPRWVLSQLQLES GPGLVKPSSETLSTCTVSGGSISSKSSYWGWRQPPG KGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARLTVAEFDYWGQGLVT VSSAS | 83 | MEAPAQLLFLLLWLPDITTEIVLTQSPATLSLS PGERATLSCRASQSVSSFLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRAIGIPARFSGSGSDFTLTISSLEPEDF AVYYCQQRSNWPLTFGPGTKVDIKRT | 미국 특허 번호 7,115,717 |
| 84 | MDLMCKMKHLWFFLLVAAPRWVLSQLQLES GPGLVKPSSETLSTCTVSGGSISSRSNYWGWRQPP GKLEWIGNVYYRGSTYYNSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSTVADTAVYYCARLSVAEFDYWGQGL TVSSAS | 85 | MEAPAQLLFLLLWLPDITTEIVLTQSPATLSLS PGERATLSCRASQSVSSFLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRAIGSPARFSGSGSDFTLTISSLEPEDF AVYYCQQRSDWPLTFGPGTKVDIKRT | 미국 특허 번호 7,115,717 |
| 86 | MDLMCKMKHLWFFLLVAAPRWVLSQLQLES GPGLVKPSSETLSTCTVSGGSISSSSYYWGWRQPP KGLEWIGSIHYSGSTFYNPSLKSRTISVDTSKNQF SLKLSSTVADTVYYCARQGSTVVRGVYYGMD VWGQGTTVTVSSAS | 87 | METPAQLLFLLLWLPDITTEIVLTQSPGTLSP GERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLI IYGASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYGSPLYTFGQGTKLEIKRT | 미국 특허 번호 7,115,717 |
| 88 | MEFGLSWLFLVAILKGVQCEVQLLESGGGLVQGR SLRLSAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSAI SGSGGSRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKESWGFGAFDYWGQGLTVTVSS | 89 | MSPSQLIGFLLLWVPSRGEIVLTQSPDFQSVTPK EKVTTICRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLIKY ASQSFSGVPSRFSGSGSDFTLTINSLEAEDAAA YYCHQSSSLPITFGQGTREIKR | 미국 특허 번호 7,115,717 |

[0151]

표 3 항 DR5 ScFv 서열

| 서열 번호 | 서열 | 참고문헌 |
|-------|--|-----------------------------|
| 57 | EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWYFDLWGKGTITVTVSSGGGGSGGGGGSSSELTQDPAVSVVALGQTVRITCQGDLSRYSYASWYQKPGQAPVLYYKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269555 |
| 58 | EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYHCARGYSSSRSAAYDIWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSSSELTQDPAVSV ALGQTVRITCQGDLSRYSYASWYQKPGQAPVLYYKNNRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269556 |
| 59 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCEGSGYTFNSYTLHWLRQAPGQRLEWMGRINAGNGNTKYSQNFQGRLSITRDTSATTAYMELSSLRSEDTGVYYCARVFTYSFGMDVWVGRGTLTVTVSSGGGGSGGGGGSSAQSVLTQPPASGTPGQRVTISCSGGGSGNIGRNSVSWYQQLPGTAPKLLIYNNRPSGVVDRFSGSKSGTASLASISGLRSEDEALYYCAAWDDSLSGVFGGGTKLTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269557 |
| 60 | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK VHRPGRSGYFDYWGRTLVTVTVSSGGGGSGGGGGSSSELTQDPAVSV ALGQTVRITCQGDLSRYSYASWYQKPGQAPVLYYKNNRPSGIPDRFS GSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269558 |
| 61 | QVQLVQSGAEVKKPGASVVRVSCASGYSLSEYIHWVRQAPGQGLEWMGWLNPNSGVTDYAQKFGQGRVSMTRDTSISTAYMELSSLTFNDTAVYFCARNGNDYWGKGLTVTVSPGGGGSGGGGGSSSELTQDPAVSVVALGQTVRITCQGDLSRYSYTNWFQKPGQAPLLVYAKNKRPSGIPDRFSGSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCHSRDSSGVVFGGGTKLTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269559 |
| 62 | QVQLVQSGGGVQVPGSRSLRLSCAASGFTFSPDAMHWVRQAPGKGLEWMGVISFDGSGTFYADSVKGRFTISRDNQNTLYLQMNSLRSDDTAVYYCARAPARFFPLHFDIWRGRTMVTVSSGGGGSGGGGGSSALSSSELTQDPAVSVVALGQTVRITCQGDLSRTHYASWYHQRPGRAPVLYNYPKDSRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAADGDIYQCQRDSSGVVFGGGTKVTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269560 |
| 63 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDFSGYGDYLDYWGKGLTVTVSSGGGGSGGGGGSSAQSAQTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDIGNYNYVSWYQHPGKAPKLLMIYEVNERPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLRPEDEADYYCSSYAGNNAVIFGGGTQLTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269561 |
| 64 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTHAMHWVRQAPGQGLEWMGWINTGNGNTKYSQSFQGRVSIIRDTSANTAYMELSSLKSEDTAMYCAARASRDSSGYVYVPPGDFDIWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSSAQSAQTQPPASVSGSPGQSVTISCTGSRSDIGGYNFVSWYQHPGKAPKLLIYDVYNNRPSGISDHFSGKSDNTASLTISGLQSEDDADYYCSSYAGYHTWIFGGTKVTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269562 |
| 65 | EVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTLVNYFMHWVRQAPGQGPPEW MGINPSSGGTTKNRQKFDQDRVTMTRDTSTRIVYMELSGLTSEDTAVYYCATDFKGTDLFRDWGRGTLTVTVSSGGGGSGGGGGSSAQSVLTQPPSASGTPGQRVSISSCSGSSNIGSNTVIWYQQLPGTAPKLLMYSNDRRPSGVPDRFSGSKSGTASLASISGLQSEDEADYYCATWDDSLNGHYVFGGTGKLTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269563 |

[0152]

| 서열 번호 | 서열 | 참고문헌 |
|-------|--|--------------------------------------|
| 66 | QMQLVQSGGGLVLPKPGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARG GSTFDIWGRGTMVTVSSGGGGSGGGGGGSAQPVLTQPPSASGTPGQ RVTISCSGNSNIGSRPVNWWYQQLPGTAPKLLIQGNNQRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLTGYVFGPGTKLTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269564 |
| 67 | QMQLVQSGGAVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSIKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAR ERLRLGLDPWGGTMVTVSSGGGGSGGGGGSSSELTQDPAVSVALG QTVRITCQGDLSRYYASWYQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSS GNTASLITGAQAEDAADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269565 |
| 68 | EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSPYYMSWVRQAPGKGLEWVS AISGSGGSIIYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTALYYCARG ASGPDYWGRGTMVTVSSGGGGSGGGGGGSAQSVLTQPPSVSAAPG QKVTISCSGSTSNGNYYVSWYQQVPGTAPKLLIYDNNRPSGIPDRFSGS KSGTASLGLITGLQTEADYYCGTWDSLSALVFGGGTKVTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269566 |
| 69 | QVQLQQSGAEVKTPGSSVKVCKASGGTFRNNAISWVRQAPGQGLEWM GGFIPKFGTTNHAQKFGQGRVTMTADDSTNTVYMESSLRSEDYAVYYCA RGGAYCGGRCYLYGMDVWGGQTLVTVSSGGGGSGGGGGGSAQA VVIQEPSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTSGHYPYWFQKPGQAPRLLIYDT SNKRSWTPARFSGSLGKKAALTLGSAQPEDEAEYYCLVSYSGSLVVFVG GKTLTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269567 |
| 70 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCVK GAWLDYWGRGTMVTVSSGGGGSGGGGGGSAQSVLTQPPSVSAAPG GKVTISCSGSTSNGNYYVSWYQQVPGTAPKLLIYDNNRPSGIPDRFSGS SIDRNSNASLTIISGLQTEADYYCQSYNYNTWVFGGGTKLTVLG | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269568 |
| 71 | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTSYGITWVRQAPGQGLEWM GWISAYNGKINYVQELQGRVTMTTDTSTVYMELTSLRSDDTAVYYCA RRGNRYRFGYDFWGGQTLVTVSSGGGGSGGGGGGSALETTLTQSP GTLSPGERATLSCRASQSSSLAWYQKPGRAPRLLIYGASSRAIGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEAEDFAVYYCQYQGSPPITFGQGTREIKR | 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0269569 |
| 72 | QVQLQQSGPG LVKPSQTLSL TCAISGDSVS STTVAWDWIR QSPSRGLEWL GRTYRYSKQWY NEYAVSVKSR ITINVDTSKN QISLQLNSVT PEDTAVYYCA REPDAGRGAF DIWGGQTTVT SPLRWGRFGW RGLGRGWLRS PVTQSPGTLSPGERATLS CRASQSVSS HLAWYQKPG QAPRLLIYGA SSRATGIPDR FSGSGSGTDF TLTISSLEPE DFAVYYCQQR SNWPPRAVFG QGTRLEIK | 미국 특허 번호 8,097,704 |
| 73 | QVQLQQSGPG RVQPSQTLSL TCAISGDSVS NNAAWYWIR QSPSRGLEWL GRTYRYSKQWY NDYAVSVKSR ITIPDTSKN QFSLQLNSVT PEDTAVYYCA RRGDGNYSYFD YWGGQTLVTV SSGILRWGRF GWRGLGRGWL EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SGYVSWYRQK PGQAPRLLIY GASTRATGIP DRFSGSGSGT DFTLISRLE PEDFAVYYCH QYGSSPNTYQ QGTVKGIK | 미국 특허 번호 8,097,705 |

[0153]

[0154]

특정 측면에서, DR5 결합 도메인은 VH 및 VL을 포함하고, 상기 VH 및 VL은 각각 서열번호 1 및 서열번호 2; 서열번호 3 및 서열번호 4; 서열번호 5 및 서열번호 6; 서열번호 7 및 서열번호 8; 서열번호 9 및 서열번호 10; 서열번호 11 및 서열번호 12; 서열번호 13 및 서열번호 14; 서열번호 15 및 서열번호 16; 서열번호 17 및 서열번호 18; 서열번호 19 및 서열번호 20; 서열번호 21 및 서열번호 22; 서열번호 23 및 서열번호 24; 서열번호 25 및 서열번호 26; 서열번호 27 및 서열번호 28; 서열번호 29 및 서열번호 30; 서열번호 31 및 서열번호 32; 서열번호 33 및 서열번호 34; 서열번호 35 및 서열번호 36; 서열번호 37 및 서열번호 38; 서열번호 39 및 서열번호 40; 서열번호 41 및 서열번호 42; 서열번호 43 및 서열번호 44; 서열번호 45 및 서열번호 46; 서열번호 47 및 서열번호 48; 서열번호 49 및 서열번호 50; 서열번호 51 및 서열번호 52; 서열번호 53 및 서열번호 54; 서열번호 55 및 서열번호 56; 서열번호 82 및 서열번호 83; 서열번호 84 및 서열번호 85; 서열번호 86 및 서열번호 87; 또는 서열번호 88 및 서열번호 89;와 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 상기 VH 및 VL은 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 또는 서열번호 73과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 아미노산을 포함하는 ScFv에 위치해 있다.

[0155]

각종 상이한 이량체, 오량체, 및 육량체 결합 분자가 본 개시내용에 기초하여 당업계의 숙련자에 의해 고려될 수 있고 그 자체가 본 개시내용에 포함되지만, 특정 측면에서, 각 결합 단위가 IgA 또는 IgM 불변 영역 또는 이의 단편에 대하여 아미노 말단에 위치해 있는 VH를 각각 포함하는 2개의 IgA 또는 IgM 중쇄, 및 면역글로불린 경쇄 불변 영역에 대하여 아미노 말단에 위치해 있는 VL을 각각 포함하는 2개의 면역글로불린 경쇄를 포함하는 상기 기재된 바와 같은 결합 분자가 제공된다.

[0156]

또한, 특정 측면에서, 결합 분자의 적어도 1개의 결합 단위, 또는 결합 분자의 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 결합 단위가 상기 기재된 바와 같은 DR5 결합 도메인 중 2개를 포함한다.

특정 측면에서, 결합 분자의 적어도 1개의 결합 단위, 또는 결합 분자의 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 결합 단위에 있는 2개의 DR5 결합 도메인은 서로 상이할 수 있거나, 또는 동일할 수 있다.

[0157] 특정 측면에서, 결합 분자의 적어도 1개의 결합 단위, 또는 결합 분자의 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 결합 단위에 있는 2개의 IgA 또는 IgM 중쇄가 동일하다. 특정 측면에서, 결합 분자의 적어도 1개의 결합 단위 내에 있는, 또는 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 결합 단위 내에 있는 2개의 동일한 IgA 또는 IgM 중쇄는 표 2 및 3에 개시된 바와 같은 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함한다.

[0158] 특정 측면에서, 결합 분자의 적어도 1개의 결합 단위, 또는 결합 분자의 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 결합 단위 내에 있는 2개의 경쇄는 동일하다. 특정 측면에서, 결합 분자의 적어도 1개의 결합 단위 내에 있는, 또는 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 결합 단위 내에 있는 2개의 동일한 경쇄는 카파 경쇄, 예를 들어 인간 카파 경쇄, 또는 람다 경쇄, 예를 들어 인간 람다 경쇄이다. 특정 측면에서, 결합 분자의 적어도 1개의 결합 단위 내에 있는, 또는 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 결합 단위 내에 있는 2개의 동일한 경쇄는 표 2 및 3에 개시된 바와 같은 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함한다.

[0159] 특정 측면에서, 본 개시내용에 의해 제공된 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자의 적어도 1개의 결합 단위 또는 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 결합 단위 각각은 표 2 및 3에 개시된 바와 같은 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하는 2개의 동일한 IgA 또는 IgM 중쇄 불변 영역, 및 각각 표 2 및 3에 개시된 바와 같은 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 각각 포함하는 2개의 동일한 경쇄를 포함한다. 본 측면에 따르면, 결합 분자의 적어도 1개의 결합 단위, 또는 결합 분자의 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 결합 단위에 있는 DR5 결합 도메인은 동일할 수 있다. 추가로 본 측면에 따르면, 본원에서 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자는 상기 기재된 바와 같은 DR5 결합 도메인의 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 또는 적어도 12개의 카피(copy)를 포함할 수 있다. 특정 측면에서, 결합 단위의 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개가 동일할 수 있고, 특정 측면에서, 결합 단위는 동일한 결합 도메인을 포함할 수 있으며, 예를 들어 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 또는 적어도 12개의 DR5 결합 도메인이 동일할 수 있다.

[0160] 특정 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR5 결합 분자는 다른 결합 분자와 비교하여 유리한 구조적 또는 기능적 특성을 구비할 수 있다. 예를 들어, 동일한 항원 결합 도메인을 갖는 상응하는 이가 결합 분자와 비교하여 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR5 결합. 생물학적 분석법은 ELISA 및 웨스턴 블롯 카스파제 분석법, 및 아넥신-v와 같은 아포프토시 세포 사멸을 나타내는 염료를 사용하는 FACS 분석을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 본원에서 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자는 DR5 결합 도메인과 동일한 DR5 에피토프에 특이적으로 결합하는 단일특이적 이가 IgG1 항체 또는 이의 단편의 증가량보다 더 높은 효능으로 DR5-발현 세포의 아포프토시스를 촉발할 수 있다. 특정 측면에서, 본원에서 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자는 단일특이적 이가 항-DR5 단일클론 항체 또는 이의 단편 증가량보다 더 높은 효능으로 DR5-발현 세포의 아포프토시스를 촉발할 수 있되, 상기 항체는 표 2 및 3에서 제공된 항체와 동일한 VH 및 VL 영역이거나, 또는 이를 포함한다.

[0161] 폴리뉴클레오티드, 벡터, 및 숙주 세포

[0162] 본 개시내용은 본원에서 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자의 폴리펩티드 서브유닛을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 분리된, 재조합, 및/또는 비자연적 발생의 폴리뉴클레오티드를 추가로 제공한다. "폴리펩티드 서브유닛"은 독립적으로 번역될 수 있는 결합 분자, 결합 단위, 또는 결합 도메인의 일부분을 의미한다. 예는 항체 VH, 항체 VL, 단일 쇄 Fv, 항체 중쇄, 항체 경쇄, 항체 중쇄 불변 영역, 항체 경쇄 불변 영역, 및/또는 이의 임의의 단편을 비제한적으로 포함한다.

[0163] 본 개시내용은 2개 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물로서, 상기 2개 이상의 폴리뉴클레오티드는 집합적으로 상기 기재된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 분자를 암호화할 수 있는 것인 조성물을 추가로 제공한다. 특정 측면에서, 상기 조성물은 IgA 또는 IgM 중쇄 또는 이의 단편으로서 상기 IgA 또는 IgM 중쇄가 DR5 결합 도메인 중 적어도 VL을 포함하는 것, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 인간 IgA 또는 IgM 중쇄를

암호화하는 폴리뉴클레오티드, 및 경쇄 또는 이의 단편, 예를 들어 DR5 결합 도메인 중 적어도 VH를 포함하는 인간 카파 또는 람다 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 본원에서 제공된 바와 같은 폴리뉴클레오티드 조성물은 J 쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 인간 J 쇄, 또는 이의 단편 또는 이의 변이체를 추가로 포함할 수 있다. 특정 측면에서, 본원에서 제공된 조성물을 구성하는 폴리뉴클레오티드는 2 또는 3개의 별개의 벡터, 예를 들어 발현 벡터에 위치할 수 있다. 이러한 벡터는 본 개시내용에 의해 제공된다. 특정 측면에서, 본원에서 제공된 바와 같은 조성물을 구성하는 폴리뉴클레오티드의 2개 이상이 단일 벡터, 예를 들어 발현 벡터에 위치할 수 있다. 상기 벡터는 본 개시내용에 의해 제공된다.

[0164] 본 개시내용은 본원에서 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR5 결합 분자, 또는 이의 임의의 서브유닛을 암호화하는 1개의 폴리뉴클레오티드 또는 2개 이상의 폴리뉴클레오티드, 본원에서 제공된 바와 같은 폴리뉴클레오티드 조성물, 또는 본원에서 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR5 결합 분자, 또는 이의 임의의 서브유닛을 집합적으로 암호화하는 1개의 벡터 또는 2개, 3개 이상의 벡터를 포함하는 숙주 세포, 예를 들어 원핵 또는 진핵 숙주 세포를 추가로 제공한다. 특정 측면에서, 본 개시내용에 의해 제공된 숙주 세포는 본 개시내용에 의해 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR5 결합 분자, 또는 이의 서브유닛을 발현할 수 있다.

[0165] 관련된 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 의해 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR5 결합 분자를 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 기재된 바와 같이 숙주 세포를 배양하는 단계 및 상기 결합 분자를 회수하는 단계를 포함한다.

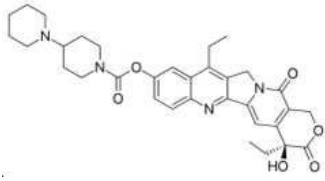
[0166] 사용 방법

[0167] 본 개시내용은 DR5에 특이적으로 및 작용적으로 결합하는 이량체 IgA 항체 또는 육량체 또는 오량체 IgM 항체, 또는 이의 다량체화된 항원-결합 단편의 유효량을 화학치료제, 예를 들어 DNA 국소이성화효소 I 억제제, 예를 들어 이리노테칸 또는 토포테칸, 및/또는 이의 조합, 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈, 시토신 아라비노시드(ara-C), 또는 플루오로우라실(5-FU)의 유효량과 조합하여 포함하는 병용 요법을 암을 가진 대상체에게 투여하는 것에 의해 상기 대상체에서 악성 세포 성장을 억제, 지연, 또는 감소시키기 위한 방법으로서, 상기 IgA 또는 IgM 항체 또는 이의 단편의 적어도 3개의 항원 결합 도메인은 DR5-특이적이고 작용적인 것인 방법을 제공한다. 항-DR5 IgA 및 IgM 항체의 예와 화학치료제의 예는 본원 다른 곳에 자세하게 기술되어 있다. 특정 측면에서, 본원에서 제공된 병용 요법의 투여는 종양 또는 악성 세포 성장을 부분적으로 또는 완전하게 억제할 수 있거나, 대상체에서 종양의 진행 및 악성 세포 성장을 지연시킬 수 있거나, 대상체에서 전이성 확산을 예방할 수 있거나, 예를 들어 보다 성공적인 외과적 제거 수술을 가능하게 하도록 대상체의 종양 크기를 감소시킬 수 있거나, 또는 대상체에서 긍정적인 치료 반응의 임의의 조합을 낳을 수 있다. 달성될 수 있는 치료 반응의 예가 본원에 기재되어 있다.

[0168] 특정 측면에서, 병용 요법의 투여는 항-DR5 IgA 및 IgM 항체 또는 화학치료제, 예를 들어 DNA 국소이성화효소 I 억제제, 뉴클레오시드 유사체, 또는 전 세포사멸제, 예를 들어 BCL-2 억제제 단독 투여와 비교하여 개선된 치료학적 효능을 초래할 수 있다. 특정 측면에서, 개선된 치료 효능은 각 개별 제제를 가산한 효능 보다 더 클 수 있다. 특정 측면에서, 예를 들어 증가된 종양 성장 지연(TGD), 증가된 종양 퇴행 빈도, 예를 들어 완전한 종양 퇴행, 또는 증가된 생존율로 측정된 단독 투여되는 각각의 제제 대비 개선된 치료 효능은 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 150%, 적어도 200%, 적어도 250%, 적어도 300%, 적어도 350%, 적어도 400%, 적어도 450%, 적어도 500%, 적어도 550%, 적어도 600%, 적어도 650%, 적어도 700%, 적어도 750%, 적어도 800%, 적어도 850%, 적어도 900%, 또는 적어도 1000%이다. 특정 측면에서, 예를 들어 증가된 종양 성장 지연(TGD), 증가된 종양 퇴행 빈도, 예를 들어 완전한 종양 퇴행, 또는 증가된 생존으로 측정된, 개별 투여된 두 제제의 가산된 효능 대비 개선된 치료 효능은 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 150%, 적어도 200%, 적어도 250%, 적어도 300%, 적어도 350%, 적어도 400%, 적어도 450%, 적어도 500%, 적어도 550%, 적어도 600%, 적어도 650%, 적어도 700%, 적어도 750%, 적어도 800%, 적어도 850%, 적어도 900%, 또는 적어도 1000%이다. 특정 측면에서, 상기 개선은 완전한 종양 퇴행 및 전체 생존일 수 있다. 개선된 활성은, 예를 들어 사용하려는 용량을 감소시킬 수 있거나, 또는 표준 치료에 의한 사멸에 내성을 갖는 세포를 보다 효과적으로 사멸시킬 수 있다. "내성"이란 주어진 종양 또는 암 유형에 대해 임의의 감소된 "치료 표준물질" 활성 정도를 의미한다.

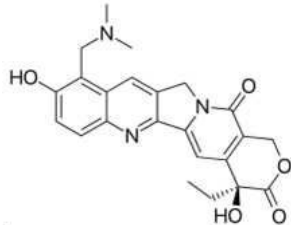
- [0169] 특정 측면에서, 본원에서 제공된 병용 치료 방법은, 암 치료에 필요한 대상체에게 효과적인 용량으로 투여될 때, 예를 들어 종양 성장을 늦추거나, 종양 성장을 멈추게 하거나, 또는 기존 종양의 크기를 감소시키는 것에 의해 암 치료를 가능하게 할 수 있다.
- [0170] 특정 측면에서, DR5-발현 세포는 불멸의 세포주, 예를 들어 암 세포이다. 용어 "암", "종양", "암성", 및 "악성"은 비조절된 세포 성장을 전형적으로 특징으로 하는 포유동물의 생리적 병태를 지칭하거나 기술한다. 암의 예는 선암, 림프종, 모세포종, 흑색종, 육종, 및 백혈병을 포함하는 암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 암의 보다 구체적인 예는, 편평상피암, 소세포암, 비소세포암, 위장암, 호지킨 및 비-호지킨 림프종, 췌장암, 교아세포종, 신경교종, 자궁경부암, 난소암, 간암종 및 간종양 같은 간암, 방광암, 유방암(호르몬적으로 매개된 유방암을 포함, 예를 들어 문헌 Innes *et al.* (2006) *Br. J. Cancer* 94:1057-1065 참조), 대장암, 직장암, 자궁내막 종양, 골수종(다발성 골수종 같은), 침샘암, 신세포암 및 윌름스 종양 같은 신장암, 기저세포암, 흑색종, 전립선암, 외음암, 갑상선암, 고환암, 식도암, 편피상피암을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 유형의 두경부암, 및 점액난소암과 같은 점액 근원 암, 담관암종(간) 및 신장유두암을 포함한다. 예를 들어, 본원에서 제공된 바와 같은 IgA-기반 결합 분자에 의해 제공된 바와 같은 점막 분포는 특정 암, 예를 들어 폐암, 난소암, 직장암, 또는 편평상피암에 대해 유의할 수 있다.
- [0171] 암 치료를 위한 조성물의 효과적인 용량은 투여 수단, 표적 부위, 환자의 생리적 상태, 환자가 인간인지 또는 동물인지 여부, 투여되는 다른 약물, 그리고 치료가 예방학적인지 치료학적인지의 여부를 비롯하여 많은 상이한 인자들에 따라 달라진다. 특정 측면에서, 본원에서 제공되는 치료 방법은 상기 조성물이 비암 세포, 예를 들어 정상 인간 간세포 보다 암세포에서 더 높은 세포독성(예를 들어, 보다 높은 정도로 아포토시스를 유도한다)을 보인다는 점에서, 증가된 안전성을 제공할 수 있다. 보통, 환자는 인간이지만, 트랜스제닉 포유동물을 비롯한 비인간 포유동물이 또한 치료될 수 있다. 치료 투여량은 안전성 및 효능을 최적화하기 위해 당업자에게 알려진 통상의 방법을 사용하여 적정될 수 있다.
- [0172] 본 개시내용의 조성물은 임의의 적절한 방법, 예를 들어 비경구적으로, 심실내로, 경구적으로, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 볼로, 질로 또는 삽입된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비경구적"은 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 활막내, 흉골내, 척추강내, 간내, 병변내 및 두개 내 주사 또는 주입 기법을 포함한다.
- [0173] 치료되는 대상체는 치료를 필요로 하는 임의의 동물, 예를 들어 포유동물일 수 있고, 특정 측면에서, 대상체는 인간 대상체이다.
- [0174] 대상체에게 투여되는 제제는 가장 단순한 형태에서 화학치료제, 예를 들어 이리노테칸과 조합되는 통상의 투여 형태로 투여되는, 본원에서 제공된 이량체, 오량체, 또는 육량체 결합 항-DR5 항체, 또는 이의 항원-결합, 다량체화 단편, 변이체, 또는 유도체이며, 상기 제제는 본원 다른 곳에서 기술된 바와 같은 약학적 부형제, 담체 또는 희석제와 함께 조합될 수 있다.
- [0175] 본원에서 제공된 바와 같은 DR5 결합 분자 또는 이의 항원-결합 다량체화 단편, 변이체, 또는 유도체는 본원 다른 곳에서 기술된 바와 같은 임의의 적절한 방법에 의해, 예를 들어 IV 주입을 통하여 투여될 수 있다. 특정 측면에서, 본원에서 제공된 바와 같은 DR5 결합 분자 또는 이의 항원-결합 다량체화 단편, 변이체, 또는 유도체는 종양 내로, 또는 종양 부근으로 도입될 수 있다.
- [0176] 유방암종, 폐암종, 췌장암종, 난소암종, 신장암종, 결장암종 및 방광암종, 뿐만 아니라 흑색종, 육종 및 림프종을 제한없이 포함하는 모든 유형의 종양은 본원의 접근법에 의해 가능하게 치료될 수 있다. 점막 분포는 특정 암, 예를 들어 폐암, 난소암, 결장암, 또는 편평세포암종에 대해 유의할 수 있다.
- [0177] 국소이성화효소 I 억제제
- [0178] 국소이성화효소(Topoisomerases)는 암 화학치료를 위한 인기있는 표적이고, 각종 억제제가 개발되어 왔거나 또는 현재 개발되고 있다. 타입 I 국소이성화효소를 억제하는 화합물은 현재 사용중이거나, 또는 암 화학치료제로 개발중이다. 특히, 자연상의 타입 I 국소이성화효소 억제제 캠포테신의 2가지 유도체인 이리노테칸(7-에틸-10-[4-(1-피페리디노)-1-피페리디노]카르보닐옥시-캠포테신, 또한 CPT-11로도 불림), 및 토포테칸(9-[(디메틸아미노)메틸]-10-하이드록시-(4S)-캠포테신)이 다양한 암의 치료를 위해 현재 시판되고 있다. 이리노테칸은 류코보린 칼슘(엽산 칼슘), 5-플루오로우라실의 "FOLFIRI" 접생의 일부이고, 이리노테칸은 악화된 결장암의 치료에 널리 사용되고 있다.

[0179] 이리노테칸은 다음의 화학식을 가진다:



[0180]

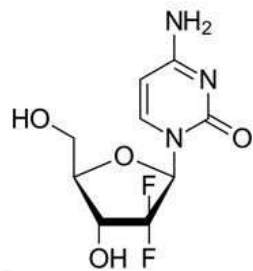
[0181] 토포테칸은 다음의 화학식을 가진다:



[0182]

[0183] 화학치료적 뉴클레오티드 유사체

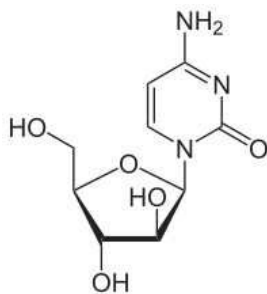
[0184] 겐시타빈(2',2'-디플루오로 2'디옥시시티딘, 또는 dFdC)는 화학치료에 사용되는 뉴클레오티드 유사체이다. 이는, 예를 들어 유방암, 췌장암, 폐암, 및 난소암의 치료용으로 FDA 승인된 것이다. 이는 다음의 화학식을 가진다:



[0185]

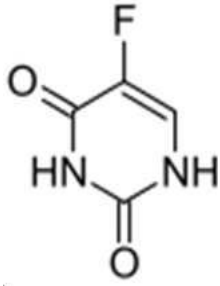
[0186] 피리미딘 유사체로서, 상기 약물은 DNA 복제 동안에 빠르게 성장하는 종양 세포 내에서 핵산의 구축 블록 중 하나를, 이 경우에는 시티딘을 대체한다. 이 과정은 종양 성장을 저지하는데, 새로운 뉴클레오티드가 "결함있는 (faulty)" 뉴클레오티드에 부착될 수가 없어서 아포토시스(세포 "자살")를 초래하기 때문이다. 겐시타빈은 하기의 다양한 암종에 사용된다: 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 췌장암, 방광암 및 유방암. 겐시타빈은 많은 췌장암을 위한 치료의 표준물질이다.

[0187] 암 치료를 위한 다른 FDA-승인된 뉴클레오티드 유사체는 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML) 및 비-호지킨 림프종의 치료를 위한 시토신 아라비노시드(ara-C 또는 시타라빈) (www_dot_drugs_dot_com/monograph/cytarabine.html (2018년 11월 14일 방문)), 및 결장암, 식도암, 위암, 췌장암, 유방암, 기저 세포암, 및 자궁경부암 치료를 위한 플루오로우라실(5-FU) (www_dot_drugs_dot_com/monograph/fluorouracil.html (2018년 11월 14일 방문))을 포함한다. Ara-C는 다음의 화학식을 가진다:



[0188]

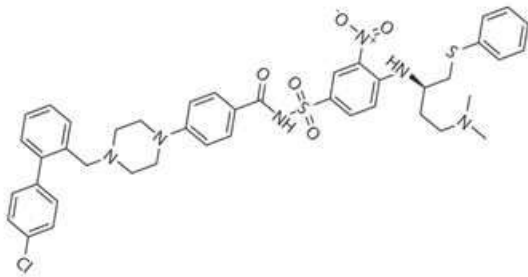
[0189] 5-FU는 다음의 화학식을 가진다:



[0190]

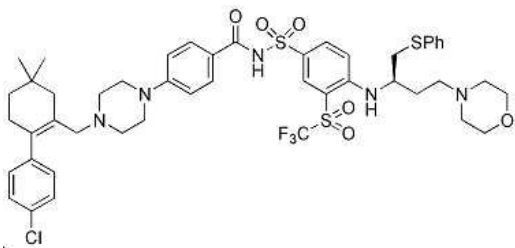
[0191] B-세포 림프종-2(BCL-2) 억제제

[0192] 단백질의 BCL-2 패밀리는 세포 아포프토시스의 조절과 관련되어 있다. 증가된 세포 생존률과 관련된 이 패밀리에 있어서의 단백질은 BCL-2, BCL-X_L, BCL-2-유사 2 (BCL-w), 골수성 세포 백혈병 서열 1 (MCL-1), 및 BCL-2-관련 단백질 A1 (BFL-1)을 포함한다. 이들 항-아포프토시스 단백질의 많은 소분자 억제제는 재발된 또는 난치성 만성 림프성 백혈병(CLL) 및 급성 골수아구성 백혈병(AML)과 같은 혈액암을 위한 잠재적인 치료로 연구되고 있다. 예를 들어, Cang, S. *et al.*, *J. Hematol. Oncol.* 8:129-136 (2015)을 참조한다. 개발된 최초 소분자 BCL-2 억제제 중 몇몇은 광범위-스펙트럼이었다. 상동. 예를 들어, ABT-737 및 ABT-263 (나비토클락스)는 BCL-2, BCL-X_L, 및 BCL-w의 활성을 억제한다. 이들 약물은 전자의 낮은 가용성 및 생물학적 이용가능성, 및 후자의 용량-제한 부작용 때문에 임상 개발에서 진전되지 않았다. ABT-737 (4-{4-[(4'-클로로-2-바이페닐)메틸]-1-피페라지닐}-N-[(4-[(2R)-4-(디메틸아미노)-1-(페닐술폴닐)-2-부타닐]아미노}-3-니트로페닐)술폴닐]벤즈아미드)는 다음의 구조를 가진다:



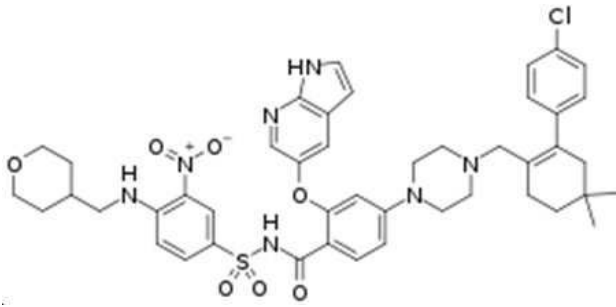
[0193]

[0194] ABT-263 (나비토클락스; 4-(4-{[2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-1-시클로헥센-1-일]메틸}-1-피페라지닐)-N-[(4-[(2R)-4-(4-모폴리닐)-1-(페닐술폴닐)-2-부타닐]아미노}-3-[(트리플루오로메틸)술폴닐]페닐)술폴닐]벤즈아미드)는 다음의 구조를 가진다:



[0195]

[0196] 반면, 베네토클락스 (ABT-199; 4-{4-[(4'-클로로-5,5-디메틸[3,4,5,6-테트라하이드로[1,1'-바이페닐]]-2-일)메틸]피페라진-1-일}-N-(3-니트로-4-[(옥산-4-일)메틸]아미노)벤젠-1-술폴닐)-2-[(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시]벤즈아미드)는 BCL-2 단백질만을 선택적으로 억제하고, CLL의 치료를 위해 현재 제안된다. 베네토클락스는 다음의 구조를 가진다:



- [0197]
- [0198] 이들 약물들은 예를 들어 혈액암 같은 암 세포의 아포프토시스를 촉진한다. 상동.
- [0199] 약학 조성물 및 투여 방법
- [0200] 본원에서 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 TNF 수용체 결합 분자를 제조하고, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법은 본 개시내용에 비추어 당업자에 의해 쉽게 결정되거나 잘 알려져 있다. TNF 수용체 결합 분자의 투여 경로는 예를 들어 경구적, 비경구적, 흡입에 의한 또는 국소 투여에 의한 것일 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 비경구적은 예를 들어 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 피하, 직장, 또는 질 투여를 포함한다. 이들 투여 형태가 적절한 형태로 고려되지만, 투여를 위한 형태의 또 다른 예는 주사용 용액, 특히 정맥내 또는 동맥내 주사용 용액 또는 점적 용액일 것이다. 적절한 약학 조성물은 완충제(예를 들어, 아세트레이트, 포스페이트 또는 시트레이트 완충제), 계면활성제(예를 들어, 폴리솔베이트), 선택적으로 안정화제(예를 들어, 인간 알부민) 등을 포함할 수 있다.
- [0201] 본원에서 논의된 바와 같이, 본원에서 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR5 결합 분자는 DR5를 발현하는 암의 생체내 치료를 위해 약학적 유효량으로 투여될 수 있다. 이와 관련하여, 개시된 결합 분자는 활성제의 안정성을 촉진하고 투여를 용이하게 하도록 제형화될 수 있음이 인식될 것이다. 따라서, 약학 조성물은 생리학적 염수, 비독성 완충제, 보존제 등과 같은 약학적으로 허용가능한 비독성 멸균 담체를 포함할 수 있다. 본원에서 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 TNF 수용체 결합 분자의 약학적 유효량은 표적에 대해 효과적인 결합을 이루고 치료학적 이익을 달성하기에 충분한 양을 의미한다. 적절한 제형화는 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) 제16판 (1980)에 기술되어 있다.
- [0202] 본원에서 제공되는 특정 약학 조성물은 예를 들어 캡슐제, 정제, 수성 서스펜션 또는 용액을 포함하는 허용가능한 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 특정 약학 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 벤질 알코올 또는 적절한 보존제, 생체이용률을 향상시키는 흡수 촉진제, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산화제를 이용하여 염수 내 용액으로 제조될 수 있다.
- [0203] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR5 결합 분자의 양은 예를 들어 치료되는 대상체 및 구체적인 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 상기 조성물은 단일 용량, 다회 용량으로 또는 설정된 기간 동안의 주입으로 투여될 수 있다. 투여 섭생법은 또한 최적의 원하는 반응(예를 들어, 치료학적 또는 예방학적 반응)을 제공하도록 조정될 수 있다.
- [0204] 본 개시내용의 범위를 유지하면서, 본원에서 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR5 결합 분자는 치료적 효과를 생산하기에 충분한 양으로, 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 본원에서 제공된 바와 같은 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR 결합 분자는, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 변이체, 또는 유도체를 공지된 기술에 따라 통상적인 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 것에 의해 제조된 통상적인 투여 형태로 대상체에게 투여될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제의 형태 및 특징은, 이와 함께 조합되는 활성 성분의 양, 투여 경로 및 다른 널리 공지된 변수에 의해 좌우될 수 있다.
- [0205] "치료학적으로 효과적인 용량 또는 양" 또는 "유효량"은 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR5 결합 분자가 투여될 때 DR5를 발현하는 암을 갖는 환자의 치료와 관련하여 긍정적인 치료적 반응을 야기하는 양으로 의도된다.
- [0206] 암 치료를 위해 본원에서 개시된 조성물의 치료학적 효과적인 용량은 투여 수단, 표적 부위, 환자의 생리적 상태, 환자가 인간 또는 동물인지 여부, 투여되는 다른 약물, 및 치료가 예방학적 치료인지 또는 치료학적 치료인지 여부를 비롯한 많은 상이한 인자에 따라 달라질 수 있다. 특정 측면에서, 상기 대상체 또는 환자는 인간이지만, 트랜스제닉 포유동물을 비롯한 비인간 포유동물이 또한 치료될 수 있다. 치료 투여량은 안전성 및 효능을 최적화하기 위해 당업자에게 통상적인 방법을 이용하여 적정될 수 있다.

- [0207] 투여되는 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR5 결합 분자의 양은 본 개시내용을 고려해 볼 때 과도한 실험 없이도 당업계의 숙련자에 의해 쉽게 결정된다. 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR5 결합 분자의 투여 방식과 각각의 양에 영향을 주는 인자들은 질병 중증도, 질병 병력, 및 치료를 받는 개체의 연령, 신장, 체중, 건강, 및 신체 상태를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, 투여되는 이량체, 오량체, 또는 육량체 TNF 수용체 결합 분자의 양은, 투여 방식 및 대상체가 상기 제제를 단일 용량으로 받을 지 또는 다회 용량으로 받을 지 여부에 의존하게 될 것이다.
- [0208] 본 개시내용은 또한 DR5를 발현하는 암의 치료, 예방, 또는 관리를 위한 의약의 제조에서 이량체, 오량체, 또는 육량체 DR5의 용도를 제공한다.
- [0209] 본 개시내용은, 달리 명시되지 않는 한, 세포생물학, 세포 배양, 분자생물학, 트랜스제닉 생물학, 미생물학, 재조합 DNA, 및 면역학의 통상적인 기술을 이용하며, 이들은 당업계의 기술 범위 내에 있다. 이러한 기술들은 문헌에 충분히 설명되어 있다. 예를 들어, Green and Sambrook, ed. (2012) *Molecular Cloning A Laboratory Manual* (제4판; Cold Spring Harbor Laboratory Press); Sambrook et al., ed. (1992) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover and B.D. Hames, eds., (1995) *DNA Cloning* 제2판 (IRL Press), 제1-4볼륨; Gait, ed. (1990) *Oligonucleotide Synthesis* (IRL Press); Mullis et al. 미국특허 제4,683,195호; Hames and Higgins, eds. (1985) *Nucleic Acid Hybridization* (IRL Press); Hames and Higgins, eds. (1984) *Transcription And Translation* (IRL Press); Freshney (2016) *Culture Of Animal Cells*, 제7판 (Wiley-Blackwell); Woodward, J., *Immobilized Cells And Enzymes* (IRL Press) (1985); Perbal (1988) *A Practical Guide To Molecular Cloning*; 제2판 (Wiley-Interscience); Miller and Calos eds. (1987) *Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells*, (Cold Spring Harbor Laboratory); S.C. Makrides (2003) *Gene Transfer and Expression in Mammalian Cells* (Elsevier Science); *Methods in Enzymology*, Vols. 151-155 (Academic Press, Inc., N.Y.); Mayer and Walker, eds. (1987) *Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology* (Academic Press, London); Weir and Blackwell, eds.; 및 Ausubel et al. (1995) *Current Protocols in Molecular Biology* (John Wiley and Sons)을 참조한다.
- [0210] 항체 조작에 대한 일반적인 원리는, 예를 들어 문헌 Strohl, W.R., and L.M. Strohl (2012), *Therapeutic Antibody Engineering* (Woodhead Publishing)에 제시되어 있다. 단백질 조작에 대한 일반 원리는, 예를 들어 문헌 Park and Cochran, eds. (2009), *Protein Engineering and Design* (CDC Press)에 제시되어 있다. 면역학에 대한 일반 원리는, 예를 들어 문헌 Abbas and Lichtman (2017) *Cellular and Molecular Immunology* 제9판 (Elsevier)에 제시되어 있다. 추가로, 당업계에 공지된 면역학의 표준 방법은, 예를 들어 문헌 *Current Protocols in Immunology* (Wiley Online Library); Wild, D. (2013), *The Immunoassay Handbook* 제4판 (Elsevier Science); Greenfield, ed. (2013), *Antibodies, a Laboratory Manual*, 제2판 (Cold Spring Harbor Press); 및 Ossipow and Fischer, eds., (2014), *Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols* (Humana Press)에서와 같이 진행될 수 있다.
- [0211] 상기 인용된 참고문헌 모두 뿐만 아니라, 본원에서 인용된 모든 참고문헌들은 그 전문이 본원에 참조로서 포함되어 있다.
- [0212] 하기 실시예는 제한이 아닌, 예시로서 제공된다.
- [0213] 실시예
- [0214] 하기 실시예에서, 미국 특허 출원 공개 제2018-0009897호에 기재된 바와 같이 작제되고 표 2에 제공된 바와 같은 VH 및 VL 아미노산 서열 번호 5 및 서열 번호 6을 포함하는 항-DR5 IgM Mab #2, 및 미국 특허 출원 공개 제2018-0009897호에 기재된 바와 같이 작제되고 표 2에 제공된 바와 같은 VH 및 VL 아미노산 서열 번호 7 및 서열 번호 8을 포함하는 항-DR5 IgM Mab #5가 사용되었다. 하기 실시예에서 사용된 항-DR5 IgG는 마찬가지로 표 2에 제공된 바와 같은 서열번호 5 및 서열번호 6의 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0215] 실시예 1: 항-DR5 IgM 및 이리노테칸 조합은 보다 완전한
- [0216] 시험관내 종양 세포독성을 유도한다
- [0217] 항-DR5 IgM 및 이리노테칸 조합 치료의 시험관내 효능은 하기와 같이 평가되었다. HCT15 종양 세포(2×10^3 세포)를 씨딩하고 밤새 부착되도록 하였다. 첫번째 실험에서, 세포를 37°C에서 72시간 동안 항-DR5 IgM Mab #2 또는 항-DR5 IgM Mab #2와 0.4 μ M의 이리노테칸(시그마 I1406)으로 처리하였다. Cell Titer Glo 시약 (Promega

G7572)을 첨가하였고, 세포 생존력을 광도계로 판독하였다. 결과는 도 1a에 나타내었다. 두번째 실험에서, 세포를 37°C에서 72시간 동안 이리노테칸 또는 이리노테칸과 1ng/mL의 항-DR5 IgM Mab #2으로 처리하였다. Cell Titer Glo 시약을 첨가하였고 생존력을 광도계로 판독하였다. 결과는 도 1b에 나타내었다.

- [0218] 실시예 2: 항-DR5 IgM 및 이리노테칸 조합은 유의하게 향상된
- [0219] 생체내 효능을 제공한다
- [0220] 항-DR5 IgM 항체와 이리노테칸 치료 표준물질의 병용 요법이 하기와 같이 HCT15 종양 모델에서 평가되었다.
- [0221] 첫번째 실험에서, 항-DR5 IgG, 항-DR5 IgM, 및 이리노테칸 단일요법이 비교되었다. 무흉선 누드마우스는 1×10^7 HCT15 종양 세포로 피하 이식되었다. 상기 종양이 150-200mm³에 도달했을 때, 상기 동물에 매일 5회 비히클, 3mg/kg의 항-DR5 IgG 매주 3회, 3mg/kg의 항-DR5 IgM Mab #2 매일 5회, 또는 첫 주 내에 80mg/kg의 이리노테칸(시그마 I1406) 3회를 정맥내 투여하였다. 종양 용적(n=10 동물/군)은 도 2a에 나타내었고, 전체 생존률은 도 2b에 나타내었다. 항-DR5 IgM Mab #2 단일요법이 가장 효과적이었다.
- [0222] 두번째 실험은 항-DR5 IgG와 이리노테칸의 병용 요법이 거의 향상되지 않은 효능을 제공하였음을 입증한다. 무흉선 누드마우스는 1×10^7 HCT15 종양 세포로 피하 이식되었다. 상기 종양이 150-200mm³에 도달했을 때, 상기 동물에 매일 5회 비히클, 3mg/kg의 항-DR5 IgG 매주 3회, 첫 주 내에 80mg/kg의 이리노테칸(시그마 I1406) 3회, 또는 병용된 항-DR5 IgG와 이리노테칸 투여 섭생법으로 정맥내 투여하였다. 종양 용적(n=10 동물/군)은 도 3a에 나타내었고, 전체 생존률은 도 3b에 나타내었다. 병용 요법은 이리노테칸 치료 단독 대비 단지 약간의 향상만을 제공하였다.
- [0223] 세번째 실험은 항-DR5 IgM과 이리노테칸의 병용 요법이 치료 표준물질 대비 유의미한 향상을 제공할 수 있음을 입증한다. 무흉선 누드마우스는 1×10^7 HCT15 종양 세포로 피하 이식되었다. 종양이 150-200mm³에 도달했을 때, 상기 동물에 매일 5회 비히클, 3mg/kg의 항-DR5 IgM 매일 5회, 첫 주 내에 80mg/kg의 이리노테칸(시그마 I1406) 3회, 또는 병용된 항-DR5 IgM과 이리노테칸 투여 섭생법으로 정맥내 투여하였다. 종양 용적(n=10 동물/군)은 도 4a에 나타나 있고, 전체 생존률은 도 4b에 나타나 있다. 병용 요법은 종양 퇴행 뿐만 아니라, 70일까지 완전한 생존률을 초래하였다.
- [0224] 실시예 3: 항-DR5 IgM 및 겐시타빈 병용은 겐시타빈 단독보다
- [0225] 더 완전한 시험관내 췌장 종양 세포독성을 유도한다
- [0226] 췌장 종양 세포주에서 항-DR5 IgM 및 겐시타빈 병용 요법의 시험관내 효능은 하기와 같이 평가되었다. 첫번째 실험에서, BxPC3 종양 세포(ATCC CRL-1687) 6×10^3 을 씨딩하고 밤새 부착되도록 하였다. 상기 세포를 37°C에서 72시간 동안 4ng/mL의 항-DR5 IgM Mab #5(VH: 서열번호 7, VL 서열번호 8)와 0.56 μM의 겐시타빈, 또는 상기 2개 제제의 병용으로 처리하였다. Cell Titer Glo 시약 (Promega G7572)을 첨가하였고, 세포 생존력을 광도계로 판독하였다. 결과는 도 5a에 나타내었다. 두번째 실험에서, Panc-1 종양 세포(ATCC CRL-1469) 3×10^3 을 씨딩하고 밤새 부착되도록 하였다. 세포를 37°C에서 72시간 동안 4ng/mL의 항-DR5 IgM Mab #5와 0.56 μM의 겐시타빈, 또는 상기 2개 제제의 병용으로 처리하였다. Cell Titer Glo 시약 (Promega G7572)을 첨가하였고, 세포 생존력을 광도계로 판독하였다. 결과는 도 5b에 나타내었다. 세번째 실험에서, BxPC3 종양 세포 6×10^3 을 씨딩하고, 다음날 세포를 항-DR5 IgM Mab #5의 연속 희석액과 겐시타빈을 병용 처리하였다. 37°C에서 72시간 후에, Cell Titer Glo 시약 (Promega G7572)을 첨가하였고, 세포 생존력을 광도계로 판독하였다. 결과는 도 6a에 나타내었다. 네번째 실험에서, Panc-1 종양 세포 3×10^3 을 씨딩하고 밤새 부착되도록 하였고, 다음날 세포를 항-DR5 IgM Mab #5의 연속 희석액과 겐시타빈을 병용 처리하였다. 37°C에서 72시간 후에, Cell Titer Glo 시약 (Promega G7572)을 첨가하였고, 세포 생존력을 광도계로 판독하였다. 결과는 도 6b에 나타내었다.
- [0227] 실시예 4: 항-DR5 IgM과 겐시타빈의 병용은 제제 단독 또는 항-DR5 IgG와의 병용 요법보다 생체내 췌장 종양 이종이식(xenograft) 모델에서 향상된 효능을 제공한다
- [0228] 항-DR5 IgM 항체와 겐시타빈 치료 표준물질의 병용 요법이 하기와 같이 BxPC3 췌장 종양 모델에서 평가되었다.
- [0229] 첫번째 실험에서, 누드마우스는 BxPC3 췌장 종양 단편으로 피하 이식되었다. 상기 종양이 100-150mm³에 도달했을 때, 상기 동물에 매일 7회 비히클을 정맥내로, 단일 3mg/kg 투여량의 항-DR5 IgM Mab #2을 정맥내로,

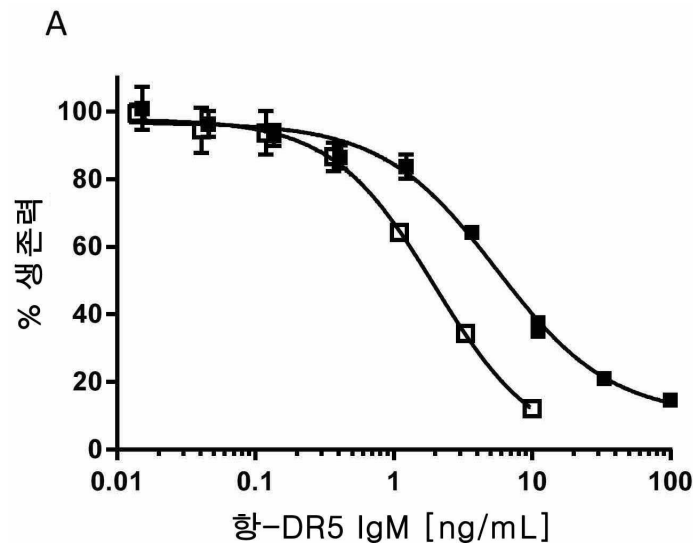
120mg/kg의 겐시타빈을 매 3일마다 총 4회 투여량으로 복강내로, 또는 항-DR5 IgG와 겐시타빈 투여 섭생법의 조합을 투여하였다. 종양 용적(n=9-10 동물/군)은 도 7a에 나타나 있고, 전체 생존률은 도 7b에 나타내었다. 두번째 실험에서, 누드마우스는 BxPC3 췌장 종양 단편으로 피하 이식되었다. 종양이 100-150mm³에 도달했을 때, 상기 동물에 각각 매일 7회 비히클을 정맥내로, 3mg/kg의 항-DR5 IgM Mab #2을 매일 7회 정맥내로, 120mg/kg의 겐시타빈을 매 3일 마다 총 4회 투여량으로 복강내로, 또는 항-DR5 IgM 및 겐시타빈 투여 섭생법의 조합을 투여하였다. 종양 용적(n=9-10 동물/군)은 도 8a에 나타나 있고, 전체 생존률은 도 8b에 나타나 있다. IgM과 겐시타빈에 의한 병용 요법은 IgG 병용 요법 대비하여 그리고 상기 임의의 치료 단독 대비하여 감소된 종양 부피를 제공하였다.

[0230] 실시예 5: 항-DR5 IgM 및 베네토클락스(ABT-199) 병용 요법은 베네토클락스 단독 보다 더 완전한 시험관내 세포 세포독성을 유도한다

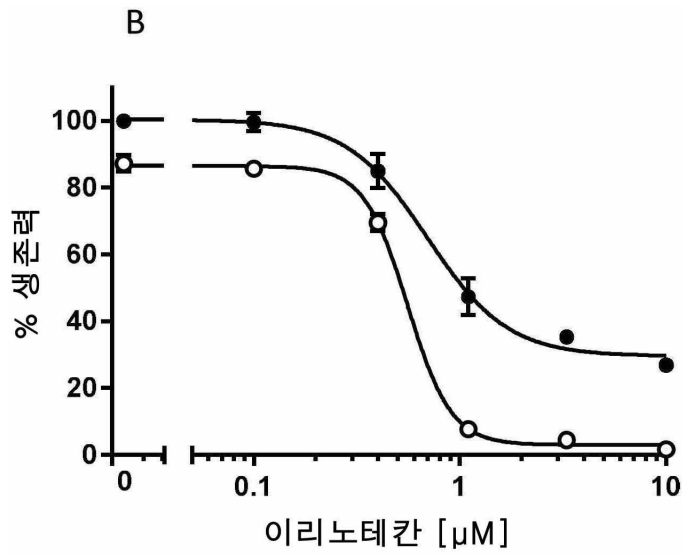
[0231] AML 세포주의 항-DR5 IgM과 베네토클락스 병용 요법의 시험관내 효능은 하기와 같이 평가되었다. 첫번째 실험에서, Molm-13 종양 세포(DSMZ ACC 554) 3x10³을 씨딩하고 다음날 세포를 1.2ng/mL의 항-DR5 IgM Mab #5, 3.7nM의 베네토클락스, 또는 상기 2개 제제의 병용으로 처리하였다. 37°C에서 72시간 후, Cell Titer Glo 시약(Promega G7572)을 첨가하였고, 세포 생존력을 광도계로 판독하였다. 결과는 도 9a에 나타내었다. 두번째 실험에서, MV-4-11 종양 세포(ATCC CRL-9591) 3x10³을 씨딩하고 다음날 세포를 37ng/mL의 항-DR5 IgM Mab #5, 3.7nM의 베네토클락스, 또는 상기 2개 제제의 병용으로 처리하였다. 37°C에서 72시간 후, Cell Titer Glo 시약(Promega G7572)을 첨가하였고, 세포 생존력을 광도계로 판독하였다. 결과는 도 9b에 나타내었다. 세번째 실험에서, Molm-13 종양 세포 3x10³을 씨딩하였고 다음날 세포를 항-DR5 IgM Mab #5의 연속 희석액 및 베네토클락스를 병용하여 처리하였다. 37°C에서 72시간 후, Cell Titer Glo 시약(Promega G7572)을 첨가하였고, 세포 생존력을 광도계로 판독하였다. 결과는 도 10a에 나타내었다. 네번째 실험에서, MV-4-11 종양 세포 3x10³을 씨딩하고 다음날 세포를 항-DR5 IgM Mab #5의 연속 희석액 및 베네토클락스를 병용하여 처리하였다. 37°C에서 72시간 후, Cell Titer Glo 시약(Promega G7572)을 첨가하였고, 세포 생존력을 광도계로 판독하였다. 결과는 도 10b에 나타내었다. 병용 치료는 일정 범위의 항체 및 약물 농도에 걸쳐 세포주 둘다의 사멸이 증가함을 보여주었다.

도면

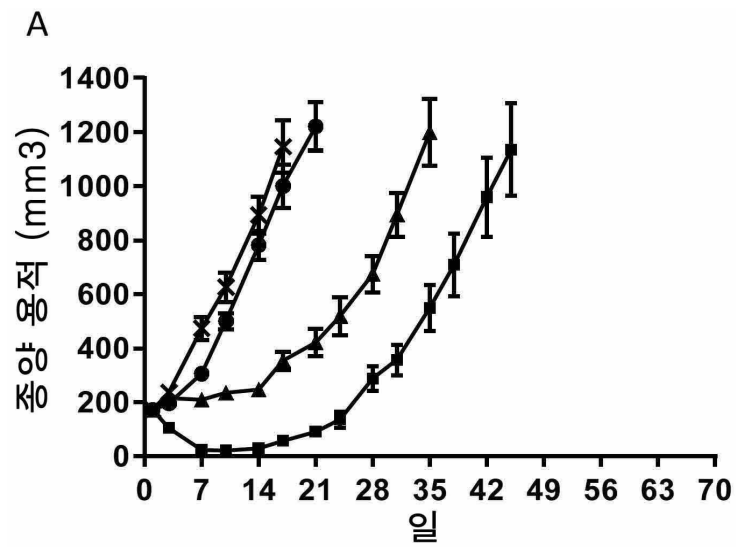
도면1a



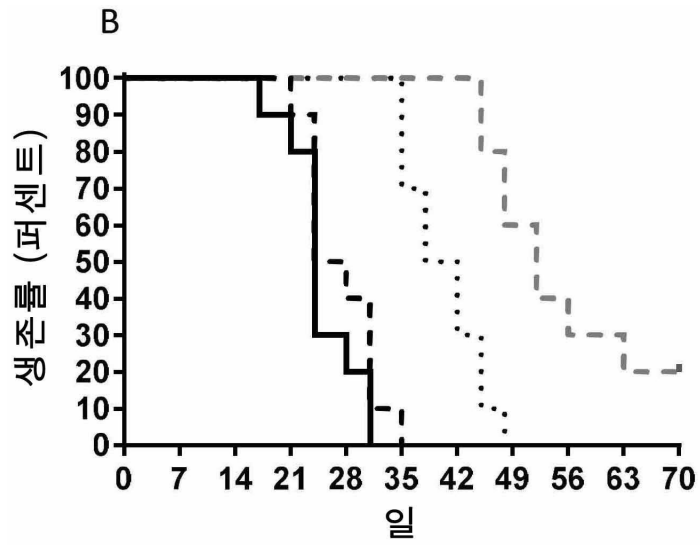
도면1b



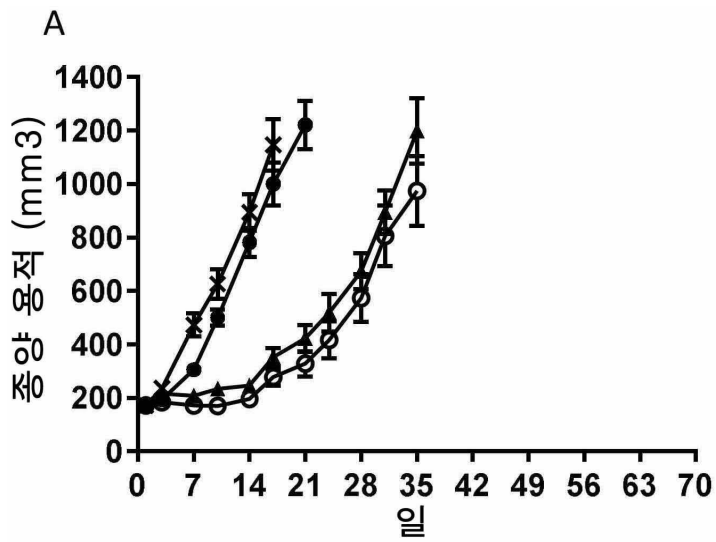
도면2a



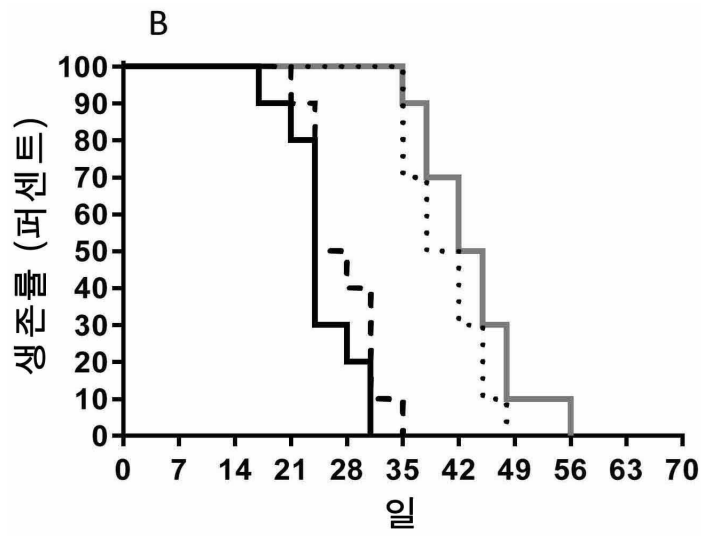
도면2b



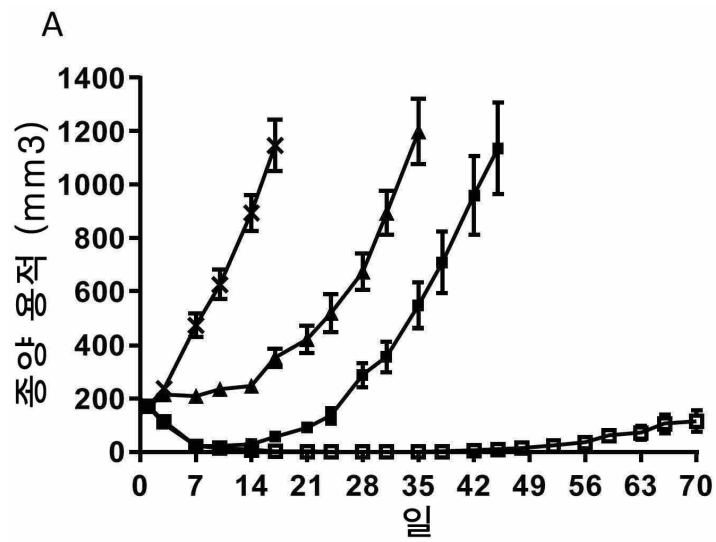
도면3a



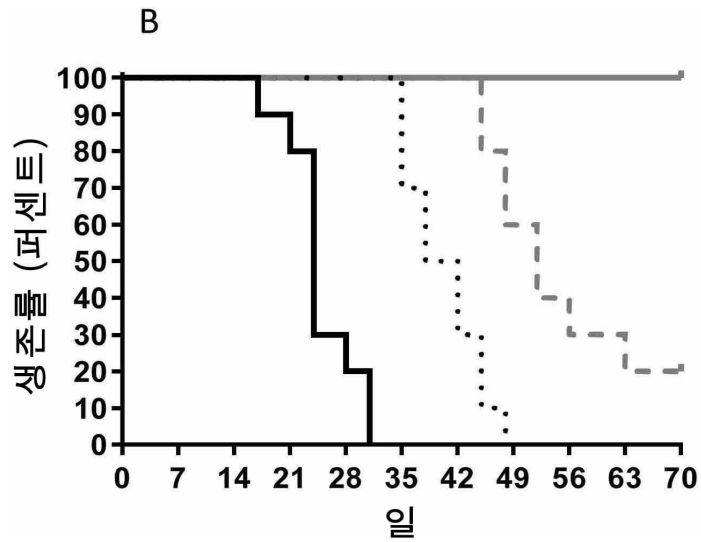
도면3b



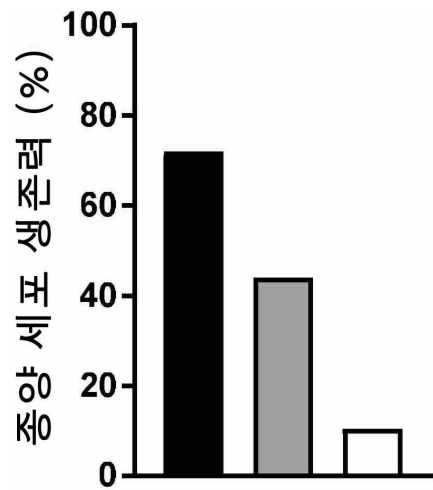
도면4a



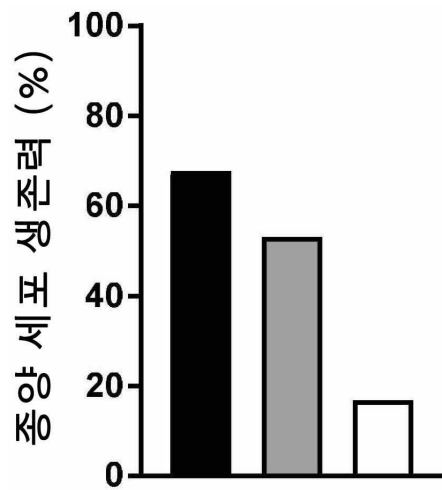
도면4b



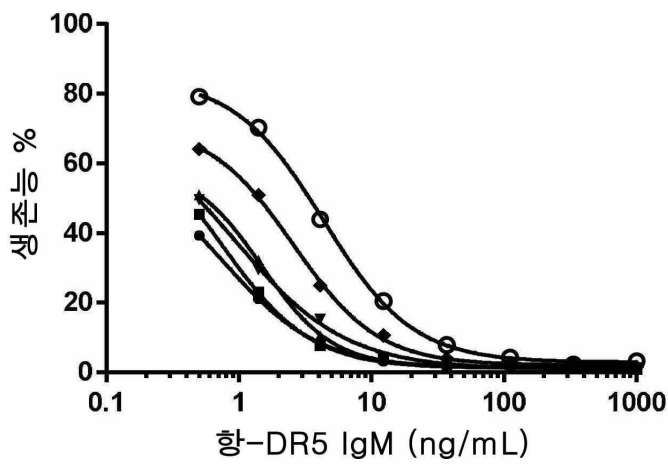
도면5a



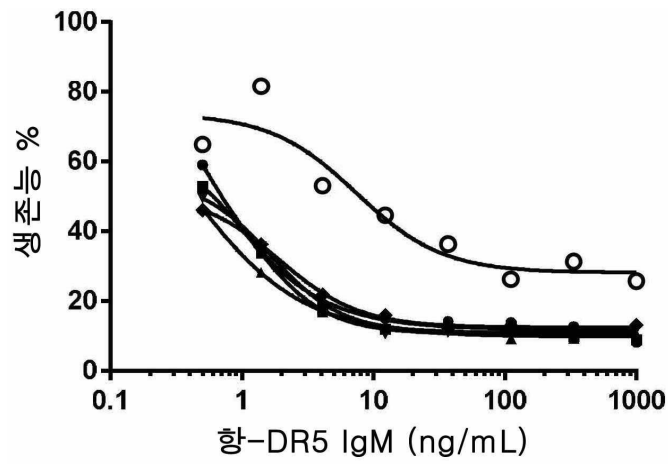
도면5b



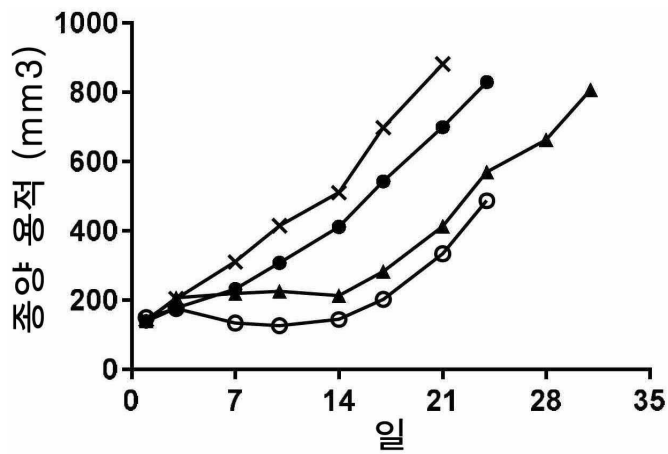
도면6a



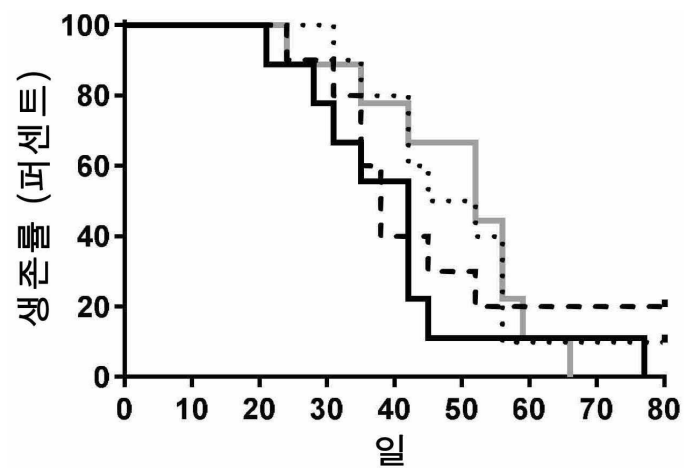
도면6b



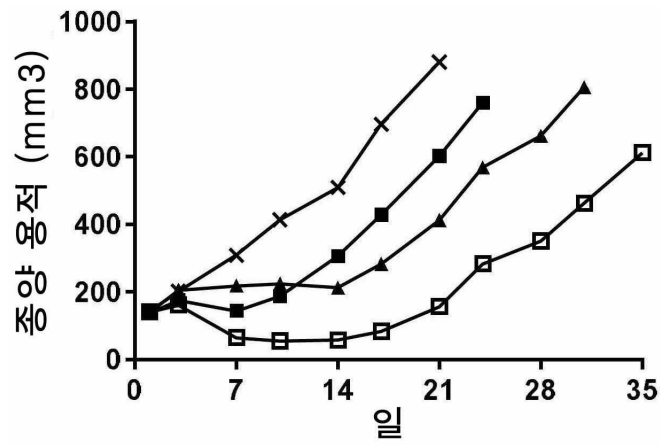
도면7a



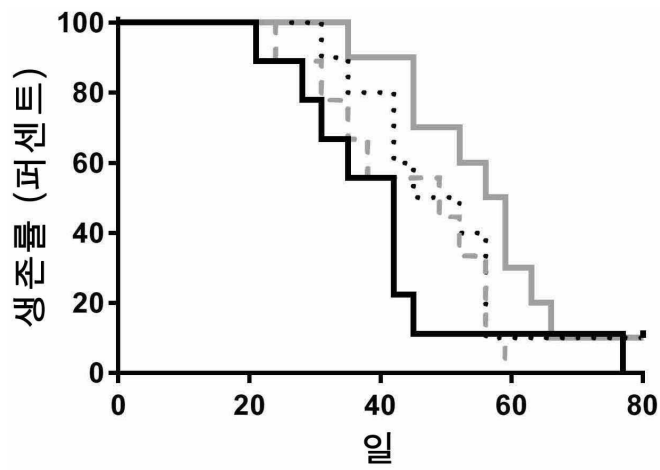
도면7b



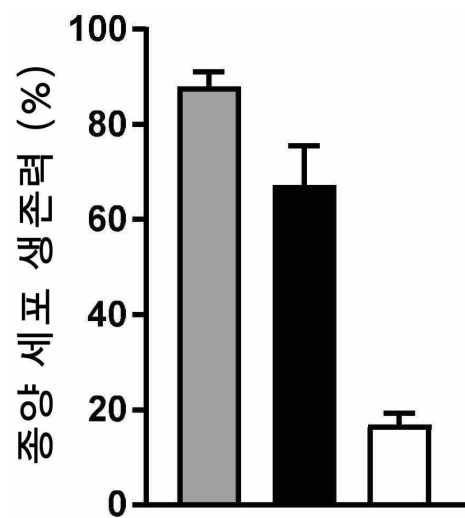
도면8a



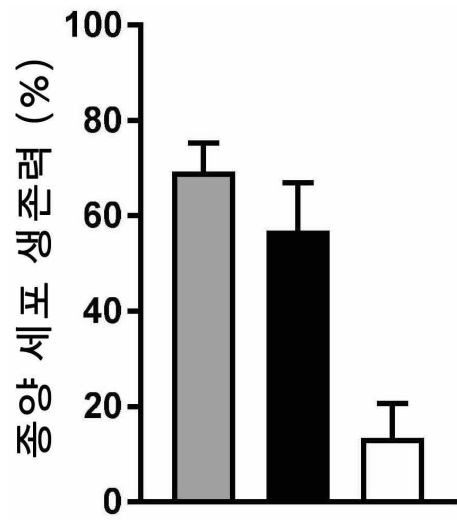
도면8b



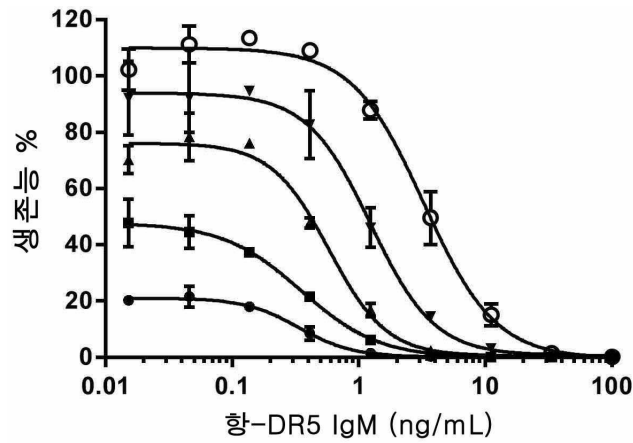
도면9a



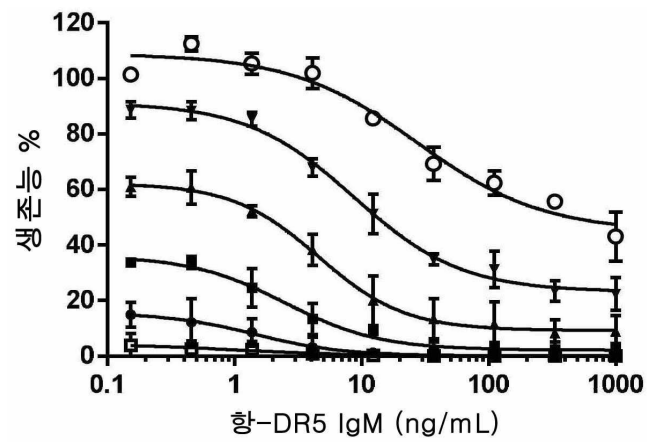
도면9b



도면10a



도면10b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> IGM BIOSCIENCES, INC.

<120> USE OF A MULTIMERIC ANTI-DR5 BINDING MOLECULE IN COMBINATION WITH
A CHEMOTHERAPEUTIC AGENT FOR TREATING CANCER

<130> 09789.011W01

<140><141><150> 62/767,900

<151> 2018-11-15

<150> 62/635,033

<151> 2018-02-26

<160> 89

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

 20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95
Ala Lys Ile Leu Gly Ala Gly Arg Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

 100 105 110
Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 2

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

 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
 85 90 95
 Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 3

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400>

3
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Glu Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Gln Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Lys Ile Leu Gly Ala Gly Arg Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 4
 <211> 107
 <212> PRT
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 4

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

Val Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
 20 25 30

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly
 35 40 45

Ala Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser
 50 55 60

Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp
 65 70 75 80

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ala Asp Ser Ser Gly Asn His Val
 85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 5

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 5

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

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Asp Arg Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 6

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 6

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu
 35 40 45

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

<210> 7

<211

> 449

<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 Ser Tyr
 20 25 30
 Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

 Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala 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 Arg Gly Asp Ser Met Ile Thr Thr Asp Tyr Trp Gly Gln 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 Arg 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 Glu Glu Met 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> 8

<211> 213

<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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His 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 Tyr Ser Ser Tyr Arg Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln 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> 9

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 9

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Leu Ser Met Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Val Arg Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 10

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 10

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg

<210> 11

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 11

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Ser

1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys

 20 25 30

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

 35 40 45

Thr Asn Tyr Lys Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

 50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Met Asn Pro Asp Thr Asp Ser Thr Gly Tyr Pro

65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser

 85 90 95

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

 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Arg Asp Tyr

 115 120 125

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

 130 135 140

Ser

145

<210> 12

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 12

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 35 40 45

Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser
 100 105 110

Asn Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 115 120 125

<210> 13

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 13

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
 35 40 45

Ile Gly Tyr Phe Met Asn Trp Met Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 14

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
 1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro
 20 25 30
 Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
 35 40 45
 Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys
 50 55 60
 Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe
 65 70 75 80
 Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95
 Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Phe
 100 105 110
 Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125
 Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 130 135 140
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 145 150 155 160
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
 165 170 175
 Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
 180 185 190
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
 195 200 205
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 210 215 220
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235
 <210> 15
 <211> 112
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 16

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 16

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser

 85 90 95
 Thr His Val Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg

<210> 17

<211> 470

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid

<400> 17

Met Gly Xaa Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Val Ile Leu Glu
 1 5 10 15

Gly Val Gln Cys Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 20 25 30

Arg Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala
 35 40 45

Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg
 50 55 60

Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Asp Gly Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr
 65 70 75 80

Pro Asp Thr Met Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
 85 90 95

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

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|--|
| | 100 | | 105 | | 110 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Met | Tyr | Tyr | Cys | Ala | Arg | His | Ile | Thr | Met | Val | Val | Gly | Pro | Phe | Ala | | | | | |
| | 115 | | | | | | 120 | | | | | 125 | | | | | | | | |
| Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ala | Ala | Ser | Thr | Lys | | | | | |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | | 140 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | Ser | Thr | Ser | Gly | | | | | |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 | | | | | |
| Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | | | | | |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | | | | | | |
| Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | | | | | |
| | | | 180 | | | | 185 | | | | | | | 190 | | | | | | |
| Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | | | | | |
| | 195 | | | | | 200 | | | | | | | | 205 | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | | | | | |
| | 210 | | | | | 215 | | | | | | 220 | | | | | | | | |
| Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Arg | Val | Glu | Pro | | | | | |
| 225 | | | | 230 | | | | | | 235 | | | | 240 | | | | | | |
| Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | | | | | |
| | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | 255 | | | | | | |
| Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | | | | | |
| | | 260 | | | | | 265 | | | | | | | 270 | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | | | | | |
| | 275 | | | | | 280 | | | | | | | | 285 | | | | | | |
| Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | | | | | |
| | 290 | | | | | 295 | | | | | | | | 300 | | | | | | |
| Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | | | | | |
| 305 | | | | 310 | | | | | | 315 | | | | 320 | | | | | | |
| Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | | | | | |
| | | | | 325 | | | | | | 330 | | | | 335 | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro | | | | | |
| | | 340 | | | | | | | 345 | | | | | 350 | | | | | | |

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430
 Leu Thr Met Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 18

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 18

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

65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr
 85 90 95
 Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp

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

 165 170 175
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 195 200 205
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 210 215 220
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230

<210> 19

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

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

Pro Gly Ala Ser Val Arg Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45

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

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

 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 180 185 190
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 195 200 205
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 210 215 220
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 225 230 235 240

 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

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

Gly Ser Ser Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser
 20 25 30

Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
 35 40 45

Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
 50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp
 65 70 75 80

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Ser Val Gln Ala Glu Asp Gln Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
 100 105 110

Arg Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125

Ala Val Ala Ala Pro Ser Val Asp Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230

<210> 21

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Asp Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

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 Ile Tyr

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 24

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 Leu Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Thr Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Tyr Ser Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 25

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 25

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Asp Ser Ser Gly Trp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 26

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 Leu Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asn Ser Phe Pro Trp
 85 90 95

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

<210> 27

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 27

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

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

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

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Asp Ser Ser Gly Trp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 28

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 28

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 Leu Arg Asn Asp
 20 25 30

Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asn Ser Phe Pro Trp
 85 90 95

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

<210> 29

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser His Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Leu Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 30

<211> 107

<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 Ser Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Ile Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile

35 40 45

His Asp Val Ser Ser Phe Gln Ser Ala Val Pro Ser Arg Phe Ser Arg

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Val Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Ile Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 31

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 31

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Ser Ser Ser Ser Trp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp

100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 32

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 Val Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 34

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
 20 25 30

Ser Asn Asn Lys Ile Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Leu Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
 100 105 110

Lys

<210> 35

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 35

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
 20 25 30

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

 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Gly Val Asn Trp Asn Phe Leu Phe Asp Ile Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 <210> 36
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 36
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

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

 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 37

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 38

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

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

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

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

Lys

<210> 39

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 39

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 41

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Thr Val Tyr Ser Ser Ser Ser Pro Phe Tyr Tyr Tyr

 100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

 115 120 125

Ser

<210> 42

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 42

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
 Ser Ala Thr Ser Ser Phe 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 Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 43

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 43

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

35 40 45

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

100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 44
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 44
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu His Ser
 20 25 30
 Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 45
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 45

Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Gly Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 46

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 46

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 Val 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

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

polypeptide

<400> 48

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 Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 49

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 49

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Cys Asn Pro Ser
 50 55 60

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 51

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Asn Gly Ser Gly Ser Tyr Asp Trp Phe Asp Pro Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 52

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 Phe Leu Ile

35 40 45
Phe Val 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 Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 53

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

Lys Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30
Thr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Trp Phe Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95
Ala Arg His Glu Glu Gly Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 54

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 54

Asp Ile Ala Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Leu Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

 20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

 35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105

<210> 55

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 55

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

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

<210> 56

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu

100

<210> 57

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Leu Gly Ala Gly Arg Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala

130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp

145 150 155 160

Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

165 170 175

Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile

180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
 195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser
 210 215 220

Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu Gly

<210> 58

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 58

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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
 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 His Cys

85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Tyr Ser Ser Ser Arg Ser Ala Ala Tyr Asp Ile Trp

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro

130 135 140

Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly

145 150 155 160

Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

165 170 175

Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly

180 185 190

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu

195 200 205

Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Gly

245

<210> 59

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 59

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Glu Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

Thr Leu His Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Asn Phe

50 55 60

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser 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 Val His Arg Pro Gly Arg Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

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

 180 185 190
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser
 210 215 220
 Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu Gly

<210> 61

<211> 235

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 61

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

1 5 10 15

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Phe Asn Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

 85 90 95

Ala Arg Gly Asn Gly Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val

 100 105 110

Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

 115 120 125

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln

 130 135 140

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Thr

145 150 155 160

Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Val Tyr

 165 170 175

Ala Lys Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

 180 185 190

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 195 200 205

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ser Arg Asp Ser Ser Gly Trp Val
 210 215 220

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 225 230 235

<210> 62
 <211> 245

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 62

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Asp
 20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Pro Ala Arg Phe Phe Pro Leu His Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln
 130 135 140

Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys

145 150 155 160
 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr His Tyr Ala Ser Trp Tyr His Gln Arg
 165 170 175

Pro Gly Arg Ala Pro Val Leu Val Asn Tyr Pro Lys Asp Ser Arg Pro
 180 185 190

Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala
 195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ile Gly Ala Gln Ala Ala Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Gln Ser Arg Asp Ser Ser Gly Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240

Val Thr Val Leu Gly
 245

<210> 63

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Phe Ser Gly Tyr Gly Asp Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Lys

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro

130 135 140

Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly Asn Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Asn Glu Arg

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Arg Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Asn Asn Ala Val Ile Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly

245

<210> 64

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 64

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 His

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Ser Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Ser Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Val Pro Pro Gly
 100 105 110

Asp Phe Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
 130 135 140

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 145 150 155 160

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Arg Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
 165 170 175

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 180 185 190

Leu Ile Tyr Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp His Phe
 195 200 205

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 210 215 220

Gln Ser Glu Asp Asp Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Tyr
 225 230 235 240

His Thr Trp Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 245 250 255

<210> 65
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 65

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Val Asn Tyr
 20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
 35 40 45

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

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Arg Thr Val Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Thr Asp Phe Lys Gly Thr Asp Ile Leu Phe Arg Asp Trp Gly Arg
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
 130 135 140

Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly
 145 150 155 160

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Ile Trp Tyr Gln Gln Leu
 165 170 175

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Met Tyr Ser Asn Asp Arg Arg Pro
 180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
 195 200 205

Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly His Tyr Val Phe Gly Thr
 225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 245

<210> 66

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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
 Tyr Met Ser Trp Ile 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 Arg Gly Gly Ser Thr Phe Asp Ile Trp Gly Arg Gly Thr Met Val

 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

 115 120 125
 Gly Gly Ser Ala Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly

 130 135 140
 Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn

145 150 155 160
 Ile Gly Ser Arg Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
 130 135 140

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser
 145 150 155 160

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
 165 170 175

Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 180 185 190

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 195 200 205

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser
 210 215 220

Gly Asn His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 225 230 235 240

<210> 68

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 68

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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 Pro Tyr
 20 25 30

Tyr 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 Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Asp Ser Thr Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Ala Tyr Cys Gly Gly Gly Arg Cys Tyr Leu Tyr Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 115 120 125

 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala
 130 135 140
 Val Val Ile Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
 145 150 155 160
 Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr
 165 170 175
 Pro Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr Leu Ile
 180 185 190

 Tyr Asp Thr Ser Asn Lys Arg Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 195 200 205
 Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro
 210 215 220
 Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Leu Val Ser Tyr Ser Gly Ser Leu
 225 230 235 240
 Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 245 250

<210> 70

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 70

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

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

Val Lys Gly Ala Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Ala Leu Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu

130 135 140

Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Gly Ser

145 150 155 160

Val Ala Arg Asn Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala

165 170 175

Pro Thr Ile Val Ile Tyr Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro

180 185 190

Gly Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu
 195 200 205
 Thr Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
 210 215 220
 Ser Tyr Asn Tyr Asn Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 225 230 235 240

Val Leu Gly

<210> 71

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 71

Glu 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 Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Val Gln Glu Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Thr Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gly Asn Asn Tyr Arg Phe Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Glu Thr Thr Leu Thr Gln

130 135 140
 Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
 145 150 155 160
 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln

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

 225 230 235 240
 Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 245
 <210> 72
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 72
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Thr
 20 25 30

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

Gln Ile Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asp Ala Gly Arg Gly Ala Phe Asp Ile
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Ser Pro Leu Arg Trp Gly Arg Phe
 115 120 125

Gly Trp Arg Gly Leu Gly Arg Gly Trp Leu Arg Ser Pro Val Thr Gln
 130 135 140

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
 145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser His Leu Ala Trp Tyr Gln
 165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser
 180 185 190

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Arg Ala Val Phe Gly
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 245

<210> 73

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Asn Asn

20 25 30

Asn Ala Ala Trp Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Asp Gly Asn Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ile Leu Arg Trp Gly

115 120 125

Arg Phe Gly Trp Arg Gly Leu Gly Arg Gly Trp Leu Glu Ile Val Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gly Tyr Val Ser Trp

165 170 175

Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala

180 185 190

Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Asn Thr Tyr Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Gly Ile Lys

245

<210> 74

<211> 452

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Gly Ser Ala Ser Ala Pro Thr Leu Phe Pro Leu Val Ser Cys Glu Asn
 1 5 10 15
 Ser Pro Ser Asp Thr Ser Ser Val Ala Val Gly Cys Leu Ala Gln Asp
 20 25 30
 Phe Leu Pro Asp Ser Ile Thr Leu Ser Trp Lys Tyr Lys Asn Asn Ser
 35 40 45
 Asp Ile Ser Ser Thr Arg Gly Phe Pro Ser Val Leu Arg Gly Gly Lys
 50 55 60
 Tyr Ala Ala Thr Ser Gln Val Leu Leu Pro Ser Lys Asp Val Met Gln
 65 70 75 80
 Gly Thr Asp Glu His Val Val Cys Lys Val Gln His Pro Asn Gly Asn
 85 90 95
 Lys Glu Lys Asn Val Pro Leu Pro Val Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys
 100 105 110
 Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg
 115 120 125
 Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr Gly Phe Ser Pro Arg Gln Ile
 130 135 140
 Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser Gly Val Thr
 145 150 155 160
 Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr
 165 170 175
 Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp Leu Gly Gln
 180 185 190
 Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln
 195 200 205
 Asn Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val

<400> 75

000

<210> 76

<211> 137

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Gln Glu Asp Glu Arg Ile Val Leu Val Asp Asn Lys Cys Lys Cys Ala

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Arg Ile Thr Ser Arg Ile Ile Arg Ser Ser Glu Asp Pro Asn Glu Asp | | | |
| | 20 | 25 | 30 |
| Ile Val Glu Arg Asn Ile Arg Ile Ile Val Pro Leu Asn Asn Arg Glu | | | |
| | 35 | 40 | 45 |
| Asn Ile Ser Asp Pro Thr Ser Pro Leu Arg Thr Arg Phe Val Tyr His | | | |
| | 50 | 55 | 60 |
| Leu Ser Asp Leu Cys Lys Lys Cys Asp Pro Thr Glu Val Glu Leu Asp | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Asn Gln Ile Val Thr Ala Thr Gln Ser Asn Ile Cys Asp Glu Asp Ser | | | |
| | 85 | 90 | 95 |
| Ala Thr Glu Thr Cys Tyr Thr Tyr Asp Arg Asn Lys Cys Tyr Thr Ala | | | |
| | 100 | 105 | 110 |
| Val Val Pro Leu Val Tyr Gly Gly Glu Thr Lys Met Val Glu Thr Ala | | | |
| | 115 | 120 | 125 |
| Leu Thr Pro Asp Ala Cys Tyr Pro Asp | | | |
| | 130 | 135 | |

<210> 77

<400> 77

000

<210> 78

<211> 353

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

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

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

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

 180 185 190
 Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala Tyr
 195 200 205
 Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala Thr Leu Ser Lys Ser Gly Asn
 210 215 220
 Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu
 225 230 235 240

Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser

245 250 255

Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro

260 265 270

Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly

275 280 285

Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp

290 295 300

Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu

305 310 315 320

Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro

325 330 335

Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys

340 345 350

Tyr

<210> 79

<211> 340

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu Asp Ser Thr

1 5 10 15

Pro Gln Asp Gly Asn Val Val Val Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe

20 25 30

Pro Gln Glu Pro Leu Ser Val Thr Trp Ser Glu Ser Gly Gln Asn Val

35 40 45

Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr

50 55 60

Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Pro Asp Gly

65 70 75 80

325

330

335

Gly Thr Cys Tyr

340

<210> 80

<211> 764

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Met Leu Leu Phe Val Leu Thr Cys Leu Leu Ala Val Phe Pro Ala Ile

1 5 10 15

Ser Thr Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Glu Glu Val Asn Ser Val Glu

20 25 30

Gly Asn Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Pro Thr Ser Val Asn

35 40 45

Arg His Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys

50 55 60

Ile Thr Leu Ile Ser Ser Glu Gly Tyr Val Ser Ser Lys Tyr Ala Gly

65 70 75 80

Arg Ala Asn Leu Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn

85 90 95

Ile Ala Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu

100 105 110

Gly Ile Asn Ser Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val Ser

115 120 125

Gln Gly Pro Gly Leu Leu Asn Asp Thr Lys Val Tyr Thr Val Asp Leu

130 135 140

Gly Arg Thr Val Thr Ile Asn Cys Pro Phe Lys Thr Glu Asn Ala Gln

145 150 155 160

Lys Arg Lys Ser Leu Tyr Lys Gln Ile Gly Leu Tyr Pro Val Leu Val

165 170 175

Ile Asp Ser Ser Gly Tyr Val Asn Pro Asn Tyr Thr Gly Arg Ile Arg

Ser Arg Asp Ala Gly Phe Tyr Trp Cys Leu Thr Asn Gly Asp Thr Leu

435 440 445

Trp Arg Thr Thr Val Glu Ile Lys Ile Ile Glu Gly Glu Pro Asn Leu

450 455 460

Lys Val Pro Gly Asn Val Thr Ala Val Leu Gly Glu Thr Leu Lys Val

465 470 475 480

Pro Cys His Phe Pro Cys Lys Phe Ser Ser Tyr Glu Lys Tyr Trp Cys

485 490 495

Lys Trp Asn Asn Thr Gly Cys Gln Ala Leu Pro Ser Gln Asp Glu Gly

500 505 510

Pro Ser Lys Ala Phe Val Asn Cys Asp Glu Asn Ser Arg Leu Val Ser

515 520 525

Leu Thr Leu Asn Leu Val Thr Arg Ala Asp Glu Gly Trp Tyr Trp Cys

530 535 540

Gly Val Lys Gln Gly His Phe Tyr Gly Glu Thr Ala Ala Val Tyr Val

545 550 555 560

Ala Val Glu Glu Arg Lys Ala Ala Gly Ser Arg Asp Val Ser Leu Ala

565 570 575

Lys Ala Asp Ala Ala Pro Asp Glu Lys Val Leu Asp Ser Gly Phe Arg

580 585 590

Glu Ile Glu Asn Lys Ala Ile Gln Asp Pro Arg Leu Phe Ala Glu Glu

595 600 605

Lys Ala Val Ala Asp Thr Arg Asp Gln Ala Asp Gly Ser Arg Ala Ser

610 615 620

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

625 630 635 640

Val Ser Thr Leu Val Pro Leu Gly Leu Val Leu Ala Val Gly Ala Val

645 650 655

Ala Val Gly Val Ala Arg Ala Arg His Arg Lys Asn Val Asp Arg Val

660 665 670

Ser Ile Arg Ser Tyr Arg Thr Asp Ile Ser Met Ser Asp Phe Glu Asn

Trp Glu Gly Ala Gln Asn Gly Arg Cys Pro Leu Leu Val Asp Ser Glu
 370 375 380
 Gly Trp Val Lys Ala Gln Tyr Glu Gly Arg Leu Ser Leu Leu Glu Glu
 385 390 395 400
 Pro Gly Asn Gly Thr Phe Thr Val Ile Leu Asn Gln Leu Thr Ser Arg
 405 410 415
 Asp Ala Gly Phe Tyr Trp Cys Leu Thr Asn Gly Asp Thr Leu Trp Arg
 420 425 430

 Thr Thr Val Glu Ile Lys Ile Ile Glu Gly Glu Pro Asn Leu Lys Val
 435 440 445
 Pro Gly Asn Val Thr Ala Val Leu Gly Glu Thr Leu Lys Val Pro Cys
 450 455 460
 His Phe Pro Cys Lys Phe Ser Ser Tyr Glu Lys Tyr Trp Cys Lys Trp
 465 470 475 480
 Asn Asn Thr Gly Cys Gln Ala Leu Pro Ser Gln Asp Glu Gly Pro Ser
 485 490 495

 Lys Ala Phe Val Asn Cys Asp Glu Asn Ser Arg Leu Val Ser Leu Thr
 500 505 510
 Leu Asn Leu Val Thr Arg Ala Asp Glu Gly Trp Tyr Trp Cys Gly Val
 515 520 525
 Lys Gln Gly His Phe Tyr Gly Glu Thr Ala Ala Val Tyr Val Ala Val
 530 535 540
 Glu Glu Arg Lys Ala Ala Gly Ser Arg Asp Val Ser Leu Ala Lys Ala
 545 550 555 560

 Asp Ala Ala Pro Asp Glu Lys Val Leu Asp Ser Gly Phe Arg Glu Ile
 565 570 575
 Glu Asn Lys Ala Ile Gln Asp Pro Arg
 580 585
 <210> 82
 <211> 146
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 82

Met Asp Leu Met Cys Lys Lys Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys

35 40 45

Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Ser Lys Ser Ser Tyr Trp Gly Trp

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Thr Val

115 120 125

Ala Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135 140

Ala Ser

145

<210> 83

<211> 129

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 83

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 35 40 45

Val Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser
 100 105 110

Asn Trp Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
 115 120 125

Thr

<210> 84

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 84

Met Asp Leu Met Cys Lys Lys Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp Val Leu Ser Gln Leu Gln Leu Gln Glu
 20 25 30

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
 35 40 45

Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg Ser Asn Tyr Trp Gly Trp
 50 55 60

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

Asp Trp Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
 115 120 125

Thr

<210> 86

<211> 154

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 86

Met Asp Leu Met Cys Lys Lys Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp Val Leu Ser Gln Leu Gln Leu Gln Glu
 20 25 30

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
 35 40 45

Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp
 50 55 60

Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile His
 65 70 75 80

Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr
 85 90 95

Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser
 100 105 110

Val Thr Ala Ala Asp Thr Thr Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Ser
 115 120 125

Thr Val Val Arg Gly Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
 130 135 140

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 145 150

<210> 87

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

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

65 70 75 80
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 85 90 95
Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 100 105 110
Gly Ser Ser Pro Leu Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125
Lys Arg Thr

130

<210> 88

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly

1 5 10 15
 Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

 20 25 30
 Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Arg Tyr Tyr Ala
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
 85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Glu Ser Ser Gly Trp Phe Gly Ala Phe Asp Tyr
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135

<210> 89

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

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

Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val

 20 25 30
 Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile

 35 40 45
 Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys

 50 55 60

