



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월22일
(11) 등록번호 10-2811560
(24) 등록일자 2025년05월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/22 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/22 (2013.01)
A61P 1/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7035795
(22) 출원일자(국제) 2021년03월18일
심사청구일자 2024년02월28일
(85) 번역문제출일자 2022년10월14일
(65) 공개번호 10-2022-0156575
(43) 공개일자 2022년11월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/022870
(87) 국제공개번호 WO 2021/188749
국제공개일자 2021년09월23일
(30) 우선권주장
62/991,806 2020년03월19일 미국(US)
63/044,478 2020년06월26일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02016201282 A2

(73) 특허권자
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(72) 발명자
리앙, 웨이-칭
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
아론, 조셉 알.
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 23 항

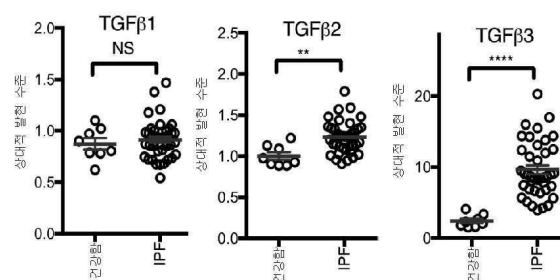
심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 동종형 선택적 항-TGF-베타 항체 및 이용 방법

(57) 요약

본원 발명은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 및 이들을 이용하는 방법을 제공한다. 특히, 예를 들면, 섬유증 및 다른 TGF β 관련 장애의 치료를 위한 동종형 선택적 항-TGF β 2, 항-TGF β 3 및 항-TGF β 2/3 단일클론 항체가 제공된다.

대표도 - 도3a



(52) CPC특허분류

G01N 33/6872 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)
G01N 2333/495 (2013.01)

(72) 발명자

드피안토, 대릴

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

할편, 웬디 그린

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

린, 웨이유

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

루파르두스, 패트릭 제이.

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

라말린감, 티루말라이 라잔

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

세샤세이, 다야

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

순, 티엔허

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

티아기, 톨리카

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

우, 지아

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

우, 옌

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

인, 지엔 핑

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

단리된 항-TGF β 3 항체이며,

- (i) CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 CDR이고,
 CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고,
 CDR-H2이 서열 번호: 5, 34, 35, 및 159 중 하나의 아미노산 서열을 갖고,
 CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는
 중쇄 CDR, 및
- (ii) CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 CDR이고,
 CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고,
 CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고,
 CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는
 경쇄 CDR

을 포함하는 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 서열 번호: 23, 37, 42-53, 55, 및 57로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 3

제1항에 있어서, 서열 번호: 22, 36, 38-41, 54, 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 포함하는 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 4

제1항에 있어서,

중쇄 (H) 및 경쇄 (L)를 포함하고,

중쇄 및 경쇄는 서열 번호: 29/28 (쥐 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9), 서열 번호: 73/58 (h2A10.v2.N54S), 서열 번호: 74/58 (h2A10.v2.N54Q), 서열 번호: 75/58 (h2A10.v2.T56A), 서열 번호: 77/76 (v3), 및 서열 번호: 79/78 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함하는 것인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 5

단리된 항-TGF β 3 항체이며,

- (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1,
- (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2, 및

- (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3
을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH), 및
- (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1,
(e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L2, 및
(f) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3
을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)
을 포함하는 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 6

제5항에 있어서,

- (a) 항체의 중쇄 가변 영역 (VH)이 서열 번호: 57의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖고,
(b) 항체의 경쇄 가변 영역 (VL)이 서열 번호: 56의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖거나, 또는
(c) 항체가 서열 번호: 79의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 (H)를 포함하고,
(d) 항체가 서열 번호: 78의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 (L)를 포함하는
단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 7

제5항에 있어서, 단일클론 항체인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 8

제5항에 있어서, IgG1 또는 IgG4 아이소타입인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 9

제5항에 있어서, 인간화 또는 키메라 항체인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 10

제5항에 있어서, 인간화 항체인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 11

제5항에 있어서, 전장 항체인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 12

제5항에 있어서, 인간화 단일클론 IgG1 항체인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 13

제5항에 있어서, TGF β 3에 결합하는 항체 단편인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 14

제5항에 있어서, Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일 사슬 Fv (scFv), 디아바디, 및 F(ab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되는, TGF β 3에 결합하는 항체 단편인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 15

제5항에 있어서,

아미노산 잔기 위치 N297 (Kabat의 경우에서와 같은 EU 넘버링)에서 글리코실화 부위를 제거하기 위한 변형을 포함하는 인간 Fc 영역을 포함하고,

상기 변형이 돌연변이 N297G인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 16

(a) 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH), 및

(b) 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)

를 포함하는 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 17

제16항에 있어서, 단일클론 항체인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 18

제16항에 있어서, IgG1 아이소타입인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 19

제16항에 있어서, 전장 항체인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 20

제16항에 있어서, 인간화 단일클론 IgG1 항체인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 21

제16항에 있어서, Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일 사슬 Fv (scFv), 디아바디, 및 F(ab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되는, TGF β 3에 결합하는 항체 단편인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 22

제16항에 있어서,

아미노산 잔기 위치 N297 (Kabat의 경우에서와 같은 EU 넘버링)에서 글리코실화 부위를 제거하기 위한 변형을 포함하는 인간 Fc 영역을 포함하고,

상기 변형이 돌연변이 N297G인 단리된 항-TGF β 3 항체.

청구항 23

서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 (H), 및

서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 (L)

를 포함하는 단리된 단일클론 항-TGF β 3 항체.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련된 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2020년 6월 26일 자 제출된 U.S. 가출원 번호 63/044,478 및 2020년 3월 19일 자 제출된 U.S. 가출원 번호 62/991,806에 우선권을 주장하고, 이들 각각의 개시는 본원에서 온전히 참조로서 편입된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 서열 목록을 내포하는데, 이것은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되었고 본원에서 온전히 참조로서 편입된다. 2021년 3월 16일 자에 작성된 상기 ASCII 사본은 P35791-WO_Sequence_Listing으로 명명되고 크기에 서 492,334 바이트이다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본원 발명은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 단일특이적 항-TGF β 2 및 항-TGF β 3 항체, 그리고 이중 특이적, 항-TGF β 2/3 항체) 및 예를 들면, TGF β 관련 장애의 치료를 위해 이들을 이용하는 방법에 관계한다.

배경 기술

[0007] 배경

[0008] TGF β 는 세포 분화, 조직 발달, 상처 수복, 면역조절, 그리고 조절장애가 발생될 때, 조직 섬유증에서 결정적인 역할을 수행하는 3가지 사이토킨 - TGF β 1, TGF β 2 및 TGF β 3 -의 다면발현성 세트를 포함한다. 간질성 폐 질환 (ILD) 예컨대 특발성 폐섬유증 (IPF)의 경우에, TGF β 활성화는 질환 발병의 복수의 양상에 연루된다. IPF에 대한 유전적 위험은 폐 상피 세포에서 발현되는 유전자에서 돌연변이에 의해 부여되는데, 이들 돌연변이는 손상에 대한 이들의 감수성을 증가시키고 및/또는 이들의 재생 능력을 약화시킨다. 이러한 상피 스트레스 또는 손상은 선 천성 면역 세포 예컨대 폐포 대식세포를 활성화하여, 증식하고, 이주하고, 근섬유모세포로 분화하고, 세포외 기 질 (ECM)을 분비함으로써 상처-치유 반응을 개시하도록 중간엽 세포를 활성화하는 사이토킨을 생산할 수 있다. TGF β 는 이들 과정 중 대부분에 기여할 수 있다; 특히, 근섬유모세포의 활성화, 분화 및 생존을 증진하면서 폐 상피 세포의 아포토시스를 증진하는 것으로 밝혀졌다. 전신 경화증 (SSc)/경피증은 미세혈관 염증으로 시작하여, 피부, 폐, 심장, 신장 및 장에서 조직을 침범하는 다장기 결합 조직 기능장애로 진행되는 자가면역 질환이다. TGF β 는 SSc에서 혈관, 결합 조직 및 면역 성분의 조절장애에 관련된다 (Lafyatis R. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Dec; 10(12):706-19).

[0009] TGF β 신호전달은 또한, 특히 중양주위 간질 및 면역 구획에서 암 발병에서 일정한 역할을 수행하는데, 여기서 이것은 종양 조직 내로 T 세포 침윤을 예방하는 과도한 ECM 생산을 증진함으로써, 그리고 항종양 면역성을 억제 할 수 있는 T 조절 세포 분화와 활성화를 증진함으로써, 생산적 항종양 면역 반응을 저해할 수 있다. 종합하면, 이들 조사 결과는 TGF β 를 섬유성 질환 및 암에 대한 잠재적인 치료 표적으로서 시사한다. 하지만, TGF β 의 다양한 항상성 기능 및 TGF β 활성화의 상황 의존성 기전에서 복잡성이 인간 섬유증 장애에서 TGF β 저해제의 중 재적 연구에서 우호적인 치료 지수를 확립하는 데에, 안전성과 효능 둘 모두의 관점에서 제약의 원인이 되었다. 예를 들면, 범-TGF β 저해제는 바람직하지 않은 안전성 신호와 연관되었다. 특히, 소형 분자 ALK5 저해제 AZ12601011 및 AZ12799734 (Anderton *et al.* (2011) *Toxicologic athology*, 39: 916-924)는 쥐에서 현미경적 심장 판막 병변을 야기하였고, 그리고 범-TGF β 1D11 항체 (Lonning *et al.* (2011) *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 12, 2176-2189)는 1D11로 치료된 생쥐에서 조직학적 병변, 체중 감소, 허의 비종양 양성 상피 과형성과 염증, 그리고 치아 형성장애 및 치은과 식도의 상피 과형성이 발달하도록 야기하였다. 게다가, TGF β 1에 대해 현저하게 선택적인 항체인 CAT-192 (메텔리무맵)는 SSc에서 임상 1-2상 단계 연구에서 관찰된 복수의 위 출혈의 높은 심각한 부작용 비율을 나타냈다 (Denton *AdR* 56:323 (2007)).

[0010] 따라서, TGF β 를 표적으로 하는 안전하고 유효한 분자가 당해 분야에서 여전히 요구된다. 본원 발명은 이런 분 자 및 관련된 용도를 제공한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 요약

[0012] 본원 발명은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 및 이들을 이용하는 방법을 제공한다.

[0013] 한 양상에서, 단리된 항-TGF β 3 항체 제공되고, 여기서 상기 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함한다. 일부 양상

에서, 상기 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화한다.

[0014]

다른 양상에서, 단리된 항-TGF β 3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화하고, 그리고 여기서 상기 항체는 하기 특질 중에서 한 가지 이상을 포함한다: (a) 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 특이적으로 결합하고; (b) 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGF β 3에 결합하는 TGFBR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFBR1에서는 그렇지 않고; (c) TGF β 3에 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGFBR2 결합을 차단하고 TGFBR1/TGFBR2 신호전달 수용체가 TGF β 3에 결합하는 것을 저해하며; (d) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고; (e) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고, 그리고 TGF β 3의 잔기 R394는 중쇄 CDR2에서 항-TGF β 3 항체와 이온성 염 가교를 만들고; (f) TGF β 1에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 T387, L389 및 T395 (인간 TGF β 3 넘버링)와의 직접 접촉에 의해 달성되고; (g) TGF β 2에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 R325, R394 및 V398 (인간 TGF β 3 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고; (h) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (i) 항-TGF β 3 항체는 설치류 또는 시노물구스 원숭이에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (j) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; (k) 항-TGF β 3 항체는 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; (l) 항-TGF β 3 항체는 항-TGF β 1 항체 CAT-192에 비하여 감소된 독성을 갖고; (m) 항-TGF β 3 항체는 동종형 선택적 항-TGF β 2 항체 및/또는 항-TGF β 2/3 항체에 비하여 감소된 독성을 갖고; (n) 항-TGF β 3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고; (o) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; 그리고 (p) 항원 결합 도메인이 TGF β 3 아미노산 잔기의 15-8, 8, 8-5, 7-5, 6-5, 또는 5 웅스트롬 내에 있는, (o)의 경우에서와 같은 항-TGF β 3 항체.

[0015]

다른 양상에서, 단리된 항-TGF β 3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화하고, 그리고 여기서 상기 항체는 하기 특질 중에서 한 가지 이상을 포함한다: (a) 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 특이적으로 결합하고; (b) 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGF β 3에 결합하는 TGFBR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFBR1에서는 그렇지 않고; (c) TGF β 3에 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGFBR2 결합을 차단하고 TGFBR1/TGFBR2 신호전달 수용체가 TGF β 3에 결합하는 것을 저해하며; (d) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고; (e) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고, 그리고 TGF β 3의 잔기 R394는 중쇄 CDR2에서 항-TGF β 3 항체와 이온성 염 가교를 만들고; (f) TGF β 1에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 T387, L389 및 T395 (인간 TGF β 3 넘버링)와의 직접 접촉에 의해 달성되고; (g) TGF β 2에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 R325, R394 및 V398 (인간 TGF β 3 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고; (h) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (i) 항-TGF β 3 항체는 설치류 또는 시노물구스 원숭이에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (j) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; (k) 항-TGF β 3 항체는 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; (l) 항-TGF β 3 항체는 항-TGF β 1 항체 CAT-192에 비하여 감소된 독성을 갖고; (m) 항-TGF β 3 항체는 동종형 선택적 항-TGF β 2 항체 및/또는 항-TGF β 2/3 항체에 비하여 감소된 독성을 갖고; (n) 항-TGF β 3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고; (o) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; 그리고 (p) 항원 결합 도메인이 TGF β 3 아미노산 잔기의 15-8, 8, 8-5, 7-5, 6-5, 또는 5 웅스트롬 내에 있는, (o)의 경우에서와 같은 항-TGF β 3

항체. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 23, 37 및 42-50으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 23, 37 및 42-50으로 구성된 군에서 선택되는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 29, 59, 64 및 65-72로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 중쇄 (H) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 29, 59, 64 및 65-72로 구성된 군에서 선택되는 완전한 중쇄 (H) 아미노산 서열을 포함한다. 추가의 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 경쇄 (L) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 VH/VL 쌍을 포함하고, 상기 VH/VL 쌍은 서열 번호: 23/22 (쥐 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8) 및 서열 번호: 50/36 (v2.9)으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 29/28 (쥐 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 4L 또는 4M, 38H 또는 38Q, 43A 또는 43Q, 그리고 58V로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 변형을 포함하는 서열 번호: 22의 VL을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함하고: (i) FR1에서 4L, FR2에서 38H와 43Q, FR3에서 58I (h2A10.v1 및 h2A10.v2); (ii) FR1에서 4M (h2A10.v1.1 및 h2A10.v2.1); (iii) FR2에서 38Q (h2A10.v1.2 및 h2A10.v2.2); (iv) FR2에서 43A (h2A10.v1.3 및 h2A10.v2.3); (v) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4); (vii) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); 그리고 (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4), 여기서 이들 돌연변이는 서열 번호: 22를 갖는 쥐 2A10 VL에 상대적이다. 다른 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 47L 또는 47W; 49A, 49S 또는 49G; 73D 또는 73N; 그리고 76N, 78D 또는 78L, 78A, 또는 78V로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 변형을 포함하는 서열 번호: 23의 VH를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함하고: (i) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 78V (h2A10.v1); (ii) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 73D, 76S, 78V (h2A10.v2); (iii) FR2에서 47W (h2A10.v1.5); (iv) FR2에서 49G (h2A10.v1.6); (v) FR3에서 78A (h2A10.v1.7); (vi) FR2에서 47W (h2A10.v2.5); (vii) FR2에서 49S (h2A10.v2.6); (viii) FR3에서 73N (h2A10.v2.7); (ix) FR3에서 76N (h2A10.v2.8); (x) FR3에서 78L (h2A10.v2.9); 그리고 (xi) FR2에서 49S, FR3에서 76N, 78L (h2A10.v3 및 h2A10.v4), 여기서 이들 돌연변이는 서열 번호: 23을 갖는 쥐 2A10 VH에 상대적이다.

[0016] 상기 항-TGFβ3 항체의 일정한 구체예에서, 항-TGFβ3 항체의 VL은 프레임워크 I 내에 위치 4에서 류신 (L) 및 프레임워크 II 내에 위치 47에서 류신 (L)을 유지한다 (서열 번호: 22를 갖는 쥐 2A10 VL에 비하여). 일부 구체예에서, VH는 쥐 2A10으로부터 VH의 프레임워크 III 내에 위치 73에서 D를 유지한다 (서열 번호: 23을 갖는 쥐 2A10 VH에 비하여).

[0017] 다른 양상에서, 단리된 항-TGFβ3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 TGFβ3을 선택적으로 중화하고, 그리고 여기서 상기 항체는 하기 특질 중에서 한 가지 이상을 포함한다: (a) 항-TGFβ3 항체는 TGFβ3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 특이적으로 결합하고; (b) 항-TGFβ3 항체의 결합은 TGFβ3에 결합하는 TGFβR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFβR1에서는 그렇지 않고; (c) TGFβ3에 항-TGFβ3 항체의 결합은 TGFβR2 결합을 차단하고 TGFβR1/TGFβR2 신호전달 수용체가 TGFβ3에 결합하는 것을 저해하며; (d) 항-TGFβ3 항체는 인간 TGFβ3의 베타

6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고; (e) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고, 그리고 TGF β 3의 잔기 R394는 중쇄 CDR2에서 항-TGF β 3 항체와 이온성 염 가교를 만들고; (f) TGF β 1에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 T387, L389 및 T395 (인간 TGF β 3 넘버링)와의 직접 접촉에 의해 달성되고; (g) TGF β 2에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 R325, R394 및 V398 (인간 TGF β 3 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고; (h) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (i) 항-TGF β 3 항체는 설치류 또는 시노물구스 원숭이에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (j) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; (k) 항-TGF β 3 항체는 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; (l) 항-TGF β 3 항체는 항-TGF β 1 항체 CAT-192에 비하여 감소된 독성을 갖고; (m) 항-TGF β 3 항체는 동종형 선택적 항-TGF β 2 항체 및 /또는 항-TGF β 2/3 항체에 비하여 감소된 독성을 갖고; (n) 항-TGF β 3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고; (o) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; 그리고 (p) 항원 결합 도메인이 TGF β 3 아미노산 잔기의 15-8, 8, 8-5, 7-5, 6-5, 또는 5 옹스트롬 내에 있는, (o)의 경우에서와 같은 항-TGF β 3 항체. 이러한 구체예의 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 52의 VH 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 74의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 74의 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3은 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3은 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 추가의 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 52/36의 아미노산 서열 (각각)을 포함하는 VH/VL 쌍을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 74/58의 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.

[0018]

다른 양상에서, 단리된 항-TGF β 3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화하고, 그리고 여기서 상기 항체는 하기 특질 중에서 한 가지 이상을 포함한다: (a) 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 특이적으로 결합하고; (b) 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGF β 3에 결합하는 TGFBR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFBR1에서는 그렇지 않고; (c) TGF β 3에 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGFBR2 결합을 차단하고 TGFBR1/TGFBR2 신호전달 수용체가 TGF β 3에 결합하는 것을 저해하며; (d) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고; (e) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고, 그리고 TGF β 3의 잔기 R394는 중쇄 CDR2에서 항-TGF β 3 항체와 이온성 염 가교를 만들고; (f) TGF β 1에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 T387, L389 및 T395 (인간 TGF β 3 넘버링)와의 직접 접촉에 의해 달성되고; (g) TGF β 2에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 R325, R394 및 V398 (인간 TGF β 3 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고; (h) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (i) 항-TGF β 3 항체는 설치류 또는 시노물구스 원숭이에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (j) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; (k) 항-TGF β 3 항체는 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; (l) 항-TGF β 3 항체는 항-TGF β 1 항체 CAT-192에 비하여 감소된 독성을 갖고; (m) 항-TGF β 3 항체는 동종형 선택적 항-TGF β 2 항체 및

/또는 항-TGFβ3 항체에 비하여 감소된 독성을 갖고; (n) 항-TGFβ3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고; (o) 항-TGFβ3 항체는 인간 TGFβ3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; 그리고 (p) 항원 결합 도메인이 TGFβ3 아미노산 잔기의 15-8, 8, 8-5, 7-5, 6-5, 또는 5 웅스트롬 내에 있는, (o)의 경우에서와 같은 항-TGFβ3 항체. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 51 또는 55의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 51 또는 55의 VH 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 73 또는 77의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 73의 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 77의 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 VH/VL 쌍을 포함하고, 상기 VH/VL 쌍은 서열 번호: 51/36 또는 서열 번호: 55/54의 아미노산 서열 (각각)을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 73/58 또는 서열 번호: 77/76의 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.

[0019]

다른 양상에서, 단리된 항-TGFβ3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 TGFβ3을 선택적으로 중화하고, 그리고 여기서 상기 항체는 하기 특질 중에서 한 가지 이상을 포함한다: (a) 항-TGFβ3 항체는 TGFβ3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 특이적으로 결합하고; (b) 항-TGFβ3 항체의 결합은 TGFβ3에 결합하는 TGFβR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFβR1에서는 그렇지 않고; (c) TGFβ3에 항-TGFβ3 항체의 결합은 TGFβR2 결합을 차단하고 TGFβR1/TGFβR2 신호전달 수용체가 TGFβ3에 결합하는 것을 저해하며; (d) 항-TGFβ3 항체는 인간 TGFβ3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고; (e) 항-TGFβ3 항체는 인간 TGFβ3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고, 그리고 TGFβ3의 잔기 R394는 중쇄 CDR2에서 항-TGFβ3 항체와 이온성 염 가교를 만들고; (f) TGFβ1에 비하여 TGFβ3에 대한 항-TGFβ3 항체의 동종형 선택성은 항-TGFβ3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGFβ3의 아미노산 잔기 T387, L389 및 T395 (인간 TGFβ3 넘버링)와의 직접 접촉에 의해 달성되고; (g) TGFβ2에 비하여 TGFβ3에 대한 항-TGFβ3 항체의 동종형 선택성은 항-TGFβ3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGFβ3의 아미노산 잔기 R325, R394 및 V398 (인간 TGFβ3 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고; (h) 항-TGFβ3 항체는 범-TGFβ 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (i) 항-TGFβ3 항체는 설치류 또는 시노몰구스 원숭이에서 범-TGFβ 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (j) 항-TGFβ3 항체는 범-TGFβ 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; (k) 항-TGFβ3 항체는 설치류에서 범-TGFβ 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; (l) 항-TGFβ3 항체는 항-TGFβ1 항체 CAT-192에 비하여 감소된 독성을 갖고; (m) 항-TGFβ3 항체는 동종형 선택적 항-TGFβ2 항체 및/또는 항-TGFβ2/3 항체에 비하여 감소된 독성을 갖고; (n) 항-TGFβ3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고; (o) 항-TGFβ3 항체는 인간 TGFβ3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; 그리고 (p) 항원 결합 도메인이 TGFβ3 아미노산 잔기의 15-8, 8, 8-5, 7-5, 6-5, 또는 5 웅스트롬 내에 있는, (o)의 경우에서와 같은 항-TGFβ3 항체. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 53 또는 57의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서

서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 53의 VH 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 57의 VH 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 75 또는 79의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 75의 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 79의 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 53/36 또는 서열 번호: 57/56의 아미노산 서열 (각각)을 포함하는 VH/VL 쌍을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 75/58 또는 서열 번호: 79/78의 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.

[0020] 다른 양상에서, 항-TGF β 3 항체가 제공되는데, 상기 항체는 (a) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (b) VH/VL 쌍으로서, 상기 VH/VL 쌍의 VH가 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고 상기 VH/VL 쌍의 VL이 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍; 또는 (c) 완전한 H/L 사슬 쌍으로서, 상기 H/L 사슬 쌍의 H 사슬이 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하고 상기 H/L 사슬 쌍의 L 사슬이 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함한다.

[0021] 다른 양상에서, 단리된 항-TGF β 2/3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 TGF β 2 및 TGF β 3을 선택적으로 중화하고, 그리고 여기서 상기 항체는 하기 특질 중에서 한 가지 이상을 포함한다: (a) 선택적 중화에 대하여, 인간 TGF β 1에 비하여 TGF β 2 및 TGF β 3에 대한 항-TGF β 2/3 항체의 선택성은 상기 항체의 항원 결합 도메인의 아미노산 잔기 E373 TGF β 2 또는 TGF β 3 (인간 TGF β 2 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고; (b) 항-TGF β 2/3 항체는 알로스테릭 기전을 통해 TGF β 2 및/또는 TGF β 3을 중화하고; (c) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 및/또는 TGF β 3 동종이합체에서 입체형태적 변화를 유도하고; (d) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 및/또는 TGF β 3 동종이합체에서 입체형태적 변화를 유도하고, 여기서 상기 입체형태적 변화는 2개의 단량체가 몇 도씩 함께 핀칭(pinching)되는 것을 포함하고; (e) 항-TGF β 2/3 항체는 이가 항체 또는 일가 항체이고; (f) 항-TGF β 2/3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고; (g) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 동종이합체에 특이적으로 결합하고, 상기 TGF β 2 동종이합체는 첫 번째와 두 번째 TGF β 2 단량체를 갖고, 그리고 여기서 상기 항-TGF β 2/3 항체는 (i) 첫 번째 TGF β 2 단량체의 아미노산 잔기 V313, Q314, D315, R320, L322, Y323, R328, D329, F345 및 A347, 그리고 (ii) 두 번째 TGF β 2 단량체의 아미노산 잔기 N368, T369, I370, N371, P372, E373, A374, S375, A376 및 S377 (인간 TGF β 2 넘버링)에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; (h) 항원 결합 도메인이 TGF β 2 및/또는 TGF β 3 아미노산 잔기의 5 옹스트롬 내에 있는, (g)의 경우에서와 같은 항-TGF β 2/3 항체; (i) 여기서 항-TGF β 2/3 항체는 (g)의 경우에서와 같은 TGF β 3 상에서 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하고; 그리고 (j) 항-TGF β 2/3 항체는 일가 형태에서 TGF β 2 및/또는 TGF β 3을 중화하지 않는다. 한 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체는 서열 번호: 27, 81, 83, 86-88, 93-100 및 102-105로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체는 서열 번호: 27, 81, 83, 86-88, 93-100 및 102-105로 구성된 군에서 선택되는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체는 서열 번호: 33, 107, 109, 112-114 및 119-130으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2/3은 서열 번호: 26, 80, 82, 84, 85, 89-92 및 101로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도

도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체는 서열 번호: 26, 80, 82, 84, 85, 89-92 및 101로 구성된 군에서 선택되는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체는 서열 번호: 32, 106, 108, 110, 111, 115-118 및 186으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체는 서열 번호: 32, 106, 108, 110, 111, 115-118 및 186으로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체는 VH/VL 쌍을 포함하고, 상기 VH/VL 쌍은 서열 번호: 27/26 (토끼 4A11), 서열 번호: 81/80 (v1), 서열 번호: 81/82 (v2), 서열 번호: 83/80 (v3), 서열 번호: 83/82 (v4), 서열 번호: 81/84 (v5), 서열 번호: 81/85 (v6), 서열 번호: 83/84 (v7), 서열 번호: 86/84 (v7.1), 서열 번호: 87/84 (v7.2), 서열 번호: 88/84 (v7.3), 서열 번호: 83/89 (v7.4), 서열 번호: 83/90 (v7.5), 서열 번호: 83/91 (v7.6), 서열 번호: 83/92 (v7.7), 서열 번호: 93/84 (v7.8), 서열 번호: 94/84 (v7.9), 서열 번호: 95/84 (v7.10), 서열 번호: 96/84 (v7.11), 서열 번호: 97/84 (v7.12), 서열 번호: 98/84 (v7.13), 서열 번호: 99/84 (v7.14), 서열 번호: 100/84 (v7.15), 서열 번호: 102/101 (v7.16), 서열 번호: 103/101 (v7.17), 서열 번호: 104/101 (v7.18), 서열 번호: 105/101 (v7.19) 및 서열 번호: 83/85 (v8)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 32/33 (토끼 4A11), 서열 번호: 107/106 (v1), 서열 번호: 107/108 (v2), 서열 번호: 109/106 (v3), 서열 번호: 109/108 (v4), 서열 번호: 107/110 (v5), 서열 번호: 107/111 (v6), 서열 번호: 109/110 (v7), 서열 번호: 112/110 (v7.1), 서열 번호: 113/110 (v7.2), 서열 번호: 114/110 (v7.3), 서열 번호: 114/115 (v7.4), 서열 번호: 114/116 (v7.5), 서열 번호: 114/117 (v7.6), 서열 번호: 114/118 (v7.7), 서열 번호: 119/110 (v7.8), 서열 번호: 120/110 (v7.9), 서열 번호: 121/110 (v7.10), 서열 번호: 122/110 (v7.11), 서열 번호: 123/110 (v7.12), 서열 번호: 124/110 (v7.13), 서열 번호: 125/110 (v7.14), 서열 번호: 126/110 (v7.15), 서열 번호: 127/186 (v7.16), 서열 번호: 128/186 (v7.17), 서열 번호: 129/186 (v7.18), 서열 번호: 130/186 (v7.19) 및 서열 번호: 114/111 (v8)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체는 2A 또는 2I, 4L, 36F 또는 36Y, 43P 또는 43A, 그리고 58V 또는 58I로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 변형을 포함하는 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함하고: (i) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F (h4A11.v1 및 h4A11.v3); (ii) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F와 43P (h4A11.v2 및 h4A11.v4); (iii) FR1에서 2A, FR2에서 36F와 43P 및 FR3에서 58V (h4A11.v5 및 h4A11.v7); (iv) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F (h4A11.v6 및 h4A11.v8); (v) FR1에서 2I (h4A11.v7.4); (vi) FR2에서 36Y (h4A11.v7.5); (vii) FR2에서 43A (h4A11.v7.6); (viii) FR3에서 58I (h4A11.v7.7); 그리고 (ix) FR1에서 2I, FR2에서 43A, FR3에서 58I (h4A11.v7.16-19), 여기서 이들 돌연변이는 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL에 상대적이다. 한 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체는 1E의 결실, 2Q 또는 2V, 24V, 37V 또는 37I, 48I, 49G, 67F 또는 67V, 71K 또는 71V, 73S 또는 73T, 75K와 76N의 결실, 78V 또는 78F, 91F 또는 91Y, 105P 또는 105Q로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 변형을 포함하는 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함하고: (i) FR1에서 2Q와 24V, FR2에서 48I와 49G, FR3에서 71K, 73S, 78V와 91F 및 FR4에서 105P (h4A11.v1, h4A11.v2, h4A11.v5, h4A11.v6); (ii) FR1에서 2Q, FR2에서 37V, FR3에서 67F, 71K, 73S, 78V와 91F 및 FR4에서 105P (h4A11.v3, h4A11.v4, h4A11.v7, h4A11.v8); (iii) FR1에서 1E 결실 (h4A11.v7.1); (iv) FR3에서 75K와 76N 결실 (h4A11.v7.2); (v) FR1에서 1E 결실 및 FR3에서 75K/76N 결실 (h4A11.v7.3); (vi) FR1에서 2V (h4A11.v7.8); (vi) FR2에서 37I (h4A11.v7.9); (vii) FR3에서 67V (h4A11.v7.10); (viii) FR3에서 71V (h4A11.v7.11); (ix) FR3에서 73T (h4A11.v7.12); (x) FR3에서 78F (h4A11.v7.13); (xi) FR3에서 91Y (h4A11.v7.14); (xii) FR4에서 105Q (h4A11.v7.15); (xiii) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, 78F, FR4에서 105Q ((h4A11.v7.16); (xiv) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, 91Y, FR4에서 105Q (h4A11.v7.17); (xv) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, FR4에서 105Q (h4A11.v7.18); 그리고 (xvi) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, 75K와 76N 결실, FR4에서 105Q (h4A11.v7.19), 여기서 이들 돌연변이는 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH에 상대적이다.

[0022]

다른 양상에서, 단리된 항-TGF β 2 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 (a) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열

을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 TGF β 2를 선택적으로 중화한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 (a) 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (b) 설치류에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (c) 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; 및/또는 (d) 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖는다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 31, 146 및 152-156으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 31, 146 및 152-156으로 구성된 군에서 선택되는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 24, 131, 133-137, 143 및 144로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 다른 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 24, 131, 133-137, 143 및 144로 구성된 군에서 선택되는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 30, 145, 147-151, 157 및 158로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 30, 145, 147-151, 157 및 158로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 VH/VL 쌍을 포함하고, 상기 VH/VL 쌍은 서열 번호: 25/24 (토끼 6F12), 서열 번호: 132/131 (v1), 서열 번호: 132/133 (v1.1), 서열 번호: 132/134 (v1.2), 서열 번호: 132/135 (v1.3), 서열 번호: 132/136 (v1.4), 서열 번호: 132/137 (v1.5), 서열 번호: 138/131 (v1.6), 서열 번호: 139/131 (v1.7), 서열 번호: 140/131 (v1.8), 서열 번호: 141/131 (v1.9), 서열 번호: 142/131 (v2), 서열 번호: 132/143 (v3) 및 서열 번호: 142/144 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 31/30 (토끼 6F12), 서열 번호: 146/145 (v1), 서열 번호: 146/147 (v1.1), 서열 번호: 146/148 (v1.2), 서열 번호: 146/149 (v1.3), 서열 번호: 146/150 (v1.4), 서열 번호: 146/151 (v1.5), 서열 번호: 152/145 (v1.6), 서열 번호: 153/145 (v1.7), 서열 번호: 154/145 (v1.8), 서열 번호: 155/145 (v1.9), 서열 번호: 156/145 (v2), 서열 번호: 146/157 (v3) 및 서열 번호: 156/158 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 43S 또는 43A, 66G, 69T, 71F, 그리고 87Y로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 돌연변이를 포함하는 서열 번호: 24의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 돌연변이의 세트를 포함하고: (i) FR2에서 43S 및 FR3에서 66E, 69P, 71Y와 87F (h6F12.v1 및 h6F12.v2); (ii) FR2에서 43S 및 FR3에서 58V, 66E, 69P, 71Y와 87F (h6F12.v3 및 h6F12.v4); (iii) FR2에서 43A (h6F12.v1.1); (iv) FR3에서 66G (h6F12.v1.2); (v) FR3에서 69T (h6F12.v1.3); (vi) FR3에서 71F (h6F12.v1.4); 그리고 (vii) FR3에서 87Y (h6F12.v1.5), 여기서 이들 돌연변이는 서열 번호: 24의 아미노산 서열을 포함하는 VL에 상대적이다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 37V 또는 37I, 48M 또는 48L, 49G 또는 49A, 67L, 71K와 78V, 그리고 105P 또는 105R로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 돌연변이를 포함하는 서열 번호: 25의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 돌연변이의 세트를 포함하고: (i) FR2에서 37V, 48M과 49G 및 FR4에서 105P (h6F12.v1 및 h6F12.v3); (ii) FR2에서 37V와 48M, FR3에서 67L, 71K와 78V 및 FR4에서 105P (h6F12.v2 및 h6F12.v4); (iii) FR2에서 37I (h6F12.v1.6); (iv) FR2에서 48L (h6F12.v1.7); (v) FR2에서 49A (h6F12.v1.8); (vi) FR4에서 105R (h6F12.v1.9); (vii) FR2에서 37V, 48M과 49G 및 FR4에서 105P (h6F12.v1 및 h6F12.v3); (viii) FR2에서 37V와 48M, FR3에서 67L, 71K와 78V 및 FR4에서 105P (h6F12.v2 및 h6F12.v4); (ix) FR2에서 37I (h6F12.v1.6); (x) FR2에서 48L (h6F12.v1.7); (xi) FR2에서 49A (h6F12.v1.8); 그리고 (xii) FR4에서 105R (h6F12.v1.9), 여기서 이들 돌연변이는 서열 번호: 25의 아미노산 서열을 포함하는 VH에 상대적이다.

[0023] 임의의 상기 양상의 일정한 구체예에서, 항-TGF β 3 항체 및/또는 항-TGF β 2/3 항체는 인간 TGF β 3에 특이적으로 결합한다. 임의의 상기 양상의 일부 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3의 미성숙 및 성숙 형태 둘 모두에 특이적으로 결합한다. 임의의 상기 양상의 일부 구체예에서, 항-TGF β 2/3 항체 및/또는 항-TGF β 2는 인간 TGF β 2에 특이적으로 결합한다. 임의의 상기 양상의 일부 구체예에서, 항체는 단일클론 항체이다. 임의의 상기 양상의 일부 구체예에서, 항체는 인간, 인간화, 또는 키메라 항체이다. 임의의 상기 양상의 일부 구체예에서, 항체는

항체 단편이다. 임의의 상기 양상의 일부 구체예에서, 항체는 IgG1 또는 IgG4 아이소타입인 인간 Fc 영역을 포함한다. 임의의 상기 양상의 일부 구체예에서, 항체는 IgG1 아이소타입인 인간 Fc 영역을 포함한다. 임의의 상기 양상의 일부 구체예에서, 항체의 Fc 영역은 효과기 기능이 제거되도록 변형된다. 일부 양상에서, Fc 영역은 아미노산 잔기 위치 N297 (Kabat의 경우에서와 같은 EU 넘버링)에서 글리코실화 부위를 제거하기 위한 변형을 포함한다. 일부 양상에서, 변형은 N297G 또는 N297A에서 선택되는 돌연변이이다. 일부 양상에서, 변형은 돌연변이 N297G이다. 임의의 상기 양상의 일부 구체예에서, 항체는 약 230-260 $\mu\text{g/ml}$ 의 C_{max} 및/또는 약 15 내지 16 일의 반감기 ($t_{1/2}$)를 갖는다.

[0024]

임의의 상기 양상과 구체예에 따른 항체를 인코딩하는 단리된 핵산, 그리고 이들 핵산을 포함하는 숙주 세포 역시 제공된다. 일부 양상에서, 항체를 생산하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 항체가 생산되도록 본원에서 제공된 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 상기 방법은 항체를 숙주 세포로부터 회수하는 단계를 더욱 포함한다. 항체를 생산하는 방법에 의해 생산된 항체 역시 제공된다.

[0025]

다른 양상에서, 항체, 예컨대 전술된 바와 같은 임의의 항체 및 세포독성 작용제를 포함하는 면역접합체가 제공된다. 일부 구체예에서, 항체는 (a1) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a2) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a3) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (a4) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (b) VH/VL 쌍으로서, 상기 VH/VL 쌍의 VH가 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고 상기 VH/VL 쌍의 VL이 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍; 또는 (c) 완전한 H/L 사슬 쌍으로서, 상기 H/L 사슬 쌍의 H 사슬이 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하고 상기 H/L 사슬 쌍의 L 사슬이 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항-TGF β 3 항체이다. 일부 구체예에서, 항체는 항-TGF β 2 항체이고, 여기서 상기 항체는 (a) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 항-TGF β 2/3 항체이다.

[0026]

다른 양상에서, 상기 양상과 구체예 중 어느 하나의 항체 및 제약학적으로 허용되는 운반체를 포함하는 제약학적 제제 또는 면역접합체가 제공된다. 일부 구체예에서, 항체는 (a1) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a2) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 갖고,

CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a3) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (a4) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (b) VH/VL 쌍으로서, 상기 VH/VL 쌍의 VH가 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고 상기 VH/VL 쌍의 VL이 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍; 또는 (c) 완전한 H/L 사슬 쌍으로서, 상기 H/L 사슬 쌍의 H 사슬이 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하고 상기 H/L 사슬 쌍의 L 사슬이 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항-TGFβ3 항체이다. 일부 구체예에서, 항체는 항-TGFβ2 항체이고, 여기서 상기 항체는 (a) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함한다. 제약학적 제제 또는 접합체의 일부 구체예에서, 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 항-TGFβ2/3 항체이다.

[0027] 일부 양상에서, 제약학적 제제는 추가 치료제를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 추가 치료제는 피르페니돈, 닌테다닙, 미코페닐레이트 모페틸, IL-6 저해제 (예를 들면, 토실리주맙), 항-CTFG 항체 (예를 들면, FG-3019), 오토택신 저해제, JAK 저해제, IL-11 저해제, 그리고 PTX2로 구성된 군에서 선택된다.

[0028] 약제로서 이용을 위한 임의의 상기 양상과 구체예에 따른 항체 역시 제공된다. 일부 구체예에서, 약제로서 이용을 위한 항체는 (a1) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a2) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a3) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (a4) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 항-TGFβ3 항체이다. 일부 구체예에서, 약제로서 이용을 위한 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호:

14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 항-TGFβ 2/3 항체이다.

[0029]

TGFβ 관련 장애를 치료하는 데 이용을 위한 임의의 상기 양상과 구체예에 따른 항체 역시 제공된다. 일부 구체예에서, TGFβ 관련 장애를 치료하는 데 이용을 위한 항체는 (a1) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a2) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a3) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (a4) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (b) VH/VL 쌍으로서, 상기 VH/VL 쌍의 VH가 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고 상기 VH/VL 쌍의 VL이 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍; 또는 (c) 완전한 H/L 사슬 쌍으로서, 상기 H/L 사슬 쌍의 H 사슬이 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하고 상기 H/L 사슬 쌍의 L 사슬이 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항-TGFβ3 항체이다. 일부 구체예에서, TGFβ 관련 장애를 치료하는 데 이용을 위한 항체는 항-TGFβ2 항체이고, 여기서 상기 항체는 (a) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함한다. 일부 구체예에서, TGFβ 관련 장애를 치료하는 데 이용을 위한 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 항-TGFβ 2/3 항체이다.

[0030]

한 양상에서, 임의의 상기 양상과 구체예에 따른 항-TGFβ3 항체 및 임의의 상기 양상과 구체예에 따른 항-TGFβ2 항체는 TGFβ 관련 장애를 치료하기 위해 병용으로 제공된다. 한 구체예에서, 이런 병용을 위한 항-TGFβ3 항체는 (a1) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a2) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a3) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (a4) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을

갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (b) VH/VL 쌍으로서, 상기 VH/VL 쌍의 VH가 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고 상기 VH/VL 쌍의 VL이 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍; 또는 (c) 완전한 H/L 사슬 쌍으로서, 상기 H/L 사슬 쌍의 H 사슬이 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하고 상기 H/L 사슬 쌍의 L 사슬이 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 항-TGF β 2 항체는 (a) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 TGF β 2를 선택적으로 중화한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 (a) 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (b) 설치류에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (c) 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; 및/또는 (d) 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖는다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 VH 아미노산 서열을 포함한다.

[0031]

TGF β 관련 장애를 치료하기 위한, TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 약제의 제조에서 이용을 위한 임의의 상기 양상과 구체예에 따른 항체 역시 제공된다. 한 구체예에서, 이런 약제를 위한 항체는 (a1) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a2) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a3) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (a4) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (b) VH/VL 쌍으로서, 상기 VH/VL 쌍의 VH가 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고 상기 VH/VL 쌍의 VL이 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍; 또는 (c) 완전한 H/L 사슬 쌍으로서, 상기 H/L 사슬 쌍의 H 사슬이 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하고 상기 H/L 사슬 쌍의 L 사슬이 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항-TGF β 3 항체이다. 다른 구체예에서, 이런 약제를 위한 항체는 (a) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 항-TGF β 2 항체이다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 TGF β 2를 선택적으로 중화한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 (a) 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (b) 설치류에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (c) 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; 및/또는 (d) 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖는다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적

어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGFβ2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 다른 양상에서, 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 항-TGFβ2/3 항체이다.

[0032]

TGFβ 관련 장애를 치료하기 위한 상기 용도와 약제의 일부 구체예에서, TGFβ 관련 장애는 섬유증이다. 일부 구체예에서, 섬유증은 폐, 간, 심장, 신장, 췌장, 눈 및/또는 피부의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 특발성 폐섬유증 (IPF), 특발성 폐 상엽 섬유증 (아미타니병), 가족성 폐섬유증, 폐섬유증 (예를 들면, 전신염증성 질환 예컨대, 류마티스성 관절염, 경피증, 루푸스, 잠재성 섬유성 폐포염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 또는 만성 천식에 이차적인 폐섬유증), 낭포성 섬유증, 비특이적 간질성 폐렴 (NSIP), 잠재성 기질화 폐렴 (COP), 진행성 거대 섬유증, 경피증/전신 경화증 (SSc, 제한된 피부 (lcSSc)와 광범위 피부 (dcSSc) 형태 및 SSc 연관 간질성 폐 질환 (SSc-ILD) 포함), 폐쇄세기관지 기질화 폐렴, 결합 조직병 연관 ILD (CT-ILD), 과민성 폐렴, 폐 고혈압, 폐결핵, 규폐증, 석면증, 급성 폐 손상, 그리고 급성 호흡곤란 (ARD, 세균성 폐렴 유발, 외상 유발, 그리고 바이러스성 폐렴 유발, 인공호흡기 유발, 비-폐 폐혈증 유발 포함)으로 구성된 군에서 선택되는 폐 섬유증이다. 일부 양상에서, 섬유증은 간경화증, 선천성 간 섬유증, 비만, 지방간, 알코올 유발 간 섬유증, 비알코올성 지방간염 (NASH), 담관 손상, 원발성 담즙성 간경변 (PBC), 원발성 경화 담관염 (PSC), 감염 또는 바이러스 유발 간 섬유증 (예를 들면, 만성 B형과 C형 간염 바이러스 감염), 낭포성 섬유증, 자가면역 간염, 피사성 간염, 원발성 경화 담관염, 혈색소증, 담도계의 장애, 그리고 감염에 기인한 간 기능장애로 구성된 군에서 선택되는 간의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 심내막심근 섬유증, 심장 동종이식 혈관병증 (CAV), 심근 경색, 심방 섬유증, 울혈성 심부전, 동맥경화증, 죽상경화증, 혈관 협착증, 심근염, 울혈성 심근병증, 관상 동맥 경색, 정맥류, 관상 동맥 협착증 및 다른 허혈성 상태, 그리고 특발성 후복막강 섬유증으로 구성된 군에서 선택되는 심장 및/또는 심막의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 사구체신염 (막성증식성, 광범위 증식성, 급속 진행성 또는 경화성, 감염후 및 만성 형태 포함), 당뇨병성 사구체경화증, 국소 분절 사구체경화증, IgA 신장병증, 당뇨병성 신장병증, 허혈성 신장병증, 세뇨관간질성 신장 섬유증, HIV 연관 신장병증, 막 신장병증, 전신 염증성 질환 예컨대 루푸스, 경피증 및 당뇨병 사구체신염에 이차적인 사구체신염, 특발성 막성 증식성 사구체신염, 혈관사이 증식성 사구체신염, 조승달 사구체신염, 아밀로이드증 (이것은 그 중에서도 특히 신장에 영향을 준다), 자가면역 신장염, 신장 요세관간질성 섬유증, 신장 동맥경화증, 알포트 증후군, 신증후군, 만성 신부전, 만성 신장병, 사구체 주위 섬유증/관상 사구체, 복합된 정점 기종 및 기저 섬유증 증후군 (기종/섬유증 증후군), 사구체 고혈압, 신장기원 섬유화 피부병증, 다낭 신장병, 파브리병, 그리고 신장성 고혈압으로 구성된 군에서 선택되는 신장의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 기질 재형성 췌장염 및 기질 섬유증으로 구성된 군에서 선택되는 췌장의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 크론병, 궤양성 대장염, 교원성 대장염, 결장직장 섬유증, 용모 위축, 선와 증식, 용종 형성, 치유성 위궤양, 그리고 미세 대장염으로 구성된 군에서 선택되는 위장관의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 안구 섬유증, 안과 섬유증, 증식성 유리체망막병증, 임의의 병인의 유리체망막병증, 망막 기능장애와 연관된 섬유증, 습성 또는 건성 황반변성과 연관된 섬유증, 각막과 결막에서 흉터형성, 각막 내피에서 섬유증, 앞쪽 수정체피막하 백내장 및 후낭 불투명화, 눈의 전안부 섬유성 질환, 각막 기질의 섬유증 (예를 들면, 각막 불투명화와 연관됨), 섬유주 네트워크의 섬유증 (예를 들면, 녹내장과 연관됨), 눈의 후안부 섬유성 질환, 유관속 흉터형성 (예를 들면, 눈의 망막 또는 맥락막 혈관구조에서), 망막 섬유증, 상망막 섬유증, 망막 신경아교증, 망막하 섬유증 (예를 들면, 연령 관련 황반 변성과 연관됨), 당뇨병성 망막병증에서 조직의 수축과 관련된 수축적 망막 박리, 선천성 안와 섬유증, 누선 섬유증, 각막 상피하 섬유증, 그리고 그레이브 눈병증으로 구성된 군에서 선택되는 눈의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 척수 손상/섬유증 또는 중추신경계 섬유증 예컨대 뇌졸중 후 섬유증으로부터 발생하는 섬유증, 듀시엔형 근이영양증, 신경병성 장애 예컨대 알츠하이머병 또는 다발성 경화증과 연관된 섬유증, 혈관 재협착, 자궁 섬유증, 자궁내막증, 난소 유섬유증, 페이로니병, 다낭성 난소 증후군, 강직성 척추염에서 질환 관련 폐 정점 섬유증, 흉터형성, 그리고 미생물 감염 (예를 들면, 세균, 바이러스, 기생충, 진균)에 대한 섬유증 사건에서 선택된다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 SSc이다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 IPF이다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)이다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 진행성 섬유화 간질성 폐 질환 (PF-ILD)이다. 특정한 구체예에서, PF-ILD는 비특이적 간질성 폐렴 (NSIP), 잠재성 기질화 폐렴 (COP), 진행성 거대 섬유증, 탄광부 진폐증의 합병증, 경피증/전신 경화증, 폐쇄세기관지 기질화 폐렴; 결합 조

직병 연관 ILD (CT-ILD), 그리고 과민성 폐렴으로 구성된 군에서 선택되는 질환 또는 장애이다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 간경화증 또는 만성 간 섬유증이다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 GI 관 섬유증이다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 눈의 섬유증 상태, 척수 손상, 섬유증 또는 중추신경계 섬유증으로부터 발생하는 섬유증, 또는 신경변성 장애와 연관된 섬유증이다.

[0033]

다른 양상에서, TGF β 관련 장애를 겪는 개체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 임의의 상기 양상과 구체예에 따른 항체 또는 제약학적 제제의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 양상에서 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 방법이 제공된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 임의의 상기 양상과 구체예에 따른 항체의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 추가 치료제를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 추가 치료제는 피르페니돈, 다테다닙, 미코페닐레이트 모페틸, IL-6 저해제 (예를 들면, 토실리주맙, 사릴루맙), 항-CTFG 항체 (예를 들면, FG-3019), 오토텍신 저해제, 그리고 PTX2로 구성된 군에서 선택된다. 이런 방법의 한 구체예에서, 항체는 (a1) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a2) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a3) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (a4) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (b) VH/VL 쌍으로서, 상기 VH/VL 쌍의 VH가 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고 상기 VH/VL 쌍의 VL이 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍; 또는 (c) 완전한 H/L 사슬 쌍으로서, 상기 H/L 사슬 쌍의 H 사슬이 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하고 상기 H/L 사슬 쌍의 L 사슬이 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항-TGF β 3 항체이다. 이런 방법의 다른 구체예에서, 항체는 (a) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 항-TGF β 2 항체이다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 TGF β 2를 선택적으로 중화한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 (a) 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (b) 설치류에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (c) 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서티에 비하여 감소된 독성을 갖고; 및/또는 (d) 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서티에 비하여 감소된 독성을 갖는다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 이런 방법의 다른 구체예에서, 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로

서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 항-TGF β 2/3 항체이다.

[0034]

상기 방법의 추가의 양상에서, 상기 방법은 항-TGF β 3 항체의 효과량 및 항-TGF β 2 항체의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 이런 병용을 위한 항-TGF β 3 항체는 (a1) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a2) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a3) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (a4) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (b) VH/VL 쌍으로서, 상기 VH/VL 쌍의 VH가 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고 상기 VH/VL 쌍의 VL이 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍; 또는 (c) 완전한 H/L 사슬 쌍으로서, 상기 H/L 사슬 쌍의 H 사슬이 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하고 상기 H/L 사슬 쌍의 L 사슬이 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함한다. 다른 구체예에서, 항-TGF β 2 항체는 (a) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 TGF β 2를 선택적으로 중화한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 (a) 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (b) 설치류에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (c) 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; 및/또는 (d) 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖는다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 VH 아미노산 서열을 포함한다.

[0035]

TGF β 관련 장애를 치료하기 위한 상기 방법의 추가 구체예에서, TGF β 관련 장애는 섬유증일 수 있다. 일부 구체예에서, 섬유증은 폐, 간, 심장, 신장, 췌장, 눈 및/또는 피부의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 특발성 폐섬유증 (IPF), 특발성 폐 상엽 섬유증 (아미타니병), 가족성 폐섬유증, 폐섬유증 (예를 들면, 전신 염증성 질환 예컨대, 류마티스성 관절염, 경피증, 루푸스, 잠재성 섬유성 폐포염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 또는 만성 천식에 이차적인 폐섬유증), 낭포성 섬유증, 비특이적 간질성 폐렴 (NSIP), 잠재성 기질화 폐렴 (COP), 진행성 거대 섬유증, 경피증/전신 경화증 (SSc, 제한된 피부 (lcSSc)와 광범위 피부 (dcSSc) 형태 및 SSc 연관 간질성 폐 질환 (SSc-ILD) 포함), 폐쇄세기관지 기질화 폐렴, 결합 조직병 연관 ILD (CT-ILD), 과민성 폐렴, 폐고혈압, 폐결핵, 규폐증, 석면증, 급성 폐 손상, 그리고 급성 호흡곤란 (ARD, 세균성 폐렴 유발, 외상 유발, 그리고 바이러스성 폐렴 유발, 인공호흡기 유발, 비-폐 폐혈증 유발 포함)으로 구성된 군에서 선택되는 폐 섬유증이다. 일부 양상에서, 섬유증은 간경화증, 선천성 간 섬유증, 비만, 지방간, 알코올 유발 간 섬유증, 비알코올성 지방간염 (NASH), 담관 손상, 원발성 담즙성 간경변 (PBC), 원발성 경화 담관염 (PSC), 감염 또는 바이러스 유발 간 섬유증 (예를 들면, 만성 B형과 C형 간염 바이러스 감염), 낭포성 섬유증, 자가면역 간염, 괴사성 간염, 원발성 경화 담관염, 혈색소증, 담도계의 장애, 그리고 감염에 기인한 간 기능장애로 구성된 군에서 선택되는 간의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 심내막심근 섬유증, 심장 동종이식 혈관병증 (CAV), 심근경색, 심방 섬유증, 울혈성 심부전, 동맥경화증, 죽상경화증, 혈관 협착증, 심근염, 울혈성 심근병증, 관상 동

맥 경색, 정맥류, 관상 동맥 협착증 및 다른 허혈후 상태, 그리고 특발성 후복막강 섬유증으로 구성된 군에서 선택되는 심장 및/또는 심막의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 사구체신염 (막성증식성, 광범위 증식성, 급속 진행성 또는 경화성, 감염후 및 만성 형태 포함), 당뇨병성 사구체경화증, 국소 분절 사구체경화증, IgA 신장병증, 당뇨병성 신장병증, 허혈성 신장병증, 세뇨관간질성 신장 섬유증, HIV 연관 신장병증, 막 신장병증, 전신 염증성 질환 예컨대 루푸스, 경피증 및 당뇨병 사구체신염에 이차적인 사구체신염, 특발성 막성증식성 사구체신염, 혈관사이 증식성 사구체신염, 초승달 사구체신염, 아밀로이드증 (이것은 그 중에서도 특히 신장에 영향을 준다), 자가면역 신장염, 신장 요세관간질성 섬유증, 신장 동맥경화증, 알포트 증후군, 신증후군, 만성 신부전, 만성 신장병, 사구체 주위 섬유증/관상 사구체, 복합된 정점 기종 및 기저 섬유증 증후군 (기종/섬유증 증후군), 사구체 고혈압, 신장기원 섬유화 피부병증, 다낭 신장병, 파브리병, 그리고 신장성 고혈압으로 구성된 군에서 선택되는 신장의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 기질 재형성 췌장염 및 기질 섬유증으로 구성된 군에서 선택되는 췌장의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 크론병, 궤양성 대장염, 교원성 대장염, 결장직장 섬유증, 용모 위축, 선와 증식, 용종 형성, 치유성 위궤양, 그리고 미세 대장염으로 구성된 군에서 선택되는 위장관의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 안구 섬유증, 안과 섬유증, 증식성 유리체망막병증, 임의의 병인의 유리체망막병증, 망막 기능장애와 연관된 섬유증, 습성 또는 건성 황반 변성과 연관된 섬유증, 각막과 결막에서 흉터형성, 각막 내피에서 섬유증, 앞쪽 수정체피막하 백내장 및 후낭 불투명화, 눈의 전안부 섬유성 질환, 각막 기질의 섬유증 (예를 들면, 각막 불투명화와 연관됨), 섬유주 네트워크의 섬유증 (예를 들면, 녹내장과 연관됨), 눈의 후안부 섬유성 질환, 유관속 흉터형성 (예를 들면, 눈의 망막 또는 맥락막 혈관구조에서), 망막 섬유증, 상망막 섬유증, 망막 신경아교증, 망막하 섬유증 (예를 들면, 연령 관련 황반 변성과 연관됨), 당뇨병성 망막병증에서 조직의 수축과 관련된 수축적 망막 박리, 선천성 안와 섬유증, 누선 섬유증, 각막 상피하 섬유증, 그리고 그레이브 눈병증으로 구성된 군에서 선택되는 눈의 섬유증 상태이다. 일부 양상에서, 섬유증은 척수 손상/섬유증 또는 중추신경계 섬유증 예컨대 뇌졸중 후 섬유증으로부터 발생하는 섬유증, 두시엔형 근이영양증, 신경변성 장애 예컨대 알츠하이머병 또는 다발성 경화증과 연관된 섬유증, 혈관 재협착, 자궁 섬유증, 자궁내막증, 난소 유섬유종, 페이로니병, 다낭성 난소 증후군, 강직성 척추염에서 질환 관련 폐 정점 섬유증, 흉터형성, 그리고 미생물 감염 (예를 들면, 세균, 바이러스, 기생충, 진균)에 대한 섬유증 사건에서 선택된다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 SSc이다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 IPF이다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)이다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 진행성 섬유화 간질성 폐 질환 (PF-ILD)이다. 특정한 구체예에서, PF-ILD는 비특이적 간질성 폐렴 (NSIP), 잠재성 기질화 폐렴 (COP), 진행성 거대 섬유증, 탄광부 진폐증의 합병증, 경피증/전신 경화증, 폐쇄세기관지 기질화 폐렴; 결합 조직병 연관 ILD (CT-ILD), 그리고 과민성 폐렴으로 구성된 군에서 선택되는 질환 또는 장애이다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 간경화증 또는 만성 간 섬유증이다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 GI 관 섬유증, 예를 들면, 임의적으로, 크론병, 궤양성 대장염, 교원성 대장염, 결장직장 섬유증, 용모 위축, 선와 증식, 용종 형성, 치유성 위궤양 및 미세 대장염과 연관된 섬유증으로 구성된 군에서 선택되는 장 섬유증이다. 특정한 구체예에서, 섬유증은 눈의 섬유증 상태, 척수 손상, 섬유증 또는 중추신경계 섬유증으로부터 발생하는 섬유증, 또는 신경변성 장애와 연관된 섬유증이다.

[0036] 다른 양상에서, 개체가 SSc를 겪는 것으로 진단하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 PRSS23, PXDN, COL8A1, COL6A3, SERPINE2, TNC, COMP, THBS1, COL11A1, COL1A1, COL5A2, COL1A2, COL4A1, COL4A2, SFRP4, ALPK2, COL5A1 및 TAGLN으로 구성되는 18개-유전자 시그너처 세트 내에 유전자의 발현 수준을 검출하는 단계, 그리고 만약 이들 유전자의 수준이 건강한 대조 세트 또는 참조 유전자 시그너처에서 유전자 수준에 비하여 상승된 것으로 결정되면 개체가 SSc를 겪는 것으로 진단하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 여기서 만약 건강한 대조 세트 또는 참조 유전자 시그너처에 비하여 발현 증가가 통계학적으로 유의하면, 임의적으로, 건강한 대조 세트 또는 참조 유전자 시그너처에 비하여 적어도 2배 증가되거나, 또는 적어도 3배 증가되거나, 또는 적어도 4배 증가되면 유전자 수준이 상승된다. 일부 양상에서, 유전자 발현 수준은 qPCR 또는 마이크로어레이 또는 RNAseq를 이용하여 검출된다.

[0037] 다른 양상에서, 항-TGFβ2 항체 및/또는 항-TGFβ3 항체를 이용한 개체의 치료에 대한 반응을 모니터링하는 방법이 제공된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 개체로부터 획득된 샘플 내에 serpine1, colla1, colla2 및 col3a1로 구성된 군에서 선택되는 TGFβ-유도성 유전자 중에서 하나 이상의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하되, 상기 개체가 항-TGFβ2 항체 및/또는 항-TGFβ3 항체의 1회 이상의 투여를 제공받았다. 일부 양상에서, 개체는 만약 하나 이상의 TGFβ-유도성 유전자의 발현 수준이 하나 이상의 TGFβ-유도성 유전자의 치료전 수준과 비교하여 유의미하게 감소되면 항-TGFβ2 항체 및/또는 항-TGFβ3 항체를 이용한 치료에 반응하는 것으로 결정되고, 여기서 임의적으로 상기 방법은 만약 하나 이상의 TGFβ-유도성 유전자의 발현 수준이 유의미하게 감소되는 것

으로 결정되면 항-TGFβ2 항체 및/또는 항-TGFβ3 항체의 1회 이상의 추가 투여를 집행하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 양상에서, 개체는 단일요법으로서 항-TGFβ2 항체가 투여된다. 일부 양상에서, 개체는 단일요법으로서 항-TGFβ3 항체가 투여된다. 일부 양상에서, 하나 이상의 TGFβ-유도성 유전자의 발현 수준은 qPCR 또는 마이크로어레이 분석에 의해 결정된다. 상기 방법의 한 구체예에서, 항체는 (a1) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a2) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a3) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (a4) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (b) VH/VL 쌍으로서, 상기 VH/VL 쌍의 VH가 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고 상기 VH/VL 쌍의 VL이 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍; 또는 (c) 완전한 H/L 사슬 쌍으로서, 상기 H/L 사슬 쌍의 H 사슬이 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하고 상기 H/L 사슬 쌍의 L 사슬이 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항-TGFβ3 항체이다. 상기 방법의 다른 구체예에서, 항체는 (a) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 항-TGFβ2 항체이다. 한 양상에서, 항-TGFβ2 항체는 TGFβ2를 선택적으로 중화한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ2 항체는 (a) 범-TGFβ 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (b) 설치류에서 범-TGFβ 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (c) 범-TGFβ 소형 분자 저해제 갈루니서티프에 비하여 감소된 독성을 갖고; 및/또는 (d) 설치류에서 범-TGFβ 소형 분자 저해제 갈루니서티프에 비하여 감소된 독성을 갖는다. 한 양상에서, 항-TGFβ2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGFβ2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 VH 아미노산 서열을 포함한다.

[0038] 용도, 약제, 치료와 진단 방법, 그리고 치료에 대한 반응을 모니터링하는 방법에 대한 임의의 상기 양상과 구체예에서, 개체는 인간, 예를 들면, 인간 환자일 수 있다.

[0039] 다른 양상에서, 임의의 상기 양상과 구체예의 항체를 포함하는 키트가 제공된다. 키트의 한 구체예에서, 항체는 (a1) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a2) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; (a3) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들;

또는 (a4) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들; 또는 (b) VH/VL 쌍으로서, 상기 VH/VL 쌍의 VH가 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고 상기 VH/VL 쌍의 VL이 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍; 또는 (c) 완전한 H/L 사슬 쌍으로서, 상기 H/L 사슬 쌍의 H 사슬이 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하고 상기 H/L 사슬 쌍의 L 사슬이 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항-TGF β 3 항체이다. 키트의 다른 구체예에서, 항체는 (a) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 항-TGF β 2 항체이다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 TGF β 2를 선택적으로 중화한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 (a) 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (b) 설치류에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (c) 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; 및/또는 (d) 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖는다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 한 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 VH 아미노산 서열을 포함한다. 키트의 다른 구체예에서, 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 항-TGF β 2/3 항체이다.

도면의 간단한 설명

도면의 간단한 설명

도 1은 아래와 같은 수탁 번호: huTGF β 1: XP_011525544.1, huTGF β 2: NP_003229.1, huTGF β 3: ABQ59024.1을 갖는 인간 TGF β 1, 2 및 3의 일차 아미노산 서열 정렬을 도시하는데, TGF β 1의 도메인 (α -시트 및 β -가닥, 잠재성 래소, 파스너, 인테그린 결합, 퓨린 개열, 그리고 사이토킨)이 Shi *et al.*, *Nature* 474:343 (2011)에 따라서 표시된다. 잔기는 예측된 ATG (메티오닌) 시작 부위로부터 넘버링된다; Shi *et al.* 넘버링은 α 1 나선의 시작에서 L30으로부터 시작된다. 서열 아래에 검은색 화살표는 수용체-결합 도메인의 시작을 표시한다. TGF β 2 및 TGF β 3에 대해 보고된 프레임시프트, 조발성 중지, 그리고 스플라이스 부위 돌연변이는 명료함을 위해 제외된다. 본 도면에서 도시된 서열은 각각, 서열 번호: 1-3에 상응한다.

도 2a는 C57BL6 생쥐 (시점마다 n=3)에서 단일 1 또는 10 mg/kg I.V. 및 10 mg/kg I.P. 용량으로서 제공된 6F12 muIgG2a 항체의 약동학적 프로필을 도시한다.

도 2b는 C57BL6 생쥐 (시점마다 n=3)에서 단일 10 mg/kg I.V. 용량으로서 제공된 16C10 muIgG2a, 15A7 muIgG2a, 18B5 muIgG2a, 2A10 muIgG2a 및 비결합 항-gD huIgG1 대조 항체의 약동학적 프로필을 도시한다.

도 2c는 C57BL6 생쥐 (시점마다 n=3)에서 단일 1 또는 10 mg/kg I.V. 및 10 mg/kg I.P. 용량으로서 제공된 4A11 muIgG2a, 그리고 단일 10 mg/kg I.V. 용량으로서 제공된 6F12 muIgG2a 항체의 약동학적 프로필을 도시한다.

도 3a는 대조 (n=8) 및 IPF (n=40) 폐로부터 획득된 벌크 폐 생검 조직에서 TGF β 동종형의 마이크로어레이 분석으로부터 결정된 발현 수준을 보여주는 그래프이다. 상기 데이터는 IPF에서 TGF β 2 및 TGF β 3의 발현은 상승되지만 TGF β 1은 그렇지 않다는 것을 보여준다. **P < 0.01; **** P < 0.0001 (비대응 양측 스튜던트 t 검정).

도 3b는 IPF 폐 조직의 섬유모세포성 병소에서 증가된 핵 pSMAD 염색을 보여주는, 대조 및 IPF 폐 조직의 pSMAD2/3 면역조직화학 (IHC)의 이미지이다.

도 4a는 복수의 상피, 중간엽 및 조혈 세포 계통의 표현을 표지화된 대로 보여주는, IPF 폐 (n=3, 통합)의 단일 세포 RNAseq를 나타내는 t-SNE 플롯이다. 개별 TGF β 동종형의 발현은 주로 조혈 및 내피 세포에서 TGF β 1; 주

로 상피 세포에서 TGF β 2 발현; 그리고 주로 중간엽 세포에서 TGF β 3의 광범위한 발현을 보여주었다. TGF β 표적 유전자의 발현은 섬유모세포 및 근섬유모세포에서 SERPINE1, COL1A1, POSTN 및 COMP의 TGF β 3 발현과의 강한 중첩을 보여주었다. SERPINE1은 또한, 내피 세포 및 대식세포에서 TGF β 1 발현, 그리고 내피 세포에서 POSTN과 중첩된다.

도 4b는 IPF 폐 조직의 섬유모세포성 병소 내에 복수의 세포에서 TGF β 3 mRNA 및 핵 pSMAD3의 공동국지화를 보여주는, pSMAD3의 경우에 이중 IHC 및 TGF β 3의 경우에 제자리 혼성화 (ISH)의 이미지이다.

도 5a는 FaSScinat에 시험에 등록된, 건강한 대조 (HC) 및 기준선에서 전신 경화증 (SSc)을 겪는 환자로부터 채취된 피부 생검의 마이크로어레이 분석으로부터 결정된 바와 같은 TGF β 동종형의 발현을 보여주는 플롯을 내포한다.

도 5b는 재조합 TGF β 1 수용체-결합 도메인으로 시험관내에서 처리된 섬유모세포에서 유도된 유전자 및 대조 피부 생검과 대비하여 SSc에서 유의미하게 상향조절된 유전자를 비교함으로써 도출된 TGF β R 신호 의존성 피부 유전자 발현 시그니처를 도시한다. 양쪽 조건에서 유의미하게 상승된 유전자는 SSc 피부에서 후보 TGF β 시그니처로서 선택되었다.

도 6a는 SSc 피부 생검에서 모든 시그니처 유전자 전체에 대하여 및 이들 생검에서 TGF β 동종형 발현 수준과 비교하여 TGF β R-의존성 유전자 발현의 크기에 대한 연속 변수로서 도출된, 도 5b에서 규정된 시그니처의 주 성분 1을 보여주는 플롯이다. "TGF β -높음" 및 "TGF β -낮음" SSc 환자 둘 모두 건강한 대조보다 더 높은 수준의 이러한 유전자 시그니처를 나타냈고, 그리고 피부 생검 TGF β 유전자 시그니처는 TGF β 3과는 고도로 상관되지만, TGF β 1 또는 TGF β 2 발현과는 그렇지 않았다.

도 6b는 도 4c에서 결정된 바와 같은 TGF β -유도성 피부 유전자 시그니처 측정항목 및 TGF β 동종형, POSTN 및 COMP의 피부 유전자 발현 수준 사이의 상호상관; 그리고 FaSScinat 연구에서 POSTN과 COMP 단백질의 혈청 수준과의 상호상관을 보여주는 표이다.

도 6c는 혈청 페리오스틴과 COMP 수준 및 FaSScinat 연구에서 이용된 전신 피부 섬유증의 임상적 지수인 변경된 로드난 피부 점수 (MRSS)의 상관을 요약하는 표이다.

도 7은 기준선 TGF β 피부 유전자 시그니처 클러스터에 의해 층화된, FaSScinat 연구에서 환자의 기준선부터 48 주까지 MRSS의 변화의 분포를 보여주는 플롯을 내포한다. PBO: 위약; TCZ: 토실리주맙 치료; Cum Prob: MRSS 변화의 누적 확률.

도 8a-f는 TGF β 1 (**도 8a**), TGF β 2 (**도 8b**), TGF β 3 (**도 8c**), COL1A1 (**도 8d**), Serpine1 (**도 8e**) 및 Fn1 (**도 8f**)의 i.t. 블레오마이신 점적주입 후 표시된 시점에서 마이크로어레이로부터 유래된 발현을 도시한다. TGF β 2, TGF β 3, COL1A1, Serpine1 및 Fn1의 발현은 유사한 동역학을 추종하였고, 블레오마이신 후 7-14일 자 사이에 정점에 도달하였다. 비대응 양측 스튜던트 *t* 검정에 의해 *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 10^{-3}$; ****, $P < 10^{-4}$. 데이터는 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다.

도 9a는 TGF β 항체의 효능을 사정하기 위한 생체내 I.T. 블레오마이신 실험에 대한 계통도이다. 피크 TGF β 2/3 발현 동안 폐 유전자 발현 또는 '섬유증' 단계가 끝날 무렵에 폐 콜라겐을 각각 사정하기 위해, 14일 자 또는 24일 자에서 동물의 별개의 코호트가 희생되었다. 상기 간격 동안 신규 콜라겐 생산의 분율을 사정하기 위해, 9일 자부터 23일 자까지 중수소화 식수가 동물에게 제공되었다 (중수소화 히드록시프롤린).

도 9b는 항-TGF β 2 및/또는 TGF β 3 항체 (10 mpk, TIW)의 예방적 투여로 24일 자에 폐 중수소화 히드록시프롤린 대 총 히드록시프롤린의 분율의 감소된 수준을 보여주는 플롯이다. 각 반점은 개별 동물을 나타낸다.

도 9c는 항-TGF β 2 및/또는 TGF β 3 항체 (10 mpk, TIW)의 예방적 투여로 i.t. 블레오마이신 점적주입 후 14일 자에 FN1의 폐 유전자 발현의 감소된 수준을 보여주는 플롯이다. ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$ (Dunnett 검정을 동반한 일원 변량 분석).

도 9d 및 **도 9e**는 i.t. 블레오마이신 후 24일 자에 총 (**도 9d**) 및 중수소화 (**도 9e**) 히드록시프롤린에 대한 6F12 및 2A10 (10 mpk, TIW), 또는 10 mpk TIW, 10 mpk QW 또는 2.5 mpk QW에서 4A11의 병용투여의 효과를 보여주는 플롯이다. 10 mpk의 4A11 QW 대 TIW에 대해 유사한 감소가 관찰되지만, 2.5 mpk QW에서는 효과가 감소하였다. ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$ (Dunnett 검정을 동반한 일원 변량 분석).

도 10은 2A10 mAb의 다양한 인간화 변이체를 발현하려는 시도를 보여주는 계통도이다.

도 11은 프레임워크 및 CDR 폴리싱 동안 h2A10v1 변이체 중에서 대부분에 대한 발현 및 안정성의 상실을 보여주는 표이다.

도 12는 쥐 2A10 항체 및 이의 인간화 변이체 v1-v4의 경쇄 (위쪽 패널) 및 중쇄 (아래쪽 패널) 가변 영역 서열의 아미노산 서열 정렬을 내포한다; 본 도면에서 도시된 아미노산 서열은 서열 번호: 22, 36, 36, 54 및 56 (위쪽 패널, 정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로), 그리고 서열 번호: 23, 37, 45, 55 및 57 (아래쪽 패널, 정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로)이다. 잔기 넘버링은 Kabat에 따른다; "*"는 버니어 존을 표시한다. Chothia 또는 Kabat (표시된 대로)에 따른 CDR 영역은 상자모양으로 표시된다; 돌연변이된 잔기는 강조된다.

도 13은 쥐 2A10 및 인간화 h2A10 v2 변이체, v2-v2.9의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 정렬을 내포한다; 도시된 서열은 서열 번호: 22, 36, 38, 39, 40, 41, 36, 36, 36, 36 및 36 (정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로)에 상응한다. 잔기 넘버링은 Kabat에 따른다; "*"는 버니어 존을 표시한다. Chothia 또는 Kabat (표시된 대로)에 따른 CDR 영역은 상자모양으로 표시된다; 돌연변이된 잔기는 강조된다.

도 14는 쥐 2A10 및 인간화 h2A10 v2 변이체, v2-v2.9의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 정렬을 내포한다; 도시된 서열은 서열 번호: 23, 45, 45, 45, 45, 45 및 46-50 (정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로)에 상응한다. 잔기 넘버링은 Kabat에 따른다; "*"는 버니어 존을 표시한다. Chothia 또는 Kabat (표시된 대로)에 따른 CDR 영역은 상자모양으로 표시된다; 돌연변이된 잔기는 강조된다.

도 15는 쥐 2A10 항체 및 인간화 v2 변이체의 경쇄 (위쪽 패널) 및 중쇄 (아래쪽 패널) 가변 영역 서열의 아미노산 서열 정렬을 내포한다; 본 도면에서 도시된 아미노산 서열은 서열 번호: 22, 36, 36, 36 및 36 (위쪽 패널, 정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로), 그리고 서열 번호: 23, 45 및 51-53 (아래쪽 패널, 정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로)이다. 잔기 넘버링은 Kabat에 따른다; "*"는 버니어 존을 표시한다. Chothia 또는 Kabat (표시된 대로)에 따른 CDR 영역은 상자모양으로 표시된다; 돌연변이된 잔기는 강조된다.

도 16은 쥐 2A10 항체 및 이의 인간화 v4 변이체의 경쇄 (위쪽 패널) 및 중쇄 (아래쪽 패널) 가변 영역 서열의 아미노산 서열 정렬을 내포한다; 본 도면에서 도시된 아미노산 서열은 서열 번호: 22 및 56 (위쪽 패널, 정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로), 그리고 서열 번호: 23 및 57 (아래쪽 패널, 정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로)이다. 잔기 넘버링은 Kabat에 따른다; "*"는 버니어 존을 표시한다. Chothia 또는 Kabat (표시된 대로)에 따른 CDR 영역은 상자모양으로 표시된다; 돌연변이된 잔기는 강조된다.

도 17은 시노몰구스 원숭이 PK 연구 (군마다 n=4)에서 10 mg/kg의 단일 I.V. 용량 후 h2A10v3 및 h2A10v4의 평균 ($\pm$ SD) 혈청 농도를 보여주는 선 그래프이다.

도 18은 토끼 4A11 mAb 및 이의 인간화 변이체, v1-v8의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 정렬을 내포한다; 도시된 서열은 정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로, 서열 번호: 26, 80, 82, 80, 82, 84, 85, 84 및 84에 상응한다. 잔기 넘버링은 Kabat에 따른다; "*"는 버니어 존을 표시한다. Chothia 또는 Kabat (표시된 대로)에 따른 CDR 영역은 상자모양으로 표시된다; 돌연변이된 잔기는 강조된다.

도 19는 토끼 4A11 및 인간화 변이체, v1-v8의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 정렬을 내포한다; 도시된 서열은 서열 번호: 27, 81, 81, 83, 83, 81, 81, 83 및 83 (정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로)에 상응한다. 잔기 넘버링은 Kabat에 따른다; "*"는 버니어 존을 표시한다. Chothia 또는 Kabat (표시된 대로)에 따른 CDR 영역은 상자모양으로 표시된다; 돌연변이된 잔기는 강조된다.

도 20은 인간화 4A11 변이체 v7-v7.19의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 정렬을 내포한다; 도시된 서열은 서열 번호: 84, 84, 84, 84, 89-92, 101, 101, 101 및 101 (정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로)에 상응한다. 잔기 넘버링은 Kabat에 따른다; "*"는 버니어 존을 표시한다. Chothia 또는 Kabat (표시된 대로)에 따른 CDR 영역은 상자모양으로 표시된다; 돌연변이된 잔기는 강조된다.

도 21은 인간화 4A11 변이체 v7-v7.19의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 정렬을 내포한다; 도시된 서열은 서열 번호: 83, 86, 87, 88, 83, 83, 83, 83, 93-100 및 102-105 (정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로)에 상응한다. 잔기 넘버링은 Kabat에 따른다; "*"는 버니어 존을 표시한다. Chothia 또는 Kabat (표시된 대로)에 따른 CDR 영역은 상자모양으로 표시된다; 돌연변이된 잔기는 강조된다.

도 22는 토끼 6F12 항체 및 인간화 변이체 v1-v4의 경쇄 (위쪽 패널) 및 중쇄 (아래쪽 패널) 가변 영역 서열의 아미노산 서열 정렬을 내포한다; 본 도면에서 도시된 아미노산 서열은 서열 번호: 24, 131, 131, 143 및 144

(위쪽 패널, 정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로), 그리고 서열 번호: 25, 132, 142, 132 및 142 (아래쪽 패널, 정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로)이다. 잔기 넘버링은 Kabat에 따른다; "*"는 버니어 존을 표시한다. Chothia 또는 Kabat (표시된 대로)에 따른 CDR 영역은 상자모양으로 표시된다; 돌연변이된 잔기는 강조된다.

도 23은 인간화 6F12 v1 변이체 v1-v1.9의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 정렬을 내포한다; 도시된 서열은 서열 번호: 131, 133-137, 131, 131, 131 및 131 (정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로)에 상응한다. 잔기 넘버링은 Kabat에 따른다; "*"는 버니어 존을 표시한다. Chothia 또는 Kabat (표시된 대로)에 따른 CDR 영역은 상자모양으로 표시된다; 돌연변이된 잔기는 강조된다.

도 24는 인간화 6F12 v1 변이체 v1-v1.9의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 정렬을 내포한다; 도시된 서열은 서열 번호: 132, 132, 132, 132, 132, 132 및 138-141 (정렬에서 위쪽 서열로부터 아래쪽 서열로)에 상응한다. 잔기 넘버링은 Kabat에 따른다; "*"는 버니어 존을 표시한다. Chothia 또는 Kabat (표시된 대로)에 따른 CDR 영역은 상자모양으로 표시된다; 돌연변이된 잔기는 강조된다.

도 25는 인간 TGFβ3과 복합된 2A10의 결정 구조의 이미지이다.

도 26은 TGFβR1/TGFβR2 복합체를 갖는 TGFβ1과 비교하여, 2A10에 결합된 TGFβ3의 이미지이다. 이것은 2A10이 TGFβR2 모집을 입체적으로 차단하지만, TGFβR1에서는 아마도 그렇지 않을 것이라는 것을 암시한다.

도 27은 2A10과 비교하여, 범-TGFβ 항체인 프레솔리무맵 ("freso")의 이미지이다. 프레솔리무맵은 TGFβR1/TGFβR2 둘 모두에 대한 TGFβ3 결합을 차단하지만, 2A10은 상이한 결합 각도로 인해, 단지 TGFβR2에 결합만을 차단한다.

도 28은 2A10에 의해 결합된 TGFβ3 상에서 에피토프를 도시한다. 2A10은 R394를 통해 TGFβ3의 베타 6-베타7 "핑거"의 첨단부에서 베타-헤어핀에 결합한다. 극성 접촉 또한, R325 및 K331 사이에서 만들어진다.

도 29는 2A10에 의해 결합된 TGFβ3 상에서 에피토프를 도시한다; 5.0 Å 내에서 2A10에 의한 TGFβ3의 결합에 관련된 잔기는 표지화된다.

도 30은 2A10 항체 파라토프 (Kabat에 따른 잔기 넘버링)를 도시한다. TGFβ3 상에서 R394는 2A10의 D50과 접촉한다.

도 31은 TGFβ3/2A10 에피토프 및 TGFβ1과의 비교를 도시한다. TGFβ1은 TGFβ3과 비교할 때, 에피토프 잔기에서 3개의 변화를 갖는다. P387T, L389V 및 T395K 치환은 TGFβ2의 베타-헤어핀 및 β6-β7 핑거의 입체형태를 미묘하게 변화시키고 2A10과의 일부 유익한 접촉을 제거할 수 있다.

도 32는 TGFβ3/2A10 에피토프 및 TGFβ2와의 비교를 도시한다. TGFβ2는 TGFβ3과 비교할 때 에피토프 잔기에서 4개의 변화를 갖는다. TGFβ3 대 TGFβ2 특이성에 대한 주요 원인은 에피토프 R394-D50 및 V398I에서 최적화된 염 가교를 제거하여 잠재적인 입체 충돌을 부가하는 R394K 변화에 기초될 가능성이 높다.

도 33은 4A11v2 (왼쪽 카툰) 및 4A11v7 (오른쪽 카툰)에 대한 TGFβ2 결합의 비교를 도시한다. 항원 항체 복합체는 매우 유사하다. 중쇄는 결합 시에 서로 근접하지만, 두 번째 Fab의 결합 팔꿈치 각도가 상이하다.

도 34는 4A11v2/TGFβ2 대 TGFβ3/수용체 복합체의 비교를 도시한다. 4A11v2는 TGFβR1/2 결합 부위와 직접적으로 경쟁하지 않는다; 오히려, 4A11v2는 TGFβ2의 구조를 약간 변경하여, 핑거가 함께 "핀칭"되도록 야기한다. 이것은 4A11v2 Fab 사이의 입체 충돌의 결과일 수 있다.

도 35는 4A11에 의해 결합된 TGFβ2 에피토프를 도시한다. TGFβ2 아미노산 서열의 위치 E373에서 글루타민산 (TGFβ2 넘버링)은 접촉 인터페이스의 중심에 있다. TGFβ3 역시 TGFβ2와 유사하게, 이러한 위치에서 글루타민산을 갖고, 반면 TGFβ1은 글리신을 갖는다.

도 36은 4A11v2에 의해 유도된 TGFβ2 (오른쪽 카툰) 및 프레솔리무맵 ("freso") 복합체로부터 TGFβ2 (왼쪽 카툰)에서 입체형태적 변화를 보여주는 카툰을 내포한다. TGFβ2 구조에서 입체형태적 변화는 신호전달 수용체가 TGFβ2에 결합하는 능력을 변경할 수 있다. 4A11은 또한, TGFβ2 또는 TGFβ3의 막 근위 측면에 결합함으로써, 막 묶인 수용체의 접근을 차단할 수 있다.

도 37은 4A11v2 복합체로부터 TGFβ2 (왼쪽 이미지) 및 TGFβR1/TGFβR2 복합체로부터 TGFβ3을 보여주는 카툰이다. TGFβ2 구조에서 입체형태 변화는 TGFβR1이 하나의 단량체에 결합하는 능력을 변경할 수 있다.

도 38은 4A11v2 (왼쪽 구조) 및 4A11v7 (오른쪽 구조) 잔기의 중쇄의 상호작용을 도시한다; VH 프레임워크 상호작용은 양쪽 구조에서 상보적이다.

도 39는 4A11v2 및 4A11v7 VH 프레임워크 비교를 도시한다. 4A11v2에서, Q81은 높은 에너지 회전이성질체 및 거북한 위치에서 R19에 대하여 패킹된다. 4A11v7에서, K81은 S79에 약한 H 결합을 형성하고, 이런 이유로 v2에서 프레임워크 잔기는 아마도 반발하는 반면, v7 잔기는 더 허용적이다.

도 40은 TGFβ2에 대한 일가 (왼쪽 카툰) 및 이가 (오른쪽 카툰) 4A11 결합을 도해하는 카툰을 내포한다.

도 41은 인테그린 αv 및 β6을 인코딩하는 플라스미드와 함께 또는 이들 없이, FL-TGFβ1 또는 FL-TGFβ3 (야생형 또는 RGE 돌연변이체)을 인코딩하는 플라스미드로 형질감염된 293T 세포와의 공동배양 이후에 MLEC 리포터 세포의 상대적 루시페라아제 활성을 플로팅하는 그래프이다. 비대응 양측 스튜던트 *t* 검정에 의해 **, $P < 0.01$; ***, $P < 10^{-3}$; ****, $P < 10^{-4}$; NS, $P > 0.05$.

도 42는 MLEC 리포터 세포로부터 획득된 상층액 (SN)에서 상대적 루시페라아제 활성을 플로팅하는 그래프이다 (TGFβ 활성을 계측). SN은 FL-TGFβ1, FL-TGFβ2, FL-TGFβ3 또는 빈 벡터 (대조)를 인코딩하는 플라스미드로 형질감염된 세포로부터 수집되었다. 상층액은 표시된 바와 같이 산성화되었다 (HCl 처리). 비대응 양측 스튜던트 *t* 검정에 의해 **, $P < 0.01$; ***, $P < 10^{-3}$; ****, $P < 10^{-4}$; NS, $P > 0.05$.

도 43a 및 도 43b는 HEK-Blue TGFβ 리포터 세포에 의해 방출된 알칼리 인산분해효소 (**도 43a**)에 의해 또는 MLEC 리포터 세포 검정 (상대적 루시페라아제 활성) (**도 43b**)으로 사정된 TGFβ 활성을 플로팅하는 그래프이다. **도 43a**에서, 상층액 (SN)은 FL-TGFβ1, FL-TGFβ2, FL-TGFβ3 또는 빈 벡터 (대조)를 인코딩하는 플라스미드로 형질감염된 293T 세포로부터 수집되었다. **도 43b**에서, SN은 FL-TGFβ1, FL-TGFβ3 또는 빈 벡터 (대조)를 인코딩하는 플라스미드로 형질감염된 COS-7 세포로부터 수집되었다. 비대응 양측 스튜던트 *t* 검정에 의해 **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$; ****, $P < 10^{-4}$; NS, $P > 0.05$. 데이터는 삼중으로 실행된 실험으로부터 평균 ± SEM이다. 오차 막대는 그들의 상응하는 부호의 크기보다 짧을 때는 도시되지 않는다.

도 44는 MLEC 리포터 세포 검정에 의해 사정된 TGFβ 활성 (상대적 루시페라아제 활성)을 플로팅하는 그래프이다. 293T 세포는 다양한 형태의 FL-TGFβ 및 인테그린 αv와 β6을 인코딩하는 플라스미드로 형질감염되었다. TGFβ 활성은 공동배양 후 MLEC 리포터 세포로 계측되었다. 표시된 경우에, 공동배양의 시작에서 시토크라신 D (30 μM)이 첨가되었다 ("Cyto D"). "MLE"는 대조이다. 비대응 양측 스튜던트 *t* 검정에 의해 **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$; ****, $P < 10^{-4}$; NS, $P > 0.05$.

도 45는 돌연변이된 단백질에서 TGFβ 활성의 상실을 보여주는, 야생형 또는 퓨린 부위 돌연변이체 FL-TGFβ 단백질들을 인코딩하는 플라스미드로 형질감염된 293T 세포로부터 수집된 상층액에서 MLEC 리포터 세포 검정에 의해 사정된 TGFβ 활성 (상대적 루시페라아제 활성)을 플로팅하는 그래프이다. 비대응 양측 스튜던트 *t* 검정에 의해 **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$; ****, $P < 10^{-4}$; NS, $P > 0.05$. 데이터는 삼중으로 실행된 실험으로부터 평균 ± SEM이다. 오차 막대는 그들의 상응하는 부호의 크기보다 짧을 때는 도시되지 않는다.

도 46은 재조합 단백질 또는 상층액으로 처리된 NHLF 세포에서 smad2 인산화의 동역학을 보여주는 웨스턴 블롯의 이미지이다. 대조로서, NHLF 세포는 또한, 비-형질감염된 세포 (SN.ctrl) 또는 재조합 BMP2로부터 획득된 상층액으로 1 시간 동안 처리되었다. 상이한 샘플 사이에서 부하를 제어하기 위해, 상층액의 단백질 농도가 BCA에 의해 계측되었고, 그리고 20 μg 단백질이 각 레인에 부하되었다.

도 47은 일련의 농도의 인간 Fc-FL-TGFβ 동종형 융합 단백질과 함께 배양 후 MLEC 리포터 세포에서 계측된 TGFβ 활성 (상대적 루시페라아제 활성)을 플로팅하는 그래프이다. "배경"은 어떤 융합 단백질도 추가되지 않았음을 의미한다. 데이터는 삼중으로 실행된 실험으로부터 평균 ± SEM이고, 그리고 오차 막대는 그들의 상응하는 부호의 크기보다 짧을 때는 도시되지 않는다.

도 48은 인간 Fc-FL-TGFβ2 또는 Fc-FL-TGFβ3 융합 단백질 (30ng/ml), 그리고 3 μg/ml에서 동종형 특이적 항체: 19D8 (항-TGFβ1); 6F12 (항-TGFβ2); 2A10 (항-TGFβ3); 및 1D11 (범-항-TGFβ)과 함께 배양 후 MLEC 리포터 세포에서 계측된 TGFβ 활성 (상대적 루시페라아제 활성)을 플로팅하는 그래프이다. "배경"은 어떤 융합 단백질도 추가되지 않았음을 의미한다. "없음"은 어떤 항체도 추가되지 않았음을 의미한다. 데이터는 삼중으로 실행된 실험으로부터 평균 ± SEM이고, 그리고 오차 막대는 그들의 상응하는 부호의 크기보다 짧을 때는 도시되

지 않는다.

도 49는 잠재성 연관 펩티드 (LAP) 및 성숙 도메인 (활성)의 인간 TGF β 동종형 사이에서 일차 아미노산 서열 유사성 (%)을 보여주는 표이다.

도 50a, **도 50b** 및 **도 50c**는 표시된 바와 같은 일련의 농도의 인간 Fc-LAP 융합 단백질과 함께 TGF β 1, TGF β 2 또는 TGF β 3 (왼쪽에서 오른쪽으로 그래프)의 성숙 펩티드 (1 ng/ml)의 배양 이후에 MLEC 리포터 세포 검정 (TGF β 활성)으로부터 적정 곡선을 보여주는 그래프이다. 데이터는 삼중으로 실행된 실험으로부터 평균 $\pm$ SEM 이고, 그리고 오차 막대는 그들의 상응하는 부호의 크기보다 짧을 때는 도시되지 않는다.

도 51은 도 50에서 도시된 적정 곡선에 근거하여 IC₅₀을 보여주는 표이다.

도 52a 및 **도 52b**는 WT 또는 TGF β 동종형 CKO 생쥐에서 새로 합성된 콜라겐의 지표로서 측정한, 새로운 히드록시프롤린의 백분율 (%) (평균 $\pm$ SEM)을 보여주는 그래프이다. **도 52a**에서, n = 5 (각 식염수 군), n = 20 (WT, 블레오마이신 처리된 ("BLM")), n = 24마리 생쥐 (β 2.cKO, BLM); **도 52b**에서, n = 7 (WT, 식염수), n = 14 (WT, BLM), n = 13 (β 3.cKO, BLM) 및 n = 13 (β 2/3.cDKO, BLM); Dunnett 검정을 동반한 일원 변량 분석에 의해 * P < 0.05, *** P < 0.001.

도 53a 및 **도 53b**는 I.T. 식염수 또는 블레오마이신 점적주입 및 아이소타입 대조 항체, 항-TGF β 2 항체 (6F12) (**도 53a**) 또는 항-TGF β 3 항체 (2A10) (**도 53b**)로 치료 후 14 일째에 정량적 RT-PCR에 의해 결정된 바와 같은 *Serpine1*, *Fnl* 및 *Col1a1*의 전체 폐 유전자 발현을 플로팅하는 막대 그래프이다. **도 53a**에서, n = 5 (식염수), n = 15 (대조, 블레오마이신 ("BLM")) 및 n = 14 (6F12, BLM); **도 53b**에서, n = 5 (식염수), n = 19 (대조, BLM) 및 n = 20마리 생쥐 (2A10, BLM). Dunnett 검정을 동반한 일원 변량 분석에 의해 * P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001, **** P < 0.0001, NS, P > 0.05.

도 53c는 식염수 (n = 10) 또는 블레오마이신 ("BLM") 점적주입 후 24일 자에 결정된 바와 같은 새로 합성된 콜라겐 수준을 플로팅하는 막대 그래프이다. 동물은 아이소타입 대조 (n = 21), 6F12 및 2A10의 조합 (n = 23), 또는 항-TGF β 2/3 항체 (4A11) 중 어느 한 가지로 치료되었다. 4A11의 용량 수준은 각각, 높거나 (10 mg/kg; 3 회/주, n = 23); 중간이거나 (10 mg/kg; 1 회/주, n = 24), 또는 낮았다 (2.5 mg/kg; 1 회/주, n = 23). Dunnett 검정을 동반한 일원 변량 분석에 의해 * P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001, **** P < 0.0001, NS, P > 0.05.

도 53d는 병리 분석에 의해 결정된 바와 같은 질환 점수를 플로팅하는 막대 그래프이다. 식염수 (n=5) 또는 블레오마이신 ("BLM") 점적주입 후 24 일째에 생쥐 폐가 수확되고, 아이소타입 대조 (n = 7) 또는 4A11 (높은 용량, n = 12) 중 어느 한 가지에 의해 치료되었다. Dunnett 검정을 동반한 일원 변량 분석에 의해 * P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001, **** P < 0.0001, NS, P > 0.05.

도 53e는 콜라겐 III에 대한 면역조직화학 염색의 대표적인 생쥐 폐 이미지를 내포한다.

도 54a는 경등도 섬유증 (F0 및 F1) (N = 40) 대 중등 섬유증 (F3 및 F4) (N = 32)을 겪는 NASH 환자로부터 획득된 간에서 TGF β 동종형의 상대적 유전자 발현 수준을 플로팅하는 막대 그래프를 내포한다.

도 54b는 운반제 또는 CCl₄ 처리의 개시 후 6 주째에 정량적 RT-PCR에 의해 결정된 바와 같은 생쥐 간에서 TGF β 동종형의 상대적 유전자 발현 수준을 보여주는 반점 플롯을 내포한다; 양쪽 군에 대해 n = 8.

도 54c는 운반제 또는 CCl₄ 처리의 개시 후 6 주째에 정량적 RT-PCR에 의해 결정된 바와 같은 *Col1a1* 및 *Col3a1*의 간 유전자 발현을 플로팅하는 막대 그래프를 내포한다; 동물은 아이소타입 대조 또는 4A11 중 어느 한 가지로 예방적으로 처리되었다; 모든 군에 대해 n = 8. 비대응 양측 스튜던트 t 검정에 의해 *, P < 0.05; **, P < 0.01; ****, P < 10⁻⁴; NS, P > 0.05 (A 및 B); Dunnett 검정을 동반한 일원 변량 분석에 의해 ** P < 0.01.

도 54d는 조직병리학적 분석에 의해 결정된 바와 같은 간 병리 점수를 플로팅하는 막대 그래프이다; 운반제 또는 CCl₄ 처리 후 6 주째에 생쥐 간이 수확되었다; 모든 군에 대해 n = 8. 비대응 양측 스튜던트 t 검정에 의해 *, P < 0.05; **, P < 0.01; ****, P < 10⁻⁴; NS, P > 0.05 (A 및 B); Dunnett 검정을 동반한 일원 변량 분석에 의해 ** P < 0.01.

도 55a는 Biacore SPR에 의해 결정된 인간 및 생쥐 TGF β 2에 대한 항체 6F12 및 4A11의 결합 친화성 (K_D)을 보

여주는 표이다.

도 55b는 MLEC 리포터 세포로 계측될 때 TGF β 활성을 플로팅하는 선 그래프를 내포한다. 인간 또는 생쥐 TGF β 2의 성숙 펩티드 (1ng/ml)가 일련의 농도의 6F12 또는 4A11 항체와 함께 배양되었다. 곡선은 용량 반응 저해 모형에 최고 적합된다. BKGD (배경), 어떤 성숙 펩티드도 추가되지 않음.

도 56a는 항-TGF β 항체와 연관된 증강된 염증 반응을 사정하기 위한 대장염 모형에 대한 계통도이다.

도 56b는 도 56a의 대장염 모형에서 24일 자에 계측된 결장 중량 (그램)을 제공한다. 치료되지 않은 군 (n=6)을 제외하고 모든 군에 대해 N=10.

도 56c는 도 56a의 대장염 모형에서 염증성 유전자의 상대적 발현 (결장 RNA로부터 분석됨)을 제공한다. 각 군 으로부터 3마리 내지 5마리의 생쥐가 표시된 바와 같이 분석되었다.

도 56d는 도 56a의 대장염 모형에서, 표면 마커를 이용한 유세포분석법에 의해 결정된 대로, 각 군에서 나머지 생쥐 (3-5마리/군)로부터 획득된 고유관 내에 면역 세포 수를 요약한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본원 발명의 구체예에 관한 상세한 설명

I. 정의

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "형질전환 성장 인자 β " 및 "TGF β "는 교체가능하게 이용되고, 그리고 별도로 표시되지 않으면, 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들면, 인간) 및 설치류 (예를 들면, 생쥐와 쥐)를 비롯한, 임의의 척추동물 공급원으로부터 임의의 선천적 TGF β 동종형을 지칭한다. 상기 용어는 "전장"의 처리되지 않은 TGF β 뿐만 아니라 세포에서 처리로부터 발생하는 TGF β 의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 또한, TGF β 의 자연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체를 포괄한다. TGF β 동종형은 전구체 형태 (미성숙) 및 성숙 형태를 갖는다. 도 1에서 도시된 바와 같은 잠재성 연관 펩티드는 세포내에서 퓨린 프로테 아제에 의해 개열되고 수용체-결합 도메인과 비공유 상호작용을 형성한다. 이러한 복합체는 단독으로, 또는 잠재성 연관 펩티드를 통해 '환경' 분자 예컨대 GARP, LRRC33, 또는 잠재성 TGF β -결합 단백질 (LTBP)1-4에 공유 결합된 상태로 세포로부터 분비된다. LAP 및 수용체-결합 도메인의 복합체는 작은 잠재성 복합체 (SLC)로 명명 되고, 그리고 LAP, 수용체-결합 도메인 및 환경 분자의 복합체는 큰 잠재성 복합체 (LLC)로 명명된다.

TGF β 1, TGF β 2 및 TGF β 3에 대한 아미노산 서열은 아래와 같다:

인간 TGF β 1

MPPSGLRLLPLLPLWLLVLTGPRPAAGLSTCKTIDMELVKRRKIEAIRGQILSKRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGESAEPEPEPEAD
YYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFKQSTHSIYMFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLRLKLKVEQHVELYQKYSNNSWRYLNRLLAPSDSGEWLSFDVTGVV
RQWLSRGGEIEGFRLSAHCSCDSRDNTLQVDINGFTTGRGRDLATIHGMNRPFLLLMATPLERAQHLQSSRRHRALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDL
GKWIIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS (서열 번호: 1).

인간 TGF β 2

MHYCVLSAFLILHLVTVALSLSTCSTLDMQFMKRKIEAIRGQILSKLKLTSPPEDYPEEVPPEVISIYNSTRDLLQEKASRRAAACERERSDEEYYAKE
VYKIDMPFFPSENAIPPTFYRPFYRIVRFDVSAEKNASNLVKAEFRVFRQLNPKARVPEQRIELYQLKSKDLTSPTQRYIDSKVVKTRAEGEWLSFDVT
DAVHEWLHHKDRNLGFKISLHCPCTFVPSNNYIIPNKSEELERFAGIDGTSTYTSQDQKTIKSTRKKNSGKTPHLLMLLPSYRLESQQTNRKRKRALDA
AYCFRNVQDNCLRPLYIDFRKDLGKWIIHEPKGYANFACAGACPYLWSSDTQHSRVLSLYNTINPEASAPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMIV
KSKCS (서열 번호: 2).

인간 TGF β 3

MKMHQLQALVVLALLNFATVSLSLSTCTTLDGHIKKRVEAIRGQILSKRLTSPPEPTVMTHVPYQVLALYNSTRELLEEMHGEREEGCTQENTESEYYA
KEIHKFDMIQGLAEHNELAVCPKGITSKVFRFNVSSVEKNRTNLFRAEVRVLPNPSSKRNEQRIELFQILRPDEHIAKQRYIGGKNLPTRGTAEWLSFDV
TDTVREWLLRRESNLGLEISIHCPCHTFQPNGDILENIHEVMEIKFKGVNEDDHGRGDLGRLKKQKDHHPHLILMMIPPHRLDNPQGQGRKKRALDTNY
CFRNLNENCCVRPLYIDFRQDLGKWIIHEPKGYANFCSGFCPYLRSADTTHSTVLGLYNTLNPEASAPCCVPQDLEPLTILYYVGRTPKVEQLSNMIVKS
CKCS (서열 번호: 3).

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "TGF β 1"은 별도로 표시되지 않으면, 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들면,

인간) 및 설치류 (예를 들면, 생쥐와 쥐)를 비롯한, 임의의 척추동물 공급원으로부터 임의의 선천적 TGF β 1을 지칭한다. 상기 용어는 "전장"의 처리되지 않은 TGF β 1뿐만 아니라 세포에서 처리로부터 발생하는 TGF β 1의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 또한, TGF β 1의 자연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체를 포괄한다. 예시적인 인간 TGF β 1의 아미노산 서열은 도 1에서 도시된다 (서열 번호: 1).

[0052] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "TGF β 2"는 별도로 표시되지 않으면, 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들면, 인간) 및 설치류 (예를 들면, 생쥐와 쥐)를 비롯한, 임의의 척추동물 공급원으로부터 임의의 선천적 TGF β 2를 지칭한다. 상기 용어는 "전장"의 처리되지 않은 TGF β 2뿐만 아니라 세포에서 처리로부터 발생하는 TGF β 2의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 또한, TGF β 2의 자연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체를 포괄한다. 예시적인 인간 TGF β 2의 아미노산 서열은 도 1에서 도시된다 (서열 번호: 2).

[0053] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "TGF β 3"는 별도로 표시되지 않으면, 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들면, 인간) 및 설치류 (예를 들면, 생쥐와 쥐)를 비롯한, 임의의 척추동물 공급원으로부터 임의의 선천적 TGF β 3을 지칭한다. 상기 용어는 "전장"의 처리되지 않은 TGF β 3뿐만 아니라 세포에서 처리로부터 발생하는 TGF β 3의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 또한, TGF β 3의 자연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립형질 변이체를 포괄한다. 예시적인 인간 TGF β 3의 아미노산 서열은 도 1에서 도시된다 (서열 번호: 3).

[0054] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "TGF β "는 전술된 바와 같은 TGF β 동종형 TGF β 1, TGF β 2 및 TGF β 3 중에서 임의의 한 가지, 두 가지 또는 세 가지 모두를 의미한다.

[0055] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "특이적으로 결합한다" 및 "에 특이적으로 결합한다"는 표적 항원에 선택적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 바람직하게는 항원에 대한 결합 친화성은 10^{-9} mol/l 이하 (예를 들면, 10^{-10} mol/l)의 K_D 값, 바람직하게는 10^{-10} mol/l 이하 (예를 들면, 10^{-12} mol/l)의 KD 값을 갖는다. 결합 친화성은 표준 결합 검정, 예컨대 표면 플라즈몬 공명 기술 (BIAcore®)로 결정된다.

[0056] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "항-TGF β 항체"는 하나 이상의 TGF β 동종형(들)에 특이적으로 결합하는 항체를 의미한다. 따라서, 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "항-TGF β 3 항체"는 TGF β 3에 특이적으로 결합하는 단일특이적 항체를 지칭하고; 용어 "항-TGF β 2 항체"는 TGF β 2 (예를 들면, 인간 TGF β 2)에 특이적으로 결합하는 단일특이적 항체를 지칭하고; 용어 "항-TGF β 2/3 항체"는 TGF β 2 (예를 들면, 인간 TGF β 2) 및 TGF β 3 (예를 들면, 인간 TGF β 3)에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체를 지칭하고; 용어 "항-TGF β 1 항체"는 TGF β 1 (예를 들면, 인간 TGF β 1)에 특이적으로 결합하는 단일특이적 항체를 지칭하고; 그리고 용어 "범-특이적 TGF β 항체"는 3가지 TGF β 동종형 (TGF β 1, TGF β 2 및 TGF β 3, 예를 들면, 인간 TGF β 1, TGF β 2 및 TGF β 3)) 모두에 결합하는 항체를 지칭한다. 일정한 TGF β 동종형(들)에 대해 단일특이적 또는 이중특이적인 본원에서 설명된 항-TGF β 항체는 본원에서 "동종형 선택적 항-TGF β 항체"로서 또한 지칭된다. 한 구체예에서, 특이적이지 않은 TGF β 동종형(들)에 대한 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 1 항체, 항-TGF β 2 항체, 항-TGF β 2/3 항체, 또는 항-TGF β 3 항체)의 결합 정도는 예를 들면, 방사면역검정 (RIA) 또는 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정될 때, 표적 TGF β 동종형(들)에 대한 상기 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 다른 구체예에서, 특이적이지 않은 TGF β 동종형(들)에 대한 동종형 선택적 항-TGF β 항체의 결합 정도는 예를 들면, RIA 또는 SPR에 의해 측정될 때, 표적 TGF β 동종형(들)에 대한 상기 항체의 결합의 약 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 미만, 또는 바람직하게는 약 1% 미만이다. 한 구체예에서, 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 TGF β 동종형(들)을 표적으로 하는 데 있어서 진단 시약 및/또는 치료제로서 유용할 만큼 충분한 친화성으로, 특이적인 TGF β 동종형(들)에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 한 구체예에서, 관련 없는 단백질에 대한 동종형 선택적 항-TGF β 항체의 결합 정도는 예를 들면, 방사면역검정 (RIA)에 의해 측정될 때, 동종형 선택적 항-TGF β 항체의 결합의 약 10% 미만, 또는 약 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 미만, 또는 바람직하게는 약 1% 미만이다. 일정한 구체예에서, 항-TGF β 항체는 표적 TGF β 동종형(들)에 대해 $\leq 1 \mu M$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들면, 10^{-8} M 이하, 예를 들면, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들면, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_D)를 갖는다. 바람직한 구체예에서, 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 $\leq 250 \mu M$ 의 K_D 를 갖는다.

[0057] 본원에서 이용된 바와 같이, 본원에서 설명된 동종형 선택적 항-TGF β 항체에 대하여 용어 "선택적으로 중화한다" 및 이의 문법적 변이는 상기 항체가 선택적인 동종형(들)에 특이적으로 결합하고 이것을 중화하지만, 다른 동종형(들)을 중화하지 않는다는 것을 의미한다. 따라서, 예를 들면, TGF β 1을 선택적으로 중화하는 항-TGF β 1

항체는 TGF β 2 또는 TGF β 3을 중화하지 않고; TGF β 2를 선택적으로 중화하는 항-TGF β 2 항체는 TGF β 1 또는 TGF β 3을 중화하지 않고; TGF β 3을 선택적으로 중화하는 항-TGF β 3 항체는 TGF β 1 또는 TGF β 2를 중화하지 않고; TGF β 2 및 TGF β 3을 선택적으로 중화하는 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 1을 중화하지 않는다. 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 상이한 종 전체에 대하여 보존되는, TGF β 동종형의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 TGF β 동종형을 선택적으로 중화하는 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 동종형 선택적 항-TGF β 항체)의 능력은 시험관내 저해 검정, 예를 들면, 아래에 설명된 세포 기반 저해 TGF β 검정에서 결정될 수 있다.

[0058] 본원에서 이용된 바와 같이, "TGFBR"은 TGF β 수용체를 의미한다. 3가지 TGF β 동종형 모두의 이합체성 수용체-결합 도메인이 TGFBR1 및 TGFBR2의 이종이합체성 수용체 복합체의 쌍에 결합하고; 사합체성 수용체 복합체가 이후, ALK5로서 또한 알려져 있는, TGFBR1의 수용체 티로신 키나아제 (RTK) 활성을 통해 세포내 신호전달을 활성화한다 (Weiss et al., *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2:47-63 (2013)). 정준 TGFBR 신호전달에서, ALK5가 SMAD2 및 SMAD3을 인산화하고, 이들은 이후, SMAD4와 결합하고, 핵으로 전위되고, 유전자 전사를 주동한다. 이러한 Smad 복합체는 α SMA, 칼포닌 및 콜라겐을 비롯한 근섬유모세포 유전자의 전사를 활성화한다 (Usuki et al., *J. Nippon Med. Sch.* 79:46-59 (2012); Carthy et al., *PLoS one* 6:e19809 (2011); 및 Gu et al., *Acta Pharmacol. Sin.* 28:382-391 (2007)). MAP 키나아제, AKT, JAK-STAT 및 NF κ B를 비롯하여, 일정한 맥락하에 TGF β 에 의해 활성화될 수 있는 추가의 비-SMAD 의존성 신호전달 경로가 있다. 생화학적 연구 및 구조 연구는 TGF β -TGF β R 신호전달 복합체의 조립이 미묘한 동종형 특이적 차이를 가질 수 있고: TGF β 1 및 TGF β 3은 TGF β R2에 더 강하게 결합하고 TGF β R2와 복합될 때 TGF β R1과만 강한 상호작용을 형성하는 반면, TGF β 2는 단독의 TGFBR1 및 TGFBR2 둘 모두에 약하게 결합하고, 그리고 결합능이 완전한 복합체 형성을 주동할 수 있다는 것을 보여주었다 (Radaev JBC 2009; 285, 14806-14814). TGF β 1 및 TGF β 2는 TGFBR1 및 TGFBR2에 결합을 용이하게 하는 "단힌" 구조로 결정화하고, 반면 TGF β 3은 결정 형태에서 유사한 "단힌" 또는 덜 정연한 "열린" 구조를 채택할 수 있는데, 이것은 리간드-수용체 복합체 조립의 결합능에서 차이를 야기할 수 있다 (Hinck, A.P. et al. 2016; Cold Spring Harb Perspect Biol doi: 10.1101/cshperspect.a02210). 이에 더하여, 비신호전달 수용체인 TGFBR3 (베타글리칸)은 TGF β R1/2 복합체에 TGF β 2 결합을 용이하게 할 수 있지만, TGF β 1 또는 TGF β 3 수용체 결합에서는 유사한 역할을 수행하는 것으로 보이지 않는다 (del Re, JBC 2004; 279, 22765-22772). 대부분의 세포 (내피 세포 포함)에서 TGF β 가 TGFBR1/2 복합체를 통해 신호하긴 하지만, 내피 세포에서 TGF β 1 및 TGF β 3은 또한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통해 신호할 수 있는데, 이것은 SMAD1/5 의존성 혈관 내피 증식 및 혈관신생에 기여한다 (EMBO J. 2004 Oct 13;23(20):4018-28). 궁극적으로, 신호전달 복합체 조립에서 이들 차이에도 불구하고, TGF β 1, 2 및 3의 재조합 수용체-결합 도메인 모두 세포 기반 시험관내 검정에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 유사한 정도로 유도할 수 있다. 따라서, 내인성 TGF β 동종형의 활성에서 임의의 생물학적 차이는 심중팔구 그들의 수용체-결합 도메인에서 차이보다는 그들의 발현 패턴 및 SLC 또는 LLC로부터 방출 기전에서 차이에 기인한다.

[0059] 본원에서 이용된 바와 같이, 본원에서 설명된 동종형 선택적 항-TGF β 항체에 대하여 용어 "중화한다" 및 이의 문법적 변이는 항체가, 이의 표적 TGF β 동종형(들)이 TGFBR 복합체를 통해 신호전달을 유도하는 것을 계측 가능한 정도까지 저해하는 것을 의미한다.

[0060] 본원에서 이용된 바와 같이, 항-TGF β 항체의 항원 결합 도메인에 대하여 용어 "직접적으로 접촉한다" 및 이의 문법적 변이는 항원 결합 도메인이 이의 상응하는 에피토프에서 아미노산의 잔기의 15-8, 8, 8-5, 또는 바람직하게는 5 옹스트롬 내에 있다는 것을 의미한다.

[0061] "TGF β 장애" 또는 "TGF β 관련 장애"는 본원에서 제공된 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 이용한 치료로부터 유익성을 얻을 임의의 장애, 질환 또는 상태를 지칭한다. 여기에는 포유동물을 문제되는 장애에 취약하게 만드는 병리학적 상태를 포함하는 만성과 급성 장애 또는 질환이 포함된다. 본원에서 치료되는 장애는 세포의 기질의 축적에 의해 특징화되는 질환, 하나 이상의 TGF β 동종형을 포함하는, 국부 위치에서 활성화된 순환성 TGF β 또는 TGF β 에 의해 유발된 질환, 내인성 TGF β 생산으로 인한 면역계의 억제에 의해 유발된 질환, 중증 손상, 화상 및 질병 예컨대 바이러스 또는 세균 감염으로부터 발생하는 급성 면역결핍, TGF β 생산 또는 과다생산에 기인한 다장기 전신 질병, 그리고 TGF β -생산 중양을 포함한다.

[0062] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "섬유증", "섬유증 질환" 및 "섬유증 상태"는 동일한 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일정한 구체예에서, 섬유증 상태는 섬유증 자극기에 의해 매개된 것들이다. 예시적인 섬유증 자극기는 제한 없이, TGF β , 엔도텔린, 유산 (유산 탈수소효소를 통해), IL-1, Thy-1 (CD90), 결합 조직 성장 인자 ("CTGF")뿐만 아니라 이들의 조합을 포함한다. 일정한 구체예에서, 섬유증 상태는 TGF β 에 의해 매개되는 것이

다. 일정한 구체예에서, 섬유증 상태는 TGF β 1, TGF β 2 및 TGF β 3 중에서 하나 이상에 의해 매개되는 것이다. 일정한 구체예에서, 섬유증 상태는 TGF β 2 및 TGF β 3 중에서 하나 또는 둘 모두에 의해 매개되는 것이다. 일정한 구체예에서, 섬유증 상태는 TGF β 2에 의해 매개되는 것이다. 일정한 구체예에서, 섬유증 상태는 TGF β 3에 의해 매개되는 것이다. 예시적인 섬유증 상태는 아래에 더 상세하게 설명된다.

[0063]

"전신 경화증" (SSc) 또는 "경피증"은 그 중에서도 특히 피부와 조직 섬유증, 관 변경, 그리고 다양한 세포 환경에 대한 자가항체가 주요 특징인 복합적인 이질성 질환이다. 전신 경화증의 임상적 현상은 제한된 피부 침범부터 중증 내부 장기 기능장애까지의 범위 안에 있을 수 있다. 내부 내장 장기 병리는 이러한 질환의 이환상태에 기여하는 주요 인자인데, 신장, 식도, 심장 및 폐가 가장 빈번하게 침범된다. SSc의 통상적으로 인정되는 분류에서 2가지 주요 하위군이 있다: 제한된 피부 SSc (lcSSc) 및 광범위 피부 SSc (dcSSc). Gabrielli et al. Mechanisms of disease. Scleroderma. *N Engl J Med* 360:1989-2003 (2009). 한 구체예에서, 전신 경화증을 겪는 환자는 주 기준: 광범위 (몸통) 경화증 (피부 긴장성, 비후 및 비함몰 경화); 그리고 부 기준: (1) 가락피부 경화증 (단지 손가락 및/또는 발가락만), (2) 손가락 함몰 반흔 또는 손발가락 끝의 물질의 손실 (속질 손상) 및 (3) 양측성 뇌거저 폐섬유증에 근거된, 전신성 경피증의 분류에 대한 American College of Rheumatology (이전에, American Rheumatism Association) 기준에 따라서 분류되었는데, 여기서 전신 경화증을 겪는 환자는 주 기준, 또는 3가지 부 기준 중 2가지를 충족해야 한다. 참조: Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association, Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 23:581-90 (1980).

[0064]

본원에서 이용된 바와 같이, 만성 폐쇄성 폐질환 ("COPD")은 기류 폐쇄 또는 제한에 의해 일반적으로 특징화되는 일군의 기도 질환을 설명하는 데 이용되는 포괄적 용어이다. 이 질환은 또한, 용어 만성 폐쇄성 호흡기 질환 (CORD), 만성 폐쇄성 기도 질환 (COAD), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COLD), 또는 만성 기도 제한 (CAL)으로 알려져 있을 수 있다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 COPD는 이와 같은 모든 언급을 포괄하는 것으로 의도된다. COPD의 임상 경과를 겨울 달 동안 더 자주 발생하는 간헐적, 급성 악화를 동반한 만성 장애에 의해 특징화된다. COPD의 급성 악화는 정상적인 일별 변동을 초월하고 개시 시에 급성인, 통상의 안정된 상태로부터 환자의 증상의 지속된 악화로써 규정될 수 있다. 급성 악화가 발생할 때, 이들은 전형적으로, 증가된 객담 생산, 더 많은 화농성 가래, 객담 색깔에서 변화, 증가된 기침, 상기도 증상 (예를 들면, 감기 및 인두통), 증가된 천명, 흉부 압박감, 감소된 운동 내구성, 증가된 피로, 체액 저류, 급성 착란, 그리고 호흡곤란의 악화로써 현성한다. 비록 감염성 병인이 대부분의 악화를 설명하긴 하지만, 알레르겐, 오염물, 또는 흡입된 자극제에 노출 또한 일정한 역할을 수행할 수 있다. COPD의 급성 악화를 야기하는 것으로 알려진 감염체는 리노바이러스, 인플루엔자, 파라 인플루엔자, 코로나바이러스, 아데노바이러스, 호흡기 합포체 바이러스, 클라미디아 뉴모니아 (Chlamydia pneumoniae), 헤모필루스 인플루엔자 (Haemophilus influenzae), 스트렙토코쿠스 뉴모니아 (Streptococcus pneumoniae), 모락셀라 카타르할리스 (Moraxella catarrhalis), 스타필로코쿠스 아우레우스 (Staphylococcus aureus), 미코플라스마 뉴모니아 (Mycoplasma pneumoniae), 그리고 슈도모나스 애틀루기노사 (Pseudomonas aeruginosa)를 포함한다. 급성 악화를 야기하는 것으로 알려진 오염물은 이산화질소, 미립자, 이산화황 및 오존을 포함한다. 이들 알려진 원인에도 불구하고, COPD의 악화의 진단된 사례 중 30%까지에서 악화의 정확한 원인이 확인 불가능할 수 있다. 국제 만성 폐쇄성 폐질환 기구 (GOLD)는 COPD를, 완전히 가역적이지는 않는 기류 제한에 의해 특징화되는 질환 상태로서 규정한다. 기류 제한은 통상적으로 진행성이고 유해한 입자 또는 가스에 대한 폐의 비정상적인 염증 반응과 연관된다. 미국 흉부 학회 (ATS)는 COPD를, 만성 기관지염, 기종, 또는 둘 모두로 인해 진행성 만성 기류 폐쇄를 수반하는 질환 과정으로서 규정한다. 만성 기관지염은 적어도 2년 연속 동안 적어도 3 개월 동안 대부분의 일에서 과도한 기침 및 객담 생산으로서 임상적으로 규정된다. 기종은 폐 조직의 파괴 및 공기 공간의 확대로부터 발생하는 만성 호흡곤란 (숨가쁨)에 의해 특징화된다. 용어 COPD에 의해 전형적으로 포괄되는 추가 질환은 기관지확장증인데, 이것은 점액 축적 및 폐쇄에 의해 유발된, 호흡 통로의 비정상적인 신장과 확대이다. 이런 상태하에, 악화된 통로는 흉터가 남고 변형되며, 더 많은 점액과 세균이 축적되도록 하여, 감염 및 폐쇄된 기도의 주기를 야기할 수 있다.

[0065]

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "ILD"는 간질성 폐 질환을 지칭한다. 간질성 폐 질환은 폐의 공기주머니 사이의 조직과 공간인 간질의 염증 및 섬유증에 의해 특징화되는 200여 가지의 폐 질환 및 호흡기 질환의 크고 다양한 군을 포함한다 (참조: 예를 들면, du Bois, Nat. Rev. Drug Discov. 2010, 9, 129-140). "진행성 섬유화 간질성 폐 질환 (PF-ILD)"에서, 섬유화 ILD에서 폐 손상에 대한 반응은 진행성이고, 스스로 유지되고, 최초 임상적 연관 또는 유발요인과 무관한 섬유증의 발달을 포함한다.

[0066]

본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "특발성 폐섬유증" 및 "IPF"는 미국에서 대략 100,000명의 환자에게 영향을

주는, 폐 실질의 진행성 간질성 섬유증에 의해 특징화되는 구축성 폐질환을 지칭한다 (Raghu et al., Am J Respir Crit Care Med 174:810-816 (2006)). IPF와 연관된 이러한 간질성 섬유증은 폐 기능의 진행성 상실을 유발하여, 대부분의 환자에서 호흡 부전에 기인한 사망을 야기한다. 진단의 시점으로부터 중앙 생존 기간은 2-3 년이다 (Raghu et al., Am J Respir Crit Care Med 183:788-824 (2011)). IPF의 병인 및 핵심 분자 구동기와 병리생리학적 구동기는 알려져 있지 않다. 일부 구체예에서, IPF의 진단은 외과적 생검에 의해 획득된 폐 조직의 조직병리학적 평가에서 보통형 간질성 폐렴 (UIP)의 발견에 의해 확증된다. IPF의 진단에 대한 기준은 알려져 있다. Ryu et al. (1998) Mayo Clin. Proc. 73:1085-1101.

[0067] 본원에서 이용된 바와 같이, "GI 관 섬유증"은 예를 들면, 입, 식도, 위, 소장, 대장 및 항문을 비롯한, 위장관의 섬유증을 지칭한다. "GI 관 섬유증"은 따라서, 장 섬유증을 포함한다. "장 섬유증"은 염증성 장 질환 (IBD)의 통상적인 합병증이고, 그리고 통상적으로 장벽에서 흉터 조직의 과도한 축적으로서 규정된다. 장 섬유증은 IBD의 양쪽 형태: 궤양성 대장염 및 크론병에서 일어날 수 있다. "GI 관 섬유증"은 크론병, 궤양성 대장염, 교원성 대장염, 결장직장 섬유증, 용모 위축, 선와 증식, 용종 형성, 치유성 위궤양 및 미세 대장염과 연관된 섬유증을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0068] 본원에서 이용된 바와 같이 "질환 진행을 모니터링하는"은 질환 증상이 악화되거나, 안정화되거나, 또는 향상되었는지 (다시 말하면, 덜 심각해졌는지)를 결정하기 위해 연속적인 시간 간격에서, 개체 (예를 들면, TGF β 관련 장애를 겪는 개체, 예를 들면 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같은 항-TGF β 항체를 이용한 치료를 받는 개체)를 사정하는 것을 지칭한다. 예를 들면, 개체에서 섬유증 (예를 들면, SSc 또는 IPF, 또는 다른 섬유증)의 진행을 모니터링하는 것은 일정한 사례에서, 아래의 표 2에서 설명된 18개-유전자 TGF β 시그너처 세트에서 변화, 전체 반응률, 반응 지속 기간, 삶의 질, 질환 마커의 발현 및/또는 활성 (예를 들면, 일정한 다른 유전자 및/또는 단백질의 발현), 또는 당해 분야에서 알려진 다른 기준을 모니터링하는 것을 포함할 수 있다. TGF β 관련 장애를 겪는 환자에서 질환 진행을 모니터링하기 위한 추가 접근법, 예를 들면, 영상화 기술을 통한 치료에 대한 반응의 예측이 이용될 수 있는데, 이것은 본원의 다른 곳에서 더 상세하게 설명된다.

[0069] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "치료 진행을 모니터링하는" 또는 "치료에 대한 반응을 모니터링하는"은 교체 가능하게 이용되고, 그리고 치료의 결과로서 질환 증상이 악화되거나, 안정화되거나, 또는 향상되었는지 (다시 말하면, 덜 심각해졌는지)를 결정하기 위해 치료 동안 또는 이후에 연속적인 시간 간격에서, 개체 (예를 들면, TGF β 관련 장애를 겪는 개체, 예를 들면 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같은 항-TGF β 항체를 이용한 치료를 받는 개체)를 사정하는 것을 지칭한다. 예를 들면, 개체 (예를 들면, 면역치료제, 예컨대 그러나 제한 없이 본원에서 설명된 항-TGF β 항체를 이용한 치료를 받거나 또는 제공받고 있는 개체)에서 치료 진행은 질환 진행을 모니터링하는 데 이용된 것들과 동일한 기준을 이용하여 모니터링될 수 있다.

[0070] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "검출"은 직접 검출 및 간접 검출을 비롯한, 임의의 검출 수단을 포함한다.

[0071] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "진단"은 분자 또는 병리학적 상태, 질환 또는 장애의 확인 또는 분류를 지칭하기 위해 본원에서 이용된다. 예를 들면, "진단"은 섬유증 (예를 들면, SSc, IPF 등) 또는 다른 TGF β -매개된 장애의 특정 유형의 확인을 지칭할 수 있다. "진단"은 또한, 예를 들면, 조직병리학적 또는 방사선투과 기준에 의한, 또는 분자 특질 (예를 들면, 특정 유전자 또는 상기 유전자에 의해 인코딩된 단백질 중에서 한 가지 또는 이들의 조합의 발현에 의해 특징화되는 아형)에 의한, 섬유증 상태의 특정 아형의 분류를 지칭할 수 있다.

[0072] 용어 "예후"는 시간의 추이에서 생존의 가능성뿐만 아니라 시간의 추이에서 한 가지 이상의 TGF β -기인한 질환 증상 악화의 예측을 지칭하기 위해 본원에서 이용된다.

[0073] 본원에서 이용된 바와 같이, "대조 개체"는 관심되는 질환 또는 장애, 예를 들면, 섬유증, 예를 들면, IPF, SSc 등을 겪는 것으로 진단되지 않았고, 그리고 상기 질환 또는 장애와 연관된 임의의 징후 또는 증상을 겪지 않는 건강한 개체를 지칭한다.

[0074] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "샘플"은 예를 들면, 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리학적 특징에 근거하여 특징화되고 및/또는 확인되는 세포 및/또는 다른 분자 실체를 내포하는 관심 개체로부터 획득되거나 또는 유래되는 조성물을 지칭한다. 예를 들면, 관용구 "질환 샘플" 및 이의 변이는 특징화되는 세포 및/또는 분자 실체를 내포할 것으로 예상되거나 또는 내포하는 것으로 알려져 있는 관심 개체로부터 획득된 임의의 샘플을 지칭한다.

[0075] "조직" 또는 "세포 샘플"은 개체 또는 환자의 조직으로부터 획득된 유사한 세포의 수집물인 것으로 의미된다. 조직 또는 세포 샘플의 공급원은 신선한, 동결된 및/또는 보존된 장기 또는 조직 샘플 또는 생검 또는 흡인물로

부터 고품 조직; 혈액 또는 임의의 혈액 성분; 체액, 예컨대 뇌척수액, 양수, 복막액, 또는 간질액; 개체의 임신 또는 발달에서 임의의 시점으로부터 세포일 수 있다. 조직 샘플은 또한, 일차 또는 배양된 세포 또는 세포주일 수 있다. 임의적으로, 조직 또는 세포 샘플은 질환 조직/장기로부터 획득된다. 조직 샘플은 자연에서 조직과 자연적으로 혼합되지 않는 화합물, 예컨대 보존제, 항응고제, 완충액, 고정제, 영양소, 항생제, 또는 기타 유사한 것을 내포할 수 있다. 본원에서 이용된 바와 같이, "참조 샘플", "참조 세포", "참조 조직", "대조 샘플", "대조 세포", 또는 "대조 조직"은 본원 발명의 방법 또는 조성물이 확인하는 데 이용되는 질환 또는 장애를 겪지 않는 것으로 알려진, 또는 겪지 않는 것으로 생각되는 공급원으로부터 획득된 샘플, 세포 또는 조직을 지칭한다. 한 구체예에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포, 또는 대조 조직은 본원 발명의 조성물 또는 방법을 이용하여 질환 또는 장애가 확인되는 동일한 개체 또는 환자의 건강한 신체 부위로부터 획득된다. 한 구체예에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조 샘플, 대조 세포, 또는 대조 조직은 본원 발명의 조성물 또는 방법을 이용하여 질환 또는 장애가 확인되는 개체 또는 환자가 아닌 개체의 건강한 신체 부위로부터 획득된다.

[0076] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "유전자 시그너처"는 "유전자 발현 시그너처"와 교체가능하게 이용되고, 그리고 발현되면 높은 TGF β 활성을 갖는 개체 또는 이런 개체로부터 단리된 조직 또는 다른 샘플을 표시하는 및/또는 일정한 분자, 병리학적, 조직학적, 방사선투과 및/또는 임상적 특질에 의해 특징화되는 TGF β 동종형의 저해제를 이용한 치료로부터 유익성을 얻을 가능성이 높은 개체를 표시하는 유전자 중에서 하나 또는 이들의 조합을 지칭한다. 일정한 구체예에서, 유전자 시그너처를 포함하는 하나 이상의 유전자의 발현은 대조 개체와 비교하여 상승된다.

[0077] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "상승된 발현 수준" 또는 "상승된 수준"은 대조, 예컨대 TGF β 관련 장애를 겪지 않는 개체 또는 개체들에 비하여, 개체 (예를 들면, TGF β 관련 장애, 예를 들면, 섬유증, 예를 들면, IPF, COPD, PF-ILD (예를 들면, SSc), 간 섬유증 (예를 들면, 간경화증 또는 만성 간 섬유증)을 겪는 것으로 의심되거나 또는 이런 장애를 겪는 것으로 진단된 개체, 예를 들면, 환자)에서 mRNA 또는 단백질의 증가된 발현을 지칭한다.

[0078] 본원에서 목적으로 "수용자 인간 프레임워크"는 아래에 규정된 바와 같이, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크로부터 유래된 경쇄 가변 도메인 (VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인 (VH) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크"로부터 유래된" 수용자 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 또는 이것은 아미노산 서열 변화를 내포할 수 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 변화의 숫자는 10 이하, 9 이하, 8 이하, 7 이하, 6 이하, 5 이하, 4 이하, 3 이하, 또는 2 이하이다. 일부 구체예에서, VL 수용자 인간 프레임워크는 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열과 서열에서 동일하다.

[0079] "친화성"은 분자 (예를 들면, 항체)의 단일 결합 부위 및 이의 결합 파트너 (예를 들면, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 별도로 표시되지 않으면, 본원에서 이용된 바와 같이, "결합 친화성"은 결합 쌍의 구성원 (예를 들면, 항체와 항원) 사이에 1:1 상호작용을 반영하는 내재성 결합 친화성을 지칭한다. 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화성은 일반적으로, 해리 상수 (K_D)에 의해 표현될 수 있다. 친화성은 본원에서 설명된 것들을 비롯한, 당해 분야에서 공지된 통상적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 결합 친화성을 측정하기 위한 특정한 예시적이고 모범적인 구체예는 하기에서 설명된다.

[0080] "친화성 성숙된" 항체는 변형을 갖지 않는 부모 항체와 비교하여, 하나 이상의 초가변 영역 (HVRs)에서 한 가지 이상의 변형을 갖는 항체를 지칭하는데, 이런 변형은 항원에 대한 항체의 친화성에서 향상을 유발한다.

[0081] 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미에서 이용되고, 그리고 단일클론 항체, 다중클론 항체, 다중특이적 항체 (예를 들면, 이중특이적 항체), 그리고 항체 단편 (이들이 원하는 항원 결합 활성을 나타내지만 하면)을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 항체 구조를 포괄한다.

[0082] "항체 단편"은 무손상 항체가 결합하는 항원에 결합하는 무손상 항체의 부분을 포함하는, 무손상 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 실례는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 단일 사슬 항체 분자 (예를 들면, scFv); 그리고 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0083] 참조 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는 항체"는 경쟁 검정에서 항원에 대한 참조 항체의 결합을 50% 이상 차단하는 항체를 지칭하고, 그리고 반대로, 참조 항체는 경쟁 검정에서 항원에 대한 항체의 결합을 50% 이상 차단

한다. 예시적인 경쟁 검정이 본원에서 제공된다.

- [0084] 용어 "키메라" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부분이 특정 공급원 또는 종으로부터 유래되고, 반면 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지 부분이 상이한 공급원 또는 종으로부터 유래되는 항체를 지칭한다.
- [0085] 항체의 "부류"는 이의 중쇄에 의해 소유된 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 지칭한다. 항체의 5가지 주요 부류: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 있고, 그리고 이들 중에서 몇몇은 하위부류 (아이소타입), 예를 들면, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 및 IgA₂로 더욱 나뉘질 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각, α, δ, ε, γ 및 μ로 불린다.
- [0086] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "세포독성 작용제"는 세포 기능을 저해하거나 또는 예방하는 및/또는 세포 사멸 또는 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. 세포독성 작용제는 방사성동위원소 (예를 들면, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu의 방사성동위원소); 화학요법제 또는 약물 (예를 들면, 메토타렉사트, 아드리아마이신, 빈카 알칼로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 멜팔란, 미토마이신 C, 클로람부실, 다우노루비신 또는 다른 삽입 작용제); 성장 저해제; 효소 및 이들의 단편, 예컨대 핵산분해 효소; 항생제; 독소, 예컨대 소형 분자 독소, 또는 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적으로 활성 독소뿐만 아니라 이들의 단편 및/또는 변이체; 그리고 아래에 개시된 다양한 항종양 또는 항암 작용제를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0087] "효과기 기능"은 항체의 Fc 영역에 기인한 생물학적 활성을 지칭하는데, 이들은 항체 아이소타입에 따라서 변한다. 항체 효과기 기능의 실례는 다음을 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존성 세포독성 (CDC); Fc 수용체 결합; 항체 의존성 세포 매개된 세포독성 (ADCC); 식균작용; 세포 표면 수용체 (예를 들면, B 세포 수용체)의 하향조절; 그리고 B 세포 활성화.
- [0088] 작용제, 예를 들면, 제약학적 제제의 "효과량"은 원하는 치료적 또는 방지적 결과를 달성하는 데 필요한 용량에서 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다.
- [0089] 용어 "치료 효과량"은 예를 들면, 개체 (예를 들면, 포유동물, 예컨대 인간)에서 질환 또는 장애를 "치료"하는데 효과적인 면역치료제 (예컨대 본원의 다른 곳에서 설명된 면역치료제)의 양을 지칭한다.
- [0090] 본원에서 이용된 바와 같이, "토실리주맵"은 인간 인터류킨-6 수용체 (IL-6R)에 결합하는 재조합 인간화 단일클론 항체이다. 이것은 2개의 항원 결합 부위를 형성하는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 갖는 IgG1κ (감마 1, 카파) 항체이다. 바람직한 구체예에서, 토실리주맵의 경쇄와 중쇄 아미노산 서열은 각각, 서열 번호 187 및 188을 포함한다.
- [0091] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 내포하는, 면역글로불린 중쇄의 C 말단 영역을 규정하는데 이용된다. 상기 용어는 선천적 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 중쇄의 Cys226으로부터 또는 Pro230으로부터 카르복실 말단까지 걸친다. 하지만, Fc 영역의 C 말단 리신 (Lys447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 별도로 특정되지 않으면, Fc 영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991에서 설명된 바와 같이, EU 색인으로 또한 불리는 EU 넘버링 시스템에 따른다.
- [0092] "프레임워크" 또는 "FR"은 초가변 영역 (HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 FR 도메인: FR1, FR2, FR3 및 FR4로 구성된다. 따라서, HVR과 FR 서열은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 하기의 순서로 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.
- [0093] 용어 "전장 항체", "무손상 항체" 및 "전체 항체"는 선천적 항체 구조와 실제적으로 유사한 구조를 갖는 또는 본원에서 규정된 바와 같은 Fc 영역을 내포하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭하기 위해 본원에서 교체가능하게 이용된다.
- [0094] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양액"은 교체가능하게 이용되고, 그리고 외인성 핵산이 도입된 세포 및 이런 세포의 자손을 지칭한다. 숙주 세포에는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"가 포함되는데, 이들은 계대 (passage)의 횟수에 상관없이, 일차 형질전환된 세포 및 이로부터 유래된 자손을 포함한다. 자손은 핵산 함량에서 부모 세포와 완전하게 동일하지 않을 수도 있으며 돌연변이를 내포할 수도 있다. 최초 형질전환된 세포에 대해 선별검사되거나 또는 선별된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손은

본원에 포함된다.

- [0095] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생산되거나, 또는 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-인코딩 서열을 활용하는 비인간 공급원으로부터 유래된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 소유하는 것이다. 인간 항체의 이러한 정의는 비인간 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 특징적으로 배제한다.
- [0096] "인간 공통 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에서 가장 흔히 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열은 가변 도메인 서열의 하위군으로부터 유래된다. 일반적으로, 서열의 하위군은 Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), Vols. 1-3의 경우에서와 같은 하위군이다. 한 구체예에서, VL의 경우에, 하위군은 Kabat et al., *위와 같음*의 경우에서와 같은 하위군 카파 I이다. 한 구체예에서, VH의 경우에, 하위군은 Kabat et al., *위와 같음*의 경우에서와 같은 하위군 III이다.
- [0097] "인간화" 항체는 비인간 HVR로부터 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 지칭한다. 일정한 구체예에서, 인간화 항체는 적어도 1개, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실제적으로 모두 포함할 것인데, 여기서 HVR (예를 들면, CDR)의 전부 또는 실제적으로 전부가 비인간 항체의 것들에 상응하고, 그리고 FR의 전부 또는 실제적으로 전부가 인간 항체의 것들에 상응한다. 인간화 항체는 임의적으로, 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체, 예를 들면, 비인간 항체의 "인간화 형태"는 인간화를 겪은 항체를 지칭한다.
- [0098] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열에서 초가변성 ("상보성 결정 영역" 또는 "CDR")이고 및/또는 구조적으로 규정된 루프 ("초가변 루프")를 형성하고 및/또는 항원 접촉 잔기 ("항원 접촉")를 내포하는, 항체 가변 도메인의 각 영역을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR (예를 들면, CDR): VH에서 3개 (H1, H2, H3), 그리고 VL에서 3개 (L1, L2, L3)를 포함한다. 본원에서 예시적인 HVR은 하기를 포함한다:
- [0099] (a) 아미노산 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), 그리고 96-101 (H3)에서 발생하는 초가변 루프 (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));
- [0100] (b) 아미노산 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2), 그리고 95-102 (H3)에서 발생하는 CDR (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));
- [0101] (c) 아미노산 잔기 27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (H1), 47-58 (H2), 그리고 93-101 (H3)에서 발생하는 항원 접촉 (MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)); 그리고
- [0102] (d) HVR 아미노산 잔기 46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3), 그리고 94-102 (H3)를 비롯한, (a), (b) 및/또는 (c)의 조합.
- [0103] 한 구체예에서, HVR 잔기는 도 12-16 및 18-24에서 또는 본 명세서의 다른 곳에서 확인된 것들을 포함한다.
- [0104] 별도로 표시되지 않으면, HVR 잔기 및 가변 도메인에서 다른 잔기 (예를 들면, FR 잔기)는 본원에서 Kabat et al., *위와 같음*에 따라서 넘버링된다.
- [0105] "면역접합체"는 세포독성 작용제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 한 가지 이상의 이중성 분자(들)에 접합된 항체이다.
- [0106] "개체" 또는 "피험자"는 포유동물이다. 포유동물은 순치된 동물 (예를 들면, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류 (예를 들면, 인간 및 비인간 영장류 예컨대 원숭이), 토끼, 그리고 설치류 (예를 들면, 생쥐와 쥐)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일정한 구체예에서, 대상체 또는 피험자는 인간이다.
- [0107] "단리된" 항체는 자연 환경의 구성요소로부터 분리된 것이다. 일부 구체예에서, 항체는 예를 들면, 전기이동 (예를 들면, SDS-PAGE, 등전위 초점 (IEF), 모세관 전기이동) 또는 크로마토그래피 (예를 들면, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 결정될 때, 95% 또는 99%보다 높은 순도로 정제된다. 항체 순도의 사정을 위한 방법에 관한 검토를 위해, 예를 들면, Flatman et al., *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)을 참조한다.
- [0108] "단리된" 핵산은 이의 자연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 지칭한다. 단리된 핵산에는 핵산 분자를 통상적으로 내포하는 세포에 내포된 핵산 분자가 포함되지만, 상기 핵산 분자는 염색체외에 또는 자연 염색체

위치와 상이한 염색체 위치에 존재한다.

- [0109] "동종형 선택적 항-TGF β 항체를 인코딩하는 단리된 핵산"은 항체 중쇄와 경쇄 (또는 이들의 단편)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 분자, 단일 벡터 또는 별개의 벡터에서 이런 핵산 분자(들), 그리고 숙주 세포 내에 하나 이상의 위치에서 존재하는 이런 핵산 분자(들)를 지칭한다.
- [0110] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "단일클론 항체"는 실제로로 균질한 항체의 모집단으로부터 획득된 항체를 지칭한다, 다시 말하면, 상기 모집단을 구성하는 개별 항체는 예를 들면, 자연 발생 돌연변이를 내포하거나 또는 단일클론 항체 제조물의 생산 동안 발생하는 가능한 변이체 항체 (이런 변이체는 일반적으로 미량으로 존재한다)를 제외하고, 동일하고 및/또는 동일한 에피토프에 결합한다. 상이한 결정인자 (에피토프)에 대해 지향된 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 다중클론 항체 제조물과 대조적으로, 단일클론 항체 제조물의 각 단일클론 항체는 항원 상에서 단일 결정인자에 대해 지향된다. 따라서, 수식어 "단일클론"은 항체의 실제로로 균질한 모집단으로부터 획득되는 것으로서 항체의 특징을 표시하고, 그리고 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되지 않는다. 예를 들면, 본원 발명에 따라서 이용되는 단일클론 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지 전사 방법, 그리고 인간 면역글로불린 좌위 중에서 전부 또는 일부를 내포하는 유전자도입 동물을 활용하는 방법을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있는데, 이런 방법 및 단일클론 항체를 만들기 위한 다른 예시적인 방법은 본원에서 설명된다.
- [0111] "나신 항체"는 이중성 모이어티 (예를 들면, 세포독성 모이어티) 또는 방사성 표지에 접합되지 않는 항체를 지칭한다. 나신 항체는 제약학적 제제 내에 존재할 수 있다.
- [0112] "선천적 항체"는 변화하는 구조를 갖는 자연 발생 면역글로불린 분자를 지칭한다. 예를 들면, 선천적 IgG 항체는 디설피드 결합되는 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 구성되는, 약 150,000 달톤의 이중삼합체성 당단백질이다. N 말단으로부터 C 말단으로, 각 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인으로 또한 불리는 가변 영역 (VH), 그 이후에 3개의 불변 도메인 (CH1, CH2 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N 말단으로부터 C 말단으로, 각 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인으로 또한 불리는 가변 영역 (VL), 그 이후에 불변 경쇄 (CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는 이의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 카파 (κ) 및 람다 (λ)로 불리는 두 가지 유형 중에서 한 가지에 배정될 수 있다.
- [0113] 용어 "포장 삽입물"은 치료 산물의 상업적인 패키지 내에 관례적으로 포함되는 사용설명서를 지칭하는 데 이용되는데, 이것은 이런 치료 산물의 이용에 관련된 징후, 용법, 용량, 투여, 병용 요법, 금기 및/또는 주의사항에 관한 정보를 내포한다.
- [0114] 참조 폴리펩티드 서열에 대하여 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성"은 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 서열을 정렬하고 필요하면, 갭을 도입한 후에, 그리고 임의의 보존성 치환을 서열 동일성의 일부로서 고려하지 않고, 참조 폴리펩티드 서열 내에 아미노산 잔기와 동일한, 후보 서열 내에 아미노산 잔기의 백분율로서 규정된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하는 목적을 위한 정렬은 당해 분야의 기술 범위 안에 있는 다양한 방식으로, 예를 들면, 공개적으로 가용한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어를 이용하여 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하기 위해 필요한 임의의 알고리즘을 비롯하여, 서열을 정렬하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 하지만, 본원에서 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 이용하여 산출된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 Genentech, Inc.에 의해 저술되었고, 그리고 소스 코드가 사용자 문서로 U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559에 제출되었는데, 여기서 이것은 U.S. Copyright 등록 번호 TXU510087하에 등록된다. ALIGN-2 프로그램은 Genentech, Inc., South San Francisco, California로부터 공개적으로 가용하거나, 또는 소스 코드로부터 편집될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 비롯한 UNIX 운영 체제에서 이용을 위해 편집되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 세팅되고 변하지 않는다.
- [0115] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 이용되는 상황에서, 소정의 아미노산 서열 B에 대한 소정의 아미노산 서열 A의 % 아미노산 서열 동일성 (이것은 대안으로, 소정의 아미노산 서열 B에 대해 일정한 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 또는 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있다)은 아래와 같이 계산된다:
- [0116] 100 곱하기 분율 X/Y
- [0117] 여기서 X는 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해, 상기 프로그램의 A와 B의 정렬에서 동일한 정합으로서 채점된 아미노산 잔기의 숫자이고, 그리고 여기서 Y는 B에서 아미노산 잔기의 총수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아

미노산 서열 B의 길이와 동등하지 않은 경우에, B에 대한 A의 % 아미노산 서열 동일성은 A에 대한 B의 % 아미노산 서열 동일성과 동등하지 않을 것으로 인지될 것이다. 별도로 특정되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 이용하여 직전 단락에서 설명된 바와 같이 획득된다.

- [0118] 용어 "제약학적 제제"는 그 안에 내포된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적일도록 허용하는 그런 형태이고, 그리고 이러한 제제가 투여될 개체에게 받아들이기 어려울 정도로 독성인 추가 성분을 내포하지 않는 제조물을 지칭한다.
- [0119] "제약학적으로 허용되는 운반체"는 개체에게 비독성인, 제약학적 제제에서 활성 성분 이외의 성분을 지칭한다. 제약학적으로 허용되는 운반체는 완충액, 부형제, 안정제 또는 보존제를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0120] 본원에서 이용된 바와 같이, "치료" (및 이의 문법적 변이, 예컨대 "치료한다" 또는 "치료하는")는 치료되는 개체의 자연 경과를 변경하려는 시도에서 임상적 개입을 지칭하고, 그리고 임상 병리의 예방을 위해 또는 임상 병리의 경과 동안 수행될 수 있다. 바람직한 치료 효과는 질환의 발생 또는 재발의 예방, 증상의 경감, 질환의 임의의 직접적인 또는 간접적인 병리학적 결과의 축소, 전이 예방, 질환 진행의 속도 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화, 그리고 관해 또는 향상된 예후를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 본원 발명의 항체는 질환의 발달을 지연시키거나 또는 질환의 진행을 늦추는 데 이용된다.
- [0121] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체를 항원에 결합시키는 데 관련되는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 선천적 항체의 중쇄와 경쇄의 가변 도메인 (각각, VH와 VL)은 일반적으로 유사한 구조를 갖는데, 각 도메인이 4개의 보존된 프레임워크 영역 (FR) 및 3개의 초가변 영역 (HVR)을 포함한다. (참조: 예를 들면, Kindt et al. *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007).) 단일 VH 또는 VL 도메인이 항원 결합 특이성을 부여하는 데 충분할 수 있다. 게다가, 특정 항원에 결합하는 항체는 각각, 상보성 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 선별검사하기 위해, 항원에 결합하는 항체로부터 VH 또는 VL 도메인을 이용하여 단리될 수 있다. 참조: 예를 들면, Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991).
- [0122] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "백터"는 자신이 연관되는 다른 핵산을 증식할 수 있는 핵산 분자를 포함한다. 상기 용어는 자기 복제 핵산 구조로서 백터뿐만 아니라 이것이 도입된 숙주 세포의 게놈 내로 통합된 백터를 포함한다. 일정한 백터는 그들이 작동가능하게 연결되는 핵산의 발현을 주동할 수 있다. 이런 백터는 본원에서 "발현 백터"로서 지칭된다.
- [0123] 본원에서 이용되는 경우에, "및/또는"은 다른 특질 또는 성분과 함께 또는 다른 특질 또는 성분 없이 2개의 특정된 특질 또는 성분 각각의 특정한 개시로서 간주된다. 예를 들면 "A 및/또는 B"는 마치 각각이 본원에서 개별적으로 명시되는 것처럼, (i) A, (ii) B 및 (iii) A와 B 각각의 특정한 개시로서 간주된다.
- [0124] **II. 조성물 및 방법**
- [0125] 한 양상에서, 본원 발명은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 단일특이적 항-TGF β 2 및 항-TGF β 3 항체, 그리고 이종특이적, 항-TGF β 2/3 항체)의 제공 및 이들을 이용하는 방법에 부분적으로 근거된다. TGF β 는 세포 증식, 분화, 이주, 아포토시스 및 세포의 기질 생산을 비롯한 여러 핵심 세포 기능의 제어에 관련된다. 결과로서, 성장 인자는 배아 발달, 상처 수복, 면역 기능, 악성 전환 및 노화를 비롯한 많은 생물학적 과정에 영향을 준다. 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 따라서, 예를 들면, TGF β 관련 장애, 예컨대 그러나 제한 없이 섬유성 질환 및 암의 진단 또는 치료에 유용하다.
- [0126] 일부 양상에서, 동종형 선택적 항-TGF β 항체에 의해 결합된 에피토프가 제공된다. 동종형 선택적 항-TGF β 항체의 항원 결합 도메인은 그들의 결정 구조에 근거하여 결정되었다. 실례로서, 2A10 및 4A11 항체의 결합 에피토프는 그들의 항체/TGF β 복합체 결정 구조를 해석함으로써 매핑되었다. 아래의 실시예 10을 참조한다. 당업자에 의해 인지된 바와 같이, 실시예 10으로부터 결과는 항-TGF β 2/3 항체 4A11이 어디에서 TGF β 2와 상호작용하는지 (그리고, 추론에 의해, 이것이 또한, 어디에서 TGF β 3 내에 동일한 고도로 보존된 영역에 결합하는지)를 보여주고, 그리고 항-TGF β 3 항체 2A10이 어디에서 TGF β 3과 상호작용하는지를 보여준다. 따라서, TGF β 2 또는 TGF β 3에서 이들 잔기 중 어느 것과 상호작용하거나 또는 이들을 차단하는 항체는 각각, TGF β 2 또는 TGF β 3을 중화하는 항체로서 유용할 수 있다. 일부 구체예에서, 표적 TGF β 동종형(들)에 결합될 때, TGF β 동종형 상에서 잔기와 상호작용하거나 또는 이들을 차단하는, 또는 이들 잔기의 15-8, 8, 8-7, 8-6, 8-5, 또는 5 옴스트롬 내에 있는 항체는 상기 TGF β 동종형(들)의 유용한 중화를 제공하는 것으로 예기된다. 무제한적 실례로서, 항-TGF β 3 항체 2A10은 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389,

Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398을 내포하는 TGF β 3 상에서 에피토프에 결합하는 것으로 결정되었고 (다시 말하면, 상기 항원 결합 도메인은 TGF β 3 상에서 이들 잔기에 직접적으로 접촉하였고), 그리고 이러한 결합은 TGF β 3의 중화를 야기하였다. 따라서, 일부 구체예에서, TGF β 3에 결합될 때 TGF β 3 상에서 이들 잔기와 상호작용하거나 또는 이들을 차단하는, 또는 이들 잔기의 15-8, 8, 8-5 옹스트롬 내에, 또는 바람직하게는 5 옹스트롬 내에 있는 항체는 TGF β 3의 유용한 중화를 제공하는 것으로 예기된다. 추가의 무제한적 실례로서, 항-TGF β 2/3 항체 4A11은 TGF β 2 동종이합체에 결합하고, 그리고 상기 동종이합체의 첫 번째 TGF β 2 단량체에서 아미노산 잔기 V313, Q314, D315, R320, L322, Y323, R328, D329, F345 및 A347, 그리고 두 번째 TGF β 2 단량체에서 아미노산 잔기 N368, T369, I370, N371, P372, E373, A374, S375, A376 및 S377에 직접적으로 접촉하는 것으로 결정되었다. 따라서, 일부 구체예에서, TGF β 2에 결합될 때 TGF β 2 상에서 이들 잔기와 상호작용하거나 또는 이들을 차단하는, 또는 이들 잔기의 15-8, 8, 8-5 옹스트롬 내에, 또는 바람직하게는 5 옹스트롬 내에 있는 항체는 TGF β 2의 유용한 중화를 제공하는 것으로 예기된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 상기 잔기 중 하나 이상으로부터 30, 30-25, 25-20, 20-15, 15-8, 8, 8-5, 5, 5-4, 4 이하의 옹스트롬 내에 결합한다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 TGF β 동종형에 결합될 때, 전술된 잔기 중 하나 초과에 대해, 상기 거리 중 적어도 한 가지 내에 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 상기 잔기 중 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45, 45-50, 50-55, 55-60, 60-65, 65-70, 70-75개 이상에 대해 언급된 거리 중 한 가지 (예를 들면, 30, 30-25, 25-20, 20-15, 15-8, 8, 8-5, 5, 5-4, 4 이하) 내에 있다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 이의 하위군의 각 군에서 확인된 잔기 (예컨대 상기 군에서 표면 잔기만) 중 적어도 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-95, 95-99, 99-100%에 대해 언급된 거리 중 한 가지 내에 있다. 별도로 특정되지 않으면, 항원 결합 도메인 및 TGF β 동종형 사이의 거리는 TGF β 동종형 및 항원 결합 도메인의 가장 가까운 원자들인, 상기 TGF β 동종형 상에서 공유적으로 결합된 원자 및 상기 항원 결합 도메인의 공유적으로 결합된 원자 사이의 최단 거리이다. 유사하게, 별도로 특정되지 않으면, 항원 결합 도메인 상에서 잔기 및 이것이 특이적인 TGF β 동종형 사이의 거리는 확인된 잔기 상에서 가장 가까운 지점부터 TGF β 동종형의 가장 가까운 공유적으로 결합된 부분까지의 거리, 또는 그 반대로의 거리이다. 일부 구체예에서, 거리는 아미노산 사슬의 중추로부터 측정될 수 있다. 일부 구체예에서, 거리는 파라토프의 가장자리 및 에피토프의 가장자리 (서로에 가장 가까운) 사이에서 측정될 수 있다. 일부 구체예에서, 거리는 파라토프의 표면의 중심 및 에피토프의 표면의 중심 사이에서 측정될 수 있다. 당업자에 의해 인지된 바와 같이, 본원의 상세한 설명은 본원에서 열거된 잔기의 개별 세트 각각에 대해 적용 가능하다. 예를 들면, 상기 범위는 실시예 10에서 열거된 에피토프와 파라토프 잔기에 대해 일반적으로 및 특이적으로 예기된다.

[0127] **A. 예시적인 동종형 선택적 항-TGF β 항체**

[0128] 항-TGF β 2 항체

[0129] 한 양상에서, 본원 발명은 TGF β 2에 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 일정한 구체예에서, 항-TGF β 2 항체는 TGF β 2를 선택적으로 중화한다. 일정한 구체예에서, 항-TGF β 2 항체는 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 갖는다: (a) TGF β 2를 선택적으로 중화하고; (b) 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (c) 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (d) 설치류에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (e) 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서티프에 비하여 감소된 독성을 갖고; 및/또는 (f) 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서티프에 비하여 감소된 독성을 갖는다.

[0130] 일정한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 2 항체는 10 pM 미만의 K_D 로 TGF β 2에 결합하고 및/또는 250 pM 미만의 세포 기반 IC_{50} 을 갖는다. 한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 2 항체는 약 5 pM, 약 4 pM, 약 3 pM, 약 2 pM, 또는 약 1 pM보다 적거나 같은 K_D 로 TGF β 2에 결합한다. 한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 2 항체는 1 pM 미만의 K_D 로 TGF β 2에 결합한다. 한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 2 항체는 약 250 pM, 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 또는 약 50 pM보다 적거나 같은 세포 기반 IC_{50} 을 갖는다. 한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 2 항체는 40 pM의 TGF β 2의 저해 (중화)에 대한 세포 기반 IC_{50} 을 갖는다.

[0131] 한 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 HVR을 포함하는

항-TGFβ2 항체를 제공한다.

- [0132] 한 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 항-TGFβ2 항체를 제공한다. 다른 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0133] 다른 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 항-TGFβ2 항체를 제공한다. 한 구체예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.
- [0134] 다른 구체예에서, 항-TGFβ2 항체는 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 추가 구체예에서, 항-TGFβ2 항체는 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 및 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다.
- [0135] 다른 양상에서, 본원 발명의 항-TGFβ2 항체는 (a) (i) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인; 그리고 (b) (i) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 및 (c) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0136] 다른 양상에서, 본원 발명은 a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGFβ2 항체를 제공한다.
- [0137] 임의의 상기 구체예에서, 항-TGFβ2 항체는 인간화된다. 한 구체예에서, 항-TGFβ2 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 수용자 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 더욱 포함한다. 임의의 상기 구체예에서, 인간화 항-TGFβ2 항체는 37V 또는 37I, 48M 또는 48L, 49G 또는 49A, 67L, 71K 및 78V, 그리고 105P 또는 105R로 구성된 군에서 선택되는 VH 프레임워크 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ2 항체는 VH를 포함하고, 여기서 상기 VH는 서열 번호: 25의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 돌연변이의 세트를 포함한다: (i) FR2에서 37V, 48M과 49G 및 FR4에서 105P (h6F12.v1 및 h6F12.v3); (ii) FR2에서 37V와 48M, FR3에서 67L, 71K와 78V 및 FR4에서 105P (h6F12.v2 및 h6F12.v4); (iii) FR2에서 37I (h6F12.v1.6); (iv) FR2에서 48L (h6F12.v1.7); (v) FR2에서 49A (h6F12.v1.8); (vi) FR4에서 105R (h6F12.v1.9); (vii) FR2에서 37V, 48M과 49G 및 FR4에서 105P (h6F12.v1 및 h6F12.v3); (viii) FR2에서 37V와 48M, FR3에서 67L, 71K와 78V 및 FR4에서 105P (h6F12.v2 및 h6F12.v4); (ix) FR2에서 37I (h6F12.v1.6); (x) FR2에서 48L (h6F12.v1.7); (xi) FR2에서 49A (h6F12.v1.8); 그리고 (xii) FR4에서 105R (h6F12.v1.9). 임의의 상기 구체예에서, 인간화 항-TGFβ2 항체는 43S 또는 43A, 66G, 69T, 71F, 그리고 87Y로 구성된 군에서 선택되는 VL 프레임워크 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ2 항체는 VL을 포함하고, 여기서 상기 VL은 서열 번호: 24의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 돌연변이의 세트를 포함한다: (i) FR2에서 43S 및 FR3에서 66E, 69P, 71Y와 87F (h6F12.v1 및 h6F12.v2); (ii) FR2에서 43S 및 FR3에서 58V, 66E, 69P, 71Y와 87F (h6F12.v3 및 h6F12.v4); (iii) FR2에서 43A (h6F12.v1.1); (iv) FR3에서 66G (h6F12.v1.2); (v) FR3에서 69T (h6F12.v1.3); (vi) FR3에서 71F (h6F12.v1.4); 그리고 (vii) FR3에서 87Y (h6F12.v1.5).
- [0138] 다른 양상에서, 항-TGFβ2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함한다. 일정한 구체예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 비하여 치환 (예를 들면, 보존성 치환), 삽입, 또는 결실을 내포하

지만, 상기 서열을 포함하는 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 TGF β 2에 결합하고 이를 선택적으로 중화하는 능력을 유지한다. 일정한 구체예에서, 총 1개 내지 10개의 아미노산이 서열 번호: 25에서 치환되고, 삽입되고 및/또는 결실되었다. 일정한 구체예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (다시 말하면, FR에서) 일어난다. 임의적으로, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 VH 서열뿐만 아니라 상기 서열의 번역후 변형을 포함한다. 특정한 구체예에서, VH는 (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 및 (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0139] 다른 양상에서, 항-TGF β 2 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 24, 131, 133-137, 143 및 144로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일정한 구체예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 비하여 치환 (예를 들면, 보존성 치환), 삽입 또는 결실을 내포하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TGF β 2 항체는 PRO에 결합하는 능력을 유지한다. 일정한 구체예에서, 총 1개 내지 10개의 아미노산이 서열 번호: 24에서 치환되고, 삽입되고 및/또는 결실되었다. 일정한 구체예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (다시 말하면, FR에서) 일어난다. 임의적으로, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 24, 131, 133-137, 143 및 144로 구성된 군에서 선택되는 VL 서열뿐만 아니라 상기 서열의 번역후 변형을 포함한다. 특정한 구체예에서, VL은 (a) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0140] 다른 양상에서, 항-TGF β 2 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 앞서 제공된 임의의 구체예의 경우에서와 같은 VH, 그리고 앞서 제공된 임의의 구체예의 경우에서와 같은 VL을 포함한다. 한 구체예에서, 항체는 서열 번호: 25/24 (토끼 6F12), 서열 번호: 132/131 (v1), 서열 번호: 132/133 (v1.1), 서열 번호: 132/134 (v1.2), 서열 번호: 132/135 (v1.3), 서열 번호: 132/136 (v1.4), 서열 번호: 132/137 (v1.5), 서열 번호: 138/131 (v1.6), 서열 번호: 139/131 (v1.7), 서열 번호: 140/131 (v1.8), 서열 번호: 141/131 (v1.9), 서열 번호: 142/131 (v2), 서열 번호: 132/143 (v3) 및 서열 번호: 142/144 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)뿐만 아니라 이들 서열의 번역후 변형을 포함한다.

[0141] 다른 양상에서, 항-TGF β 2 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 31, 146 및 152-156으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 30, 145, 147-151, 157 및 158로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 2 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 31/30 (토끼 6F12), 서열 번호: 146/145 (v1), 서열 번호: 146/147 (v1.1), 서열 번호: 146/148 (v1.2), 서열 번호: 146/149 (v1.3), 서열 번호: 146/150 (v1.4), 서열 번호: 146/151 (v1.5), 서열 번호: 152/145 (v1.6), 서열 번호: 153/145 (v1.7), 서열 번호: 154/145 (v1.8), 서열 번호: 155/145 (v1.9), 서열 번호: 156/145 (v2), 서열 번호: 146/157 (v3) 및 서열 번호: 156/158 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함한다.

[0142] 추가의 양상에서, 본원 발명은 본원에서 제공된 항-TGF β 2 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다. 예를 들면, 일정한 구체예에서, a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGF β 2 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다.

[0143] 항-TGF β 2/3 항체

[0144] 다른 양상에서, 본원 발명은 TGF β 2 및 TGF β 3 둘 모두에 결합하는 단리된 항체 (항-TGF β 2/3 항체)를 제공한다. 일정한 양상에서, 상기 항체는 TGF β 2 및 TGF β 3을 선택적으로 중화하고, 그리고 하기 특질 중에서 한 가지 이상을 포함한다:

[0145] (a) 선택적 중화에 대하여, 인간 TGF β 1에 비하여 TGF β 2 및 TGF β 3에 대한 항-TGF β 2/3 항체의 선택성은 상기 항체의 항원 결합 도메인의 TGF β 2 또는 TGF β 3의 아미노산 잔기 E373 (인간 TGF β 2 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고;

- [0146] (b) 항-TGF β 2/3 항체는 알로스테릭 기전을 통해 TGF β 2 및/또는 TGF β 3을 중화하고;
- [0147] (c) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 동종이합체에서 입체형태적 변화를 유도하고;
- [0148] (d) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 동종이합체에서 입체형태적 변화를 유도하고, 여기서 상기 입체형태적 변화는 2 개의 단량체가 몇 도씩 함께 편칭되는 것을 포함하고;
- [0149] (e) 항-TGF β 2/3 항체는 이가 항체 또는 일가 항체이고;
- [0150] (f) 항-TGF β 2/3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고;
- [0151] (g) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 동종이합체에 결합하고, 상기 TGF β 2 동종이합체는 첫 번째와 두 번째 TGF β 2 단량체를 갖고, 그리고 여기서 상기 항-TGF β 2/3 항체는 (i) 첫 번째 TGF β 2 단량체의 아미노산 잔기 V313, Q314, D315, R320, L322, Y323, R328, D329, F345 및 A347, 그리고 (ii) 두 번째 TGF β 2 단량체의 아미노산 잔기 N368, T369, I370, N371, P372, E373, A374, S375, A376 및 S377 (인간 TGF β 2 넘버링)에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고;
- [0152] (h) 항원 결합 도메인이 TGF β 2 및/또는 TGF β 3 아미노산 잔기의 5 옹스트롬 내에 있는, (g)의 경우에서와 같은 항-TGF β 2/3 항체;
- [0153] (i) 여기서 상기 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 3에서 (g)의 경우에서와 같은 실제로 유사한 에피토프에 결합하고; 그리고
- [0154] (j) 상기 항-TGF β 2/3 항체는 단일 팔 형태에서 TGF β 2 및/또는 TGF β 3을 중화하지 않는다.
- [0155] 일정한 구체예에서, 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 및 TGF β 3을 선택적으로 중화한다. 일정한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 2/3 항체는 10 pM 미만의 K_D 로 TGF β 2/3에 결합하고 및/또는 250 pM 미만의 세포 기반 IC_{50} 을 갖는다. 한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 2/3 항체는 약 10 pM, 약 9 pM, 약 8 pM, 약 7 pM, 약 6 pM, 약 5 pM, 약 4 pM, 약 3 pM, 약 2 pM, 또는 약 1 pM 미만의 K_D 로 TGF β 2 및/또는 TGF β 3에 결합한다. 한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 2/3 항체는 약 5 pM의 K_D 로 TGF β 2에 결합한다. 한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 2/3 항체는 약 250 pM, 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 또는 약 50 pM의 TGF β 2의 저해에 대한 세포 기반 IC_{50} 을 갖는다. 한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 2/3 항체는 약 250 pM, 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 약 50 pM, 약 40 pM, 약 30 pM 또는 약 30 pM 미만의 TGF β 3의 저해에 대한 세포 기반 IC_{50} 을 갖는다. 한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 2/3 항체는 약 250 pM의 TGF β 2의 저해에 대한 세포 기반 IC_{50} 및/또는 약 30 pM의 TGF β 3의 저해 (중화)에 대한 세포 기반 IC_{50} 을 갖는다.
- [0156] 한 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 항-TGF β 2/3 항체 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6 개의 HVR을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0157] 한 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 항-TGF β 2/3 항체 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 항-TGF β 2/3 항체를 제공한다. 한 구체예에서, 항체는 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 항체는 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 추가 구체예에서, 상기 항체는 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 및 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가 구체예에서, 상기 항체는 (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

- [0158] 다른 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 항-TGFβ 2/3 항체를 제공한다. 한 구체예에서, 항-TGFβ 2/3 항체는 (a) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.
- [0159] 다른 양상에서, 본원 발명의 항-TGFβ 2/3 항체는 (a) (i) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 및 (iii) 서열 번호: 12에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인; 그리고 (b) (i) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 및 (c) 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.
- [0160] 다른 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 15에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGFβ 2/3 항체를 제공한다.
- [0161] 임의의 상기 구체예에서, 항-TGFβ 2/3 항체 항체는 인간화된다. 한 구체예에서, 항-TGFβ 2/3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 수용자 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항-TGFβ 2/3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 1E, 2Q 또는 2V, 24V, 37V 또는 37I, 48I, 49G, 67F 또는 67V, 71K 또는 71V, 73S 또는 73T, 75K와 76N의 결실, 78V 또는 78F, 91F 또는 91Y, 105P 또는 105Q로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형을 포함하는 VH를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ 2/3 항체는 VH를 포함하고, 여기서 상기 VH는 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR1에서 2Q와 24V, FR2에서 48I와 49G, FR3에서 71K, 73S, 78V와 91F 및 FR4에서 105P (h4A11.v1, h4A11.v2, h4A11.v5, h4A11.v6); (ii) FR1에서 2Q, FR2에서 37V, FR3에서 67F, 71K, 73S, 78V와 91F 및 FR4에서 105P (h4A11.v3, h4A11.v4, h4A11.v7, h4A11.v8); (iii) FR1에서 1E 결실 (h4A11.v7.1); (iv) FR3에서 75K와 76N 결실 (h4A11.v7.2); (v) FR1에서 1E 결실 및 FR3에서 75K76N 결실 (h4A11.v7.3); (vi) FR1에서 2V (h4A11.v7.8); (vii) FR2에서 37I (h4A11.v7.9); (viii) FR3에서 67V (h4A11.v7.10); (ix) FR3에서 71V (h4A11.v7.11); (x) FR3에서 73T (h4A11.v7.12); (xi) FR3에서 78F (h4A11.v7.13); (xii) FR3에서 91Y (h4A11.v7.14); (xiii) FR4에서 105Q (h4A11.v7.15); (xiv) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, 78F, FR4에서 105Q ((h4A11.v7.16); (xv) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, FR4에서 105Q (h4A11.v7.17); (xvi) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, 75K와 76N의 결실, FR4에서 105Q (h4A11.v7.19). 다른 구체예에서, 항-TGFβ 2/3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 2A 또는 2I, 4L, 36F 또는 36Y, 43P 또는 43A, 그리고 58V 또는 58I로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형을 포함하는 VL을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ 2/3 항체는 VL을 포함하고, 여기서 상기 VL은 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F (h4A11.v1 및 h4A11.v3); (ii) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F와 43P (h4A11.v2 및 h4A11.v4); (iii) FR1에서 2A, FR2에서 36F와 43P 및 FR3에서 58V (h4A11.v5 및 h4A11.v7); (iv) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F (h4A11.v6 및 h4A11.v8); (v) FR1에서 2I (h4A11.v7.4); (vi) FR2에서 36Y (h4A11.v7.5); (vii) FR2에서 43A (h4A11.v7.6); (viii) FR3에서 58I (h4A11.v7.7); 그리고 (ix) FR1에서 2I, FR2에서 43A, FR3에서 58I (h4A11.v7.16-19).
- [0162] 다른 양상에서, 항-TGFβ 2/3 항체는 서열 번호: 27, 81, 83, 86-88, 93-100 및 102-105로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함한다. 일정한 구체예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 비하여 치환 (예를 들면, 보존성 치환), 삽입 또는 결실을 내포하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TGFβ 2/3 항체는 TGFβ 2 및 TGFβ 3에 결합하는 능력을 유지한다. 일정한 구체예에서, 총 1개 내지 10개의 아미노산이 서열 번호: 27에서 치환되고, 삽입되고 및/또는 결실되었다. 일정한 구체예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (다시 말하면, FR에서) 일어난다. 임의적으로, 항-TGFβ 2/3 항체는 서열 번호: 27, 81, 83, 86-88, 93-100 및 102-105로 구성된 군에서 선택되는

VH 서열뿐만 아니라 상기 서열의 번역후 변형을 포함한다. 특정한 구체예에서, VH는 (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 및 (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0163] 다른 양상에서, 항-TGFβ 2/3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항-TGFβ 2/3 항체는 서열 번호: 26, 80, 82, 84, 85, 89-92 및 101로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일정한 구체예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 비하여 치환 (예를 들면, 보존성 치환), 삽입 또는 결실을 내포하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TGFβ 2/3 항체는 TGFβ 2 및 TGFβ 3에 결합하는 능력을 유지한다. 일정한 구체예에서, 총 1개 내지 10개의 아미노산이 서열 번호: 26에서 치환되고, 삽입되고 및/또는 결실되었다. 일정한 구체예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (다시 말하면, FR에서) 일어난다. 임의적으로, 항-TGFβ 2/3 항체는 서열 번호: 26, 80, 82, 84, 85, 89-92 및 101로 구성된 군에서 선택되는 VL 서열뿐만 아니라 상기 서열의 번역후 변형을 포함한다. 특정한 구체예에서, VL은 (a) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0164] 다른 양상에서, 항-TGFβ 2/3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 앞서 제공된 임의의 구체예의 경우에서와 같은 VH, 그리고 앞서 제공된 임의의 구체예의 경우에서와 같은 VL을 포함한다. 한 구체예에서, 항-TGFβ 2/3 항체는 서열 번호: 27/26 (토끼 4A11), 서열 번호: 81/80 (v1), 서열 번호: 81/82 (v2), 서열 번호: 83/80 (v3), 서열 번호: 83/82 (v4), 서열 번호: 81/84 (v5), 서열 번호: 81/85 (v6), 서열 번호: 83/84 (v7), 서열 번호: 86/84 (v7.1), 서열 번호: 87/84 (v7.2), 서열 번호: 88/84 (v7.3), 서열 번호: 83/89 (v7.4), 서열 번호: 83/90 (v7.5), 서열 번호: 83/91 (v7.6), 서열 번호: 83/92 (v7.7), 서열 번호: 93/84 (v7.8), 서열 번호: 94/84 (v7.9), 서열 번호: 95/84 (v7.10), 서열 번호: 96/84 (v7.11), 서열 번호: 97/84 (v7.12), 서열 번호: 98/84 (v7.13), 서열 번호: 99/84 (v7.14), 서열 번호: 100/84 (v7.15), 서열 번호: 102/101 (v7.16), 서열 번호: 103/101 (v7.17), 서열 번호: 104/101 (v7.18), 서열 번호: 105/101 (v7.19), 서열 번호: 83/85 (v8)로 구성된 군에서 선택되는 VH와 VL 서열 (각각)뿐만 아니라 이들 서열의 번역후 변형을 포함한다.

[0165] 다른 양상에서, 항-TGFβ 2/3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 33, 107, 109, 112-114 및 119-130으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 32, 106, 108, 110, 111, 115-118 및 186으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ 2/3 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 32/33 (토끼 4A11), 서열 번호: 107/106 (v1), 서열 번호: 107/108 (v2), 서열 번호: 109/106 (v3), 서열 번호: 109/108 (v4), 서열 번호: 107/110 (v5), 서열 번호: 107/111 (v6), 서열 번호: 109/110 (v7), 서열 번호: 112/110 (v7.1), 서열 번호: 113/110 (v7.2), 서열 번호: 114/110 (v7.3), 서열 번호: 114/115 (v7.4), 서열 번호: 114/116 (v7.5), 서열 번호: 114/117 (v7.6), 서열 번호: 114/118 (v7.7), 서열 번호: 119/110 (v7.8), 서열 번호: 120/110 (v7.9), 서열 번호: 121/110 (v7.10), 서열 번호: 122/110 (v7.11), 서열 번호: 123/110 (v7.12), 서열 번호: 124/110 (v7.13), 서열 번호: 125/110 (v7.14), 서열 번호: 126/110 (v7.15), 서열 번호: 127/186 (v7.16), 서열 번호: 128/186 (v7.17), 서열 번호: 129/186 (v7.18), 서열 번호: 130/186 (v7.19) 및 서열 번호: 114/111 (v8)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함한다.

[0166] 추가의 양상에서, 본원 발명은 본원에서 제공된 항-TGFβ 2/3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-TGFβ 2/3 항체를 제공한다. 예를 들면, 일정한 구체예에서, (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 15에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGFβ 2/3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 일정한 구체예에서, TGFβ 2 동종이합체에 걸쳐 있는 에피토프에 결합하는 항-TGFβ 2/3 항체로서, 상기 TGFβ 2 동종이합체가 첫 번째와 두 번째 TGFβ 2 단량체를 갖는 항-TGFβ 2/3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항-TGFβ 2/3 항체는 첫 번째 TGFβ 2 단량체의 아미노산 잔기 V313, Q314, D315, R320, L322, Y323, R328, D329, F345 및 A347, 그리고 두 번째 TGFβ 2 단량체의 아미노산 잔기 N368, T369, I370, N371, P372, E373, A374, S375, A376 및 S377에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고, 그리고 여기서, 일부 구체예에서, 상기 항-TGFβ 2/3 항체는 TGFβ 3에서와 동일한 에피토프에 결합한다. TGF

$\beta 2$ 및 TGF $\beta 3$ 은 아미노산 위치 368-377 (TGF $\beta 2$ 넘버링)을 포함하는 영역에서 고도로 보존되고, 따라서 항-TGF $\beta 2/3$ 항체는 TGF $\beta 2$ 및 TGF $\beta 3$ 둘 모두에서 동일한 영역에 결합한다.

[0167] 항-TGF $\beta 3$ 항체

[0168] 한 양상에서, 본원 발명은 TGF $\beta 3$ 에 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 일정한 구체예에서, 항-TGF $\beta 3$ 항체는 TGF $\beta 3$ 을 선택적으로 중화한다. 게다가, 본원에서 설명된 항-TGF $\beta 3$ 항체는 범-TGF β 저해제와 비교하여 뿐만 아니라 TGF $\beta 2$ 에 대해 특이적인 동종형 선택적 항체 (실시예 2) 및 항-TGF $\beta 1$ 선택적 항체와 비교하여 향상된 안전성 프로파일 (예를 들면, 감소된 독성)을 갖는 것으로 현재 밝혀졌다. TGFBR1의 키나아제 활성의 소형 분자 저해제 (ALK5), 예를 들면, 갈루니서티프 및 TGF β -TGFBR 상호작용의 항체 기반 저해제, 예를 들면, 프레솔리무맵 (범-TGF β 항체) 둘 모두를 비롯한, TGF β 신호전달의 여러 저해제가 임상 전 독성학 연구에서 조사되었다. 상이한 화학적 계열로부터 ALK5 소형 분자 저해제의 쥐 독성학 연구는 출혈성, 염증성 및 변성 심장 판막 병변, 그리고 성장판 형성장애를 일관되게 보여주었다 (Frazier Toxicol Pathol 35, 284-95. 2007; Anderton Toxicol Pathol 39: 916, 2011). 초기 임상 연구에서, 갈루니서티프이 상대적으로 짧은 기간 동안 ALK5 활성을 완전히 저해하지는 않는 수준에서 투약되었고, 그리고 심장 조사 결과가 클리닉에서 아직 나오지 않았다. 범-TGF β 항체 1D11로 치료된 생쥐 (Lonning *et al.* (2011) Current Pharmaceutical Biotechnology, 12, 2176-2189)는 조직학적 병변, 체중 감소, 허의 비종양 양성 상피 과형성과 염증, 그리고 치아 형성장애 및 치은과 식도의 상피 과형성이 발달하였다. TGF β 동종형에 대해 1D11 항체와 비슷한 친화성으로, 3가지 TGF β 동종형 모두에 결합하고 이들의 활성을 저해하는 GC1008 항체의 인간화 형태인 프레솔리무맵이 시노물구스 원숭이에서 조사되었고 용량의존성 출혈, 빈혈, 그리고 비뇨, 코 및 방광 상피에서 과형성을 야기하였다. 인간에서, 프레솔리무맵 치료는 빈혈 및 출혈 (치은, 코 및 결막하), 그리고 치료 휴지 시에 반전되는 증가된 비율의 각질극세포종 (전암성 편평상피 피부 병변)을 야기하였다 (Rice, *JCI* 125:2795 (2015); Lacouture, *Cancer Immunol Immunother* 64:437 (2015)). TGF $\beta 1$ 에 대해 현저하게 선택적인 항체인 CAT-192는 SSc에서 임상 1-2 상 단계 연구에서 관찰된 복수의 위 출혈의 높은 심각한 부작용 비율을 나타냈다 (Denton A&R 56:323 (2007); 또한, tripod.nih.gov/ginas/app/substance/4AR67180L0에서 월드와이드웹을 참조한다). 종합하면, 이들 관찰 결과는 출혈, 심장 병변 및 상피 과형성이 장기간의 만성 약리학적 TGF β 저해 시에 유의미한 우려 사항이라는 것을 암시한다.

[0169] TGF β 를 생체내에서 중화하려는 과거 시도에서 관찰된 관련된 안전성 문제와는 대조적으로, 일정한 양상에서, 본원 발명은 향상된 안전성 프로파일 (예를 들면, 감소된 독성)을 갖는 항-TGF $\beta 3$ 항체를 제공한다. 예를 들면, 아래의 실시예 2에서, 총 4-주 동안 주 3회 투여된 50 mg/kg까지의 용량에서 항-TGF $\beta 3$ 항체로 치료된 생쥐는 부작용이 없거나 또는 매우 경미하였고 (가장 높은 용량에서 성장판 형성장애), 그리고 상기 논의된 바와 같은, 소형 분자 저해제, 항-TGF $\beta 1$ 또는 범-TGF β 항체에 의해 유발되는 어떤 심각한 부작용도 관찰되지 않았다. 본원에서 설명된 항-TGF $\beta 3$ 항체는 또한, 동종형 선택적 항-TGF $\beta 2/3$ 및 항-TGF $\beta 2$ 항체에 비하여 향상된 안전성 프로파일을 갖는 것으로 밝혀졌다 (실시예 2, 표 8 참조).

[0170] 일정한 양상에서, 단리된 항-TGF $\beta 3$ 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 TGF $\beta 3$ 을 선택적으로 중화하고, 그리고 여기서 상기 항체는 하기 특질 중에서 한 가지 이상을 포함한다:

[0171] (a) 항-TGF $\beta 3$ 항체는 TGF $\beta 3$ 의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 결합하고;

[0172] (b) 항-TGF $\beta 3$ 항체의 결합은 TGF $\beta 3$ 에 결합하는 TGFBR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFBR1에서는 그렇지 않고;

[0173] (c) TGF $\beta 3$ 에 항-TGF $\beta 3$ 항체의 결합은 TGFBR2 결합을 차단하고 TGFBR1/TGFBR2 신호전달 수용체가 TGF $\beta 3$ 에 결합하는 것을 저해하며;

[0174] (d) 항-TGF $\beta 3$ 항체는 인간 TGF $\beta 3$ 의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 결합하고;

[0175] (e) 항-TGF $\beta 3$ 항체는 인간 TGF $\beta 3$ 의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 결합하고, 그리고 TGF $\beta 3$ 의 잔기 R394는 중쇄 CDR2에서 항-TGF $\beta 3$ 항체와 이온성 염 가교를 만들고;

[0176] (f) TGF $\beta 1$ 에 비하여 TGF $\beta 3$ 에 대한 항-TGF $\beta 3$ 항체의 동종형 선택성은 항-TGF $\beta 3$ 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF $\beta 3$ 의 아미노산 잔기 T387, L389 및 T395 (인간 TGF $\beta 3$ 넘버링)와의 직접 접촉에 의해 달성되고;

[0177] (g) TGF $\beta 2$ 에 비하여 TGF $\beta 3$ 에 대한 항-TGF $\beta 3$ 항체의 동종형 선택성은 항-TGF $\beta 3$ 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF $\beta 3$ 의 아미노산 잔기 R325, R394 및 V398 (인간 TGF $\beta 3$ 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고;

- [0178] (h) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0179] (i) 항-TGF β 3 항체는 설치류 또는 시노몰구스 원숭이에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0180] (j) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0181] (k) 항-TGF β 3 항체는 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0182] (l) 항-TGF β 3 항체는 항-TGF β 1 항체 CAT-192에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0183] (m) 항-TGF β 3 항체는 동종형 선택적 항-TGF β 2 항체 및/또는 항-TGF β 2/3 항체에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0184] (n) 항-TGF β 3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고;
- [0185] (o) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; 그리고
- [0186] (p) 항원 결합 도메인이 TGF β 3 아미노산 잔기의 15-8, 8, 8-5, 7-5, 6-5, 또는 5 옹스트롬 내에 있는, (o)의 경우에서와 같은 항-TGF β 3 항체.
- [0187] 일정한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 3 항체는 10 pM 미만의 K_D 로 TGF β 3에 결합하고 및/또는 250 pM 미만의 세포 기반 IC_{50} 을 갖는다. 한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 3 항체는 약 5 pM, 약 4 pM, 약 3 pM 미만의 K_D 로 TGF β 3에 결합한다. 한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 3 항체는 약 2 pM 미만의 K_D 로 TGF β 3에 결합한다. 한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 3 항체는 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 또는 약 50 pM 미만의 세포 기반 IC_{50} 을 갖는다. 한 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 3 항체는 약 20 pM 미만의 TGF β 3의 저해 (중화)에 대한 세포 기반 IC_{50} 을 갖는다.
- [0188] 다른 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화하고 생쥐에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는다 (참조: Lonning et al. (2011)). 다른 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화하고, 그리고 예를 들면, 범-TGF β 저해제 예컨대 Anderton *et al.*에서 설명된 ALK5 저해제 및/또는 Lonning et al. (2011)에서 설명된 1D11 항체에 비하여 향상된 안전성 프로필을 갖는다. 다른 양상에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화하고 생쥐에서 항-TGF β 1 항체 CAT-192/메텔리무맙에 비하여 감소된 독성을 갖는다.
- [0189] 일정한 양상에서, CAT-192 항체는 하기 중쇄와 경쇄 가변적 아미노산 서열을 갖는다:
- [0190] VH
- [0191] EVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSIKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTGEYSGYDTPQYSWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPCCPSCAPEFLGGPSVFLFPPKPKPTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLGK (서열 번호: 184).
- [0192] VL
- [0193] EIVLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIGDDLGWYQQKPGKAPILLIYGTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINS LQPEDFATYYCLQDSNYPLTFGGGTRL EIKRTVAAPS FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPR EAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 185).
- [0194] 임의의 상기 양상에서, (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5, 34, 35 및 159에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는

그리고 (b) (i) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 및 (c) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 다른 양상에서, 본원 발명의 항-TGFβ3 항체는 (a) (i) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 및 (iii) 서열 번호: 6에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인; 그리고 (b) (i) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 및 (c) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0199] 다른 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGFβ3 항체를 제공한다. 다른 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGFβ3 항체를 제공한다. 다른 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGFβ3 항체를 제공한다. 다른 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGFβ3 항체를 제공한다.

[0200] 일정한 구체예에서, 상기 제시된 바와 같은 항-TGFβ3 항체의 하나 이상의 아미노산이 하기 HVR 위치에서 치환된다:

[0201] - HVR-H2 (서열 번호: 5) 내에: 위치 N54 (예를 들면, N54S, N54Q) 또는 T56 (예를 들면, T56A)에서.

[0202] 일정한 구체예에서, 치환은 본원에서 제시된 바와 같은 보존성 치환이다.

[0203] 임의의 상기 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 인간화된다. 일부 양상에서, 하나 이상의 인간화 단계를 겪은 본원에서 제공된 항-TGFβ3 항체는 부모 항체와 유사한 TGFβ 차단 능력 및/또는 부모 항체와 유사한 인간 TGFβ 결합을 갖고, 및/또는 용해도를 유지하고, 및/또는 발현될 수 있는 반면, 이런 능력은 다른 TGFβ3 항체로부터 잠재적으로 또는 실질적으로 유래된 변이체에서 알려져 있지 않거나 또는 관찰되지 않을 수 있다 (실시예 6, 표 9 및 10; 도 10, 11). 한 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 수용자 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 47L 또는 47W; 49A, 49S, 또는 49G; 73D 또는 73N; 그리고 76N, 78D 또는 78L, 78A, 또는 78V로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형을 포함하는 VH를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 VH를 포함하고, 여기서 상기 VH는 서열 번호: 23의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 78V (h2A10.v1); (ii) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 73D, 76S, 78V (h2A10.v2); (iii) FR2에서 47W (h2A10.v1.5); (iv) FR2에서 49G (h2A10.v1.6); (v) FR3에서 78A (h2A10.v1.7); (vi) FR2에서 47W (h2A10.v2.5); (vii) FR2에서 49S (h2A10.v2.6); (viii) FR3에서 73N (h2A10.v2.7); (ix) FR3에서 76N (h2A10.v2.8); (x) FR3에서 78L (h2A10.v2.9); 그리고 (xi) FR2에서 49S, FR3에서 76N, 78L (h2A10.v3 및 h2A10.v4). 다른 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 4L 또는 4M, 38H 또는 38Q, 43A 또는 43Q, 그리고 58V로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형 (서열 번호: 22의 VL 아미노산 서열에 비하여)을 포함하는 VL을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 서열 번호: 22의 VL을 포함하고, 여기서 상기 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR1에서 4L, FR2에서 38H와 43Q, FR3에서 58I (h2A10.v1 및 h2A10.v2); (ii) FR1에서 4M (h2A10.v1.1 및 h2A10.v2.1); (iii) FR2에서 38Q (h2A10.v1.2 및 h2A10.v2.2); (iv) FR2에서 43A

(h2A10.v1.3 및 h2A10.v2.3); (v) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4); (vii) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); 그리고 (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4).

[0204]

다른 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 23, 37, 42-50, 55 및 57로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함한다. 다른 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 23, 37 및 42-50으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함한다. 일정한 구체예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 비하여 치환 (예를 들면, 보존성 치환), 삽입 또는 결실을 내포하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3에 결합하는 능력을 유지한다. 일정한 구체예에서, 총 1개 내지 10개의 아미노산이 서열 번호: 23에서 치환되고, 삽입되고 및/또는 결실되었다. 일정한 구체예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (다시 말하면, FR에서) 일어난다. 임의적으로, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 23, 37, 42-50, 55 및 57로 구성된 군에서 선택되는 VH 서열뿐만 아니라 상기 서열의 번역후 변형을 포함한다. 임의적으로, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 23, 37 및 42-50으로 구성된 군에서 선택되는 VH 서열뿐만 아니라 상기 서열의 번역후 변형을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다. 특정 구체예에서, VH는 (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0205]

다른 양상에서, 항-TGF β 3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 22, 36, 38-41, 54 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 다른 양상에서, 항-TGF β 3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 56의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일정한 구체예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 비하여 치환 (예를 들면, 보존성 치환), 삽입 또는 결실을 내포하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3에 결합하는 능력을 유지한다. 일정한 구체예에서, 총 1개 내지 10개의 아미노산이 서열 번호: 22에서 치환되고, 삽입되고 및/또는 결실되었다. 일정한 구체예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (다시 말하면, FR에서) 일어난다. 임의적으로, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 22, 36, 38-41, 54 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 VL 서열뿐만 아니라 상기 서열의 번역후 변형을 포함한다. 임의적으로, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 VL 서열뿐만 아니라 상기 서열의 번역후 변형을 포함한다. 특정한 구체예에서, VL은 (a) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0206]

다른 양상에서, 항-TGF β 3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 앞서 제공된 임의의 구체예의 경우에서와 같은 VH, 그리고 앞서 제공된 임의의 구체예의 경우에서와 같은 VL을 포함한다. 한 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8), 서열 번호: 50/36 (v2.9), 서열 번호: 55/54 (v3) 및 서열 번호:

57/56 (v4)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)뿐만 아니라 이들 서열의 번역후 변형을 포함한다. 한 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8) 및 서열 번호: 50/36 (v2.9)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)뿐만 아니라 이들 서열의 번역후 변형을 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 57/56의 VH/VL 서열 (각각)을 포함한다.

[0207]

다른 양상에서, 항-TGF β 3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 29, 59, 64, 65-72, 77 및 79로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 28, 58, 60-63, 76 및 78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 다른 양상에서, 항-TGF β 3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 29, 59, 64 및 65-72로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호: 79에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 78의 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 29/28 (취 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9), 서열 번호: 77/76 (v3) 및 서열 번호: 79/78 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 29/28 (취 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함한다.

[0208]

다른 구체예에서, 항-TGF β 3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 항체는 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)의 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 VH/VL 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 항체는 서열 번호: 74의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 74의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬, 그리고 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 항체는 서열 번호: 74/58의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함한다.

[0209]

다른 구체예에서, 항-TGF β 3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 51 또는 55의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 22, 36, 38-41 및 54로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 51/36 또는 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3)의 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 VH/VL 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 항체는 서열 번호: 73 또는 77의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 포함하고 및/또는 상기 항-TGF β 3 항체는 서열

번호: 28, 58, 60-63 및 76으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 항체는 서열 번호: 73/58 또는 서열 번호: 77/76의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함한다.

[0210] 다른 구체예에서, 항-TGFβ3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 53 또는 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH를 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 22, 36, 38-41 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH를 포함한다. 다른 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 56의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 및 서열 번호: 56의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 53/36 또는 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4)의 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 VH/VL 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4)의 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 VH/VL 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 항체는 서열 번호: 74 또는 79의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 및/또는 서열 번호: 28, 58, 60-63, 76 및 78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 79의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 포함한다. 다른 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 78의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬을 포함한다. 다른 추가의 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 79의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 포함하고; 그리고 서열 번호: 78의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 항체는 서열 번호: 79의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 및/또는 서열 번호: 78의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 75/58 또는 서열 번호: 79/78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함한다. 일정한 양상에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 79/78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함한다.

[0211] 추가의 양상에서, 본원 발명은 본원에서 제공된 항-TGFβ3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-TGFβ3 항체를 제공한다. 예를 들면, 일정한 구체예에서, (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGFβ3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 한 구체예에서, (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGFβ3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 다른 구체예에서, (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGFβ3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 다른 구체예에서, (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGFβ3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다.

[0212] 다른 양상에서, 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.t56A), 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4), 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S), 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3), 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q), 서열 번호: 23/22 (쥐 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8), 서열 번호: 50/36 (v2.9), 서열 번호: 55/54 (v3) 및 서열 번호: 57/56

(v4)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-TGF β 3 항체가 제공된다. 다른 양상에서, 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.t56A), 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4), 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S), 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3), 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q), 서열 번호: 23/22 (쥐 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8) 및 서열 번호: 50/36 (v2.9)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-TGF β 3 항체가 제공된다.

[0213] 한 구체예에서, 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4)의 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-TGF β 3 항체가 제공된다.

[0214] 일정한 구체예에서, 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하는 단리된 항-TGF β 3 항체가 제공되는데, 여기서 상기 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화한다.

[0215] 일부 양상에서, CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 단리된 항-TGF β 3 항체가 제공된다. 일부 구체예에서, CDR-H2는 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖는다. 일정한 구체예에서, 단리된 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 56의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 79의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 78의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬을 더욱 포함한다.

[0216] 다른 구체예에서, TGF β 3을 선택적으로 중화하고 생쥐에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는 단리된 항-TGF β 3 항체가 제공된다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 항-TGF β 3 항체는 생쥐에서 50 mg/kg의 용량에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는다. 1D11 항체는 Lonning *et al.* (Current Pharmaceutical Biotechnology, 2011, 12, 2176-2189)에서 설명되고 하기 아미노산 서열을 갖는다:

[0217] VH:

[0218] QVQLQQSGPELVPRGASVKLSCKASGYIFITYWMNVKQRPQGQLEWIGQIFPASGSTNYNEMFEGKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGDGN YALDAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호: 160)

[0219] VL:

[0220] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFMHWYQQKSGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRDTFTLTIDPVEADDAATYYCQQNNEDPLTF GAGTKLEIK (서열 번호: 161)

[0221] 본원 발명의 추가 양상에서, 임의의 상기 구체예에 따른 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 단일특이적 항-TGF β 2 및 항-TGF β 3 항체, 그리고 이중특이적, 항-TGF β 2/3 항체)는 키메라, 인간화 또는 인간 항체를 비롯한, 단일클론 항체이다. 한 구체예에서, 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 항체 단편, 예를 들면, Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디, 또는 F(ab')₂ 단편이다. 다른 구체예에서, 상기 항체는 전장 항체, 예를 들면, 무손상 IgG1 또는 IgG4 항체, 바람직하게는 인간 IgG1, 훨씬 바람직하게는 N297 돌연변이 (Kabat의 경우에서와 같은 EU 넘버링), 예를 들면, N297A 또는 N297G, 바람직하게는 N297G를 포함하는 인간 IgG1, 또는 본원에서 규정된 바와 같은 다른 항체 부류 또는 아이소타입이다.

[0222] 추가의 양상에서, 임의의 상기 구체예에 따른 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 아래의 섹션 1-7에서 설명된 바와

같이, 임의의 특질을 단독적으로 또는 조합으로 통합할 수 있다.

[0223] **1. 항체 친화성**

[0224] 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들면, 10^{-8} M 이하, 예를 들면 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들면 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_D)를 갖는다.

[0225] 한 구체예에서, K_D 는 방사성표지화된 항원 결합 검정 (RIA)에 의해 측정된다. 한 구체예에서, RIA는 관심되는 항체의 Fab 버전 및 이의 항원으로 수행된다. 예를 들면, 항원에 대한 Fabs의 용해 결합 친화성은 표지화되지 않은 항원의 적정 연속의 존재에서 Fab를 최소 농도의 (^{125}I)-표지된 항원과 평형시키고, 이후 결합된 항원을 항-Fab 항체-코팅된 평판으로 포획함으로써 측정된다 (참조: 예를 들면, Chen et al., *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999)). 검정을 위한 조건을 확립하기 위해, MICROTITER[®] 다중웰 평판 (Thermo Scientific)이 50 mM 탄산나트륨 (pH 9.6)에서 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 포획 항-Fab 항체 (Cappel Labs)로 하룻밤 동안 코팅되고, 그리고 차후에, 실온 (대략 23°C)에서 2 내지 5 시간 동안 PBS에서 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 차단된다. 비흡착성 평판 (Nunc #269620)에서, 100 pM 또는 26 pM [^{125}I]-항원이 관심되는 Fab의 연속 희석액과 혼합된다 (예를 들면, Presta et al., *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)에서 항-VEGF 항체, Fab-12의 사정과 일치). 관심되는 Fab는 이후, 하룻밤 동안 항온처리된다; 하지만, 항온처리는 평형이 도달되도록 담보하기 위해 더 긴 기간 (예를 들면, 약 65 시간) 동안 계속될 수도 있다. 그 후에, 혼합물이 실온에서 항온처리를 위해 포획 평판으로 이전된다 (예를 들면, 1 시간 동안). 용액은 이후, 제거되고, 그리고 평판이 PBS에서 0.1% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20[®])으로 8회 세척된다. 평판이 건조될 때, 150 μl /웰의 신틸란트 (MICROSCINT-20[™]; Packard)가 첨가되고, 그리고 이들 평판은 TOPCOUNT[™] 감마 계수기 (Packard)에서 10 분 동안 계수된다. 최대 결합의 20%보다 적거나 같은 결합을 제공하는 각 Fab의 농도가 경쟁적 결합 검정에서 이용을 위해 선택된다.

[0226] 다른 구체예에 따라서, K_D 는 BIACORE[®] 표면 플라스몬 공명 검정을 이용하여 측정된다. 예를 들면, BIACORE[®]-2000 또는 BIACORE[®]-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 이용한 검정이 ~10 반응 단위 (RU)에서 고정된 항원 CM5 칩으로 25°C에서 수행된다. 한 구체예에서, 카르복시메틸화된 텍스트란 바이오센서 칩 (CM5, BIACORE, Inc.)은 공급업체의 사용설명서에 따라서 *N*-에틸-*N'*-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 염산염 (EDC) 및 *N*-히드록시숙신이미드 (NHS)로 활성화된다. 항원은 거의 10 반응 단위 (RU)의 연계된 단백질을 달성하기 위해, 5 μl /분의 유속에서 주입 전에 10 mM 아세트산나트륨, pH 4.8로 5 $\mu\text{g/ml}$ (~0.2 μM)까지 희석된다. 항원의 주입 이후에, 반응하지 않은 기를 차단하기 위해 1 M 에탄올아민이 주입된다. 동역학 측정을 위해, Fab의 2배 연속 희석액 (0.78 nM 내지 500 nM)이 거의 25 μl /분의 유속에서 25°C에서 0.05% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20[™]) 계면활성제를 포함하는 PBS (PBST)에 주입된다. 연관 속도 (k_{on}) 및 해리 속도 (k_{off})는 연관과 해리 센서그램을 동시에 적합시킴으로써 단순한 1 대 1 랭뮤어 결합 모형 (BIACORE[®] 평가 소프트웨어 버전 3.2)을 이용하여 계산된다. 평형 해리 상수 (K_D)는 비율 $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$ 으로서 계산된다. 참조: 예를 들면, Chen et al., *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999). 온 레이트가 상기 표면 플라스몬 공명 검정에 의해 106 M⁻¹ s⁻¹를 초과하면, 온 레이트는 분광계, 예컨대 정지-유동 구비된 분광광도계 (Aviv Instruments) 또는 교반 큐벳이 달린 8000-시리즈 SLM-AMINCO[™] 분광광도계 (ThermoSpectronic)에서 측정될 때 증가하는 농도의 항원의 존재에서 PBS, pH 7.2에서, 20 nM 항-항원 항체 (Fab 형태)의 25°C에서 형광 방출 강도 (여기 = 295 nm; 방출 = 340 nm, 16 nm 대역)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 퀀칭 기술을 이용함으로써 결정될 수 있다.

[0227] **2. 항체 단편**

[0228] 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv 및 scFv 단편, 그리고 아래에 설명된 다른 단편을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일정한 항체 단편에 관한 검토를 위해, Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)를 참조한다. ScFv 단편의 검토를 위해, 예를 들면 Pluckthün, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)를 참조한다; 또한, WO 93/16185; 및 U.S. 특허 번호

5,571,894와 5,587,458을 참조한다. 구체 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 단편에 관한 논의를 위해, U.S. 특허 번호 5,869,046을 참조한다.

[0229] 디아바디는 이가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 참조: 예를 들면, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993). 트리아바디 및 테트라바디 역시 Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)에서 설명된다.

[0230] 단일 도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인 중에서 전부 또는 일부, 또는 항체의 경쇄 가변 도메인 중에서 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 일정한 구체예에서, 단일 도메인 항체는 인간 단일 도메인 항체이다 (Domantis, Inc., Waltham, MA; 참조: 예를 들면, U.S. 특허 번호 6,248,516 B1).

[0231] 항체 단편은 본원에서 설명된 바와 같이, 무손상 항체의 단백질분해성 소화뿐만 아니라 재조합 숙주 세포 (예를 들면 대장균 (*E. coli*) 또는 파지)에 의한 생산을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있다.

[0232] 3. 키메라 및 인간화 항체

[0233] 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 항체는 키메라 항체이다. 일정한 키메라 항체는 예를 들면, U.S. 특허 번호 4,816,567; 및 Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))에서 설명된다. 한 가지 실례에서, 키메라 항체는 비인간 가변 영역 (예를 들면, 생쥐, 쥐, 햄스터, 토끼, 또는 비인간 영장류, 예컨대 원숭이로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 실례에서, 키메라 항체는 "부류 전환된" 항체인데, 여기서 부류 또는 하위부류가 부모 항체의 것으로부터 변화되었다. 키메라 항체는 이들의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0234] 일정한 구체예에서, 키메라 항체는 인간화 항체이다. 전형적으로, 비인간 항체는 부모 비인간 항체의 특이성 및 친화성을 유지하면서, 인간에 대한 면역원성을 감소시키기 위해 인간화된다. 일반적으로, 인간화 항체는 HVR, 예를 들면, CDR (또는 이들의 부분)이 비인간 항체로부터 유래되고, 그리고 FR (또는 이들의 부분)이 인간 항체 서열로부터 유래되는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화 항체는 임의적으로, 인간 불변 영역의 적어도 일부를 또한 포함할 것이다. 일부 구체예에서, 인간화 항체에서 일부 FR 잔기는 예를 들면, 항체 특이성 또는 친화성을 복원하거나 또는 향상시키기 위해, 비인간 항체 (예를 들면, HVR 잔기가 유래되는 항체)로부터 상응하는 잔기로 치환된다.

[0235] 인간화 항체 및 이들을 만드는 방법은 예를 들면, Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)에서 검토되고, 그리고 예를 들면, Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989); US 특허 번호 5, 821,337, 7,527,791, 6,982,321 및 7,087,409; Kashmiri et al., *Methods* 36:25-34 (2005) (특이성 결정 영역 (SDR) 합체를 설명); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) ("표면치환"을 설명); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005) ("FR 셔플링"을 설명); 그리고 Osbourn et al., *Methods* 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (FR 셔플링에 대한 "보도된 선택" 접근법을 설명)에서 더욱 설명된다.

[0236] 인간화에 이용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: "최고 적합" 방법을 이용하여 선택된 프레임워크 영역 (참조: 예를 들면, Sims et al. *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정 하위군의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (참조: 예를 들면, Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); 및 Presta et al. *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); 인간 성숙 (체성으로 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역 (참조: 예를 들면, Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); 그리고 선별검사 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역 (참조: 예를 들면, Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

[0237] 4. 인간 항체

[0238] 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당해 분야에서 공지된 다양한 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)에서 전반적으로 설명된다.

[0239] 인간 항체는 항원 공격에 대한 응답으로 무손상 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 포함하는 무손상 항체를 생산

하도록 변형된 유전자도입 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 이런 동물은 전형적으로, 내인성 면역글로불린 좌위를 대체하거나, 또는 염색체외로 존재하거나 또는 동물의 염색체 내로 무작위로 통합되는 인간 면역글로불린 좌위 중에서 전부 또는 일부를 내포한다. 이런 유전자도입 생쥐에서, 내인성 면역글로불린 좌위는 일반적으로 비활성화된다. 유전자도입 동물로부터 인간 항체를 획득하기 위한 방법에 관한 검토를 위해, Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)를 참조한다. 또한, 예를 들면, XENOMOUSETM 기술을 설명하는 U.S. 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584; HUMAB[®] 기술을 설명하는 U.S. 특허 번호 5,770,429; K-M MOUSE[®] 기술을 설명하는 U.S. 특허 번호 7,041,870, 그리고 VELOCIMOUSE[®] 기술을 설명하는 U.S. 특허 출원 공개 번호 US 2007/0061900을 참조한다. 이런 동물에 의해 산출된 무손상 항체로부터 인간 가변 영역은 예로서, 상이한 인간 불변 영역과 조합함으로써 더욱 변형될 수 있다.

[0240] 인간 항체는 또한, 하이브리도마-기초된 방법에 의해 만들어질 수 있다. 인간 단일클론 항체의 생산을 위한 인간 골수종 및 생쥐-인간 헤테로골수종 세포주가 설명되었다. (참조: 예를 들면, Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991).) 인간 B-세포 하이브리도마 기법을 통해 산출된 인간 항체 역시 Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)에서 설명된다. 추가 방법은 예를 들면, U.S. 특허 번호 7,189,826 (하이브리도마 세포주로부터 단일클론 인간 IgM 항체의 생산을 설명) 및 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (인간-인간 하이브리도마를 설명)에서 설명된 것들을 포함한다. 인간 하이브리도마 기법 (트리오마 기술) 역시 Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)에서 설명된다.

[0241] 인간 항체는 또한, 인간-유래된 파지 전사 라이브러리에서 선택되는 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리함으로써 산출될 수 있다. 이런 가변 도메인 서열은 이후, 원하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하기 위한 기술은 아래에 설명된다.

[0242] 5. 라이브러리-유래된 항체

[0243] 본원 발명의 항체는 원하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대해 조합 라이브러리를 선별검사함으로써 단리될 수 있다. 예를 들면, 파지 전사 라이브러리를 산출하고, 그리고 원하는 결합 특징을 소유하는 항체에 대해 이런 라이브러리를 선별검사하기 위한 다양한 방법이 당해 분야에서 공지된다. 이런 방법은 예를 들면, Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)에서 검토되고, 그리고 예를 들면, McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)에서 더욱 설명된다.

[0244] 일정한 파지 전사 방법에서, VH와 VL 유전자의 레퍼토리는 중합효소 연쇄 반응 (PCR)에 의해 별도로 클로닝되고 파지 라이브러리에서 무작위로 재조합되는데, 이들 라이브러리는 이후, Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)에서 설명된 바와 같이 항원 결합 파지에 대해 선별검사될 수 있다. 파지는 전형적으로, 단일 사슬 Fv (scFv) 단편으로서 또는 Fab 단편으로서 항체 단편을 전사한다. 면역화된 공급원으로부터 라이브러리는 하이브리도마를 구축하는 요건 없이 면역원에 대한 높은 친화성 항체를 제공한다. 대안으로, 미경험 레퍼토리는 Griffiths et al., *EMBO J.*, 12: 725-734 (1993)에 의해 설명된 바와 같이, 면역화 없이 넓은 범위의 비자가 및 또한 자가 항원에 대한 항체의 단일 공급원을 제공하도록 클로닝될 수 있다 (예를 들면, 인간으로부터). 최종적으로, 미경험 라이브러리는 또한, Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)에 의해 설명된 바와 같이, 줄기 세포로부터 재배열되지 않은 V-유전자 분절을 클로닝하고, 그리고 고도로 가변적 CDR3 영역을 인코딩하고 시험관내에서 재배열을 달성하기 위한 무작위 서열을 내포하는 PCR 프라이머를 이용함으로써 합성적으로 만들어질 수 있다. 인간 항체 파지 라이브러리를 설명하는 특허 공보는 예를 들면, US 특허 번호 5,750,373, 그리고 US 특허 공개 번호 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936 및 2009/0002360을 포함한다.

[0245] 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편인 것으로 고려된다.

[0246] **6. 다중특이적 항체**

[0247] 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 항체는 다중특이적 항체, 예를 들면 이중특이적 항체이다. 다중특이적 항체는 적어도 2개의 상이한 부위에 대한 결합 특이성을 갖는 단일클론 항체이다. 일정한 구체예에서, 결합 특이성 중에서 하나는 TGF β 동종형 (예를 들면, TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3, 또는 TGF β 2/3)에 대한 것이고, 그리고 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 일정한 구체예에서, 결합 특이성 중에서 하나는 한 가지 TGF β 동종형 (예를 들면, TGF β 1, TGF β 2, 또는 TGF β 3)에 대한 것이고, 그리고 다른 하나는 상이한 TGF β 동종형에 대한 것이다. 일정한 구체예에서, 이중특이적 항체는 단일 TGF β 동종형 내에 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체는 또한, 세포독성 작용제를 하나 이상의 TGF β 동종형(들)을 발현하는 세포로 국지화하는 데 이용될 수 있다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편으로서 제조될 수 있다.

[0248] 다중특이적 항체를 만들기 위한 기술은 상이한 특이성을 갖는 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 제조합 공동 발현 (Milstein and Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)), WO 93/08829 및 Traunecker et al., *EMBO J.* 10: 3655 (1991)를 참조한다), 그리고 "노브-인-홀 (knob-in-hole)" 조작 (예를 들면, U.S. 특허 번호 5,731,168을 참조한다)을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 다중특이적 항체는 또한, 항체 Fc-이중이합체성 분자를 만들기 위해 정전 스티어링 효과를 조작하고 (WO 2009/089004A1); 두 개 이상의 항체 또는 단편을 교차연결하고 (참조: 예를 들면, US 특허 번호 4,676,980 및 Brennan et al., *Science*, 229: 81 (1985)); 이중특이적 항체를 생산하기 위해 류신 지퍼를 이용하고 (참조: 예를 들면, Kostelny et al., *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)); 이중특이적 항체 단편을 만들기 위해 "디아바디" 기술을 이용하고 (참조: 예를 들면, Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)); 그리고 단일 사슬 Fv (sFv) 이합체를 이용하고 (참조: 예를 들면, Gruber et al., *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)); 그리고 예를 들면, Tutt et al. *J. Immunol.* 147: 60 (1991)에서 설명된 바와 같이 삼중특이적 항체를 제조함으로써 만들어질 수 있다.

[0249] "문어 항체"를 비롯하여, 3개 이상의 기능적 항원 결합 부위를 갖는 조작된 항체 역시 본원에서 포함된다 (참조: 예를 들면, US 2006/0025576A1).

[0250] 본원에서 항체 또는 단편은 또한, 하나 이상의 TGF β 동종형(들) (예를 들면, TGF β 1, TGF β 2 및/또는 TGF β 3) 뿐만 아니라 다른 상이한 항원에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이중 작용 Fab" 또는 "DAF"를 포함한다 (참조: 예를 들면, US 2008/0069820).

[0251] **7. 항체 변이체**

[0252] 일정한 구체예에서, 본원에서 제시된 항체의 아미노산 서열 변이체가 예기된다. 예를 들면, 상기 항체의 결합 친화성 및/또는 다른 생물학적 특성을 향상시키는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 상기 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열 내로 적절한 변형을 도입함으로써, 또는 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 이런 변형은 예를 들면, 항체의 아미노산 서열로부터 결실 및/또는 이들 서열 내로 삽입 및/또는 이들 서열 내에 잔기의 치환을 포함한다. 최종 작제물이 원하는 특징, 예컨대 항원 결합을 소유한다면, 최종 작제물에 도달하기 위해 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 만들어질 수 있다.

[0253] **a) 치환, 삽입 및 결실 변이체**

[0254] 일정한 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환적 돌연변이유발을 위한 관심되는 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존성 치환은 "바람직한 치환"의 표제하에 표 1에서 도시된다. 더 실체적인 변화는 "예시적인 치환"의 표제하에 표 1에서 제공되고, 그리고 아미노산 측쇄 부류에 관하여 아래에 더욱 설명된다. 아미노산 치환은 관심되는 항체 내로 도입될 수 있고, 그리고 산물은 원하는 활성, 예를 들면, 유지된/향상된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 향상된 ADCC 또는 CDC에 대해 선별검사될 수 있다.

[0255] **표 1**

표 1

본래 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu

Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

[0257] 아미노산은 공통 측쇄 특성에 따라 군화될 수 있다:

[0258] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0259] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0260] (3) 산성: Asp, Glu;

[0261] (4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0262] (5) 사슬 배향정위에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro;

[0263] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0264] 비보존성 치환은 이들 부류 중에서 한 가지의 구성원을 다른 부류로 교체하는 것을 수반할 것이다.

[0265] 치환 변이체의 한 가지 유형은 부모 항체의 하나 이상의 추가변 영역 잔기를 치환하는 것을 수반한다 (예를 들면, 인간화 또는 인간 항체). 일반적으로, 추가 연구를 위해 선택되는 결과의 변이체(들)는 부모 항체에 비하여 일정한 생물학적 특성에서 변형 (예를 들면, 향상) (예를 들면, 증가된 친화성, 감소된 면역원성)을 가질 것이고 및/또는 부모 항체의 실제적으로 유지된 일정한 생물학적 특성을 가질 것이다. 예시적인 치환 변이체는 친화성 성숙된 항체인데, 이것은 예를 들면, 파지 전사-기초된 친화성 성숙 기술, 예컨대 본원에서 설명된 것들을 이용하여 편의하게 산출될 수 있다. 간단히 말하면, 하나 이상의 HVR 잔기가 돌연변이되고, 그리고 변이체 항체가 파지에서 전사되고 특정 생물학적 활성 (예를 들면, 결합 친화성)에 대해 선별검사된다.

[0266] 예를 들면, 항체 친화성을 향상시키기 위해 HVR에서 변경 (예를 들면, 치환)이 만들어질 수 있다. 이런 변경은 HVR "핫스팟", 다시 말하면, 체성 성숙 과정 동안 높은 빈도로 돌연변이를 겪는 코돈에 의해 인코딩된 잔기 (참조: 예를 들면, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)) 및/또는 항원에 접촉하는 잔기에서 만들어질 수 있으며, 결과의 변이체 VH 또는 VL은 결합 친화성에 대해 검사된다. 이차 라이브러리를 구축하고 이들로부터 재선별함에 의한 친화성 성숙은 예를 들면, Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).)에서 설명되었다. 친화성 성숙의 일부 구체예에서, 다양성이 임의의 다양한 방법 (예를 들면, 오류 가능성 PCR, 사슬 셔플링, 또는 올리고뉴클레오티드-유도 돌연변이)에 의해, 성숙을 위해 선택된 가변적 유전자 내로 도입된다. 이차 라이브러리가 이후 창출된다. 상기 라이브러리는 이후, 원하는 친화성을 갖는 임의의 항체 변이체를 확인하기 위해 선별검사된다. 다양성을 도입하기 위한 다른 방법은 HVR-지향된 접근법을 수반하는데, 여기서 여러 HVR 잔기 (예를 들면, 한 번에 4-6개 잔기)가 무작위화된다. 항원 결합에 관련된 HVR 잔기는 예를 들면, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모형화를 이용하여 특이적으로 확인될 수 있다. 특히, CDR-H3 및 CDR-L3이 종종 표적화된다.

[0267] 일정한 구체예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 이런 변경이 항원에 결합하는 항체의 능력을 실제로 감소시키지 않으면, 하나 이상의 HVR 내에서 일어날 수 있다. 예를 들면, 결합 친화성을 실제로 감소시키지 않는 보존성 변경 (예를 들면, 본원에서 제시된 바와 같은 보존성 치환)이 HVR에서 만들어질 수 있다. 이런 변경은 예를 들면, HVR에서 항원 접촉 잔기의 외부에 있을 수 있다. 앞서 제공된 변이체 VH와 VL 서열의 일정한 구체예에

서, 각 HVR은 변경되지 않거나, 또는 단지 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 내포한다.

[0268] 돌연변이유발을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기 또는 영역의 확인을 위한 유용한 방법은 Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085에 의해 설명된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 불린다. 이러한 방법에서, 잔기 또는 표적 잔기의 군 (예를 들면, 하전된 잔기, 예컨대 Arg, Asp, His, Lys 및 Glu)이 확인되고, 그리고 항체의 항원과의 상호작용이 영향을 받는지를 결정하기 위해 중성 또는 음성으로 하전된 아미노산 (예를 들면, 알라닌 또는 폴리알라닌)에 의해 대체된다. 추가 치환은 초기 치환에 기능적 감수성을 나타내는 아미노산 위치에서 도입될 수 있다. 대안으로 또는 부가적으로, 항체 및 항원 사이의 접촉 포인트를 확인하기 위한 항원 항체 복합체의 결정 구조. 이런 접촉 잔기 및 인접한 잔기는 치환을 위한 후보로서 표적화되거나 또는 제거될 수 있다. 변이체는 그들이 원하는 특성을 내포하는지를 결정하기 위해 선별검사될 수 있다.

[0269] 아미노산 서열 삽입은 1개 잔기로부터 100개 이상의 잔기를 내포하는 폴리펩티드까지의 길이 범위에서 변하는 아미노 및/또는 카복실 말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 복수 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 실례는 N 말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소 (예를 들면, ADEPT의 경우) 또는 폴리펩티드에 대한 항체의 N 또는 C 말단에 융합을 포함한다.

[0270] b) 글리코실화 변이체

[0271] 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 항체는 항체가 글리코실화되는 정도가 증가하거나 또는 감소하도록 변형된다. 항체에 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 하나 이상의 글리코실화 부위가 창출되거나 또는 제거되도록 아미노산 서열을 변형함으로써 편의하게 달성될 수 있다.

[0272] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우에, 거기에 부착된 탄수화물은 변형될 수 있다. 포유류 세포에 의해 생산된 선천적 항체는 전형적으로, Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 N-연쇄에 의해 일반적으로 부착되는 분지된, 바이안테나리 올리고당류를 포함한다. 참조: 예를 들면, Wright et al. *TIBTECH* 15:26-32 (1997). 올리고당류는 다양한 탄수화물, 예를 들면, 만노오스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토오스 및 시알산뿐만 아니라 바이안테나리 올리고당류 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코오스를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원 발명의 항체에서 올리고당류의 변형은 일정한 향상된 특성을 갖는 항체 변이체를 창출하기 위해 만들어질 수 있다.

[0273] 한 구체예에서, Fc 영역에 부착된 (직접적으로 또는 간접적으로) 푸코오스를 결여하는 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들면, 이런 항체에서 푸코오스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코오스의 양은 예를 들면, WO 2008/077546에서 설명된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분광분석법에 의해 측정될 때, Asn 297에 부착된 모든 당구조의 총합 (예를 들면, 복합체, 하이브리드 및 높은 만노오스 구조)에 비하여, Asn297에서 당 사슬 내에 푸코오스의 평균량을 계산함으로써 결정된다. Asn297은 Fc 영역 내에 대략 위치 297 (Fc 영역 잔기의 EU 넘버링)에서 위치된 아스파라긴 잔기를 지칭하고; 하지만, Asn297은 또한, 항체에서 경미한 서열 변이로 인해, 위치 297의 대략 $\pm$ 3개 아미노산 상류 또는 하류에, 다시 말하면, 위치 294 및 300 사이에 위치될 수 있다. 이런 푸코실화 변이체는 향상된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 참조: 예를 들면, US 특허 공개 번호 US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). "탈푸코실화된" 또는 "푸코오스-결함성" 항체 변이체에 관련된 간행물의 실례는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). 탈푸코실화된 항체를 생산할 수 있는 세포주의 실례는 단백질 푸코실화에서 결함성인 Lec13 CHO 세포 (Ripka et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); US 특허 출원 번호 US 2003/0157108 A1, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Adams et al., 특히 실시예 11), 그리고 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실전달효소 유전자, *FUT8*, 녹아웃 CHO 세포 (참조: 예를 들면, Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107)를 포함한다.

[0274] 일정한 구체예에서, 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체의 CH2 도메인 내에 N-글리코실화 부위는 글리코실화를 예방하기 위해 돌연변이된다. 예를 들면, 비글리코실화된 Fc 영역을 갖는 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 Fc 영역의 CH2 도메인에서 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기 (예를 들면, N297)를 돌연변이시킴으로써 만들어질 수 있다. 일정한 구체예에서, Fc 영역의 CH2 도메인에서 글리코실화는 글리코실화 공통 부위, 다시 말하면, 위치 297에서 Asn, 그 이후에 임의의 아미노산 잔기 (인간 IgG의 경우에는, Ser) 및

Thr를 변경함으로써 제거될 수 있다. 글리코실화 부위는 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환에 의해 변경될 수 있다. 예를 들면, 본래 글리코실화 부위를 변경하기 위해 하나 이상의 아미노산 잔기가 Asn 및 Ser 사이에 또는 Ser 및 Thr 사이에 삽입될 수 있는데, 여기서 이들 삽입은 N-글리코실화 부위를 재생시키지 않는다. 일정한 특정한 구체예에서, 인간 IgG Fc의 CH2 도메인 내에 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기 (예를 들면, Fc에서 N-글리코실화된 부위)가 글리코실화 부위를 전폐시키기 위해 돌연변이된다. 일정한 특정한 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기 (예를 들면, N297)는 Gly, Ala, Gln, Asp, 또는 Glu로 변화된다. 일부 특정한 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기 (예를 들면, N297)는 Gly 또는 Ala로 변화된다. 다른 특정한 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기 (예를 들면, N297)는 Gly로 변화된다. 일정한 다른 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 299에서 아미노산 잔기는 다른 아미노산, 예를 들면, Ala, Val, 또는 Gly로 치환될 수 있다. 일정한 특정한 구체예에서, 비글리코실화된 Fc를 유발하는 돌연변이는 동종형 선택적 항-TGFβ 항체의 구조 및/또는 안정성에 영향을 주지 않는다.

[0275] 일정한 구체예에서, 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGFβ 항체는 CH2 도메인에서 EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기가 돌연변이되는 Fc 영역을 포함한다. 일정한 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기는 Gly 또는 Ala, 바람직하게는 Gly로 변화된다. 일정한 다른 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 아미노산 잔기가 결실된다. 다른 구체예에서, EU 색인의 경우에서와 같은 위치 297에서 야생형 아미노산 잔기 (예를 들면, N297)에 부착된 N-글리칸은 효소적으로, 예를 들면, 테글리코실화에 의해 제거될 수 있다. 적합한 당분해 효소는 제한 없이, 펩티드-N-글리코시다아제 (PNGase)를 포함한다.

[0276] 항체 변이체는 양분된 올리고당류가 더욱 제공되는데, 예를 들면, 여기서 항체의 Fc 영역에 부착된 바이안테나리 올리고당류는 GlcNAc에 의해 양분된다. 이런 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 향상된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이런 항체 변이체의 실례는 예를 들면, WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); US 특허 번호 6,602,684 (Umana et al.); 및 US 2005/0123546 (Umana et al.)에서 설명된다. 올리고당류 내에 적어도 하나의 갈락토오스 잔기가 Fc 영역에 부착되는 항체 변이체 역시 제공된다. 이런 항체 변이체는 향상된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이런 항체 변이체는 예를 들면, WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.)에서 설명된다.

[0277] c) Fc 영역 변이체

[0278] 일정한 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 변형이 본원에서 제공된 항체의 Fc 영역 내로 도입되어, Fc 영역 변이체가 산출될 수 있다. Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (예를 들면, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (예를 들면, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0279] 일정한 구체예에서, 본원 발명은 전부는 아니지만 일부 효과기 기능을 소유하는 항체 변이체를 예기하는데, 이들 기능으로 인해 이것은 생체내에서 항체의 반감기가 중요하고, 반면 일정한 효과기 기능 (예를 들면, 보체 및 ADCC)이 불필요하거나 또는 유해한 적용을 위한 바람직한 후보가 된다. CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확증하기 위해 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정이 수행될 수 있다. 예를 들면, 항체가 FcγR 결합을 결여 (따라서, ADCC 활성을 아마도 결여)하지만, FcRn 결합 능력을 유지하도록 담보하기 위해, Fc 수용체 (FcR) 결합 검정이 수행될 수 있다. ADCC를 매개하기 위한 일차 세포인 NK 세포는 Fc(RIII)만을 발현하고, 반면 단핵구는 Fc(RI, Fc(RII 및 Fc(RIII)을 발현한다. 조혈 세포 상에서 FcR 발현은 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)의 464 페이지의 표 3에서 요약된다. 관심되는 분자의 ADCC 활성을 사정하기 위한 시험관내 검정의 무제한적 실례는 U.S. 특허 번호 5,500,362 (예를 들면, Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)을 참조한다) 및 Hellstrom, I et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)을 참조한다)에서 설명된다. 대안으로, 비방사성 검정 방법이 이용될 수 있다 (예를 들면, 유세포분석법의 경우에 ACT1™ 비방사성 세포독성 검정 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; 및 CytoTox 96® 비방사성 세포독성 검정 (Promega, Madison, WI)을 참조한다. 이런 검정을 위한 유용한 효과기 세포는 말초혈 단핵 세포 (PBMC) 및 자연 킬러 (NK) 세포를 포함한다. 대안으로 또는 부가적으로, 관심되는 분자의 ADCC 활성은 생체내에서, 예를 들면, 동물 모형, 예컨대 Clynes et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)에서 개시된 것에서 사정될 수 있다. 항체가 C1q에 결합할 수 없고, 따라서 CDC 활성을 결여한다는 것을 확증하기 위해, C1q 결합 검정 또한 실행될 수 있다. 참조: 예를 들면, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q와 C3c 결합 ELISA. 보체 활성화를 사정하기 위해, CDC 검정이 수행될 수 있다 (참조: 예를 들면, Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol.*

Methods 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., *Blood* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). FcRn 결합 및 생체내 소실/반감기 결정이 또한, 당해 분야에서 알려진 방법을 이용하여 수행될 수 있다 (참조: 예를 들면, Petkova, S.B. et al., *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

[0280] 감소된 효과기 기능을 갖는 항체는 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중에서 하나 이상의 치환을 갖는 것들을 포함한다 (U.S. 특허 번호 6,737,056). 이런 Fc 돌연변이체는 잔기 265 및 297의 알라닌으로의 치환을 갖는 이른바 "DANA" Fc 돌연변이체를 비롯하여, 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 두 개 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다 (US 특허 번호 7,332,581).

[0281] FcR에 향상된 또는 축소된 결합을 갖는 일정한 항체 변이체가 설명된다. (참조: 예를 들면, U.S. 특허 번호 6,737,056; WO 2004/056312, 그리고 Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).)

[0282] 일정한 구체예에서, 항체 변이체는 ADCC를 향상시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들면 Fc 영역의 위치 298, 333 및/또는 334 (잔기의 EU 넘버링)에서 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[0283] 일부 구체예에서, 예를 들면, US 특허 번호 6,194,551, WO 99/51642 및 Idusogie et al. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)에서 설명된 바와 같이, 변경된 (다시 말하면, 향상된 또는 축소된) C1q 결합 및/또는 보체의 존성 세포독성 (CDC)을 유발하는, Fc 영역에서 변경이 만들어진다.

[0284] 증가된 반감기, 그리고 태아에 모계 IgGs의 전달을 책임지는 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 향상된 결합을 갖는 항체 (Guyer et al., *J. Immunol.* 117:587 (1976) 및 Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994))는 US2005/0014934A1 (Hinton et al.)에서 설명된다. 이들 항체는 FcRn에 Fc 영역의 결합을 향상시키는, 그 안에 하나 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 이런 Fc 변이체는 다음의 Fc 영역 잔기: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434 중 하나 이상에서 치환, 예를 들면, Fc 영역 잔기 434의 치환을 갖는 것들을 포함한다 (US 특허 번호 7,371,826).

[0285] Fc 영역 변이체의 다른 실례와 관련하여, Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); U.S. 특허 번호 5,648,260; U.S. 특허 번호 5,624,821; 및 WO 94/29351을 또한 참조한다.

[0286] d) 시스테인 조작된 항체 변이체

[0287] 일정한 구체예에서, 시스테인 조작된 항체, 예를 들면 "thioMAbs"를 창출하는 것이 바람직할 수 있는데, 여기서 항체의 하나 이상의 잔기가 시스테인 잔기로 치환된다. 특정한 구체예에서, 치환된 잔기는 항체의 접근 가능한 부위에서 발생한다. 이들 잔기를 시스테인으로 치환함으로써, 반응성 티올기는 따라서, 항체의 접근 가능한 부위에서 위치되고, 그리고 상기 항체를 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 접합하여 본원에서 더욱 설명된 바와 같은 면역접합체를 창출하는 데 이용될 수 있다. 일정한 구체예에서, 하기 잔기 중에서 하나 이상이 시스테인으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205 (Kabat 넘버링); 중쇄의 A118 (EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400 (EU 넘버링). 시스테인 조작된 항체는 예를 들면, U.S. 특허 번호 7,521,541에서 설명된 바와 같이 산출될 수 있다.

[0288] e) 항체 유도체

[0289] 일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 항체는 당해 분야에서 공지되고 쉽게 가용한 추가 비단백질성 모이어티를 내포하도록 더욱 변형될 수 있다. 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 중합체를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 수용성 중합체의 무제한적 실례는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸셀룰로오스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1, 3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산 (동중중합체 또는 무작위 공중합체), 그리고 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 동중중합체, 프롤틸프로필렌 산화물/에틸렌 산화물 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리올 (예를 들면, 글리세롤), 폴리비닐 알코올, 그리고 이들의 혼합물을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데히드는 물에서 안정성으로 인해, 제조 시에 이점을 가질 수 있다. 중합체는 임의의 분자량일 수 있고, 그리고 분지되거나 또는 분지되지 않을 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 숫자는 변할 수 있고, 그리고 하나 초과 중합체가 부착되면, 이들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 이용되는 중합체의 숫자 및/또는 유형은 향상되는 항체의 특정 특성 또는 기능, 항체 유도체가 규정된 조건하에 요법에서 이용될 것인지의 여부 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 고려 사항에 근거하여 결정될 수 있다.

- [0290] 다른 구체예에서, 방사선에 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 항체 및 비단백질성 모이어티의 접합체가 제공된다. 한 구체예에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다 (Kam et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). 방사선은 임의의 과장일 수 있고, 그리고 일상적인 세포를 훼손하지 않지만 비단백질성 모이어티를 항체-비단백질성 모이어티 근위의 세포가 사멸되는 온도까지 가열하는 과장을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0291] **B. 재조합 방법과 조성물**
- [0292] 항체는 예를 들면, U.S. 특허 번호 4,816,567에서 설명된 바와 같은 재조합 방법과 조성물을 이용하여 생산될 수 있다. 한 구체예에서, 본원에서 설명된 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 인코딩하는 단리된 핵산이 제공된다. 이런 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열 (예를 들면, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 인코딩할 수 있다. 추가 구체예에서, 이런 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (예를 들면, 발현 벡터)가 제공된다. 추가 구체예에서, 이런 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 이와 같은 한 가지 구체예에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 첫 번째 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 두 번째 벡터를 포함한다 (예를 들면, 이것으로 형질전환되었다). 한 구체예에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들면, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 림프구양 세포 (예를 들면, YO, NS0, Sp20 세포)이다. 한 구체예에서, 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 만드는 방법이 제공되는데, 여기서 상기 방법은 상기 제시된 바와 같은 항체의 발현에 적합한 조건하에, 상기 항체를 인코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 그리고 임의적으로, 상기 항체를 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 회수하는 단계를 포함한다.
- [0293] 동종형 선택적 항-TGF β 항체의 재조합 생산의 경우에, 예를 들면, 전술된 바와 같은 항체를 인코딩하는 핵산이 단리되고, 그리고 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터 내로 삽입된다. 이런 핵산은 전통적인 절차를 이용하여 (예를 들면, 항체의 중쇄와 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 이용함으로써) 쉽게 단리되고 염기서열분석될 수 있다.
- [0294] 항체-인코딩 벡터의 클로닝 또는 발현을 위한 적합한 숙주 세포는 본원에서 설명된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들면, 항체는 특히 글리코실화 및 Fc 효과기 기능이 필요하지 않을 때 세균에서 생산될 수 있다. 세균에서 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현에 대해, 예를 들면, U.S. 특허 번호 5,648,237, 5,789,199 및 5,840,523을 참조한다. (대장균 (*E. coli*)에서 항체 단편의 발현을 설명하는, Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254를 또한 참조한다). 발현 후, 항체는 가용성 분획물에서 세균 세포 페이스트로부터 단리될 수 있고 더욱 정제될 수 있다.
- [0295] 원핵생물에 더하여, 진핵 미생물, 예컨대 글리코실화 경로가 "인간화"되어, 부분적으로 또는 완전 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체의 생산을 유발하는 균류 및 효모 균주를 비롯한, 실모양 균류 또는 효모가 항체-인코딩 벡터에 대한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 참조: Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004) 및 Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006).
- [0296] 글리코실화된 항체의 발현을 위한 적합한 숙주 세포는 또한, 다세포 생물체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 실례는 식물과 곤충 세포를 포함한다. 특히, 스포도프테라 프루기페르다 (*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위해, 곤충 세포와 함께 이용될 수 있는 다양한 바쿨로바이러스 계통이 확인되었다.
- [0297] 식물 세포 배양액 또한, 숙주로서 활용될 수 있다. 참조: 예를 들면, US 특허 번호 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978 및 6,417,429 (유전자도입 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIES™ 기술을 설명).
- [0298] 척추동물 세포 또한, 숙주로서 이용될 수 있다. 예를 들면, 현탁 상태에서 성장하도록 적응되는 포유류 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유류 숙주 세포주의 다른 실례는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주 (COS-7); 인간 배아 신장 세포주 (예를 들면, Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)에서 설명된 바와 같은 293 또는 293 세포); 아기 햄스터 신장 세포 (BHK); 생쥐 세르톨리 세포 (예를 들면, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)에서 설명된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 인간 경부 암종 세포 (HELA); 개 신장 세포 (MDCK); 버팔로 쥐 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 생쥐 유방 종양 (MMT 060562); 예를 들면, Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에서 설명된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용

한 포유류 숙주 세포주는 DHFR⁻ CHO 세포를 비롯한, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 (Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); 그리고 골수종 세포주, 예컨대 Y0, NS0 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생산에 적합한 일정한 포유류 숙주 세포주에 관한 검토를 위해, 예를 들면, Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)을 참조한다.

C. 검정

본원에서 제공된 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 당해 분야에서 공지된 다양한 검정에 의해, 그들의 물리적/화학적 특성 및/또는 생물학적 활성에 대해 확인되거나, 선별검사되거나, 또는 특징화될 수 있고, 그리고 그들의 결정 구조가 해석될 수 있다.

1. 결합 검정 및 다른 검정

한 양상에서, 본원 발명의 항체는 예를 들면, 공지된 방법, 예컨대 ELISA, 웨스턴 블롯 등에 의해 항원 결합성에 대해 검사된다.

한 양상에서, 항체 결합은 효소 면역검정을 이용하여 검출된다. 이러한 기술은 당해 분야에서 널리 알려져 있다. 참조: Schuurs and VanWeemen, *Clinica Chimica Acta*, 81:1-40 (1977). 이러한 기술에서, 효소가 면역반응체의 확인 및 국지화를 위한, 항원 또는 항체 상에 표지로서 적용된다. 면역반응체에 대한 효소 표지화 항원, 또는 효소 표지화된 항체의 결합 정도가 측정되는 임의의 방법이 본원 발명 내에 포함된다. 이용된 다양한 효소, 효소를 면역학적 성분에 연결하는 방법, 접합체의 정제뿐만 아니라 다양한 검정 원리와 방법은 Schuurs and VanWeemen, *위와 같음*에서 충분히 설명된다.

한 양상에서, 항체 결합 친화성은 BIAcore™-T200 기기에서 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 측정을 이용하여 결정된다. 이러한 방법에서, 단백질 A가 포함된 시리즈 S CM5 바이오센서 칩이 각 흐름 셀에서 대략 100 반응 단위 (RU)를 달성하기 위해 항체를 포획하는 데 적용되고, 그 이후에 동역학 측정을 위해 25 °C에서 50 μ l/분의 유동물로 적합한 완충액 (예를 들면, HBS-EP 완충액)에서 표적 항원의 3배 연속 희석액의 주입이 뒤따른다. k_{on} / k_{off} 비율로서 계산되는 평형 해리 상수 (K_D)를 결정하기 위해, 연관 속도 (k_{on}) 및 해리 속도 (k_{off})가 단순한 1 대 1 랭뮤어 결합 모형 (BIAcore T200 평가 소프트웨어 버전 2.0)을 이용하여 계산될 수 있다.

다른 양상에서, 경쟁 검정이 본원에서 설명된 동종형 특이적 항-TGF β 항체와 경쟁하는 항체를 확인하는 데 이용될 수 있다. 일정한 구체예에서, 이런 경쟁 항체는 본원에서 설명된 바와 같은 4A11, 6F12 또는 2A10 항체 및 이들의 인간화 변이체에 의해 결합되는 동일한 에피토프 (예를 들면, 선형 또는 입체형태적 에피토프)에 결합한다. 항체가 결합하는 에피토프를 지도화하기 위한 상술된 예시적인 방법은 Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)에서 제공된다.

예시적인 경쟁 검정에서, 고정된 TGF β 동종형 (예를 들면, TGF β 1, TGF β 2, 또는 TGF β 3)이 TGF β 동종형에 결합하는 첫 번째 표지화된 항체 (예를 들면, 4A11, 6F12 또는 2A10 항체, 또는 예를 들면, 표 5, 6, 7, 12, 13, 14, 19, 20, 23 및 24에서 도시된 바와 같은 이들의 인간화 변이체) 및 TGF β 동종형에 결합에 대해 첫 번째 항체와 경쟁하는 능력에 대해 검사되는 두 번째 표지화되지 않은 항체를 포함하는 용액에서 배양된다. 두 번째 항체가 하이브리도마 상층액 내에 존재할 수 있다. 대조로서, 고정된 TGF β 동종형이 첫 번째 표지화된 항체를 포함하지만 두 번째 표지화되지 않은 항체를 포함하지 않는 용액에서 항온처리된다. TGF β 동종형에 첫 번째 항체의 결합을 허용하는 조건하에 항온처리 후, 과잉의 결합되지 않은 항체가 제거되고, 그리고 고정된 TGF β 동종형과 연관된 표지의 양이 측정된다. 만약 고정된 TGF β 동종형과 연관된 표지의 양이 대조 샘플에 비하여 검사 샘플에서 실제적으로 감소되면, 이것은 두 번째 항체가 TGF β 동종형에 결합에 대해 첫 번째 항체와 경쟁한다는 것을 암시한다. 참조: Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

다른 실례에서, 항체 결합 및/또는 결합 경쟁은 방사면역검정 (RIA)을 이용하여 검정된다. RIA는 널리 알려진 기술이다. 참조: 예를 들면, Chard, "An Introduction to Radioimmunoassay and Related Techniques", North-Holland Publishing Company, 1978. RIA의 임의의 많은 변형, 예컨대 균질상 RIA, 또는 이질상 또는 고체상 RIA, 단일 항체 방법 또는 "이중" 항체 방법, 그리고 직접적인 (정방향) 또는 역방향 샌드위치 검정이 이용될 수 있다. 항온처리 후 항체 및 결합된 복합체 둘 모두 가용성 자유 분획물로부터 쉽게 분리될 수 있도록, 불용성 지지체에 공유적으로 연계되는 고체상 시스템이 특히 바람직하다. 매우 다양한 고체상 지지체가 설명되었는데, 이들은 텍스트란의 입자, 셀룰로오스, 연속 표면 예컨대 폴리스티렌 또는 폴리프로필렌 디스크, 플라스틱

튜브의 벽, 유리 디스크, 유리 입자 등을 포함한다. 미립자 고체상이 다양한 상이한 검정을 위해 폭넓게 이용되고 본원 발명 내에 포함된다. 항체는 예를 들면 직접적으로 또는 브롬화시아나 활성화에 의해 단백질 및 입자 사이의 비가역적 공유 또는 비공유 연결을 산출하도록 설계된 다수의 기술 중 어느 것에 의해 입자에 부착된다. 다른 대안은 폴리아크릴아미드 겔의 간극 내에 포획되거나, 또는 자성 입자에 결합된 항체의 이용이다. 검정 튜브는 샘플 또는 표준, 추적자 및 적합한 양의 고체상 결합된 항체, 플러스 입자의 응집 및 추적자의 비특이적 흡수를 예방하기 위한 세정제로 설정된다. 튜브가 연속적으로 혼합되는 항온처리 기간 후, 고체상이 원심분리에 의해 침전되고; 상층액이 제거되고, 그리고 입자 내에 및 사이에 포획된 자유 추적자를 제거하기 위해, 고체상에 완충액으로 2회 이상의 세척이 진행된다. 고체상 (결합된 분획물)에서 수치가 이후 계측된다. 면역방사 검정 (Chards, 423에서 위와 같음) 또한 이용될 수 있다.

2. 활성 검정

한 양상에서, 생물학적 활성을 갖는 이들의 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 확인하기 위한 검정이 제공된다. 생물학적 활성은 예를 들면, 시험관내에서 및/또는 생체내에서 하나 이상의 TGF β 동종형에 결합하고 이것을 중화하는 능력을 포함할 수 있다.

일정한 구체예에서, 본원 발명의 항체는 시험관내 검정에서 이런 생물학적 활성에 대해 검사된다. 한 구체예에서, 3개의 Smad3/4-결합 요소 (SBE)에 융합된 β -글로빈 최소 프로모터의 제어하에 인간 TGF β RI, Smad3, Smad4 단백질 및 분비된 알칼리 인산분해효소 (SEAP) 리포터 유전자를 안정되게 발현하는 HEK-Blue™ TGF β 세포 (InvivoGen, San Diego, CA)가 항-TGF β 항체의 차단 효능을 평가하는 데 이용될 수 있다.

다른 구체예에서, 본원 발명의 항-TGF β 항체의 생물학적 활성은 Abe et al. *Analytical Biochemistry* (1994); 216 (2): 276-284에서 설명된 검정을 이용하여 사정될 수 있다. 간단히 말하면, 이러한 검정은 링크 페 상피 (MLE) 세포 기반 TGF β 차단 검정을 이용하는데, 여기서 MLE 세포는 플라스미노겐 활성인자 저해제 1 프로모터의 하류에서 루시페라아제 유전자를 내포하는 플라스미드로 형질감염된다. 이들 항체는 96 웰 평판에서 75 μ L의 검정 완충액 (0.5% 열 비활성화 FBS, 2 mM L-글루타민 및 0.5% 페니실린 스트렙토마이신을 포함하는 DMEM 높은 글루코오스)에 파종된 4 x 10⁴ 개 MLE 리포터 세포 내로 첨가에 앞서, 25 °C에서 1 시간 동안 각 TGF β 동종형 (PeproTech, Rocky Hill, NJ)과 함께 항온처리된다. 항체 및 TGF β 의 최종 농도는 각각 0.001 - 200 nM 및 20 pM의 범위 안에 있다. 평판은 37°C 및 5% CO₂에서 20 시간 동안 항온처리된다. 세포에서 루시페라아제 활성은 제조업체의 권고에 따라서 개통벌레 루시페라아제 기질 (이중-루시페라아제 리포터 검정 시스템, Promega)을 첨가함으로써 결정된다.

D. 면역접합체

본원 발명은 또한, 한 가지 이상의 세포독성 작용제, 예컨대 화학요법제 또는 약물, 성장 저해제, 독소 (예를 들면, 단백질 독소, 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적으로 활성 독소, 또는 이들의 단편), 또는 방사성 동위원소에 접합된 본원에서 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 포함하는 면역접합체를 제공한다.

한 구체예에서, 면역접합체는 항체-약물 접합체 (ADC)인데, 여기서 항체는 메이탄시노이드 (참조: U.S. 특허 번호 5,208,020, 5,416,064 및 유럽 특허 EP 0 425 235 B1); 아우리스타틴, 예컨대 모노메틸라우리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF (MMAE 및 MMAF) (참조: U.S. 특허 번호 5,635,483 및 5,780,588 및 7,498,298); 돌라스타틴; 칼리키아마이신 또는 이의 유도체 (참조: U.S. 특허 번호 5,712,374, 5,714,586, 5,739,116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001 및 5,877,296; Hinman et al., *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993); 및 Lode et al., *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998)); 안트라사이클린, 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신 (참조: Kratz et al., *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006); Torgov et al., *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005); Nagy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002); King et al., *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002); 및 U.S. 특허 번호 6,630,579); 메토티렉사트; 빈데신; 타산, 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀 및 오르타탁셀; 트리코테센; 및 CC1065를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 하나 이상의 약물에 접합된다.

다른 구체예에서, 면역접합체는 디프테리아 A 사슬, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소 A 사슬 (녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*)으로부터), 리신 A 사슬, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디 (*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 피토라카 아메리카나 (*Phytolacca americana*) 단백질 (PAPI, PAPII 및 PAP-S), 모모디카 차란티아 (*Momordica charantia*) 저해제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오

피시날리스 (*sapaonaria officinalis*) 저해제, 겔로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테센을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 효소적으로 활성 독소 또는 이의 단편에 접합된 본원에서 설명된 바와 같은 항체를 포함한다.

[0316] 다른 구체예에서, 면역접합체는 방사접합체를 형성하기 위해 방사성 원자에 접합된 본원에서 설명된 바와 같은 항체를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소가 방사접합체의 생산에 가용하다. 실례는 ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P , ^{212}Pb 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다. 방사접합체가 검출에 이용될 때, 이것은 신 티그래피 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들면, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 또는 ^{112}In , 또는 핵 자기 공명 (NMR) 영상화 (자기 공명 영상법, mri로서 또한 알려져 있음)를 위한 스핀 표지, 예컨대 요오드-123 어게인, 요오드-131, 인듐-111, 플루오르-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철을 포함할 수 있다.

[0317] 항체 및 세포독성 작용제의 접합체는 다양한 이중기능성 단백질 연계 작용제, 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜 디티오) 프로피온산염 (SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실산염 (SMCC), 이미노티올란 (IT), 이미도에스테르의 이중기능성 유도체 (예컨대, 디메틸 아디피미테이트 HCl), 활성 에스테르 (예컨대, 디숙신이미딜 수베르산염), 알데히드 (예컨대, 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물 (예컨대, 비스-(p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예컨대, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트 (예컨대, 톨루엔 2,6-디이소시아네이트) 및 비스-활성 플루오르 화합물 (예컨대, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 이용하여 만들어질 수 있다. 예를 들면, 리신 면역독소는 Vitetta et al., *Science* 238:1098 (1987)에서 설명된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지화된 1-이소티오시아나토벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산 (MX-DTPA)은 항체에 방사성뉴클레오티드의 접합을 위한 예시적인 킬레이트화제이다. WO94/11026을 참조한다. 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "개열가능한 링커"일 수 있다. 예를 들면, 산-불안정 링커, 캡티드분해효소-민감성 링커, 광불안정 링커, 디메틸 링커 또는 이황화물-내포 링커 (Chari et al., *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); U.S. 특허 번호 5,208,020)가 이용될 수 있다.

[0318] 본원에서 면역접합체 또는 ADC는 상업적으로 가용한 (예를 들면, Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A로부터) BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 술포-EMCS, 술포-GMBS, 술포-KMUS, 술포-MBS, 술포-SIAB, 술포-SMCC 및 술포-SMPB, 그리고 SVSB (숙신이미딜-(4-비닐술포)벤조에이트)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 교차연결제 시약으로 제조된 이와 같은 접합체를 명시적으로 예기하지만, 이들에 한정되지 않는다.

E. 진단과 검출을 위한 방법과 조성물

[0320] 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 임의의 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 생물학적 샘플에서 하나 이상의 TGF β 동종형 (예를 들면, TGF β 1, TGF β 2, 또는 TGF β 3)의 존재를 검출하는 데 유용하다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "검출하는"은 정량적 또는 정성적 검출을 포괄한다. 일정한 구체예에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직, 예컨대 폐, 신장, 심장, 췌장, 간 또는 피부로부터 세포 또는 조직을 포함한다.

[0321] 한 구체예에서, 진단 또는 검출의 방법에서 이용을 위한 동종형 선택적 항-TGF β 항체가 제공된다. 추가의 양상에서, 생물학적 샘플에서 하나 이상의 TGF β 동종형 (예를 들면, TGF β 1, TGF β 2, 또는 TGF β 3)의 존재를 검출하는 방법이 제공된다. 일정한 구체예에서, 상기 방법은 하나 이상의 TGF β 동종형 (예를 들면, TGF β 1, TGF β 2 및/또는 TGF β 3)에 동종형 선택적 항-TGF β 항체의 결합을 허용하는 조건하에 생물학적 샘플을 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체와 접촉시키는 단계, 그리고 동종형 선택적 항-TGF β 항체 및 TGF β 동종형(들) 사이에 복합체가 형성되는지의 여부를 검출하는 단계를 포함한다. 이런 방법은 시험관내 또는 생체내 방법일 수 있다. 한 구체예에서, 항-TGF β 항체는 예를 들면, TGF β 동종형이 환자의 선별을 위한 바이오마커인 경우에, 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 이용한 요법에 적절한 개체를 선별하는 데 이용된다.

[0322] 예를 들면, 아래의 실시예 4에서, TGF β 3 발현은 건강한 대조와 비교하여 SSc 환자에서 현저하게 상향조절되고, 그리고 더 나아가, 특발성 폐섬유증 (IPF)을 겪는 환자로부터 벌크 폐 생검 샘플의 qPCR 분석에서, TGF β 3 및 정도가 덜하긴 하지만, TGF β 2는 대조 폐와 비교하여 훨씬 높은 수준으로 발현되는 반면, TGF β 1 발현은 대조와 비교하여 IPF에서 평균적으로 약간 더 낮은 것으로 증명된다. 따라서 일부 구체예에서, 예를 들면, 특정 조직에서 TGF β 동종형의 발현 수준이 상기 조직의 질환을 겪는 환자를 진단하는 데 이용될 수 있다.

[0323] 일부 구체예에서, TGF β 2 및/또는 TGF β 3의 발현 수준은 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체, 예를 들면, 본원에서 설명된 바와 같은 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체를 이용한 치료에 반응할 가능성이 높은 환자를 확인하는 데 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 환자는 만약 이러한 환자가 TGF β 2, TGF β 3, 페리오

스틴 (POSTN) 및 연골 소중합체성 기질 단백질 (COMP)에서 선택되는 바이오마커 중에서 하나 이상 또는 모두의 참조 수준 (예를 들면, 건강한 또는 대조 개체)에 비하여 상승된 기준선 수준 (동종형 선택적 항-TGF β 항체를 이용한 치료에 앞서)을 가지면, 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 이용한 치료에 반응할 가능성이 더 높은 것으로 결정된다. 일부 구체예에서, 이런 환자는 IL-6 저해제 요법이 이전에 투여되었고, 그리고 상기 요법에 대한 불충분한 반응, 최소 반응, 또는 반응 없음을 나타낸다. 일부 이런 구체예에서, IL-6 저해제는 토실리주맙이다.

[0324] 일부 구체예에서, 환자가 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 이용한 치료에 반응할 가능성이 높은지를 결정하기 위해, 바이오마커 (예를 들면, TGF β 2, TGF β 3, COMP 및/또는 POSTN)의 혈청 수준이 정량된다. 일부 구체예에서, 환자는 만약 하나 이상의 바이오마커 (예를 들면, TGF β 2, TGF β 3, COMP 및/또는 POSTN)의 혈청 수준이 참조 수준 (예를 들면, 건강한 개체에서)에 비하여 기준선에서 상승되면, 치료를 위해 선택된다. 추가 구체예에서, 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 이용한 치료에 반응할 가능성이 높은 것으로 확인되는 및/또는 치료를 위해 선택되는 환자는 예를 들면, 치료 효과량으로 동종형 선택적 항-TGF β 항체가 투여된다.

[0325] 일정한 구체예에서, 만약 환자에게 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체 이외에 치료제를 포함하는 치료가 집행되면 환자가 향상될 가능성이 더 낮다는 것을 결정하기 위해, 바이오마커 (예를 들면, TGF β 2, TGF β 3, COMP 및/또는 POSTN)의 혈청 수준이 정량된다.

[0326] 혈청 바이오마커, 예컨대 예를 들면, TGF β 2, TGF β 3, POSTN 및 COMP의 수준을 측정하는 것은 당업자의 능력 범위 안에 있다. TGF β 동종형 서열이 상기에서 제공되었다. COMP와 POSTN의 핵과 아미노산 서열은 당해 분야에서 공지되고, 그리고 참조를 위해, 예시적인 아미노산 서열이 아래에 제공된다:

[0327] 인간 POSTN의 정준 아미노산 서열은 아래와 같다:

[0328] MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNCALQQILGTTKKYFSTCKNWKYSICGQKTTVLVECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVGTLGIVGATTTQRYSDASKLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWDNLSDIRRGLESNNVVELLNALHSHMINKRMLTKDLKNGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCARIIHGNQIATNGVVHIDRVLTQIGTSIQDFIEAEDDLSSFAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFELPRGLERIMGDKVASEALMKYHILNTLQCSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIVTNGVIHLIDQVLPIDSAKQVIELAGKQQTTFDLVAQLGLASALRPDGEYTLAPVNNAFSDDTLSMDQRLKLILQNHILKVKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENSCMEKSGSKQGRNGAIIHIFREIIKPAEKSLEHKLKystQDKRFSTFLSLEAADLKELLTQPGDWTLFVPTNDAFKGMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVNINLKTQGSKIFLKEVNDTLLVNELKS KESDIMITNGVIHVVDKLLYPADTPVNGDQLEILNKLIKYIQIKFVRGSTFKEIPVTVYTTKIITKVVEPKIKVIEGSLQPIIKTEGPTLTKVKIEGEPEFRLIKEGETITEVIHGEPIIKKYTKIIDGVPVEITEKETREERIITGPEIKYTRISTGGETEETLKKLLQEEVTKVTKFIEGGDGHLEFDEEIKRLLQGDTPVRKLQANKKVQGSRRRLREGRSQ (서열 번호: 162).

[0329] 인간 POSTN을 인코딩하는 핵산 서열 및 다른 변이체 아미노산 서열은 당해 분야에서 공지되고, 그리고 Uniprot ID Q15063에 대한 uniprot.org/uniprot/Q15063의 월드와이드웹에서 접근 가능한 Uniprot 데이터베이스에서 발견될 수 있다.

[0330] 인간 COMP의 정준 아미노산 서열은 아래와 같다:

[0331] MVPDTACVLLLTALGASGQGSPLGSDLPQMLRELQETNAALQDVRELLRQQVREITFLKNTVMECDACGMQSVRTGLPSVRPLLHCAPGFCFPGVACIQTESGARGCPCPAGFTGNHSHCTDVNECNAHPCFPRVRCINTSPGFRCEACPPGSGPTHQGVGLAFKANKQVCTDINECETGQHNCVPNSVCINTRGSFQCGCQPGFVGDAQSGCQRRARFCPDGSPSECHHADCVLERDGRSCVCVAGWAGNIGLCGRDITLDGFPDEKLRCPERQCRKNCVTPNSGQEDVDRDGIGDADCPDADGDGVPNEKDNCLVRNPDQRNTDEKWDACDNCRSQKNDQKDTQDGRGDACDDIDGDRIRNQADNCPRVPSDQKDSGDGIGDADCNCPQKSNPDQADVHDHFDVGDACDSDQDQDGHQDSRDNCPTVPNSAQEDSDHDGQDADDDNDGVPDSRDNCRLVPNPGQEDADRQDGVGVCQDDFDA DKVVDKIDVCPENAEVTLTDFRAFQTVVLDPEGDAQIDPNWVNLQGREIVQTMNSDPGLAVGYTAFNGVDFEGTFHVNTVTDDDYAGFIFGYQDSSSFYVVMWKQMEQTYWQANPFRAVAEPGIIQLKAVKSTGPGELRNALWHTGDTESQVRLWKDPRNVGWKDKKSYRWFLQHRPQVGYIRVRFYEGPELVADSNVVDLTTMRGGRLGVFCFSQENIIWANLRYRCNDTIPEDYETHQLRQA (서열 번호: 163).

[0332] 인간 COMP를 인코딩하는 핵산 서열 및 다른 변이체 아미노산 서열은 당해 분야에서 공지되고, 그리고 Uniprot ID P49747에 대한 uniprot.org/uniprot/P49747의 월드와이드웹에서 접근 가능한 Uniprot 데이터베이스에서 발견될 수 있다.

[0333] POSTN과 COMP의 혈청 수준은 당해 분야에서 알려진 임의의 적합한 방법, 예를 들면, ELISA, 마이크로어레이, 또는 PCR에 의해 결정될 수 있다. 다른 구체예에서, POSTN과 COMP의 단백질 수준은 예를 들면, 아래의 실시예 4에 설명된 바와 같이, IMPACT 기반 특이적 면역검정을 이용하여 검출될 수 있다. 예를 들면, 전혈이 당해 분야에서 적합한 방법에 따라서 개체 또는 환자로부터 수집되고, 응고되도록 허용되고, 이후 스핀다운될 수 있다. 혈청

바이오마커 수준은 IMPACT 기반 특이적 면역검정 (Roche Diagnostics, Penzberg, Germany)을 이용하여 결정된다. 간단히 말하면, 샘플이 관심되는 표적 단백질 (예를 들면, 바이오마커, 예컨대 예를 들면, TGF β 2, TGF β 3, COMP 또는 POSTN)에 대해 특이적인 비오틴화된 F(ab')₂ 항체 단편으로 코팅된 IMPACT 칩과 함께 배양될 수 있다. 세척 단계 후, 디곡시제닌으로 표지화된 바이오마커 특이적 검출 항체가 첨가되고 배양된다. 세척한 후, 형광 항디곡시제닌-라텍스 접합체가 첨가되었고, 그리고 특이적으로 결합된 형광 표지가 전하 결합 검출기 카메라로 검출될 수 있다. 방출된 형광은 재조합 단백질 표준 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) 및 전용 소프트웨어 (Roche Diagnostics)로 구성되는 표준 곡선을 이용하여 신호 강도로 변환된다.

[0334] 핵산은 본원에서 설명된 임의의 방법에 따라서, 유전체 DNA로부터 전사된 RNA 또는 RNA로부터 산출된 cDNA일 수 있다. 핵산은 척추동물, 예를 들면, 포유동물로부터 유래될 수 있다. 핵산은 만약 이것이 특정 공급원로부터 직접적으로 획득되거나 또는 만약 이것이 특정 공급원에서 발견되는 핵산의 사본이면, 상기 공급원"으로부터 유래"되는 것으로 일컬어진다.

[0335] 핵산은 핵산의 사본, 예를 들면, 증폭으로부터 발생하는 사본을 포함한다. 증폭은 일정한 사례에서, 예를 들면, 변동을 검출하기 위한 원하는 양의 물질을 획득하는 데 바람직할 수 있다. 이후, 일정한 유전자의 발현을 결정하기 위해, 앰플리콘에 변동 검출 방법, 예컨대 아래에 설명된 것들이 진행될 수 있다.

[0336] 마이크로어레이는 예를 들면, 높은 엄격함 조건하에 cDNA 또는 cRNA 샘플과 혼성화하는 수천 개의 핵산 프로브의 배열된 계열을 전형적으로 이용하는 멀티플렉스 기술이다. 프로브-표적 혼성화는 전형적으로, 표적 내에 핵산 서열의 상대적 존재비를 결정하기 위해 형광단-, 은-, 또는 화학발광-표지화 표적의 검출에 의해 검출되고 정량된다. 전형적인 마이크로어레이에서, 프로브는 화학적 기질에 공유 결합 (예폭시-실란, 아미노-실란, 리신, 폴리알킬아미드 또는 다른 것들을 통한)에 의해 고체 표면에 부착된다. 고체 표면은 예를 들면, 유리, 실리콘 칩, 또는 현미경적 비드이다. 예를 들면, Affymetrix, Inc. 및 Illumina, Inc에 의해 제조된 것들을 비롯한, 다양한 마이크로어레이가 상업적으로 가용하다.

[0337] 다른 구체예에서, 혈청 바이오마커 수준은 cobas e601 (Roche Diagnostics)에서 이용에 의도된, Elecsys (Roche Diagnostics) POSTN 면역검정의 임상 시험 버전을 이용하여 측정될 수 있다.

[0338] 일부 구체예에서, 섬유증 상태를 겪는 개체에서 질환 부담 및/또는 예후를 결정하는 방법이 제공된다. 일부 무제한적 구체예에서, 섬유증 상태는 SSc 또는 IPF이다. 상기 방법은 개체에서 POSTN 및/또는 COMP의 말초혈 혈청 수준을 검출하는 단계를 포함할 수 있다.

[0339] 단백질의 수준을 검출하기 위한 방법은 당해 분야에서 공지된다. 단백질의 발현 수준은 전혈, 혈장 또는 혈청의 샘플에서 검출될 수 있다. 다양한 면역검정 방법을 비롯하여, 이런 생물학적 샘플에서 단백질 발현 수준을 검출하기 위한 다양한 방법이 당해 분야에서 공지된다. 다양한 면역검정 기술이 이전에 설명되었는데, 예를 들면, U.S. 특허 번호 4,016,043, 4,424,279 및 4,018,653을 참조한다. 이들은 비경쟁적 유형의 단일-부위 및 2-부위 또는 "샌드위치" 검정뿐만 아니라 전통적인 경쟁적 결합 검정 둘 모두를 포함한다. 이들 검정은 또한, 표적 바이오마커에 표지화된 항체의 직접적인 결합을 포함한다.

[0340] 샌드위치 검정은 가장 유용하고 통상적으로 이용되는 검정 중에서 한 가지이다. 샌드위치 검정 기술의 다수의 변이가 존재하고, 그리고 이들 모두 본원 발명에 의해 포괄되는 것으로 의도된다. 간단히 말하면, 전형적인 정방향 검정에서, 표지화되지 않는 항체가 고체 기질 상에 고정되고, 그리고 검사되는 샘플이 결합된 분자와 접촉된다. 적합한 항온처리 기간 후, 항체-항원 복합체의 형성을 허용하는 데 충분한 기간 동안, 검출 가능 신호를 생성할 수 있는 리포터 분자로 표지화된, 항원에 대해 특이적인 두 번째 항체가 이후 추가되고 항온처리되며, 항체-항원-표지화 항체의 다른 복합체의 형성을 위한 충분한 시간이 허용된다. 임의의 반응하지 않은 물질은 씻겨 나가고, 그리고 리포터 분자에 의해 발생된 신호의 관찰에 의해 항원의 존재가 결정된다. 결과는 시각 신호의 단순한 관찰에 의해 정성적일 수 있거나, 또는 공지된 양의 바이오마커를 내포하는 대조 샘플과 비교함으로써 정량될 수 있다.

[0341] 다른 구체예에서, TGF β 관련 장애 (예를 들면, 섬유증 또는 암)에서 과생하는 병리의 존재 또는 초기 존재를 결정하기 위해 상승된 수준의 하나 이상의 TGF β 동종형의 존재가 진단적으로 이용될 수 있다. 예를 들면, 항-TGF β 항체를 활용하는 면역검정이 이런 진단 검사를 제공한다. RIA, ELISA 및 면역형광을 비롯한, 다양한 형식의 이런 검정이 가용하고 당업자에게 널리 알려져 있다. 전반적으로, Ruoslahti et al., M. Enz., 82:803-831 (1982)을 참조한다. 대안으로, 동일한 목적으로 핵산 프로브가 TGF β mRNA를 검출하고 정량하는 데 이용될 수 있다. 이런 방법 또한, 당해 분야에서 널리 알려져 있다.

[0342] 일부 구체예에서, 개체는 시간의 추이에서 모니터링되고, 그리고 개체의 질환 부담이 변하는지 및/또는 개체의 예후가 향상되거나 또는 악화되는지를 사정하기 위해, 바이오마커의 시작 혈청 수준이 치료 동안 추후 시점에서 수준과 비교된다. 일부 구체예에서, 개체의 상태 및/또는 예후는 만약 POSTN과 COMP 중에서 하나 또는 둘 모두의 발현 수준이 건강한 대조 또는 참조 표준에 비하여, 또는 TGF β 관련 장애, 예를 들면, IPF 또는 SSc에 대한 치료 섭생의 시작에서 또는 이것을 시작하기에 앞서 개체의 POSTN 또는 COMP 수준에 비하여 증가되면, 향상될 가능성이 더 높다.

[0343] 일부 양상에서, 개체를 높은 TGF β 활성을 갖는 및/또는 TGF β 동종형의 저해제, 예를 들면, 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 본원에서 설명된 바와 같은 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)를 이용한 치료로부터 유익성을 얻을 가능성이 높은 개체로서 식별하는 방법이 제공된다. 일부 양상에서 개체는 SSc를 겪는다. 일부 양상에서, 개체는 IPF를 겪는다. 일부 양상에서, 상기 방법은 하기 유전자: PRSS23, PXDN, COL8A1, COL6A3, SERPINE2, TNC, COMP, THBS1, COL11A1, COL1A1, COL5A2, COL1A2, COL4A1, COL4A2, SFRP4, ALPK2, COL5A1, TAGLN의 18개-유전자 시그너처 세트 내에 유전자 중에서 하나 이상의 발현 수준을 검출하는 단계를 포함한다. 18개-유전자 시그너처 세트의 유전자는 아래의 표 2에서 설명된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 만약 18개-유전자 시그너처 세트 내에 유전자 중에서 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상, 17개 이상, 또는 18개 모두의 수준이 건강한 대조 세트 (예를 들면, 참조값)에서 유전자의 수준에 비하여 상승되면, 개체를 높은 TGF β 활성을 갖는 및/또는 TGF β 동종형의 저해제를 이용한 치료로부터 유익성을 얻을 가능성이 높은 개체로서 식별하는 단계를 포함한다. 한 양상에서, 상기 방법은 만약 18개-유전자 시그너처 세트 내에 18개 유전자 각각 및 모두의 수준이 건강한 대조 세트에서 개별 유전자의 수준에 비하여 상승되면, 개체를 높은 TGF β 활성을 갖는 및/또는 TGF β 동종형의 저해제를 이용한 치료로부터 유익성을 얻을 가능성이 높은 개체로서 식별하는 단계를 포함한다.

[0344] **표 2: 18개-유전자 시그너처 세트**

표 2

[0345]

	유전자 명칭	GenBank® 수탁 번호 (뉴클레오타이드)	서열 번호:
1	PRSS23	NM_007173.6	164
2	PXDN	NM_012293.3	165
3	COL8A1	NM_001850.5	166
4	COL6A3	NM_004369.4	167
5	SERPINE2	NM_006216.3	168
6	TNC	NM_002160.4	169
7	COMP	NM_000095.3	170
8	THBS1	NM_003246.4	171
9	COL11A1	NM_001854.4	172
10	COL1A1	NM_000088.4	173
11	COL5A2	NM_000393.5	174
12	COL1A2	NM_000089.4	175
13	COL4A1	NM_001845.6	176
14	COL4A2	NM_001846.4	177
15	SFRP4	NM_003014.4	178
16	ALPK2	NM_052947.4	179
17	COL5A1	NM_000093.5	180
18	TAGLN	NM_001001522.2	181

[0346] 특정한 구체예에서, 개체는 만약 SERPINE1, COL1A1, COL1A2 및 COL3A1에서 선택되는 유전자 중에서 하나 이상의 수준이 건강한 대조 세트 (예를 들면, 참조값)에서 개별 유전자의 수준에 비하여 상승되면, 높은 TGF β 활성을 갖는 및/또는 TGF β 동종형의 저해제를 이용한 치료로부터 유익성을 얻을 가능성이 높은 개체로서 식별된다. 이러한 유전자 세트의 유전자는 아래의 표 3에서 더 상세하게 설명된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 만약 유전자 SERPINE1, COL1A1, COL1A2 및 COL3A1 중에서 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 모두의 수준이 건강한 대조 세트 (예를 들면, 참조값)에서 개별 유전자의 수준에 비하여 상승되면, 개체를 높은 TGF β 활성을 갖는 및/또는 TGF β 동종형의 저해제를 이용한 치료로부터 유익성을 얻을 가능성이 높은 개체로서 식별하는 단계를 포

함한다.

표 3: TGFβ 유전자 시그너처

표 3

	유전자 명칭	GenBank® 수탁 번호 (뉴클레오타이드)	서열 번호:
1	SERPINE1	NM_000602.5	182
2	COL1A1	NM_000088.4	173
3	COL1A2	NM_000089.4	175
4	COL3A1	NM_000090.4	183

상기 방법의 일부 구체예에서, 유전자 발현 수준은 만약 유전자의 대조 또는 참조 수준에 비하여 발현에서 이의 증가가 통계학적으로 유의하면, 상승된 것으로 고려된다. 통계학적 유의성을 결정하기 위한 방법은 당해 분야에서 널리 알려져 있다. 무제한적 실례로서, 통계학적 유의성은 예를 들면, 비대응 양측 스튜던트 t 검정을 이용하여 결정될 수 있다. 다른 구체예에서, 유전자 발현 수준은 만약 유전자의 대조 또는 참조 수준에 비하여 발현에서 이의 증가가 적어도 2배, 적어도 3배, 또는 적어도 4배이면, 상승된 것으로 고려된다.

다른 양상에서, TGFβ 저해제, 예컨대 예를 들면, 본원에서 설명된 바와 같은 항-TGFβ2 항체 및/또는 항-TGFβ3 항체를 이용한 개체의 치료에 대한 반응을 모니터링하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 PRSS23, PXDN, COL8A1, COL6A3, SERPINE2, TNC, COMP, THBS1, COL11A1, COL1A1, COL5A2, COL1A2, COL4A1, COL4A2, SFRP4, ALPK2, COL5A1, TAGLN에서 선택되는 TGFβ-유도성 유전자 중에서 하나 이상 및/또는 SERPINE1, COL1A1, COL1A2 및 COL3A1에서 선택되는 유전자 중에서 하나 이상의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 만약 PRSS23, PXDN, COL8A1, COL6A3, SERPINE2, TNC, COMP, THBS1, COL11A1, COL1A1, COL5A2, COL1A2, COL4A1, COL4A2, SFRP4, ALPK2, COL5A1, TAGLN에서 선택되는 유전자 중에서 하나 이상 및/또는 SERPINE1, COL1A1, COL1A2 및 COL3A1에서 선택되는 유전자 중에서 하나 이상의 발현 수준이 앞선 시점에서, 예를 들면, TGFβ 저해제를 이용한 치료에 앞서 또는 치료의 시작 시점에서 개별 수준에 비하여 감소되지 않으면, TGFβ 저해제를 이용한 치료를 중단하는 단계를 더욱 포함한다.

다른 구체예에서, TGFβ 저해제, 예컨대 예를 들면, 본원에서 설명된 바와 같은 항-TGFβ2 항체 및/또는 항-TGFβ3 항체를 이용한 치료를 위한 개체를 선택하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 개체에서 혈청 POSTN과 COMP 중에서 하나 또는 둘 모두의 수준을 검출하는 단계 및 만약 혈청 POSTN과 COMP 중에서 하나 또는 둘 모두의 수준이 건강한 대조 수준과 비교하여 상승되면 개체에게 TGFβ 저해제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, TGFβ 저해제는 항-TGFβ3 항체, 예를 들면, 항체 2A10, 또는 예를 들면, 도 12-16 또는 아래의 실시예 1에서 표 5-7에 도시된 바와 같은 이의 인간화 변이체이다.

일부 구체예에서, 개체를 높은 TGFβ 활성을 갖는 및/또는 TGFβ 동종형의 저해제를 이용한 치료로부터 유익성을 얻을 가능성이 높은 개체로서 식별하는 방법, 및/또는 TGFβ 저해제를 이용한 치료를 위한 개체를 선택하기 위한 방법은 요법을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 요법은 예를 들면, 본원에서 설명된 바와 같은 TGFβ 관련 장애를 치료하기 위한 것이다. 일부 구체예에서, 요법은 예를 들면, 본원에서 설명된 바와 같은 섬유증 상태를 치료하기 위한 것이다. 일부 구체예에서, 요법은 본원에서 설명된 바와 같은 항-TGFβ2, 항-TGFβ2/3, 또는 항-TGFβ3 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 구체예에서, 요법은 본원에서 설명된 바와 같은 항-TGFβ3 항체, 예를 들면, 단리된 항-TGFβ3 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 상기 항체가 TGFβ3을 선택적으로 중화하고, 그리고 여기서 상기 항체가 하기 특질 중에서 한 가지 이상을 포함한다: (a) 항-TGFβ3 항체는 TGFβ3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 결합하고; (b) 항-TGFβ3 항체의 결합은 TGFβ3에 결합하는 TGFBR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFBR1에서는 그렇지 않고; (c) TGFβ3에 항-TGFβ3 항체의 결합은 TGFBR2 결합을 차단하고 TGFBR1/TGFBR2 신호전달 수용체가 TGFβ3에 결합하는 것을 저해하며; (d) 항-TGFβ3 항체는 인간 TGFβ3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 결합하고; (e) 항-TGFβ3 항체는 인간 TGFβ3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 결합하고, 그리고 TGFβ3의 잔기 R394는 중쇄 CDR2에서 항-TGFβ3 항체와 이온성 염 가교를 만들고; (f) TGFβ1에 비하여 TGFβ3에 대한 항-TGFβ3 항체의 동종형 선택성은 항-TGFβ3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGFβ3의 아미노산 잔기 T387, L389 및 T395 (인간 TGFβ3 넘버링)와의 직접 접촉에 의해 달성되고; (g) TGFβ2에 비하여 TGFβ3에 대한 항-TGFβ3 항체의 동종형 선택성은 항-TGFβ3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGFβ3의 아미노산 잔기 R325, R394 및 V398 (인간 TGFβ3

넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고; (h) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (i) 항-TGF β 3 항체는 설치류 또는 시노물구스 원숭이에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (j) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; (k) 항-TGF β 3 항체는 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; (l) 항-TGF β 3 항체는 항-TGF β 1 항체 CAT-192에 비하여 감소된 독성을 갖고; (m) 항-TGF β 3 항체는 동종형 선택적 항-TGF β 2 항체 및/또는 항-TGF β 2/3 항체에 비하여 감소된 독성을 갖고; (n) 항-TGF β 3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고; (o) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; 그리고 (p) 항원 결합 도메인이 TGF β 3 아미노산 잔기의 15-8, 8, 8-5, 7-5, 6-5, 또는 5 옹스트롬 내에 있는, (o)의 경우에서와 같은 항-TGF β 3 항체.

[0353] 상기 구체예의 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 VH/VL 쌍을 포함하고, 상기 VH/VL 쌍은 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8) 및 서열 번호: 50/36 (v2.9)에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 52/36의 아미노산 서열 (각각), 또는 서열 번호: 51/36 또는 서열 번호: 55/54의 아미노산 서열 (각각), 또는 서열 번호: 53/36 또는 서열 번호: 57/56의 아미노산 서열 (각각)을 포함하는 VH/VL 쌍을 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 57/56의 아미노산 서열 (각각)을 포함하는 VH/VL 쌍을 포함한다.

[0354] 상기 구체예의 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 29/28 (취 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9)에서 선택되는 아미노산 서열 (각각), 또는 서열 번호: 74/58의 아미노산 서열 (각각), 또는 서열 번호: 73/58 또는 서열 번호: 77/76의 아미노산 서열 (각각), 또는 서열 번호: 75/58 또는 서열 번호: 79/78의 아미노산 서열 (각각)을 포함한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 79/78의 아미노산 서열 (각각)을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함한다.

[0355] 상기 구체예의 일부 양상에서, 요법은 본원에서 설명된 바와 같은 항-TGF β 2/3 항체, 예를 들면, 단리된 항-TGF β 2/3 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 상기 항체가 TGF β 2 및 TGF β 3을 선택적으로 중화하고, 그리고 여기서 상기 항체가 하기 특질 중에서 한 가지 이상을 포함한다: (a) 선택적 중화에 대하여, 인간 TGF β 1에 비하여 TGF β 2 및 TGF β 3에 대한 항-TGF β 2/3 항체의 선택성은 상기 항체의 항원 결합 도메인의 TGF β 2 또는 TGF β 3의 아미노산 잔기 E373 (인간 TGF β 2 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고; (b) 항-TGF β 2/3 항체는 알로스테릭 기전을 통해 TGF β 2 및/또는 TGF β 3을 중화하고; (c) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 동종이합체에서 입체형태적 변화를 유도하고; (d) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 동종이합체에서 입체형태적 변화를 유도하고, 여기서 상기 입체형태적 변화는 2개의 단량체가 몇 도씩 함께 편칭되는 것을 포함하고; (e) 항-TGF β 2/3 항체는 이가 항체 또는 일가 항체이고; (f) 항-TGF β 2/3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고; (g) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 동종이합체에 결합하고, 상기 TGF β 2 동종이합체는 첫 번째와 두 번째 TGF β 2 단량체를 갖고, 그리고 여기서 상기 항-TGF β 2/3 항체는 (i) 첫 번째 TGF β 2 단량체의 아미노산 잔기 V313, Q314, D315, R320, L322, Y323, R328, D329, F345 및 A347, 그리고 (ii) 두 번째 TGF β 2 단량체의 아미노산 잔기 N368, T369, I370, N371, P372, E373, A374, S375, A376 및 S377 (인간 TGF β 2 넘버링)에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; (h) 항

원 결합 도메인이 TGF β 2 및/또는 TGF β 3 아미노산 잔기의 5 옹스트롬 내에 있는, (g)의 경우에서와 같은 항-TGF β 2/3 항체; (i) 여기서 항-TGF β 2/3 항체는 (g)의 경우에서와 같은 TGF β 3 상에서 동일한 에피토프에 결합하고; 그리고 (j) 항-TGF β 2/3 항체는 단일 팔 형태에서 TGF β 2 및/또는 TGF β 3을 중화하지 않는다.

[0356] 상기 구체예의 일부 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체는 VH/VL 쌍을 포함하고, 상기 VH/VL 쌍은 서열 번호: 27/26 (토끼 4A11), 서열 번호: 81/80 (v1), 서열 번호: 81/82 (v2), 서열 번호: 83/80 (v3), 서열 번호: 83/82 (v4), 서열 번호: 81/84 (v5), 서열 번호: 81/85 (v6), 서열 번호: 83/84 (v7), 서열 번호: 86/84 (v7.1), 서열 번호: 87/84 (v7.2), 서열 번호: 88/84 (v7.3), 서열 번호: 83/89 (v7.4), 서열 번호: 83/90 (v7.5), 서열 번호: 83/91 (v7.6), 서열 번호: 83/92 (v7.7), 서열 번호: 93/84 (v7.8), 서열 번호: 94/84 (v7.9), 서열 번호: 95/84 (v7.10), 서열 번호: 96/84 (v7.11), 서열 번호: 97/84 (v7.12), 서열 번호: 98/84 (v7.13), 서열 번호: 99/84 (v7.14), 서열 번호: 100/84 (v7.15), 서열 번호: 102/101 (v7.16), 서열 번호: 103/101 (v7.17), 서열 번호: 104/101 (v7.18), 서열 번호: 105/101 (v7.19) 및 서열 번호: 83/85 (v8)에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.

[0357] 상기 구체예의 일부 양상에서, 항-TGF β 2/3 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 32/33 (토끼 4A11), 서열 번호: 107/106 (v1), 서열 번호: 107/108 (v2), 서열 번호: 109/106 (v3), 서열 번호: 109/108 (v4), 서열 번호: 107/110 (v5), 서열 번호: 107/111 (v6), 서열 번호: 109/110 (v7), 서열 번호: 112/110 (v7.1), 서열 번호: 113/110 (v7.2), 서열 번호: 114/110 (v7.3), 서열 번호: 114/115 (v7.4), 서열 번호: 114/116 (v7.5), 서열 번호: 114/117 (v7.6), 서열 번호: 114/118 (v7.7), 서열 번호: 119/110 (v7.8), 서열 번호: 120/110 (v7.9), 서열 번호: 121/110 (v7.10), 서열 번호: 122/110 (v7.11), 서열 번호: 123/110 (v7.12), 서열 번호: 124/110 (v7.13), 서열 번호: 125/110 (v7.14), 서열 번호: 126/110 (v7.15), 서열 번호: 127/186 (v7.16), 서열 번호: 128/186 (v7.17), 서열 번호: 129/186 (v7.18), 서열 번호: 130/186 (v7.19) 및 서열 번호: 114/111 (v8)에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.

[0358] 상기 구체예의 일부 양상에서, 요법은 본원에서 설명된 바와 같은 항-TGF β 2 항체, 예를 들면, 단리된 항-TGF β 2 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 상기 항체가 (a) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함한다. 일부 양상에서, 상기 항체는 TGF β 2를 선택적으로 중화한다. 일부 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 갖는다: (a) TGF β 2를 선택적으로 중화하고; (b) 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (c) 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (d) 설치류에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고; (e) 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서티프에 비하여 감소된 독성을 갖고; 및/또는 (f) 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서티프에 비하여 감소된 독성을 갖는다.

[0359] 상기 구체예의 일부 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 VH/VL 쌍을 포함하고, 상기 VH/VL 쌍은 서열 번호: 25/24 (토끼 6F12), 서열 번호: 132/131 (v1), 서열 번호: 132/133 (v1.1), 서열 번호: 132/134 (v1.2), 서열 번호: 132/135 (v1.3), 서열 번호: 132/136 (v1.4), 서열 번호: 132/137 (v1.5), 서열 번호: 138/131 (v1.6), 서열 번호: 139/131 (v1.7), 서열 번호: 140/131 (v1.8), 서열 번호: 141/131 (v1.9), 서열 번호: 142/131 (v2), 서열 번호: 132/143 (v3) 및 서열 번호: 142/144 (v4)에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.

[0360] 상기 구체예의 일부 양상에서, 항-TGF β 2 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 31/30 (토끼 6F12), 서열 번호: 146/145 (v1), 서열 번호: 146/147 (v1.1), 서열 번호: 146/148 (v1.2), 서열 번호: 146/149 (v1.3), 서열 번호: 146/150 (v1.4), 서열 번호: 146/151 (v1.5), 서열 번호: 152/145 (v1.6), 서열 번호: 153/145 (v1.7), 서열 번호: 154/145 (v1.8), 서열 번호: 155/145 (v1.9), 서열 번호: 156/145 (v2), 서열 번호: 146/157 (v3) 및 서열 번호: 156/158 (v4)에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함한다.

[0361] 본원 발명에 따라서, 예를 들면, 진술된 바와 같이 진단되고 및/또는 치료될 수 있는 예시적인 질환과 장애는 TGF β 관련 장애, 예를 들면, 세포외 기질의 축적에 의해 특징화되는 질환, 하나 이상의 TGF β 동종형을 포함하는, 국부 위치에서 활성화된 순환성 TGF β 또는 TGF β 에 의해 유발된 질환, 내인성 TGF β 생산으로 인한 면역계의 억제에 의해 유발된 질환, 중증 손상, 화상 및 질병 예컨대 바이러스 또는 세균 감염으로부터 발생하는 급성 면역결핍, TGF β 생산 또는 과다생산에 기인한 다장기 전신 질병, 그리고 TGF β -생산 종양을 포함한다. 일부 구

체에서, 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 이용하여 진단될 수 있는 장애는 예를 들면, 본원에서 설명된 바와 같은 섬유성 질환을 포함한다. 일부 구체예에서, 섬유성 질환은 폐, 간, 심장, 신장, 체장, 눈 및/또는 피부의 섬유증 장애이다. 일부 구체예에서, 섬유증은 아래의 섹션 G에서 설명된 바와 같은 섬유증 상태 또는 장애이다.

[0362] 일부 구체예에서, 본원 발명의 항체를 이용하여 진단될 수 있는 TGF β 관련 장애는 항체 4A11, 6F12 및 2A10, 또는 예를 들면, 본원에서, 예를 들면, 도 12-16 및 18-24에서 설명된 바와 같은 이들의 인간화 변이체 중에서 하나 이상을 이용하여 진단된다.

[0363] 일정한 구체예에서, 표지화된 동종형 선택적 항-TGF β 항체 예를 들면, 전술된 항체가 제공된다. 표지는 직접적으로 검출되는 표지 또는 모이어티 (예컨대 형광, 색소생산, 전자 밀도, 화학발광 및 방사성 표지)뿐만 아니라 예를 들면, 효소 반응 또는 분자 상호작용을 통해 간접적으로 검출되는 모이어티, 예컨대 효소 또는 리간드를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 예시적인 표지는 염료 전구체를 산화시키는 과산화수소를 이용하는 효소, 예컨대 HRP, 락토펙시다아제 또는 마이크로펙시다아제, 비오틴/아비딘, 스핀 표지, 박테리오파지 표지, 안정된 유리 라디칼 등과 연계된 방사성 동위원소 ^{32}P , ^{14}C , ^{125}I , ^3H 및 ^{131}I , 형광단, 예컨대 희토류 킬레이트 또는 플루오레세인 및 이의 유도체, 로다민 및 이의 유도체, 단질, 움벨리페론, 루시페라아제, 예를 들면, 개뿔벌레 루시페라아제 및 세균 루시페라아제 (U.S. 특허 번호 4,737,456), 루시페린, 2,3-디히드로프타라진디온, 양고추냉이 과산화효소 (HRP), 알칼리 인산분해효소, β -갈락토시다아제, 글루코아밀라아제, 라이소자임, 사카라이드 옥시다아제, 예를 들면, 글루코오스 옥시다아제, 갈락토오스 옥시다아제 및 글루코오스-6-인산염 탈수소효소, 헤테로환상 옥시다아제, 예컨대 요산분해효소 및 크산틴 옥시다아제를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0364] F. 제약학적 제제

[0365] 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체의 제약학적 제제는 동결 건조된 제제 또는 수성 용액의 형태에서, 원하는 정도의 순도를 갖는 이런 항체를 한 가지 이상의 임의적인 제약학적으로 허용되는 운반체와 혼합함으로써 제조된다 (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)). 제약학적으로 허용되는 운반체는 일반적으로, 이용된 용량과 농도에서 수용자에게 비독성이고, 그리고 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: 완충액, 예컨대 인산염, 구연산염, 그리고 다른 유기 산; 아스코르빈산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 염화암모늄; 염화헥사메토늄; 염화벤잘코늄; 염화벤제토늄; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린을 비롯한 당류, 이당류 및 다른 탄수화물; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로오스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대 이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들면, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG). 본원에서 예시적인 제약학적으로 허용되는 운반체는 틸새 약물 분산 작용제, 예컨대 가용성 중성 활성 히알루론산분해효소 당단백질 (sHASEGP), 예를 들면, 인간 가용성 PH-20 히알루론산분해효소 당단백질, 예컨대 rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)을 더욱 포함한다. rHuPH20을 포함하는 일정한 예시적인 sHASEGP 및 이용 방법은 US 특허 공개 번호 2005/0260186 및 2006/0104968에서 설명된다. 한 양상에서, sHASEGP는 한 가지 이상의 추가 글리코사미노글리카나아제, 예컨대 콘드로이티나아제와 조합된다.

[0366] 예시적인 동결 건조된 항체 제제는 US 특허 번호 6,267,958에서 설명된다. 수성 항체 제제는 US 특허 번호 6,171,586 및 W02006/044908에서 설명된 것들을 포함하는데, 후자 제제는 히스티딘-아세트산염 완충액을 포함한다.

[0367] 본원에서 제제는 또한, 치료되는 특정 징후에 대해 필요에 따라 한 가지 초과 활성 화합물, 바람직하게는 서로에 부정적으로 영향을 주지 않는 상보적 활성을 갖는 것들을 내포할 수 있다. 예를 들면, 피르페니돈, 닌테다닙, 미코페네레이트 모페틸, IL-6 저해제 (예를 들면, 토실리주맙, 참조: 예를 들면, U.S. 특허 번호 9,539,263, 사릴루맙), 항-CTFG 항체 (예를 들면, FG-3019), 오토택신 저해제, JAK 저해제, IL-11 저해제, 그리고 혈청 아밀로이드 P (PTX2)에서 선택되는 치료제를 더욱 제공하는 것이 바람직할 수 있다. (참조: Raghu et al. European Respiratory Journal 2012 40: 2819) (FG-309, Ninou et al. (2018) Front Med (Lausanne); 5: 180 (오토택신 저해제).) 이런 활성 성분은 적절하게는, 의도된 목적에 효과적인 양에서 조합으로 존재한다.

- [0368] 활성 성분은 예를 들면, 액적형성 기술에 의해 또는 계면 중합화에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들면 각각, 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들면, 리포솜, 알부민 마이크로캡슐, 마이크로유체, 나노입자 및 나노캡슐)에서 또는 마크로유체에서 히드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에 포획될 수 있다. 이런 기술은 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)에서 개시된다.
- [0369] 지속된 방출 제조물이 제조될 수 있다. 지속된 방출 제조물의 적합한 실례는 항체를 내포하는 고체 소수성 중합체의 반투성 매트릭스를 포함하는데, 이들 매트릭스는 성형된 물품, 예를 들면, 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다.
- [0370] 생체내 투여에 이용되는 제제는 일반적으로 무균이다. 무균은 예를 들면, 무균 여과 막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성될 수 있다.
- [0371] **G. 치료 방법 및 조성물**
- [0372] 본원에서 설명된 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 치료 방법에서 유용한 것으로 현재 밝혀졌다. TGF β 는 오랫동안 병리학적 섬유증의 핵심 매개체로서 시사되었지만, 이의 다양한 항상성 기능은 허용되는 치료 지수를 갖는 치료적 TGF β 저해제를 개발하는 데 과제를 안겼다. 3가지 TGF β 동종형이 표적 세포 상에서 유사한 신호전달 활성을 매개할 수 있긴 하지만, 이들의 다른 LAP 도메인 및 발현 패턴은 생쥐 및 인간에서 유전적 기능 상실 증거에 의해 뒷받침되는, 각 동종형에 대한 고유한 역할을 시사한다. 임의의 한 가지 특정 이론 또는 작용 기전에 의해 한정되는 것으로 의도하지 않지만, 잠재성 TGF β 2 및 TGF β 3에 대한 억지 및 이들의 활성화 기전이 TGF β 1의 것들과 상이하고 (참조: 예를 들면, 실시예 14); TGF β 1과 달리, TGF β 2 및 TGF β 3이 인간 섬유증 조직에서 및 폐와 간의 생쥐 모형에서 상승된 수준으로 발현되고; 그리고 강력한 알로스테릭 항체로 TGF β 2 및 TGF β 3의 동종형 선택적 치료적 저해가 생체내에서 실험적 섬유증을 개선할 수 있는 것으로 본원에서 밝혀진다. 이들 조사 결과는 만성 섬유증 장애를 겪는 환자에 대한 치료 전략으로서 동종형 선택적 TGF β 2 및/또는 TGF β 3 저해를 뒷받침한다. 예를 들면, 아래의 실시예 4에서, TGF β 2 및/또는 TGF β 3 발현 수준이 인간 섬유증 조직에서 상승되고 TGF β 3 발현이 두 가지 상이한 섬유증 장애인 IPF 및 SSc에서 TGF β R 신호전달과 고도로 상관되는 것으로 증명되고, 그리고 블레오마이신 유발 폐 섬유증의 생쥐 모형을 설명하는 실시예 5에서, 6F12로 TGF β 2의 중화, 2A10으로 TGF β 3의 중화, 그리고 이중특이적 (항-TGF β 2/3) 4A11 항체를 이용한 단일요법 또는 6F12 + 2A10 항체의 병용으로 TGF β 2 및 TGF β 3 둘 모두의 중화가 신규 콜라겐 합성을 감소시켰다. 게다가, FaSScinatate 시험에서 기준선에서 채취된 피부 생검 (피부의 SSc, Khanna et al. (2016) *The Lancet*; vol. 387:10038, p. 2630-2640을 참조한다)에서, TGF β 3 발현뿐만 아니라 TGF β 시그너처 내에 유전자의 특정한 세트의 발현이 건강한 대조와 비교하여 SSc 환자에서 현저하게 상향조절되고, 그리고 TGF β 3 발현이 TGF β 시그너처와 강하게 및 양성으로 상관한다는 것이 현재 증명되었는데, 이것은 본원에서 설명된 바와 같은 항-TGF β 3 항체를 이용하여 SSc를 치료하기 위한 TGF β 3의 저해를 뒷받침한다. 게다가, 실시예 16에서 데이터는 TGF β 2 및 TGF β 3에 대한 중화 항체를 이용한 치료가 생체내에서 폐 섬유증을 감소시킬 수 있다는 것을 증명하고, 그리고 실시예 17에서 데이터는 TGF β 2 및 TGF β 3 저해가 생체내에서 간 섬유증을 감소시킬 수 있다는 것을 증명한다. 따라서, 이들 데이터는 TGF β 관련 장애, 예컨대 그러나 제한 없이 섬유증 상태의 치료를 위한 TGF β 2 및/또는 TGF β 3의 저해를 뒷받침한다.
- [0373] 따라서, 일정한 양상에서, 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 TGF β 관련 장애의 치료에 유용하다. TGF β 관련 장애의 무제한적 특정한 실례는 뉴런, 신경교, 성상세포, 시상하부 및 다른 선, 대식세포, 상피, 간질 및 포배강 장애, 섬유증, 흉터형성, 조직 손상 예컨대 방사선에 의해 유발된 조직 손상, 그리고 상처 치유 동안 유착, 섬유증 피부 질환 예컨대 경피증, CNS 병리 흉터 조직, 진피 흉터형성, 콜로이드 흉터형성, 그리고 신경 흉터형성, 복강, 폐, 간 및 신장의 섬유성 질환 예컨대 만성 간 섬유증, 급성 간 손상, 간질성 폐 및 신장 섬유증, 그리고 간경화증, 낭포성 섬유증, 혈관 장애, 예를 들면, 심장 섬유증, 동맥 손상 예컨대 죽상경화증 및 동맥경화증, 양성과 악성 종양, TGF β 에 의해 저해되지 않는 일정한 백혈병, 그리고 전립선, 섬유증, 난소, 악성 흑색종, 유방, 폐, 결장, 직장, 결장직장 또는 자궁경부 암 및 전이성 암뿐만 아니라 소화계의 신경내분비 종양 및 교모세포종을 비롯한, 악성종양 (예를 들면, 육종, 암종 및 흑색종), 혈관병증, 혈관병, 신장병증, 전신 경화증, 감염 예컨대 대식세포 병원체 감염 및 바이러스 감염 예컨대 C형 간염 및 HIV, 면역학적, 혈관형성 및 염증성 장애와 결합 예컨대 류마티스관절염, 안구 장애, 특히 증식성 망막병증, 망막 박리 및 녹내장 후 배액 수술 예컨대 인간 눈의 신경 망막, 망막 색소 상피-맥락막과 유리질 및 백내장을 비롯한, 안구 섬유증을 수반하는 것들, 골다공증, 성인 호흡 곤란 증후군, 심근 경색후, 혈관형성술후 재협착, 사구체신염, 당뇨병 관련 질환 예컨대 과혈당증, 당뇨병, 당뇨병성 신장 질환, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 신경병증 또는 망막병증, 그리고

대식세포-결합 질환을 포함한다.

[0374] 바람직하게는, TGF β 관련 장애는 섬유증, 동맥 손상, 감염, 류마티스성 관절염, 당뇨병 또는 당뇨병 상태, 또는 악성종양, 예컨대 TGF β 를 발현하는 암이고, 더 바람직하게는 여기서 암은 TGF β 의 과도한 활성화에 의해 특징화된다. 이런 암은 TGF β 를 과다발현할 수 있거나, 또는 대안으로 TGF β 의 과다발현에 의해 특징화되지 않을 수 있다.

[0375] 추가의 양상에서, 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 섬유성 질환, 예를 들면, 폐, 간, 신장, 피부, 심장, 췌장, 위장관 장기 및 비뇨생식기 장기; 혈관 조직; 그리고 안구 조직 예컨대 각막 조직, 망막 조직 및 누선 조직의 섬유성 질환의 치료에 유용하다. 일부 구체예에서, 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 일탈적 TGF β 조절 및 기능과 연관된 질환과 장애, 예를 들면 그리고 제한 없이, 폐섬유증, 사구체신염 및 당뇨병성 신장 질환, 울혈성 심부전, 간경화증, 마르팡 증후군 비후 흉터 및 SSc의 치료에 유용하다. 일정한 구체예에서, 섬유증 상태는 자가면역 질환에 관련된다. 다른 구체예에서, 섬유증 상태는 방사선, 알칼리 화상, 신체적 화상, 수술, 신체적 외상, 또는 이들의 조합을 비롯한, 손상에 뒤따른다. 참조: Niessen et al., "On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review," *Plast. Surg.* 104:1435-1458 (1999); Friedlander M., "Fibrosis and diseases of the eye," *J. Clin. Invest.* 117:576-586 (2007); Noble et al., "Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators," *J. Clin. Invest.* 122:2756-2762 (2012); Bahn R. S., "Graves' ophthalmopathy," *N. Engl. J. Med.* 362:726-738 (2010); Hinz B., "Formation and function of the myofibroblast during tissue repair," *J. Invest. Dermatol.* 127:526-537 (2007); Gauglitz et al., "Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies," *Mol. Med.* 17:113-125 (2011); Lehmann et al., "Immune mechanisms in thyroid eye disease," *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 18:959-965 (2008); Phan S. H., "The myofibroblast in pulmonary fibrosis," *Chest* 122:286S-289S (2002); Kuriyan et al., "The eye and thyroid disease," *Curr. Opin. Ophthalmol.* 19:499-506 (2008).

[0376] 본원에서 설명된 동종형 선택적 항-TGF β 항체로 치료될 수 있는 예시적인 섬유증 상태는 아래에 더 상세하게 설명된다.

[0377] 1. 폐의 섬유증

[0378] 폐의 예시적인 섬유증 상태 (다시 말하면, 폐섬유증)는 특발성 폐섬유증 (IPF); 특발성 폐 상엽 섬유증 (아미타니병); 가족성 폐섬유증; 전신 염증성 질환 예컨대, 류마티스성 관절염, 경피증, 루푸스, 잠재성 섬유성 폐포염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 또는 만성 천식에 이차적인 폐섬유증; 낭포성 섬유증; 비특이적 간질성 폐렴 (NSIP); 잠재성 기질화 폐렴 (COP); 진행성 거대 섬유증, 탄광부 진폐증의 합병증; 경피증/전신 경화증 (SSc, 제한된 피부 (lcSSc)와 광범위 피부 (dcSSc) 형태 및 SSc 연관 간질성 폐 질환 (SSc-ILD) 포함); 폐쇄세기관지 기질화 폐렴; 결합 조직병 연관 ILD (CT-ILD), 진행성 섬유화 ILD, 과민성 폐렴, 폐 고혈압; 폐결핵; 규폐증; 석면증; 급성 폐 손상; 그리고 급성 호흡곤란 (ARD; 세균성 폐렴 유발, 외상 유발, 그리고 바이러스성 폐렴 유발, 인공호흡기 유발, 비-폐 폐혈증 유발 포함)을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0379] 2. 간의 섬유증

[0380] 간의 예시적인 섬유증 상태 (다시 말하면, 간 섬유증)는 모든 병인에 기인한 간경화증; 선천성 간 섬유증; 비만; 지방간; 알코올 유발 간 섬유증; 비알코올성 지방간염 (NASH); 담관 손상; 원발성 담즙성 간경변 (PBC), 원발성 경화 담관염 (PSC); 감염 또는 바이러스 유발 간 섬유증 (예를 들면, 만성 B형 및 C형 간염 바이러스 감염); 낭포성 섬유증; 자가면역 간염; 괴사성 간염; 원발성 경화 담관염; 혈색소증; 담도계의 장애; 감염에 기인한 간 기능장애를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0381] 3. 심장의 섬유증

[0382] 심장 및/또는 심막의 예시적인 섬유증 상태 (다시 말하면, 심장 또는 심막 섬유증, 또는 연관된 혈관구조의 섬유증)는 심내막심근 섬유증; 심장 동종이식 혈관병증 (CAV); 심근 경색; 심방 섬유증; 울혈성 심부전; 동맥경화증; 죽상경화증; 혈관 협착증; 심근염; 울혈성 심근병증; 관상 동맥 경색; 정맥류; 관상 동맥 협착증 및 다른 허혈성 상태; 그리고 특발성 후복막강 섬유증을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0383] 4. 신장의 섬유증

[0384] 신장의 예시적인 섬유증 상태 (다시 말하면, 신장 섬유증)는 사구체신염 (막성증식성, 광범위 증식성, 급속 진행성 또는 경화성, 감염후 및 만성 형태 포함); 당뇨병성 사구체경화증; 국소 분절 사구체경화증; IgA

신장병증; 당뇨병성 신장병증; 허혈성 신장병증, 세뇨관간질성 신장 섬유증, HIV 연관 신장병증; 막 신장병증; 전신 염증성 질환 예컨대 루푸스, 경피증 및 당뇨병 사구체신염에 이차적인 사구체신염; 특발성 막성증식성 사구체신염; 혈관사이 증식성 사구체신염; 초승달 사구체신염; 아밀로이드증 (이것은 그 중에서도 특히 신장에 영향을 준다); 자가면역 신장염; 신장 요세관간질성 섬유증; 신장 동맥경화증; 알포트 증후군; 신증후군; 만성 신부전; 만성 신장병, 사구체 주위 섬유증/관상 사구체; 복합된 정점 기종 및 기저 섬유증 증후군 (기종/섬유증 증후군); 사구체 고혈압; 신장기원 섬유화 피부병증; 다낭 신장병; 파브리병, 그리고 신장성 고혈압을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

5. **췌장의 섬유증**

췌장의 예시적인 섬유증 상태 (다시 말하면, 췌장 섬유증)는 기질 재형성 췌장염 및 기질 섬유증을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

위장관의 예시적인 섬유증 상태 (다시 말하면, GI 관 섬유증)는 크론병; 췌양성 대장염; 교원성 대장염; 결장직장 섬유증; 용모 위축; 선와 증식; 용종 형성; 치유성 위궤양; 그리고 미세 대장염을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

6. **눈의 섬유증**

눈의 예시적인 섬유증 상태는 안구 섬유증, 안과 섬유증, 증식성 유리체망막병증; 임의의 병인의 유리체망막병증; 망막 기능장애와 연관된 섬유증; 습성 또는 건성 황반 변성과 연관된 섬유증; 각막과 결막에서 흉터형성; 각막 내피에서 섬유증; 앞쪽 수정체피막하 백내장 및 후낭 불투명화; 눈의 전안부 섬유성 질환; 각막 기질의 섬유증 (예를 들면, 각막 불투명화와 연관됨); 섬유주 네트워크의 섬유증 (예를 들면, 녹내장과 연관됨); 눈의 후안부 섬유성 질환; 유관속 흉터형성 (예를 들면, 눈의 망막 또는 맥락막 혈관구조에서); 망막 섬유증; 상망막 섬유증; 망막 신경아교증; 망막하 섬유증 (예를 들면, 연령 관련 황반 변성과 연관됨); 당뇨병성 망막병증에서 조직의 수축과 관련된 수축적 망막 박리; 선천성 안와 섬유증; 누선 섬유증; 각막 상피하 섬유증; 그리고 그레이브 눈병증을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

7. **추가 섬유증 장애**

전술된 질환 중에서 한 가지로부터 발생하는 추가 섬유증 장애 또는 섬유증은 척수 손상/섬유증 또는 중추신경계 섬유증 예컨대 뇌졸중 후 섬유증, 듀시엔형 근이영양증, 뒤뮈트랑 구축, 신경변성 장애 예컨대 알츠하이머병 또는 다발성 경화증과 연관된 섬유증; 혈관 재협착; 자궁 섬유증; 자궁내막증; 난소 유섬유증; 페이로니병; 다낭성 난소 증후군; 강직성 척추염에서 질환 관련 폐 정점 섬유증; 수술후 유착, 흉터형성, 그리고 미생물 감염 (예를 들면, 세균, 바이러스, 기생충, 진균 등)에 대한 섬유증 사건을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 피부의 섬유증은 예를 들면, 그리고 제한 없이, 경피증, 켈로이드 및 국소피부경화증을 포함할 수 있다.

치료 방법

본원에서 이용된 바와 같이, 섬유증 또는 섬유증 상태, 예를 들면, 전술된 것들의 치료는 섬유증 상태의 진행을 중단시키거나, 섬유증 상태의 진행을 늦추거나, 또는 섬유증 상태의 퇴행을 야기하기 위한 (다시 말하면, 영향을 받은 조직 또는 장기에서 섬유증의 정도에 대하여 환자의 건강 상태를 향상시키기 위한) 섬유증 과정의 교란을 포함하는 것으로 의미된다. 치료가 섬유증 상태의 개시에 선행하는, 다시 말하면, 치료가 섬유증의 알려진 또는 만약 그렇지 않으면 예상된 개시에 앞서 수행되는 일정한 구체예에서, 이런 치료는 섬유증 상태의 발달 또는 개시를 예방하는 단계를 포함할 수 있다. 다양한 활성제의 투여는 이런 이유로, 섬유증 상태의 진행을 제어하거나 또는 중단시키는, 또는 이의 개시를 예방하는 적합한 지속 기간 동안 실행될 수 있다.

따라서, 일부 양상에서, 본원 발명은 섬유증을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 여기서 섬유증은 폐, 간, 심장, 신장, 췌장, 눈 및/또는 피부의 섬유증 상태이다. 한 양상에서, 섬유증은 특발성 폐섬유증 (IPF); 특발성 폐 상엽 섬유증 (아미타니병); 가족성 폐섬유증; 전신 염증성 질환 예컨대, 류마티스성 관절염, 경피증, 루푸스, 잠재성 섬유성 폐포염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 또는 만성 천식에 이차적인 폐섬유증; 낭포성 섬유증; 비특이적 간질성 폐렴 (NSIP); 잠재성 기질화 폐렴 (COP); 진행성 거대 섬유증, 탄광부 진폐증의 합병증; 경피증/전신 경화증 (SSc, 제한된 피부 (lcSSc)와 광범위 피부 (dcSSc) 형태 및 SSc 연관 간질성 폐 질환 (SSc-ILD) 포함); 폐쇄세기관지 기질화 폐렴; 결합 조직병 연관 ILD (CT-ILD), 진행성 섬유화 ILD, 과민성 폐렴, 폐고혈압; 폐결핵; 규폐증; 석면증; 급성 폐 손상; 그리고 급성 호흡곤란 (ARD; 세균성 폐렴 유발, 외상 유발, 그리고 바이러스성 폐렴 유발, 인공호흡기 유발, 비-폐 폐혈증 유발 포함)에서 선택되는 폐 섬유증이다. 다른 양상에서, 섬유증은 모든 병인에 기인한 간경화증; 선천성 간 섬유증; 비만; 지방간; 알코올 유발 간 섬유증; 비

알코올성 지방간염 (NASH); 담관 손상; 원발성 담즙성 간경변 (PBC), 원발성 경화 담관염 (PSC); 감염 또는 바이러스 유발 간 섬유증 (예를 들면, 만성 B형 및 C형 간염 바이러스 감염); 낭포성 섬유증; 자가면역 간염; 괴사성 간염; 원발성 경화 담관염; 혈색소증; 담도계의 장애; 감염에 기인한 간 기능장애에서 선택되는 간의 섬유증 상태이다. 다른 양상에서, 섬유증은 심내막심근 섬유증; 심장 동종이식 혈관병증 (CAV); 심근 경색; 심방 섬유증; 울혈성 심부전; 동맥경화증; 죽상경화증; 혈관 협착증; 심근염; 울혈성 심근병증; 관상 동맥 경색; 정맥류; 관상 동맥 협착증 및 다른 허혈성 상태; 그리고 특발성 후복막강 섬유증에서 선택되는 심장 및/또는 심막의 섬유증 상태 (다시 말하면, 심장 또는 심막 섬유증, 또는 연관된 혈관구조의 섬유증)이다. 다른 양상에서, 섬유증은 사구체신염 (막성증식성, 광범위 증식성, 급속 진행성 또는 경화성, 감염후 및 만성 형태 포함); 당뇨병성 사구체경화증; 국소 분절 사구체경화증; IgA 신장병증; 당뇨병성 신장병증; 허혈성 신장병증, 세뇨관간질성 신장 섬유증, HIV 연관 신장병증; 막 신장병증; 전신 염증성 질환 예컨대 루푸스, 경피증 및 당뇨병 사구체신염에 이차적인 사구체신염; 특발성 막성증식성 사구체신염; 혈관사이 증식성 사구체신염; 초승달 사구체신염; 아밀로이드증 (이것은 그 중에서도 특히 신장에 영향을 준다); 자가면역 신장염; 신장 요세관간질성 섬유증; 신장 동맥경화증; 알포트 증후군; 신증후군; 만성 신부전; 만성 신장병, 사구체 주위 섬유증/관상 사구체; 복합된 정점 기종 및 기저 섬유증 증후군 (기종/섬유증 증후군); 사구체 고혈압; 신장기원 섬유화 피부병증; 다낭 신장병; 파브리병, 그리고 신장성 고혈압에서 선택되는 신장의 섬유증 상태이다. 다른 양상에서, 섬유증은 기질 재형성 췌장염 및 기질 섬유증에서 선택되는 췌장의 섬유증 상태이다. 다른 양상에서, 섬유증은 크론병; 궤양성 대장염; 교원성 대장염; 결장직장 섬유증; 용모 위축; 선와 증식; 용종 형성; 치유성 위궤양; 그리고 미세 대장염에서 선택되는 위장관의 섬유증 상태 (다시 말하면, GI 관 섬유증)이다. 다른 양상에서, 섬유증은 안구 섬유증, 안과 섬유증, 증식성 유리체망막병증; 임의의 병인의 유리체망막병증; 망막 기능장애와 연관된 섬유증; 습성 또는 건성 황반 변성과 연관된 섬유증; 각막과 결막에서 흉터형성; 각막 내피에서 섬유증; 앞쪽 수정체피막 하 백내장 및 후낭 불투명화; 눈의 전안부 섬유성 질환; 각막 기질의 섬유증 (예를 들면, 각막 불투명화와 연관됨); 섬유주 네트워크의 섬유증 (예를 들면, 녹내장과 연관됨); 눈의 후안부 섬유성 질환; 유관속 흉터형성 (예를 들면, 눈의 망막 또는 맥락막 혈관구조에서); 망막 섬유증; 상망막 섬유증; 망막 신경아교증; 망막하 섬유증 (예를 들면, 연령 관련 황반 변성과 연관됨); 당뇨병성 망막병증에서 조직의 수축과 관련된 수축적 망막 박리; 선천성 안와 섬유증; 누선 섬유증; 각막 상피하 섬유증; 그리고 그레이브 눈병증에서 선택되는 눈의 섬유증 상태이다. 다른 양상에서, 섬유증은 척수 손상/섬유증 또는 중추신경계 섬유증 예컨대 뇌졸중 후 섬유증으로부터 발생하는 섬유증, 듀시엔형 근이영양증, 뒤뮈트랑 구축, 신경변성 장애 예컨대 알츠하이머병 또는 다발성 경화증과 연관된 섬유증; 혈관 재협착; 자궁 섬유증; 자궁내막증; 난소 유섬유증; 폐이로니병; 다낭성 난소 증후군; 강직성 척추염에서 질환 관련 폐 정점 섬유증; 흉터형성; 피부, 폐, 심장, 신장 및/또는 장에서 조직을 침범하는 다장기 결합 조직 기능장애, 예를 들면, 전신 경화증 (SSc), 피부의 SSc, 그리고 미생물 감염 (예를 들면, 세균, 바이러스, 기생충, 진균 등)에 대한 섬유증 사건에서 선택된다.

[0395] 한 구체예에서, 본원 발명은 TGF β 관련 장애를 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 여기서 상기 방법은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 효과량을 이런 TGF β 관련 장애를 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이와 같은 한 가지 구체예에서, 상기 방법은 아래에 설명된 바와 같이, 적어도 한 가지 추가 치료제의 효과량을 개체에게 투여하는 것을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 본원 발명은 섬유증 (예를 들면, 전술된 바와 같은 섬유증 상태)을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 여기서 상기 방법은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 효과량을 이런 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이와 같은 한 가지 구체예에서, 상기 방법은 아래에 설명된 바와 같이, 적어도 한 가지 추가 치료제의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 추가 구체예에서, 본원 발명은 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 이용하는 예시적인 구체예가 아래에 제공된다.

[0396] 특발성 폐섬유증을 치료하는 방법

[0397] 본원 발명은 특발성 폐섬유증 (IPF)을 치료하는 방법을 제공한다. 이들 방법은 일반적으로, 본원에서 설명된 동

중형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 효과량을 IPF를 겪는 개체에게 투여하는 것을 수반한다. 일부 구체예에서, 치료의 투약 및 효능은 외과적 생검에 의해 획득된 폐 조직의 조직병리학적 평가에서 보통형 간질성 폐렴 (UIP)의 진행의 반전 또는 늦춤에 의해 모니터링될 수 있다. IPF의 진단에 대한 기준은 알려져 있다. Ryu et al. (1998) Mayo Clin. Proc. 73:1085-1101. 다른 구체예에서, IPF의 진단은 고해상도 컴퓨터 단층촬영 (HRCT)에 의해 이루어진 명확하거나 또는 개연적인 IPF이다. HRCT에 의한 진단에서, 하기 특징의 존재가 확인된다: (1) 망상 비정상 및/또는 기저와 말초 우세를 갖는 전인성 기관지 확장증의 존재; (2) 기저와 말초 우세를 갖는 벌집모양의 존재; 및 (3) 비정형성 특질 예컨대 미세단괴, 기관지 주위혈관 결절, 경화, 단리된 (비-벌집모양) 낭포, 젓빛 유리 약화 (또는, 존재하면, 망상 혼탁보다 덜 광범위하다), 그리고 종격 선병증 (또는, 존재하면, 흉부 엑스선에서 가시적일 만큼 충분히 광범위하지 않다)의 부재. 만약 특징 (1), (2) 및 (3)이 부합되면, 명확한 IPF의 진단이 이루어진다. 만약 특징 (1) 및 (3)이 부합되면, 개연적인 IPF의 진단이 이루어진다. 일정한 바람직한 구체예에서, 치료는 폐 기능에서 증가 예컨대 통계학적으로 유의한 증가를 야기한다. 폐 기능 값은 당해 분야에서 널리 알려져 있다. 다음은 이용될 수 있는 폐 기능 값의 실례이다. 다른 폐 기능 값, 또는 이들의 조합은 본원 발명의 범위 안에 있는 것으로 의도된다. 이들 값은 FEV (강제 호기량), FVC (강제 폐활량), FEF (강제 날숨 유량), Vmax (최대 유량), PEFR (최고 호기 유속), FRC (기능 잔기 용량), RV (잔기량), TLC (총 폐용량)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. FEV는 완전 흡기 직후에 강제 날숨에 의해, 미리 결정된 기간에 걸쳐 배출된 공기의 용적을 계측한다. FVC는 완전 흡기 직후에 배출된 공기의 총 용적을 계측한다. 강제 날숨 유량은 시간 (초)에 의해 나뉘진, FVC 동안 배출된 공기의 용적을 계측한다. Vmax는 FVC 동안 계측된 최대 유량이다. PEFR은 완전 흡기로부터 시작하여 강제 날숨 동안 최고 유속을 계측한다. RV는 완전 호기 후 폐 내에 남아있는 공기의 용적이다.

[0398] 간 섬유증을 치료하는 방법

[0399] 본원 발명은 임상적 간 섬유증을 감소시키는, 간 섬유증이 발생할 가능성을 감소시키는, 그리고 간 섬유증과 연관된 파라미터를 감소시키는 것을 비롯한, 간 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다. 많은 구체예에서 인간의 치료가 특히 관심된다. 간 섬유증은 간경화증과 연관된 합병증, 예컨대 문맥 고혈압, 진행성 간 부전증 및 간세포 암종에 대한 전구체이다. 간 섬유증에서 감소는 따라서 이런 합병증의 발생을 감소시킨다. 따라서, 본원 발명은 본원에서 설명된 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 효과량의 투여를 수반하는 합동 요법에 의해, 개체에서 간의 간경변과 연관된 합병증이 발달할 가능성을 감소시키는 방법을 더욱 제공한다. 본원에서 설명된 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 효과량을 이용한 치료가 간 섬유증을 감소시키는 데 효과적이지의 여부는 간 섬유증 및 간 기능을 계측하기 위한 다수의 충분히 확립된 기술 중 어느 것에 의해 결정된다. 간 섬유증이 감소되는지의 여부는 간 생검 샘플을 분석함으로써 결정된다. 간 생검의 분석은 2가지 주요 구성요소: 중증도 및 진행 중인 질환 활동성의 척도로서 "등급"에 의해 사정되는 괴사염증, 그리고 장기간 질환 진행을 반영하는 "단계"에 의해 사정될 때 섬유증 및 실질성 또는 혈관 재형성의 병변의 사정을 포함한다. 참조: 예를 들면, Brunt (2000) Hepatol. 31:241-246; 및 METAVIR (1994) Hepatology 20:15-20. 간 생검의 분석에 근거하여, 점수가 배정된다. 섬유증의 정도와 중증도의 정량적 사정을 제공하는 다수의 표준화된 채점 시스템이 존재한다. 이들은 METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig 및 Ishak 채점 시스템을 포함한다. METAVIR 채점 시스템은 섬유증 (문맥 섬유증, 중심소엽성 섬유증 및 간경변); 괴사 (조각 괴사와 소엽 괴사, 호산성 퇴축 및 풍선 변성); 염증 (문맥 관 염증, 문맥 림프성 응집체 및 문맥 염증의 분포); 담관 변화; 그리고 Knodell 지수 (문맥주위 괴사, 소엽 괴사, 문맥 염증, 섬유증 및 전체 질환 활동성의 점수)를 비롯한, 간 생검의 다양한 특질의 분석에 근거된다. METAVIR 시스템에서 각 단계의 정의는 아래와 같다: 점수: 0, 섬유증 없음; 점수: 1, 문맥관의 정상 확대, 그러나 중격 형성 없음; 점수: 2, 희귀한 중격 형성을 동반한 문맥관의 확대; 점수: 3, 간경변이 없는 다양한 중격; 및 점수: 4, 간경변. 간염 활동성 지수로 또한 불리는 Knodell의 채점 시스템은 조직학 특질의 4가지 범주: I. 문맥주위 및/또는 가교성 괴사; II. 소엽내 변성 및 소상 괴사; III. 문맥 염증; 및 IV. 섬유증에서 점수에 근거하여 검체를 분류한다. Knodell 병기결정 시스템에서, 점수는 아래와 같다: 점수: 0, 섬유증 없음; 점수: 1, 경등도 섬유증 (섬유성 문맥 확대); 점수: 2, 중등도 섬유증; 점수: 3, 중증 섬유증 (가교성 섬유증); 및 점수: 4, 간경변. 점수가 더 높을수록, 간 조직 손상이 더 심각하다. Knodell (1981) Hepatol. 1:431. Scheuer 채점 시스템에서 점수는 아래와 같다: 점수: 0, 섬유증 없음; 점수: 1, 확대된, 섬유증 문맥관; 점수: 2, 문맥주위 또는 문맥-문맥 중격, 그러나 무손상 구조; 점수: 3, 구조적 왜곡이 있는 섬유증, 그러나 간경변이 완전하지 않음; 점수: 4, 개연적인 또는 명확한 간경변. Scheuer (1991) J. Hepatol. 13:372. Ishak 채점 시스템은 Ishak (1995) J. Hepatol. 22:696-699에서 설명된다. 0 단계, 섬유증 없음; 1 단계, 짧은 섬유성 중격과 함께 또는 이것 없이, 일부 문맥 구역의 섬유성 확대; 2 단계, 짧은 섬유성 중격과 함께 또는 이것 없이, 대부분의 문맥 구역의 섬유

성 확대; 3 단계, 간헐적 문맥간 (P--P) 가교화를 동반한 대부분의 문맥 구역의 섬유성 확대; 4 단계, 현저한 가교화 (P--P)뿐만 아니라 문맥-중심 (P--C)을 동반한 문맥 구역의 섬유성 확대; 5 단계, 간헐적 결절 (불완전 간경변)을 동반한 현저한 가교화 (P-- 및/또는 P--C); 6 단계, 개연적인 또는 명확한 간경변. 항섬유증 요법의 유의성은 또한, 혈청 빌리루빈 수준, 혈청 알부민 수준, 프로트롬빈 시간에서 비정상, 복수의 존재와 중증도, 그리고 뇌병증의 존재와 중증도에 근거된 다중성분 포인트 시스템을 포함하는 차일드 푸 채점 시스템을 이용함으로써 예측되고 사정될 수 있다. 이들 파라미터의 비정상 존재와 중증도에 근거하여, 환자는 임상적 질환의 증가하는 중증도의 3가지 범주: A, B 또는 C 중에서 하나에 배치될 수 있다.

[0400]

신장 섬유증을 치료하는 방법

[0401]

신장 섬유증은 세포의 기질 (ECM) 성분의 과도한 축적에 의해 특징화된다. TGF β 의 과다생산은 ECM의 과잉 침착에 의해 유발된 조직 섬유증의 원인이 되고, 질환을 야기하는 것으로 생각된다. TGF β 의 섬유화 작용은 기질 단백질 합성, 기질 분해의 저해 및 ECM 조립을 용이하게 하는 증강된 인테그린 발현의 동시 자극으로부터 발생한다. 본원 발명은 신장 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다. 이들 방법은 일반적으로, 본원에서 설명된 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)를 신장 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 수반한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 본원에서 설명된 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 "효과량"은 신장 섬유증을 감소시키는 데 효과적인; 및/또는 개체에서 신장 섬유증이 발달할 가능성을 감소시키는 데 효과적인; 및/또는 신장 섬유증과 연관된 파라미터를 감소시키는 데 효과적인; 및/또는 신장의 섬유증과 연관된 장애를 감소시키는 데 효과적인 용량이다. 한 구체예에서, 본원에서 설명된 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 효과량은 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 이용한 치료에 앞서 개체에서 신장 섬유증의 정도와 비교하여, 신장 섬유증을 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50% 감소시키는 데 충분한 양이다. 섬유증이 신장에서 감소되는지의 여부는 임의의 공지된 방법을 이용하여 결정된다. 예를 들면, ECM 침착 및/또는 섬유증의 정도에 대한 신장 생검 샘플의 조직화학적 분석이 수행된다. 다른 방법이 당해 분야에서 알려져 있다. 참조: 예를 들면, Masseroli et al. (1998) Lab. Invest. 78:511-522; U.S. 특허 번호 6,214,542. 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 효과량은 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)를 이용한 치료에 앞서 개체에서 신장 기능의 기저 수준과 비교하여, 신장 기능을 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50% 증가시키는 데 효과적인 양이다. 일부 구체예에서, 동종형 선택적 항-TGF β 항체의 효과량은 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 이용한 치료의 부재에서 발생할 신장 기능에서 감퇴와 비교하여, 신장 기능에서 감퇴를 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50% 늦추는 데 효과적인 양이다. 신장 기능은 혈장 크레아티닌 수준 (여기서 정상적인 수준은 일반적으로, 약 0.6 내지 약 1.2 mg/dL의 범위 안에 있다); 크레아티닌 청소율 (여기서 크레아티닌 청소율에 대한 정상 범위는 남성에서 약 97 내지 약 137 mL/분 및 여성에서 약 88 내지 약 128 mL/분이다); 사구체 여과율 (이눌린 청소율 또는 다른 방법으로부터 계산되거나 또는 획득됨), 혈액 요소 질소 (여기서 정상 범위는 약 7 내지 약 20 mg/dL이다); 그리고 소변 단백질 수준을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 임의의 공지된 검정을 이용하여 예측될 수 있다. 본원 발명은 또한, 개체에서 신장 섬유증의 치료를 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 개체에서 신장 섬유증의 예방 또는 치료에 효과적인, 예를 들면, 이런 치료가 없으면 통상적으로 발생할 한 가지 이상의 부작용의 발생 또는 중증도를 감소시키면서, 개체에서 혈청 크레아티닌 수준의 배가까지 시간을 증가시키거나, 신장 대체 요법 (예를 들면, 투석 또는 이식조직)을 필요로 하는 말기 신장병까지 시간을 증가시키거나, 생존의 확률을 증가시키거나, 사망의 위험을 감소시키거나, 질환 부담을 개선하거나 또는 질환의 진행을 늦추는 데 효과적인 양으로 동종형 선택적 항-TGF β 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0402]

항-TGF β 2 항체

[0403]

상기의 일부 양상에서 TGF β 관련 장애, 예컨대 그러나 제한 없이 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 갖는 본원 발명의 항-TGF β 2 항체의 효과량을 이런 TGF β 관련 장애를 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:

- [0404] 항-TGF β 2 항체는:
- [0405] (a) TGF β 2를 선택적으로 중화하고;
- [0406] (b) 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0407] (c) 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0408] (d) 설치류에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0409] (e) 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; 및/또는
- [0410] (f) 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖는다.
- [0411] 다른 양상에서, 본원 발명은 섬유증 상태, 예를 들면, 예컨대 전술된 섬유증 상태를 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 갖는 동종형 선택적 항-TGF β 항체의 효과량을 이런 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0412] 항-TGF β 2 항체는 TGF β 2를 선택적으로 중화하고; 항-TGF β 2는 10 pM 미만의 K_D 로 TGF β 2에 결합하고 및/또는 250 pM 미만의 세포 기반 IC_{50} 을 가지며; 약 5 pM, 약 4 pM, 약 3 pM, 약 2 pM, 또는 약 1 pM보다 적거나 같은 K_D 로 TGF β 2에 결합하고; 본원에서 제공된 항-TGF β 2 항체는 약 250 pM, 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 약 50 pM, 또는 약 40 pM보다 적거나 같은 세포 기반 IC_{50} 을 갖는다.
- [0413] 한 양상에서, 본원 발명은 섬유증을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기에서 선택되는 동종형 선택적 항-TGF β 항체의 효과량을 이런 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0414] (i) (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-TGF β 2 항체;
- [0415] (ii) (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 항-TGF β 2 항체. 다른 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항체를 제공하고;
- [0416] (iii) (a) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 항-TGF β 2 항체. 한 구체예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하고;
- [0417] (iv) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGF β 2 항체. 추가 구체예에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 및 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함하고;
- [0418] (v) (a) (i) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인; 그리고 (b) (i) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 및 (c) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항-TGF β 2 항체; 그리고
- [0419] (vi) a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을

포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGFβ2 항체.

- [0420] 섬유증을 치료하는 방법에 대한 임의의 상기 구체예에서, 항-TGFβ2 항체는 인간화될 수 있다. 한 구체예에서, 동종형 선택적 항-TGFβ 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 수용자 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 더욱 포함한다. 임의의 상기 구체예에서, 인간화 항-TGFβ2 항체는 37V 또는 37I, 48M 또는 48L, 49G 또는 49A, 67L, 71K 및 78V, 그리고 105P 또는 105R로 구성된 군에서 선택되는 VH 프레임워크 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ2 항체는 VH를 포함하고, 여기서 상기 VH는 서열 번호: 25의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 돌연변이의 세트를 포함한다: (i) FR2에서 37V, 48M과 49G 및 FR4에서 105P (h6F12.v1 및 h6F12.v3); (ii) FR2에서 37V와 48M, FR3에서 67L, 71K와 78V 및 FR4에서 105P (h6F12.v2 및 h6F12.v4); (iii) FR2에서 37I (h6F12.v1.6); (iv) FR2에서 48L (h6F12.v1.7); (v) FR2에서 49A (h6F12.v1.8); (vi) FR4에서 105R (h6F12.v1.9); (vii) FR2에서 37V, 48M과 49G 및 FR4에서 105P (h6F12.v1 및 h6F12.v3); (viii) FR2에서 37V와 48M, FR3에서 67L, 71K와 78V 및 FR4에서 105P (h6F12.v2 및 h6F12.v4); (ix) FR2에서 37I (h6F12.v1.6); (x) FR2에서 48L (h6F12.v1.7); (xi) FR2에서 49A (h6F12.v1.8); 그리고 (xii) FR4에서 105R (h6F12.v1.9). 임의의 상기 구체예에서, 인간화 항-TGFβ2 항체는 43S 또는 43A, 66G, 69T, 71F, 그리고 87Y로 구성된 군에서 선택되는 VL 프레임워크 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ2 항체는 VL을 포함하고, 여기서 상기 VL은 서열 번호: 24의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 돌연변이의 세트를 포함한다: (i) FR2에서 43S 및 FR3에서 66E, 69P, 71Y와 87F (h6F12.v1 및 h6F12.v2); (ii) FR2에서 43S 및 FR3에서 58V, 66E, 69P, 71Y와 87F (h6F12.v3 및 h6F12.v4); (iii) FR2에서 43A (h6F12.v1.1); (iv) FR3에서 66G (h6F12.v1.2); (v) FR3에서 69T (h6F12.v1.3); (vi) FR3에서 71F (h6F12.v1.4); 그리고 (vii) FR3에서 87Y (h6F12.v1.5).
- [0421] 추가의 양상에서, 본원 발명은 섬유증을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기에서 선택되는 동종형 선택적 항-TGFβ 항체의 효과량을 이런 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0422] 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하는 항-TGFβ2 항체; 또는 상기 VH는 (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함하고; 그리고 상기 항체는 서열 번호: 24, 131, 133-137, 143 및 144로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 또는 상기 VL은 (a) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함하고;
- [0423] 서열 번호: 25/24 (토끼 6F12), 서열 번호: 132/131 (v1), 서열 번호: 132/133 (v1.1), 서열 번호: 132/134 (v1.2), 서열 번호: 132/135 (v1.3), 서열 번호: 132/136 (v1.4), 서열 번호: 132/137 (v1.5), 서열 번호: 138/131 (v1.6), 서열 번호: 139/131 (v1.7), 서열 번호: 140/131 (v1.8), 서열 번호: 141/131 (v1.9), 서열 번호: 142/131 (v2), 서열 번호: 132/143 (v3) 및 서열 번호: 142/144 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGFβ2 항체; 또는
- [0424] 서열 번호: 31, 146 및 152-156으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 30, 145, 147-151, 157 및 158로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항-TGFβ2 항체;
- [0425] 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항-TGFβ2 항체로서, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍이 서열 번호: 31/30 (토끼 6F12), 서열 번호: 146/145 (v1), 서열 번호: 146/147 (v1.1), 서열 번호: 146/148 (v1.2), 서열 번호: 146/149 (v1.3), 서열 번호: 146/150 (v1.4), 서열 번호: 146/151 (v1.5), 서열 번호: 152/145 (v1.6), 서열 번호: 153/145 (v1.7), 서열 번호: 154/145 (v1.8), 서열 번호: 155/145 (v1.9), 서열 번호: 156/145 (v2), 서열 번호: 146/157 (v3) 및 서열 번호: 156/158 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 항-TGFβ2 항체; 또는
- [0426] a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는

HVR-L3을 포함하는 항-TGF β 2 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체.

- [0427] 항-TGF β 2/3 항체
- [0428] 상기의 일부 양상에서 TGF β 관련 장애, 예컨대 그러나 제한 없이 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 TGF β 2 및 TGF β 3을 선택적으로 중화하고 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 갖는 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 2/3 항체의 효과량을 이런 TGF β 관련 장애 (예를 들면) 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0429] (a) 선택적 중화에 대하여, 인간 TGF β 1에 비하여 TGF β 2 및 TGF β 3에 대한 항-TGF β 2/3 항체의 선택성은 상기 항체의 항원 결합 도메인의 TGF β 2 또는 TGF β 3의 아미노산 잔기 E373 (인간 TGF β 2 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고;
- [0430] (b) 항-TGF β 2/3 항체는 알로스테릭 기전을 통해 TGF β 2 및/또는 TGF β 3을 중화하고;
- [0431] (c) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 동종이합체에서 입체형태적 변화를 유도하고;
- [0432] (d) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 동종이합체에서 입체형태적 변화를 유도하고, 여기서 상기 입체형태적 변화는 2 개의 단량체가 몇 도씩 함께 편칭되는 것을 포함하고;
- [0433] (e) 항-TGF β 2/3 항체는 이가 항체 또는 일가 항체이고;
- [0434] (f) 항-TGF β 2/3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고;
- [0435] (g) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 동종이합체에 결합하고, 상기 TGF β 2 동종이합체는 첫 번째와 두 번째 TGF β 2 단량체를 갖고, 그리고 여기서 상기 항-TGF β 2/3 항체는 (i) 첫 번째 TGF β 2 단량체의 아미노산 잔기 V313, Q314, D315, R320, L322, Y323, R328, D329, F345 및 A347, 그리고 (ii) 두 번째 TGF β 2 단량체의 아미노산 잔기 N368, T369, I370, N371, P372, E373, A374, S375, A376 및 S377 (인간 TGF β 2 넘버링)에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고;
- [0436] (h) 항원 결합 도메인이 TGF β 2 및/또는 TGF β 3 아미노산 잔기의 5 옹스트롬 내에 있는, (g)의 경우에서와 같은 항-TGF β 2/3 항체;
- [0437] (i) 여기서 상기 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 3에서 (g)의 경우에서와 같은 실제적으로 유사한 에피토프에 결합하고; 그리고
- [0438] (j) 상기 항-TGF β 2/3 항체는 단일 팔 형태에서 TGF β 2 및/또는 TGF β 3을 중화하지 않는다.
- [0439] 추가의 양상에서, 본원 발명은 섬유증을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 갖는 항-TGF β 2/3 항체의 효과량을 이런 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0440] TGF β 2 및 TGF β 3을 선택적으로 중화하고; 10 pM 미만의 K_D 로 TGF β 2 및/또는 TGF β 3에 결합하고 및/또는 250 pM 미만의 세포 기반 IC_{50} 을 가지며;
- [0441] 약 10 pM, 약 9 pM, 약 8 pM, 약 7 pM, 약 6 pM, 약 5 pM, 약 4 pM, 약 3 pM, 약 2 pM, 또는 약 1 pM 미만의 K_D 로 TGF β 2 및/또는 TGF β 3에 결합하고;
- [0442] 약 250 pM, 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 또는 약 50 pM의 TGF β 2의 저해에 대한 세포 기반 IC_{50} 을 갖거나;
- [0443] 약 250 pM, 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 약 50 pM, 약 40 pM, 약 30 pM 또는 약 30 pM 미만의 TGF β 3의 저해에 대한 세포 기반 IC_{50} 을 갖거나; 또는
- [0444] 약 250 pM의 TGF β 2의 저해에 대한 세포 기반 IC_{50} 및 약 30 pM의 TGF β 3의 저해 (중화)에 대한 세포 기반 IC_{50} 을 갖는다.

- [0445] 추가의 양상에서, 본원 발명은 섬유증을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기에서 선택되는 항-TGFβ2/3 항체의 효과량을 이런 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0446] (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 항-TGFβ2/3 항체 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항체;
- [0447] (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 항-TGFβ2/3 항체 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열, 그리고 (a) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 항체;
- [0448] (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 15에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체.
- [0449] 섬유증을 치료하기 위한 임의의 상기 구체예에서, 항-TGFβ2/3 항체는 인간화될 수 있다. 한 구체예에서, 항-TGFβ2/3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 수용자 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ2/3 항체는 VH를 포함하고, 여기서 상기 VH는 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR1에서 2Q와 24V, FR2에서 48I와 49G, FR3에서 71K, 73S, 78V와 91F 및 FR4에서 105P (h4A11.v1, h4A11.v2, h4A11.v5, h4A11.v6); (ii) FR1에서 2Q, FR2에서 37V, FR3에서 67F, 71K, 73S, 78V와 91F 및 FR4에서 105P (h4A11.v3, h4A11.v4, h4A11.v7, h4A11.v8); (iii) FR1에서 1E 결실 (h4A11.v7.1); (iv) FR3에서 75K와 76N 결실 (h4A11.v7.2); (v) FR1에서 1E 결실 및 FR3에서 75K76N 결실 (h4A11.v7.3); (vi) FR1에서 2V (h4A11.v7.8); (vii) FR2에서 37I (h4A11.v7.9); (viii) FR3에서 67V (h4A11.v7.10); (ix) FR3에서 71V (h4A11.v7.11); (x) FR3에서 73T (h4A11.v7.12); (xi) FR3에서 78F (h4A11.v7.13); (xii) FR3에서 91Y (h4A11.v7.14); (xiii) FR4에서 105Q (h4A11.v7.15); (xiv) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, 78F, FR4에서 105Q ((h4A11.v7.16); (xv) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, FR4에서 105Q (h4A11.v7.17); (xvi) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, 75K와 76N의 결실, FR4에서 105Q (h4A11.v7.19). 다른 구체예에서, 항-TGFβ2/3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 서열 번호: 26의 VL 아미노산 서열에 비하여 2A 또는 2I, 4L, 36F 또는 36Y, 43P 또는 43A, 그리고 58V 또는 58I로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형을 포함하는 VL을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ2/3 항체는 VL을 포함하고, 여기서 상기 VL은 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F (h4A11.v1 및 h4A11.v3); (ii) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F와 43P (h4A11.v2 및 h4A11.v4); (iii) FR1에서 2A, FR2에서 36F와 43P 및 FR3에서 58V (h4A11.v5 및 h4A11.v7); (iv) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F (h4A11.v6 및 h4A11.v8); (v) FR1에서 2I (h4A11.v7.4); (vi) FR2에서 36Y (h4A11.v7.5); (vii) FR2에서 43A (h4A11.v7.6); (viii) FR3에서 58I (h4A11.v7.7); 그리고 (ix) FR1에서 2I, FR2에서 43A, FR3에서 58I (h4A11.v7.16-19).
- [0450] 추가의 양상에서, 본원 발명은 섬유증을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기에서 선택되는 항-TGFβ2/3 항체의 효과량을 이런 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0451] 서열 번호: 27, 81, 83, 86-88, 93-100 및 102-105로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열, 그리고 서열 번호: 26, 80, 82, 84, 85, 89-92 및 101로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항체;
- [0452] 서열 번호: 27/26 (토끼 4A11), 서열 번호: 81/80 (v1), 서열 번호: 81/82 (v2), 서열 번호: 83/80 (v3), 서열 번호: 83/82 (v4), 서열 번호: 81/84 (v5), 서열 번호: 81/85 (v6), 서열 번호: 83/84 (v7), 서열 번호: 86/84

(v7.1), 서열 번호: 87/84 (v7.2), 서열 번호: 88/84 (v7.3), 서열 번호: 83/89 (v7.4), 서열 번호: 83/90 (v7.5), 서열 번호: 83/91 (v7.6), 서열 번호: 83/92 (v7.7), 서열 번호: 93/84 (v7.8), 서열 번호: 94/84 (v7.9), 서열 번호: 95/84 (v7.10), 서열 번호: 96/84 (v7.11), 서열 번호: 97/84 (v7.12), 서열 번호: 98/84 (v7.13), 서열 번호: 99/84 (v7.14), 서열 번호: 100/84 (v7.15), 서열 번호: 102/101 (v7.16), 서열 번호: 103/101 (v7.17), 서열 번호: 104/101 (v7.18), 서열 번호: 105/101 (v7.19), 서열 번호: 83/85 (v8)로 구성된 군에서 선택되는 VH와 VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;

[0453] 서열 번호: 33, 107, 109, 112-114 및 119-130으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 32, 106, 108, 110, 111, 115-118 및 186으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;

[0454] 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항체로서, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍이 서열 번호: 32/33 (토끼 4A11), 서열 번호: 107/106 (v1), 서열 번호: 107/108 (v2), 서열 번호: 109/106 (v3), 서열 번호: 109/108 (v4), 서열 번호: 107/110 (v5), 서열 번호: 107/111 (v6), 서열 번호: 109/110 (v7), 서열 번호: 112/110 (v7.1), 서열 번호: 113/110 (v7.2), 서열 번호: 114/110 (v7.3), 서열 번호: 114/115 (v7.4), 서열 번호: 114/116 (v7.5), 서열 번호: 114/117 (v7.6), 서열 번호: 114/118 (v7.7), 서열 번호: 119/110 (v7.8), 서열 번호: 120/110 (v7.9), 서열 번호: 121/110 (v7.10), 서열 번호: 122/110 (v7.11), 서열 번호: 123/110 (v7.12), 서열 번호: 124/110 (v7.13), 서열 번호: 125/110 (v7.14), 서열 번호: 126/110 (v7.15), 서열 번호: 127/186 (v7.16), 서열 번호: 128/186 (v7.17), 서열 번호: 129/186 (v7.18), 서열 번호: 130/186 (v7.19) 및 서열 번호: 114/111 (v8)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 항체;

[0455] (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 15에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGF β 2/3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;

[0456] TGF β 2 동종이합체에 걸쳐 있는 에피토프에 결합하는 항체로서, 상기 TGF β 2 동종이합체가 첫 번째와 두 번째 TGF β 2 단량체를 갖는 항체, 여기서 상기 항-TGF β 2/3 항체는 첫 번째 TGF β 2 단량체의 아미노산 잔기 V313, Q314, D315, R320, L322, Y323, R328, D329, F345 및 A347, 그리고 두 번째 TGF β 2 단량체의 아미노산 잔기 N368, T369, I370, N371, P372, E373, A374, S375, A376 및 S377에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고, 그리고 여기서, 일부 구체예에서, 상기 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 3에서와 동일한 에피토프에 결합한다.

[0457] 항-TGF β 3 항체

[0458] 상기의 일부 양상에서 TGF β 관련 장애, 예컨대 그러나 제한 없이 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 갖는, TGF β 3을 선택적으로 중화하는 항-TGF β 3 항체의 효과량을 이런 TGF β 관련 장애를 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:

[0459] (a) 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 결합하고;

[0460] (b) 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGF β 3에 결합하는 TGFBR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFBR1에서는 그렇지 않고;

[0461] (c) TGF β 3에 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGFBR2 결합을 차단하고 TGFBR1/TGFBR2 신호전달 수용체가 TGF β 3에 결합하는 것을 저해하며;

[0462] (d) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 결합하고;

[0463] (e) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 결합하고, 그리고 TGF β 3의 잔기 R394는 중쇄 CDR2에서 항-TGF β 3 항체와 이온성 염 가교를 만들고;

[0464] (f) TGF β 1에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 T387, L389 및 T395 (인간 TGF β 3 넘버링)와의 직접 접촉에 의해 달성되고;

[0465] (g) TGF β 2에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 R325, R394 및 V398 (인간 TGF β 3 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고;

- [0466] (h) 항-TGFβ3 항체는 범-TGFβ 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0467] (i) 항-TGFβ3 항체는 설치류 또는 시노몰구스 원숭이에서 범-TGFβ 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0468] (j) 항-TGFβ3 항체는 범-TGFβ 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0469] (k) 항-TGFβ3 항체는 설치류에서 범-TGFβ 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0470] (l) 항-TGFβ3 항체는 항-TGFβ1 항체 CAT-192에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0471] (m) 항-TGFβ3 항체는 동종형 선택적 항-TGFβ2 항체 및/또는 항-TGFβ2/3 항체에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0472] (n) 항-TGFβ3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고;
- [0473] (o) 항-TGFβ3 항체는 인간 TGFβ3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; 그리고
- [0474] (p) 항원 결합 도메인이 TGFβ3 아미노산 잔기의 15-8, 8, 8-5, 7-5, 6-5, 또는 5 옹스트롬 내에 있는, (o)의 경우에서와 같은 항-TGFβ3 항체.
- [0475] 추가의 양상에서, 본원 발명은 섬유증을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 갖는 동종형 선택적 항-TGFβ 항체의 효과량을 이런 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0476] TGFβ3을 선택적으로 중화하는 항체;
- [0477] 10 pM 미만의 K_D 로 TGFβ3에 결합하고 및/또는 250 pM 미만의 세포 기반 IC_{50} 을 갖는 항체;
- [0478] 약 5 pM, 약 4 pM, 약 3 pM, 또는 약 2 pM 미만의 K_D 로 TGFβ3에 결합하는 항체;
- [0479] 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 또는 약 50 pM 미만의 세포 기반 IC_{50} 을 갖는 항체;
- [0480] 약 20 pM 미만의 TGFβ3의 저해 (중화)에 대한 세포 기반 IC_{50} 을 갖는, 본원에서 제공된 항체;
- [0481] TGFβ3을 선택적으로 중화하고 생쥐에서 범-TGFβ 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는 항체;
- [0482] TGFβ3을 선택적으로 중화하고 향상된 안전성 프로필을 갖는 항체.
- [0483] 추가의 양상에서, 본원 발명은 섬유증을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기에서 선택되는 항-TGFβ3 항체의 효과량을 이런 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0484] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5, 34, 35 및 159에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항체;
- [0485] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0486] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0487] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;

(c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체; 그리고

- [0488] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체.
- [0489] 일정한 구체예에서, 상기 제시된 바와 같은 항-TGF β 3 항체의 하나 이상의 아미노산이 하기 HVR 위치에서 치환된다:
- [0490] - HVR-H2 (서열 번호: 5) 내에: 위치 N54 (예를 들면, N54S, N54Q) 또는 T56 (예를 들면, T56A)에서.
- [0491] 일정한 구체예에서, 치환은 본원에서 제시된 바와 같은 보존성 치환이다.
- [0492] 섬유증을 치료하기 위한 방법의 임의의 상기 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 인간화될 수 있다. 한 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 수용자 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 서열 번호: 23의 아미노산 서열을 갖는 VH에 비하여 47L 또는 47W; 49A, 49S, 또는 49G; 73D 또는 73N; 그리고 76N, 78D 또는 78L, 78A, 또는 78V로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형을 포함하는 VH를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 VH를 포함하고, 여기서 상기 VH는 서열 번호: 23의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 78V (h2A10.v1); (ii) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 73D, 76S, 78V (h2A10.v2); (iii) FR2에서 47W (h2A10.v1.5); (iv) FR2에서 49G (h2A10.v1.6); (v) FR3에서 78A (h2A10.v1.7); (vi) FR2에서 47W (h2A10.v2.5); (vii) FR2에서 49S (h2A10.v2.6); (viii) FR3에서 73N (h2A10.v2.7); (ix) FR3에서 76N (h2A10.v2.8); (x) FR3에서 78L (h2A10.v2.9); 그리고 (xi) FR2에서 49S, FR3에서 76N, 78L (h2A10.v3 및 h2A10.v4). 다른 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 서열 번호: 22의 아미노산 서열을 갖는 VL에 비하여 4L 또는 4M, 38H 또는 38Q, 43A 또는 43Q, 그리고 58V로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형을 포함하는 VL을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 서열 번호: 22의 VL을 포함하고, 여기서 상기 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR1에서 4L, FR2에서 38H와 43Q, FR3에서 58I (h2A10.v1 및 h2A10.v2); (ii) FR1에서 4M (h2A10.v1.1 및 h2A10.v2.1); (iii) FR2에서 38Q (h2A10.v1.2 및 h2A10.v2.2); (iv) FR2에서 43A (h2A10.v1.3 및 h2A10.v2.3); (v) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4); (vii) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); 그리고 (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4).
- [0493] 추가의 양상에서, 본원 발명은 섬유증을 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기에서 선택되는 항-TGF β 3 항체의 효과량을 이런 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0494] 서열 번호: 23, 37 및 42-50으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항체;
- [0495] 서열 번호: 23/22 (귀 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8) 및 서열 번호: 50/36 (v2.9)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0496] 서열 번호: 23, 37, 42-50, 55 및 57로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열, 그리고 서열 번호: 22, 36, 38-41, 54 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항체;

- [0497] 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8), 서열 번호: 50/36 (v2.9), 서열 번호: 55/54 (v3) 및 서열 번호: 57/56 (v4)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0498] 서열 번호: 29, 59, 64 및 65-72로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0499] 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항체로서, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍이 서열 번호: 29/28 (취 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 항체;
- [0500] 서열 번호: 29, 59, 64, 65-72, 77 및 79로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 28, 58, 60-63, 76 및 78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0501] 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항체로서, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍이 서열 번호: 29/28 (취 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9), 서열 번호: 77/76 (v3) 및 서열 번호: 79/78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 항체;
- [0502] 서열 번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0503] 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0504] 서열 번호: 74의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬, 그리고 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0505] 서열 번호: 74/58 (h2A10.v2.N54Q)의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0506] 서열 번호: 51 또는 55의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0507] 서열 번호: 51 또는 55의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36, 38-41 및 54로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0508] 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S) 또는 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3)의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0509] 서열 번호: 73 또는 77의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 포함하는 항체 및/

또는 상기 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하고;

- [0510] 서열 번호: 73 또는 77의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 포함하는 항체 및/또는 상기 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 28, 58, 60-63 및 76으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하고;
- [0511] 서열 번호: 73/58 (h2A10.v2.N54S) 또는 서열 번호: 77/76 (h2A10.v3)의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0512] 서열 번호: 53 또는 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0513] 서열 번호: 53 또는 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36, 38-41 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0514] 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.T56A) 또는 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4)의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0515] 서열 번호: 74 또는 79의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 및/또는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0516] 서열 번호: 74 또는 79의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 및/또는 서열 번호: 28, 58, 60-63 및 78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0517] 서열 번호: 75/58 (h2A10.v2.T56A) 또는 서열 번호: 79/78 (h2A10.v4)의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0518] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0519] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0520] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0521] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0522] 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.t56A), 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4), 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S), 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3), 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q), 서열 번호: 23/22 (귀 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36

(v2.8) 및 서열 번호: 50/36 (v2.9)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;

- [0523] 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.t56A), 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4), 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S), 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3), 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q), 서열 번호: 23/22 (쥐 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8), 서열 번호: 50/36 (v2.9), 서열 번호: 55/54 (v3) 및 서열 번호: 57/56 (v4)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0524] 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4)의 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0525] 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하는 항체로서, 여기서 상기 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화하고;
- [0526] TGF β 3을 선택적으로 중화하고 생쥐에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는 항체;
- [0527] 생쥐에서 50 mg/kg의 용량에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는 항체.
- [0528] TGF β 관련 장애를 치료하기 위한 상기 방법의 일부 양상에서, 상기 방법은 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 갖는, TGF β 3을 선택적으로 중화하는 항-TGF β 3 항체의 효과량을 전신 경화증 (SSc)을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다;
- [0529] (a) 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 결합하고;
- [0530] (b) 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGF β 3에 결합하는 TGFBR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFBR1에서는 그렇지 않고;
- [0531] (c) TGF β 3에 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGFBR2 결합을 차단하고 TGFBR1/TGFBR2 신호전달 수용체가 TGF β 3에 결합하는 것을 저해하며;
- [0532] (d) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 결합하고;
- [0533] (e) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 결합하고, 그리고 TGF β 3의 잔기 R394는 중쇄 CDR2에서 항-TGF β 3 항체와 이온성 염 가교를 만들고;
- [0534] (f) TGF β 1에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 T387, L389 및 T395 (인간 TGF β 3 넘버링)와의 직접 접촉에 의해 달성되고;
- [0535] (g) TGF β 2에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 R325, R394 및 V398 (인간 TGF β 3 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고;
- [0536] (h) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0537] (i) 항-TGF β 3 항체는 설치류 또는 시노몰구스 원숭이에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0538] (j) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0539] (k) 항-TGF β 3 항체는 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0540] (l) 항-TGF β 3 항체는 항-TGF β 1 항체 CAT-192에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0541] (m) 항-TGF β 3 항체는 동종형 선택적 항-TGF β 2 항체 및/또는 항-TGF β 2/3 항체에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0542] (n) 항-TGF β 3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서

열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고;

- [0543] (o) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; 그리고
- [0544] (p) 항원 결합 도메인이 TGF β 3 아미노산 잔기의 15-8, 8, 8-5, 7-5, 6-5, 또는 5 옹스트롬 내에 있는, (o)의 경우에서와 같은 항-TGF β 3 항체.
- [0545] 추가의 양상에서, 본원 발명은 SSc를 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 갖는 동종형 선택적 항-TGF β 항체의 효과량을 SSc를 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0546] TGF β 3을 선택적으로 중화하는 항체;
- [0547] 10 pM 미만의 K_D 로 TGF β 3에 결합하고 및/또는 250 pM 미만의 세포 기반 IC_{50} 을 갖는 항체;
- [0548] 약 5 pM, 약 4 pM, 약 3 pM, 또는 약 2 pM 미만의 K_D 로 TGF β 3에 결합하는 항체;
- [0549] 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 또는 약 50 pM 미만의 세포 기반 IC_{50} 을 갖는 항체;
- [0550] 약 20 pM 미만의 TGF β 3의 저해 (중화)에 대한 세포 기반 IC_{50} 을 갖는, 본원에서 제공된 항체;
- [0551] TGF β 3을 선택적으로 중화하고 생쥐에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는 항체;
- [0552] TGF β 3을 선택적으로 중화하고 향상된 안전성 프로필을 갖는 항체.
- [0553] 추가의 양상에서, 본원 발명은 SSc를 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기에서 선택되는 항-TGF β 3 항체의 효과량을 SSc를 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0554] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5, 34, 35 및 159에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항체;
- [0555] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0556] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0557] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체; 그리고
- [0558] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체.
- [0559] 일정한 구체예에서, 상기 제시된 바와 같은 항-TGF β 3 항체의 하나 이상의 아미노산이 하기 HVR 위치에서 치환된다:
- [0560] - HVR-H2 (서열 번호: 5) 내에: 위치 N54 (예를 들면, N54S, N54Q) 또는 T56 (예를 들면, T56A)에서.
- [0561] 일정한 구체예에서, 치환은 본원에서 제시된 바와 같은 보존성 치환이다.

- [0562] SSc를 치료하기 위한 방법의 임의의 상기 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 인간화될 수 있다. 한 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 수용자 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 47L 또는 47W; 49A, 49S, 또는 49G; 73D 또는 73N; 그리고 76N, 78D 또는 78L, 78A, 또는 78V로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형을 포함하는 VH를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 VH를 포함하고, 여기서 상기 VH는 서열 번호: 23의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 78V (h2A10.v1); (ii) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 73D, 76S, 78V (h2A10.v2); (iii) FR2에서 47W (h2A10.v1.5); (iv) FR2에서 49G (h2A10.v1.6); (v) FR3에서 78A (h2A10.v1.7); (vi) FR2에서 47W (h2A10.v2.5); (vii) FR2에서 49S (h2A10.v2.6); (viii) FR3에서 73N (h2A10.v2.7); (ix) FR3에서 76N (h2A10.v2.8); (x) FR3에서 78L (h2A10.v2.9); 그리고 (xi) FR2에서 49S, FR3에서 76N, 78L (h2A10.v3 및 h2A10.v4). 다른 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 4L 또는 4M, 38H 또는 38Q, 43A 또는 43Q, 그리고 58V로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형을 포함하는 VL을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 서열 번호: 22의 VL을 포함하고, 여기서 상기 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR1에서 4L, FR2에서 38H와 43Q, FR3에서 58I (h2A10.v1 및 h2A10.v2); (ii) FR1에서 4M (h2A10.v1.1 및 h2A10.v2.1); (iii) FR2에서 38Q (h2A10.v1.2 및 h2A10.v2.2); (iv) FR2에서 43A (h2A10.v1.3 및 h2A10.v2.3); (v) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4); (vii) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); 그리고 (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4).
- [0563] 추가의 양상에서, 본원 발명은 SSc를 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기에서 선택되는 항-TGF β 3 항체의 효과량을 SSc를 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0564] 서열 번호: 23, 37 및 42-50으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항체;
- [0565] 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8) 및 서열 번호: 50/36 (v2.9)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0566] 서열 번호: 23, 37, 42-50, 55 및 57로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열, 그리고 서열 번호: 22, 36, 38-41, 54 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항체;
- [0567] 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8), 서열 번호: 50/36 (v2.9), 서열 번호: 55/54 (v3) 및 서열 번호: 57/56 (v4)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0568] 서열 번호: 29, 59, 64 및 65-72로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0569] 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항체로서, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍이 서열 번호: 29/28 (취 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63

(v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 항체;

[0570] 서열 번호: 29, 59, 64, 65-72, 77 및 79로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 28, 58, 60-63, 76 및 78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;

[0571] 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항체로서, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍이 서열 번호: 29/28 (취 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9), 서열 번호: 77/76 (v3) 및 서열 번호: 79/78 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 항체;

[0572] 서열 번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;

[0573] 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;

[0574] 서열 번호: 74의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬, 그리고 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;

[0575] 서열 번호: 74/58 (h2A10.v2.N54Q)의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함하는 항체;

[0576] 서열 번호: 51 또는 55의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;

[0577] 서열 번호: 51 또는 55의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36, 38-41 및 54로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;

[0578] 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S) 또는 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3)의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;

[0579] 서열 번호: 73 또는 77의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 포함하는 항체 및/또는 상기 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하고;

[0580] 서열 번호: 73 또는 77의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 포함하는 항체 및/또는 상기 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 28, 58, 60-63 및 76으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하고;

[0581] 서열 번호: 73/58 (h2A10.v2.N54S) 또는 서열 번호: 77/76 (h2A10.v3)의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함하는 항체;

[0582] 서열 번호: 53 또는 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열

을 포함하는 항체;

- [0583] 서열 번호: 53 또는 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36, 38-41 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0584] 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.T56A) 또는 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4)의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0585] 서열 번호: 74 또는 79의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 및/또는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0586] 서열 번호: 74 또는 79의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 및/또는 서열 번호: 28, 58, 60-63 및 78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0587] 서열 번호: 75/58 (h2A10.v2.T56A) 또는 서열 번호: 79/78 (h2A10.v4)의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0588] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0589] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0590] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0591] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0592] 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.t56A), 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4), 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S), 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3), 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q), 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8) 및 서열 번호: 50/36 (v2.9)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0593] 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.t56A), 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4), 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S), 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3), 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q), 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8), 서열 번호: 50/36 (v2.9), 서열 번호: 55/54 (v3) 및 서열 번호: 57/56 (v4)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0594] 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4)의 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;

- [0595] 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하는 항체로서, 여기서 상기 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화하고;
- [0596] TGF β 3을 선택적으로 중화하고 생쥐에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는 항체;
- [0597] 생쥐에서 50 mg/kg의 용량에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는 항체.
- [0598] TGF β 관련 장애를 치료하기 위한 상기 방법의 일부 양상에서, 상기 방법은 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 갖는, TGF β 3을 선택적으로 중화하는 항-TGF β 3 항체의 효과량을 특발성 폐섬유증 (IPF)을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0599] (a) 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 결합하고;
- [0600] (b) 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGF β 3에 결합하는 TGFBR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFBR1에서는 그렇지 않고;
- [0601] (c) TGF β 3에 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGFBR2 결합을 차단하고 TGFBR1/TGFBR2 신호전달 수용체가 TGF β 3에 결합하는 것을 저해하며;
- [0602] (d) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 결합하고;
- [0603] (e) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 결합하고, 그리고 TGF β 3의 잔기 R394는 중쇄 CDR2에서 항-TGF β 3 항체와 이온성 염 가교를 만들고;
- [0604] (f) TGF β 1에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 T387, L389 및 T395 (인간 TGF β 3 넘버링)와의 직접 접촉에 의해 달성되고;
- [0605] (g) TGF β 2에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 R325, R394 및 V398 (인간 TGF β 3 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고;
- [0606] (h) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0607] (i) 항-TGF β 3 항체는 설치류 또는 시노몰구스 원숭이에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0608] (j) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0609] (k) 항-TGF β 3 항체는 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0610] (l) 항-TGF β 3 항체는 항-TGF β 1 항체 CAT-192에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0611] (m) 항-TGF β 3 항체는 동종형 선택적 항-TGF β 2 항체 및/또는 항-TGF β 2/3 항체에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0612] (n) 항-TGF β 3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고;
- [0613] (o) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; 그리고
- [0614] (p) 항원 결합 도메인이 TGF β 3 아미노산 잔기의 15-8, 8, 8-5, 7-5, 6-5, 또는 5 옹스트롬 내에 있는, (o)의 경우에서와 같은 항-TGF β 3 항체.
- [0615] 추가의 양상에서, 본원 발명은 IPF를 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 갖는 동종형 선택적 항-TGF β 항체의 효과량을 IPF를 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0616] TGF β 3을 선택적으로 중화하는 항체;
- [0617] 10 pM 미만의 K_D 로 TGF β 3에 결합하고 및/또는 250 pM 미만의 세포 기반 IC_{50} 을 갖는 항체;
- [0618] 약 5 pM, 약 4 pM, 약 3 pM, 또는 약 2 pM 미만의 K_D 로 TGF β 3에 결합하는 항체;

- [0619] 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 또는 약 50 pM 미만의 세포 기반 IC₅₀을 갖는 항체;
- [0620] 약 20 pM 미만의 TGFβ3의 저해 (중화)에 대한 세포 기반 IC₅₀을 갖는, 본원에서 제공된 항체;
- [0621] TGFβ3을 선택적으로 중화하고 생쥐에서 범-TGFβ 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는 항체;
- [0622] TGFβ3을 선택적으로 중화하고 향상된 안전성 프로필을 갖는 항체.
- [0623] 추가의 양상에서, 본원 발명은 IPF를 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기에서 선택되는 항-TGFβ3 항체의 효과량을 IPF를 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0624] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5, 34, 35 및 159에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항체;
- [0625] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0626] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0627] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체; 그리고
- [0628] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체.
- [0629] 일정한 구체예에서, 상기 제시된 바와 같은 항-TGFβ3 항체의 하나 이상의 아미노산이 하기 HVR 위치에서 치환된다:
- [0630] - HVR-H2 (서열 번호: 5) 내에: 위치 N54 (예를 들면, N54S, N54Q) 또는 T56 (예를 들면, T56A)에서.
- [0631] 일정한 구체예에서, 치환은 본원에서 제시된 바와 같은 보존성 치환이다.
- [0632] IPF를 치료하기 위한 방법의 임의의 상기 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 인간화될 수 있다. 한 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 수용자 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 47L 또는 47W; 49A, 49S, 또는 49G; 73D 또는 73N; 그리고 76N, 78D 또는 78L, 78A, 또는 78V로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형을 포함하는 VH를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 VH를 포함하고, 여기서 상기 VH는 서열 번호: 23의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 78V (h2A10.v1); (ii) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 73D, 76S, 78V (h2A10.v2); (iii) FR2에서 47W (h2A10.v1.5); (iv) FR2에서 49G (h2A10.v1.6); (v) FR3에서 78A (h2A10.v1.7); (vi) FR2에서 47W (h2A10.v2.5); (vii) FR2에서 49S (h2A10.v2.6); (viii) FR3에서 73N (h2A10.v2.7); (ix) FR3에서 76N (h2A10.v2.8); (x) FR3에서 78L (h2A10.v2.9); 그리고 (xi) FR2에서 49S, FR3에서 76N, 78L (h2A10.v3 및 h2A10.v4). 다른 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 4L 또는 4M, 38H 또는 38Q, 43A 또는 43Q, 그리고 58V로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형을 포함하는 VL를 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 서열 번호: 22의 VL를 포함하고, 여기서 상기 VL은 아래와 같이 구성된 군

에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR1에서 4L, FR2에서 38H와 43Q, FR3에서 58I (h2A10.v1 및 h2A10.v2); (ii) FR1에서 4M (h2A10.v1.1 및 h2A10.v2.1); (iii) FR2에서 38Q (h2A10.v1.2 및 h2A10.v2.2); (iv) FR2에서 43A (h2A10.v1.3 및 h2A10.v2.3); (v) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4); (vii) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); 그리고 (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4).

- [0633] 추가의 양상에서, 본원 발명은 IPF를 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 하기에서 선택되는 항-TGF β 3 항체의 효과량을 IPF를 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다:
- [0634] 서열 번호: 23, 37 및 42-50으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항체;
- [0635] 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8) 및 서열 번호: 50/36 (v2.9)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0636] 서열 번호: 23, 37, 42-50, 55 및 57로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열, 그리고 서열 번호: 22, 36, 38-41, 54 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항체;
- [0637] 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8), 서열 번호: 50/36 (v2.9), 서열 번호: 55/54 (v3) 및 서열 번호: 57/56 (v4)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0638] 서열 번호: 29, 59, 64 및 65-72로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0639] 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항체로서, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍이 서열 번호: 29/28 (취 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 항체;
- [0640] 서열 번호: 29, 59, 64, 65-72, 77 및 79로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 28, 58, 60-63, 76 및 78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;
- [0641] 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항체로서, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍이 서열 번호: 29/28 (취 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9), 서열 번호: 77/76 (v3) 및 서열 번호: 79/78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 항체;
- [0642] 서열 번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열

동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;

[0643] 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;

[0644] 서열 번호: 74의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬, 그리고 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;

[0645] 서열 번호: 74/58 (h2A10.v2.N54Q)의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함하는 항체;

[0646] 서열 번호: 51 또는 55의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;

[0647] 서열 번호: 51 또는 55의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36, 38-41 및 54로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;

[0648] 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S) 또는 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3)의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;

[0649] 서열 번호: 73 또는 77의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 포함하는 항체 및/또는 상기 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하고;

[0650] 서열 번호: 73 또는 77의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 포함하는 항체 및/또는 상기 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 28, 58, 60-63 및 76으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하고;

[0651] 서열 번호: 73/58 (h2A10.v2.N54S) 또는 서열 번호: 77/76 (h2A10.v3)의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함하는 항체;

[0652] 서열 번호: 53 또는 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;

[0653] 서열 번호: 53 또는 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36, 38-41 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체;

[0654] 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.T56A) 또는 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4)의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항체;

[0655] 서열 번호: 74 또는 79의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 및/또는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;

[0656] 서열 번호: 74 또는 79의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 및/또는 서열 번호: 28, 58, 60-63 및 78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항체;

- [0657] 서열 번호: 75/58 (h2A10.v2.T56A) 또는 서열 번호: 79/78 (h2A10.v4)의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함하는 항체;
- [0658] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0659] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0660] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0661] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0662] 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.t56A), 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4), 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S), 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3), 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q), 서열 번호: 23/22 (쥐 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8) 및 서열 번호: 50/36 (v2.9)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0663] 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.t56A), 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4), 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S), 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3), 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q), 서열 번호: 23/22 (쥐 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8), 서열 번호: 50/36 (v2.9), 서열 번호: 55/54 (v3) 및 서열 번호: 57/56 (v4)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0664] 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4)의 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;
- [0665] 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하는 항체로서, 여기서 상기 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화하고;
- [0666] TGF β 3을 선택적으로 중화하고 생쥐에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는 항체;
- [0667] 생쥐에서 50 mg/kg의 용량에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는 항체.
- [0668] 섬유증을 치료하는 방법의 임의의 상기 양상에 따른 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 키메라, 인간화 또는 인간 항체를 비롯한, 단일클론 항체일 수 있다. 한 구체예에서, 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 항체 단편, 예를 들면, Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디, 또는 F(ab')₂ 단편이다. 다른 구체예에서, 상기 항체는 전장 항체, 예를 들면, 무손상 IgG1 또는 IgG4 항체, 바람직하게는 IgG1, 또는 본원에서 규정된 바와 같은 다른 항체 부류 또는 아이소타입이다.
- [0669] TGF β 관련 장애를 치료하기 위한 제시된 방법의 일부 양상에서, 상기 방법은 CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii)

CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 항-TGFβ3 항체의 효과량을 TGFβ 관련 장애를 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, CDR-H2는 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖는다. 일정한 구체예에서, 단리된 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 56의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 79의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 78의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 장애는 섬유증이다. 일정한 구체예에서, 장애는 SSc이다. 일부 구체예에서, 장애는 IPF이다. 일정한 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 단일클론 항체, 예컨대 키메라, 인간화 또는 인간 항체이다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 항체 단편, 예를 들면, Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디, 또는 F(ab')₂ 단편이다. 다른 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 전장 항체, 예를 들면, 무손상 IgG1 또는 IgG4 항체, 예컨대 IgG1, 또는 본원에서 규정된 바와 같은 다른 항체 부류 또는 아이소타입이다.

[0670] 항체의 약제 및 용도

[0671] 본원에서 이용된 바와 같이, 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGFβ-항체를 포함하는 약제, 이런 약제의 제조, 그리고 TGFβ 관련 장애의 치료를 위한 이들 약제 및 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGFβ-항체의 용도는 TGFβ 관련 장애의 진행을 중단시키거나, TGFβ 관련 장애의 진행을 늦추거나, 또는 TGFβ 관련 장애의 퇴행을 야기하기 위한 (다시 말하면, 영향을 받은 조직 또는 장기에서 TGFβ 관련 장애의 정도에 대하여 개체의 (환자의) 건강 상태를 향상시키기 위한) TGFβ 주도 과정의 교란을 포함할 수 있다. 이런 용도와 치료가 TGFβ 관련 장애의 개시에 선행하는, 다시 말하면, 용도 또는 치료가 TGFβ 관련 장애의 알려진 또는 만약 그렇지 않으면 예상된 개시에 앞서 수행되는 일정한 구체예에서, 이런 용도 또는 치료는 TGFβ 관련 장애의 발달 또는 개시를 예방하는 단계를 포함할 수 있다. 다양한 활성제의 투여는 이런 이유로, TGFβ 관련 장애의 진행을 제어하거나 또는 중단시키는, 또는 이의 개시를 예방하는 적합한 지속 기간 동안 실행될 수 있다.

[0672] 본원에서 이용된 바와 같이, 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGFβ-항체를 포함하는 약제, 이런 약제의 제조, 그리고 섬유증 또는 섬유증 상태의 치료를 위한 이들 약제 및 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGFβ-항체의 용도는 섬유증 상태의 진행을 중단시키거나, 섬유증 상태의 진행을 늦추거나, 또는 섬유증 상태의 퇴행을 야기하기 위한 (다시 말하면, 영향을 받은 조직 또는 장기에서 섬유증의 정도에 대하여 개체의 (환자의) 건강 상태를 향상시키기 위한) 섬유증 과정의 교란을 포함할 수 있다. 이런 용도와 치료가 섬유증 상태의 개시에 선행하는, 다시 말하면, 용도 또는 치료가 섬유증의 알려진 또는 만약 그렇지 않으면 예상된 개시에 앞서 수행되는 일정한 구체예에서, 이런 용도 또는 치료는 섬유증 상태의 발달 또는 개시를 예방하는 단계를 포함할 수 있다. 다양한 활성제의 투여는 이런 이유로, 섬유증 상태의 진행을 제어하거나 또는 중단시키는, 또는 이의 개시를 예방하는 적합한 지속 기간 동안 실행될 수 있다.

[0673] 따라서, 일부 양상에서, 본원 발명은 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGFβ-항체를 포함하는 약제 및/또는 섬유증을 치료하기 위한 이런 약제 또는 항체의 용도를 제공하는데, 여기서 섬유증은 폐, 간, 심장, 신장, 췌장, 눈 및/또는 피부의 섬유증 상태이다. 한 양상에서, 섬유증은 특발성 폐섬유증 (IPF); 특발성 폐 상업 섬유증 (아미타니병); 가족성 폐섬유증; 전신 염증성 질환 예컨대, 류마티스성 관절염, 경피증, 루푸스, 잠재성 섬유성 폐포염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 또는 만성 천식에 이차적인 폐섬유증; 낭포성 섬유증; 비특이적 간질성 폐렴 (NSIP); 잠재성 기질화 폐렴 (COP); 진행성 거대 섬유증, 탄광부 진폐증의 합병증; 경피증/전신 경화증 (SSc, 제한된 피부 (lcSSc)와 광범위 피부 (dcSSc) 형태 및 SSc 연관 간질성 폐 질환 (SSc-ILD) 포함); 폐쇄세기관지 기질화 폐렴; 결합 조직병 연관 ILD (CT-ILD), 진행성 섬유화 ILD, 과민성 폐렴, 폐 고혈압; 폐결핵; 규폐증; 석면증; 급성 폐 손상; 그리고 급성 호흡곤란 (ARD; 세균성 폐렴 유발, 외상 유발, 그리고 바이러스성 폐렴 유발, 인공호흡기 유발, 비-폐 폐혈증 유발 포함)에서 선택되는 폐 섬유증이다. 다른 양상에서, 섬유증은 모든 병인에 기인한 간경화증; 선천성 간 섬유증; 비만; 지방간; 알코올 유발 간 섬유증; 비알코올성 지방간염 (NASH); 담관 손상; 원발성 담즙성 간경변 (PBC), 원발성 경화 담관염 (PSC); 감염 또는 바이러스 유발 간 섬유증 (예를 들면, 만성 B형 및 C형 간염 바이러스 감염); 낭포성 섬유증; 자가면역 간염; 괴사성 간염; 원발성 경화 담관염; 혈색소증; 담도계의 장애; 감염에 기인한 간 기능장애에서 선택되는 간의 섬유증 상태이다. 다른 양상

에서, 섬유증은 심내막심근 섬유증; 심장 동종이식 혈관병증 (CAV); 심근 경색; 심방 섬유증; 울혈성 심부전; 동맥경화증; 죽상경화증; 혈관 협착증; 심근염; 울혈성 심근병증; 관상 동맥 경색; 정맥류; 관상 동맥 협착증 및 다른 허혈성 상태; 그리고 특발성 후복막강 섬유증에서 선택되는 심장 및/또는 심막의 섬유증 상태 (다시 말하면, 심장 또는 심막 섬유증, 또는 연관된 혈관구조의 섬유증)이다. 다른 양상에서, 섬유증은 사구체신염 (막 성증식성, 광범위 증식성, 급속 진행성 또는 경화성, 감염후 및 만성 형태 포함); 당뇨병성 사구체경화증; 국소 분절 사구체경화증; IgA 신장병증; 당뇨병성 신장병증; 허혈성 신장병증, 세뇨관간질성 신장 섬유증, HIV 연관 신장병증; 막 신장병증; 전신 염증성 질환 예컨대 루푸스, 경피증 및 당뇨병 사구체신염에 이차적인 사구체신염; 특발성 막성증식성 사구체신염; 혈관사이 증식성 사구체신염; 초승달 사구체신염; 아밀로이드증 (이것은 그 중에서도 특히 신장에 영향을 준다); 자가면역 신장염; 신장 요세관간질성 섬유증; 신장 동맥경화증; 알포트 증후군; 신증후군; 만성 신부전; 만성 신장병, 사구체 주위 섬유증/관상 사구체; 복합된 정점 기종 및 기저 섬유증 증후군 (기종/섬유증 증후군); 사구체 고혈압; 신장기원 섬유화 피부병증; 다낭 신장병; 파브리병, 그리고 신장성 고혈압에서 선택되는 신장의 섬유증 상태이다. 다른 양상에서, 섬유증은 기질 재형성 췌장염 및 기질 섬유증에서 선택되는 췌장의 섬유증 상태이다. 다른 양상에서, 섬유증은 크론병; 궤양성 대장염; 교원성 대장염; 결장직장 섬유증; 용모 위축; 선와 증식; 용종 형성; 치유성 위궤양; 그리고 미세 대장염에서 선택되는 위장관의 섬유증 상태 (다시 말하면, GI 관 섬유증)이다. 다른 양상에서, 섬유증은 안구 섬유증, 안과 섬유증, 증식성 유리체망막병증; 임의의 병인의 유리체망막병증; 망막 기능장애와 연관된 섬유증; 습성 또는 건성 황반 변성과 연관된 섬유증; 각막과 결막에서 흉터형성; 각막 내피에서 섬유증; 앞쪽 수정체피막 하 백내장 및 후낭 불투명화; 눈의 전안부 섬유성 질환; 각막 기질의 섬유증 (예를 들면, 각막 불투명화와 연관됨); 섬유주 네트워크의 섬유증 (예를 들면, 녹내장과 연관됨); 눈의 후안부 섬유성 질환; 유관속 흉터형성 (예를 들면, 눈의 망막 또는 맥락막 혈관구조에서); 망막 섬유증; 상망막 섬유증; 망막 신경아교증; 망막하 섬유증 (예를 들면, 연령 관련 황반 변성과 연관됨); 당뇨병성 망막병증에서 조직의 수축과 관련된 수축적 망막 박리; 선천성 안와 섬유증; 누선 섬유증; 각막 상피하 섬유증; 그리고 그레이브 눈병증에서 선택되는 눈의 섬유증 상태이다. 다른 양상에서, 섬유증은 척수 손상/섬유증 또는 중추신경계 섬유증 예컨대 뇌졸중 후 섬유증으로부터 발생하는 섬유증, 듀시엔형 근이영양증, 뒤뮈트랑 구축, 신경변성 장애 예컨대 알츠하이머병 또는 다발성 경화증과 연관된 섬유증; 혈관 재협착; 자궁 섬유증; 자궁내막증; 난소 유섬유증; 페이로니병; 다낭성 난소 증후군; 강직성 척추염에서 질환 관련 폐 정점 섬유증; 흉터형성; 그리고 미생물 감염 (예를 들면, 세균, 바이러스, 기생충, 진균 등)에 대한 섬유증 사건에서 선택된다.

[0674] 한 구체예에서, 본원 발명은 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β -항체를 포함하는 약제 및/또는 TGF β 관련 장애를 치료하기 위한 이런 약제 또는 항체의 용도를 제공하는데, 여기서 상기 용도는 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 효과량을 이런 TGF β 관련 장애를 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이와 같은 한 가지 구체예에서, 용도는 아래에 설명된 바와 같이, 적어도 한 가지 추가 치료제의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.

[0675] 한 구체예에서, 본원 발명은 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β -항체를 포함하는 약제 및/또는 섬유증 (예를 들면, 전술된 바와 같은 섬유증 상태)을 치료하기 위한 이런 약제 또는 항체의 용도를 제공하는데, 여기서 상기 용도는 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 효과량을 이런 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이와 같은 한 가지 구체예에서, 용도는 아래에 설명된 바와 같이, 적어도 한 가지 추가 치료제의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.

[0676] 추가의 양상에서, 약제로서 이용을 위한 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)가 제공된다. 추가의 양상에서, TGF β 관련 장애 (예를 들면, 섬유증, 예를 들면, 폐 (예를 들면, IPF), 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증, 예를 들면, SSc)를 치료하는 데 이용을 위한 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)가 제공된다. 일정한 구체예에서, 치료 방법에서 이용을 위한 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)가 제공된다. 일정한 구체예에서, 본원 발명은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 섬유증을 겪는 개체를 치료하는 방법에서 이용을 위한 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)를 제공한다. 이와 같은 한 가지 구체예에서, 용도는 예를 들면, 아래에 설명된 바와 같이, 적어도 한 가지 추가 치료제의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 추가 구체예에서, 본원 발명은 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하는, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하는, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하는, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하는 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하는 데 이용을 위한 동종형 선택적

항-TGFβ 항체 (예를 들면, 항-TGFβ 2, 항-TGFβ 2/3, 또는 항-TGFβ 3 항체)를 제공한다. 일정한 구체예에서, 본원 발명은 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGFβ-TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하기 위한, 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 동종형 선택적 항-TGFβ 항체 (예를 들면, 항-TGFβ 2, 항-TGFβ 2/3, 또는 항-TGFβ 3 항체)의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하는, TGFβ-TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하는, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하는, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하는 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하는 방법에서 이용을 위한 동종형 선택적 항-TGFβ 항체 (예를 들면, 항-TGFβ 2, 항-TGFβ 2/3, 또는 항-TGFβ 3 항체)를 제공한다. 임의의 상기 구체예에 따른 개체는 바람직하게는 인간이다.

[0677] 추가의 양상에서, 본원 발명은 약제의 제조 또는 준비에서 동종형 선택적 항-TGFβ 항체 (예를 들면, 항-TGFβ 2, 항-TGFβ 2/3, 또는 항-TGFβ 3 항체)의 용도를 제공한다. 한 구체예에서, 약제는 TGFβ 관련 장애, 예를 들면, 섬유증, 예컨대 그러나 제한 없이 섬유증, 예를 들면, 폐 (예를 들면, IPF), 간, 췌장, 심장, 신장, 눈, 및/또는 피부의 섬유증, 예를 들면, SSc의 치료를 위한 것이다. 추가 구체예에서, 약제는 이러한 약제의 효과량을 섬유증을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 섬유증을 치료하는 방법에서 이용을 위한 것이다. 이와 같은 한 가지 구체예에서, 용도는 예를 들면, 아래에 설명된 바와 같이, 적어도 한 가지 추가 치료제의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 추가 구체예에서, 약제는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGFβ-TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하기 위한, 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 것이다. 추가 구체예에서, 약제는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGFβ-TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하기 위한, 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 약제의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하는, TGFβ-TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하는, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하는, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하는, 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하는 방법에서 이용을 위한 것이다.

[0678] 항-TGFβ 2 항체

[0679] 임의의 상기 양상에서, 약제 (및 이의 제조 또는 준비 또는 용도)로서, 및/또는 치료 방법에서 이용을 위한 및/또는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGFβ-TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하기 위한 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한, 예를 들면, 섬유증 (예를 들면, 폐 (예를 들면, IPF), 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증, 예를 들면, SSc)을 치료하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGFβ 항체 (예를 들면, 항-TGFβ 2, 항-TGFβ 2/3, 또는 항-TGFβ 3 항체)에 대하여, 본원 발명의 항-TGFβ 2 항체는 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 가질 수 있다:

[0680] 항-TGFβ 2 항체는:

[0681] (a) TGFβ 2를 선택적으로 중화하고;

[0682] (b) 범-TGFβ 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;

[0683] (c) 범-TGFβ 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;

[0684] (d) 설치류에서 범-TGFβ 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;

[0685] (e) 범-TGFβ 소형 분자 저해제 갈루니서티에 비하여 감소된 독성을 갖고; 및/또는

[0686] (f) 설치류에서 범-TGFβ 소형 분자 저해제 갈루니서티에 비하여 감소된 독성을 갖고; 그리고

[0687] 여기서 일부 구체예에서, 용도, 약제, 또는 방법은 섬유증을 치료하기 위한 것이고, 그리고 여기서 섬유증은 SSc 또는 IPF이다.

[0688] 추가의 양상에서, 약제 (및 이의 제조 또는 준비 또는 용도)로서, 및/또는 치료 방법에서 이용을 위한 및/또는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGFβ-TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한

TGF β 신호전달을 저해하기 위한 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 예를 들면, 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)에 대하여, 본원 발명의 항-TGF β 2 항체는 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 가질 수 있다:

- [0689] 항-TGF β 2 항체는 TGF β 2를 선택적으로 중화하고; 항-TGF β 2는 10 pM 미만의 K_D 로 TGF β 2에 결합하고 및/또는 250 pM 미만의 세포 기반 IC₅₀을 가지며; 약 5 pM, 약 4 pM, 약 3 pM, 약 2 pM, 또는 약 1 pM보다 적거나 같은 K_D 로 TGF β 2에 결합하고; 본원에서 제공된 항-TGF β 2 항체는 약 250 pM, 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 약 50 pM, 또는 약 40 pM보다 적거나 같은 세포 기반 IC₅₀을 갖는다.
- [0690] 임의의 상기 양상에서, 약제 (및 이의 제조 또는 준비 또는 용도)로서, 및/또는 치료 방법에서 이용을 위한 및/또는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 예를 들면, 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)에 대하여, 본원 발명의 항-TGF β s 항체는 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 가질 수 있다:
- [0691] (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-TGF β 2 항체;
- [0692] (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 항-TGF β 2 항체. 다른 양상에서, 본원 발명은 (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항체를 제공하고;
- [0693] (a) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 항-TGF β 2 항체. 한 구체예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하고;
- [0694] 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGF β 2 항체. 추가 구체예에서, 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 및 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함하고;
- [0695] (a) (i) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (iii) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인; 그리고 (b) (i) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 및 (c) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 항-TGF β 2 항체; 그리고
- [0696] a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGF β 2 항체.
- [0697] 임의의 상기 양상에서, 동종형 선택적 항-TGF β 는 인간화될 수 있다. 한 구체예에서, 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 수용자 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 더욱 포함한다. 임의의 상기 구체예에서, 인간화 항-

TGF β 2 항체는 37V 또는 37I, 48M 또는 48L, 49G 또는 49A, 67L, 71K 및 78V, 그리고 105P 또는 105R로 구성된 군에서 선택되는 VH 프레임워크 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 2 항체는 VH를 포함하고, 여기서 상기 VH는 서열 번호: 25의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 돌연변이의 세트를 포함한다: (i) FR2에서 37V, 48M과 49G 및 FR4에서 105P (h6F12.v1 및 h6F12.v3); (ii) FR2에서 37V와 48M, FR3에서 67L, 71K와 78V 및 FR4에서 105P (h6F12.v2 및 h6F12.v4); (iii) FR2에서 37I (h6F12.v1.6); (iv) FR2에서 48L (h6F12.v1.7); (v) FR2에서 49A (h6F12.v1.8); (vi) FR4에서 105R (h6F12.v1.9); (vii) FR2에서 37V, 48M과 49G 및 FR4에서 105P (h6F12.v1 및 h6F12.v3); (viii) FR2에서 37V와 48M, FR3에서 67L, 71K와 78V 및 FR4에서 105P (h6F12.v2 및 h6F12.v4); (ix) FR2에서 37I (h6F12.v1.6); (x) FR2에서 48L (h6F12.v1.7); (xi) FR2에서 49A (h6F12.v1.8); 그리고 (xii) FR4에서 105R (h6F12.v1.9). 임의의 상기 구체예에서, 인간화 항-TGF β 2 항체는 서열 번호: 24의 아미노산 서열을 갖는 VL에 비하여 43S 또는 43A, 66G, 69T, 71F, 그리고 87Y로 구성된 군에서 선택되는 VL 프레임워크 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 2 항체는 VL을 포함하고, 여기서 상기 VL은 서열 번호: 24의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 돌연변이의 세트를 포함한다: (i) FR2에서 43S 및 FR3에서 66E, 69P, 71Y와 87F (h6F12.v1 및 h6F12.v2); (ii) FR2에서 43S 및 FR3에서 58V, 66E, 69P, 71Y와 87F (h6F12.v3 및 h6F12.v4); (iii) FR2에서 43A (h6F12.v1.1); (iv) FR3에서 66G (h6F12.v1.2); (v) FR3에서 69T (h6F12.v1.3); (vi) FR3에서 71F (h6F12.v1.4); 그리고 (vii) FR3에서 87Y (h6F12.v1.5).

[0698] 임의의 상기 양상에서, 약제 (및 이의 제조 또는 준비 또는 용도)로서, 및/또는 치료 방법에서 이용을 위한 및/또는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 예를 들면, 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)에 대하여, 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 가질 수 있다:

[0699] 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하는 항-TGF β 2 항체; 또는 상기 VH는 (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함하고; 그리고 상기 항체는 서열 번호: 24, 131, 133-137, 143 및 144로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하고, 또는 상기 VL은 (a) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함하고;

[0700] 서열 번호: 25/24 (토끼 6F12), 서열 번호: 132/131 (v1), 서열 번호: 132/133 (v1.1), 서열 번호: 132/134 (v1.2), 서열 번호: 132/135 (v1.3), 서열 번호: 132/136 (v1.4), 서열 번호: 132/137 (v1.5), 서열 번호: 138/131 (v1.6), 서열 번호: 139/131 (v1.7), 서열 번호: 140/131 (v1.8), 서열 번호: 141/131 (v1.9), 서열 번호: 142/131 (v2), 서열 번호: 132/143 (v3) 및 서열 번호: 142/144 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 2 항체; 또는

[0701] 서열 번호: 31, 146 및 152-156으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 30, 145, 147-151, 157 및 158로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항-TGF β 2 항체;

[0702] 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항-TGF β 2 항체로서, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍이 서열 번호: 31/30 (토끼 6F12), 서열 번호: 146/145 (v1), 서열 번호: 146/147 (v1.1), 서열 번호: 146/148 (v1.2), 서열 번호: 146/149 (v1.3), 서열 번호: 146/150 (v1.4), 서열 번호: 146/151 (v1.5), 서열 번호: 152/145 (v1.6), 서열 번호: 153/145 (v1.7), 서열 번호: 154/145 (v1.8), 서열 번호: 155/145 (v1.9), 서열 번호: 156/145 (v2), 서열 번호: 146/157 (v3) 및 서열 번호: 156/158 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 항-TGF β 2 항체;

[0703] a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2;

(c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGF β 2 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체.

[0704] 항-TGF β 2/3 항체

[0705] 임의의 상기 양상에서, 약제 (및 이의 제조 또는 준비 또는 용도)로서, 및/또는 치료 방법에서 이용을 위한 및/또는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 예를 들면, 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)에 대하여, 본원에서 설명된 바와 같은 TGF β 2 및 TGF β 3을 선택적으로 중화하는 항-TGF β 2/3 항체는 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 가질 수 있다:

[0706] (a) 선택적 중화에 대하여, 인간 TGF β 1에 비하여 TGF β 2 및 TGF β 3에 대한 항-TGF β 2/3 항체의 선택성은 상기 항체의 항원 결합 도메인의 TGF β 2 또는 TGF β 3의 아미노산 잔기 E373 (인간 TGF β 2 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고;

[0707] (b) 항-TGF β 2/3 항체는 알로스테릭 기전을 통해 TGF β 2 및/또는 TGF β 3을 중화하고;

[0708] (c) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 동종이합체에서 입체형태적 변화를 유도하고;

[0709] (d) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 동종이합체에서 입체형태적 변화를 유도하고, 여기서 상기 입체형태적 변화는 2개의 단량체가 몇 도씩 함께 편칭되는 것을 포함하고;

[0710] (e) 항-TGF β 2/3 항체는 이가 항체 또는 일가 항체이고;

[0711] (f) 항-TGF β 2/3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고;

[0712] (g) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 동종이합체에 결합하고, 상기 TGF β 2 동종이합체는 첫 번째와 두 번째 TGF β 2 단량체를 갖고, 그리고 여기서 상기 항-TGF β 2/3 항체는 (i) 첫 번째 TGF β 2 단량체의 아미노산 잔기 V313, Q314, D315, R320, L322, Y323, R328, D329, F345 및 A347, 그리고 (ii) 두 번째 TGF β 2 단량체의 아미노산 잔기 N368, T369, I370, N371, P372, E373, A374, S375, A376 및 S377 (인간 TGF β 2 넘버링)에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고;

[0713] (h) 항원 결합 도메인이 TGF β 2 및/또는 TGF β 3 아미노산 잔기의 5 옹스트롬 내에 있는, (g)의 경우에서와 같은 항-TGF β 2/3 항체;

[0714] (i) 여기서 상기 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 3에서 (g)의 경우에서와 같은 실제로 유사한 에피토프에 결합하고; 그리고

[0715] (j) 상기 항-TGF β 2/3 항체는 단일 팔 형태에서 TGF β 2 및/또는 TGF β 3을 중화하지 않고; 그리고

[0716] 여기서 일부 구체예에서, 용도, 약제, 또는 방법은 섬유증을 치료하기 위한 것이고, 그리고 여기서 섬유증은 SSc 또는 IPF이다.

[0717] 임의의 상기 양상에서, 약제 (및 이의 제조 또는 준비 또는 용도)로서, 및/또는 치료 방법에서 이용을 위한 및/또는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 예를 들면, 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)에 대하여, 본원 발명의 항-TGF β 2/3 항체는 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 가질 수 있다:

- [0718] TGF β 2 및 TGF β 3을 선택적으로 중화하고; 10 pM 미만의 K_D 로 TGF β 2 및/또는 TGF β 3에 결합하고 및/또는 250 pM 미만의 세포 기반 IC₅₀을 가지며;
- [0719] 약 10 pM, 약 9 pM, 약 8 pM, 약 7 pM, 약 6 pM, 약 5 pM, 약 4 pM, 약 3 pM, 약 2 pM, 또는 약 1 pM 미만의 K_D 로 TGF β 2 및/또는 TGF β 3에 결합하고;
- [0720] 약 250 pM, 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 또는 약 50 pM의 TGF β 2의 저해에 대한 세포 기반 IC₅₀을 갖거나;
- [0721] 약 250 pM, 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 약 50 pM, 약 40 pM, 약 30 pM 또는 약 30 pM 미만의 TGF β 3의 저해에 대한 세포 기반 IC₅₀을 갖거나; 또는
- [0722] 약 250 pM의 TGF β 2의 저해에 대한 세포 기반 IC₅₀ 및 약 30 pM의 TGF β 3의 저해 (중화)에 대한 세포 기반 IC₅₀을 갖는다.
- [0723] 임의의 상기 양상에서, 약제 (및 이의 제조 또는 준비)로서 및/또는 치료 방법에서 이용을 위한, 예를 들면, 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 용도에 대하여, 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 다음에서 선택될 수 있다:
- [0724] (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 항-TGF β 2/3 항체 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-TGF β 2/3 항체;
- [0725] (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 항-TGF β 2/3 항체 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열, 그리고 (a) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 항-TGF β 2/3 항체;
- [0726] (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 15에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGF β 2/3 항체.
- [0727] 임의의 상기 용도에서, 항-TGF β 2/3 항체는 인간화될 수 있다. 한 구체예에서, 항-TGF β 2/3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 수용자 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 2/3 항체는 VH를 포함하고, 여기서 상기 VH는 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR1에서 2Q와 24V, FR2에서 48I와 49G, FR3에서 71K, 73S, 78V와 91F 및 FR4에서 105P (h4A11.v1, h4A11.v2, h4A11.v5, h4A11.v6); (ii) FR1에서 2Q, FR2에서 37V, FR3에서 67F, 71K, 73S, 78V와 91F 및 FR4에서 105P (h4A11.v3, h4A11.v4, 4A11.v7, h4A11.v8); (iii) FR1에서 1E 결실 (h4A11.v7.1); (iv) FR3에서 75K와 76N 결실 (h4A11.v7.2); (v) FR1에서 1E 결실 및 FR3에서 75K76N 결실 (h4A11.v7.3); (vi) FR1에서 2V (h4A11.v7.8); (vii) FR2에서 37I (h4A11.v7.9); (viii) FR3에서 67V (h4A11.v7.10); (ix) FR3에서 71V (h4A11.v7.11); (x) FR3에서 73T (h4A11.v7.12); (xi) FR3에서 78F (h4A11.v7.13); (xii) FR4에서 105Q (h4A11.v7.15); (xiii) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, 78F, FR4에서 105Q ((h4A11.v7.16); (xiv) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, 91Y, FR4에서 105Q (h4A11.v7.17); (xv) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, FR4에서 105Q (h4A11.v7.18); 그리고 (xvi) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, 75K와 76N의 결실, FR4에서 105Q (h4A11.v7.19. 다른 구체예에서, 항-TGF β 2/3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 갖는 VL에 비하여 2A 또는 2I, 4L, 36F 또는 36Y, 43P 또는 43A, 그리고 58V 또는 58I로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형을 포함하는 VL을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-

TGFβ2/3 항체는 VL을 포함하고, 여기서 상기 VL은 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F (h4A11.v1 및 h4A11.v3); (ii) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F와 43P (h4A11.v2 및 h4A11.v4); (iii) FR1에서 2A, FR2에서 36F와 43P 및 FR3에서 58V (h4A11.v5 및 h4A11.v7); (iv) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F (h4A11.v6 및 h4A11.v8); (v) FR1에서 2I (h4A11.v7.4); (vi) FR2에서 36Y (h4A11.v7.5); (vii) FR2에서 43A (h4A11.v7.6); (viii) FR3에서 58I (h4A11.v7.7); 그리고 (ix) FR1에서 2I, FR2에서 43A, FR3에서 58I (h4A11.v7.16-19).

[0728] 임의의 상기 양상에서, 약제 (및 이의 제조 또는 준비 또는 용도)로서, 및/또는 치료 방법에서 이용을 위한 및/또는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGFβ-TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하기 위한 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 예를 들면, 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGFβ 항체 (예를 들면, 항-TGFβ2, 항-TGFβ2/3, 또는 항-TGFβ3 항체)에 대하여, 본원 발명의 항-TGFβ2/3 항체는 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 가질 수 있다:

[0729] 서열 번호: 27, 81, 83, 86-88, 93-100 및 102-105로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열, 그리고 서열 번호: 26, 80, 82, 84, 85, 89-92 및 101로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항-TGFβ2/3 항체;

[0730] 서열 번호: 27/26 (토끼 4A11), 서열 번호: 81/80 (v1), 서열 번호: 81/82 (v2), 서열 번호: 83/80 (v3), 서열 번호: 83/82 (v4), 서열 번호: 81/84 (v5), 서열 번호: 81/85 (v6), 서열 번호: 83/84 (v7), 서열 번호: 86/84 (v7.1), 서열 번호: 87/84 (v7.2), 서열 번호: 88/84 (v7.3), 서열 번호: 83/89 (v7.4), 서열 번호: 83/90 (v7.5), 서열 번호: 83/91 (v7.6), 서열 번호: 83/92 (v7.7), 서열 번호: 93/84 (v7.8), 서열 번호: 94/84 (v7.9), 서열 번호: 95/84 (v7.10), 서열 번호: 96/84 (v7.11), 서열 번호: 97/84 (v7.12), 서열 번호: 98/84 (v7.13), 서열 번호: 99/84 (v7.14), 서열 번호: 100/84 (v7.15), 서열 번호: 102/101 (v7.16), 서열 번호: 103/101 (v7.17), 서열 번호: 104/101 (v7.18), 서열 번호: 105/101 (v7.19), 서열 번호: 83/85 (v8)로 구성된 군에서 선택되는 VH와 VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGFβ2/3 항체;

[0731] 서열 번호: 33, 107, 109, 112-114 및 119-130으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 32, 106, 108, 110, 111, 115-118 및 186으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항-TGFβ2/3 항체;

[0732] 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항-TGFβ2/3 항체로서, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍이 서열 번호: 32/33 (토끼 4A11), 서열 번호: 107/106 (v1), 서열 번호: 107/108 (v2), 서열 번호: 109/106 (v3), 서열 번호: 109/108 (v4), 서열 번호: 107/110 (v5), 서열 번호: 107/111 (v6), 서열 번호: 109/110 (v7), 서열 번호: 112/110 (v7.1), 서열 번호: 113/110 (v7.2), 서열 번호: 114/110 (v7.3), 서열 번호: 114/115 (v7.4), 서열 번호: 114/116 (v7.5), 서열 번호: 114/117 (v7.6), 서열 번호: 114/118 (v7.7), 서열 번호: 119/110 (v7.8), 서열 번호: 120/110 (v7.9), 서열 번호: 121/110 (v7.10), 서열 번호: 122/110 (v7.11), 서열 번호: 123/110 (v7.12), 서열 번호: 124/110 (v7.13), 서열 번호: 125/110 (v7.14), 서열 번호: 126/110 (v7.15), 서열 번호: 127/186 (v7.16), 서열 번호: 128/186 (v7.17), 서열 번호: 129/186 (v7.18), 서열 번호: 130/186 (v7.19) 및 서열 번호: 114/111 (v8)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 항-TGFβ2/3 항체;

[0733] (a) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 15에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGFβ2/3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체;

[0734] TGFβ2 동종이합체의 단편 내에 에피토프에 결합하는 항-TGFβ2/3 항체로서, 상기 TGFβ2 동종이합체가 첫 번째와 두 번째 TGFβ2 단량체를 갖는 항-TGFβ2/3 항체, 여기서 상기 항-TGFβ2/3 항체는 첫 번째 TGFβ2 단량체의 아미노산 잔기 V313, Q314, D315, R320, L322, Y323, R328, D329, F345 및 A347, 그리고 두 번째 TGFβ2 단량체의 아미노산 잔기 N368, T369, I370, N371, P372, E373, A374, S375, A376 및 S377에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고, 그리고 여기서, 일부 구체예에서, 상기 항-TGFβ2/3 항체는 TGFβ3에서 동일한

영역 및/또는 에피토프에 결합한다.

- [0735] 항-TGF β 3 항체
- [0736] 임의의 상기 양상에서, 약제 (및 이의 제조 또는 준비 또는 용도)로서, 및/또는 치료 방법에서 이용을 위한 및/또는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 예를 들면, 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)에 대하여, 본원에서 설명된 바와 같은 TGF β 3을 선택적으로 중화하는 항-TGF β 3 항체는 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 가질 수 있다:
- [0737] (a) 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 결합하고;
- [0738] (b) 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGF β 3에 결합하는 TGFBR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFBR1에서는 그렇지 않고;
- [0739] (c) TGF β 3에 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGFBR2 결합을 차단하고 TGFBR1/TGFBR2 신호전달 수용체가 TGF β 3에 결합하는 것을 저해하며;
- [0740] (d) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 결합하고;
- [0741] (e) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 결합하고, 그리고 TGF β 3의 잔기 R394는 중쇄 CDR2에서 항-TGF β 3 항체와 이온성 염 가교를 만들고;
- [0742] (f) TGF β 1에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 T387, L389 및 T395 (인간 TGF β 3 넘버링)와의 직접 접촉에 의해 달성되고;
- [0743] (g) TGF β 2에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 R325, R394 및 V398 (인간 TGF β 3 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고;
- [0744] (h) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0745] (i) 항-TGF β 3 항체는 설치류 또는 시노몰구스 원숭이에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0746] (j) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0747] (k) 항-TGF β 3 항체는 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0748] (l) 항-TGF β 3 항체는 항-TGF β 1 항체 CAT-192에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0749] (m) 항-TGF β 3 항체는 동종형 선택적 항-TGF β 2 항체 및/또는 항-TGF β 2/3 항체에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0750] (n) 항-TGF β 3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고;
- [0751] (o) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; 그리고
- [0752] (p) 항원 결합 도메인이 TGF β 3 아미노산 잔기의 15-8, 8, 8-5, 7-5, 6-5, 또는 5 옹스트롬 내에 있는, (o)의 경우에서와 같은 항-TGF β 3 항체; 그리고
- [0753] 여기서 일부 구체예에서, 용도, 약제, 또는 방법은 섬유증을 치료하기 위한 것이고, 그리고 여기서 섬유증은 SSc 또는 IPF이다.
- [0754] 추가의 양상에서, 약제 (및 이의 제조 또는 준비 또는 용도)로서, 및/또는 치료 방법에서 이용을 위한 및/또는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 예를 들면, 섬유증 (예를 들면,

폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)에 대하여, 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 가질 수 있다:

- [0755] TGF β 3을 선택적으로 중화하는 항-TGF β 3 항체;
- [0756] 10 pM 미만의 K_D 로 TGF β 3에 결합하고 및/또는 250 pM 미만의 세포 기반 IC₅₀을 갖는 항-TGF β 3 항체;
- [0757] 약 5 pM, 약 4 pM, 약 3 pM, 또는 약 2 pM 미만의 K_D 로 TGF β 3에 결합하는 항-TGF β 3 항체;
- [0758] 약 200 pM, 약 150 pM, 약 100 pM, 약 75 pM, 또는 약 50 pM 미만의 세포 기반 IC₅₀을 갖는 항-TGF β 3 항체;
- [0759] 약 20 pM 미만의 TGF β 3의 저해 (중화)에 대한 세포 기반 IC₅₀을 갖는, 본원에서 제공된 항-TGF β 3 항체;
- [0760] TGF β 3을 선택적으로 중화하고 생쥐에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는 항-TGF β 3 항체; 및
- [0761] TGF β 3을 선택적으로 중화하고 향상된 안전성 프로필을 갖는 항-TGF β 3 항체; 그리고
- [0762] 여기서 일부 구체예에서, 용도, 약제, 또는 방법은 섬유증을 치료하기 위한 것이고, 그리고 여기서 섬유증은 SSc 또는 IPF이다.
- [0763] 임의의 상기 양상에서, 약제 (및 이의 제조 또는 준비 또는 용도)로서, 및/또는 치료 방법에서 이용을 위한 및/또는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 예를 들면, 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)에 대하여, 본원 발명의 항-TGF β 3 항체는 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 가질 수 있다:
- [0764] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5, 34, 35 및 159에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3에서 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0765] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0766] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0767] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0768] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 9에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항-TGF β 3 항체.
- [0769] 일정한 구체예에서, 상기 제시된 바와 같은 항-TGF β 3 항체의 하나 이상의 아미노산이 하기 HVR 위치에서 치환된다:
- [0770] - HVR-H2 (서열 번호: 5) 내에: 위치 N54 (예를 들면, N54S, N54Q) 또는 T56 (예를 들면, T56A)에서.

- [0771] 일정한 구체예에서, 치환은 본원에서 제시된 바와 같은 보존성 치환이다.
- [0772] 임의의 상기 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 인간화될 수 있다. 한 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 수용자 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 47L 또는 47W; 49A, 49S, 또는 49G; 73D 또는 73N; 그리고 76N, 78D 또는 78L, 78A, 또는 78V로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형을 포함하는 VH를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 VH를 포함하고, 여기서 상기 VH는 서열 번호: 23의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 78V (h2A10.v1); (ii) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 73D, 76S, 78V (h2A10.v2); (iii) FR2에서 47W (h2A10.v1.5); (iv) FR2에서 49G (h2A10.v1.6); (v) FR3에서 78A (h2A10.v1.7); (vi) FR2에서 47W (h2A10.v2.5); (vii) FR2에서 49S (h2A10.v2.6); (viii) FR3에서 73N (h2A10.v2.7); (ix) FR3에서 76N (h2A10.v2.8); (x) FR3에서 78L (h2A10.v2.9); 그리고 (xi) FR2에서 49S, FR3에서 76N, 78L (h2A10.v3 및 h2A10.v4). 다른 구체예에서, 항-TGF β 3 항체는 임의의 상기 구체예의 경우에서와 같은 HVR을 포함하고, 그리고 서열 번호: 22의 아미노산 서열을 갖는 VL에 비하여 4L 또는 4M, 38H 또는 38Q, 43A 또는 43Q, 그리고 58V로 구성된 군에서 선택되는 FR 변형을 포함하는 VL을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항체는 서열 번호: 22의 VL을 포함하고, 여기서 상기 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다: (i) FR1에서 4L, FR2에서 38H와 43Q, FR3에서 58I (h2A10.v1 및 h2A10.v2); (ii) FR1에서 4M (h2A10.v1.1 및 h2A10.v2.1); (iii) FR2에서 38Q (h2A10.v1.2 및 h2A10.v2.2); (iv) FR2에서 43A (h2A10.v1.3 및 h2A10.v2.3); (v) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4); (vii) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); 그리고 (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4).
- [0773] 임의의 상기 양상에서, 약제 (및 이의 제조 또는 준비 또는 용도)로서, 및/또는 치료 방법에서 이용을 위한 및/또는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 예를 들면, 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)에 대하여, 본원 발명의 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 하기 특성 중에서 한 가지 이상을 가질 수 있다:
- [0774] 서열 번호: 23, 37 및 42-50으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0775] 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8) 및 서열 번호: 50/36 (v2.9)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0776] 서열 번호: 23, 37, 42-50, 55 및 57로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열, 그리고 서열 번호: 22, 36, 38-41, 54 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0777] 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8), 서열 번호: 50/36 (v2.9), 서열 번호: 55/54 (v3) 및 서열 번호:

57/56 (v4)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체;

- [0778] 서열 번호: 29, 59, 64 및 65-72로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0779] 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항-TGF β 3 항체로서, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍이 서열 번호: 29/28 (취 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0780] 서열 번호: 29, 59, 64, 65-72, 77 및 79로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열 및/또는 서열 번호: 28, 58, 60-63, 76 및 78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0781] 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하는 항-TGF β 3 항체로서, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍이 서열 번호: 29/28 (취 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9), 서열 번호: 77/76 (v3) 및 서열 번호: 79/78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 (각각) 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0782] 서열 번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0783] 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0784] 서열 번호: 74의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬, 그리고 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0785] 서열 번호: 74/58 (h2A10.v2.N54Q)의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0786] 서열 번호: 51 또는 55의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0787] 서열 번호: 51 또는 55의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36, 38-41 및 54로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0788] 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S) 또는 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3)의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0789] 서열 번호: 73 또는 77의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 포함하는 항-TGF β 3 항체 및/또는 상기 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아

미노산 서열을 포함하고;

- [0790] 서열 번호: 73 또는 77의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 포함하는 항-TGF β 3 항체 및/또는 상기 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 28, 58, 60-63 및 76으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하고;
- [0791] 서열 번호: 73/58 (h2A10.v2.N54S) 또는 서열 번호: 77/76 (h2A10.v3)의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0792] 서열 번호: 53 또는 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0793] 서열 번호: 53 또는 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH, 그리고 서열 번호: 22, 36, 38-41 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0794] 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.T56A) 또는 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4)의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0795] 서열 번호: 74 또는 79의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 및/또는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0796] 서열 번호: 74 또는 79의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 및/또는 서열 번호: 28, 58, 60-63 및 78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0797] 서열 번호: 75/58 (h2A10.v2.T56A) 또는 서열 번호: 79/78 (h2A10.v4)의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체;
- [0798] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-TGF β 3 항체;
- [0799] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-TGF β 3 항체;
- [0800] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-TGF β 3 항체;
- [0801] (a) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-TGF β 3 항체;
- [0802] 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.t56A), 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4), 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S), 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3), 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q), 서열 번호: 23/22 (귀 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8) 및 서열 번호: 50/36 (v2.9)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGF β 3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-TGF β 3 항체;

- [0803] 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.t56A), 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4), 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S), 서열 번호: 55/54 (h2A10.v3), 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q), 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8), 서열 번호: 50/36 (v2.9), 서열 번호: 55/54 (v3) 및 서열 번호: 57/56 (v4)으로 구성된 군에서 선택되는 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGFβ3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-TGFβ3 항체;
- [0804] 서열 번호: 57/56 (h2A10.v4)의 VH/VL 서열 (각각)을 포함하는 항-TGFβ3 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항-TGFβ3 항체;
- [0805] 인간 TGFβ3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하는 항-TGFβ3 항체로서, 여기서 상기 항-TGFβ3 항체는 TGFβ3을 선택적으로 중화하고;
- [0806] TGFβ3을 선택적으로 중화하고 생쥐에서 범-TGFβ 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는 항-TGFβ3 항체;
- [0807] 생쥐에서 50 mg/kg의 용량에서 범-TGFβ 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖는 항-TGFβ3 항체.
- [0808] 임의의 상기 용도 (예를 들면 섬유증을 치료하기 위한 약제로서)에 따른 동종형 선택적 항-TGFβ 항체는 키메라, 인간화 또는 인간 항체를 비롯한, 단일클론 항체일 수 있다. 한 구체예에서, 동종형 선택적 항-TGFβ 항체는 항체 단편, 예를 들면, Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디, 또는 F(ab')₂ 단편이다. 다른 구체예에서, 상기 항체는 전장 항체, 예를 들면, 무손상 IgG1 또는 IgG4, 바람직하게는 IgG1 항체 또는 본원에서 규정된 바와 같은 다른 항체 부류 또는 아이소타입이다.
- [0809] 본원에서 제공된 임의의 양상에서, 약제 (및 이의 제조 또는 준비 또는 용도)로서 항-TGFβ3 항체의 이용을 위해 및/또는 치료 방법에서 이용을 위해 및/또는 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위해, TGFβ-TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위해, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하기 위해, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGFβ 신호전달을 저해하기 위해 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위해, 예를 들면, 섬유증 (예를 들면, 폐, 간, 췌장, 심장, 신장, 눈 및/또는 피부의 섬유증)을 치료하기 위해, 항-TGFβ3 항체는 본원에서 설명된 바와 같이 TGFβ3을 선택적으로 중화하고, 그리고 CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하는 것이다. 일부 구체예에서, CDR-H2는 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖는다. 일정한 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 57의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 56의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL을 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 79의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 서열 번호: 78의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 장애는 섬유증이다. 일정한 구체예에서, 장애는 SSc이다. 일부 구체예에서, 장애는 IPF이다. 일정한 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 단일클론 항체, 예컨대 키메라, 인간화 또는 인간 항체이다. 일부 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 항체 단편, 예를 들면, Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디, 또는 F(ab')₂ 단편이다. 다른 구체예에서, 항-TGFβ3 항체는 전장 항체, 예를 들면, 무손상 IgG1 또는 IgG4 항체, 예컨대 IgG1, 또는 본원에서 규정된 바와 같은 다른 항체 부류 또는 아이소타입이다.
- [0810] 제약학적 제제의 용도
- [0811] 추가의 양상에서, 본원 발명은 예를 들면, 임의의 상기 치료 방법, 용도 및 약제에서 이용을 위한, 본원에서 제공된 임의의 동종형 선택적 항-TGFβ 항체 (예를 들면, 항-TGFβ2, 항-TGFβ2/3, 또는 항-TGFβ3 항체)를 포함하는 제약학적 제제를 제공한다. 한 구체예에서, 제약학적 제제는 본원에서 제공된 임의의 동종형 선택적 항-

TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체) 및 제약학적으로 허용되는 운반체를 포함한다. 다른 구체예에서, 제약학적 제제는 예를 들면, 아래에 설명된 바와 같이, 본원에서 제공된 임의의 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체, 예를 들면, 도 12-16 및 18-24 또는 표 5, 6, 7, 12, 13, 14, 19, 20, 23 및 24 중 어느 것에서 도시된 바와 같은 VL과 VH 아미노산 서열을 갖는 항체) 및 적어도 한 가지 추가 치료제를 포함한다.

[0812] 병용 요법

[0813] 본원 발명의 항체는 요법 동안 단독으로 이용되거나 또는 다른 작용제와 병용될 수 있다. 예를 들면, 본원 발명의 항체는 적어도 한 가지 추가 치료제와 병용투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료제는 피르페니돈, 닌테다닙, 미코페닐레이트 모페틸, IL-6 저해제 (예를 들면, 토실리주맙, 사릴루맙), 항-CTGF 항체 (예를 들면, FG-3019), 오토텍신 저해제, JAK 저해제, IL-11 저해제, 그리고 혈청 아밀로이드 P (PTX2)에서 선택된다. 참조: Raghu et al. *European Respiratory Journal* 2012 40: 2819) (FG-309, Ninou et al. (2018) *Front Med (Lausanne)*; 5: 180 (오토텍신 저해제)). 바람직한 구체예에서, 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)는 토실리주맙과 병용으로, 치료가 필요한 개체에게 투여된다. 바람직한 구체예에서, 치료가 필요한 개체는 SSc를 겪는 환자이다. 일부 구체예에서, 항-TGF β 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화하는 항-TGF β 3 항체이다. 예를 들면, 본원 발명에 따른 항-TGF β 3 항체 (또는 항-TGF β 2 또는 항-TGF β 2/3 항체)와 병용으로 개체에게 투여될 수 있는 토실리주맙의 치료 용량은 U.S. 특허 번호 9,539,263에서 설명되고, 그리고 예를 들면, 매주 또는 2 주마다 투여되는, 예를 들면, 투약마다 약 162 mg의 용량을 포함하고, 여기서 바람직한 투여 루트는 피하이다.

[0814] 일정한 구체예에서, 개체는 IPF의 치료를 위한 치료제와 병용으로 본원 발명의 항-TGF β 항체가 투여된다. 일정한 치료제는 IPF의 치료를 위한 후보 또는 작용제로서 전술되었다. 이들은 공개된 문헌에서 설명되었고, 그리고 예를 들면, Rafli et al., *J. Thorac. Dis* (2013) 5(1):48-73에서 검토된다. 이런 작용제는 항산화, 면역억제 및/또는 항염증 활성을 갖는 작용제 예컨대 N-아세틸시스테인; 항섬유증, 항염증성 및/또는 항산화 활성을 갖는 작용제 예컨대 피르페니돈, IPF의 치료에서 임상적 이용을 위해 승인된 경구 투여되는 피리딘; 또는 $\alpha\beta$ 6 인테그린에 대한 항체 (예를 들면, STX-100); 결합 조직 성장 인자 (CTGF)를 저해하는 작용제, 예컨대 항-CTGF 항체 (예를 들면, FG-3019); 소마토스타틴 수용체를 저해하는 작용제, 예컨대 소마토스타틴 유사체 (예를 들면, SOM230, 옥트레오티드); IL-13, IL-4 및 CCL2를 저해하는 작용제, 예컨대 항-IL13 항체 (예를 들면, QAX576, 트랄로키누맙, 레브리키주맙), 항-IL4 항체, 병용 항-IL13/항-IL4 작용제 (예를 들면, 이중특이적 항-IL13/항-IL4 항체 예컨대 SAR156597), 항-IL-6 저해제 (예를 들면, 토실리주맙, 사릴루맙), 항-CCL2 항체 (예를 들면, CNT0888); 항혈관신생, 면역조절 및/또는 항염증 활성을 갖는 작용제 예컨대 탈리도미드 또는 미노사이클린; 효소 리실 옥시다아제 유사 2 (LOXL2)를 저해하는 작용제, 예컨대 항-LOXL2 항체 (예를 들면, GS-6624 [심투주맙]); 혈관신생을 저해하는 작용제 예컨대 티로신 키나아제 저해제, BIBF 1120, 테트라티오몰리브테이드; 세포 외 기질의 침착을 저해하는 및/또는 콜라겐 침착을 교란하는 작용제, 예컨대 독시사이클린; 레닌 안지오텐신계를 표적으로 하는 작용제 예컨대 로사르탄; 그리고 항증식성 및/또는 항섬유증 활성을 갖는 다른 작용제 예컨대 일산화탄소를 포함한다.

[0815] 전술된 이런 병용 요법은 병용 투여 (여기서 두 가지 이상의 치료제가 동일한 또는 별개의 제제 내에 포함된다), 그리고 별개 투여를 포괄하고, 이러한 사례에서, 본원 발명의 항체의 투여는 추가 치료제 또는 치료제들의 투여에 앞서, 투여와 동시에 및/또는 투여 이후에 발생할 수 있다. 한 구체예에서, 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 투여 및 추가 치료제 (예를 들면, 항-IL-6 저해제 (예를 들면, 토실리주맙 (tozilumab), 사릴루맙)의 투여는 서로 약 1 개월 이내에, 또는 약 1주, 2주 또는 3주 이내에, 또는 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 또는 6 일 이내에 일어난다.

[0816] 특정한 구체예에서, 병용 요법은 N-아세틸시스테인; 항섬유증, 항염증성 및/또는 항산화 활성을 갖는 작용제 예컨대 피르페니돈, IPF의 치료에서 임상적 이용을 위해 승인된 경구 투여되는 피리딘; 또는 $\alpha\beta$ 6 인테그린에 대한 항체 (예를 들면, STX-100); 결합 조직 성장 인자 (CTGF)를 저해하는 작용제, 예컨대 항-CTGF 항체 (예를 들면, FG-3019); 소마토스타틴 수용체를 저해하는 작용제, 예컨대 소마토스타틴 유사체 (예를 들면, SOM230, 옥트레오티드); IL-13, IL-4 및 CCL2를 저해하는 작용제, 예컨대 항-IL13 항체 (예를 들면, QAX576, 트랄로키누맙, 레브리키주맙), 항-IL4 항체, 병용 항-IL13/항-IL4 작용제 (예를 들면, 이중특이적 항-IL13/항-IL4 항체 예컨대 SAR156597), 항-IL-6 저해제 (예를 들면, 토실리주맙 (tozilumab), 사릴루맙), 항-CCL2 항체 (예를 들면, CNT0888); 항혈관신생, 면역조절 및/또는 항염증 활성을 갖는 작용제 예컨대 탈리도미드 또는 미노사이클린; 효소 리실 옥시다아제 유사 2 (LOXL2)를 저해하는 작용제, 예컨대 항-LOXL2 항체 (예를 들면, GS-

6624 [심투주맵]); 혈관신생을 저해하는 작용제 예컨대 티로신 키나아제 저해제, BIBF 1120, 테트라티오몰리브테이드; 세포외 기질의 침착을 저해하는 및/또는 콜라겐 침착을 교란하는 작용제, 예컨대 독시사이클린; 레닌 안지오텐신계를 표적으로 하는 작용제 예컨대 로사르탄; 그리고 항증식성 및/또는 항섬유증 활성을 갖는 다른 작용제 예컨대 일산화탄소로 구성된 군에서 선택되는 작용제와 병용으로, 본원 발명의 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체)의 치료 효과량을 이런 병용 요법이 필요한 개체에게, 예를 들면, TGF β 관련 장애, 예를 들면, 섬유증, 예를 들면, IPF, COPD, PF-ILD (예를 들면, SSc), 간 섬유증 (예를 들면, 간경화증 또는 만성 간 섬유증, 또는 본원에서 설명된 다른 섬유증 상태 또는 암)을 겪는 것으로 진단된 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0817] 투여 및 제제

[0818] 본원 발명의 항체 (및 임의의 추가 치료제)는 비경구, 폐내 및 비내를 비롯한 임의의 적절한 수단에 의해, 그리고 국소 치료를 위해 원하는 경우에, 병소내 투여에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복막내, 또는 피하 투여를 포함한다. 투약은 임의의 적합한 루트에 의할 수 있다, 예를 들면, 부분적으로 투여가 단기 또는 장기인지에 따라서, 주사, 예컨대 정맥내 또는 피하 주사에 의할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 본원에서 설명된 항-TGF β 항체의 투여는 피하 또는 정맥내이다. 단회 투여 또는 다양한 시점에 걸쳐 복수 투여, 일시 투여, 그리고 펄스 주입을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 투약 일정이 본원에서 예기된다.

[0819] 본원 발명의 항체는 모범 의료행위 지침과 일치하는 방식으로 조제되고, 투약되고, 투여될 것이다. 이러한 문맥에서 고려되는 인자는 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 개별 환자의 임상적 상태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 용도, 투여의 일정, 그리고 개업의에게 공지된 다른 인자를 포함한다. 항체는 반드시 그러할 필요는 없지만, 문제되는 장애를 예방하거나 치료하는 데 현재 이용되는 한 가지 이상의 작용제와 함께 임의적으로 조제된다. 이런 다른 작용제의 효과량은 제제 내에 존재하는 항체의 양, 장애 또는 치료의 유형, 그리고 상기 논의된 다른 인자에 의존한다. 이들은 일반적으로, 본원에서 설명된 바와 동일한 용량에서 및 투여 루트로, 또는 본원에서 설명된 용량의 약 1 내지 99%에서, 또는 경험적으로/임상적으로 적합한 것으로 결정되는 임의의 용량에서 및 임의의 루트에 의해 이용된다.

[0820] 질환의 예방 또는 치료를 위한, 본원 발명의 항체의 적절한 용량 (단독으로 이용되거나 또는 한 가지 이상의 다른 추가 치료제와 병용될 때)은 치료되는 질환의 유형, 항체의 유형, 질환의 중증도와 경과, 항체가 예방적 또는 치료적 목적으로 투여되는지의 여부, 선행 요법, 환자의 임상 병력 및 항체에 대한 반응, 그리고 주치의의 재량에 의존할 것이다. 상기 항체는 적합하게는, 한꺼번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 투여된다. 질환의 유형과 중증도에 따라서, 약 1 μ g/kg 내지 15 mg/kg (예를 들면, 0.1 mg/kg - 10 mg/kg)의 항체가 예를 들면, 1회 이상의 별개 투여에 의한, 또는 연속 주입에 의한 것인지에 상관없이, 환자에게 투여를 위한 초기 후보 용량일 수 있다. 한 가지 전형적인 일일량은 전술된 인자에 따라서, 약 1 μ g/kg 내지 100 mg/kg 이상의 범위일 수도 있다. 수 일 이상에 걸쳐 반복된 투여의 경우에, 상태에 따라서, 치료는 일반적으로, 질환 증상의 원하는 억제에 발생할 때까지 지속될 것이다. 항체의 한 가지 예시적인 용량은 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위 안에 있을 것이다. 따라서, 약 0.5 mg/kg, 2.0 mg/kg, 4.0 mg/kg 또는 10 mg/kg (또는 이들의 임의의 조합) 중에서 한 가지 이상의 용량이 환자에게 투여될 수 있다. 이런 용량은 간헐적으로, 예를 들면 매주 또는 3 주마다 (예를 들면 환자가 약 2 내지 약 20회, 또는 예를 들면, 약 6회 용량의 상기 항체를 제공받도록) 투여될 수 있다. 초기 더 높은 부하 용량, 그 이후에 1회 이상의 더 낮은 용량이 투여될 수 있다. 하지만, 다른 투약 섭생이 유용할 수도 있다. 이러한 요법의 진행은 전통적인 기술과 검정에 의해 쉽게 모니터링된다.

[0821] 임의의 상기 구체예에 따른 "개체" 또는 "피험자"는 인간일 수 있다. 임의의 상기 제제 또는 치료 방법은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체) 대신에 또는 이것에 더하여 본원 발명의 면역접합체를 이용하여 실행될 수 있는 것으로 이해된다.

[0822] H. 제조 물품

[0823] 본원 발명의 다른 양상에서, 전술된 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 물질을 내포하는 제조 물품이 제공된다. 제조 물품은 용기 및 용기 상에 또는 용기와 결합된 표지 또는 포장 삽입물을 포함한다. 적합한 용기로는, 예를 들면, 병, 바이알, 주사기, IV 용액 백 등이 포함된다. 상기 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로부터 형성될 수 있다. 용기는 단독으로, 또는 질환을 치료하는, 예방하는 및/또는 진단하는 데 효과적인 다른 조성물과 조합으로 조성물을 보유하고, 그리고 무균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들면, 용기는 정맥내 용액 백, 또는 피하 주사 바늘에 의해 관통 가능한 마개를 갖는 바이알일 수 있다). 조성물에서 적어도 한

가지 활성제는 본원 발명의 항체이다. 표지 또는 포장 삽입물은 조성이 선택 질환을 치료하는 데 이용된다는 것을 지시한다. 게다가, 제조 물품은 (a) 조성이 그 안에 내포된 첫 번째 용기 (여기서 상기 조성물은 본원 발명의 항체를 포함한다); 및 (b) 조성이 그 안에 내포된 두 번째 용기 (여기서 상기 조성물은 추가 세포독성제 또는 만약 그렇지 않으면 치료제를 포함한다)를 포함할 수 있다. 본원 발명의 이러한 구체예에서 제조 물품은 조성이 특정 질환을 치료하는 데 이용될 수 있다는 것을 표시하는 포장 삽입물을 더욱 포함할 수 있다. 대안으로 또는 부가적으로, 제조 물품은 제약학적으로 허용되는 완충액, 예컨대 정균성 주사용수 (BWFI), 인산염-완충된 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 두 번째 (또는 세 번째) 용기를 더욱 포함할 수도 있다. 이것은 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 비롯하여, 상업적 관점 및 이용자 관점으로부터 바람직한 다른 물질을 더욱 포함할 수도 있다.

[0824] 임의의 상기 제조 물품은 동종형 선택적 항-TGF β 항체 (예를 들면, 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체) 대신에 또는 이것에 더하여 본원 발명의 면역접합체를 포함할 수 있는 것으로 이해된다.

[0825] III. 열거된 구체예

[0826] 구체예 1. 단리된 항-형질전환 성장 인자 베타 3 (TGF β 3) 항체로서, 여기서 상기 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화하고, 그리고 여기서 상기 항체는 하기 특질 중에서 한 가지 이상을 포함한다:

[0827] (a) 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 특이적으로 결합하고;

[0828] (b) 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGF β 3에 결합하는 TGFBR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFBR1에서는 그렇지 않고;

[0829] (c) TGF β 3에 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGFBR2 결합을 차단하고 TGFBR1/TGFBR2 신호전달 수용체가 TGF β 3에 결합하는 것을 저해하며;

[0830] (d) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고;

[0831] (e) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고, 그리고 TGF β 3의 잔기 R394는 중쇄 CDR2에서 항-TGF β 3 항체와 이온성 염 가교를 만들고;

[0832] (f) TGF β 1에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 T387, L389 및 T395 (인간 TGF β 3 넘버링)와의 직접 접촉에 의해 달성되고;

[0833] (g) TGF β 2에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 R325, R394 및 V398 (인간 TGF β 3 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고;

[0834] (h) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;

[0835] (i) 항-TGF β 3 항체는 설치류 또는 시노물구스 원숭이에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;

[0836] (j) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;

[0837] (k) 항-TGF β 3 항체는 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;

[0838] (l) 항-TGF β 3 항체는 항-TGF β 1 항체 CAT-192에 비하여 감소된 독성을 갖고;

[0839] (m) 항-TGF β 3 항체는 동종형 선택적 항-TGF β 2 항체 및/또는 항-TGF β 2/3 항체에 비하여 감소된 독성을 갖고;

[0840] (n) 항-TGF β 3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고;

[0841] (o) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; 그리고

[0842] (p) 항원 결합 도메인이 TGF β 3 아미노산 잔기의 15-8, 8, 8-5, 7-5, 6-5, 또는 5 옹스트롬 내에 있는, (o)의 경우에서와 같은 항-TGF β 3 항체.

[0843] 구체예 2. 단리된 항-TGF β 3 항체로서, 여기서 상기 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄

CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함한다.

- [0844] 구체에 3. 구체에 1 또는 구체에 2의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2를 포함한다.
- [0845] 구체에 4. 구체에 1 내지 3 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 23, 37 및 42-50으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열을 포함한다.
- [0846] 구체에 5. 구체에 1 내지 4 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 23, 37 및 42-50으로 구성된 군에서 선택되는 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [0847] 구체에 6. 구체에 1 내지 5 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 29, 59, 64 및 65-72로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 중쇄 (H) 아미노산 서열을 포함한다.
- [0848] 구체에 7. 구체에 1 내지 6 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 29, 59, 64 및 65-72로 구성된 군에서 선택되는 완전한 중쇄 (H) 아미노산 서열을 포함한다.
- [0849] 구체에 8. 구체에 1 내지 7 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 포함한다.
- [0850] 구체에 9. 구체에 1 내지 8 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 경쇄 (L) 아미노산 서열을 포함한다.
- [0851] 구체에 10. 구체에 1 내지 9 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0852] 구체에 11. 구체에 1 내지 10 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 VH/VL 쌍을 포함하고, 상기 VH/VL 쌍은 서열 번호: 23/22 (취 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8) 및 서열 번호: 50/36 (v2.9)으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.
- [0853] 구체에 12. 구체에 1 내지 11 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 29/28 (취 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.
- [0854] 구체에 13. 구체에 1 내지 10 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 4L 또는 4M, 38H 또는 38Q, 43A 또는 43Q, 그리고 58V로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 변형을 포함하는 서열 번호: 22의 VL을 포함한다.
- [0855] 구체에 14. 구체에 1 내지 10 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다:
- [0856] (i) FR1에서 4L, FR2에서 38H와 43Q, FR3에서 58I (h2A10.v1 및 h2A10.v2);
- [0857] (ii) FR1에서 4M (h2A10.v1.1 및 h2A10.v2.1);

- [0858] (iii) FR2에서 38Q (h2A10.v1.2 및 h2A10.v2.2);
- [0859] (iv) FR2에서 43A (h2A10.v1.3 및 h2A10.v2.3);
- [0860] (v) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4);
- [0861] (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4);
- [0862] (vii) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); 그리고
- [0863] (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4).
- [0864] 구체예 15. 구체예 1 내지 10, 13 및 14 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 47L 또는 47W; 49A, 49S 또는 49G; 73D 또는 73N; 그리고 76N, 78D 또는 78L, 78A, 또는 78V로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 변형을 포함하는 서열 번호: 23의 VH를 포함한다.
- [0865] 구체예 16. 구체예 15의 항-TGF β 3 항체, 여기서 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다:
 - [0866] (i) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 78V (h2A10.v1);
 - [0867] (ii) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 73D, 76S, 78V (h2A10.v2);
 - [0868] (iii) FR2에서 47W (h2A10.v1.5);
 - [0869] (iv) FR2에서 49G (h2A10.v1.6);
 - [0870] (v) FR3에서 78A (h2A10.v1.7);
 - [0871] (vi) FR2에서 47W (h2A10.v2.5);
 - [0872] (vii) FR2에서 49S (h2A10.v2.6);
 - [0873] (viii) FR3에서 73N (h2A10.v2.7);
 - [0874] (ix) FR3에서 76N (h2A10.v2.8);
 - [0875] (x) FR3에서 78L (h2A10.v2.9); 그리고
 - [0876] (xi) FR2에서 49S, FR3에서 76N, 78L (h2A10.v3 및 h2A10.v4).
- [0877] 구체예 17. VL을 포함하는 구체예 13 또는 15의 항체, 여기서 VL은 프레임워크 I 내에 위치 4에서 류신 (L) 및 프레임워크 II 내에 위치 47에서 류신 (L)을 유지한다.
- [0878] 구체예 18. 구체예 15 또는 17의 항체, 여기서 VH는 r2A10으로부터 VH의 프레임워크 III 내에 위치 73에서 D를 유지한다.
- [0879] 구체예 19. 구체예 1 또는 2의 항-TGF β 3 항체, 여기서 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2를 포함한다.
- [0880] 구체예 20. 구체예 19의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [0881] 구체예 21. 구체예 19 또는 20의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 52의 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [0882] 구체예 22. 구체예 19 내지 21 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 74의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0883] 구체예 23. 구체예 19 내지 22 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 74의 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0884] 구체예 24. 구체예 19 내지 23 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%,

또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다.

- [0885] 구체예 25. 구체예 19 내지 24 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0886] 구체예 26. 구체예 19 내지 25 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0887] 구체예 27. 구체예 19 내지 26 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0888] 구체예 28. 구체예 19의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 52/36의 아미노산 서열 (각각)을 포함하는 VH/VL 쌍을 포함한다.
- [0889] 구체예 29. 구체예 19의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 74/58의 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.
- [0890] 구체예 30. 구체예 1 또는 2의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2를 포함한다.
- [0891] 구체예 31. 구체예 30의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 51 또는 55의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [0892] 구체예 32. 구체예 30 또는 31의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 51 또는 55의 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [0893] 구체예 33. 구체예 30 내지 32 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 73 또는 77의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0894] 구체예 34. 구체예 30 내지 33 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 73의 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0895] 구체예 35. 구체예 30 내지 33 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 77의 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0896] 구체예 36. 구체예 30 내지 35 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0897] 구체예 37. 구체예 30 내지 36 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0898] 구체예 38. 구체예 30 내지 37 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0899] 구체예 39. 구체예 30 내지 38 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0900] 구체예 40. 구체예 30의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 VH/VL 쌍을 포함하고, 상기 VH/VL 쌍은 서열 번호: 51/36 또는 서열 번호: 55/54의 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.
- [0901] 구체예 41. 구체예 30의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 73/58 또는 서열 번호: 77/76의 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.
- [0902] 구체예 42. 구체예 1 또는 2의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2를 포함한다.
- [0903] 구체예 43. 구체예 42의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 53 또는 57의 아미노산 서열에 적어도

95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다.

- [0904] 구체예 44. 구체예 42 또는 43의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 53의 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [0905] 구체예 45. 구체예 42 또는 43의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 57의 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [0906] 구체예 46. 구체예 42 내지 45 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 75 또는 79의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0907] 구체예 47. 구체예 42 내지 46 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 75의 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0908] 구체예 48. 구체예 42 내지 46 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 79의 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0909] 구체예 49. 구체예 42 내지 48 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0910] 구체예 50. 구체예 42 내지 49 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0911] 구체예 51. 구체예 42 내지 50 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0912] 구체예 52. 구체예 42 내지 51 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0913] 구체예 53. 구체예 42의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 53/36 또는 서열 번호: 57/56의 아미노산 서열 (각각)을 포함하는 VH/VL 쌍을 포함한다.
- [0914] 구체예 54. 구체예 42의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 75/58 또는 서열 번호: 79/78의 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.
- [0915] 구체예 55. 항-TGF β 3 항체로서:
- [0916] (a) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들;
- [0917] (b) VH/VL 쌍으로서, 상기 VH/VL 쌍의 VH가 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고 상기 VH/VL 쌍의 VL이 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍; 또는
- [0918] (c) 완전한 H/L 사슬 쌍으로서, 상기 H/L 사슬 쌍의 H 사슬이 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하고 상기 H/L 사슬 쌍의 L 사슬이 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함한다.
- [0919] 구체예 56. 단리된 항-TGF β 2/3 항체로서, 여기서 상기 항체는 TGF β 2 및 TGF β 3을 선택적으로 중화하고, 그리고 여기서 상기 항체는 하기 특질 중에서 한 가지 이상을 포함하고:
- [0920] (a) 선택적 중화에 대하여, 인간 TGF β 1에 비하여 TGF β 2 및 TGF β 3에 대한 항-TGF β 2/3 항체의 선택성은 상기 항체의 항원 결합 도메인의 아미노산 잔기 E373 TGF β 2 또는 TGF β 3 (인간 TGF β 2 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고;
- [0921] (b) 항-TGF β 2/3 항체는 알로스테릭 기전을 통해 TGF β 2 및/또는 TGF β 3을 중화하고;
- [0922] (c) 항-TGF β 2/3 항체는 TGF β 2 및/또는 TGF β 3 동종이합체에서 입체형태적 변화를 유도하고;

- [0923] (d) 항-TGFβ 2/3 항체는 TGFβ 2 및/또는 TGFβ 3 동종이합체에서 입체형태적 변화를 유도하고, 여기서 상기 입체 형태적 변화는 2개의 단량체가 몇 도씩 함께 편칭되는 것을 포함하고;
- [0924] (e) 항-TGFβ 2/3 항체는 이가 항체 또는 일가 항체이고;
- [0925] (f) 항-TGFβ 2/3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고;
- [0926] (g) 항-TGFβ 2/3 항체는 TGFβ 2 동종이합체에 특이적으로 결합하고, 상기 TGFβ 2 동종이합체는 첫 번째와 두 번째 TGFβ 2 단량체를 갖고, 그리고 여기서 상기 항-TGFβ 2/3 항체는 (i) 첫 번째 TGFβ 2 단량체의 아미노산 잔기 V313, Q314, D315, R320, L322, Y323, R328, D329, F345 및 A347, 그리고 (ii) 두 번째 TGFβ 2 단량체의 아미노산 잔기 N368, T369, I370, N371, P372, E373, A374, S375, A376 및 S377 (인간 TGFβ 2 넘버링)에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고;
- [0927] (h) 항원 결합 도메인이 TGFβ 2 및/또는 TGFβ 3 아미노산 잔기의 5 옹스트롬 내에 있는, (g)의 경우에서와 같은 항-TGFβ 2/3 항체;
- [0928] (i) 여기서 항-TGFβ 2/3 항체는 (g)의 경우에서와 같은 TGFβ 3 상에서 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하고; 그리고
- [0929] (j) 항-TGFβ 2/3 항체는 일가 형태에서 TGFβ 2 및/또는 TGFβ 3을 중화하지 않는다.
- [0930] 구체예 57. 구체예 56의 항-TGFβ 2/3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 27, 81, 83, 86-88, 93-100 및 102-105로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [0931] 구체예 58. 구체예 56 또는 57의 항-TGFβ 2/3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 27, 81, 83, 86-88, 93-100 및 102-105로 구성된 군에서 선택되는 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [0932] 구체예 59. 구체예 56 내지 58 중 어느 하나의 항-TGFβ 2/3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 33, 107, 109, 112-114 및 119-130으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0933] 구체예 60. 구체예 56 내지 59 중 어느 하나의 항-TGFβ 2/3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 26, 80, 82, 84, 85, 89-92 및 101로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0934] 구체예 61. 구체예 56 내지 60 중 어느 하나의 항-TGFβ 2/3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 26, 80, 82, 84, 85, 89-92 및 101로 구성된 군에서 선택되는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0935] 구체예 62. 구체예 56 내지 61 중 어느 하나의 항-TGFβ 2/3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 32, 106, 108, 110, 111, 115-118 및 186으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0936] 구체예 63. 구체예 56 내지 62 중 어느 하나의 항-TGFβ 2/3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 32, 106, 108, 110, 111, 115-118 및 186으로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0937] 구체예 64. 구체예 56의 항-TGFβ 2/3 항체, 여기서 상기 항체는 VH/VL 쌍을 포함하고, 상기 VH/VL 쌍은 서열 번호: 27/26 (토끼 4A11), 서열 번호: 81/80 (v1), 서열 번호: 81/82 (v2), 서열 번호: 83/80 (v3), 서열 번호: 83/82 (v4), 서열 번호: 81/84 (v5), 서열 번호: 81/85 (v6), 서열 번호: 83/84 (v7), 서열 번호: 86/84 (v7.1), 서열 번호: 87/84 (v7.2), 서열 번호: 88/84 (v7.3), 서열 번호: 83/89 (v7.4), 서열 번호: 83/90 (v7.5), 서열 번호: 83/91 (v7.6), 서열 번호: 83/92 (v7.7), 서열 번호: 93/84 (v7.8), 서열 번호: 94/84 (v7.9), 서열 번호: 95/84 (v7.10), 서열 번호: 96/84 (v7.11), 서열 번호: 97/84 (v7.12), 서열 번호: 98/84 (v7.13), 서열 번호: 99/84 (v7.14), 서열 번호: 100/84 (v7.15), 서열 번호: 102/101 (v7.16), 서열 번호: 103/101 (v7.17), 서열 번호: 104/101 (v7.18), 서열 번호: 105/101 (v7.19) 및 서열 번호: 83/85 (v8)으로 구

성된 군에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.

- [0938] 구체예 65. 구체예 56의 항-TGF β 2/3 항체, 여기서 상기 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 32/33 (토끼 4A11), 서열 번호: 107/106 (v1), 서열 번호: 107/108 (v2), 서열 번호: 109/106 (v3), 서열 번호: 109/108 (v4), 서열 번호: 107/110 (v5), 서열 번호: 107/111 (v6), 서열 번호: 109/110 (v7), 서열 번호: 112/110 (v7.1), 서열 번호: 113/110 (v7.2), 서열 번호: 114/110 (v7.3), 서열 번호: 114/115 (v7.4), 서열 번호: 114/116 (v7.5), 서열 번호: 114/117 (v7.6), 서열 번호: 114/118 (v7.7), 서열 번호: 119/110 (v7.8), 서열 번호: 120/110 (v7.9), 서열 번호: 121/110 (v7.10), 서열 번호: 122/110 (v7.11), 서열 번호: 123/110 (v7.12), 서열 번호: 124/110 (v7.13), 서열 번호: 125/110 (v7.14), 서열 번호: 126/110 (v7.15), 서열 번호: 127/186 (v7.16), 서열 번호: 128/186 (v7.17), 서열 번호: 129/186 (v7.18), 서열 번호: 130/186 (v7.19) 및 서열 번호: 114/111 (v8)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.
- [0939] 구체예 66. 구체예 56의 항-TGF β 2/3 항체, 여기서 상기 항체는 2A 또는 2I, 4L, 36F 또는 36Y, 43P 또는 43A, 그리고 58V 또는 58I로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 변형을 포함하는 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0940] 구체예 67. 구체예 56의 항-TGF β 2/3 항체, 여기서 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다:
- [0941] (i) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F (h4A11.v1 및 h4A11.v3);
- [0942] (ii) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F와 43P (h4A11.v2 및 h4A11.v4);
- [0943] (iii) FR1에서 2A, FR2에서 36F와 43P 및 FR3에서 58V (h4A11.v5 및 h4A11.v7);
- [0944] (iv) FR1에서 2A와 4L 및 FR2에서 36F (h4A11.v6 및 h4A11.v8);
- [0945] (v) FR1에서 2I (h4A11.v7.4);
- [0946] (vi) FR2에서 36Y (h4A11.v7.5);
- [0947] (vii) FR2에서 43A (h4A11.v7.6);
- [0948] (viii) FR3에서 58I (h4A11.v7.7); 그리고
- [0949] (ix) FR1에서 2I, FR2에서 43A, FR3에서 58I (h4A11.v7.16-19).
- [0950] 구체예 68. 구체예 56의 항-TGF β 2/3 항체, 여기서 상기 항체는 1E의 결실, 2Q 또는 2V, 24V, 37V 또는 37I, 48I, 49G, 67F 또는 67V, 71K 또는 71V, 73S 또는 73T, 75K와 76N의 결실, 78V 또는 78F, 91F 또는 91Y, 105P 또는 105Q로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 변형을 포함하는 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.
- [0951] 구체예 69. 구체예 56 또는 68의 항-TGF β 2/3 항체, 여기서 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다:
- [0952] (i) FR1에서 2Q와 24V, FR2에서 48I와 49G, FR3에서 71K, 73S, 78V와 91F 및 FR4에서 105P (h4A11.v1, h4A11.v2, h4A11.v5, h4A11.v6);
- [0953] (ii) FR1에서 2Q, FR2에서 37V, FR3에서 67F, 71K, 73S, 78V와 91F 및 FR4에서 105P (h4A11.v3, h4A11.v4, h4A11.v7, h4A11.v8);
- [0954] (iii) FR1에서 1E 결실 (h4A11.v7.1);
- [0955] (iv) FR3에서 75K와 76N 결실 (h4A11.v7.2);
- [0956] (v) FR1에서 1E 결실 및 FR3에서 75K76N 결실 (h4A11.v7.3);
- [0957] (vi) FR1에서 2V (h4A11.v7.8);
- [0958] (vi) FR2에서 37I (h4A11.v7.9);
- [0959] (vii) FR3에서 67V (h4A11.v7.10);

- [0960] (viii) FR3에서 71V (h4A11.v7.11);
- [0961] (ix) FR3에서 73T (h4A11.v7.12);
- [0962] (x) FR3에서 78F (h4A11.v7.13);
- [0963] (xi) FR3에서 91Y (h4A11.v7.14);
- [0964] (xii) FR4에서 105Q (h4A11.v7.15);
- [0965] (xiii) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, 78F, FR4에서 105Q ((h4A11.v7.16);
- [0966] (xiv) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, 91Y, FR4에서 105Q (h4A11.v7.17);
- [0967] (xv) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, FR4에서 105Q (h4A11.v7.18); 그리고
- [0968] (xvi) FR1에서 2V, FR2에서 37I, FR3에서 67V, 73T, 75K와 76N 결실, FR4에서 105Q (h4A11.v7.19).
- [0969] 구체예 70. 단리된 항-TGF β 2 항체로서, 여기서 상기 항체는
- [0970] (a) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고
- [0971] (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함한다.
- [0972] 구체예 71. 구체예 70의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 TGF β 2를 선택적으로 중화한다.
- [0973] 구체예 72. 구체예 71의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는
- [0974] (a) 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0975] (b) 설치류에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [0976] (c) 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고; 및/또는
- [0977] (d) 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖는다.
- [0978] 구체예 73. 구체예 70 또는 71의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [0979] 구체예 74. 구체예 73의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 25, 132 및 138-142로 구성된 군에서 선택되는 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [0980] 구체예 75. 구체예 70 또는 71의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 31, 146 및 152-156으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0981] 구체예 76. 구체예 75의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 31, 146 및 152-156으로 구성된 군에서 선택되는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0982] 구체예 77. 구체예 70 또는 71의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 24, 131, 133-137, 143 및 144로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0983] 구체예 78. 구체예 77의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 24, 131, 133-137, 143 및 144로 구성된 군에서 선택되는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0984] 구체예 79. 구체예 70 또는 71의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 30, 145, 147-151, 157 및 158로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.

- [0985] 구체에 80. 구체에 79의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 30, 145, 147-151, 157 및 158로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0986] 구체에 81. 구체에 70 또는 71의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 VH/VL 쌍을 포함하고, 상기 VH/VL 쌍은 서열 번호: 25/24 (토끼 6F12), 서열 번호: 132/131 (v1), 서열 번호: 132/133 (v1.1), 서열 번호: 132/134 (v1.2), 서열 번호: 132/135 (v1.3), 서열 번호: 132/136 (v1.4), 서열 번호: 132/137 (v1.5), 서열 번호: 138/131 (v1.6), 서열 번호: 139/131 (v1.7), 서열 번호: 140/131 (v1.8), 서열 번호: 141/131 (v1.9), 서열 번호: 142/131 (v2), 서열 번호: 132/143 (v3) 및 서열 번호: 142/144 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0987] 구체에 82. 구체에 70 또는 71의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 31/30 (토끼 6F12), 서열 번호: 146/145 (v1), 서열 번호: 146/147 (v1.1), 서열 번호: 146/148 (v1.2), 서열 번호: 146/149 (v1.3), 서열 번호: 146/150 (v1.4), 서열 번호: 146/151 (v1.5), 서열 번호: 152/145 (v1.6), 서열 번호: 153/145 (v1.7), 서열 번호: 154/145 (v1.8), 서열 번호: 155/145 (v1.9), 서열 번호: 156/145 (v2), 서열 번호: 146/157 (v3) 및 서열 번호: 156/158 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0988] 구체에 83. 구체에 70 또는 71의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 43S 또는 43A, 66G, 69T, 71F, 그리고 87Y로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 돌연변이를 포함하는 서열 번호: 24의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0989] 구체에 84. 구체에 83의 항-TGF β 2 항체, 여기서 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 돌연변이의 세트를 포함한다:
- [0990] (i) FR2에서 43S 및 FR3에서 66E, 69P, 71Y와 87F (h6F12.v1 및 h6F12.v2);
- [0991] (ii) FR2에서 43S 및 FR3에서 58V, 66E, 69P, 71Y와 87F (h6F12.v3 및 h6F12.v4);
- [0992] (iii) FR2에서 43A (h6F12.v1.1);
- [0993] (iv) FR3에서 66G (h6F12.v1.2);
- [0994] (v) FR3에서 69T (h6F12.v1.3);
- [0995] (vi) FR3에서 71F (h6F12.v1.4); 그리고
- [0996] (vii) FR3에서 87Y (h6F12.v1.5).
- [0997] 구체에 85. 구체에 70 또는 71의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 37V 또는 37I, 48M 또는 48L, 49G 또는 49A, 67L, 71K와 78V, 그리고 105P 또는 105R로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 돌연변이를 포함하는 서열 번호: 25의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.
- [0998] 구체에 86. 구체에 85의 항-TGF β 2 항체, 여기서 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 돌연변이의 세트를 포함한다:
- [0999] (i) FR2에서 37V, 48M과 49G 및 FR4에서 105P (h6F12.v1 및 h6F12.v3);
- [1000] (ii) FR2에서 37V와 48M, FR3에서 67L, 71K와 78V 및 FR4에서 105P (h6F12.v2 및 h6F12.v4);
- [1001] (iii) FR2에서 37I (h6F12.v1.6);
- [1002] (iv) FR2에서 48L (h6F12.v1.7);
- [1003] (v) FR2에서 49A (h6F12.v1.8);
- [1004] (vi) FR4에서 105R (h6F12.v1.9).
- [1005] (vii) FR2에서 37V, 48M과 49G 및 FR4에서 105P (h6F12.v1 및 h6F12.v3);
- [1006] (viii) FR2에서 37V와 48M, FR3에서 67L, 71K와 78V 및 FR4에서 105P (6F12.v2 및 h6F12.v4);
- [1007] (ix) FR2에서 37I (h6F12.v1.6);
- [1008] (x) FR2에서 48L (h6F12.v1.7);

- [1009] (xi) FR2에서 49A (h6F12.v1.8); 그리고
- [1010] (xii) FR4에서 105R (h6F12.v1.9).
- [1011] 구체예 87. 구체예 1 내지 55 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 또는 구체예 56 내지 68 중 어느 하나의 항-TGF β 2/3 항체, 여기서 상기 항체는 인간 TGF β 3에 특이적으로 결합한다.
- [1012] 구체예 88. 구체예 1 내지 55 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 TGF β 3의 미성숙 및 성숙 형태 둘 모두에 특이적으로 결합한다.
- [1013] 구체예 89. 구체예 56 내지 68 중 어느 하나의 항-TGF β 2/3 항체, 또는 구체예 70 내지 83 중 어느 하나의 항-TGF β 2 항체, 여기서 상기 항체는 인간 TGF β 2에 특이적으로 결합한다.
- [1014] 구체예 I-1. 단리된 항-형질전환 성장 인자 베타 3 (TGF β 3) 항체로서, 여기서 상기 항체는 TGF β 3을 선택적으로 중화하고, 그리고 여기서 상기 항체는 하기 특질 중에서 한 가지 이상을 포함한다:
- [1015] (n) 항-TGF β 3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함하고;
- [1016] (a) 항-TGF β 3 항체는 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 특이적으로 결합하고;
- [1017] (b) 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGF β 3에 결합하는 TGFBR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFBR1에서는 그렇지 않고;
- [1018] (c) TGF β 3에 항-TGF β 3 항체의 결합은 TGFBR2 결합을 차단하고 TGFBR1/TGFBR2 신호전달 수용체가 TGF β 3에 결합하는 것을 저해하며;
- [1019] (d) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고;
- [1020] (e) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에서 아미노산 잔기 R394에 직접적으로 접촉하고, 그리고 TGF β 3의 잔기 R394는 중쇄 CDR2에서 항-TGF β 3 항체와 이온성 염 가교를 만들고;
- [1021] (f) TGF β 1에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 T387, L389 및 T395 (인간 TGF β 3 넘버링)와의 직접 접촉에 의해 달성되고;
- [1022] (g) TGF β 2에 비하여 TGF β 3에 대한 항-TGF β 3 항체의 동종형 선택성은 항-TGF β 3 항체의 항원 결합 도메인에 의한 TGF β 3의 아미노산 잔기 R325, R394 및 V398 (인간 TGF β 3 넘버링)과의 직접 접촉에 의해 달성되고;
- [1023] (h) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [1024] (i) 항-TGF β 3 항체는 설치류 또는 시노몰구스 원숭이에서 범-TGF β 항체 1D11에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [1025] (j) 항-TGF β 3 항체는 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [1026] (k) 항-TGF β 3 항체는 설치류에서 범-TGF β 소형 분자 저해제 갈루니서팁에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [1027] (l) 항-TGF β 3 항체는 항-TGF β 1 항체 CAT-192에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [1028] (m) 항-TGF β 3 항체는 동종형 선택적 항-TGF β 2 항체 및/또는 항-TGF β 2/3 항체에 비하여 감소된 독성을 갖고;
- [1029] (o) 항-TGF β 3 항체는 인간 TGF β 3 상에서 아미노산 잔기 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398에 직접적으로 접촉하는 항원 결합 도메인을 포함하고; 그리고
- [1030] (p) 항원 결합 도메인이 TGF β 3 아미노산 잔기의 15-8, 8, 8-5, 7-5, 6-5, 또는 5 옹스트롬 내에 있는, (o)의 경우에서와 같은 항-TGF β 3 항체.
- [1031] 구체예 I-2. 단리된 항-TGF β 3 항체로서, 여기서 상기 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 5, 34, 35 및 159 중에서 하나의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아

미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함한다.

- [1032] 구체에 I-3. 구체에 I-1 또는 구체에 I-2의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 23, 37, 42-53, 55 및 57로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열을 포함한다.
- [1033] 구체에 I-4. 구체에 I-1 내지 구체에 I-3 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 23, 37, 42-53, 55 및 57로 구성된 군에서 선택되는 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [1034] 구체에 I-5. 구체에 I-1 내지 구체에 I-4 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 29, 59, 64, 65-75, 77 및 79로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 중쇄 (H) 아미노산 서열을 포함한다.
- [1035] 구체에 I-6. 구체에 I-1 내지 구체에 I-5 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 29, 59, 64, 65-75, 77 및 79로 구성된 군에서 선택되는 완전한 중쇄 (H) 아미노산 서열을 포함한다.
- [1036] 구체에 I-7. 구체에 I-1 내지 구체에 I-6 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 22, 36, 38-41, 54 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열을 포함한다.
- [1037] 구체에 I-8. 구체에 I-1 내지 구체에 I-7 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 22, 36, 38-41, 54 및 56으로 구성된 군에서 선택되는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [1038] 구체에 I-9. 구체에 I-1 내지 구체에 I-8 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 28, 58, 60-63, 76 및 78로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 경쇄 (L) 아미노산 서열을 포함한다.
- [1039] 구체에 I-10. 구체에 I-1 내지 구체에 I-9 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 28, 58, 60-63, 76 및 78로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [1040] 구체에 I-11. 구체에 I-1 내지 구체에 I-10 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 VH/VL 쌍을 포함하고, 상기 VH/VL 쌍은 서열 번호: 23/22 (쥐 2A10), 서열 번호: 37/36 (v1), 서열 번호: 37/38 (v1.1), 서열 번호: 37/39 (v1.2), 서열 번호: 37/40 (v1.3), 서열 번호: 37/41 (v1.4), 서열 번호: 42/36 (v1.5), 서열 번호: 43/36 (v1.6), 서열 번호: 44/36 (v1.7), 서열 번호: 45/36 (v2), 서열 번호: 45/38 (v2.1), 서열 번호: 45/39 (v2.2), 서열 번호: 45/40 (v2.3), 서열 번호: 45/41 (v2.4), 서열 번호: 46/36 (v2.5), 서열 번호: 47/36 (v2.6), 서열 번호: 48/36 (v2.7), 서열 번호: 49/36 (v2.8), 서열 번호: 50/36 (v2.9), 서열 번호: 51/36 (h2A10.v2.N54S), 서열 번호: 52/36 (h2A10.v2.N54Q), 서열 번호: 53/36 (h2A10.v2.T56A), 서열 번호: 55/54 (v3) 및 서열 번호: 57/56 (v4)으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.
- [1041] 구체에 I-12. 구체에 I-1 내지 구체에 I-11 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 완전한 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 29/28 (쥐 2A10), 서열 번호: 59/58 (v1), 서열 번호: 59/60 (v1.1), 서열 번호: 59/61 (v1.2), 서열 번호: 59/62 (v1.3), 서열 번호: 59/63 (v1.4), 서열 번호: 64/58 (v1.5), 서열 번호: 65/58 (v1.6), 서열 번호: 66/58 (v1.7), 서열 번호: 67/58 (v2), 서열 번호: 67/60 (v2.1), 서열 번호: 67/61 (v2.2), 서열 번호: 67/62 (v2.3), 서열 번호: 67/63 (v2.4), 서열 번호: 68/58 (v2.5), 서열 번호: 69/58 (v2.6), 서열 번호: 70/58 (v2.7), 서열 번호: 71/58 (v2.8), 서열 번호: 72/58 (v2.9), 서열 번호: 73/58 (h2A10.v2.N54S), 서열 번호: 74/58 (h2A10.v2.N54Q), 서열 번호: 75/58 (h2A10.v2.T56A), 서열 번호: 77/76 (v3) 및 서열 번호: 79/78 (v4)로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.
- [1042] 구체에 I-13. 구체에 I-1 내지 구체에 I-10 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 4L 또는 4M, 38H 또는 38Q, 43A 또는 43Q, 그리고 58V로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 변형을 포함하는 서열 번호: 22의 VL을 포함한다.
- [1043] 구체에 I-14. 구체에 I-1 내지 구체에 I-10 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 VL은 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다:
- [1044] (i) FR1에서 4L, FR2에서 38H와 43Q, FR3에서 58I (h2A10.v1 및 h2A10.v2);
- [1045] (ii) FR1에서 4M (h2A10.v1.1 및 h2A10.v2.1);

- [1046] (iii) FR2에서 38Q (h2A10.v1.2 및 h2A10.v2.2);
- [1047] (iv) FR2에서 43A (h2A10.v1.3 및 h2A10.v2.3);
- [1048] (v) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4);
- [1049] (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4);
- [1050] (vii) FR3에서 58V (h2A10.v1.4 및 h2A10.v2.4); 그리고
- [1051] (vi) FR2에서 38Q, 43A, FR3에서 58V (h2A10.v3 및 h2A10.v4).
- [1052] 구체예 I-15. 구체예 I-1 내지 구체예 I-10, 구체예 I-13, 그리고 구체예 I-14 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 47L 또는 47W; 49A, 49S 또는 49G; 73D 또는 73N; 그리고 76N, 78D 또는 78L, 78A, 또는 78V로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 프레임워크 변형을 포함하는 서열 번호: 23의 VH를 포함한다.
- [1053] 구체예 I-16. 구체예 I-15의 항-TGF β 3 항체, 여기서 VH는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 프레임워크 변형의 세트를 포함한다:
 - [1054] (i) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 78V (h2A10.v1);
 - [1055] (ii) FR2에서 47L, 49A, FR3에서 73D, 76S, 78V (h2A10.v2);
 - [1056] (iii) FR2에서 47W (h2A10.v1.5);
 - [1057] (iv) FR2에서 49G (h2A10.v1.6);
 - [1058] (v) FR3에서 78A (h2A10.v1.7);
 - [1059] (vi) FR2에서 47W (h2A10.v2.5);
 - [1060] (vii) FR2에서 49S (h2A10.v2.6);
 - [1061] (viii) FR3에서 73N (h2A10.v2.7);
 - [1062] (ix) FR3에서 76N (h2A10.v2.8);
 - [1063] (x) FR3에서 78L (h2A10.v2.9); 그리고
 - [1064] (xi) FR2에서 49S, FR3에서 76N, 78L (h2A10.v3 및 h2A10.v4).
- [1065] 구체예 I-17. VL을 포함하는 구체예 I-13 또는 구체예 I-15의 항체, 여기서 VL은 프레임워크 I 내에 위치 4에서 류신 (L) 및 프레임워크 II 내에 위치 47에서 류신 (L)을 유지한다.
- [1066] 구체예 I-18. 구체예 I-15 또는 구체예 I-17의 항체, 여기서 VH는 r2A10으로부터 VH의 프레임워크 III 내에 위치 73에서 D를 유지한다.
- [1067] 구체예 I-19. 구체예 I-1 내지 구체예 I-12 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2를 포함한다.
- [1068] 구체예 I-20. 구체예 I-1 내지 구체예 I-12 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 항-TGF β 3 항체는 서열 번호: 159의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2를 포함한다.
- [1069] 구체예 I-21. 구체예 I-20의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 52의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [1070] 구체예 I-22. 구체예 I-20 또는 구체예 I-21의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 52의 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [1071] 구체예 I-23. 구체예 I-20 내지 구체예 I-22 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 74의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [1072] 구체예 I-24. 구체예 I-20 내지 구체예 I-23 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호:

74의 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.

- [1073] 구체예 I-25. 구체예 I-20 내지 구체예 I-24 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [1074] 구체예 I-26. 구체예 I-20 내지 구체예 I-25 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 22, 36 및 38-41로 구성된 군에서 선택되는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [1075] 구체예 I-27. 구체예 I-20 내지 구체예 I-26 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [1076] 구체예 I-28. 구체예 I-20 내지 구체예 I-27 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 28, 58 및 60-63으로 구성된 군에서 선택되는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [1077] 구체예 I-29. 구체예 I-20의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 52/36의 아미노산 서열 (각각)을 포함하는 VH/VL 쌍을 포함한다.
- [1078] 구체예 I-30. 구체예 I-20의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 74/58의 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.
- [1079] 구체예 I-31. 구체예 I-1 내지 구체예 I-12 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 34의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2를 포함한다.
- [1080] 구체예 I-32. 구체예 I-31의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 55의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [1081] 구체예 I-33. 구체예 I-31 또는 구체예 I-32의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 55의 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [1082] 구체예 I-34. 구체예 I-31 내지 구체예 I-33 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 77의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [1083] 구체예 I-35. 구체예 I-31 내지 구체예 I-34 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 77의 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [1084] 구체예 I-36. 구체예 I-31 내지 구체예 I-35 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 54의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [1085] 구체예 I-37. 구체예 I-31 내지 구체예 I-37 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 54의 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [1086] 구체예 I-38. 구체예 I-31 내지 구체예 I-37 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 76의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [1087] 구체예 I-39. 구체예 I-31 내지 구체예 I-38 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 76의 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [1088] 구체예 I-40. 구체예 I-31의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 VH/VL 쌍을 포함하고, 상기 VH/VL 쌍은 서열 번호: 55/54의 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.
- [1089] 구체예 I-41. 구체예 I-31의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 77/76의 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.
- [1090] 구체예 I-42. 구체예 I-1 내지 구체예 I-12 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2를 포함한다.

- [1091] 구체예 I-43. 구체예 I-42의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 57의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [1092] 구체예 I-44. 구체예 I-42 또는 구체예 I-43의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 57의 VH 아미노산 서열을 포함한다.
- [1093] 구체예 I-45. 구체예 I-42 내지 구체예 I-44 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 79의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [1094] 구체예 I-46. 구체예 I-42 내지 구체예 I-45 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 79의 완전한 H 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [1095] 구체예 I-47. 구체예 I-42 내지 구체예 I-46 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 56의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [1096] 구체예 I-48. 구체예 I-42 내지 구체예 I-47 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 56의 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [1097] 구체예 I-49. 구체예 I-42 내지 구체예 I-48 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 76의 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [1098] 구체예 I-50. 구체예 I-42 내지 구체예 I-49 중 어느 하나의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 76의 완전한 L 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [1099] 구체예 I-51. 구체예 I-42의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 57/56의 아미노산 서열 (각각)을 포함하는 VH/VL 쌍을 포함한다.
- [1100] 구체예 I-52. 구체예 I-42의 항-TGF β 3 항체, 여기서 상기 항체는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함하고, 상기 H/L 사슬 쌍은 서열 번호: 79/78의 아미노산 서열 (각각)을 포함한다.
- [1101] 구체예 I-53. 항-TGF β 3 항체로서:
- [1102] (a) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들;
- [1103] (b) VH/VL 쌍으로서, 상기 VH/VL 쌍의 VH가 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고 상기 VH/VL 쌍의 VL이 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍; 또는
- [1104] (c) 완전한 H/L 사슬 쌍으로서, 상기 H/L 사슬 쌍의 H 사슬이 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하고 상기 H/L 사슬 쌍의 L 사슬이 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함한다.
- [1105] 구체예 90. 단일클론 항체인, 구체예 1 내지 89, 또는 구체예 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체.
- [1106] 구체예 91. 인간, 인간화, 또는 키메라 항체인, 구체예 1 내지 89, 또는 구체예 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체.
- [1107] 구체예 92. 항체 단편인, 구체예 1 내지 89, 또는 구체예 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체.
- [1108] 구체예 93. IgG1 또는 IgG4 아이소타입인 인간 Fc 영역을 포함하는, 구체예 1 내지 89, 또는 구체예 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체.
- [1109] 구체예 94. IgG1 아이소타입인 인간 Fc 영역을 포함하는, 구체예 93의 항체.
- [1110] 구체예 95. 구체예 93 또는 94의 항체, 여기서 Fc 영역은 아미노산 잔기 위치 N297 (Kabat의 경우에서와 같은 EU 넘버링)에서 글리코실화 부위를 제거하기 위한 변형을 포함한다.

- [1111] 구체에 96. 구체에 95의 항체, 여기서 변형은 N297G 또는 N297A에서 선택되는 돌연변이이다.
- [1112] 구체에 97. 구체에 96의 항체, 여기서 변형은 돌연변이 N297G이다.
- [1113] 구체에 98. 구체에 93 내지 97 중 어느 하나의 항체, 여기서 Fc 영역은 효과기 기능이 제거되도록 변형된다.
- [1114] 구체에 99. 구체에 1 내지 98, 또는 구체에 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체, 여기서 상기 항체는 약 230-260 $\mu\text{g/ml}$ 의 C_{max} 및/또는 약 15 내지 16 일의 반감기 ($t_{1/2}$)를 갖는다.
- [1115] 구체에 100. 구체에 1 내지 99, 또는 구체에 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체를 인코딩하는 단리된 핵산.
- [1116] 구체에 101. 구체에 100의 핵산을 포함하는 숙주 세포.
- [1117] 구체에 102. 항체가 생산되도록 구체에 101의 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 항체를 생산하는 방법.
- [1118] 구체에 103. 항체를 숙주 세포로부터 회수하는 단계를 더욱 포함하는, 구체에 102의 방법.
- [1119] 구체에 104. 구체에 102 또는 구체에 103의 방법에 의해 생산된 항체.
- [1120] 구체에 105. 구체에 1의 항체 및 세포독성 작용제를 포함하는 면역접합체.
- [1121] 구체에 I-105. 구체에 1 내지 89, 또는 구체에 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체 및 세포독성 작용제를 포함하는 면역접합체.
- [1122] 구체에 106. 구체에 1 내지 99, 또는 구체에 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체, 또는 구체에 105의 면역접합체, 또는 구체에 I-105의 면역접합체 및 제약학적으로 허용되는 운반체를 포함하는 제약학적 제제.
- [1123] 구체에 107. 추가 치료제를 더욱 포함하는, 구체에 106의 항체를 포함하는 제약학적 제제.
- [1124] 구체에 108. 구체에 107의 제약학적 제제, 여기서 추가 치료제는 피르페니돈, 닌테다닙, 미코페닐레이트 모페틸, IL-6 저해제 (예를 들면, 토실리주맙), 항-CTGF 항체 (예를 들면, FG-3019), 오토텍신 저해제, JAK 저해제, IL-11 저해제, 그리고 PTX2로 구성된 군에서 선택된다.
- [1125] 구체에 109. 약제로서 이용을 위한, 구체에 1 내지 99, 또는 구체에 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체.
- [1126] 구체에 110. TGF β 관련 장애를 치료하는 데 이용을 위한, 구체에 1 내지 99, 또는 구체에 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체.
- [1127] 구체에 111. TGF β 관련 장애를 치료하는 데 병용을 위한, 구체에 1의 항체 및 구체에 70의 항체.
- [1128] 구체에 112. 구체에 110 또는 111의 항체, 여기서 TGF β 관련 장애는 섬유증이다.
- [1129] 구체에 113. 구체에 112의 항체, 여기서 섬유증은 폐, 간, 심장, 신장, 췌장, 눈 및/또는 피부의 섬유증 상태이다.
- [1130] 구체에 114. TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 약제의 제조에서 이용을 위한, 구체에 1 내지 99, 또는 구체에 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체.
- [1131] 구체에 115. 개체에서 TGF β 관련 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서, 구체에 1 내지 99, 또는 구체에 I-1 내지 I-53 중 어느 하나에 따른 항체의 용도.
- [1132] 구체에 116. 구체에 115의 용도, 여기서 TGF β 관련 장애는 섬유증이고, 여기서 임의적으로, 상기 섬유증은 폐, 간, 심장, 신장, 췌장, 눈 및/또는 피부의 섬유증 상태이다.
- [1133] 구체에 117. TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 약제의 제조에서, 구체에 1 내지 99, 또는 구체에 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체의 용도.
- [1134] 구체에 118. TGF β 관련 장애를 겪는 개체를 치료하는 방법, 여기서 상기 방법은 구체에 1 내지 99, 또는 구체에 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하거나, 또는 구체에 106의 제

약학적 제제를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [1135] 구체예 119. 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위한, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위한, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위한, 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위한 방법, 여기서 상기 방법은 개체에서 TGFBR-의존성 SMAD 신호전달을 저해하기 위해, TGF β -TGFBR 신호전달 복합체의 조립을 저해하기 위해, TGFBR1/R2 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위해, 엔도글린에 의해 촉진된 TGFBR2/ALK1 복합체를 통한 TGF β 신호전달을 저해하기 위해 및/또는 신규 콜라겐 합성을 저해하기 위해 구체예 1 내지 99, 또는 구체예 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [1136] 구체예 120. 추가 치료제를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함하는, 구체예 118 또는 119의 방법.
- [1137] 구체예 121. 구체예 120의 방법, 여기서 추가 치료제는 피르페니돈, 닌테다닙, 미코페네레이트 모페틸, IL-6 저해제 (예를 들면, 토실리주맙, 사틸루맙), 항-CTFG 항체 (예를 들면, FG-3019), 오토택신 저해제, 그리고 PTX2 로 구성된 군에서 선택된다.
- [1138] 구체예 122. 청구항 제1항에 따른 항-TGF β 3 항체의 효과량 및 구체예 70에 따른 항-TGF β 2 항체의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 구체예 118 내지 121 중 어느 하나의 방법.
- [1139] 구체예 123. 구체예 118 내지 122 중 어느 하나의 방법, 여기서 개체는 섬유증인 TGF β 관련 장애를 겪는다.
- [1140] 구체예 124. 구체예 123의 방법, 여기서 섬유증은 특발성 폐섬유증 (IPF), 특발성 폐 상엽 섬유증 (아미타니 병), 가족성 폐섬유증, 폐섬유증 (예를 들면, 전신 염증성 질환 예컨대, 류마티스성 관절염, 경피증, 루푸스, 잠재성 섬유성 폐포염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 또는 만성 천식에 이차적인 폐섬유증), 낭포성 섬유증, 비특이적 간질성 폐렴 (NSIP), 잠재성 기질화 폐렴 (COP), 진행성 거대 섬유증, 경피증/전신 경화증 (SSc, 제한된 피부 (lcSSc)와 광범위 피부 (dcSSc) 형태 및 SSc 연관 간질성 폐 질환 (SSc-ILD) 포함), 폐쇄세기관지 기질화 폐렴, 결합 조직병 연관 ILD (CT-ILD), 과민성 폐렴, 폐 고혈압, 폐결핵, 규폐증, 석면증, 급성 폐 손상, 그리고 급성 호흡곤란 (ARD, 세균성 폐렴 유발, 외상 유발, 그리고 바이러스성 폐렴 유발, 인공호흡기 유발, 비-폐 폐혈증 유발 포함)으로 구성된 군에서 선택되는 폐 섬유증이다.
- [1141] 구체예 125. 구체예 123의 방법, 여기서 섬유증은 간경화증, 선천성 간 섬유증, 비만, 지방간, 알코올 유발 간 섬유증, 비알코올성 지방간염 (NASH), 담관 손상, 원발성 담즙성 간경변 (PBC), 원발성 경화 담관염 (PSC), 감염 또는 바이러스 유발 간 섬유증 (예를 들면, 만성 B형과 C형 간염 바이러스 감염), 낭포성 섬유증, 자가면역 간염, 괴사성 간염, 원발성 경화 담관염, 혈액소증, 담도계의 장애, 그리고 감염에 기인한 간 기능장애로 구성된 군에서 선택되는 간의 섬유증 상태이다.
- [1142] 구체예 126. 구체예 123의 방법, 여기서 섬유증은 심내막심근 섬유증, 심장 동종이식 혈관병증 (CAV), 심근 경색, 심방 섬유증, 울혈성 심부전, 동맥경화증, 죽상경화증, 혈관 협착증, 심근염, 울혈성 심근병증, 관상 동맥 경색, 정맥류, 관상 동맥 협착증 및 다른 허혈후 상태, 그리고 특발성 후복막강 섬유증으로 구성된 군에서 선택되는 심장 및/또는 심막의 섬유증 상태이다.
- [1143] 구체예 127. 구체예 123의 방법, 여기서 섬유증은 사구체신염 (막성증식성, 광범위 증식성, 급속 진행성 또는 경화성, 감염후 및 만성 형태 포함), 당뇨병성 사구체경화증, 국소 분절 사구체경화증, IgA 신장병증, 당뇨병성 신장병증, 허혈성 신장병증, 세뇨관간질성 신장 섬유증, HIV 연관 신장병증, 막 신장병증, 전신 염증성 질환 예컨대 루푸스, 경피증 및 당뇨병 사구체신염에 이차적인 사구체신염, 특발성 막성증식성 사구체신염, 혈관사이증식성 사구체신염, 초승달 사구체신염, 아밀로이드증 (이것은 그 중에서도 특히 신장에 영향을 준다), 자가면역 신장염, 신장 요세관간질성 섬유증, 신장 동맥경화증, 알포트 증후군, 신증후군, 만성 신부전, 만성 신장병, 사구체 주위 섬유증/관상 사구체, 복합된 정점 기종 및 기저 섬유증 증후군 (기종/섬유증 증후군), 사구체 고혈압, 신장기원 섬유화 피부병증, 다낭 신장병, 파브리병, 그리고 신장성 고혈압으로 구성된 군에서 선택되는 신장의 섬유증 상태이다.
- [1144] 구체예 128. 구체예 123의 방법, 여기서 섬유증은 기질 재형성 췌장염 및 기질 섬유증으로 구성된 군에서 선택되는 췌장의 섬유증 상태이다.
- [1145] 구체예 129. 구체예 123의 방법, 여기서 섬유증은 크론병, 궤양성 대장염, 교원성 대장염, 결장직장 섬유증, 용모 위축, 선와 증식, 용종 형성, 치유성 위궤양, 그리고 미세 대장염으로 구성된 군에서 선택되는 위장관의 섬유증 상태이다.

- [1146] 구체에 130. 구체에 123의 방법, 여기서 섬유증은 안구 섬유증, 안과 섬유증, 증식성 유리체망막병증, 임의의 병인의 유리체망막병증, 망막 기능장애와 연관된 섬유증, 습성 또는 건성 황반 변성과 연관된 섬유증, 각막과 결막에서 흉터형성, 각막 내피에서 섬유증, 앞쪽 수정체피막하 백내장 및 후낭 불투명화, 눈의 전안부 섬유성 질환, 각막 기질의 섬유증 (예를 들면, 각막 불투명화와 연관됨), 섬유주 네트워크의 섬유증 (예를 들면, 녹내장과 연관됨), 눈의 후안부 섬유성 질환, 유관속 흉터형성 (예를 들면, 눈의 망막 또는 맥락막 혈관구조에서), 망막 섬유증, 상망막 섬유증, 망막 신경아교증, 망막하 섬유증 (예를 들면, 연령 관련 황반 변성과 연관됨), 당뇨병성 망막병증에서 조직의 수축과 관련된 수축적 망막 박리, 선천성 안와 섬유증, 누선 섬유증, 각막 상피하 섬유증, 그리고 그레이브 눈병증으로 구성된 군에서 선택되는 눈의 섬유증 상태이다.
- [1147] 구체에 131. 구체에 123의 방법, 여기서 섬유증은 척수 손상/섬유증 또는 중추신경계 섬유증 예컨대 뇌졸중 후 섬유증으로부터 발생하는 섬유증, 듀시엔형 근이영양증, 신경변성 장애 예컨대 알츠하이머병 또는 다발성 경화증과 연관된 섬유증, 혈관 재협착, 자궁 섬유증, 자궁내막증, 난소 유섬유증, 페이로니병, 다낭성 난소 증후군, 강직성 척추염에서 질환 관련 폐 정점 섬유증, 흉터형성, 그리고 미생물 감염 (예를 들면, 세균, 바이러스, 기생충, 진균)에 대한 섬유증 사건에서 선택된다.
- [1148] 구체에 132. 구체에 123의 방법, 여기서 섬유증은 SSc이다.
- [1149] 구체에 133. 구체에 123의 방법, 여기서 섬유증은 IPF이다.
- [1150] 구체에 134. 구체에 123의 방법, 여기서 섬유증은 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)이다.
- [1151] 구체에 135. 구체에 123의 방법, 여기서 섬유증은 진행성 섬유화 간질성 폐 질환 (PF-ILD)이다.
- [1152] 구체에 136. 구체에 135의 방법, 여기서 PF-ILD는 비특이적 간질성 폐렴 (NSIP), 잠재성 기질화 폐렴 (COP), 진행성 거대 섬유증, 탄광부 진폐증의 합병증, 경피증/전신 경화증, 폐쇄세기관지 기질화 폐렴; 결합 조직병 연관 ILD (CT-ILD), 그리고 과민성 폐렴으로 구성된 군에서 선택되는 질환 또는 장애이다.
- [1153] 구체에 137. 구체에 123의 방법, 여기서 섬유증은 간경화증 또는 만성 간 섬유증이다.
- [1154] 구체에 138. 구체에 123의 방법, 여기서 섬유증은 GI 관 섬유증, 예를 들면, 임의적으로, 크론병, 궤양성 대장염, 교원성 대장염, 결장직장 섬유증, 용모 위축, 선와 증식, 용종 형성, 치유성 위궤양 및 미세 대장염과 연관된 섬유증으로 구성된 군에서 선택되는 장 섬유증이다.
- [1155] 구체에 139. 구체에 123의 방법, 여기서 섬유증은 눈의 섬유증 상태, 척수 손상, 섬유증 또는 중추신경계 섬유증으로부터 발생하는 섬유증, 또는 신경변성 장애와 연관된 섬유증이다.
- [1156] 구체에 140. 구체에 118 내지 139 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 항체는 항-TGF β 2 항체이다.
- [1157] 구체에 141. 구체에 140의 방법, 여기서 항-TGF β 2 항체는
- [1158] (a) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (b) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함한다.
- [1159] 구체에 142. 구체에 118 내지 139 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 항체는 항-TGF β 3 항체이다.
- [1160] 구체에 143. 구체에 142의 방법, 여기서 항-TGF β 3 항체는
- [1161] (a) (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 35의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들;
- [1162] (b) VH/VL 쌍으로서, 상기 VH/VL 쌍의 VH가 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 포함하고 상기 VH/VL 쌍의 VL이 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH/VL 쌍; 또는
- [1163] (c) 완전한 H/L 사슬 쌍으로서, 상기 H/L 사슬 쌍의 H 사슬이 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 포함하고 상기 H/L 사슬 쌍의 L 사슬이 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 완전한 H/L 사슬 쌍을 포함한다.

- [1164] 구체예 144. 구체예 118 내지 139 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 항체는 항-TGFβ 2/3 항체이다.
- [1165] 구체예 145. 구체예 144의 방법, 여기서 항-TGFβ 2/3 항체는 (i) CDR-H1, -H2 및 -H3을 포함하는 중쇄 CDR들로서, CDR-H1이 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2가 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 갖고, CDR-H3이 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR들; 그리고 (ii) CDR-L1, -L2 및 -L3을 포함하는 경쇄 CDR들로서, CDR-L1이 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 갖고; CDR-L2가 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖고, CDR-L3이 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR들을 포함한다.
- [1166] 구체예 146. 개체가 SSc를 겪는 것으로 진단하는 방법, 여기서 상기 방법은 PRSS23, PXDN, COL8A1, COL6A3, SERPINE2, TNC, COMP, THBS1, COL11A1, COL1A1, COL5A2, COL1A2, COL4A1, COL4A2, SFRP4, ALPK2, COL5A1 및 TAGLN으로 구성되는 18개-유전자 시그너처 세트에서 유전자의 발현 수준을 검출하는 단계, 그리고 만약 이들 유전자의 수준이 건강한 대조 세트 또는 참조 유전자 시그너처에서 유전자 수준에 비하여 상승된 것으로 결정되면 개체가 SSc를 겪는 것으로 진단하는 단계를 포함한다.
- [1167] 구체예 147. 구체예 146의 방법, 여기서 만약 건강한 대조 세트 또는 참조 유전자 시그너처에 비하여 발현 증가가 통계학적으로 유의하면, 임의적으로, 건강한 대조 세트 또는 참조 유전자 시그너처에 비하여 적어도 2배 증가되거나, 또는 적어도 3배 증가되거나, 또는 적어도 4배 증가되면 유전자 수준이 상승된다.
- [1168] 구체예 148. 항-TGFβ 2 항체 및/또는 항-TGFβ 3 항체를 이용한 개체의 치료에 대한 반응을 모니터링하는 방법, 여기서 상기 방법은 개체로부터 획득된 샘플 내에 serpinel, colla1, colla2 및 col3a1로 구성된 군에서 선택되는 TGFβ-유도성 유전자 중에서 하나 이상의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하되, 상기 개체가 항-TGFβ 2 항체 및/또는 항-TGFβ 3 항체의 1회 이상의 투여를 제공받았다.
- [1169] 구체예 149. 구체예 148의 방법, 여기서 개체는 만약 하나 이상의 TGFβ-유도성 유전자의 발현 수준이 하나 이상의 TGFβ-유도성 유전자의 치료전 수준과 비교하여 유의미하게 감소되면 항-TGFβ 2 항체 및/또는 항-TGFβ 3 항체를 이용한 치료에 반응하는 것으로 결정되고, 여기서 임의적으로 상기 방법은 만약 하나 이상의 TGFβ-유도성 유전자의 발현 수준이 유의미하게 감소되는 것으로 결정되면 항-TGFβ 2 항체 및/또는 항-TGFβ 3 항체의 추가 투여를 집행하는 단계를 더욱 포함한다.
- [1170] 구체예 150. 구체예 148 또는 149의 방법, 여기서 개체는 단일요법으로서 항-TGFβ 2 항체가 투여된다.
- [1171] 구체예 151. 구체예 148 또는 149의 방법, 여기서 개체는 단일요법으로서 항-TGFβ 3 항체가 투여된다.
- [1172] 구체예 152. 구체예 148의 방법, 여기서 하나 이상의 TGFβ-유도성 유전자의 발현 수준은 qPCR 또는 마이크로레이 분석에 의해 결정된다.
- [1173] 구체예 153. 개체가 인간인, 구체예 100 내지 152 중 어느 하나의 방법 또는 용도.
- [1174] 구체예 154. 구체예 1 내지 99, 또는 구체예 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체를 포함하는 키트.
- [1175] 구체예 I-155. 치료가 필요한 개체에서 TGFβ 관련 장애를 치료하기 위한 방법, 여기서 상기 방법은
- [1176] 개체로부터 획득된 샘플이 상승된 수준의 하나 이상의 바이오마커를 포함한다는 것을 결정하는 단계; 및
- [1177] 동종형 선택적 항-TGFβ 항체의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [1178] 구체예 I-156. 자가면역 또는 염증성 질환을 겪는 개체에 대한 요법을 선택하기 위한 방법, 여기서 상기 방법은
- [1179] 개체의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계; 및
- [1180] 하나 이상의 바이오마커의 수준에 근거하여 약제를 선택하되, 만약 이들 바이오마커 중에서 하나 이상의 수준이 상승되면, 선택되는 약제가 동종형 선택적 항-TGFβ 항체인 단계를 포함한다.
- [1181] 구체예 I-157. 치료가 필요한 개체에서 TGFβ 관련 장애를 치료하기 위한 방법, 여기서 상기 방법은 동종형 선택적 항-TGFβ 항체의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하되, 투여를 시작하기에 앞서, 상기 개체는 상승된 수준의 하나 이상의 바이오마커를 갖는다.
- [1182] 구체예 I-158. 구체예 I-155 내지 I-157 중 어느 하나의 방법, 여기서 하나 이상의 바이오마커는 TGFβ 2, TGFβ 3, 페리오스틴 (POSTN) 및 연골 소중합체성 기질 단백질 (COMP)로 구성된 군에서 선택된다.
- [1183] 구체예 I-159. 구체예 I-155 내지 I-157 중 어느 하나의 방법, 여기서 하나 이상의 바이오마커는 PRSS23, PXDN, COL8A1, COL6A3, SERPINE2, TNC, COMP, THBS1, COL11A1, COL1A1, COL5A2, COL1A2, COL4A1, COL4A2, SFRP4,

ALPK2, COL5A1 및 TAGLN으로 구성된 군에서 선택된다.

- [1184] 구체예 I-160. 구체예 I-155 내지 I-157 중 어느 하나의 방법, 여기서 하나 이상의 바이오마커는 SERPINE1, COL1A1, COL1A2 및 COL3A1로 구성된 군에서 선택된다.
- [1185] 구체예 I-161. 구체예 I-155 내지 I-160 중 어느 하나의 방법, 여기서 하나 이상의 바이오마커의 수준은 개체로부터 획득된 샘플에서 상승되고, 여기서 샘플은 피부, 폐, 또는 혈액 샘플이다.
- [1186] 구체예 I-162. 구체예 I-158의 방법, 여기서 샘플은 혈청 샘플이다.
- [1187] 구체예 I-160. 구체예 I-155 내지 I-159 중 어느 하나의 방법, 여기서 동종형 선택적 항-TGF β 항체는 항-TGF β 2, 항-TGF β 2/3, 또는 항-TGF β 3 항체이다.
- [1188] 구체예 I-161. 구체예 I-155 내지 I-160 중 어느 하나의 방법, 여기서 상승된 바이오마커는 페리오스틴 및 COMP 중에서 하나 또는 둘 모두이다.
- [1189] 구체예 I-162. 구체예 I-155 내지 I-161 중 어느 하나의 방법, 여기서 장애는 섬유증 장애이다.
- [1190] 구체예 I-163. 구체예 I-162의 방법, 여기서 섬유증 장애는 폐 섬유증, 간의 섬유증 상태, 심장 및/또는 심막의 섬유증 상태, 신장의 섬유증 상태, 체장의 섬유증 상태, 위장관의 섬유증 상태, 눈의 섬유증 상태, 또는 척수 손상/섬유증 또는 중추신경계 섬유증으로부터 발생하는 섬유증이다.
- [1191] 구체예 I-164. 구체예 I-162의 방법, 여기서 섬유증 장애는 IPF, SSc, COPD 및 PF-ILD로 구성된 군에서 선택된다.
- [1192] 구체예 I-165. 구체예 I-155 내지 I-164 중 어느 하나의 방법, 여기서 상승된 수준은 건강한 개체 또는 대조군에 상대적이고, 그리고 여기서 상승은 건강한 개체 또는 대조군에 비하여 통계학적으로 유의하고, 임의적으로, 적어도 2배 증가되거나, 또는 적어도 3배 증가되거나, 또는 적어도 4배 증가된다.
- [1193] 구체예 I-166. 구체예 I-155 내지 I-164 중 어느 하나의 방법, 여기서 개체는 항-IL-6 저해제 요법에 반응하지 않았다.
- [1194] 구체예 I-167. 구체예 I-166의 방법, 여기서 항-IL-6 요법은 토실리주맙이었다.
- [1195] 구체예 I-168. 구체예 I-155 내지 I-167 중 어느 하나의 방법, 여기서 동종형 선택적 항-TGF β 는 구체예 1 내지 99, 또는 구체예 I-1 내지 I-53 중 어느 하나의 항체이다.

[1196] IV. 실시예

[1197] 다음은 본원 발명의 방법과 조성물의 실시예이다. 앞서 제공된 일반적인 설명을 고려하여, 다양한 다른 구체예가 실시될 수 있는 것으로 이해된다.

[1198] 실시예 1: 동종형 선택적 TGF β 항체의 산출 및 선별검사

[1199] 재료와 방법:

[1200] 토끼 항인간 TGF β 단일클론 항체의 산출

[1201] 뉴질랜드 흰색 토끼가 인간 TGF β 2 및 TGF β 3 동종형 (Peprotech)으로 면역화되었고, 그리고 단일 B 세포가 공개된 문헌 (*Offner et al. PLoS ONE 9(2), 2014*)에 관련된 변경된 프로토콜을 이용하여 단리되었다. 간단히 말하면, 토끼 말초혈 단핵 세포 (PBMC)가 Lympholyte®-M (Cedarlane Labs)을 이용하여 귀 동맥으로부터 수집된 혈액의 밀도 원심분리 (PBS로 1:1 희석)에 의해 단리되었다. PBS로 세척한 후, PBMC가 보충물을 포함하는 배양 배지 RPMI에서 재현탁되고, 그리고 평판 위에 비특이적 부착을 통해 대식세포 및 단핵구를 제거하기 위해 6-웰 평판으로 이전되었다. 제조업체의 사용설명서에 따라서 MACS 칼럼 (Miltenyl Biotec)을 통해 토끼 골수 세포, T 세포 및 IgM B 세포를 더욱 고갈시키기 위한, 비오틴화된 항토끼 CD11b 항체, 항토끼 T-림프구 항체 (AbD Serotec, BioRad) 및 항토끼 IgM (BD Bioscience)로 면역형광 염색에 의한 B 세포 농축을 위해 비-부착 세포가 이후 수집되었다. 하기 작업 흐름은 토끼 IgG+ 및 인간 TGF β 2/3+-반응성 B 세포를 단일 웰 내로 분류하기 위해 FITC-표지화 염소 항토끼 IgG 항체 (Serotec, BioRad), APC-표지화 인간 TGF β 1 (Innova Biosciences) 및 RPE-표지화 인간 TGF β 2/3 (Innova Biosciences)을 이용하는 단계를 포함하였다. B 세포 배양 상층액에 인간 TGF β 2/3 동종형 결합에 대한 일차 ELISA 선별검사가 진행되었고, 그리고 B 세포가 용해되고 -80°C에서 보관되었다. 분자 클로닝에서, 인간 TGF β 2/3 특이적 B 세포의 경쇄와 중쇄 가변 영역이 PCR에 의해 증폭되고, 그리고 공개

된 문헌 (*Offner et al. PLoS ONE 9(2), 2014*)에서 설명된 바와 같이 발현 벡터 내로 클로닝되었다. 각 재조합 토끼 단일클론 항체가 Expi293 세포 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)에서 발현되었고, 그리고 차후에 단백질 A로 정제되었다. 이후, 정제된 항인간 TGFβ2/3 항체에 차단 친화성 결정에서 기능적 특징화가 진행되었다.

[1202] 쥐 항인간 TGFβ 하이브리도마 항체의 개발

[1203] RIBI 어쥬번트 (Sigma, St. Louis, MO)와 혼합되고 꼬리 밀부분에 주사되거나, 또는 불완전 프로인드 어쥬번트 (BD)와 혼합되고 복수 부위: I.P., 꼬리 밀부분에서 S.C., 목의 뒤쪽에서 s.c. 및 양쪽 비절에서 s.c. 사이에서 분할된 100 μg의 인간 TGFβ2 또는 TGFβ3 단백질 (Peprotech)로 2 주마다 Sprague Dawley 쥐 (Charles River, Hollister, CA)가 면역화되었다. 복수의 림프절이 최종 면역화 후 3 일째에 수확되었다. 이들 쥐로부터 획득된 IgM 음성 B 세포가 자성 분리 (Miltenyi Biotec, San Diego, CA)를 이용하여 림프구로부터 정제되고 전기세포 융합 (Harvard Apparatus, Holliston, MA)을 통해 Sp2ab 생쥐 골수종 세포 (Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY)와 융합되었다. HAT (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)로 보충되고 37℃, 7% CO₂에서 3일 동안 배양된 배지 E (StemCell Technologies, Vancouver, BC, Canada)를 내포하는 6-웰 평판 내로 도말하기 전, 융합된 세포가 배지 C (StemCell Technologies, Vancouver, BC, Canada)에서 하룻밤 동안 37℃, 7% CO₂에서 배양되었다. TGFβ2 하이브리도마가 수집되고 항-쥐 IgG (Sigma-Aldrich)로 분류되었으며, 그리고 TGFβ3 하이브리도마가 Lightning-Link R-PE 항체 표지화 키트 (Novus, Centennial, CO)에 의해 항-쥐 IgG (Sigma-Aldrich) 및 표지화 인간 TGFβ3-PE로 분류되었다.

[1204] HEKBlue 세포 기반 TGFβ 차단 검정

[1205] 3개의 Smad3/4-결합 요소 (SBE)에 융합된 β-글로빈 최소 프로모터의 제어하에 인간 TGFβRI, Smad3, Smad4 단백질 및 분비된 알칼리 인산분해효소 (SEAP) 리포터 유전자를 안정되게 발현하는 HEK-Blue™ TGFβ 세포 (InvivoGen, San Diego, CA)가 인간 TGFβ1, TGFβ2 및 TGFβ3의 성숙 수용체-결합 도메인으로 면역화된 쥐 및 토끼로부터 산출된 단일클론 항체의 차단 효능을 평가하는 데 이용되었다. 이들 항체는 96 웰 평판에서 100 μL의 검정 완충액 (10% 열 비활성화 FBS, 2 mM L-글루타민 및 0.5% 페니실린 스트렙토마이신을 포함하는 DMEM 높은 글루코오스)에 파종된 4.5 x 10⁴개 HEK-Blue™ TGF-β 세포 내로 첨가에 앞서 1 시간 동안 25 °C에서 각 TGFβ 동종형 (PeproTech, Rocky Hill, NJ)와 함께 항온처리되었다. 항체 및 TGFβ의 최종 농도는 각각 0.001 - 200 nM 및 20 pM이었다. 상기 평판은 37℃ 및 5% CO₂에서 18 - 22 시간 동안 항온처리되었다. 세포 상층액에서 SEAP 수준이 제조업체 (InvivoGen)의 사용설명서에 따라서 QUANTI-Blue™ 검정에 의해 결정되었다. 범-TGFβ mAb는 TGFβ1, 2 및 3을, 각각 0.72, 2.2 및 0.026 nM의 낮은 세포 효능 (IC₅₀)에서 중화한다.

[1206] ELISA 선별검사

[1207] 효소 결합 면역흡착 검정 (ELISA)이 TGFβ1, TGFβ2 및 TGFβ3에 후보 클론의 결합을 선별검사하는 데 이용되었다. 먼저, 각 TGFβ 동종형 (Peprotech)이 4 °C에서 하룻밤 동안 항온처리를 위해 1 μg/ml; 50 μL/웰에서, 코팅 완충액 (50mM 탄산염, pH 9.6)을 포함하는 Grenier Bio-One 384-웰 ELISA 평판의 웰에 고정되었다. 이후 코팅된 ELISA 평판이 웰마다 100 μl의 ELISA 희석 완충액 (PBS/0.5% Tween20)으로 3 회 세척되었다. 그 다음 ELISA 평판이 1 시간 동안 ELISA 희석 완충액 100 μl/웰로 차단되었다. 차단한 후, 완충액이 폐기되었고, 그리고 샘플 및 대조가 96 웰 평판에서 384-웰 평판 (50 μl/웰)으로 첨가되었다. 이후 샘플이 들어있는 ELISA 평판이 셰이커에서 진탕하면서, 실온에서 30 분 동안 항온처리되었다. 그 다음 이들 평판은 세척 완충액 (PBS/0.05% TWEEN 20, 20X Stock Hyclone SH3A649-01) 100ul/주로 3회 세척되었다. 이후 희석된 HRP 접합체 (퍼옥시다아제 AffiniPure 염소 항-쥐 IgG (H+L) Jackson ImmunoResearch Laboratories, INC. 1:10000 희석된 112-035-003, 50 μl/웰)가 각 웰에 첨가되었고, 그리고 ELISA 평판이 실온에서 30 분 동안 항온처리되었다. 항온처리 후, 이들 평판은 세척 완충액 (100 μl/웰)으로 3 회 세척되고, 이후 기질 (BIOFX TMB 기질 TMBW-1000-01, 50ul/웰)이 첨가되었다. 실온에서 5 분 동안 5 분 항온처리 후, 정지액 (BIOFX 정지 시약 LBSP-1000-01, 50 μl/웰)이 첨가되었다. 최종적으로, 이들 평판은 흡광도에 대해 659 nm에서 판독되었다.

[1208] 결과:

[1209] 인간 TGFβ1, TGFβ2 및 TGFβ3의 성숙 수용체-결합 도메인으로 면역화된 쥐 및 토끼로부터 산출된 단일클론 항체가 전술된 바와 같이, 직접적인 ELISA 및 표면 플라스몬 공명 (SPR)을 통해 결합에 대해, 그리고 리포터 세포주 (HEKBlue SMAD2/3 SEAP 리포터)에서 성숙 수용체-결합 도메인 유도된 TGFβR-의존성 신호전달을 저해하는 능력에 대해 선별검사되었다. TGFβ2에 결합을 나타낸 96개의 초기 토끼 클론 및 TGFβ3에 결합된 85개의 클론 중

에서, 48개의 클론이 추가 선별검사를 위해 선택되었다. 토끼 항체의 경우에, 1,995 IgG+ TGFβ2 하이브리도마 및 2,660 IgG+TGFβ3+ 하이브리도마가 FACSria 융합 분류기 (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)를 이용하여 96 웰 평판 내로 단일-세포 분류되었다. 도말 후 7 일째에, 상층액이 인간 TGFβ2 또는 TGFβ3 단백질에 대한 ELISA에 의해 선별검사되었다. ELISA에 의해 개별 항원에 결합을 나타내는 28개의 TGFβ2 및 48개의 TGFβ3 하이브리도마로부터 상층액이 수확되고 단백질 G (GammaBind Plus, GE Healthcare, Pittsburgh, PA)에 의해 정제되었다. 28개의 TGFβ2+ 클론 중에서, 6F12를 비롯한 4개가 TGFβ2에 대하여 기능적 차단을 보여주었다. 48개의 TGFβ3+ 클론 중에서, 2A10을 비롯한 28개의 클론이 인간 TGFβ3에 대하여 기능적 차단을 보여주었다.

[1210] TGFβ2 (mAb 6F12 (쥐)), TGFβ3 (mAb 16C10 (토끼) 및 2A10 (쥐))에 대한 선택성을 갖는 강력한 저해 항체 (< 10 pM의 K_D 및 <250 pM의 세포 기반 IC₅₀), 그리고 TGFβ2 및 TGFβ3 둘 모두에 결합하고 이들의 활성을 저해하는 이중특이성 항체 (mAb 4A11 (토끼))가 확인되었지만, 이들 항체 중 어느 것도 TGFβ1에 결합하거나 또는 이것을 저해하지 않았다 (아래의 표 4 참조).

[1211] 선택된 TGFβ 동종형에 대한 이들 항체의 상대적 효능은 "범-TGFβ" 항체, 1D11의 활성과 비슷하거나 또는 이보다 뛰어났다 (Dasch, JR et al. J. Immunol. 142: 1536-41 (1989)) (아래의 표 4 참조). 특히, TGFβ2-특이적 항체 6F12는 세포에서 TGFβ2-의존성 리포터 활성을 차단함에 있어서 1D11보다 거의 100배 더 강력하였다 (40 pM 대 3.6 nM의 IC₅₀).

[1212] 게다가, 인간 및 생쥐 성숙 TGFβ2 사이에 3개의 아미노산 차이가 있고, 그리고 6F12 및 4A11은 유사한 친화성으로 양쪽 펩티드에 결합하고 (도 S5a) 둘 모두에 대하여 유사한 저해 효능을 갖는다 (도 55).

[1213] **표 4: 동종형 선택적 TGFβ 항체의 효능**

표 4

기능	클론	친화성 @ 25°C (nM)			차단 @ 37°C (nM)		
		TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3
TGFβ1 차단제	21D1	0.008	>5	>5	0.013	>200	>200
	20C8	0.001	>25	>25	0.13	>70	>70
	39A3	0.085	0.7	>25	0.03	>70	>70
	40F8	0.003	>25	>25	0.02	>70	>70
TGFβ1 IHC 시약	Rb3.22.C6	0.022	>5	>5	0.5	69.3	>70
	Rb3.23.B6	0.021	>5	>5	20.4	29.5	>70
	Rb3.32.F8	>5	>5	>5	3.58	>70	>70
	6F12	>15	<0.001	>15	>600	0.04	>600
TGFβ2 차단제	36C5	>25	0.003	4.9	>200	0.002	>200
	1C3	0.25	<0.004	>25	>200	0.002	>200
	9B10	>25	0.003	0.21	>200	0.018	>200
	31E12	>25	0.003	29	>200	0.015	>200
	19D3	>25	0.005	>25	>200	0.015	>200
	1G10	3.9	0.007	>25	>200	0.011	>200
	Rb2.14.F11	>5	0.004	0.521	>67	0.05	>67
TGFβ2 IHC 시약	Rb2.20.F10	>5	0.007	>5	NA		
	Rb1.9A8	>15	>15	0.014	>200	>200	3.0
TGFβ3 IHC 시약 & TGFβ3 차단제	Rb2.15A7	>15	>15	0.006	>200	>200	0.4
	Rb2.16C10	>15	0.19	<0.003	>200	>200	0.1
	2A10	1.6	0.046	<0.002	>600	193	0.02
TGFβ3 차단제	Rb1.9A10	0.025	0.723	0.026	>200	>200	0.4
	Rb1.25D11	>15	>15	0.012	>200	>200	50
TGFβ1&2 차단제	Rb1.22C7	0.036	0.006	6.1	3.64	0.04	>200
TGFβ2&3 차단제	Rb1.34E4	>15	0.002	0.004	>200	0.37	1.8
	Rb2.14D7	>15	0.006	>15	>200	0.02	14
	Rb2.13G11	>15	0.143	>15	>200	0.42	28.3
	Rb1.7H10	>15	<0.001	0.004	>200	1.1	2.1
	Rb2.15C2	1.9	0.23	0.41	>200	2.83	4.2
	Rb1.4A11	>15	0.008	0.005	>600	0.25	0.03
	Rb2.11E6	>15	0.11	0.019	>200	5.5	0.3
	32F10	0.05	0.04	0.1	>200	0.04	0.96
Pan TGFβ 차단제	1D11	0.038	0.009	0.007	0.5	3.6	0.04
	Rb1.16D9	<0.001	<0.001	0.084	0.01	0.01	4.86
	Rb1.14E9	0.002	<0.001	0.009	1.44	0.02	1.77
	Rb2.19H8	0.005	0.003	0.007	11	0.02	0.12
	11A8	0.015	0.004	0.003	0.36	0.015	0.017

[1214]

[1215] 단일클론 항체의 서열은 아래의 표 5-7에서 제공된다.

[1216] **표 5: 항-TGFβ 동종형 선택적 단일클론 항체의 CDR 서열**

표 5

	CDR H1	CDR H2	CDR H3	CDR L1	CDR L2	CDR L3
2A10 (항-TGF β 3)	SYGMS (서열 번호: 4)	DIVSKTYNYT TYYSDSVKD (서열 번호: 5)	APGGSFDY (서열 번호: 6)	RASQSVSISR FNLMH (서열 번호: 7)	RASNLAS (서열 번호: 8)	QHSRESPWT (서열 번호: 9)
4A11 (항-TGF β 2/3)	SYTVN (서열 번호: 10)	YISYGGSAYY ASWANG (서열 번호: 11)	HMQVGGAPTG SMAAFDP (서열 번호: 12)	QSSQSVYNNN YLS (서열 번호: 13)	GASTLTS (서열 번호: 14)	AGGYSGSSDK YA (서열 번호: 15)
6F12 (항-TGF β 2)	TYNVH (서열 번호: 16)	LIWNTGGTRY NSALKS (서열 번호: 17)	DPVPNKWHFD F (서열 번호: 18)	LASEDIYSNL A (서열 번호: 19)	DARSLQD (서열 번호: 20)	QQHHAYPFT (서열 번호: 21)

표 6: 동종형 선택적 항-TGF β 단일클론 항체의 중쇄와 경쇄 가변 영역 서열

표 6

mAb	VH	VL
2A10	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSAASGFDNFNSYGMSSVRQAPGKGLDLVADIVSKTYNYTTYSDSVKDRFTISRDDSQSMVYLQMDNLKTEDTALYYCTVAPGGSFDYWGQGVMTVSS (서열 번호: 23)	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQSVSISRFLNLMHWYQHKPGQPKLLIYRASNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTINPVQADDLATYYCQHSRESPWTFGGGKLEIK (서열 번호: 22)
6F12	QVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTYNVHWVRQPPGKGLDWMGLIWNNTGGTRYNSALKSRLSISKDTSKSQVFLRMNSLQTEDTATYYCARDPVPNKWHFDWGPVTMTVSS (서열 번호: 25)	DIQMTQSPASLSASLGETVTIECLASEDIYSNLAWYQKPKGKSPQLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGPQYSLEINSLQSEDAVTYFCQQHHAYPFTFGSGKLEIK (서열 번호: 24)
4A11	QSLEESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLSSYTVNWRVQAPGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRTISKTSATVDLKITSPTTEDTATYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPGLTVTVSS (서열 번호: 27)	AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCSQSSQSVYNNNYLSWFQKPGQPKLLIYGASTLTSGVPSRFKSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGGYSGSSDKYAFGGGTEVVVK (서열 번호: 26)

표 7: 동종형 선택적 항-TGF β 단일클론 항체의 완전한 중쇄와 경쇄 서열

표 7

mAb	완전한 H 사슬	완전한 L 사슬
2A10	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSAASGFDNFNSYGMSSVRQAPGKGLDLVADIVSKTYNYTTYSDSVKDRFTISRDDSQSMVYLQMDNLKTEDTALYYCTVAPGGSFDYWGQGVMTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISSLSPITCVVVDVSEDDPDVQISWFWNNVEVHTAQQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNT E PVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSTRTPGK (서열 번호: 29)	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQSVSISRFLNLMHWYQHKPGQPKLLIYRASNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTINPVQADDLATYYCQHSRESPWTFGGGKLEIKRADAAPTVISIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQSKDSTYSMSSLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKSTSTSPIVKSFNRNEC (서열 번호: 28)

6F12	QVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTTYNVHW VRQPPGKLEWMGLIWNTGGTRYNSALKSRLSISKD TSKSQVFLRMNSLQTEDATYTCARDPVPNKWHFDF WPGTMTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDITGSSVTL GCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDL YTLSSSVTVTSSTWPSQITCNVAHPASSTKVDDKI EPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDV LMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHT AQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQWMSGKEFKCK VNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEM TKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNT EPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNNWVERNSYSCSVVHE GLHNHHTTKSFSRTPGK (서열 번호: 31)	DIQMTQSPASLSASLGETVTIECLASEDIYSNLAWY QQKPGKSPQLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGPQYS LEINSLQSEDAVTYFCQQHHAYPFTFGSGTKLEIKR ADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDI NVKWKIDGSEKQNGVLSWTDQDSKDYSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTCEATHKSTSPIVKSFNRNEC (서열 번호: 30)
4A11	QSLLESGGRLVTPGTPLTLCTVSGFSLSSYTVNVW RQAPGKLEWIGYISYGGSAIYASWANGRTISKT ATVDLKITSPPTEDATYFCARHMQVGGAPTGSMAA FDPWPGTLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPST VTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPVSRQ SSGLYSLSSVSVTSSTSPVTCNVAHPATNTKVDKT VAPSTCSKPTCPPELLGGPSVFIFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDDDPEVQFTWYINNEQVRTARPP LREQQFNSTIRVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNK ALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRS VSLTCMINGFYPSDI SVEWEKNGKAEDNYKTTPAVL DSDGSYFLYNKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHN HYTQKSI SRSPGK (서열 번호: 33)	AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCSQSSQSVYNNYLS WFQQKPGQPPKLLIYGASTLTSGVPSRFGSGSGTQ FTLTISDVQCDDAATYTCAGGYSGSSDKYAFGGGTE VVVKGDPVAPTIVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKY FPDVTVTWEVDGTTQTGTIENSKTPQNSADCTYNLS STLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSFNRGDC (서열 번호: 32)

[1222] 실시예 2: 동종형 선택적 항- $TGF\beta$ 단일클론 항체를 이용한 $TGF\beta 2$ 및 $TGF\beta 3$ 의 저해에 대한 구별되는 독성 프로파일

[1223] $TGF\beta 2$ 및 $TGF\beta 3$ 의 구조성 생식계열 녹아웃은 둘 모두에서 구개열 및 $TGF\beta 2$ 녹아웃에서 심혈관 결함을 비롯한 발달 결함으로 인해 출생전후기에 생존하지 못하고, 그리고 범- $TGF\beta$ 저해제는 상기 상술된 바와 같이 실제적인 독성을 갖는다. $TGF\beta 2$, $TGF\beta 3$, 또는 둘 모두를 저해하는 잠재적 독성을 사정하기 위해, 4-주 독성학 연구가 아래와 같이, 6F12, 2A10 및 4A11로 수행되었다:

[1224] $TGF\beta 3$ (2A10):

[1225] 파일럿 독성학 연구에서, 2A10 mAb가 4 주 동안 주 3회 (TIW) (총 12회 용량), 인산염 완충된 식염수로 구성된 운반제에서 0 (대조), 10 및 50 mg/kg I.P. TIW, 그리고 50 mg/kg I.V. TIW의 용량으로 CD-1 생쥐에게 투여되었다. 수컷과 암컷 (n=5/성별/군)이 모든 용량 수준에서 독성 군에 배정되고 투약 기간의 종료 시점 (29일 자)에서 부검이 예정되었다. 독성 역학 평가를 위한 혈액이 대조 (n=6마리 수컷/군) 및 2A10 mAb 치료군 (n=9마리 수컷/군)에서 추가 생쥐로부터 수집되었다. 평가에 대한 기준은 하기 파라미터: 임상적 관찰 결과, 체중, 임상 병리 (혈액학 및 임상 화학), 해부학적 병리, 그리고 독성동태학을 포함하였다.

[1226] 2A10 AUC 노출이 10에서 50 mg/kg으로 용량의 증가 시에, 대략 용량 비례적으로 증가하였다.

[1227] 모든 동물이 예정된 부검까지 생존하였고, 그리고 2A10 관련 임상적 관찰 결과, 체중에 대한 효과, 또는 임상 병리 변화가 없었다. 2A10에 기인한 조사 결과는 높은 용량에서 생쥐의 부분집합 (50 mg/kg에서 6마리 생쥐)에서 목격되는 성장판 형성장애에 한정되었다. 결론적으로, 4-주 동안 CD-1 생쥐에게 10 및 50 mg/kg TIW로 2A10 mAb의 투여는 내약성이 양호하였고, 그리고 2A10 관련 조사 결과는 높은 용량에서 성장판 형성장애에 한정되었다.

[1228] $TGF\beta 2$ (6F12):

[1229] 파일럿 독성학 연구에서, 6F12 mAb가 4 주 동안 주 3회 (TIW) (총 12회 용량), 인산염 완충된 식염수로 구성된 운반제에서 0 (대조), 10 및 50 mg/kg I.P.의 용량으로 CD-1 생쥐에게 투여되었다. 수컷과 암컷 (n=5/성별/군)이 모든 용량 수준에서 독성 군에 배정되고 투약 기간의 종료 시점 (29일 자)에서 부검이 예정되었다. 독성 역학 평가를 위한 혈액이 6F12 mAb 치료군 (n=9마리 수컷/군)에서 추가 생쥐로부터 수집되었다. 평가에 대한 기준은 하기 파라미터: 임상적 관찰 결과, 체중, 임상 병리 (혈액학 및 임상 화학), 해부학적 병리, 그리고 독성동태학을 포함하였다.

- [1230] 6F12 AUC 노출이 10에서 50 mg/kg으로 용량의 증가 시에, 대략 용량 비례적으로 증가하였다.
- [1231] 모든 동물이 10 mg/kg에서 예정된 부검까지 생존하였고, 그리고 10 및 50 mg/kg에서 6F12 관련 임상적 관찰 결과가 없었다.
- [1232] 10 및 50 mg/kg에서 6F12 관련 조사 결과는 만성 염증을 표시하는 복막 염증의 조직병리학 연관성을 갖는, 암컷에서 호중구와 림프구의 최소 내지 경미한 증가, 그리고 조직병리학 연관성이 없는 ALT 및 AST에서 증가를 포함하였다. 50 mg/kg에서 추가 6F12 관련 조사 결과는 체중에서 20% 초과 감소 (8일 자에서 관찰됨)에 기인한 독성 역학 군에서 3마리 생쥐의 조기 안락사뿐만 아니라 암수에서 알부민 대 글로불린 비율에서 상응하는 감소를 동반한 글로불린에서 최소 내지 경미한 증가를 포함하였다. 독성 군에서 모든 생쥐는 29일 자에 예정된 부검까지 생존하였고, 그리고 체중에서 변화가 관찰되지 않았다.
- [1233] 결론적으로, 4-주 동안 CD-1 생쥐에게 10 및 50 mg/kg TIW로 6F12 mAb 투여에서 만성 염증과 일치하는 조사 결과가 10 및 50 mg/kg에서 관찰되었다.
- [1234] TGFβ2/3 (4A11):
- [1235] 파일럿 독성학 연구에서, 4A11 mAb가 4 주 동안 주 3회 (TIW) (총 12회 용량), 인산염 완충된 식염수로 구성되는 운반제에서 0 (대조), 10 및 50 mg/kg I.P., 그리고 50 mg/kg I.V.의 용량으로 CD-1 생쥐에게 투여되었다. 수컷과 암컷 (n=5/성별/군)이 모든 용량 수준에서 독성 군에 배정되고 투약 기간의 종료 시점 (29일 자)에서 부검이 예정되었다. 독성 역학 평가를 위한 혈액이 대조 (n=6마리 수컷/군) 및 4A11 mAb 치료군 (n=9마리 수컷/군)에서 추가 생쥐로부터 수집되었다. 평가에 대한 기준은 하기 파라미터: 임상적 관찰 결과, 체중, 임상 병리 (혈액학 및 임상 화학), 해부학적 병리, 그리고 독성동태학을 포함하였다.
- [1236] 10 및 50 mg/kg에서 핵심 독성학 조사 결과는 3마리 생쥐의 사망 (10 mg/kg에서 1마리 및 50 mg/kg에서 2마리) 및 서혜부/음낭 탈장을 포함하였다. 50 mg/kg에서 추가 핵심 조사 결과는 뒷다리 기능 상실의 임상적 관찰, 직장 주위 장막 출혈 및 혈복의 병리학 발견, 심혈관계 (상행 대동맥 및 심근)에서 동맥주위염/동맥염 및 벽제성과 간질성 출혈, 그리고 골격근의 변성과 괴사를 포함하였다.
- [1237] 결론적으로, 4-주 동안 CD-1 생쥐에게 10 및 50 mg/kg TIW로 4A11 mAb의 투여는 10 및 50 mg/kg에서 사망, 그리고 모든 용량에서 및 50 mg/kg에서 심혈관계에서 탈장의 불리한 병리학 발견을 야기하였다.
- [1238] 독성 연구 조사 결과는 아래의 표 8에서 요약된다.
- [1239] 표 8: 독성학 연구의 결과

표 8

동종형 표적 (클론)	핵심 독성학 조사 결과
TGF β 2 (6F12)	<p>10 mg/kg</p> <p>상응하는 임상 병리 변화 (증가된 호중구와 림프구, 증가된 글로불린)를 동반한 복막 염증</p> <p>50 mg/kg</p> <p>상응하는 임상 병리 변화 (증가된 호중구와 림프구, 증가된 글로불린)를 동반한 복막 염증</p>
TGF β 3 (2A10)	<p>10 mg/kg</p> <p>독성 조사 결과 없음</p> <p>50 mg/kg</p> <p>성장판 형성장애 (소수)</p>

TGF β 2/3 (4A11)	10 mg/kg
	사망
	탈장 - 서혜부/음낭
	성장판 형성장애 (소수)
	모낭 과형성 및 형성장애 (소수)
	50 mg/kg
	사망
	탈장 - 서혜부/음낭
	출혈 - 직장 주위 장막 출혈, 혈복
	심혈관 (상행 대동맥 및 심근) - 동맥주위염/동맥염, 벽제성과 간질성 출혈
	골격근 - 변성과 괴사
	뒷다리 기능 상실

[1241] 실시예 3: 항-TGF β 단일클론 항체를 이용한 무린 PK 연구

[1242] 재료와 방법:

[1243] 생체내 생쥐 연구를 위해, 효과기 기능을 약화시키기 위한 LALA-PG 돌연변이를 갖는 생쥐 IgG2a의 Fc 영역에 항-TGF β 항체의 Fab 영역이 융합되었다 (참조: Lo, M. et al. Journal of Biological Chemistry 292, 3900-3908 (2017); Schlothauer, T. et al. Protein Engineering Design and Selection 29, 457-466 (2016)).

[1244] 결과:

[1245] 생체내 생쥐 연구를 위해, 효과기 기능을 약화시키기 위한 LALA-PG 돌연변이를 갖는 생쥐 IgG2a의 Fc 영역에 항-TGF β 항체의 Fab 영역이 융합되었다. C57/B6 생쥐 단회 용량 약물동력학적 연구에서, 이들 키메라 항체는 용량 의존성 축적을 갖는 선형 약물동력학을 나타냈고 항약물 항체 형성의 증거가 없었다. 최대 시험관내 효능을 갖는 항체 (6F12 (항-TGF β 2); 2A10 (항-TGF β 3); 및 4A11 (이중특이성 항-TGF β 2/3) 모두 ~95%의 생체내 생체 이용률 및 대략 4 mL/일/kg의 청소율을 나타냈고, 반면 약간 덜 강력한 항-TGF β 3 항체인 16C10은 대략 2 mL/일/kg의 청소율을 나타냈다 (도 2).

[1246] 실시예 4: TGF β 2 및 TGF β 3 발현 수준은 인간 섬유증 조직에서 상승되고, 그리고 TGF β 3 발현은 IPF 및 SSc에서 TGF β R 신호전달과 고도로 상관된다

[1247] 재료와 방법:

[1248] 조직 단리 (IPF) 및 RNA 분석

[1249] 인간 조직의 RNA 분석은 기존 문헌에서 설명되었다 (Depianto, DJ, et. al. Thorax. 2015 Jan;70(1):48-56; Chandriani, S, et. al. J Immunol. 2014 Jul 1;193(1):111-9). 간단히 말하면, 인간 조직이 University of California, San Francisco Lung Center에서, 생검 또는 폐 이식의 시점에 IPF를 겪는 환자로부터 획득되었다. 비-병든 정상적인 폐 조직이 Northern California Transplant Donor Network에 의해 이용되지 않은 폐로부터 입수되었다. RNA가 즉시 동결된 폐 샘플로부터 단리되었다. 마이크로어레이 분석이 제조업체 (Agilent, Santa Clara, CA)의 권고에 따라서 실행되었다.

[1250] SSc 피부 관련 TGF β 유전자 세트 및 시그너처 점수의 도출:

[1251] 24 시간 동안 5 ng/ml의 인간 TGF β 1 (RnD systems) 또는 대조 배지로 자극된 일차 인간 폐 섬유모세포에서 RNA 염기서열분석을 수행함으로써, TGF β -반응성 유전자가 확인되었다. 유전자 수준에서 이것을 백만 개의 리드당 킬로베이스당 정규화된 리드 (nRPKM)로서 표현하기 위해, 염기서열분석 데이터가 R 프로그래밍 언어 및 Bioconductor 프로젝트로부터 패키지 (bioconductor.org에서 월드와이드웹 참조)를 이용하여 처리되었다. 파일럿 SSc 및 정상적인 대조 피부 생검 마이크로어레이 데이터세트 (GSE58095)가 NCBI Gene Expression Omnibus로부터 다운로드되었다. SSc 피부에서 상향조절되고 섬유모세포에서 TGF β 활성화에 잠재적으로 기인하는 유전자의 세트를 확인하기 위해, 시험관내 (TGF β 에 의해 ≥ 4 배 증가)에서 및 SSc 대 HC (질환에서 $\geq 50\%$ 증가)에서 유의미하게 조절장애가 발생된 유전자를 대비하는 사원 (4-way) 비교가 이루어졌다. 이러한 후보 유전자 세트는 도 5b에서 도시된다. 상기 유전자 세트는 FaSSCinate 피부 생검으로부터 획득된 마이크로어레이 데이터 세트에서 평가되고 (FaSSCinate 연구에 관한 설명을 위해, Khanna et al. (2016) The Lancet; vol. 387:10038, p. 2630-2640을 참조한다), 그리고 모든 유전자가 첫 번째 주성분에 균일하게 기여하도록 (PC1 로딩에 대해 >

0.7), 상기 표 2에서 도시된 바와 같은 18개 유전자의 코어 시그너처 세트로 전지되었다. 각 개체에 대한 단일 연속 변수에 대한 18개-유전자 시그너처의 집계 표현을 감소시키기 위해, 첫 번째 주성분 로딩을 이용하여, 이러한 유전자 세트에 대한 복합 유전자 발현 점수가 규정되었다.

[1252] ScRNAseq

[1253] 인간 폐 조직의 준비:

[1254] 외식된 폐 조직이 보통형 간질성 폐렴의 병리학적 진단 및 임상 검체의 다영역 논의와 검토에 의해 배정된 IPF의 공통 임상 진단을 받은 환자로부터 획득되었다. 기관지폐포 세척 후, 신선한 폐 체외이식편 조직이 하룻밤 동안 일반 얼음 위에 완전 배지에서 보관되었다. 상기 조직은 HBSS에서 세척되고, 이후 소화 완충액 (HBSS, 2.5mg/mL 콜라겐분해효소 D, 100 μ g/mL DNA분해효소)에서 철저히 다져졌다. 다져진 조직은 37 °C에서 45 분 동안 흔들렸다. 잔여 조직 물질이 신선한 소화 완충액 내로 이전되고 37 °C에서 추가로 45 분 동안 흔들렸다. 양쪽 라운드의 소화물로부터 단일 세포가 조합되고 하류 분석에 활용되었다. 추가 세포를 단일 세포 현탁액 내로 해방하기 위해, 나머지 조직이 gentleMACS 분해기 (Miltenyi Biotec)를 이용하여 처리되었다. 이러한 준비물은 이후 여과되고 앞서 분리된 세포에 첨가되었다.

[1255] 세포 모집단의 FACS 분리:

[1256] 세포의 총수가 결정되고, 그리고 2mM EDTA 및 2% 소 태아 혈청 (FBS)으로 보충된 적절한 용적의 1x PBS에서 재현탁되었다. 제조업체의 프로토콜에 따라서 Miltenyi Biotec FcR 차단 시약을 이용하여 FcR 차단이 수행되었다. 이후, 세포가 얼음 위에서 30 분 동안, CD45-BUV395, EPCAM-PE, CD31-BV605 및 생존/사멸-Efluor 780을 포함하는 항체의 콕테일로 염색되고, 그 다음 보충된 PBS 완충액으로 3 회 세척되었다. 하류 scRNA-seq를 위해 5가지 세포 모집단이 수집되었다: 분류되지 않은 생존 세포, CD45⁺, CD45⁻/EPCAM⁺, CD45⁻/CD31⁺, 그리고 CD45⁻/CD31⁻/EPCAM⁻ (삼중 음성).

[1257] 단일-세포 RNA-seq:

[1258] 단일-세포 RNA-seq이 제조업체의 사용자 가이드 (10x Genomics)에 따라서 크롬 단일 세포 3' 라이브러리 및 Gel 비드 키트 v2를 이용하여 10x Genomics 플랫폼에서 수행되었다. 샘플마다 ~6,000개 세포를 달성하는 것을 목표로, 세포 밀도가 역전사 (RT) 마스터 믹스에서 필요한 단일 세포 현탁액의 용적을 귀속시키는 데 이용되었다. cDNA 및 라이브러리가 제조업체의 사용자 가이드 (10x Genomics)에 따라서 준비되었다. 라이브러리가 바이오분석기 높은 민감도 DNA 키트 (Agilent Technologies)에 의해 프로파일링되고 Kapa 라이브러리 정량 키트 (Kapa Biosystems)를 이용하여 정량되었다. 각 라이브러리가 제조업체의 염기서열분석 사양 (10x Genomics)에 따라서 HiSeq4000 (Illumina)의 한쪽 레인에서 염기서열분석되었다.

[1259] 염기서열분석 데이터의 처리:

[1260] Cell Ranger v2.1.0 (10X Genomics, Pleasanton CA)가 미가공 서열 리드를 GRCh38 인간 참조에 대하여 정렬하고, 유전자 특징을 계수하고, 빈 드로플렛을 필터링하고, 세포를 클러스터링하고, 그리고 클러스터 마커 유전자를 확인하는 데 이용되었다. Cell Ranger로부터 tSNE 결과의 가시화가 루페 셀 브라우저 v3.1 (10X Genomics, Pleasanton CA)을 이용하여 수행되었다.

[1261] pSMAD3에 대한 면역조직화학 및 TGF β 3에 대한 제자리 혼성화

[1262] 포스포-SMAD3에 대한 면역조직화학이 토끼 단일클론 항체 (EP823Y, 0.76 μ g/ml; Abcam)를 이용하여, 포르말린 고정되고 파라핀 포매된 절편에서 수행되었다. 간단히 말하면, 절편이 탈파라핀화되고, 그리고 항원 복원 (ER2; Leica Biosystems), 결합된 일차 항체의 검출 (항토키 PowerVision 중합체-HR; Leica Biosystems)을 위한 독점 시약을 이용하여, 자동화 염색 플랫폼 (Bond RX; Leica Biosystems)에서 면역조직화학에 이용되었다. 신호가 DAB를 이용하여 가시화되었다.

[1263] 혈청 페리오스틴의 정량 및 COMP 수준

[1264] 전혈이 혈청 분리관에서 표준 정맥천자 기술을 통해, 환자로부터 및 25명의 연령과 성별 정합된 건강한 대조로부터 수집되었고, 30 분 동안 응고되도록 허용되었고, 그리고 4°C에서 10 분 동안 스피다운되었다. 혈청이 수집되었고, 그리고 분석될 때까지 -70°C에서 보관되었다. 연골 소중합체성 기질 단백질 (COMP) 수준이 IMPACT 기반 특이적 면역검정 (Roche Diagnostics, Penzberg, Germany)을 이용하여 결정되었다. 간단히 말하면, 샘플이 비오턴화된 COMP F(ab')₂ 항체 단편으로 코팅된 IMPACT 칩과 함께 배양되었다. 세척 단계 후, 디곡시제닌으로 표

지화된 바이오마커 특이적 검출 항체가 첨가되고 배양되었다. 세척한 후, 형광 항디곡시제닌-라텍스 접합체가 첨가되었고, 그리고 특이적으로 결합된 형광 표지가 전하 결합 검출기 카메라로 검출되었다. 방출된 형광이 재조합 단백질 표준 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) 및 전용 소프트웨어 (Roche Diagnostics)로 구성되는 표준 곡선을 이용하여, 신호 강도로 변환되었다. COMP의 경우에 민감도가 0.25 ng/mL이었다. 페리오스틴 혈청 수준이 cobas e601 (Roche Diagnostics)에서 이용에 의도된, Elecsys (Roche Diagnostics) 페리오스틴 면역검정의 임상 시험 버전을 이용하여 결정되었다.

[1265] 결과:

[1266] 특발성 폐섬유증 (IPF)을 겪는 환자로부터 획득된 벌크 폐 생검 샘플의 qPCR 분석에서, TGFβ3 및 정도가 덜하지만, TGFβ2는 대조 폐와 비교하여 훨씬 높은 수준으로 발현되었고, 반면 TGFβ1 발현은 IPF에서 대조와 비교하여 평균적으로 약간 더 낮았다 (도 3a). 면역조직화학 분석은 대조와 비교하여 IPF 조직에서, 특히 IPF의 홀마크인 보통형 간질성 폐렴 (UIP)의 조직학적 진단을 위한 질병특유적인 활성화된 섬유모세포와 근섬유모세포의 영역인 섬유모세포성 병소에서 핵 포스포-SMAD2/3 염색의 풍부한 증가를 드러냈다 (도 3b). 벌크 IPF 폐 조직에서 유전자 발현에서 차이가 샘플의 세포학적 조성을 반영할 수 있기 때문에, 단일 세포 RNA 염기서열분석 (scRNAseq)을 이용하여 단일 세포 기초에서 TGFβ 동종형의 세포 기원을 특징화하는 것이 그 다음 계속해서 모색되었다. IPF 폐로부터 획득된 scRNAseq 데이터의 전역 유전자 발현 패턴은 조혈 (대식세포, 림프구, 형질모세포, 비만 세포), 상피 (AEC2 및 기저, 섬모, 그리고 분비성 기관지 상피 세포), 중간엽 (섬유모세포, 근섬유모세포, 평활근), 그리고 혈관 (내피) 세포 유형을 비롯한 다세포 계통을 식별하였다.

[1267] TGFβ1은 광범위하게 발현되는데, 조혈 세포, 내피 세포 및 근섬유모세포에서 가장 높은 수준으로 발현되었다. TGFβ2는 더 한정되고 상피 유래된 세포에서 일차적으로 검출되었다. TGFβ3 발현은 중간엽 세포 (섬유모세포, 근섬유모세포 및 평활근 세포)에 고도로 한정되었다. TGFβR-의존성 표적 유전자의 발현은 상이한 패턴을 드러냈는데, SERPINE1은 섬유모세포, 대식세포 및 내피 세포에서 발현되고, 페리오스틴 (POSTN)은 근섬유모세포 및 내피 세포에서 발현되고, 그리고 COL1A1 및 COMP는 근섬유모세포에서 발현되어 TGFβ3과 거의 중첩되었다 (도 4a). pSMAD3에 대한 이중 면역조직화학 및 TGFβ3에 대한 제자리 혼성화는 TGFβ3 및 핵 pSMAD3을 공동발현하는 섬유모세포성 병소에서 다수의 근섬유모세포를 드러냈는데 (도 4b), 이것은 UIP 병변에서, TGFβ3이 TGFβR의 의존성 신호전달을 자가분비 또는 주변분비 방식으로 주도할 수 있다는 것을 암시한다.

[1268] FaSScinat 시험에서 기준선에서 채취된 피부 생검에서, TGFβ3 발현은 건강한 대조와 비교하여 SSc 환자에서 현저하게 상향조절되고, 반면 TGFβ1 및 TGFβ2 수준은 비슷하다 (도 5a). SSc 피부에서 차별적으로 발현된 유전자에 대한 TGFβ 신호전달의 잠재적인 기여를 사정하기 위해, TGFβ 신호전달에 반응하는 섬유모세포에 기인할 뿐만 아니라 SSc 피부에서 조절장애가 발생하는 유전자 세트가 도출되었다. SSc 환자로부터 획득된 피부 생검 내에 존재하는 것으로 알려진 유전자 발현 프로파일에서 두드러진 이질성을 고려할 때, 소정의 시점에서, SSc 코호트의 단지 부분집합만 높은 TGFβ 활성 프로파일을 현성할 것으로 가정되었다.

[1269] 18개-유전자 TGFβ 시그니처를 이용하여 SSc 환자의 k-평균 클러스터링이 수행되었고, 그리고 2개의 클러스터가 확인되었다 - 유전자 세트의 구성원 중에서 대부분이 더 높은 발현 수준을 나타내는 "TGFβ-높은" 클러스터 및 유전자 세트의 구성원 중에서 대부분이 더 낮은 발현 값을 등록하는 "TGFβ-낮은" 클러스터.

[1270] TGFβ3 발현은 TGFβ-유도성 시그니처와 강하게 및 양성으로 상관하였고 (스피어만 rho = 0.92, p < 0.0001), 반면 다른 2가지 TGFβ 동종형은 상기 점수와 상관하지 않았다 (도 6a 및 도 6b).

[1271] TGFβ-유도성 피부 유전자 시그니처는 또한, 가용성 분비된 ECM 구성요소, POSTN과 COMP를 인코딩하는 2개 유전자의 발현 수준과 고도로 상관되었다. 이들 유전자에 의해 인코딩된 단백질인 POSTN과 COMP는 말초혈 혈청에서 가용성 바이오마커로서 검출 가능하고, 그리고 이들의 수준은 동시기에 수집된 혈액 샘플에서 피부 생검 TGFβ 유전자 시그니처와 두드러지게 잘 상관하였다 (도 6b). 게다가, 혈청 페리오스틴 및 COMP 수준은 SSc 시험에서 이용되는 전신 피부 섬유증의 임상적 지수인 변경된 로드난 피부 점수 (MRSS)와 유의미하게 상관되었다 (도 6c). 피부 TGFβ 활성 및 질환 진행 사이의 관계를 사정하기 위해, 연구의 48-주 코스에 걸쳐 MRSS에서 변화가 평가되었고, 그리고 TGFβ 시그니처 "높은" 환자는 치료 배정과 상관없이, TGFβ 시그니처 "낮은" 환자와 비교하여 향상될 가능성이 더 낮은 것으로 밝혀졌다 (상기 연구에서 MRSS 결과 척도에서 위약과 대비하여 토실리주맙의 어떤 유의미한 유의성도 없었다; 도 7). 종합하면, 이들 데이터는 단리된 피부 생검에서 TGFβ3 발현 및 신호전달 활성이 SSc에서 전체 질환 부담 및 예후를 반영한다는 것을 암시한다. 따라서, 이들 데이터는 IPF 및 SSc의 치료뿐만 아니라 TGFβ3 활성의 바이오마커로서 혈청 페리오스틴과 COMP 단백질 수준 또는 조직 TGFβ 시그니처 유전자 발현 수준의 이용을 위한 표적으로서 TGFβ3 저해를 뒷받침한다.

- [1272] 실시예 5: 폐 섬유증 모형에서 동종형 선택적 항-TGF β 2 및 TGF β 3 항체의 생체내 활성
- [1273] 재료와 방법:
- [1274] 블레오마이신 점적주입
- [1275] 블레오마이신 연구를 위해, 성체 생쥐 (>12 주)가 실험군 및 대조군 사이의 변동을 최소화하기 위해 연구 전 그들의 체중에 근거하여 무작위배정되었다. 기관내 (I.T.) 투약을 위해, 모든 생쥐가 유도 챔버에서 이소플루란으로 가볍게 마취되었다. 일단 마취되면, 이들 동물은 챔버로부터 이전되고, 손으로 제약되고, 입이 개방되고, 그리고 혀가 한쪽으로 치워졌다. 50 마이크로리터의 무균 주사가능 등장성 식염수 또는 블레오마이신 (50 μ l 무균 등장성 식염수에서 0.70 U/kg (DNC# 0703-3155-01; TEVA))을 포함하는 1 ml 주사가 24 게이지 위관영양 바늘에 연결되었다. 위관영양 바늘이 기도 내로 삽입되었고, 그리고 1회 용량의 운반제 또는 블레오마이신 중 어느 한 가지가 기관내 전달되었다. 전달 후, 동물은 완전히 깨어나 보행할 때까지 연속적으로 모니터링되었다.
- [1276] 전섬유화 유전자 발현 분석을 위해, 블레오마이신 전달 후 14 일째에 동물이 해체되었다. RNA가 전체 생쥐 폐로부터 수확되었고, 그리고 유전자 발현이 RT-qPCR에 의해 결정되었다.
- [1277] 폐에서 콜라겐 침착을 측정하기 위해, 블레오마이신 투여 후 24 일째에 생쥐가 해체되었다. 중수소수 표지화가 연구 중 신규 콜라겐 합성을 사정하는 데 이용되었다 (Blaauboer ME, et. al. *Matrix Biol.* 2013;32(7-8):424-31.). 우리의 연구에서, 표지화는 4 시간 이격된 2회 분할 용량으로 중수소수 (Cat# DLM-4-99.8-1000; Cambridge Isotope Laboratories) 35 ml/kg을 I.P. 주사함으로써, 블레오마이신 전달 후 9 일째에 시작되었다. 그 후에, 식수에 담긴 8% 중수소수가 연구의 종료 때까지 물병에서 임의량으로 제공되었다.
- [1278] 히드록시프롤린 내로 중수소수 통합이 기존 문헌에서 바와 같이 분석되었다 (Gardner JL, et.al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(6):G1695-705). 질량 분광분석 및 분석이 Metabolic Solutions에 의해 수행되었다. 새로운 히드록시프롤린 함량이 "폐당 μ g"으로서 표현되었다.
- [1279] 유전자 발현
- [1280] GEO Series 수탁 번호 GSE37635을 통해 접근될 수 있는 공개된 데이터 세트를 분석함으로써, 블레오마이신 유발 생쥐 폐 섬유증 모형에서 유전자 발현 분석이 행되었다 (ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE37635에서 월드와이드웹을 참조한다) (또한, Blaauboer, 2013, *Matrix Biol* 32, 424-431을 참조한다).
- [1281] RNA 염기서열분석
- [1282] 생쥐 블레오마이신 모형에서 상이한 폐 세포 모집단에서 RNAseq 연구를 수행하기 위해, 생쥐 전체 폐가 블레오마이신 투여 후 14일 자에 수확되었다. 식염수 대조군에는 5마리 생쥐가 있었고, 그리고 블레오마이신 군에는 8마리 생쥐가 있었다. 우리의 이전에 공개된 프로토콜 (Sun T, et al., 2019, *JCI Insight*; Jun 18;5(14):e128674)에 따라서 프로테아제 소화 후 단일 세포가 분리되었다. 세척한 후, 세포가 정제된 쥐 항생쥐 CD16/CD32 항체 (Cat# 553142; BD Biosciences)에 의해 차단되고, 그리고 CD45 (Cat# 17-0451-82, eBioscience), EpCAM (Cat#11-5791-82, eBioscience) 및 CD31 (Cat#25-0311-82, eBioscience)에 대한 항체로 염색되었다. 각 생쥐로부터 4가지 세포 모집단이 그들의 세포 표면 마커에 근거하여 분류되었다: 백혈구 (CD45⁺; EpCAM⁻); 상피 세포 (CD45⁻, EpCAM⁺); 내피 세포 (CD45⁻; EpCAM⁻; CD31⁺) 및 섬유모세포 (삼중 음성). RNeasy 미니 키트 (Cat#74106; Qiagen)를 이용하여, RNA가 분류된 세포로부터 정제되었다. 0.5 μ g의 전체 RNA가 TruSeq RNA 샘플 준비 키트 v2 (Illumina, San Diego CA)를 이용한 라이브러리 제조를 위한 투입 물질로서 이용되었는데, 이것은 단편 분석기 및 라이브러리 정량 키트 (KAPA Biosystems, Wilmington MA)로 품질 제어되었다. 이들 라이브러리는 다중화되고, 이후 30M의 단일 말단 50개 염기쌍 리드를 산출하기 위해 Illumina HiSeq2500에서 염기서열분석되었다. 서열 리드가 GSNAP 짧은 리드 얼라이너 (Wu and Nacu, 2010)를 이용하여 참조 생쥐 유전체 (GRCm38)에 매핑되고, 그리고 RefSeq 유전자 모형에 배정되었다. 발현이 백만 개의 총 리드당 킬로베이스당 정규화된 리드 (nRPKM)에서 측정되었다.
- [1283] 조건적 녹아웃
- [1284] 2개의 표적화 작제물이 *Tgfb2* 또는 *Tgfb3* 좌위 각각에서 엑손 6s를 표적으로 하였다. Adeno-FLP가 ES 세포기에서 PGK 네오마이신 선별 마커를 제거하기 위해, 양성 ES 클론을 처리하는 데 이용되었다. 개별 cKO 생쥐에서 TGF β 2 또는 β 3 좌위 내에 엑손 6에 접하는 2개의 loxP 부위가 생성되었다.
- [1285] qPCR

- [1286] 폐 유전체 DNA가 타목시펜 처리된 생쥐로부터 분리되고 정량적 PCR에 의해 평가되었다(*Tert*와 대비하여). 엑손 3은 플록스트 좌위의 외부에 위치되고 실험 대조로서 이용되었다.
- [1287] 결과:
- [1288] 기관내 (I.T.) 블레오마이신 공격은 폐 섬유증의 빈번하게 이용되는 생체내 설치류 모형이다. 블레오마이신은 폐포 상피 세포를 선택적으로 손상시켜 선천성 면역 반응, 그 이후에 근섬유모세포로의 섬유모세포 분화 및 ECM 침착을 촉발하였다. 만성, 진행성 질환 예컨대 IPF와 달리, 블레오마이신 모형은 특정한 단계: 손상, 염증, 섬유증, 그리고 어린 동물에서, 해결을 나타낸다. TGF β 동종형 발현이 이러한 모형에서 몇 어떤 단계 동안 유관한지를 결정하기 위해, 생쥐에서 폐 유전자 발현이 i.t. 블레오마이신 점적주입 후 다양한 시점에서 사정되었다.
- [1289] 이러한 모형에서 TGF β 동종형 발현의 동역학을 사정하기 위해, 폐 유전자 발현이 공개된 전사체학 데이터세트 (Blaauboer, *위와 같음*)에 근거하여 i.t. 블레오마이신 점적주입 후 다양한 시점에서 생쥐에서 사정되었다. *Tgfb1* 발현은 어떤 시점에서도 블레오마이신 공격된 생쥐에서 실제로 상승되지 않고 21일 및 28일 자에 실제로 약간 감소되는 반면, *Tgfb2* 및 *Tgfb3* 발현은 공격 후 7일 및 14일 자에 블레오마이신 점적주입 후 실제로 증가되었다 (도 8a, 도 8b, 도 8c). 이러한 패턴은 섬유발생 및 TGF β 신호전달과 연관된 유전자, 예컨대 *Serpine1*, *및 *Colla1*의 유도과 잘 중첩되었다 (도 8d, 도 8e, 도 8f).*
- [1290] 상기 모형의 섬유증 단계 동안 *Tgfb2* 및 *Tgfb3*의 유의미한 상향조절은 IPF 폐에서 관찰된 발현 패턴과 합치하였다 (도 3a). 이러한 모형에서 각 TGF β 동종형의 발현을 책임지는 특이적 세포 유형을 더욱 특징화하기 위해, 복수의 섬유증 연관 유전자가 피크에 도달할 때인 블레오마이신 투여 후 14일 자에, 분류된 폐 세포 모집단에서 RNAseq가 수행되었다. 인간 IPF 폐 조직으로부터 획득된 scRNAseq 데이터 (도 4a)와 일관하게, 백혈구 (CD45⁺)는 가장 높은 *Tgfb1* 발현 수준을 나타냈다. *Tgfb2* 및 *Tgfb3*은 섬유모세포 (CD45⁻, EpCAM⁻ CD31⁻)에서 주로 발현되었다; *Tgfb2*는 또한, 상피 세포에서 유도되었고, 그리고 TGF β R-유도성 유전자 *Colla1* 및 *Serpine1*은 블레오마이신 처리 후 섬유모세포에서 주로 유도되었다. *Tgfb3*의 실제적인 상향조절이 블레오마이신 처리 후 어떤 개별 세포 모집단에서도 관찰되지 않지만, 벌크 폐 조직 (도 8a, 도 8b, 도 8c)에서 *Tgfb3*의 유의미한 상향조절은 이들 시점에서 증가된 비율의 *Tgfb3*-발현 섬유모세포에 기인하였다.
- [1291] *Tgfb2* 또는 *Tgfb3*의 구조성 결실이 배아 또는 출생전후 치사성을 야기하기 때문에, *Tgfb2* (*Tgfb2*^{f1/f1}) 및 *Tgfb3* (*Tgfb3*^{f1/f1}) 각각에 loxP 부위를 도입함으로써, 성체 동물에서 블레오마이신 유발 폐 섬유증에서 이들의 역할을 조사하기 위해 이들 유전자의 유도성 녹아웃이 생성되었다. *Tgfb2*^{f1/f1}, *Tgfb3*^{f1/f1} 및 *Tgfb2*^{f1/f1}/*Tgfb3*^{f1/f1}이 *ROSA-CreER*^{T2}에 교배되었고, 그리고 개별 TGF β 대립유전자를 결실시키기 위해 12-16 주령 생쥐에 타목시펜이 투약되었다 (단일 조건적 KO 생쥐는 TGF β 2.cKO 및 TGF β 3.cKO으로서 지칭될 것이고, 그리고 이중 표적화된 생쥐는 TGF β 2/3.cDKO로서 지칭될 것이다). 타목시펜 처리 후 6 주까지 cKO 동물에서 어떤 육안적 비정상 또는 이환상태도 관찰되지 않았다. 폐 섬유증에서 TGF β 2 및 TGF β 3의 역할을 사정하기 위해, 성체 cKO 동물이 블레오마이신 투여 2 주 전부터 시작하여 타목시펜으로 치료되었다. 블레오마이신 투여 후 9일 자부터 24일 자까지, 중수소화 히드록시프롤린을 측정함으로써 전체 폐에서 신규 콜라겐 합성의 결정을 가능하게 하기 위해, 중수소화 식수가 투여되었다. TGF β 2/3.cDKO 생쥐에서만 아니라 TGF β 2.cKO 및 TGF β 3.cKO 생쥐 둘 모두에서, 신규 콜라겐 합성이 유의미하게 감소되었는데, 이것은 TGF β 2 및 TGF β 3 둘 모두 이러한 모형에서 섬유발생에 기여한다는 것을 암시한다 (도 52a 및 도 52b).
- [1292] 상기 모형의 "섬유증" 단계 동안 TGF β 2 및 TGF β 3의 유의미한 상향조절은 IPF 폐에서 관찰된 동종형 분포를 반영하였다. 이런 이유로, 14일 자에 TGF β R 유발 표적 유전자 발현 및 24일 자에 콜라겐 축적은 항-TGF β 항체를 이용한 예방적 처치의 맥락에서, 이들의 생체내 활성과 효능을 사정하기 위한 연구의 코스에 걸쳐 핵심 판독으로서 우선적으로 처리되었다 (계통도, 도 9a).
- [1293] 주 3회 10 mg/kg으로 투약될 때, 6F12로 TGF β 2의 단일 저해, 2A10으로 TGF β 3의 단일 저해, 또는 6F12 + 2A10의 병용 또는 4A11을 이용한 단일요법 중 어느 한 가지로 둘 모두의 저해는 블레오마이신 후 9일 자부터 23일 자까지 식수에 담긴 D₂O가 투여된 동물에서 폐 히드록시프롤린 내로 중수소의 통합에서 반영된 신규 콜라겐 합성을 감소시켰다 (도 9b). 더 근위의 약력학적 판독으로서, 동물의 별개의 코호트에서, 블레오마이신 후 14일 자에 섬유결합소-1 (*fn1*)의 폐 유전자 발현이 6F12, 2A10, 6F12 + 2A10의 병용, 또는 4A11에 의해 유의미하게 감

소되었다. 하지만, 덜 강력한 TGF β 3 항체인 16C10은 폐 *fn1* 발현에 대한 어떤 영향도 없었다 (도 9c). 유사한 효과가 *serpine1*, *colla1*, *colla2* 및 *col3a1*을 비롯한 다른 TGF β -유도성 유전자에서 관찰되었다. 항-TGF β 2 항체 또는 항-TGF β 3 항체 중 어느 한 가지의 단일 투여가 유전자 발현 및 콜라겐 합성을 감소시키긴 하지만, 6F12+2A10의 병용투여 또는 4A11의 단일 투여를 통한 둘 모두의 조합이 복수의 실험 전체에 대하여 수치적으로 우수하였는데, 이것은 TGF β 2 및 TGF β 3 둘 모두가 이러한 모형에서 섬유발생에 기여하고, 그리고 6F12, 2A10 및 4A11 항체가 TGF β 동종형을 생체내에서 저해할 수 있다는 것을 암시한다 (도 9d 및 도 9e).

[1294] 실시예 6: 항-TGF β 3 mAb 2A10의 인간화

[1295] 재료와 방법:

[1296] *BIACore에 의한 항체 친화성 측정*

[1297] 모든 인간화 2A10 항체의 결합 친화성 결정을 위해, BIAcore™-T200 기기로 표면 플라스몬 공명 (SPR) 측정이 이용되었다. 간단히 말하면, 단백질 A가 포함된 시리즈 S CM5 바이오센서 칩이 먼저, 각 인간화 2A10 변이체를 포획하여 각 흐름 셀에서 대략 100개의 반응 단위 (RU)를 달성하는 데 적용되었고, 그 이후에 동역학 측정을 위해 25°C에서 50 μ l/분의 유동률로 HBS-EP 완충액 (0.01M HEPES pH 7.4, 0.15M NaCl, 3mM EDTA 및 0.05% v/v 계면활성제 P20)에서 인간 TGF β 1, TGF β 2 또는 TGF β 3의 3배 연속 희석액 (0.02nM에서 5nM로)의 주사가 뒤따랐다. k_{on}/k_{off} 비율로서 계산되는 평형 해리 상수 (KD)를 결정하기 위해, 연관 속도 (k_{on}) 및 해리 속도 (k_{off})가 단순한 1 대 1 랭뮤어 결합 모형 (BIAcore T200 평가 소프트웨어 버전 2.0)을 이용하여 계산될 수 있다.

[1298] *HEKBlue 세포 기반 TGF β 차단 검정*

[1299] 3개의 Smad3/4-결합 요소 (SBE)에 융합된 β -글로빈 최소 프로모터의 제어하에 인간 TGF β R1, Smad3, Smad4 단백질 및 분비된 알칼리 인산분해효소 (SEAP) 리포터 유전자를 안정되게 발현하는 HEK-Blue™ TGF β 세포 (InvivoGen, San Diego, CA)가 2A10의 차단 효능을 평가하는 데 이용되었다. 2A10이 96 웰 평판에서 100 μ L의 검정 완충액 (10% 열 비활성화 FBS, 2 mM L-글루타민 및 0.5% 페니실린 스트렙토마이신을 포함하는 DMEM 높은 글루코오스)에 파종된 4.5 x 10⁴개 HEK-Blue™ TGF- β 세포 내로 첨가에 앞서 1 시간 동안, 25 °C에서 각각의 TGF β 동종형 (PeproTech, Rocky Hill, NJ)과 함께 항온처리되었다. 항체 및 TGF β 의 최종 농도는 각각 0.001 - 200 nM 및 20 pM이었다. 상기 평판은 37°C 및 5% CO₂에서 18 - 22 시간 동안 항온처리되었다. 세포 상층액에서 SEAP 수준이 제조업체 (InvivoGen)의 사용설명서에 따라서 QUANTI-Blue™ 검정에 의해 결정되었다. 범-TGF β mAb는 각각 0.72, 2.2 및 0.026 nM의 낮은 세포 효능 (IC₅₀)에서 TGF β 1, 2 및 3을 중화한다.

[1300] 결과:

[1301] *2A10의 인간화:*

[1302] 2A10 인간화 단계 1: 인간 프레임워크 내로 쥐 2A10 CDR 합체:

[1303] 단일클론 항체 2A10이 아래에 설명된 바와 같이 인간화되었다. 잔기 번호는 Kabat et al. (*Sequences of proteins of immunological interest, 5th Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)*)에 따른다. 2A10 항체 인간화를 위해, 쥐 2A10 (r2A10) 항체로부터 초가변 영역이 인간화 2A10 버전 1 (h2A10.v1)을 산출하기 위해 인간 생식계열 IGKV1D-39 및 IGHV3-49 수용자 프레임워크 내로, 그리고 인간화 2A10 버전 2 (h2A10.v2)를 산출하기 위해 인간 생식계열 IGKV1D-39 및 IGHV3-23 수용자 프레임워크 내로 조작되었다. 구체적으로, r2A10 경쇄 가변 도메인 (VL)으로부터, 위치 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3)이 IGKV1D-39 내로 합체되었다. r2A10 중쇄 가변 도메인 (VH)으로부터, 위치 26-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3)가 IGHV3-49 및 IGHV3-23 내로 각각 합체되었다.

[1304] 이에 더하여, VL의 프레임워크 I 내에 위치 4, 프레임워크 II 내에 위치 38 및 43, 프레임워크 III 내에 위치 58, VH의 프레임워크 II 내에 위치 47 및 49, 그리고 프레임워크 III 내에 위치 78이 h2A10.v1에서 쥐 서열로부터 유지되었다. h2A10.v1와 유사하게, VH의 프레임워크 III 내에 2곳의 추가 위치 (73 및 76) 또한, h2A10.v2에서 쥐 서열로부터 유지되었다. 이들 잔기는 CDR 구조를 조정하고 항원 핏 (antigen fit)을 미세 조정할 수 있는 "버니어" 존으로서 기능하는 프레임워크 잔기의 일부인 것으로 밝혀졌다. 참조: 예를 들면, Foote and Winter, *J. Mol. Biol.* 224: 487-499 (1992). 이들 CDR 정의는 그들의 서열 초가변성 (Wu, T. T. & Kabat, E. A. (1970)), 그들의 구조적 위치 (Chothia, C. & Lesk, A. M. (1987)) 및 항원 항체 접촉에서 그들의 관여 (MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996))에 의해 규정된 위치를 포함한다.

- [1305] 양쪽 일차 인간화 버전에 BIAcore에서 인간 TGFβ 동종형 결합이 진행되었고, 그리고 그 결과는 h2A10.v2가 인간 TGFβ3 결합을 유지하는 데에 h2A10.v1보다 r2A10과 더 비슷하다는 것을 암시하였다 (표 9). 흥미롭게도, 인간화 후, 양쪽 인간화 버전은 r2A10과 비교하여 인간 TGFβ2 결합 하락을 보여주었다.
- [1306] 2A10 인간화 단계 2: 프레임워크 폴리싱:
- [1307] 인간화 2A10 프레임워크 폴리싱에서, 버니어 존에서 인간화 2A10의 각 쥐 잔기를 생식계열 서열로부터 유래된 상응하는 인간 잔기로 치환함으로써, 추가의 인간화 2A10 변이체가 산출되었다. 각 변이체는 이후, 이의 중요성을 설명하기 위해, BIAcore에서 인간 TGFβ 동종형 결합 및 HEKBlue에서 차단 효능에 의해 평가되었다.
- [1308] h2A10.v1에서, 이들 프레임워크 폴리싱 변이체는 h2A10.v1.1 (VL: L4M), h2A10.v1.2 (VL: H38Q), h2A10.v1.3 (VL: Q43A), h2A10.v1.4 (VL: I58V), h2A10.v1.5 (VH: L47W), h2A10.v1.6 (VH: A49G), h2A10.v1.7 (VH: V78A)이다 (표 9). 정제 중, h2A10.v1에서 이들 프레임워크 폴리싱 변이체 중에서 일부는 발현 (h2A10.v1.1) 및 응집 (h2A10.v1.3, h2A10.v1.4, h2A10.v1.6의 경우에 < 95%의 단량체) 문제를 갖는 경향이 있다. 이런 이유로, h2A10.v2 변이체로 나아가는 것이 결정되었다.
- [1309] h2A10.v2에서, 이들 프레임워크 폴리싱 변이체는 h2A10.v2.1 (VL: L4M), h2A10.v2.2 (VL: H38Q), h2A10.v2.3 (VL: Q43A), h2A10.v2.4 (VL: I58V), h2A10.v2.5 (VH: L47W), h2A10.v2.6 (VH: A49S), h2A10.v2.7 (VH: D73N), h2A10.v2.8 (VH: S76N), h2A10.v2.9 (VH: V78L)이다. h2A10.v1 변이체와 달리, 모든 h2A10.v2 변이체는 정제 중 바르게 발현되고 행동하였다 (> 99%의 단량체). BIAcore 결합 연구에서, 변이체 중에서 대부분은 TGFβ3 결합에서 약간 하락 (2-3배)을 나타내는 h2A10.v2.1 (VL: L4M) 및 h2A10.v2.7 (VH: D73N) 변이체, 그리고 TGFβ3 결합에서 더 극적인 하락 (385배)을 나타내는 h2A10.v2.5 (VH: L47W) 변이체를 제외하고, 부모 h2A10.v2와 동일한 것으로 나타났다 (표 9). 놀랍게도, 세포 HEKBlue TGFβ 차단 연구에서, h2A10.v2.5 (VH: L47W) 및 h2A10.v2.7 (VH: D73N) 둘 모두 TGFβ3 차단의 유의미한 상실 (>10배)을 보여주지만, h2A10.v2.1 (VL: L4M)의 경우에는 그렇지 않았다 (표 9). 전반적으로, h2A10.v2의 버니어 존에서 모든 쥐 잔기는 VL의 프레임워크 I 내에 위치 4, VH의 프레임워크 II 내에 위치 47 및 프레임워크 III 내에 위치 73을 제외하고, 인간 생식계열 잔기로 대체될 수 있는 것으로 결정되었다.
- [1310] 표 9: h2A10.v1 및 h2A10.v2 프레임워크 폴리싱 변이체 특징화 요약

표 9

2A10 변이체	인간 프레임워크 폴리싱 변이	프레임워크 폴리싱 변이	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFβ 차단			SEC 단량체 (%)
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	
Rat 2A10	-	-	>5000	62.8	1.2	>200	70	0.01	-
h2A10.v1	K10-39H349	-	-	-	-	-	-	-	88.9
h2A10.v1.1	K10-39H349	LC: L4M	발현 없음			-	-	-	-
h2A10.v1.2	K10-39H349	LC: H38Q	-	-	-	-	-	-	97.7
h2A10.v1.3	K10-39H349	LC: Q43A	-	-	-	-	-	-	92.0
h2A10.v1.4	K10-39H349	LC: I58V	-	-	-	-	-	-	90.1
h2A10.v1.5	K10-39H349	HC: L47W	-	-	-	-	-	-	98.6
h2A10.v1.6	K10-39H349	HC: A49G	-	-	-	-	-	-	94.0
h2A10.v1.7	K10-39H349	HC: V78A	-	-	-	-	-	-	96.5
h2A10.v2	K10-39H323	-	>5000	314	1.3	>200	>200	0.01	99.6
h2A10.v2.1	K10-39H323	LC: L4M	>5000	238	3.1	>200	>200	0.01	99.4
h2A10.v2.2	K10-39H323	LC: H38Q	>5000	124	1.2	>200	>200	0.01	99.5
h2A10.v2.3	K10-39H323	LC: Q43A	>5000	242	1.5	>200	>200	0.01	99.5
h2A10.v2.4	K10-39H323	LC: I58V	>5000	190	2.1	>200	>200	0.01	99.5
h2A10.v2.5	K10-39H323	HC: L47W	>5000	2820	500	>200	>200	27.4	99.6
h2A10.v2.6	K10-39H323	HC: A49S	>5000	249	1.5	>200	>200	0.01	99.8
h2A10.v2.7	K10-39H323	HC: D73N	>5000	921	3.2	>200	>200	0.12	99.5
h2A10.v2.8	K10-39H323	HC: S76N	>5000	365	1.2	>200	>200	0.01	99.6
h2A10.v2.9	K10-39H323	HC: V78L	>5000	768	0.7	>200	>200	0.01	99.6

[1311]

2A10 변이체	인간 프레임워크	프레임워크 돌연변이	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFβ 차단			IC50 (nM)	SEC
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3		
Rat 2A10	-	-	>5000	62.8	1.2	>200	70	0.01	-	-
h2A10.v1	K10-39H349	-	-	-	-	-	-	-	-	88.9
h2A10.v1.1	K10-39H349	LC: L4M	발현 없음			-	-	-	-	-
h2A10.v1.2	K10-39H349	LC: H3BQ	-	-	-	-	-	-	-	97.7
h2A10.v1.3	K10-39H349	LC: Q43A	-	-	-	-	-	-	-	92.0
h2A10.v1.4	K10-39H349	LC: I58V	-	-	-	-	-	-	-	90.1
h2A10.v1.5	K10-39H349	HC: L47W	-	-	-	-	-	-	-	98.6
h2A10.v1.6	K10-39H349	HC: A49G	-	-	-	-	-	-	-	94.0
h2A10.v1.7	K10-39H349	HC: V78A	-	-	-	-	-	-	-	96.5
h2A10.v2	K10-39H323	-	>5000	314	1.3	>200	>200	0.01	-	99.6
h2A10.v2.1	K10-39H323	LC: L4M	>5000	238	3.1	>200	>200	0.01	-	99.4
h2A10.v2.2	K10-39H323	LC: H3BQ	>5000	124	1.2	>200	>200	0.01	-	99.5
h2A10.v2.3	K10-39H323	LC: Q43A	>5000	242	1.5	>200	>200	0.01	-	99.5
h2A10.v2.4	K10-39H323	LC: I58V	>5000	190	2.1	>200	>200	0.01	-	99.5
h2A10.v2.5	K10-39H323	HC: L47W	>5000	2820	500	>200	>200	27.4	-	99.6
h2A10.v2.6	K10-39H323	HC: A49S	>5000	249	1.5	>200	>200	0.01	-	99.8
h2A10.v2.7	K10-39H323	HC: D73N	>5000	921	3.2	>200	>200	0.12	-	99.5
h2A10.v2.8	K10-39H323	HC: S76N	>5000	365	1.2	>200	>200	0.01	-	99.6
h2A10.v2.9	K10-39H323	HC: V78L	>5000	768	0.7	>200	>200	0.01	-	99.6

[1312]

[1313] 2A10 인간화 단계 3: CDR-H2 N 연결된 글리코실화 부위 (N^{54,55,56}Y T)를 고정한다

[1314] h2A10.v2에서, CDR-H2에서 잠재적인 N 연결된 글리코실화 부위 (N^{54,55,56}Y T)가 잠재적인 골칫거리가 되는 것으로 확인되었다. 이러한 문제를 해소하기 위해 2가지 접근법이 적용되었는데, 이들 중에서 하나는 위치 54에서 Asn을 친핵성 Ser (h2A10.v2.N54S) 또는 이의 동족체 Gln (h2A10.v2.N54Q)으로 대체하는 것이었고, 이들 중에서 다른 것은 위치 54에서 Asn을 유지하지만, 위치 56에서 Thr을 더 작은 잔기 Ala (h2A10.v2.T56A)로 대체하는 것이었다. 3개의 변이체 모두 정제 중 바르게 발현되고 행동하였다 (> 99%의 단량체) (표 10). 하지만, BIAcore 분석에서, 단지 h2A10.v2.T56A 변이체만 유사한 인간 TGFβ3 결합을 유지하였고, 반면 다른 2개의 변이체는 부모 h2A10.v2에 비해서 약간 하락 (< 2배)을 보여주었다. 결합에서 차이에 불구하고, 하지만, 3개의 변이체 모두의 경우에 인간 TGFβ3 차단에 대하여 어떤 차이도 관찰되지 않았다.

[1315] 표 10: h2A10.v2 CDR-H2 N^{54,55,56}Y T 변이체 특징화 요약

표 10

2A10 변이체	인간 프레임워크	프레임워크 돌연변이	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFβ 차단			IC50 (nM)	SEC
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3		
h2A10.v2	K10-39H323	-	>5000	314	1.3	>200	>200	0.01	-	99.6
h2A10.v2.N54S	K10-39H323	-	>5000	425	2.4	>200	>200	0.01	-	99.5
h2A10.v2.N54Q	K10-39H323	-	>5000	378	2.5	>200	>200	0.01	-	99.6
h2A10.v2.T56A	K10-39H323	-	>5000	247	1.0	>200	>200	0.01	-	99.6

[1316]

[1317] 2A10 인간화 단계 4: 최종 버전 산출

[1318] 프레임워크 폴리싱 및 CDR-H2 N 연결된 글리코실화 부위 수복으로부터 결과를 조합함으로써, 최종 2가지 인간화 2A10 버전, h2A10.v3 및 h2A10.v4가 h2A10.v2의 추가 조작에 기초하여 산출되었다. 양쪽 버전은 r2A10으로부터 VL의 프레임워크 I 내에 위치 4에서 L, 그리고 VH의 프레임워크 II 내에 위치 47에서 L, 프레임워크 III 내에 위치 73에서 D를 유지하였다. 버니어 존에서 r2A10으로부터 유래된 다른 6개의 프레임워크 잔기가 상응하는 인간 생식계열 잔기로 변화되었는데, 이들은 VL의 프레임워크 II 내에 위치 38에서 Q 및 위치 43에서 A, 프레임워크 III 내에 위치 58에서 V, 그리고 VH의 프레임워크 II 내에 위치 49에서 S, 프레임워크 III 내에 위치 76에서 N 및 위치 78에서 L이었다. 이들 2가지 버전 사이에 유일한 차이는 CDR-H2 N 연결된 글리코실화 부위에 있었는데, 이것은 h2A10.v3에서 S^{54,55,56}Y T 및 h2A10.v4에서 N^{54,55,56}Y A이었다. 하지만, 이러한 차이는 기능적으로 유의미하였는데, 그 이유는 BIAcore TGFβ3 결합 및 HEKBlue TGFβ3 차단 점검에서, h2A10.v4가 h2A10.v3보다 우수하고 부모 r2A10과 비슷한 것으로 나타났기 때문이다 (표 11).

[1319] 전반적으로, 2A10에 대한 인간화 과정은 상당히 어려웠다. 쥐-파생된 2A10 인간화에서 과정은 1번째 단계 (2A10 CDR을 가장 가까운 인간 VH/VL 프레임워크 쌍 위에 합체)에서 항체 발현의 예상치 못한 어려움 및 프레임워크 폴리싱의 2번째 단계에서 변이체의 안정성 문제를 포함하였다 (참조: 도 10, 도 11).

[1320] 표 11: h2A10.v3 및 h2A10.v4 특징화 요약

표 11

2A10 변이체	인간 프레임워크 돌연변이	프레임워크 돌연변이	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFβ 차단		IC50 (nM)	SEC 단량체 (%)
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2		
Rat 2A10	-	-	>5000	62.8	1.2	>200	70	0.01	-
h2A10.v3	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	LC: H38Q, Q43A DSV HC: A49S, S76N V78L	>5000	482	2.6	>200	>200	0.05	99.7
h2A10.v4	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	LC: H38Q, Q43A DSV HC: A49S, S76N V78L	>5000	300	1.9	>200	>200	0.01	100

[1321]

[1322] 인간화 2A10 항체 변이체에 대한 서열 (선택 변이체, 가변 영역 및 완전한 서열의 CDR)은 아래의 표 12, 표 13 및 표 14에서 도시되고, 그리고 서열 정렬은 도 12, 도 13, 도 14, 도 15 및 도 16에서 도시된다.

[1323] 표 12: 인간화 2A10 변이체의 중쇄와 경쇄 CDR 아미노산 서열

표 12

	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
H2A10.v2.N54 Q	SYGMS (서열 번호: 4)	DIVSKTYQYTTY YSDSVKD (서열 번호: 159)	APGGSFDY (서열 번호: 6)	RASQSVSISRNF LMH (서열 번호: 7)	RASNLAS (서열 번호: 8)	QHSRESPWT (서열 번호: 9)
h2A10.v3	SYGMS (서열 번호: 4)	DIVSKTYSYTTY YSDSVKD (서열 번호: 34)	APGGSFDY (서열 번호: 6)	RASQSVSISRNF LMH (서열 번호: 7)	RASNLAS (서열 번호: 8)	QHSRESPWT (서열 번호: 9)
h2A10.v4	SYGMS (서열 번호: 4)	DIVSKTYNYATY YSDSVKD (서열 번호: 35)	APGGSFDY (서열 번호: 6)	RASQSVSISRNF LMH (서열 번호: 7)	RASNLAS (서열 번호: 8)	QHSRESPWT (서열 번호: 9)

[1325] 표 13: 인간화 2A10 변이체의 중쇄와 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

표 13

	VH	VL
h2A10.v1	EVQLVESGGGLVQPGPSLRSLCTASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLLELVADIVSKTYNYTTYSDSVKDRFTISRDDSK SIVYLQMNSLKTEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGLTVTV SS (서열 번호: 37)	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSVSISRNFNLHWH YQHKPGKQPKLLIYRASNLASGIPSRFSGSGSGTDFTLT ISLQPEDFATYYCQHSRESPWTFGGGTKVEIK (서열 번호: 36)
h2A10.v1.1	v1 (서열 번호: 37)과 동일	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSVSISRNFNLHWH YQHKPGKQPKLLIYRASNLASGIPSRFSGSGSGTDFTLT ISLQPEDFATYYCQHSRESPWTFGGGTKVEIK (서열 번호: 38)
h2A10.v1.2	v1 (서열 번호: 37)과 동일	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSVSISRNFNLHWH YQKPGKQPKLLIYRASNLASGIPSRFSGSGSGTDFTLT ISLQPEDFATYYCQHSRESPWTFGGGTKVEIK (서열 번호: 39)
h2A10.v1.3	v1 (서열 번호: 37)과 동일	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSVSISRNFNLHWH YQHKPGKQPKLLIYRASNLASGIPSRFSGSGSGTDFTLT ISLQPEDFATYYCQHSRESPWTFGGGTKVEIK (서열 번호: 40)

[1326]

h2A10.v 1.4	v1 (서열 번호: 37)과 동일	DIQLTQSPSSLASVGDRTITCRASQSVSISRFLMHW YQHKPGKQPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGDTFLT ISSLPQEDFATYYCQHSRESPWTFGGGKVEIK (서열 번호: 41)
h2A10.v 1.5	EVQLVESGGGLVQPGPSLRLSCTASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLEWVADIVSKTYNTTYSDSVKDRFTISRDDSK SIVYLQMNSLKTEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGGTLVTV SS (서열 번호: 42)	v1 (서열 번호: 36)과 동일
h2A10.v 1.6	EVQLVESGGGLVQPGPSLRLSCTASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLELVGDIVSKTYNTTYSDSVKDRFTISRDDSK SIVYLQMNSLKTEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGGTLVTV SS (서열 번호: 43)	v1 (서열 번호: 36)과 동일
h2A10.v 1.7	EVQLVESGGGLVQPGPSLRLSCTASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLELVADIVSKTYNTTYSDSVKDRFTISRDDSK SIAYLQMNSLKTEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGGTLVTV SS (서열 번호: 44)	v1 (서열 번호: 36)과 동일
h2A10.v 2	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLELVADIVSKTYNTTYSDSVKDRFTISRDDSK STVYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGGTLVTV SS (서열 번호: 45)	v1 (서열 번호: 36)과 동일
h2A10.v 2.1	v2 (서열 번호: 45)와 동일	v1.1 (서열 번호: 38)과 동일
h2A10.v 2.2	v2 (서열 번호: 45)와 동일	v1.2 (서열 번호: 39)와 동일
h2A10.v 2.3	v2 (서열 번호: 45)와 동일	v1.3 (서열 번호: 40)과 동일
h2A10.v 2.4	v2 (서열 번호: 45)와 동일	v1.4 (서열 번호: 41)와 동일
h2A10.v 2.5	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLEWVADIVSKTYNTTYSDSVKDRFTISRDDSK STVYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGGTLVTV SS (서열 번호: 46)	v1 (서열 번호: 36)과 동일
h2A10.v 2.6	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLELVSDIVSKTYNTTYSDSVKDRFTISRDDSK STVYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGGTLVTV SS (서열 번호: 47)	v1 (서열 번호: 36)과 동일
h2A10.v 2.7	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLELVADIVSKTYNTTYSDSVKDRFTISRDNK STVYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGGTLVTV SS (서열 번호: 48)	v1 (서열 번호: 36)과 동일
h2A10.v 2.8	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLELVADIVSKTYNTTYSDSVKDRFTISRDDSK NTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGGTLVTV SS (서열 번호: 49)	v1 (서열 번호: 36)과 동일
h2A10.v 2.9	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLELVADIVSKTYNTTYSDSVKDRFTISRDDSK STLYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGGTLVTV SS (서열 번호: 50)	v1 (서열 번호: 36)과 동일
h2A10.v 2.N54S	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLELVADIVSKTYSYTTYSDSVKDRFTISRDDSK STVYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGGTLVTV SS (서열 번호: 51)	v1 (서열 번호: 36)과 동일
h2A10.v 2.N54Q	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLELVADIVSKTYQTTYSDSVKDRFTISRDDSK STVYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGGTLVTV SS (서열 번호: 52)	v1 (서열 번호: 36)과 동일
h2A10.v 2.T56A	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLELVADIVSKTYNTTYSDSVKDRFTISRDDSK STVYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGGTLVTV SS (서열 번호: 53)	v1 (서열 번호: 36)과 동일
h2A10.v 3	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAASGFDNFNSYGMSWVRQ APGKGLELVSDIVSKTYSYTTYSDSVKDRFTISRDDSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGGTLVTV SS (서열 번호: 55)	DIQLTQSPSSLASVGDRTITCRASQSVSISRFLMHW YQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGDTFLT ISSLPQEDFATYYCQHSRESPWTFGGGKVEIK (서열 번호: 54)

h2A10.v 4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDNFSYGMSSVRQA APGKGLLELVDIVSKTYNYATYYSDSVKDRFTISRDDSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFYWGQGTLLTVV SS (서열 번호: 57)	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSVSISRFLNMHW YQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFGSGSGTDFTLT ISLQPEDFATYYCQHSRESPTFGGGTKVEIK (서열 번호: 56)
--------------	--	--

[1327] 표 14: 인간화 2A10 변이체에 대한 완전한 중쇄와 경쇄 서열

표 14

	완전한 H 사슬	완전한 L 사슬
h2A10.v1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDNFSYGMSSVRQA APGKGLLELVDIVSKTYNYATYYSDSVKDRFTISRDDSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFYWGQGTLLTVV SS (서열 번호: 57)	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSVSISRFLNMHW YQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFGSGSGTDFTLT ISLQPEDFATYYCQHSRESPTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFI FPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDTTSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 58)
h2A10.v1.1	v1 (서열 번호: 59)과 동일	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSVSISRFLNMHW YQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFGSGSGTDFTLT ISLQPEDFATYYCQHSRESPTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFI FPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDTTSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 60)
h2A10.v1.2	v1 (서열 번호: 59)과 동일	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSVSISRFLNMHW YQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFGSGSGTDFTLT ISLQPEDFATYYCQHSRESPTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFI FPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDTTSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 61)
h2A10.v1.3	v1 (서열 번호: 59)과 동일	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSVSISRFLNMHW YQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFGSGSGTDFTLT ISLQPEDFATYYCQHSRESPTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFI FPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDTTSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 62)
h2A10.v1.4	v1 (서열 번호: 59)과 동일	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSVSISRFLNMHW YQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFGSGSGTDFTLT ISLQPEDFATYYCQHSRESPTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFI FPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDTTSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 63)
h2A10.v1.5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDNFSYGMSSVRQA APGKGLLELVDIVSKTYNYATYYSDSVKDRFTISRDDSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFYWGQGTLLTVV SS (서열 번호: 64)	v1 (서열 번호: 58)과 동일
h2A10.v1.6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDNFSYGMSSVRQA APGKGLLELVDIVSKTYNYATYYSDSVKDRFTISRDDSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFYWGQGTLLTVV SS (서열 번호: 65)	v1 (서열 번호: 58)과 동일
h2A10.v1.7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDNFSYGMSSVRQA APGKGLLELVDIVSKTYNYATYYSDSVKDRFTISRDDSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFYWGQGTLLTVV SS (서열 번호: 66)	v1 (서열 번호: 58)과 동일

[1328]

	TVAPGGSFDYWGQGLVTVVSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSGSLYSLSSVTVVPSSSLGQTQYICNVNHHKPSNTKVIKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSYYRVSVLTVLHQDVLNGKEYCKVSKALPAI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 66)	
h2A10.v2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDENSYGMSWVRQAPGKGLVVA DIVSKTYNYITTYISDSVKDRFTISRDDSKSTVYLOMNSLRAEDTAVVYCTVAPGGSFDYWGQGLVTVVSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSGSLYSLSSVTVVPSSSLGQTQYICNVNHHKPSNTKVIKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSYYRVSVLTVLHQDVLNGKEYCKVSKALPAI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 67)	v1 (서열 번호: 58)과 동일
h2A10.v2.1	v2 (서열 번호: 67)와 동일	v1.1 (서열 번호: 60)과 동일
h2A10.v2.2	v2 (서열 번호: 67)와 동일	v1.2 (서열 번호: 61)과 동일
h2A10.v2.3	v2 (서열 번호: 67)와 동일	v1.3 (서열 번호: 62)과 동일
h2A10.v2.4	v2 (서열 번호: 67)와 동일	v1.4 (서열 번호: 63)과 동일
h2A10.v2.5	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDENSYGMSWVRQAPGKGLVVA DIVSKTYNYITTYISDSVKDRFTISRDDSKSTVYLOMNSLRAEDTAVVYCTVAPGGSFDYWGQGLVTVVSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSGSLYSLSSVTVVPSSSLGQTQYICNVNHHKPSNTKVIKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSYYRVSVLTVLHQDVLNGKEYCKVSKALPAI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 68)	v1 (서열 번호: 58)과 동일
h2A10.v2.6	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDENSYGMSWVRQAPGKGLVVA DIVSKTYNYITTYISDSVKDRFTISRDDSKSTVYLOMNSLRAEDTAVVYCTVAPGGSFDYWGQGLVTVVSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSGSLYSLSSVTVVPSSSLGQTQYICNVNHHKPSNTKVIKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSYYRVSVLTVLHQDVLNGKEYCKVSKALPAI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 69)	v1 (서열 번호: 58)과 동일
h2A10.v2.7	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDENSYGMSWVRQAPGKGLVVA DIVSKTYNYITTYISDSVKDRFTISRDDSKSTVYLOMNSLRAEDTAVVYCTVAPGGSFDYWGQGLVTVVSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSGSLYSLSSVTVVPSSSLGQTQYICNVNHHKPSNTKVIKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSYYRVSVLTVLHQDVLNGKEYCKVSKALPAI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 70)	v1 (서열 번호: 58)과 동일
h2A10.	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDENSYGMSWVRQAPGKGLVVA	v1 (서열 번호: 58)과 동일

[1329]

v2.8	DIVSKTYNTYTTTYSDSVKDRFTISRDGSKNTVYLQMNLSRAEDTAVTYC TVAPGGGSDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAAPSSEKTSGGTAAAGCL VKDYFPEPVTWSNGALTSQVHTFPAVLQSGSLYSLSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELGGPSVFLF PKPKDTLMIKRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPR EEQYGSITKVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIKTIISKAGG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEVESNGQPENN YKTTTPVLISDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHAEALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 71)	
h2A10. v2.9	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDNFTYGMWVRQAQPGKGLLEVA DIVSKTYNTYTTTYSDSVKDRFTISRDGSKNTVYLQMNLSRAEDTAVTYC TVAPGGGSDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAAPSSEKTSGGTAAAGCL VKDYFPEPVTWSNGALTSQVHTFPAVLQSGSLYSLSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELGGPSVFLF PKPKDTLMIKRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPR EEQYGSITKVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIKTIISKAGG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEVESNGQPENN YKTTTPVLISDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHAEALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 72)	v1 (서열 번호: 58)과 동일
h2A10. v2.N54 S	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDNFTYGMWVRQAQPGKGLLEVA DIVSKTYNTYTTTYSDSVKDRFTISRDGSKNTVYLQMNLSRAEDTAVTYC TVAPGGGSDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAAPSSEKTSGGTAAAGCL VKDYFPEPVTWSNGALTSQVHTFPAVLQSGSLYSLSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELGGPSVFLF PKPKDTLMIKRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPR EEQYGSITKVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIKTIISKAGG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEVESNGQPENN YKTTTPVLISDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHAEALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 73)	v1 (서열 번호: 58)과 동일
h2A10. v2.N54 Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDNFTYGMWVRQAQPGKGLLEVA DIVSKTYNTYTTTYSDSVKDRFTISRDGSKNTVYLQMNLSRAEDTAVTYC TVAPGGGSDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAAPSSEKTSGGTAAAGCL VKDYFPEPVTWSNGALTSQVHTFPAVLQSGSLYSLSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELGGPSVFLF PKPKDTLMIKRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPR EEQYGSITKVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIKTIISKAGG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEVESNGQPENN YKTTTPVLISDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHAEALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 74)	v1 (서열 번호: 58)과 동일
h2A10. v2.T56 A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDNFTYGMWVRQAQPGKGLLEVA DIVSKTYNTYTTTYSDSVKDRFTISRDGSKNTVYLQMNLSRAEDTAVTYC TVAPGGGSDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAAPSSEKTSGGTAAAGCL VKDYFPEPVTWSNGALTSQVHTFPAVLQSGSLYSLSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELGGPSVFLF PKPKDTLMIKRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPR EEQYGSITKVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIKTIISKAGG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEVESNGQPENN YKTTTPVLISDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHAEALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 75)	v1 (서열 번호: 58)과 동일
h2A10. v3	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDNFTYGMWVRQAQPGKGLLEVS DIVSKTYNTYTTTYSDSVKDRFTISRDGSKNTVYLQMNLSRAEDTAVTYC TVAPGGGSDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAAPSSEKTSGGTAAAGCL VKDYFPEPVTWSNGALTSQVHTFPAVLQSGSLYSLSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELGGPSVFLF PKPKDTLMIKRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPR EEQYGSITKVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIKTIISKAGG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEVESNGQPENN YKTTTPVLISDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHAEALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 76)	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSVSISRFNLHMH YQQKPKAKPKLLIYRASNLAGSVPSRFGSGSGTDFTLT ISSLPQEDFATTYCQHSRESFWTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIPPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQNKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDGTSYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 78)

	SLSLSPGK (서열 번호: 77)	
h2A10. v4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDNFTYGMWVRQAQPGKGLLEVS DIVSKTYNTYTTTYSDSVKDRFTISRDGSKNTVYLQMNLSRAEDTAVTYC TVAPGGGSDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAAPSSEKTSGGTAAAGCL VKDYFPEPVTWSNGALTSQVHTFPAVLQSGSLYSLSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELGGPSVFLF PKPKDTLMIKRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPR EEQYGSITKVSVLTVLHODWLNKGEYKCKVSNKALPAPIKTIISKAGG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEVESNGQPENN YKTTTPVLISDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHAEALHNHYTQK SLSLSPGK (서열 번호: 79)	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSVSISRFNLHMH YQQKPKAKPKLLIYRASNLAGSVPSRFGSGSGTDFTLT ISSLPQEDFATTYCQHSRESFWTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIPPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQNKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDGTSYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 78)

실시예 7: 2A10 인간화 변이체의 시노물구스 원숭이 PK 연구

재료와 방법:

8마리의 실험적으로 미경험 암컷 시노물구스 원숭이 (마카카 파시쿨라리스 (*Macaca fascicularis*), 캄보디아 기원)가 2가지 군 (n=4/군) 중 하나에 배정되었다. 연구의 개시 (-1일 자)에서, 동물은 대략 4 세이고 체중이 대략 2.5-4 kg이었으며, 그리고 건강한 것으로 보이고 명백한 비정상적인 동물만 연구에 이용되었다. 군 1 또는 2에서 동물은 각각, 단일 10 mg/kg I.V 일시 용량의 항-TGFβ3 h2A10.v3 또는 h2A10.v4가 제공되었다. 용량이 전완에서 요골측피부 정맥을 통해 투여되었다. 투약후 43 일까지 다양한 시점에서, 혈청 샘플 (n = 4/시점)이 수집되었고, 그리고 ELISA 방법에 의해 혈청 검사 물질 농도에 대해 분석되었다.

10 mg/kg의 항-TGFβ3 변이체 h2A10.v3 및 h2A10.v4가 투약된 동물의 혈청 농도가 ELISA 방법에 의해 결정되었다. 384-웰 평판이 코트 완충액 (0.05 M 탄산염/중탄산염 완충액 pH 9.6)에서 희석된 0.5 μg/mL 양 항인간 IgG 항체 (Binding Site, San Diego, CA, USA)로 코팅되고 4℃에서 하룻밤 동안 배양되었다. 평판이 세척 완충액 (PBS 완충액에서 0.5% Tween-20, pH 7.4)으로 3 회 세척되고, 그리고 실온 (RT)에서 1 내지 2 시간 동안 차단 완충액 (PBS/0.5% BSA/15 ppm 프로클린, pH 7.4)으로 처리되었다. 평판이 세척 완충액으로 다시 한 번 3 회 세척되었고, 이후 샘플 희석제 (PBS/0.5% BSA/0.05% Tween 20/5mM EDTA/0.25% CHAPS/ 0.35M NaCl/15 ppm 프로클린, pH 7.4)에서 희석된 샘플이 웰에 첨가되고 실온에서 2 시간 동안 배양되었다. 다음 날, 평판이 세척 완충액

으로 6 회 세척되었다. 검정 완충액 (PBS/0.5% BSA/15 ppm 프로클린/0.05% Tween 20, pH7.4)에서 100 ng/mL로 희석된 검출 항체, 염소 항인간 IgG (H+L) -양고추냉이 과산화효소 (HRP) (Bethyl Laboratories, Inc., Montgomery, TX, USA)가 웰에 첨가되고 실온에서 1 시간 동안 셰이커 상에서 배양되었다. 평판이 세척 완충액으로 6 회 세척되고, 그리고 20 분 동안 TMB 퍼옥시다아제 기질 (Moss Inc., Pasadena, Maryland)을 이용하여 현색되고, 그 이후에 반응을 중지시키기 위해 1 M 인산이 뒤따랐다. 흡광도가 620 nm의 참조 파장에 대비하여 450 nm에서 측정되었다. 샘플의 농도가 표준 곡선의 4-파라미터 적합으로부터 외삽되었다. 보고요구 검정 범위는 0.156 - 10 ng/mL이었다. 최소 요구 희석은 16ng/mL에서 최소 정량가능 농도를 갖는 1:100이었다.

[1336] 결과:

[1337] 10 mg/kg에서 항-TGFβ3 h2A10.v3의 단일 I.V. 일시 용량 이후에, 평균 청소율 (CL)은 4.35 mL/일/kg이었고, C_{max}는 238 μg/mL이었고, 노출 (AUCinf)은 2400 일·μg/mL이었고, 종말 반감기 (t_{1/2}, λ_z)는 15.1 일이었으며, 항정 상태에서 분포 용적 (V_{ss})은 88.2 mL/kg이었다. h2A10.v3은 신속한 초기 분포기, 그 이후에 더 느린 제거기에 의해 특징화되는 외견상 이상성 분포를 나타냈다 (도 17).

[1338] 10 mg/kg에서 항-TGFβ3 h2A10.v4의 단일 I.V. 일시 용량 이후에, 각각, 평균 청소율 (CL)은 4.21 mL/일/kg이었고, C_{max}는 252 μg/mL이었고, 노출 (AUCinf)은 2470 일·μg/mL이었고, 종말 반감기 (t_{1/2}, λ_z)는 16.0 일이었으며, 항정 상태에서 분포 용적 (V_{ss})은 79.1 mL/kg이었다. 2A10.v4는 신속한 초기 분포기, 그 이후에 더 느린 제거기에 의해 특징화되는 외견상 이상성 분포를 나타냈다.

[1339] 10 mg/kg에서 단일 I.V. 일시 투여 이후에 항-TGFβ3 변이체 h2A10.v3 및 h2A10.v4의 약물동력학은 시노물구스 원숭이에서 인간 IgG1 단일클론 항체에 대해 예상한 바와 같았고 전형적인 IgG1 및 IgG4 단일클론 항체의 것과 유사하였다.

[1340] PK 데이터는 아래의 표 15에서 요약된다.

[1341] 표 15: cyno PK 연구의 결과

표 15

[1342]

PK 파라미터	2A10.v3; 10 mg/kg IV; (n = 4)	2A10.v4 10 mg/kg IV; (n = 4)
C _{max} (μg/mL)	238 ± 2.26	252 ± 6.96
AUCinf (일·μg/mL)	2400 ± 539	2470 ± 559
CL (mL/kg/일)	4.35 ± 1.05	4.21 ± 0.952
t _{1/2} , λ _z (일)	15.1 ± 2.26	16.0 ± 5.63
V _{ss} (mL/kg)	88.2 ± 6.40	79.1 ± 9.63

[1343] 실시예 8: 4A11 (이중특이적 항-TGFβ2/3 항체)의 인간화

[1344] 재료와 방법:

[1345] BIAcore에 의한 항체 친화성 측정

[1346] 모든 인간화 4A11 항체의 결합 친화성 결정이 실시예 6 (2A11 Ab 실험)에서 전술된 바와 같이, BIAcore™-T200 기기로 SPR 측정을 이용하여 수행되었다.

[1347] HEKBlue 세포 기반 TGFβ 차단 검정

[1348] HEKBlue 세포 기반 TGFβ3 차단 검정이 실시예 6에서 전술된 바와 같이 수행되었다.

[1349] 결과:

[1350] 4A11의 인간화:

[1351] 4A11 인간화 단계 1: 토끼 4A11 CDR을 인간 프레임워크 위에 합체:

[1352] 토끼 B 세포 유래된 단일클론 항체 4A11이 아래에 설명된 바와 같이 인간화되었다. 잔기 번호는 Kabat et al.

Sequences of proteins of immunological interest, 5th Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)에 따른다.

- [1353] 토끼 4A11 (Rbt 4A11) 항체의 가변 영역이 먼저, 모든 인간 생식계열에 맞추어 정렬되었다. 4개의 경쇄 인간 생식계열 (IGKV4-1, IGKV1D-39, IGKV3-20, IGKV2-24) 및 2개의 중쇄 인간 생식계열 (IGHV3-48, IGHV4-59)이 Rbt 4A11 경쇄와 중쇄 초가변 영역 (CDR)을 각각 합체하기 위한 가장 가까운 수용자 프레임워크로서 확인되었다. 구체적으로, Rbt 4A11 경쇄 가변 도메인 (VL)으로부터, 위치 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3)이 IGKV4-1, IGKV1D-39, IGKV3-20 및 IGKV2-24 내로 합체되었다. Rbt 4A11 중쇄 가변 도메인 (VH)으로부터, 위치 26-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3)가 IGHV3-48 및 IGHV4-59 내로 각각 합체되었다.
- [1354] 8개의 인간화 변이체가 상이한 합체 수용자 프레임워크를 서플링함으로써 산출되었다: 인간화 4A11 버전 1 (h4A11.v1)은 IGKV4-1 및 IGHV3-48에 의한 것이고; 인간화 4A11 버전 2 (h4A11.v2)는 IGKV1D-39 및 IGHV3-48에 의한 것이고; 인간화 4A11 버전 3 (h4A11.v3)은 IGKV4-1 및 IGHV4-59에 의한 것이고; 인간화 4A11 버전 4 (h4A11.v4)는 IGKV1D-39 및 IGHV4-59에 의한 것이고; 인간화 4A11 버전 5 (h4A11.v5)는 IGKV3-20 및 IGHV3-48에 의한 것이고; 인간화 4A11 버전 6 (h4A11.v6)은 IGKV2-24 및 IGHV3-48에 의한 것이고; 인간화 4A11 버전 7 (h4A11.v7)은 IGKV3-20 및 IGHV4-59에 의한 것이고; 인간화 4A11 버전 8 (h4A11.v8)은 IGKV2-24 및 IGHV4-59에 의한 것이다 (표 16).
- [1355] 전술된 가장 가까운 수용자 프레임워크 위에 합체된 CDR들에 더하여, 추가 변형이 아래와 같이 만들어졌다:
- [1356] **경쇄 프레임워크:**
- [1357] h4A11.v1 및 h4A11.v3은 동일한 IGKV4-1 수용자 프레임워크를 이용하였고, Rbt 4A11로부터 유래된 VL의 프레임워크 I 내에 위치 2와 4 및 프레임워크 II 내에 위치 36에서 토끼 잔기를 유지하였다.
- [1358] h4A11.v2 및 h4A11.v4는 동일한 IGKV1D-39 수용자 프레임워크를 이용하였고, Rbt 4A11로부터 유래된 VL의 프레임워크 I 내에 위치 2와 4 및 프레임워크 II 내에 위치 36과 43에서 토끼 잔기를 유지하였다.
- [1359] h4A11.v5 및 h4A11.v7은 동일한 IGKV3-20 수용자 프레임워크를 이용하였고, Rbt 4A11로부터 유래된 VL의 프레임워크 I 내에 위치 2, 프레임워크 II 내에 위치 36과 43 및 프레임워크 III 내에 위치 58에서 토끼 잔기를 유지하였다.
- [1360] h4A11.v6 및 h4A11.v8은 동일한 IGKV2-24 수용자 프레임워크를 이용하였고, Rbt 4A11로부터 유래된 VL의 프레임워크 I 내에 위치 2와 4 및 프레임워크 II 내에 위치 36에서 토끼 잔기를 유지하였다.
- [1361] **중쇄 프레임워크:**
- [1362] h4A11.v1, h4A11.v2, h4A11.v5, h4A11.v6은 동일한 IGHV3-48 수용자 프레임워크를 이용하였고, Rbt 4A11로부터 유래된 VH의 프레임워크 I 내에 위치 2와 24, 프레임워크 II 내에 위치 48과 49, 프레임워크 III 내에 위치 71, 73, 78과 91 및 프레임워크 IV 내에 위치 105에서 토끼 잔기를 유지하였다.
- [1363] h4A11.v3, h4A11.v4, h4A11.v7, h4A11.v8은 동일한 IGHV4-59 수용자 프레임워크를 이용하였고, Rbt 4A11로부터 유래된 VH의 프레임워크 I 내에 위치 2, 프레임워크 II 내에 위치 37, 프레임워크 III 내에 위치 67, 71, 73, 78과 91 및 프레임워크 IV 내에 위치 105에서 토끼 잔기를 유지하였다.
- [1364] 이들 잔기 모두 CDR 구조를 조정하고 항원 핏을 미세 조정할 수 있는 "버니어" 존으로서 기능하는 프레임워크 잔기의 일부인 것으로 밝혀졌다. 참조: 예를 들면, Foote and Winter, *J. Mol. Biol.* 224: 487-499 (1992). 이들 CDR 정의는 그들의 서열 초가변성 (Wu, T. T. & Kabat, E. A. (1970)), 그들의 구조적 위치 (Chothia, C. & Lesk, A. M. (1987)) 및 항원 항체 접촉에서 그들의 관여 (MacCallum *et al.*, *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996))에 의해 규정된 위치를 포함한다.
- [1365] 8개의 인간화 4A11 변이체 모두에 인간 TGF β 동종형 결합 친화성 결정을 위한 BIAcore 및 인간 TGF β 동종형 차단 효능 사정을 위한 HEKBlue 세포 기반 검정이 더욱 진행되었다. 비록 변이체 중에서 대부분의 경우에 인간 TGF β 2&3 결합에서 일부 하락 (3-10배)이 있긴 하지만, 인간 TGF β 2&3 차단에서 하락의 정도가 더 확연하고 유의미하였다 (표 16). 8개의 인간화 버전 모두에서, 단지 h4A11.v7만 인간 TGF β 2&3 결합에서 소수의 배수 하락에도 불구하고, Rbt 4A11과 비교하여 비슷한 인간 TGF β 2&3 차단을 유지하였다. 이런 이유로, 이 클론에 인간화의 다음 단계인 프레임워크 폴리싱이 진행되었다.
- [1366] **표 16: 4A11 인간화 단계 1 변이체 특징화 요약**

표 16

4A11 인간화 변이체	인간 프레임워크	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFβ 차단		IC50 (nM)
		TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	
Rbt 4A11	-	>5000	1.6	≤1.2	>200	0.09	0.06
h4A11.v1	K ₄₁ H ₃₋₄₈	>5000	4.6	14.4	>200	>200	>200
h4A11.v2	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₄₈	>5000	1.4	13.3	>200	>200	>200
h4A11.v3	K ₄₁ H ₄₋₅₉	>5000	9.6	12.1	>200	3.9	0.23
h4A11.v4	K ₁₀₋₃₉ H ₄₋₅₉	>5000	10.0	10.1	>200	1.9	0.08
h4A11.v5	K ₃₋₂₀ H ₃₋₄₈	>5000	12.1	13.9	>200	>200	1.4
h4A11.v6	K ₂₋₂₄ H ₃₋₄₈	>5000	8.4	12.5	>200	>200	6.7
h4A11.v7	K ₃₋₂₀ H ₄₋₅₉	>5000	6.3	9.7	>200	0.09	0.03
h4A11.v8	K ₂₋₂₄ H ₄₋₅₉	>5000	8.2	14.1	>200	>200	0.66

[1367]

[1368]

4A11 인간화 단계 2: h4A11.v7 프레임워크 폴리싱:

[1369]

h4A11.v7의 프레임워크 폴리싱에서, 단계 1 인간화로부터 도입되는 아미노산 삽입을 결실하는 3개의 변이체 (v7.1 - v7.3)가 산출되었다. 그 다음, 다른 인간화 변이체가 버니어 존에서 h4A11.v7의 각 토끼 잔기를 상응하는 인간 생식계열 잔기 (v7.4 - v7.15)로 치환함으로써 산출되었다. 어떤 잔기가 유지될 필요가 있는지를 결정하기 위해, 이후 각 변이체의 TGFβ 동종형에 결합이 BIAcore에 의해 평가되었고, 그리고 차단 효능이 HEKBlue 세포 기반 검정에서 사정되었다.

[1370]

h4A11.v7에서, 이들 프레임워크 폴리싱 변이체는 h4A11.v7.1 (VH: E1 결실), h4A11.v7.2 (VH: K75 및 N76 결실), h4A11.v7.3 (VH: E1, K75 및 N76 결실), h4A11.v7.4 (VL: A2I), h4A11.v7.5 (VL: F36Y), h4A11.v7.6 (VL: P43A), h4A11.v7.7 (VL: V58I), h4A11.v7.8 (VH: Q2V), h4A11.v7.9 (VH: V37I), h4A11.v7.10 (VH: F67V), h4A11.v7.11 (VH: K71V), h4A11.v7.12 (VH: S73T), h4A11.v7.13 (VH: V78F), h4A11.v7.14 (VH: F91Y), h4A11.v7.15 (VH: P105Q)이었다 (표 17).

[1371]

변이체 중에서 대부분은 TGFβ2 결합 (6배) 및 TGFβ3 결합 (2배)에서 일부 하락 및 유의미하게는, TGFβ2 차단 (>2000배) 및 TGFβ3 차단 (118배)에서 더 많은 손실을 나타내는 h4A11.v7.11 (VH: K71V)에 대한 주요한 영향을 제외하고, 결합 및 효능 검정에서 부모 h4A11.v7과 비교하여 유사하거나 또는 약간 향상되는 것으로 나타났다. 사소한 영향을 갖는 1개의 변이체: TGFβ2 결합 및 차단 둘 모두에서 거의 2배 하락을 나타내는 h4A11.v7.5 (VL: F36Y), 그리고 사소한 하위 영향을 갖는 2개의 변이체: TGFβ2 결합에서 2.5배 하락을 나타내는 h4A11.v7.13 (VH: V78F); TGFβ2 차단에서 4배 하락을 나타내는 h4A11.v7.14 (VH: F91Y)가 있었다 (표 17). 요약하면, h4A11.v7의 버니어 존에서 모든 토끼 잔기는 VH의 프레임워크 III 내에 주요 위치 71, VL의 프레임워크 II 내에 작은 위치 36 및/또는 VH의 프레임워크 III 내에 작은 하위 위치 78과 91을 제외하고, 인간 생식계열 잔기로 대체될 수 있는 것으로 결정되었다.

[1372]

표 17: 4A11 인간화 단계 2 변이체 특징화 요약

표 17

h4A11.v7 변이체	인간 프레임워크	프레임워크 돌연변이	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFβ 차단		
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3
Rbt 4A11	-	-	>5000	1.6	≤1.2	>200	0.09	0.06
h4A11.v7	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	-	>5000	6.3	9.7	>200	0.09	0.03
h4A11.v7.1	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	HC: E1 결실	해당없음	해당없음	해당없음	>33	0.09	0.03
h4A11.v7.2	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	HC: K75 & N76 결실	해당없음	해당없음	해당없음	>33	0.03	0.01
h4A11.v7.3	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	HC: E1, K75 & N76 결실	해당없음	해당없음	해당없음	>33	0.03	0.03
h4A11.v7.4	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	LC: A2I	>5000	6.4	4.3	>200	0.01	0.05
h4A11.v7.5	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	LC: F36Y	>5000	9.2	9.3	>200	0.16	0.04
h4A11.v7.6	K ₃₂₂ H ₄₋₀₉	LC: P43A	>5000	5.8	6.5	>200	0.01	0.01
h4A11.v7.7	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	LC: V58I	>5000	6.3	6.1	>200	0.04	0.04
h4A11.v7.8	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	HC: Q2V	>5000	4.5	5.3	>200	0.06	0.03
h4A11.v7.9	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	HC: V37I	>5000	4.9	5.7	>200	0.08	0.02
h4A11.v7.10	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	HC: F67V	>5000	5.6	6.8	>200	0.02	0.02
h4A11.v7.11	K ₃₂₂ H ₄₋₀₉	HC: K71V	>5000	40.1	21.4	>200	>200	3.53
h4A11.v7.12	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	HC: S73T	>5000	6.0	6.5	>200	0.01	0.03
h4A11.v7.13	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	HC: V78F	>5000	15.9	8.9	>200	0.03	0.05
h4A11.v7.14	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	HC: F91Y	>5000	4.9	5.5	>200	0.35	0.04
h4A11.v7.15	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	HC: P105Q	>5000	4.7	4.8	>200	0.09	0.02

[1373]

[1374]

4A11 인간화 단계 3: 최종 버전 산출과 선택

[1375]

h4A11.v7 프레임워크 폴리싱으로부터 결과에 따라서, h4A11.v7.18이 버니어 존에서 h4A11.v7 비-결정적인 프레임워크 잔기를 상응하는 인간 생식계열 잔기로 대체함으로써 먼저 산출되었는데, 이들은 VL의 프레임워크 내에 위치 2에서 A에서 I, 프레임워크 II 내에 위치 43에서 P에서 A 및 프레임워크 III 내에 위치 58에서 V에서 I, 그리고 VH의 프레임워크 I 내에 위치 2에서 Q에서 V, 프레임워크 II 내에 위치 37에서 V에서 I, 프레임워크 III 내에 위치 67에서 F에서 V, 프레임워크 III 내에 위치 73에서 S에서 T, 프레임워크 IV 내에 위치 105에서 P에서 Q이었다 (표 18). 상기 치환 모두와 함께, 다른 2가지 인간화 버전, h4A11.v7.16 (VH: V78F) 및 h4A11.v7.17 (VH: F91Y)을 산출하기 위해, VH의 프레임워크 III 내에 h4A11.v7, V78 또는 F91에서 2개의 다른 작은 하위 프레임워크 잔기 또한, 상응하는 인간 생식계열 잔기로 대체되었다. 한 가지 추가의 인간화 버전, h4A11.v7.19가 K75 및 N76의 결실을 VH의 프레임워크 III 내에 통합함으로써 산출되었는데, 이것은 h4A11.v7의 프레임워크 폴리싱에서 TGFβ2 & 3 차단을 향상시키는 데 유익하였다 (상기 표 17: h4A11.v7.2 및 h4A11.v7.3).

[1376]

4가지의 최종 인간화 버전 모두의 비교에 의해, 흥미롭게도, 단지 h4A11.v7.19만 인간 TGFβ2 및 TGFβ3 결합에 서뿐만 아니라 인간 TGFβ2 및 TGFβ3 차단에서 h4A11.v7보다 우수하고 부모 Rbt 4A11과 비슷한 것으로 나타났다.

[1377]

표 18: 4A11 인간화 단계 3 변이체 특징화 요약

표 18

h4A11.v7 변이체	인간 프레임워크	프레임워크 돌연변이	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFβ 차단		
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3
Rbt 4A11	-	-	>5000	1.6	≤1.2	>200	0.09	0.06
h4A11.v7	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	-	>5000	6.3	9.7	>200	0.09	0.03
h4A11.v7.16	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	LC: A2I, P43A, V58I HC: Q2V, V37I, F67V, S73T, V78F, P105Q	>5000	4.9	6.6	>200	0.09	0.13
h4A11.v7.17	K ₃₂₂ H ₄₋₀₉	LC: A2I, P43A, V58I HC: Q2V, V37I, F67V, S73T, F91Y, P105Q	>5000	≤1.3	3.2	>200	0.16	0.17
h4A11.v7.18	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	LC: A2I, P43A, V58I HC: Q2V, V37I, F67V, S73T, P105Q	>5000	≤1.1	4.6	>200	0.09	0.11
h4A11.v7.19	K ₃₂₂ H ₄₋₀₈	LC: A2I, P43A, V58I HC: Q2V, V37I, F67V, S73T, Delete K ⁷⁵ N ⁷⁶ , P105Q	>5000	≤1.0	≤1.3	>200	0.05	0.09

[1378]

[1379]

4A11 변이체의 아미노산 서열은 아래의 표 19 및 표 20에서 제공되고, 그리고 서열 정렬은 도 18, 도 19, 도 20

및 도 21에서 도시된다.

[1380] 표 19: 인간화 4A11 변이체의 중쇄와 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

표 19

[1381]

	VH	VL
h4A1 1.v1	EQQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYTVNWRQ APGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRFTISKDSAKNSV YLQMNSLRAEDTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP GTLVTVSS (서열 번호: 81)	DAVLTQSPDSLAVSLGERATINCQSSQSVYNNNYLS WFQKKPGQPPKLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQAEDVAVYYCAGGYSGSSDKYAFGGGTK VEIK (서열 번호: 80)
h4A1 1.v2	동일한 as v1 (서열 번호: 81)	DAQLTQSPSSLSASVGDRTITCQSSQSVYNNNYLS WFQKKPGKPPKLLIYGASTLTSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCAGGYSGSSDKYAFGGGTK VEIK (서열 번호: 82)
h4A1 1.v3	EQQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVTGFSLSYTVNWRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRFTISKDSSKNQV SLKLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP GTLVTVSS (서열 번호: 83)	v1 (서열 번호: 80)과 동일
h4A1 1.v4	v3 (서열 번호: 83)과 동일	v2 (서열 번호: 82)와 동일
h4A1 1.v5	v1 (서열 번호: 81)과 동일	EAVLTQSPGTLSPGERATLSCQSSQSVYNNNYLS WFQKKPGQPPRLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCAGGYSGSSDKYAFGGGTK VEIK (서열 번호: 84)
h4A1 1.v6	v1 (서열 번호: 81)과 동일	DAVLTQTPLSSPVTLGQPASISQSSQSVYNNNYLS WFQQRPGQPPRLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGAGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCAGGYSGSSDKYAFGGGTK VEIK (서열 번호: 85)
h4A1 1.v7	V3 (서열 번호: 83)과 동일	v5 (서열 번호: 84)와 동일
h4A1 1.v7. 1	QQQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVTGFSLSYTVNWRQP AGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRFTISKDSSKNQVS LKLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP TLVTVSS (서열 번호: 86)	v5 (서열 번호: 84)와 동일
h4A1 1.v7. 2	EQQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVTGFSLSYTVNWRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRFTISKDSSQVSL KLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP LTVSS (서열 번호: 87)	v5 (서열 번호: 84)와 동일
h4A1 1.v7. 3	QQQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVTGFSLSYTVNWRQP AGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRFTISKDSSQVSLK LSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP LTVSS (서열 번호: 88)	v5 (서열 번호: 84)와 동일
h4A1 1.v7. 4	v3 (서열 번호: 83)과 동일	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCQSSQSVYNNNYLS WFQKKPGQPPRLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCAGGYSGSSDKYAFGGGTK VEIK (서열 번호: 89)
h4A1 1.v7. 5	v3 (서열 번호: 83)과 동일	EAVLTQSPGTLSPGERATLSCQSSQSVYNNNYLS WYQKKPGQPPRLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCAGGYSGSSDKYAFGGGTK VEIK (서열 번호: 90)
h4A1 1.v7. 6	v3 (서열 번호: 83)과 동일	EAVLTQSPGTLSPGERATLSCQSSQSVYNNNYLS WFQKKPGQAPRLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCAGGYSGSSDKYAFGGGTK VEIK (서열 번호: 91)
h4A1 1.v7. 7	v3 (서열 번호: 83)과 동일	EAVLTQSPGTLSPGERATLSCQSSQSVYNNNYLS WFQKKPGQPPRLLIYGASTLTSGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCAGGYSGSSDKYAFGGGTK VEIK (서열 번호: 92)
h4A1 1.v7. 8	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVTGFSLSYTVNWRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRFTISKDSSKNQV SLKLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP GTLVTVSS (서열 번호: 93)	v5 (서열 번호: 84)와 동일

h4A1 1.v7. 9	EQQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVTGFSLSSTYVNWIRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRFTISKDSSKNQV SLKLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP GTLVTVSS (서열 번호: 94)	v5 (서열 번호: 84)와 동일
h4A1 1.v7. 10	EQQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVTGFSLSSTYVNWVRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRTISKDSSKNQV SLKLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP GTLVTVSS (서열 번호: 95)	v5 (서열 번호: 84)와 동일
h4A1 1.v7. 11	EQQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVTGFSLSSTYVNWVRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRFTISVDSSKNQV SLKLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP GTLVTVSS (서열 번호: 96)	v5 (서열 번호: 84)와 동일
h4A1 1.v7. 12	EQQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVTGFSLSSTYVNWVRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRFTISKDTSKNQV SLKLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP GTLVTVSS (서열 번호: 97)	v5 (서열 번호: 84)와 동일
h4A1 1.v7. 13	EQQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVTGFSLSSTYVNWVRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRFTISKDSSKNQF SLKLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP GTLVTVSS (서열 번호: 98)	v5 (서열 번호: 84)와 동일
h4A1 1.v7. 14	EQQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVTGFSLSSTYVNWVRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRFTISKDSSKNQV SLKLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP GTLVTVSS (서열 번호: 99)	v5 (서열 번호: 84)와 동일
h4A1 1.v7. 15	EQQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVTGFSLSSTYVNWVRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRFTISKDSSKNQV SLKLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP GTLVTVSS (서열 번호: 100)	v5 (서열 번호: 84)와 동일
h4A1 1.v7. 16	EVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVTGFSLSSTYVNWIRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRTISKDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP GTLVTVSS (서열 번호: 102)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCQSSQSVYNNYLS WFQKPGQAPRLLIYGASTLTSGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCAGGYSGSSDKYAFGGGK VEIK (서열 번호: 101)
h4A1 1.v7. 17	EVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVTGFSLSSTYVNWIRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRTISKDTSKNQV SLKLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP GTLVTVSS (서열 번호: 103)	v7.16 (서열 번호: 101)과 동일
h4A1 1.v7. 18	EVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVTGFSLSSTYVNWIRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRTISKDTSKNQV SLKLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP GTLVTVSS (서열 번호: 104)	v7.16 (서열 번호: 101)과 동일
h4A1 1.v7. 19	EVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVTGFSLSSTYVNWIRQ PAGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGRTISKDTSQVSL KLSSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGP LTVSS (서열 번호: 105)	v7.16 (서열 번호: 101)과 동일
h4A1 1.v8	v3 (서열 번호: 83)과 동일	v6 (서열 번호: 85)과 동일

[1382] 표 20: 인간화 4A11 변이체의 완전한 중쇄와 경쇄 서열

표 20

	완전함 H 사슬	완전함 L 사슬
h4A11.v 1	EQQLQESGGGLVQPGGSLKLSCAVSGFSLSSYTVNVVQAPGKLEWIGYISYGG GSATYASVANGRFTISKDGAKNSVYLQMNLSRAEDTAVYFCARHMVGGAAPTGS MAAFDPWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSN TKVDKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBOYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOWYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEVESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLTSLKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 107)	DAVLTQSPDLSAVSIQREBATTINQSSQSVYNNNYL SWFQOKPGQPKLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGG TDFTLTSSIQAEADVAVTYCAGGTSGSKYAFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (서열 번호: 106)
h4A11.v 2	v1 (서열 번호: 107)과 동일	DAQLTQSPFSLASVGDRTITCQSSQSVYNNNYL SWFQOKPGKPKLLIYGASTLTSGVPSRFSGSGG TDFTLTSSIQPEDFATYTCAGGTSGSKYAFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (서열 번호: 108)
h4A11.v 3	EQQLQESGPGVLKPSSETLSLCTVIGFSLSSYTVNVVQAPGKLEWIGYISYGG GSATYASVANGRFTISKDGSKNOVSLKLSVAADTAVYFCARHMVGGAAPTGS MAAFDPWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSN TKVDKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBOYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOWYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEVESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLTSLKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 109)	v1 (서열 번호: 106)과 동일
h4A11.v 4	v3 (서열 번호: 109)과 동일	v2 (서열 번호: 108)과 동일
h4A11.v 5	v1 (서열 번호: 107)과 동일	EAVLTSQSPGTLISLPGREBATTINQSSQSVYNNNYL SWFQOKPGQPKLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGG TDFTLTSSIQAEADVAVTYCAGGTSGSKYAFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (서열 번호: 110)
h4A11.v 6	v1 (서열 번호: 107)과 동일	DAVLTQPLSSPVTLLGPKHSISQSSQSVYNNNYL SWFQOKPGQPKLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGG TDFTLKSIVAEADVAVTYCAGGTSGSKYAFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (서열 번호: 111)
h4A11.v 7	v3 (서열 번호: 109)과 동일	v5 (서열 번호: 110)과 동일
h4A11.v 7.1	QQLQESGPGVLKPSSETLSLCTVIGFSLSSYTVNVVQAPGKLEWIGYISYGG SATTASVANGRFTISKDSKNOVSLKLSVAADTAVYFCARHMVGGAAPTGS MAAFDPWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSN TKVDKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBOYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOWYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEVESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 112)	v5 (서열 번호: 110)과 동일
h4A11.v 7.2	EQQLQESGPGVLKPSSETLSLCTVIGFSLSSYTVNVVQAPGKLEWIGYISYGG GSATYASVANGRFTISKDSQVSLKLSVAADTAVYFCARHMVGGAAPTGS MAAFDPWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSN TKVDKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBOYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOWYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEVESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 113)	v5 (서열 번호: 110)과 동일

[1383]

	YKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 113)	
h4A11.v 7.3	QQLQESGPGLVKPS ETLSTCTVTGFSLSSTYVNWVRQPAKGLEWIGYISYG SAYTASVANGRFITISKDSKNQVSLKLSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGSMAA FDWPGGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSEKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKVKVEPKSCIKTHITCPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSTRYRVSVLTVLHQDWLNGEY KCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 114)	v5 (서열 번호: 110)와 동일
h4A11.v 7.4	v7.3 (서열 번호: 114)과 동일	EIVLTQSPGTLSTLS PGERATLS CGSSQSVYNNYL SWFQCKPGQPPHLLIYGASTLTSGVPDRFSGS GSDFTLTISRLEPEDFAVYTCAGGYSGSSDKYAFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSTLTLSKADYEHKVKYACEVTHQGLSPV TKSPNREGEC (서열 번호: 115)
h4A11.v 7.5	v7.3 (서열 번호: 114)과 동일	EAVLTQSPGTLSTLS PGERATLS CGSSQSVYNNYL SWTQCKPGQPPHLLIYGASTLTSGVPDRFSGS GSDFTLTISRLEPEDFAVYTCAGGYSGSSDKYAFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSTLTLSKADYEHKVKYACEVTHQGLSPV TKSPNREGEC (서열 번호: 116)
h4A11.v 7.6	v7.3 (서열 번호: 114)과 동일	EAVLTQSPGTLSTLS PGERATLS CGSSQSVYNNYL SWFQCKPGQPPHLLIYGASTLTSGVPDRFSGS GSDFTLTISRLEPEDFAVYTCAGGYSGSSDKYAFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSTLTLSKADYEHKVKYACEVTHQGLSPV TKSPNREGEC (서열 번호: 117)
h4A11.v 7.7	v7.3 (서열 번호: 114)과 동일	EAVLTQSPGTLSTLS PGERATLS CGSSQSVYNNYL SWFQCKPGQPPHLLIYGASTLTSGIPDRFSGS GSDFTLTISRLEPEDFAVYTCAGGYSGSSDKYAFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSTLTLSKADYEHKVKYACEVTHQGLSPV TKSPNREGEC (서열 번호: 118)
h4A11.v 7.8	EQQLQESGPGLVKPS ETLSTCTVTGFSLSSTYVNWVRQPAKGLEWIGYISYG GSAYTASVANGRFITISKDSKNQVSLKLSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGS MAAFDPWPGGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSEKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKVEPKSCIKTHITCPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSTRYRVSVLTVLHQDWLNG KEYCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 119)	v5 (서열 번호: 110)와 동일
h4A11.v 7.9	EQQLQESGPGLVKPS ETLSTCTVTGFSLSSTYVNWVRQPAKGLEWIGYISYG GSAYTASVANGRFITISKDSKNQVSLKLSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGS MAAFDPWPGGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSEKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKVEPKSCIKTHITCPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSTRYRVSVLTVLHQDWLNG KEYCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 120)	v5 (서열 번호: 110)와 동일
h4A11.v 7.10	EQQLQESGPGLVKPS ETLSTCTVTGFSLSSTYVNWVRQPAKGLEWIGYISYG GSAYTASVANGRFITISKDSKNQVSLKLSVTAADTAVYFCARHMQVGGAPTGS	v5 (서열 번호: 110)와 동일

[1384]

	MAAFDPWPGOTLVTVSSASTKGPSVFLAPSCKSTSOGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNGALTSGVHTFPAYLQSSGLTSLSSVTVFSSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKVEPKSCIKHTTCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVVWSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEFESNGQPENNYKTTTPVPLDSOGSFFLTSKLTVDKSNWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 121)	
h4A11.v 7.11	EQQLQESGPGLVKPFSETLSLTCVTGFSLSSTYVNWVRQPAKGLEWIGYISYG GSATTASVANGRFTISKDTSKNOVSLKLSVTAADTAVTFCAHNMQVGGAPTGS MAAFDPWPGOTLVTVSSASTKGPSVFLAPSCKSTSOGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNGALTSGVHTFPAYLQSSGLTSLSSVTVFSSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKVEPKSCIKHTTCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVVWSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEFESNGQPENNYKTTTPVPLDSOGSFFLTSKLTVDKSNWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 122)	v5 (서열 번호: 110)와 동일
h4A11.v 7.12	EQQLQESGPGLVKPFSETLSLTCVTGFSLSSTYVNWVRQPAKGLEWIGYISYG GSATTASVANGRFTISKDTSKNOVSLKLSVTAADTAVTFCAHNMQVGGAPTGS MAAFDPWPGOTLVTVSSASTKGPSVFLAPSCKSTSOGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNGALTSGVHTFPAYLQSSGLTSLSSVTVFSSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKVEPKSCIKHTTCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVVWSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEFESNGQPENNYKTTTPVPLDSOGSFFLTSKLTVDKSNWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 123)	v5 (서열 번호: 110)와 동일
h4A11.v 7.13	EQQLQESGPGLVKPFSETLSLTCVTGFSLSSTYVNWVRQPAKGLEWIGYISYG GSATTASVANGRFTISKDTSKNOVSLKLSVTAADTAVTFCAHNMQVGGAPTGS MAAFDPWPGOTLVTVSSASTKGPSVFLAPSCKSTSOGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNGALTSGVHTFPAYLQSSGLTSLSSVTVFSSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKVEPKSCIKHTTCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVVWSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEFESNGQPENNYKTTTPVPLDSOGSFFLTSKLTVDKSNWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 124)	v5 (서열 번호: 110)와 동일
h4A11.v 7.14	EQQLQESGPGLVKPFSETLSLTCVTGFSLSSTYVNWVRQPAKGLEWIGYISYG GSATTASVANGRFTISKDTSKNOVSLKLSVTAADTAVTFCAHNMQVGGAPTGS MAAFDPWPGOTLVTVSSASTKGPSVFLAPSCKSTSOGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNGALTSGVHTFPAYLQSSGLTSLSSVTVFSSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKVEPKSCIKHTTCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVVWSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEFESNGQPENNYKTTTPVPLDSOGSFFLTSKLTVDKSNWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 125)	v5 (서열 번호: 110)와 동일
h4A11.v 7.15	EQQLQESGPGLVKPFSETLSLTCVTGFSLSSTYVNWVRQPAKGLEWIGYISYG GSATTASVANGRFTISKDTSKNOVSLKLSVTAADTAVTFCAHNMQVGGAPTGS MAAFDPWPGOTLVTVSSASTKGPSVFLAPSCKSTSOGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNGALTSGVHTFPAYLQSSGLTSLSSVTVFSSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKVEPKSCIKHTTCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVVWSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEFESNGQPENNYKTTTPVPLDSOGSFFLTSKLTVDKSNWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 126)	v5 (서열 번호: 110)와 동일
h4A11.v 7.16	EQQLQESGPGLVKPFSETLSLTCVTGFSLSSTYVNWVRQPAKGLEWIGYISYG GSATTASVANGRFTISKDTSKNOVSLKLSVTAADTAVTFCAHNMQVGGAPTGS MAAFDPWPGOTLVTVSSASTKGPSVFLAPSCKSTSOGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNGALTSGVHTFPAYLQSSGLTSLSSVTVFSSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKVEPKSCIKHTTCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVVWSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEFESNGQPENNYKTTTPVPLDSOGSFFLTSKLTVDKSNWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 127)	EIVLTQSPGTLSTLSFPEERATLSQSSSGSYVNNYL SWFOQKPGQAPRLITLGASTLTSGIPDRFSGSQSG TDTFLTISKLEPEDFAVYTCAGGTSGSCKYAFGG GTXVEIKKTVAAPSVFIFPPSDEQLKGTASVACL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEDESKD STYSLSSITLTLKAADYVEKHVKACVTHQGLSPV TKSFRGEGC (서열 번호: 186)

[1385]

	GFYPSDIAVEFESNGQPENNYKTTTPVPLDSOGSFFLTSKLTVDKSNWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 127)	
h4A11.v 7.17	EQQLQESGPGLVKPFSETLSLTCVTGFSLSSTYVNWVRQPAKGLEWIGYISYG GSATTASVANGRFTISKDTSKNOVSLKLSVTAADTAVTFCAHNMQVGGAPTGS MAAFDPWPGOTLVTVSSASTKGPSVFLAPSCKSTSOGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNGALTSGVHTFPAYLQSSGLTSLSSVTVFSSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKVEPKSCIKHTTCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVVWSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEFESNGQPENNYKTTTPVPLDSOGSFFLTSKLTVDKSNWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 128)	v7.16 (서열 번호: 186)와 동일
h4A11.v 7.18	EQQLQESGPGLVKPFSETLSLTCVTGFSLSSTYVNWVRQPAKGLEWIGYISYG GSATTASVANGRFTISKDTSKNOVSLKLSVTAADTAVTFCAHNMQVGGAPTGS MAAFDPWPGOTLVTVSSASTKGPSVFLAPSCKSTSOGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNGALTSGVHTFPAYLQSSGLTSLSSVTVFSSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKVEPKSCIKHTTCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVVWSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEFESNGQPENNYKTTTPVPLDSOGSFFLTSKLTVDKSNWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 129)	v7.16 (서열 번호: 186)와 동일
h4A11.v 7.19	EQQLQESGPGLVKPFSETLSLTCVTGFSLSSTYVNWVRQPAKGLEWIGYISYG GSATTASVANGRFTISKDTSQVSLKLSVTAADTAVTFCAHNMQVGGAPTGSMA AFDPWPGOTLVTVSSASTKGPSVFLAPSCKSTSOGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAYLQSSGLTSLSSVTVFSSSLGTQTYI CNVNHKPSN TKVDKVEPKSCIKHTTCCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVVWSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEFESNGQPENNYKTTTPVPLDSOGSFFLTSKLTVDKSNWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 130)	v7.16 (서열 번호: 186)와 동일
h4A11.v 8	v7.8 (서열 번호: 114)와 동일	v6 (서열 번호: 111)와 동일

[1386]

[1387] 실시예 9: 6F12 (항-TGFβ2)의 인간화

[1388] 재료와 방법:

[1389] *BIAcore*에 의한 항체 친화성 측정

[1390] 모든 인간화 4A11 항체의 결합 친화성 결정이 실시예 6 (2A11 Ab 실험)에서 전술된 바와 같이, *BIAcore*TM-T200 기기로 SPR 측정을 이용하여 수행되었다.

[1391] *HEKBlue* 세포 기반 TGFβ 차단 측정

[1392] HEKBlue 세포 기반 TGFβ3 차단 검정이 실시예 6에서 전술된 바와 같이 수행되었다.

[1393] 결과:

[1394] 6F12 인간화 단계 1: 인간 프레임워크 내로 쥐 6F12 CDR 합체

[1395] 단일클론 항체 6F12가 아래에 설명된 바와 같이 인간화되었다. 잔기 번호는 Kabat et al. *위와 같음*에 따른다.

[1396] 쥐 6F12 (r6F12) 항체의 가변 영역이 먼저, 모든 인간 생식계열에 맞추어 정렬되었다. 2개의 경쇄 인간 생식계열 (IGKV1-5, IGKV3-15) 및 2개의 중쇄 인간 생식계열 (IGHV2-26, IGHV4-59)이 r6F12 경쇄와 중쇄 초가변 영역 (CDR)을 각각 합체하기 위한 가장 가까운 수용자 프레임워크로서 확인되었다. 구체적으로, r6F12 경쇄 가변 도메인 (VL)으로부터, 위치 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3)이 IGKV1-5 및 IGKV3-15 내로 합체되었다. r6F12 중쇄 가변 도메인 (VH)으로부터, 위치 26-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3)가 IGHV2-26 및 IGHV4-59 내로 각각 합체되었다.

[1397] 게다가, 총 4개의 인간화 변이체가 상이한 합체 수용자 프레임워크를 서플링함으로써 산출되었다: 인간화 6F12 버전 1 (h6F12.v1)은 IGKV1-5 및 IGHV2-26에 의한 것이고; 인간화 6F12 버전 2 (h6F12.v2)는 IGKV1-5 및 IGHV4-59에 의한 것이고; 인간화 6F12 버전 3 (h6F12.v3)은 IGKV3-15 및 IGHV2-26에 의한 것이고; 인간화 6F12 버전 4 (h6F12.v4)는 IGKV3-15 및 IGHV4-59에 의한 것이다. 전술된 가장 가까운 수용자 프레임워크 위에 합체된 CDR들에 더하여, 경쇄 프레임워크의 경우에, h6F12.v1 및 h6F12.v2는 동일한 IGKV1-5 수용자 프레임워크를 이용하였고, r6F12로부터 유래된 VL의 프레임워크 II 내에 위치 43 및 프레임워크 III 내에 위치 66, 69, 71과 87에서 쥐 잔기를 유지하였다; h6F12.v3 및 h6F12.v4는 동일한 IGKV3-15 수용자 프레임워크를 이용하였고, r6F12로부터 유래된 VL의 프레임워크 II 내에 위치 43 및 프레임워크 III 내에 위치 58, 66, 69, 71과 87에서 쥐 잔기를 유지하였다. 중쇄 프레임워크의 경우에, h6F12.v1 및 h6F12.v3은 동일한 IGHV2-26 수용자 프레임워크를 이용하였고, r6F12로부터 유래된 VH의 프레임워크 II 내에 위치 37, 48과 49 및 프레임워크 IV 내에 위치 105에서 쥐 잔기를 유지하였다; h6F12.v2 및 h6F12.v4는 동일한 IGHV4-59 수용자 프레임워크를 이용하였고, r6F12로부터 유래된 VH의 프레임워크 II 내에 위치 37과 48, 프레임워크 III 내에 위치 67, 71과 78 및 프레임워크 IV 내에 위치 105에서 쥐 잔기를 유지하였다. 이들 잔기 모두 CDR 구조를 조정하고 항원 핏을 미세 조정할 수 있는 "버니어" 존으로서 기능하는 프레임워크 잔기의 일부인 것으로 밝혀졌다. 참조: 예를 들면, Foote and Winter, J. Mol. Biol. 224: 487-499 (1992). 이들 CDR 정의는 그들의 서열 초가변성 (Wu, T. T. & Kabat, E. A. (1970)), 그들의 구조적 위치 (Chothia, C. & Lesk, A. M. (1987)) 및 항원 항체 접촉에서 그들의 관여 (MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996))에 의해 규정된 위치를 포함한다.

[1398] 4개의 인간화 6F12 변이체 모두에 인간 TGFβ 동종형 결합 친화성 결정을 위한 BIAcore 및 인간 TGFβ 동종형 차단 효능 사정을 위한 HEKBlue 세포 기반 검정이 더욱 진행되었다. BIAcore 분석에서, 비록 4개의 인간화 6F12 변이체 모두 부모 r6F12와 비슷한, 인간 TGFβ2에 대한 선택적이고 유사한 결합을 보여주긴 하지만, 결합 친화성이 기기 검출 한계를 뛰어넘었고, 그리고 이런 이유로 그 결과가 어떤 변이체가 추진될지를 결정하는 데 이용될 수 없었다. 흥미롭게도, HEKBlue 세포 기반 효능 검정에서, 그 결과는 h6F12.v3을 제외하고, 모든 변이체의 경우에 인간 TGFβ2를 차단하는 데에 약 2.5-5배 하락이 있다는 것을 암시하였다 (표 21).

[1399] 표 21: 6F12 인간화 단계 1 변이체 특징화 요약

표 21

6F12 인간화 변이체	인간 프레임워크	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFβ 차단		
		TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3
r6F12	-	>5000	≤0.5	>5000	>200	0.004	>200
h6F12.v1	K ₁₋₅ H ₂₋₂₆	>5000	≤0.5	>5000	>200	0.02	>200
h6F12.v2	K ₁₋₅ H ₄₋₅₉	>5000	≤0.5	>5000	>200	0.01	>200
h6F12.v3	K ₃₋₁₅ H ₂₋₂₆	>5000	≤0.5	>5000	>200	0.005	>200
h6F12.v4	K ₃₋₁₅ H ₄₋₅₉	>5000	≤0.5	>5000	>200	0.02	>200

[1400]

[1401] 6F12 인간화 단계 2: h6F12.v1 프레임워크 폴리싱

[1402] 인간화 6F12 프레임워크 폴리싱에서, 버니어 존에서 h6F12.v1의 각 쥐 잔기를 생식계열 서열로부터 상응하는 인

간 잔기로 치환함으로써 더 많은 인간화 6F12 변이체가 산출되었다. 각 변이체는 기기 제약으로 인해 BIAcore에 의해 평가되지 않지만, 인간 TGFβ 동종형 차단 효능을 결정하기 위해 HEKBlue 세포 기반 검정에 의해 평가되었다.

[1403] 이들 프레임워크 폴리싱 변이체는 h6F12.v1.1 (VL: S43A), h6F12.v1.2 (VL: E66G), h6F12.v1.3 (VL: P69T), h6F12.v1.4 (VL: Y71F), h6F12.v1.5 (VL: F87Y), h6F12.v1.6 (VH: V37I), h6F12.v1.7 (VH: M48L), h6F12.v1.8 (VH: G49A) 및 h6F12.v1.9 (VH: P105R)이었다. 변이체 중에서 대부분은 TGFβ2 차단에서 일부 하락 (약 5-8 배)을 나타내는 h6F12.v1.6 (VH: V37I) 및 h6F12.v1.9 (VH: P105R)에 대한 주요한 영향을 제외하고, 효능 검정에서 부모 h6F12.v1과 비교하여 유사하거나 또는 약간 향상되는 것으로 나타났다. 사소한 영향을 갖는 2개의 변이체: TGFβ2 차단에서 각각, 2배 하락을 나타내는 h6F12.v1.5 (VL: F87Y) 및 4배 하락을 나타내는 h6F12.v1.8 (VH: G49A)가 있었다 (표 22). 요약하면, 우리는 VH의 프레임워크 II 내에 주요 위치 37 및 프레임워크 IV 내에 위치 105, 그리고 VL의 프레임워크 III 내에 작은 위치 87 및 VH의 프레임워크 II 내에 위치 49를 제외하고, h6F12.v1의 버니어 존에서 모든 쥐 잔기가 인간 생식계열 잔기로 대체될 수 있다고 결정하였다.

[1404] **표 22:** 6F12 인간화 단계 2 변이체 특징화 요약

표 22

h6F12.v1 변이체	인간 프레임워크	프레임워크 돌연변이	HEKBlue TGFβ 차단 IC50 (nM)		
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3
Rat 6F12	-	-	>200	0.004	>200
h6F12.v1	K ₁₋₅ H ₂₋₂₆	-	>200	0.02	>200
h6F12.v1.1	K ₁₋₅ H ₂₋₂₆	LC: S43A	>200	0.02	>200
h6F12.v1.2	K ₁₋₅ H ₂₋₂₆	LC: E66G	>200	0.02	>200
h6F12.v1.3	K ₁₋₅ H ₂₋₂₆	LC: P69T	>200	0.01	>200
h6F12.v1.4	K ₁₋₅ H ₂₋₂₆	LC: Y71F	>200	0.02	>200
h6F12.v1.5	K ₁₋₅ H ₂₋₂₆	LC: F87Y	>200	0.04	>200
h6F12.v1.6	K ₁₋₅ H ₂₋₂₆	HC: V37I	>200	0.11	>200
h6F12.v1.7	K ₁₋₅ H ₂₋₂₆	HC: M48L	>200	0.03	>200
h6F12.v1.8	K ₁₋₅ H ₂₋₂₆	HC: G49A	>200	0.08	>200
h6F12.v1.9	K ₁₋₅ H ₂₋₂₆	HC: P105R	>200	0.16	>200

[1405]

[1406] 6F12 변이체의 서열은 아래의 표 23 및 표 24에서 제공되고, 그리고 서열 정렬은 도 22, 도 23 및 도 24에서 도시된다.

[1407] **표 23:** 인간화 6F12 변이체의 중쇄와 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

표 23

	VH	VL
h6F12.v1	EVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLTTYNVHWVRQPPGKALEWMGLIWNITGGTRYNSALKSRLTISKDTSKSQVVL TMTNMDPVDATYICARDPVPNKWHFDFWGPGLTVTVSS (서열 번호: 132)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSLNLAQQKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGPEYTLTISSLQP DDFATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIK (서열 번호: 131)
h6F12.v1.1	v1 (서열 번호: 132)과 동일	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSLNLAQQKPGKAPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGPEYTLTISSLQP DDFATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIK (서열 번호: 133)
h6F12.v1.2	v1 (서열 번호: 132)과 동일	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSLNLAQQKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSGSGPEYTLTISSLQP DDFATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIK (서열 번호: 134)
h6F12.v1.3	v1 (서열 번호: 132)과 동일	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSLNLAQQKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGTEYTLTISSLQP DDFATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIK (서열 번호: 135)

h6F12.v1.4	v1 (서열 번호: 132)과 동일	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCLASEDIYSNLAWYQQKP GKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGPEFTLTISLQPD DDFATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIK (서열 번호: 136)
h6F12.v1.5	v1 (서열 번호: 132)과 동일	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCLASEDIYSNLAWYQQKP GKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGPEFTLTISLQPD DDFATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIK (서열 번호: 137)
h6F12.v1.6	EVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLTTYNVHWIRQP PGKALEWMGLIWNTGGTRYNSALKSRLTISKDTSKSQVVL TMTNMDPVDATYYCARDPVPNKWHFDFWGPGLVTVSS (서열 번호: 138)	v1 (서열 번호: 131)과 동일
h6F12.v1.7	EVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLTTYNVHWVRQP PGKALEWMGLIWNTGGTRYNSALKSRLTISKDTSKSQVVL TMTNMDPVDATYYCARDPVPNKWHFDFWGPGLVTVSS (서열 번호: 139)	v1 (서열 번호: 131)과 동일
h6F12.v1.8	EVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLTTYNVHWVRQP PGKALEWMGLIWNTGGTRYNSALKSRLTISKDTSKSQVVL TMTNMDPVDATYYCARDPVPNKWHFDFWGPGLVTVSS (서열 번호: 140)	v1 (서열 번호: 131)과 동일
h6F12.v1.9	EVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLTTYNVHWVRQP PGKALEWMGLIWNTGGTRYNSALKSRLTISKDTSKSQVVL TMTNMDPVDATYYCARDPVPNKWHFDFWGPGLVTVSS (서열 번호: 141)	v1 (서열 번호: 131)과 동일
h6F12.v2	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTTYNVHWVRQP PGKLEWMGLIWNTGGTRYNSALKSRLTISKDTSKSQVSL KLSSVTAADTAVYYCARDPVPNKWHFDFWGPGLVTVSS (서열 번호: 142)	v1 (서열 번호: 131)과 동일
h6F12.v3	v1 (서열 번호: 132)과 동일	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCLASEDIYSNLAWYQQKP GQSPRLLIYDARSLQDGVPARFSGSESGPEYTLTISLQSD EDFAVYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIK (서열 번호: 143)
h6F12.v4	v2 (서열 번호: 142)와 동일	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCLASEDIYSNLAWYQQKP GQSPRLLIYDARSLQDGVPARFSGSESGPEYTLTISLQSD EDFAVYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIK (서열 번호: 144)

[1409] 표 24: 인간화 6F12 변이체에 대한 완전한 중쇄와 경쇄 서열

표 24

[1410]

	완전한 H 사슬	완전한 L 사슬
h6F12.v1	EVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLTTYNVHWV RQPPGKALEWMGLIWNTGGTRYNSALKSRLTISKDTS KSQVVL TMTNMDPVDATYYCARDPVPNKWHFDFWGP GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (서열 번호: 146)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCLASEDIYSNLAWYQ QKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGPEYTLT ISLQPD DDFATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 145)
h6F12.v1.1	v1 (서열 번호: 146)과 동일	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCLASEDIYSNLAWYQ QKPGKAPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGPEYTLT ISLQPD DDFATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 147)

h6F12.v 1.2	v1 (서열 번호: 146)과 동일	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSNLAWYQ QKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSGSGPEYTLT ISLQPDFFATYFCQHHAYPFTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 148)
h6F12.v 1.3	v1 (서열 번호: 146)과 동일	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSNLAWYQ QKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSGSGPEYTLT ISLQPDFFATYFCQHHAYPFTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 149)
h6F12.v 1.4	v1 (서열 번호: 146)과 동일	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSNLAWYQ QKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSGSGPEYTLT ISLQPDFFATYFCQHHAYPFTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 150)
h6F12.v 1.5	v1 (서열 번호: 146)과 동일	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSNLAWYQ QKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSGSGPEYTLT ISLQPDFFATYFCQHHAYPFTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 151)
h6F12.v 1.6	EVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLTTYNVHWI RQPPGKALEWMGLIWNTGGTRYNSALKSRLTISKDTS KSQVLTMTNMDPVDATYYCARDPVPNKWHDFWGP GTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTYVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (서열 번호: 152)	v1 (서열 번호: 145)과 동일
h6F12.v 1.7	EVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLTTYNVHWV RQPPGKALEWGLIWNTGGTRYNSALKSRLTISKDTS KSQVLTMTNMDPVDATYYCARDPVPNKWHDFWGP GTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTYVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (서열 번호: 153)	v1 (서열 번호: 145)과 동일
h6F12.v 1.8	EVTLKESGPVLVKPTETLTCTVSGFSLTTYNVHWV RQPPGKALEWMALIWNTGGTRYNSALKSRLTISKDTS KSQVLTMTNMDPVDATYYCARDPVPNKWHDFWGP GTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTYVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (서열 번호: 154)	v1 (서열 번호: 145)과 동일

h6F12.v 1.9	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCLASEDIYSNLAWYQ QKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGESGPEYTLT ISLQPDFFATYFCQHHAYPFTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 155)	v1 (서열 번호: 145)과 동일
h6F12.v2	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTTYNVHWV RQPPGKGLEWMGLIWNTGGTRYNSALKSRLTISKDTS KSQVSLKLSVTAADTAVYYCARDPVPNKWHDFWGP GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSFCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (서열 번호: 156)	v1 (서열 번호: 145)과 동일
h6F12.v3	v1 (서열 번호: 146)과 동일	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCLASEDIYSNLAWYQ QKPGQSPRLLIYDARSLQDGVPARFSGSESGPEYTLT ISLQSEDFAVYFCQHHAYPFTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 157)
h6F12.v4	v2 (서열 번호: 156)와 동일	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCLASEDIYSNLAWYQ QKPGQSPRLLIYDARSLQDGVPARFSGSESGPEYTLT ISLQSEDFAVYFCQHHAYPFTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 158)

[1411] 실시예 10: 동종형 선택적 항-TGFβ 항체의 구조적 특징화

[1412] 재료와 방법

[1413] Fab가 CHO 세포로부터 발현되었다. 인간 TGFβ2 및 TGFβ3이 Peprotech (Rocky Hill, NJ)로부터 구입되었다. Fab 및 TGFβ2/3이 얼음 위에서 30 분 동안 1:1.5 비율로 혼합되었고, 복합체가 25 mM 트리스 pH7.5 및 50 mM NaCl에서 HiLoad Superdex S200 16/600 칼럼 (GE healthcare life science)으로부터 분리되었다. 샘플이 결정화를 위해 10 mg/ml로 농축되었다. 증기 확산법이 결정을 성장시키는 데 이용되었다. 1 μl의 단백질이 500 μl 웰 용액 위에서 1 μl 모액과 혼합되었다. 2A10 TGFβ3이 25% PEG 1000 및 0.1M Hepes pH 7.5에서 결정화되었다. 4A11v2 / TGFβ2 복합체가 15% PEG 4000 및 0.1 M 나트륨 카코딜염산 pH 6에서 결정화되었다. 4A11v7과 TGFβ2 복합체가 30% PEG 1000 및 0.1M 트리스 pH8.5에서 결정화되었다. 결정이 데이터 수집 전 20% 글리세롤로 동결보호되고 액체 질소에서 동결되었다.

[1414] 결과:

[1415] 2A10/β3

[1416] 2A10v4 Fab (CHO에서 발현됨) 및 인간 TGFβ3의 성숙 이합체성 형태 (A301-S412, 대장균 (*E. coli*)에서 발현됨, Peprotech (Rocky Hill, NJ)로부터 구입됨)의 결정 구조가 2.5Å에서 해석되었는데, 각각 22.6% 및 27.1%의 R/Rfree 정밀화 통계를 가졌다 (표 25).

[1417] 표 25: TGFβ3/2A10v4 구조에 대한 데이터 수집 및 정밀화 통계

표 25

	TGFβ3/2A10v4
데이터 수집	APS 24-IDC
공간군	I2

[1418]

세포 크기	
a, b, c (Å)	133.94, 47.20, 200.83
α, β, γ (°)	90, 101.68, 90
분해능 (Å)	49.17-2.50 (2.59-2.50)
R_{sym} 또는 R_{merge}	0.109 (1.367)
$I / \sigma I$	11.0 (1.1)
완전성 (%)	99.3 (98.9)
중복성	5.6 (5.4)
CC1/2	0.996 (0.514)
정밀화	
분해능 (Å)	49.17-2.50
반사 수 (총/검사)	42938/2096
$R_{\text{work}} / R_{\text{free}}$	22.3/26.9%
원자 수	
단백질	7869
물	161
B -인자	
단백질	62.6
물	47.8
R.m.s. 편차	
결합 길이 (Å)	0.010
결합 각도 (°)	1.22

[1419] *괄호 안에 값은 가장 높은 분해능 껍질에 대한 것이다.

[1420] 도 25에서 구조는 TGFβ3의 각 이합체가 2개의 2A10 Fab에 의해 결합된다는 것을 보여준다. 2A10은 TGFβ3의 베타6/베타7 헤어핀 영역에 결합한다. 2A10/TGFβ3 구조 및 TGFBR1과 TGFBR2에 결합된 TGFβ1의 구조 (도 26) (또한, Radaev JBC 2011, PDB 3KFD를 참조한다)의 비교는 2A10 Fab가 TGFβ3에 결합하는 TGFBR2의 능력을 입체적으로 차단하지만, TGFBR1에 대해서는 그렇지 않을 것이라는 것을 암시한다. TGFβ의 TGFBR1 및 TGFBR2와의 신호전달 복합체가 먼저 TGFBR2에 TGFβ 결합, 그 이후에 TGFBR1의 모집에 의해 협력적으로 조립되는 것으로 알려져 있기 때문에, TGFBR2 결합을 차단하는 것은 R1/R2 신호전달 수용체가 TGFβ3에 결합하는 것을 완전히 예방하는 데 충분할 것으로 예상된다. 2A10의 결합 방식은 범-TGFβ 항체 프레슬리무맙과 상이한데, 이것은 TGFBR1 및 TGFBR2 결합 둘 모두를 차단하는 에피토프 (PDB ID 4KV5, 4KXZ, 3E01, 3KFD)를 통해 모든 TGFβ 동종형에 결합한다.

[1421] 2A10에 의해 결합되는 TGFβ3 상에서 에피토프는 도 28 및 도 29에서 도시되고, 그리고 표 26에서 발견되는 접촉의 목록에서 요약된다. 2A10이 접촉하는 TGFβ3 잔기 (5.0Å 내에)는 R325, K331, W332, H334, E335, T387, I388, L389, Y391, V392, G393, R394, P396, K397 및 V398이다. 도 28로부터 알 수 있는 바와 같이, 상기 에피토프의 대부분은 베타 헤어핀 영역을 비롯하여, TGFβ3의 베타6 및 베타7 가닥에 의해 기여된다. 이러한 베타 헤어핀은 R394를 내포하는데, 이것은 2A10과 가장 많은 수의 접촉을 만들고 (표 26 참조), 그리고 또한 2A10 중쇄 CDR2에서 Asp50과 이온성 염 가교를 만든다. 상기 TGFβ3 에피토프는 도 29에서 다른 각도로 도시되는데, 이것은 2A10 및 TGFβ3에서 325-335 루프 사이의 접촉을 더 잘 부각한다.

[1422] **표 26:** TGFβ3 및 항-TGFβ3 mAb 2A10 상에서 접촉 잔기

표 26

[1423]

TGFβ3 아미노산 잔기	경쇄	중쇄
R325		Y32
K331		D28
		S31
W332		Y53
H334	R50	P96

		G97
		G98
E335	F30	
	R50	
	N53	
T387	S28	
	R29	
	F30	
I388	F30	
L389	I27d	
	F30	
	L32	
Y391	L32	Y53
	H34	P96
	S91	G97
	W96	G98
V392		Y53
G393		V52
		Y53
R394	S91	G33
	S94	M34
	W96	S35
		D50
		I51
		V52
		Y58
		A95
		G97
P396	I27d	
	L32	
	S91	
	R92	
	E93	
K397	I27d	
V398	I27d	
	S28	
	F30	

[1424] 2A10 파라토프는 도 30에서 도시된다. 중쇄와 경쇄 둘 모두 TGFβ3의 결합에 상대적으로 동등한 표면적을 기여한다. 2A10 및 TGFβ3 사이의 인터페이스에서 총 ~1690 Å²에 대해, ~885 Å²의 매립 표면적 (BSA)이 경쇄에 의해 기여되고 ~805 Å²의 BSA가 중쇄에 의해 기여된다 (구조 내에서 이합체에 결합된 2개의 Fab의 평균). TGFβ3 상에서 확장된 베타6/베타7 에피토프와 조합된 항체 파라토프의 오목한 표면을 고려할 때, 6개의 CDR 모두 TGFβ3에 접촉한다 (도 30 및 표 26). 2A10 중쇄에서 Asp50와 핵심 접촉을 만드는 TGFβ3 Arg394는 항체 파라토프의 중심에 거의 완전히 매몰되어, 2A10 경쇄 CDR H3 및 중쇄로부터 3개의 CDR 모두에 접촉한다. 확장된 15개 잔기 경쇄 CDR L1은 베타6/베타7 가닥과의 상호작용에 핵심 기여자이고, 그리고 짧은 글리신 풍부한 CDR H3은 베타6/베타7 헤어핀이 CDR H2 D50에 접근하고 이것과 상호작용하기 위한 공간을 창출하는 데 도움을 준다. 이들 고유한 상호작용은 항체 항원 상호작용에 대해 다소간 특이한, 경쇄 BSA가 중쇄 BSA보다 크다는 사실을 설명하는 데 도움을 준다.

[1425] TGFβ1 및 TGFβ2에 비하여 TGFβ3에 대한 선택성은 아마도, 이들 동종형 각각에 대해 상이한 방식으로 달성된다. 인간 TGFβ1의 경우에, 2A10 에피토프에 가깝게 또는 이것 내에, TGFβ1 및 TGFβ3 사이에 3개의 아미노산 차이가 있다. 이들 잔기, T387P (상기 잔기가 TGFβ3에서는 "T" (인간 TGFβ3 넘버링)이고 TGFβ1에서는 P (TGFβ1에서 P365)이라는 것을 의미함), L389V 및 T395K는 베타6 가닥을 따라서 잔기 (T387P, L389V)가 2A10 결합에서 큰 역할을 수행한다는 것을 암시한다 (도 31). TGFβ3에서, T395는 결정 구조에서 2A10과 직접적인 상호작

용을 하지 않고, 따라서 이러한 잔기에서 리신으로의 변화의 효과가 불분명하다.

[1426] TGFβ2의 경우에, 2A10 에피토프 내에 또는 이것과 가깝게, TGFβ2 및 TGFβ3 사이에 4개의 아미노산 변화가 있다. 이들 4개의 잔기 (R325K (상기 잔기가 TGFβ3에서는 "R"이고 TGFβ2에서는 K (인간 TGFβ3 넘버링)라는 것을 의미함), V392I, R394K, V398I) 중에서, 3개는 2A10과의 생산적 접촉을 교란할 수 있었다 (도 32). TGFβ3 R325는 중쇄 잔기 Y32와 수소 결합을 만드는데, 이것은 리신으로 변화될 때 변경될 것이다. 위치 V398에서 이소류신으로의 변화는 2A10과의 입체 충돌을 도입할 수 있었다. 가장 중요하게는, 고도로 접촉된 R394 잔기에서 변화 (TGFβ2에서 리신으로) 또한, 아마도 2A10과의 상호작용의 화학을 불리한 방식으로 변화시킬 것이다. 위치 392에서 이소류신의 발린으로의 치환은 에피토프에서 이의 위치 및 이러한 변화의 보존적 성격을 고려할 때, 결합에 큰 영향을 줄 것으로 예상되지 않을 것이다. 전반적으로, TGFβ3에 결합된 2A10의 구조는 2A10이 TGFβ 동종형 사이에서 어떻게 높은 선택성을 달성하는지에 관한 강한 암시를 제공한다.

[1427] 4A11/TGFβ2

[1428] 인간화 4A11 클론 사이의 기능적 차이에 대한 원인을 더 잘 이해하기 위해, 인간 TGFβ2의 성숙 형태에 결합된 4A11의 2가지 버전, v2 및 v7의 구조가 2A10에 대하여 전술된 바와 같은 방법을 이용하여 해석되었다. V2 및 v7은 VL1VH3 및 VL3VH4 프레임워크에 각각 인간화되었다. 도 33은 이들 2가지 구조를 도시한다. 4A11v2/TGFβ2는 2.9Å 분해능에서 23/30%의 R/Rfree 통계로 해석되었고, 반면 4A11v7/TGFβ2는 1.91Å에서 20.5/24.4%의 R/Rfree 통계로 해석되었다 (표 27). 각 TGFβ2 이합체는 거의 동일한 에피토프를 공유하는 2개의 4A11 Fab에 의해 결합된다. 이들 복합체의 전체 구조가 매우 유사하긴 하지만, 4A11v7은 상이한 공간군에서 결정화되었고, 그리고 TGFβ2에 결합된 두 번째 Fab의 경우에 팔꿈치 각도에서 일부 작은 차이가 있었다.

[1429] 표 27: TGFβ2/4A11 구조에 대한 데이터 수집 및 정밀화 통계

표 27

[1430]

	TGFβ2/4A11v2	TGFβ2/4A11v7
데이터 수집	ALS 5.0.2	APS 22ID
공간군	P2 21 21	P1
세포 크기		
a, b, c (Å)	60.15, 103.48, 196.25	64.42, 85.11, 112.73
α, β, γ (°)	90, 90, 90	112.73, 99.15, 97.32
분해능 (Å)	49.06-2.90 (30.8-2.90)	82.97-1.91 (20.1-1.91)
R _{sym} 또는 R _{merge}	0.075 (0.640)	0.073 (0.494)
I / σ I	11.6 (1.9)	8.5 (2.5)
완전성 (%)	98.8 (99.7)	90.5 (88.7)
중복성	4.0(4.3)	2.8 (2.9)
CC1/2	0.998 (0.663)	0.997 (0.877)
정밀화		
분해능 (Å)	45.95-2.90	82.97-1.91
반사 수 (총/검사)	27587/1335	161613/8036
R _{work} / R _{free}	25.6/29.5%	20.5/24.4%
원자 수		
단백질	7597	16444
물	-	708
B-인자		
단백질	79.0	41.7
물	-	42.4
R.m.s. 편차		
결합 길이 (Å)	0.008	0.10
결합 각도 (°)	1.05	1.19

[1431] *괄호 안에 값은 가장 높은 분해능 껍질에 대한 것이다.

[1432] 4A11에 대한 에피토프는 TGFβ2 이합체의 밑면에서 발견되는데, 2개의 Fab가 대칭적 동종이합체에 대해 예상한

대로 2개의 동일한 에피토프에 결합되었다 (도 34). 4A11에 대한 에피토프는 하나의 TGF β 2 단량체에서 TGF β 2 잔기 V313, Q314, D315, R320, L322, Y323, R328, D329, F345 및 A347, 그리고 두 번째 TGF β 2 단량체에서 N368, T369, I370, N371, P372, E373, A374, S375, A376 및 S377을 포괄한다 (도 35 및 표 28과 29). 4A11v2/TGF β 2 구조의 경우에, ~1760 Å²의 표면적이 매몰되고, 그리고 4A11v7/TGF β 2 구조의 경우에, ~1950 Å²의 표면적이 매몰된다. 4A11 에피토프는 중심이 알파 나선의 캡 (잔기 359-372)에 있다. 에피토프 내에, TGF β 1/2/3 사이에 서열이 유의미하게 보존되긴 하지만, TGF β 1에서는 발견되지만 TGF β 2/3에서는 그렇지 않은 한 가지 주요한 차이는 위치 373 (인간 TGF β 2 넘버링)에서 글루타민산에서 글리신으로의 변화이다 (도 35). 이러한 글루타민산 잔기는 4A11 에피토프의 중심에 놓이고, 그리고 CDR-H1 T33과 극성 접촉을 만든다. 글루타민산에서 글리신으로의 변화는 이러한 극성 상호작용을 파괴할 뿐만 아니라 대량의 측쇄 도입된 표면적을 제거할 것이다.

표 28: TGF β 2 사슬 A 및 4A11 Mab 상에서 접촉 잔기

표 28

TGF β 2 사슬 A	4A11 경쇄	4A11 중쇄
V313		S28 S30 S31
Q314		S28 S30
D315		S28 L29 S30 S73
R320		S30
P321		Y53 G102 G103
L322		Y53 G103
Y323		G103 A104 P105
R328	Y30 N31	P105
D329	Y30	
F345		Y53 G54
A347		G54

표 29: TGF β 2 사슬 B 및 4A11 Mab 상에서 접촉 잔기

표 29

TGFβ2 사슬 B	경쇄	중쇄
N368	G96 K100	S56 Y58
T369	S95 G96 S97 K100	Y58
I370	Y30 Y94 S95 G96 K100	
N371	Y30 Y94 S95 K100	Y50
P372	A30 A34 G93 Y94 S95 K100 Y101	Y50
E373	Y101	T33 Y50 Y53 H98 Q100 V101 G102 G103 G107 S108
A374	K100	S52 Y53 G54 S56 Y58 S52
S375		Y53 G54 G55 S56 G54
A376		G55 S56 G55
S377		S56

[1436]

[1437]

도 34에서 도시된 바와 같이, 4A11 에피토프는 TGFBR1/TGFBR2 결합 부위로부터 멀리 떨어져 있고, 그리고 4A11 분자는 수용체 결합에 대해 입체적으로 경쟁하지 않는다. 그 대신에, 4A11 Fab가 TGFβ2에서 입체형태적 변화를 유도하여, 2개의 단량체가 몇 도씩 함께 "편칭"되도록 야기하는 것으로 보인다 (도 36). 4A11 결합된 TGFβ2 대 TGFBR1 및 TGFBR2에 결합된 TGFβ3의 비교는 TGFβ2 단량체 중에서 적어도 하나에 대한 수용체 결합 부위가 이러한 입체형태적 변화에 의해 훼손된다는 것을 암시한다 (도 37). 결정 구조에서 명확한 이들 변화는 4A11이 수용체 결합 부위 중에서 하나 또는 둘 모두의 입체형태적 파괴에 의해, TGFβ2/3 신호전달을 저해하는 데 알로스테릭 기전을 이용한다는 것을 암시한다. 중요하게는, 4A11 IgG 분자의 이가 결합이 TGFβ2/3에서 이러한 입체형태적 변화를 유도하여, TGFβ2/3 신호전달을 저해하는 데 요구될 것이다. TGFβ 이합체 상에서 하나의 R1/R2 수용체 결합 부위를 차단하는 것이 신호전달을 차단할 수 있는 수용체 차단 항체와 달리, 4A11의 단일 팔 결합은 신호전달을 저해하는 데 충분할 것 같지 않다. 에피토프의 위치를 고려할 때, 완전 4A11 IgG 분자의 이가 결합은 또한, IgG 결합된 TGFβ2/3 분자가 임의의 TGFβ 수용체에 대한 막에 충분히 가까워지는 것을 입체적으로 예방할 수 있다.

[1438]

4A11에 대한 인간화 과정 동안, 다수의 항체 프레임워크 서열이 세포 기반 검정에서 항체 친화성 및 IC₅₀ 사이의 단절을 야기하는 것으로 확인되었다. 예를 들면, 4A11v2는 TGFβ2에 대한 피코몰 친화성을 갖지만 세포 기반 검정에서 모든 활성을 상실하였고, 반면 4A11v7은 v2와 유사한 시험관내 친화성을 갖지만 세포 기반 검정에서 매우 강력한 활성을 유지하였다. 앞서 언급된 바와 같이, V2 및 v7은 VL1VH3 및 VL3VH4 프레임워크에 각각 인간화

되었는데, 이들은 유의미한 서열 차이를 갖는다. 이런 이유로, 프레임워크 잔기가 TGF β 2 이합체와의 이가 복합체를 형성하는 4A11의 능력에 어떻게 영향을 줄 수 있는지가 더 면밀하게 조사되었다 (도 38).

[1439] TGF β 2를 포함하는 4A11v2 및 v7의 구조는 중쇄 프레임워크가 구조 내에서 서로 가까워지고, 그리고 실질적으로 상호작용하여 인터페이스를 형성한다는 것을 보여준다. 이들 프레임워크 영역 내에 잔기는 이런 이유로, 이가 복합체를 형성하는 4A11 IgG 분자의 능력에 영향을 줄 수 있었다. 이러한 HC/HC 프레임워크 인터페이스의 면밀한 조사는 v2 프레임워크 잔기가 v7에 대해 목격되는 것보다 덜 허용적 인터페이스라는 것을 암시한다 (도 39). 예를 들면, HC 위치 19는 v2에서 아르기닌 및 v7에서 세린이고, 그리고 HC 위치 81은 v2에서 글루타민 및 v7에서 리신이다. v2에서, R19 및 Q81은 서로 가깝게 밀어 넣어져, 안정화 극성 상호작용 없이, 엔트로피적으로 불리한 접촉인 것처럼 보이는 것을 형성한다. v7에서, S19 잔기는 K81이 Ser79에 접근하고 이것과 H-결합을 형성할 공간을 만든다. 이에 더하여, v2는 명백한 생산적 접촉을 형성하지 않는, 2개의 부피가 큰 잔기 (Y79 및 N82a)를 갖는다. 중요하게는, 이들 위치는 v7에서 더 작은 잔기 (S79 및 S82a)인데, 이것은 아마도, HC 프레임워크 인터페이스가 더 허용적 방식으로 합쳐지는 것을 가능하게 한다. v7에서 이들 HC 프레임워크 접촉이 특히 상보적인 것처럼 보이진 않지만, 이들은 2개의 v2 중쇄 사이의 프레임워크 접촉보다 더 허용적인 (덜 불리한) 것으로 보인다. 이들 상호작용은 입체 풍만성 및 큰 유연한 측쇄를 매몰하는 잠재적인 엔트로피 페널티 둘 모두로 인해, 불리한 것으로 보인다.

[1440] 상기 분석을 더욱 확증하는, v2 및 v7 구조에서 HC/HC 프레임워크 상호작용에 대한 매립 표면적의 계산은 v7 HC/HC 접촉이 더 상보적이라는 것을 암시한다. 4A11v2/TGF β 2 구조에서, HC/HC 인터페이스 (사슬 D 및 사슬 F)는 대략 660 Å²의 표면적을 매몰한다. 4A11v7/TGF β 2 구조의 경우에, 결정의 비대칭적 단위에서 2개의 2:2 복합체가 있고, 그리고 HC/HC 프레임워크 상호작용의 2개 세트 사이에, 1050 Å² (사슬 D/F) 및 730 Å² (사슬 B/H)가 매몰된다. 여기서 2개의 2:2 복합체 사이에서 큰 차이는 아마도, 결정 패킹 인공물에 의해 유발되지만, 전체 경향은 v7 HC/HC 인터페이스가 더 크다는 것을 암시하고, 더 상보적 접촉 구역을 암시한다. 결정화 실험의 맥락에서, 단백질 농도가 매우 높고 (>10 mg/mL), 그리고 이들 농도에서 비상보성 HC/HC 프레임워크 상호작용의 반발 효과가 극복되고 이가 복합체가 형성될 수 있다는 것을 언급하는 것이 또한 중요하다. 더 낮은 농도 용액 기반 실험 (예컨대 세포 기반 검정, 또는 생체내)의 맥락에서 프레임워크에 의해 유도된 반발 효과는 일가 결합이 이가 결합보다 선호되도록 야기할 수 있었다.

[1441] 이들 프레임워크 차이의 함의는 4A11v2 대 v7의 세포 기반 활성에서 차이를 설명하는 데 중요하다 (도 40). 만약 낮은 농도에서, v2가 TGF β 2/3 이합체에 이가로 결합할 수 없으면, 이러한 항체는 두 번째 수용체 부위를 차단하고 신호전달을 저해하기 위한 TGF β 에서 필요한 입체형태적 변화를 유도하지 못할 것이다. v7의 경우에, 프레임워크 접촉은 TGF β 2/3 이합체에 이가 결합을 허용하고, 그리고 이런 이유로 이러한 항체는 수용체 사합체 형성을 차단하는 입체형태적 변화를 유도할 수 있고, 그리고 이런 이유로 신호전달을 저해할 수 있다. 본 데이터는 모두, 수용체의 입체 차단 (간섭)에 의존하지 않지만, 그 대신에 신호전달을 차단하기 위해 TGF β 이합체에 이가 결합을 필요로 하는, 4A11 항체에 의한 TGF β 2/3의 알로스테릭 저해의 신규한 기전을 지적한다.

[1442] 실시예 11: 범 TGF β 1D11 항체에 대한 안전성 비교

[1443] 본 실시예에서, 무린 IgG1 Fc 영역과 함께 2A10.v4 가변 영역을 갖는 항체인 2A10 mAb, 또는 범-TGF β 항체 1D11이 4 주 동안 주 3회 (TIW) (총 12회 용량), 인간염 완충된 식염수로 구성되는 운반체에서 0 (대조), 10 및 50 mg/kg I.P. TIW, 그리고 50 mg/kg I.V. TIW의 용량으로 CD-1 생쥐에게 투여된다. 수컷과 암컷이 모든 용량 수준에서 독성 군에 배정되고 투약 기간의 종료 시점 (29일 자)에서 부검이 예정된다. 독성 역학 평가를 위한 혈액이 대조 및 2A10/2A10v4 mAb 치료군 (n=9 수컷/군)에서 추가 생쥐로부터 수집된다. 평가에 대한 기준은 하기 파라미터: 임상적 관찰 결과, 체중, 임상 병리 (혈액학 및 임상 화학), 해부학적 병리, 그리고 독성동태학을 포함한다.

[1444] AUC 노출이 결정되고, 그리고 10에서 50 mg/kg으로 용량의 증가 시에, 대략 용량 비례적으로 증가할 것으로 예상된다.

[1445] 어떤 2A10- 또는 2A10.v4 관련 임상적 관찰 결과, 체중에 대한 효과, 또는 임상 병리 변화도 예상되지 않는 반면, 1D11 항체로 치료된 생쥐의 경우에는 이런 관련된 임상적 관찰 결과, 체중에 대한 효과, 또는 증가된 독성을 암시하는 임상 병리 변화, 예를 들면, Lonning *et al.* (2011) Current Pharmaceutical Biotechnology, 12, 2176-2189에서 설명된 바와 같은 조직학적 병변, 체중 감소, 허의 비중량 남성 상피 과형성과 염증, 그리고 치아 형성장애 및 치은과 식도의 상피 과형성이 예상된다.

[1446] **실시예 12: 항-TGFβ1 선택적 항체에 대한 안전성 비교**

[1447] 본 실시예에서, 무린 IgG1 Fc 영역에 융합된 2A10.v4 가변 영역을 갖는 항체인 2A10 mAb, 또는 무린 IgG1 Fc에 융합된 항-TGFβ1 항체 CAT-192 (메텔리무맙)의 가변 영역이 4 주 동안 주 3회 (TIW) (총 12회 용량), 인산염 완충된 식염수로 구성되는 운반제에서 0 (대조), 10 및 50 mg/kg I.P. TIW, 그리고 50 mg/kg I.V. TIW의 용량으로 CD-1 생쥐에게 각각 투여된다. 수컷과 암컷이 모든 용량 수준에서 독성 군에 배정되고 투약 기간의 종료 시점 (29일 자)에서 부검이 예정된다. 독성 역학 평가를 위한 혈액이 대조 및 2A10/2A10v4 mAb 치료군 (n=9 수컷/군)에서 추가 생쥐로부터 수집된다. 평가에 대한 기준은 하기 파라미터: 임상적 관찰 결과, 체중, 임상 병리 (혈액학 및 임상 화학), 해부학적 병리, 그리고 독성동태학을 포함한다.

[1448] AUC 노출이 결정되고, 그리고 10에서 50 mg/kg으로 용량의 증가 시에, 대략 용량 비례적으로 증가할 것으로 예상된다.

[1449] 어떤 2A10- 또는 2A10.v4 관련 임상적 관찰 결과, 체중에 대한 효과, 또는 임상 병리 변화도 예상되지 않는 반면, CAT-192로 치료된 생쥐의 경우에는 이런 관련된 임상적 관찰 결과, 체중에 대한 효과, 또는 증가된 독성을 암시하는 임상 병리 변화가 예를 들면, Denton *A&R* 56:323 (2007)에서 설명된 바와 같이 예상된다.

[1450] **실시예 13: 전장 TGFβ3 조건부 배지는**

[1451] **시험관내에서 폐포구 형성을 저해한다**

[1452] 재료와 방법

[1453] 폐 세포 분리

[1454] 폐 세포가 이전에 공개된 프로토콜 (참조: Rock et al., 2011 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 108, E1475-1483)에 따라서 분리되었다. 조직이 파괴되었고, 그리고 폐가 부풀려지고 빈번한 교반과 함께 37°C에서 45 분 동안 프로테아제 용액 각테일 (DMEM/F12에서 5 U/ml 디스파아제, 450 U/ml 콜라겐분해효소 I형, 4 U/ml 엘라스타아제 및 0.33 U/ml DNaseI)로 소화된 후 단일 세포가 수집되었다. 세포가 이후, 10% 소 태아 혈청 (FBS, Invitrogen)을 포함하는 DMEM에 의해 세척되고, 그리고 적혈구를 용해하기 위해 3 분 동안 ACK 용해 완충액에서 재현탁되었다. 세척한 후, 세포가 정제된 쥐 항생쥐 CD16/CD32 항체 (Cat# 553142; BD Biosciences)에 의해 차단되고 CD45 (Cat# 17-0451-82, eBioscience), EpCAM (Cat#11-5791-82, eBioscience)에 대한 항체로 염색되었다. AEC2 세포가 하기 마커: CD45⁻; EpCAM⁺; 및 tdTomato⁺에 근거하여, BD FACS Aria 융합 세포 분류기 (BD Biosciences)에서 분류되었다. 데이터가 Flowjo 소프트웨어에 의해 분석되었다.

[1455] AEC 3-D 오르가노이드 배양

[1456] AEC 오르가노이드 배양이 약간 변경된 이전에 공개된 프로토콜 (참조: Barkauskas, 2013 JCI 123, 3025-3036; Sun T, et al, 2019, JCI Insight; Jun 18;5(14):e128674)에 따라서 수행되었다. 분류된 AEC2 세포가 1:10 비율에서 인간 간질 세포 NHLF (Cat# CC-2512; Lonza Walkersville Inc. USA)와 혼합되었다. 이들 세포는 MTEC/Plus 및 성장 인자-감소된 매트릭스의 미리 냉각된 1:1 혼합된 배지 (Cat# 356231; BD Biosciences)에서 재현탁되었다. 10⁴개 AEC2 세포 및 10⁵개 NHLF 세포가 24-웰 0.4-μm 트랜스웰 삽입물 (Cat# 3470; Costar) 내에 90 μl 혼합 배지에 배치되었다. 500 μl MTEC/Plus 배지가 하위 챔버에 첨가되었다. 배지가 2 일마다 교체되었다. 12-14 일의 배양 후, 도립 형광 현미경에 의해 오르가노이드가 사정되었다.

[1457] 현미경검사

[1458] 전체 오르가노이드 배양 이미지가 Nikon Ti-E Perfect Focus 도립 현미경에서 포착되었다. 큰 이미지가 전동 스테이지를 이용하여, 다지점 획득으로부터 복수의 인접한 프레임을 자동적으로 스티칭함으로써 산출되었다. 이미지가 ImageJ 소프트웨어에 의해 분석되었다.

[1459] 세크리톤 라이브러리 선별검사

[1460] 세크리톤 라이브러리는 분비된 단백질을 인코딩하는 ~1,700개의 개별 전장 유전자를 내포하는, 포유류 발현 벡터 상에서 개별 인간 cDNA를 발현하는 플라스미드의 수집물이다. 폐포 오르가노이드 시스템에서 AEC 생물학에 관련될 수 있는 인자를 확인하기 위해, 상기 라이브러리는 먼저, 대략 10-20개의 개별 플라스미드를 각각 내포하는 96개의 하위라이브러리로 분할되었다. 각 하위라이브러리 플라스미드 풀이 제조업체의 권고에 따라서, 리

포팩타민 2000 (Cat# 11668019, ThermoFisher)을 이용하여 293T 세포 내로 일시적으로 형질감염되었다. 조건부 배지가 2일 후 수집되고, 폐포구 배양에서 이용될 때까지 4℃에서 유지되었다. 양성 하위라이브러리가 배양의 종료 시점에서 확인되었다. 두 번째 라운드의 선별검사 동안, 각 양성 하위라이브러리에서 개별 플라스미드로부터 조건부 배지가 생성되고 검사되었다. 오르가노이드 배양 표현형을 책임지는 양성 단일 유전자가 궁극적으로 확인되었다.

[1461] 결과

[1462] 폐 폐포 상피가 유형 2 폐포 상피 세포 (AEC2)의 증식 및 과형성, 그 이후에 유형 1 폐포 상피 세포 (AEC1)로 분화에 의해 유지되고 수복된다. AEC 생물학을 조사하기 위해, 3-D 폐포구 오르가노이드 배양 시스템이 이용되었는데, 여기서 타목시펜 유도 및 매트릭셀에서 폐 섬유모세포와 공동배양 후, 운명-매핑된 AEC2s가 *Sftpc-CreER^{T2};Rosa26R-tdTomato* 생쥐로부터 단리되었다. ~14 일 후, AEC2s의 외부 층과 함께, 개별 AEC2s 형태로부터 및 AEC2 선조체로부터 분화된 AEC1s를 포함하는 내부 내강으로부터 유래된 회전타원체가 형성된다. 이러한 시스템은 이전에, 폐포 수복 동안 AEC2-AEC1 분화의 조절인자로서 TAZ를 확인하는 데 이용되었다 (참조: Sun, T. et al. (2019). JCI Insight; Jun 18;5(14):e128674). 폐포 상피 세포 증식에 영향을 주는 잠재적인 분화된 인자를 확인하기 위해, 분화된 단백질을 인코딩하는 대략 1,700개의 개별 인간 유전자를 보유하는 발현 플라스미드 라이브러리를 이용하여 스크린이 수행되었다. 이러한 플라스미드 라이브러리는 먼저 풀 (10-20개의 개별 플라스미드/풀)에서 및 차후에 개별적으로 293T 세포 내로 일시적으로 형질감염되고, 2일 후 조건부 배지가 수확되고, 그리고 조건부 배지가 폐포구 배양액에 첨가되었다. 전장 TGFβ3을 인코딩하는 작제물로 형질감염된 세포로부터 획득된 조건부 배지는 폐포구 형성을 완전히 저해하였다. 대조적으로, 전장 TGFβ1로 형질감염된 세포로부터 획득된 조건부 배지는 동일한 형질감염 조건 및 발현 벡터를 이용함에도 불구하고, 어떤 효과도 없었다. 선행 연구는 TGFβ1의 수용체-결합 도메인 ("성숙" 형태)이 시험관내와 생체내에서 일차 유형 2 폐포 상피 세포 (AEC2)의 아포토시스를 증진할 수 있다는 것을 보여주었다. 실제로, TGFβ1 또는 TGFβ3의 재조합 성숙 형태는 이들 실험에서 폐포구 형성을 저해하였다. 이런 이유로, 이용된 배양 조건하에, 전장 LAP 연관 TGFβ1은 비활성이지만, 전장 LAP 연관 TGFβ3은 활성인데, 이것은 "잠재성" TGFβ3이 내재적 활성을 갖고 및/또는 이것이 TGFβ1에 대해 설명된 것들과 상이하게, 이러한 배양 시스템에서 제시된 고유한 기전에 의해 활성화될 수 있다는 것을 암시한다.

[1463] **실시예 14: 전장 TGFβ2 및 TGFβ3은 시험관내에서 인테그린 결합과 무관한 TGFβR-의존성 신호전달을 활성화할 수 있다**

[1464] 인테그린 결합이 TGFβ1 활성화의 확립된 기전이고, 그리고 TGFβ1 및 TGFβ3의 차별적 활성이 폐포구 모형에서 관찰되었기 때문에, TGFβ3 활성화의 인테그린 의존을 결정하는 것이 그 다음 계속해서 모색되었다. 2-세포 시험관내 리포터 시스템이 이용되었는데, 여기서 전장 TGFβ1 또는 TGFβ3을 인코딩하는 발현 벡터가 αv 및 β6 인테그린을 인코딩하는 발현 벡터와 함께 293T 세포 내로 동시형질감염되고, 그리고 SMAD-의존성 프로모터 요소 ("MLEC")의 하류에서 루시페라아제 발현을 주도하는 리포터 세포주와 공동배양되었다 (참조: Abe et al., 1994; Anal Biochem, 216, 276-284). 전장 TGFβ1은 리포터 활성을 유도하기 위해 αvβ6 인테그린의 공동발현을 필요로 하는 반면, 전장 TGFβ3은 αv 및 β6 인테그린 작제물의 동시형질감염 없이도 리포터 활성을 강건하게 유도하는 것으로 밝혀졌다. αvβ6의 공동발현은 전장 TGFβ3 의존성 리포터 활성을 더욱 증가시켰고, 그리고 이러한 추가 증가는 TGFβ3의 LAP에서 RGD 인테그린 결합 모티프의 RGE로의 돌연변이에 의해 약화되었다 (도 41).

[1465] 전술된 폐포구 실험으로부터 관찰된 효과와 일관하게, 전장 TGFβ3으로 형질감염된 세포로부터 획득된 상층액은 리포터 활성을 강건하게 유도하지만, TGFβ1은 그렇지 않았다 (도 42). 유사한 리포터 유도가 전장 TGFβ2-형질감염된 세포로부터 획득된 상층액으로 관찰되었다; TGFβ2가 RGD 모티프를 결합하기 때문에 (도 1), 이의 활성화는 아마도 인테그린-독립적이다 (도 42). 이들 3개의 상층액으로부터 총 TGFβ 활성은, TGFβ의 수용체-결합 도메인을 이의 잠재성 복합체로부터 방출시키는 산성화 단계 후 비슷하였다 (도 42). 이들 효과가 우리는 이용한 리포터 세포주에 특이적일 가능성을 배제하기 위해, HEK-Blue (InvivoGen) 및 SCOS-7 세포가 각각, 대안적 TGFβ 리포터 및 형질감염 수용자 세포주로서 사정되었다. TGFβ2 및/또는 TGFβ3의 높은 "내재적" 활성이 양쪽 사례에서 관찰되었다 (도 43a 및 도 43b).

[1466] 잠재성 TGFβ1의 인테그린 αvβ6-매개된 활성화 동안 힘을 변환하기 위해 세포골격 장력이 필요하다. 다른 세포골격 의존성 인테그린 활성의 가능한 관여를 무시하기 위해, 이러한 배양 시스템은 액틴 중합화를 저해하기 위한 시토크라신 D로 처리되었는데, 이것은 TGFβ1 및 TGFβ3의 인테그린 αvβ6-매개된 활성화를 감소시켰다. 하지만, TGFβ3의 "내재적" 활성은 영향을 받지 않은 채로 있었는데 (도 44), 이것은 이러한 활성이 인테그린

독립적이라는 것을 암시한다.

- [1467] 골지 기관에서, TGF β 1의 프로펩티드 (프로-TGF β 1)가 퓨린에 의해 단백질분해적으로 개열되어, SLC의 형성을 야기한다. 이러한 단백질분해성 소화는 기능적 TGF β 1을 산출하는 데 필수적이다. 3가지 TGF β 동종형 모두 보존된 퓨린 개열 부위 (RKKR 또는 RHRR, 도 1)을 갖는다. 우리의 시스템에서 TGF β 2/3 활성을 위한 이러한 프로테아제 개열에 대한 요구를 사정하기 위해, 각 TGF β 동종형에서 퓨린 개열 부위가 돌연변이되었다. 돌연변이된 전장 TGF β 2 및 β 3은 그들의 내재적 활성을 완전히 상실하였다 (도 45). 따라서, SLC의 구별되는 세포의 활성화 기전에도 불구하고, TGF β 2/3 활성을 위해 TGF β 1에서와 같이, 퓨린 개열이 필요하다. "내재적" TGF β 2 및 TGF β 3 활성의 동역학을 평가하기 위해, 형질감염 상층액으로 처리 후 정상적인 인간 폐 섬유모세포 (NHLF)에서 포스포-SMAD2가 사정되었고 재조합 TGF β 수용체-결합 도메인으로 처리된 세포와 유사한 동역학이 관찰되었는데, pSMAD2가 자극 후 약 1 시간째에 정점에 도달하였다 (도 46).
- [1468] 형질감염된 세포의 조건부 배지 내에 존재하는 다른 인자가 TGF β 2 및 TGF β 3 활성화에 기여할 가능성을 무시하기 위해, 재조합 전장 TGF β 동종형이 산출되었다. 발현과 안정성을 향상시키고 정제를 용이하게 하기 위해, 인간 IgG1의 불변 도메인 ("Fc")으로, 각 동종형 (Fc-FL-TGF β 1, 2 및 3)에 인프레임 N 말단 융합이 만들어졌다. 조건부 배지에서 관찰된 효과와 일관하게, 정제된 재조합 Fc-FL-TGF β 1은 MLEC에서 리포터 활성을 활성화시키지 않았다. 하지만, Fc-FL-TGF β 2 및 Fc-FL-TGF β 3은 리포터 활성을 강건하게 유도하였는데 (도 47), 이들은 그들의 개별 동종형 특이적 항체에 의해 저해되었다 (도 48).
- [1469] 선행 연구는 TGF β 1로부터 재조합 LAP (LAP1)가 아마도 TGF β 1, 2 및 3을 SLC로 재구성함으로써 시험관내와 생체내에서 이들의 수용체-결합 도메인을 강하게 저해할 수 있다는 것을 보여주었다. TGF β 동종형의 수용체-결합 도메인이 고도로 상동성이긴 하지만, LAP 도메인은 더 다양하다 (도 49). 따라서, TGF β 1, 2 및 3으로부터 LAP (각각, LAP1, 2 및 3)는 차별적 저해 능력을 가질지도 모르는 것으로 상정되었다. 인간 IgG1의 인간 LAP1, 2 및 3과의 재조합 N 말단 융합 단백질 (Fc-LAP1, 2 및 3)이 산출되었다. 실제로 상이한 중화 능력이 각 Fc-LAP에 대해 관찰되었다. 조건부 배지 및 재조합 전장 TGF β 단백질을 이용한 관찰 결과와 일관하게, Fc-LAP1은 Fc-LAP2 또는 Fc-LAP3보다 3가지 TGF β 동종형 모두의 수용체-결합 도메인을 더 강력하게 저해하였다 (도 50a, 50b와 50c 및 도 51). 종합하면, 이들 데이터는 TGF β 활성을 저해하는 LAP1, 2 및 3의 상대적 효능이 상이하고, 그리고 TGF β 1의 경우에 관찰되지 않는, 전장 TGF β 2 및 TGF β 3의 "내재적" 활성을 설명할 수 있다는 것을 증명한다.
- [1470] 종합하면, 이들 데이터는 FL-TGF β 2 및 TGF β 3이 TGF β 1의 것들과 구별되는 활성화 기전 및 역치를 가질 수 있다는 것을 증명한다. 비록 FL-TGF β 1이 α v β 6 인테그린의 이소성 발현에 의해 활성화될 수 있고 FL-TGF β 3의 활성이 α v β 6 인테그린 결합에 의해 증가될 수 있긴 하지만, FL-TGF β 2 및 FL-TGF β 3 둘 모두 "내재적" 활성을 갖는 것으로 보이고, 및/또는 아직까지 미확인된 기전에 의해 활성화된다. LAP1, 2 및 3의 생화학적 저해 효능은 상이한데, 각 수용체-결합 동종형에 대한 LAP1의 생화학적 IC50이 LAP2 및 LAP3의 것들보다 여러 크기 자릿수 낮다. 잠재성 TGF β 1이 잠재성 TGF β 2 또는 TGF β 3보다 활성화에 대한 훨씬 높은 역치를 갖는다는 점을 고려하면, 이들 기계론적 관찰 결과는 TGF β 2 및 TGF β 3 유전자 발현이 TGF β 1 유전자 발현보다 조직에서 그들의 활성을 반영할 가능성이 더 높다는 것을 암시한다.
- [1471] TGF β 1, 2 및 3의 수용체-결합 도메인은 83-90% 아미노산 유사성으로, 고도로 상동하다. 3가지 동종형 모두의 이합체성 수용체-결합 도메인이 TGF β R1 및 TGF β R2의 이중이합체성 수용체 복합체의 쌍에 결합하고; 사합체성 수용체 복합체가 이후, ALK5로서 또한 알려져 있는, TGF β R1의 수용체 티로신 키나아제 (RTK) 활성을 통해 세포 내 신호전달을 활성화한다. 정준 TGF β R 신호전달에서, ALK5가 SMAD2 및 SMAD3을 인산화하고, 이들은 이후, SMAD4와 결합하고, 핵으로 전위되고, 유전자 전사를 주동한다. 추가의 비-SMAD 의존성 신호전달 경로 예컨대 MAP 키나아제, AKT, JAK-STAT 및 NF κ B가 일정한 맥락에서 TGF β R의 하류에서 활성화될 수 있다 (Derynck, 2019 Science signaling 12). 생화학적 연구 및 구조 연구는 TGF β -TGF β R 신호전달 복합체의 조립이 미묘한 동종형 특이적 차이를 갖고: TGF β 1 및 TGF β 3은 TGF β R2에 더 강하게 결합하고 TGF β R2와 복합될 때 TGF β R1과만 강한 상호작용을 형성하는 반면, TGF β 2는 단독의 TGF β R1 및 TGF β R2 둘 모두에 약하게 결합하고, 그리고 결합능이 완전한 복합체 형성을 주동할 수 있다는 것을 보여주었다 (Radaev, 2010, JBC 285, 14806-14814). TGF β 1 및 TGF β 2는 TGF β R1 및 TGF β R2에 결합을 용이하게 하는 "단힌" 구조로 결정화하고, 반면 TGF β 3은 결정 형태에서 유사한 "단힌" 또는 덜 정연한 "열린" 구조를 채택할 수 있는데, 이것은 리간드-수용체 복합체 조립의 결합능에서 차이를 야기할 수 있다. 이에 더하여, 비신호전달 수용체인 TGF β R3 (베타글리칸)은 TGF β R1/2 복합체에 TGF β 2 결합을 용이하게 할 수 있지만, TGF β 1 또는 TGF β 3 수용체 결합에서는 유사한 역할을 수행하는 것으로 보이지 않는다 (del Re, 2004 JBC 279, 22765-22772). 본원에서 예증된 4A11의 알로스테릭 저해 기

전의 구조 분석은 TGF β 2 또는 TGF β 3 이합체에 이가 항체 결합이 TGF β 를, 수용체 이중이합체의 2개 세트에 동시에 결합을 불가능하게 하는 형태로 제약한다는 것을 암시한다 (도 7). 궁극적으로, 신호전달 복합체 조립에서 이들 차이에도 불구하고, TGF β 1, 2 및 3의 재조합 수용체-결합 도메인 모두 세포 기반 시험관내 검정에서 TGF β R-의존성 SMAD 신호전달을 유사한 정도로 유도할 수 있다. 따라서, 내인성 TGF β 동종형의 생체내 활성에서 임의의 차이는 심중팔구 그들의 수용체-결합 도메인에서 차이보다는 그들의 발현 패턴 및 SLC 또는 LLC로부터 방출 기전에서 차이에 기인한다.

[1472] 논의

[1473] TGF β 1, 2 및 3의 LAP 도메인은 단지 42-56% 아미노산 유사성으로, 수용체-결합 도메인보다 훨씬 덜 상동성이다. 3가지 동종형 모두 LAP 및 수용체-결합 도메인 사이에 보존된 퓨린 개열 부위 (RKKR 또는 RHRR), 그리고 보존된 "파스너" 서열 (YYAKE)을 갖는다. TGF β 1 및 TGF β 3은 RGD 인테그린 결합 서열을 갖지만, TGF β 2는 상기 부위에서 R-S 치환을 갖고, 그리고 인테그린 결합을 통해 활성화되는 것으로 밝혀지지 않았다. LAP 및 수용체-결합 도메인을 포함하는 SLC의 구조가 TGF β 1에 대해서는 해석되었지만 TGF β 2 또는 3에 대해서는 그렇지 않았다. TGF β R2와 상호작용하는 TGF β 1의 수용체-결합 도메인의 "핑거" 영역은 파스너 서열과 연결되는 LAP의 α 1 및 α 2 나선 사이의 루프인 "잠재성 래소"에 의해 보호된다. 3가지 동종형 모두에서, LAP α 1 나선의 C 말단 서열이 고도로 보존되는데, 리신 잔기 (GQILSKL)가 TGF β 1의 파스너에서 2개의 보존된 티로신 (YYAKE)과 상호작용하고; 이에 더하여, 알라닌 (YYAKE)이 3가지 동종형 전체에 대하여 보존되는 LAP의 C 말단에 근접한 α 5 나선에서 아르기닌과 상호작용한다 (Shi et al. 2011; Nature 474, 343-349).

[1474] 3개의 TGF β LAP 동종형의 잠재성 래소는 TGF β 1에서 6개의 프롤린, TGF β 2에서 5개의 프롤린 및 TGF β 3에서 4개의 프롤린으로, 일부 서열 다양성을 보여주고, 그리고 래소의 길이는 TGF β 1에서보다 TGF β 2 및 TGF β 3에서 각각 1개 및 2개 잔기가 더 짧다. RGD 인테그린 결합 부위 주변에서 이들 3가지 동종형 사이에 실제적인 서열 차이가 있다: TGF β 2는 SGD 서열을 갖고, 아마도 인테그린에 결합하지 않고, β 9 및 β 10 가닥 사이에서 TGF β 1보다 9개 잔기가 더 길고; TGF β 3은 RGD를 갖고 β 9 및 β 10 가닥 사이에서 TGF β 1보다 3개 잔기가 더 길고; 그리고 β 4와 β 5 가닥 및 β 7과 β 8 가닥 사이의 루프는 TGF β 1에서보다 TGF β 2 및 TGF β 3에서 훨씬 길다. 이들 영역에 대한 구조-기능 관계가 아직도 석명되지 않았지만, 이들이 TGF β 1과 비교하여 TGF β 2 및 TGF β 3의 LAP 도메인의 상이한 방식의 활성화 및/또는 저해 효능에 기여할 수 있다는 것은 가능하다. 이형접합성 기능 상실 돌연변이가 LAP 도메인 내에 핵심 잔기에서 로이 디에즈 증후군과 연관된 *TGFB2* 및 *TGFB3* 유전자에서 설명되었고 (참조: Lindsay, 2012 Nature Genetics; 44, 922-927; Bertoli-Avella, 2015 J Am Coll Cardiol 65, 1324-1336; Schepers, 2018 Human Mutation 39, 621-634), 둘 모두에서 퓨린 개열 부위, TGF β 2에서 파스너 및 TGF β 3에서 RGD 인테그린 결합 부위가 시사되었는데, 이것은 이들 보존된 모티프가 TGF β 2 및 TGF β 3의 적어도 일부 기능에 중요하다는 것을 암시한다. 전장 TGF β 2 및 TGF β 3이 "내재적" 활성을 보유하는 것으로 본원에서 밝혀지긴 했지만, 이러한 활성은 여전히 퓨린 개열에 의존하고, 그리고 TGF β 3의 경우에, 인테그린 결합에 의해 증강될 수 있다. 수용체-결합 도메인보다는 LAP가 활성화 특이성을 부여한다는 개념과 일관하게, TGF β 1의 LAP는 3가지 동종형 모두를 강력하게 저해할 수 있는 반면, TGF β 2 및 TGF β 3의 LAP는 훨씬 덜 저해성인 것으로 본원에서 밝혀진다.

[1475] 실시예 15: C57BL/6 생쥐에서 항-TGF β 동종형 특이적 항체의 약물동력학

[1476] 암컷 C57BL/6 생쥐에서 1 또는 10 mg/kg의 단일 정맥내 (IV) 용량, 또는 10 mg/kg의 복막내 (IP) 용량 이후에, 3개의 키메라 항체 (6F2, 2A10 및 4A11)의 약물동력학 (PK)이 특징화되었다. 3개의 항체 모두 짧은 분포기, 그 이후에 더 긴 제거기에 의해 특징화되는 외견상 이상성 분포와 함께, 우호적인 PK 프로필을 나타냈다. 선형 및 용량 비례 (C_{max} 및 AUC; 농도 시간 곡선 아래 면적) PK가 1 및 10 mg/kg 사이에서 관찰되었고, 모든 코호트에서 청소율이 3.5 내지 4.9 mL/일/kg의 범위 안에 있었다. 10 mg/kg에서 IV 투여 후 AUC_{last} 및 C_{max} 와 비교할 때, 10 mg/kg에서 6F2 및 4A11의 단일 IP 투여 이후에 AUC_{last} 는 $\geq 97\%$ 이었고 C_{max} 는 $\sim 50-60\%$ 이었다. 데이터는 아래의 표 30에서 도시된다.

[1477] 표 30: C57BL/6 생쥐에서 항-TGF β 동종형 특이적 항체의 PK

표 30

항체	특이성	루트	용량 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (일·μg/mL)	CL (mL/일/kg)	T _{1/2, λ_z} (일)
6F12	TGFβ2	IV	1	23.3	104	4.89	10.2
		IV	10	273	1163	3.88	15.5
		IP	10	134	1197	3.58	17.5
2A10	TGFβ3	IV	10	305	1910	3.56	13.1
4A11	TGFβ2/3	IV	1	18.1	118	4.58	10.6
		IV	10	233	1486	4.16	9.2
		IP	10	133	1456	4.39	5.5

C_{max} = 최대 관찰 농도; AUC_{last} = 0시부터 최종 측정가능 농도의 시간까지 혈청 농도 대 시간 곡선 아래 면적;
CL = 청소율; T_{1/2, λ_z} = 종말 반감기

[1478]

[1479] 실시예 16: 폐 섬유증 모형에서 동종형 선택적 항-TGFβ2 및 TGFβ3 항체의 생체내 활성

[1480] 재료와 방법

[1481] 폐 유전체 DNA 분리 및 정량적 PCR

[1482] 유전체 DNA가 DNeasy 혈액 & 조직 키트 (Cat# 69506; Qiagen)를 이용하여 생쥐 전체 폐로부터 분리되었다. TGFβ DNA 수준이 Taqman 사본수 검정 (Applied Biosystems)을 이용한 qPCR에 의해 정량되었다. 역치 주기 값 (Ct)이 내부 참조, Tert (ΔCT)에 대해 정규화되었다. 유전체 DNA 수준이 2-ΔΔCT 방법에 의해 계산되었다. Applied Biosystems으로부터 하기 Taqman 검정이 이용되었다:

[1483] Tgfb2 엑손3 (Mm00035180_cn)

[1484] Tgfb2 엑손6 (Mm00035822_cn)

[1485] Tgfb3 엑손3 (Mm00381025_cn)

[1486] Tgfb3 엑손6 (Mm00381036_cn)

[1487] 및 Tert (4458373).

[1488] 블레오마이신 유발 모형에서 생쥐 폐 섬유증의 조직학적 분석

[1489] 생쥐 폐 (5개의 폐엽)의 포르말린 고정된 샘플이 전체로 임베드되고, 동물마다 1개의 슬라이드로 처리되고, H&E 또는 메이슨 트리크롬으로 염색되었다. 대안으로, 섬유증은 항-콜라겐 III 항체 (Cat#ab7778, Abcam)를 이용한 면역조직화학에 의해 평가되었다. 폐섬유증의 정도는 하기 기준에 따라서 채점되었다:

[1490] (A) 간질성 섬유증 패턴 - 병소의 수: 0, 검출되지 않음; 1, ≤ 10개; 2, ≤ 15개; 3, > 15개/ 모든 절편, 그러나 구별됨; 4, 다병소성으로 유착 또는 국지적으로 광범위; 5, 확산됨

[1491] (B) 간질성 섬유증 -- 병소의 크기: 0, 검출되지 않음; 1, 가장 큰 병소 ≤ ~ 2 폐포 공간의 면적; 2, 가장 큰 병소 ≤ ~ 4 폐포 공간의 면적; 3, 유착 (> 4 특허 폐포 공간); 4, 국지적으로 광범위 (전체 폐엽의 60-90 %); 5, 확산됨 (전체 폐엽의 > 90%);

[1492] (C) 전체 점수: 병소의 수 x 병소의 크기

[1493] 결과

[1494] 항-TGFβ2 (6F12) 및 항-TGFβ3(2A10) 항체의 생체내 항-섬유화 효과를 사정하기 위해, 생쥐가 예방적으로 처리되고, 그리고 이들 유전자의 발현이 피크에 도달할 때인, 블레오마이신 투여 후 14일 후에 폐에서 TGFβ 유도된 유전자 발현에 대해 조사되었다. *Serpine1*, *Fnl* 및 *Colla1* 발현 모두 어느 한쪽 항체로 치료된 생쥐에서 유의미하게 감소하였다 (도 53a 및 53b). 항체 4A11은 시험관내에서 TGFβ2 및 TGFβ3 동종형 둘 모두의 활성을 강력하게 저해하였다 (상기 표 30). 생체내에서, 4A11 치료는 24일 후에 신규 콜라겐 축적을 6F12 및 2A10 둘 모두의 병용과 비슷하게 감소시켰다 (도 53c). 4A11의 용량 적정이 수행되었고, 그리고 주 3회 또는 주 1회 10 mg/kg의 용량에서 비슷한 효능이 관찰되지만 3 mg/kg/주에서는 그렇지 않았다 (도 53c). 24일 후에 폐의 병리학 적 조사는 대조군과 비교하여 높은 용량 4A11 치료군에서 유의미하게 약화된 질환 점수 및 콜라겐 축적을 보여

주었다 (도 53d 및 53e). 종합하면, 이들 데이터는 TGF β 2 및 TGF β 3에 대한 중화 항체를 이용한 치료가 생체 내에서 폐 섬유증을 감소시킬 수 있다는 것을 증명한다.

[1495] 실시예 17: TGF β 2 및 TGF β 3은 간 섬유증에 기여한다

[1496] 재료와 방법

[1497] CCl₄ 모형

[1498] 8-10 주령 수컷 C57BL/6J 생쥐 (Jackson West)에 6 주 동안 주 3회 0.5ml/kg 체중 사염화탄소 (Sigma-Aldrich, #319961, 옥수수유에서 1:6 v/v 희석됨) 또는 옥수수유 (Sigma-Aldrich)가 IP 주사되었다. 생쥐는 6 주 동안 10 mg/kg으로 주 3회 항-TGF β 2/3 (4A11)-mIgG2a-LALAPG 항체 또는 대조 (항-gp120-mIgG2a-DANA)를 제공받았다. 이들 동물은 최종 CCl₄ 주사 후 72 시간째에 희생되었고, 그리고 조직학적 분석 및 분자 분석을 위해 전체 간 및 혈청이 수집되었다.

[1499] 생쥐 조직으로부터 RNA 단리 및 정량적 RT-PCR

[1500] 전체 생쥐 폐 (블레오마이신 연구) 또는 생쥐 간엽 (CCl₄ 연구)이 단리되었다. 조직이 조직 균질화를 위해 gentleMACS 분해기 (Miltenyi Biotec)를 이용하여 처리되었다. RNA가 RNeasy 미니 키트 (Cat#74106; Qiagen)를 이용하여 조직 균질액으로부터 추출되었다. 유전자 발현 수준이 Taqman RNA-to-C_T 1-단계 키트 (Cat# 4392938; Applied Biosystems)를 이용한 RT-qPCR에 의해 정량되었다. 반응이 QuantStudio 6 Flex 실시간 PCR 시스템 (ThermoFisher)에서 실행되었다. 역치 주기 값 (Ct)이 하우스키핑 유전자, GAPDH (Δ CT)에 대해 정규화되었다. 상대적 유전자 발현 수준이 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 방법에 의해 계산되었다.

[1501] Applied Biosystems으로부터 하기 Taqman 유전자 발현 점정 키트가 이용되었다:

[1502] *Serpine* (Mm00435858_m1)

[1503] *Fnl* (Mm01256744_m1)

[1504] *Colla1* (Mm00801666_g1)

[1505] *Col3a1* (Mm01254476_m1)

[1506] *Tgfb1* (Mm01178820_m1)

[1507] *Tgfb2* (Mm00436955_m1)

[1508] *Tgfb3* (Mm00436960_m1)

[1509] *Gapdh* 생쥐 (Cat#4352661).

[1510] CCl₄ 모형에서 생쥐 간 섬유증의 조직학적 분석

[1511] 생쥐 간의 포르말린 고정된 샘플이 처리되었다. 각 동물에 대해, 하나의 절편은 H&E로 염색되었고, 그리고 하나의 절편은 트릭롬으로 염색되었다. 병변이 이전에 공개된 방법 (Zhao et al, 2008 Pathol Int 58, 580-588)에 기초하여, 구조적 파괴의 정도 및 섬유증의 정도에 대해 군 식별자에 맹검으로 채점된다.

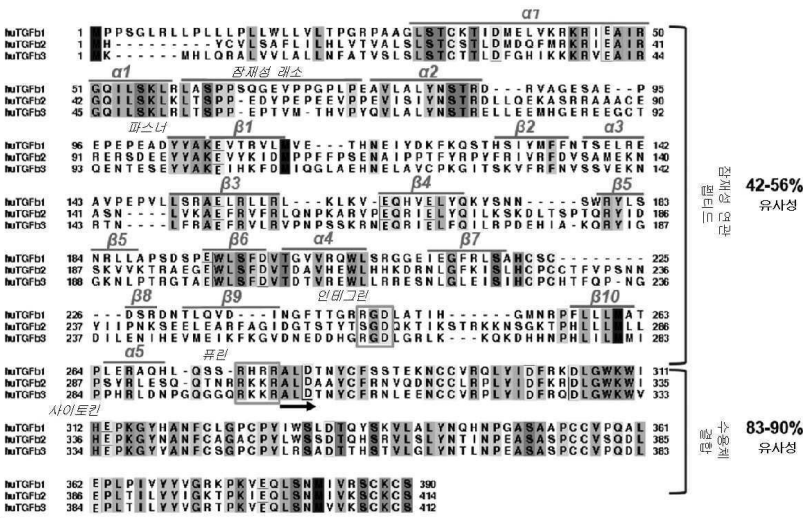
[1512] 결과

[1513] 상기 실시예 16의 관찰 결과를 폐섬유증을 뛰어넘어 확대하기 위해, 인간 NAFLD/NASH 환자 샘플에서 TGF β 동종형 유전자 발현이 경미한 내지 진행된 섬유증을 비교하는 공개된 데이터셋으로부터 사정되었다 (GSE49541, (Murphy et al., 2013 Gastroenterology 145, 1076-1087; Moylan et al., 2014 Hepatology 59, 471-482)). IPF 폐 조직과 유사하게, TGF β 1의 발현 수준은 질환 중증도 전체에 대하여 비슷하고, 반면 TGF β 2 및 TGF β 3 둘 모두 더 진행된 섬유증 질환을 겪는 환자로부터 획득된 간에서 유의미하게 증가되었다 (도 54a). 생쥐에서 사염화탄소 (CCl₄) 유발 간 손상 및 섬유증 모형에서, CCl₄ 공격의 6 주 후 Tgfb2 및 Tgfb3의 상향조절이 관찰되지만, Tgfb1 발현은 그렇지 않았다 (도 54b). 항-TGF β 2/3 항체 (4A11) 치료는 CCl₄ 공격된 생쥐에서 콜라겐 유전자 발현 및 조직학적 질환 점수를 유의미하게 약화시켰다 (도 54c 및 54d). 조직학적 조사는 대조와 비교할 때 4A11 치료군에서 섬유증의 근소한 감소를 보여주었다. 종합하면, 이들 데이터는 TGF β 2 및 TGF β 3 저해가 생체 내에서 간 섬유증을 감소시킬 수 있다는 것을 암시한다.

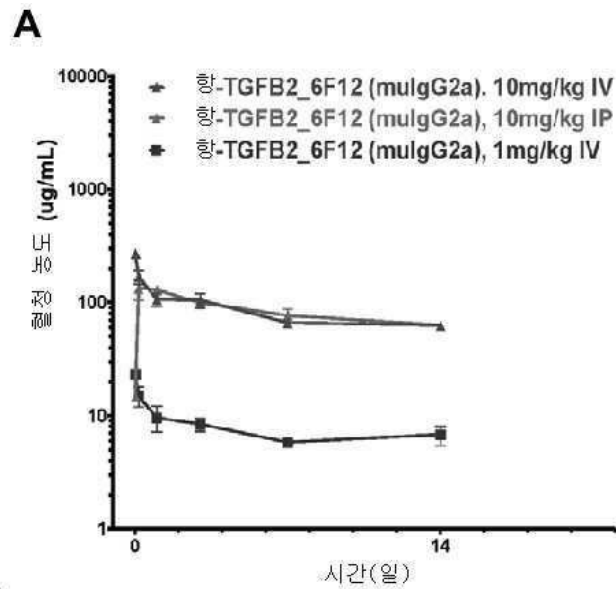
- [1514] 실시예 18: TGF β 2 및 TGF β 3 차단은 대장염 모형에서 범 항-TGF β 차단과 연관된 증강된 면역 반응을 증진하지 않는다
- [1515] 재료와 방법
- [1516] 8-10-주령 C57BL/6 생쥐 (Envigo)에 2 연속 일 동안 0.2ml 1X10⁹ cfu/ml 헬리코박터 헤파티쿠스 (*Helicobacter Hepaticus*) 현탁액이 경구 접종되었다. 생쥐는 대장염을 유도하기 위해 1mg/생쥐로 주 1회 항-IL10R 항체 (Cat# BE0050, BioXCell)로 처리되었다. 항-TGF β 항체의 효과를 검사하기 위해, 연구의 종료 때까지 10 mg/kg으로 주 3회 생쥐에 범 항-TGF β (1D11), 항-TGF β 2/3 (4A11) 또는 대조 항체가 제공되었다. 이들 동물은 24일 자에 안락사되었고, 그리고 생쥐 장이 단리되고, 계량되고, 표시된 바와 같이 처리되었다.
- [1517] 생쥐 장 고유판이 제조업체의 권고 (Cat #130-097-410, Miltenyi)에 따라서 맹장 및 근위 결장으로부터 단리되었다. 총 세포 수가 결정되었고, 그리고 세포가 CD3e (Cat# 553064, BD Biosciences), CD4 (Cat#553729, BD Biosciences), CD8 (Cat#553036, BD Biosciences), CD11b (Cat#553312, BD Biosciences), Ly6G (Cat#551460, BD Biosciences), Ly6C (Cat#1760-09, Southern Biotech)에 대한 항체로 염색되었다. 데이터가 Flowjo 소프트웨어에 의해 분석되었다.
- [1518] 도 56d는 각 군 (3-5마리/군)에서 나머지 생쥐로부터 획득된 고유판 내에 면역 세포 수를, 그들의 표면 마커를 이용한 유세포분석법에 의해 결정된 대로 제공한다: T 세포 (CD3+; CD4+ 또는 CD8+); 과립구 ("Gra," CD11b+; Ly6G+); 단핵구 ("mono," CD11b+; Ly6C+). Dunnett 검정을 동반한 일원 변량 분석에 의해 *P < 0.05, **P < 0.01, NS, P>0.05. 데이터는 평균 $\pm$ SEM을 나타낸다. 명료함을 위해, 실험군 사이에 명목상으로 유의미한 차이를 결여하는 그래프에서는 스탯 막대가 도시되지 않는다.
- [1519] 결과
- [1520] TGF β 신호전달은 면역 반응의 조절에서 중추적인 역할을 한다. TGF β 신호전달의 유전적 또는 약리학적 차단을 이용한 선행 연구는 심각한 불리한 독성을 야기하는, 복수의 장기에서 과도한 염증 및 백혈구 침윤을 보여주었다 (M. J. Anderton *et al.*, *Toxicol Pathol* **39**, 916-924 (2011); M. S. Mitra *et al.*, *Tox Sci*, **175**, 24-34 (2020); J. C. Marie, *et al.*, *Immunity* **25**, 441-454 (2006); M. O. Li, *et al.*, *Immunity* **25**, 455-471 (2006). 전신 면역 반응에 대한 TGF β 2 및 TGF β 3 차단의 기여를 사정하기 위해, 헬리코박터 헤파티쿠스 (*Helicobacter hepaticus*) 감염된 IL-10R 차단 대장염 모형이 이용되었다 (도 56a). 이러한 모형은 종종, 인간 염증성 장 질환 (IBD)의 2가지 주요 구성요소인 조절장애가 발생된 면역 반응 및 장관 미생물총의 관여를 사정하는 데 이용된다 (M. C. Kullberg *et al.*, *Infection and immunity* **66**, 5157-5166 (1998); M. C. Kullberg *et al.*, *Infection and immunity* **69**, 4232-4241 (2001); M. C. Kullberg *et al.*, *JEM* **203**, 2485-2494 (2006)). 선행 조사 결과와 일관하게, 항-IL10R 항체로 처리된 헬리코박터 헤파티쿠스 (*H. hepaticus*) 감염된 생쥐는 대장염이 발달하였다. 범-항-TGF β 항체 (1D11)를 이용한 치료는 증가된 결장 중량, 염증성 사이토킨 발현 및 면역 세포 침윤에 의해 증거된 바와 같이, 증가된 염증을 증진하였다 (도 56b-56d). TGF β 1-보전 항-TGF β 2/3 항체 (4A11)로 치료된 생쥐는 이들 파라미터에서 염증의 어떤 증가도 나타내지 않았다. 이들 결과는 선택적 TGF β 2/3 차단이 범-TGF β 차단 시에 관찰된 바와 같은 독성 염증 반응을 유도하지 않을 것이라는 것을 암시한다.
- [1521] *****
- [1522] 비록 전술된 발명이 이해의 명료함을 위해 예시와 실례로서 일부 상세하게 설명되긴 했지만, 이들 설명과 실례는 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본원에서 인용된 모든 특허와 과학 문헌의 개시는 명시적으로 온전히 참조로서 편입된다.

도면

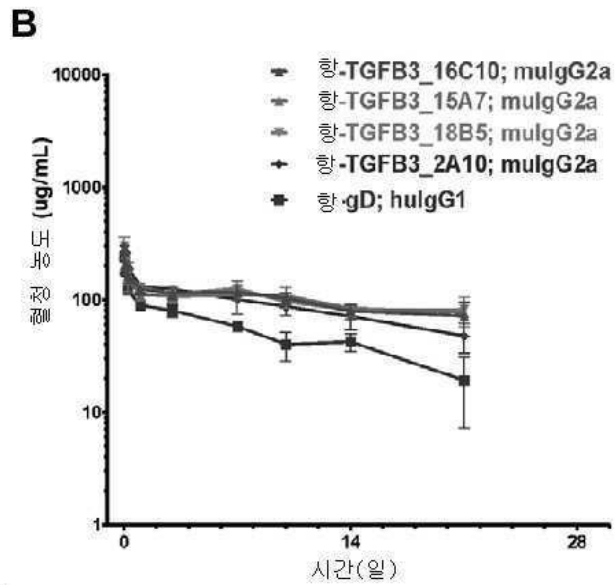
도면1



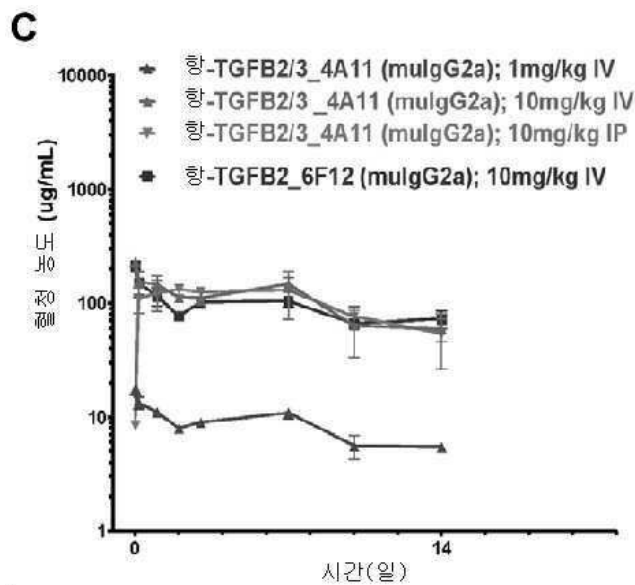
도면2a



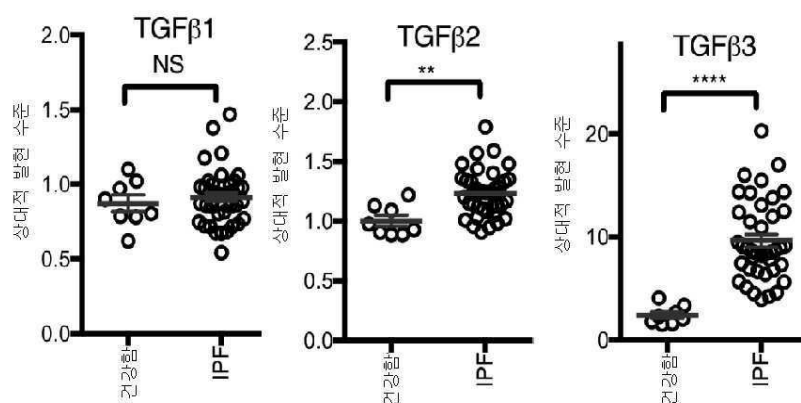
도면2b



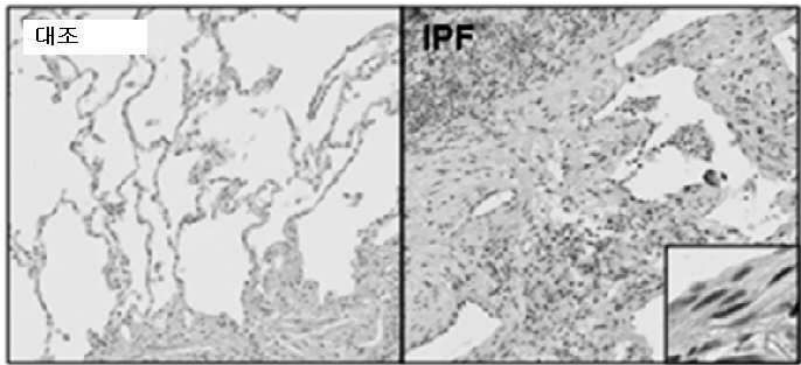
도면2c



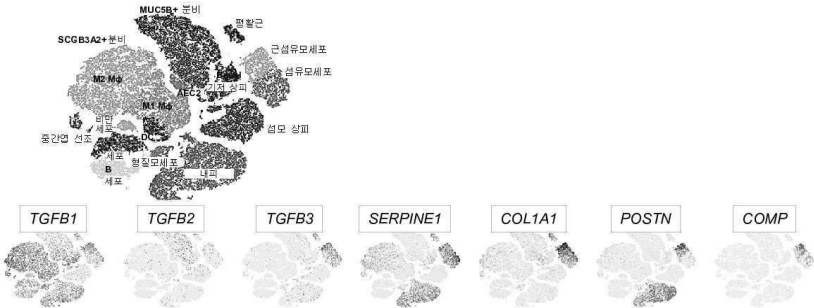
도면3a



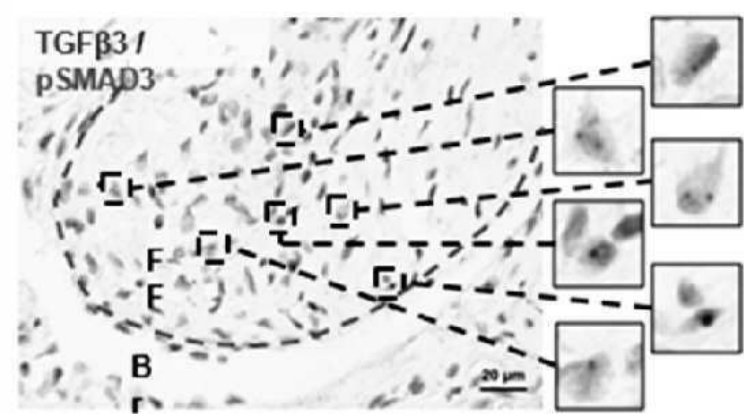
도면3b



도면4a



도면4b



도면6b

피부 TGF β 유전자 시그니처와의 상호상관

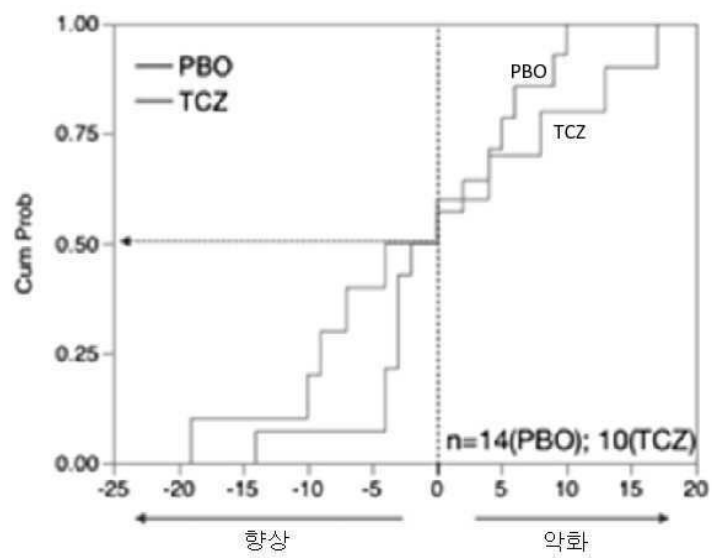
변수	스피어만 ρ	p 값
TGF β 1 발현	0.03	0.8
TGF β 2 발현	-0.1	0.4
TGF β 3 발현	0.92	$<10^{-4}$
POSTN 발현	0.76	$<10^{-4}$
COMP 발현	0.89	$<10^{-4}$
혈청 페리오스틴	0.55	$<10^{-4}$
혈청 COMP	0.39	0.002

도면6c

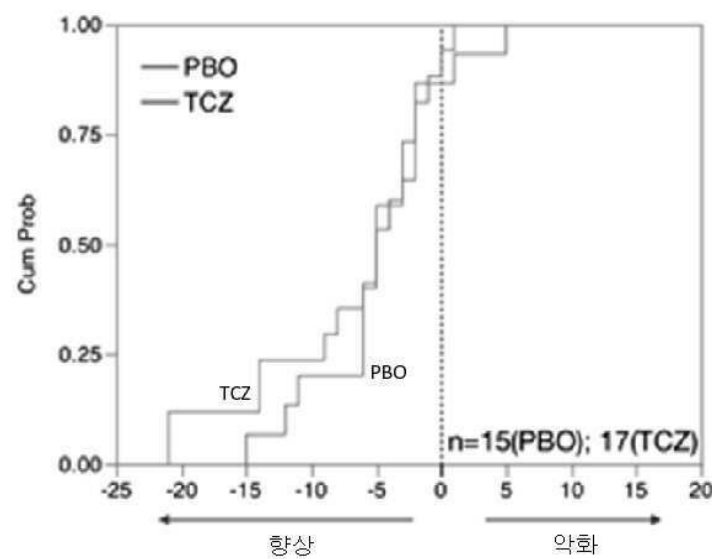
기준선 MRSS와의 상호상관

혈청 페리오스틴	0.76	$<10^{-4}$
혈청 COMP	0.70	$<10^{-4}$

도면7

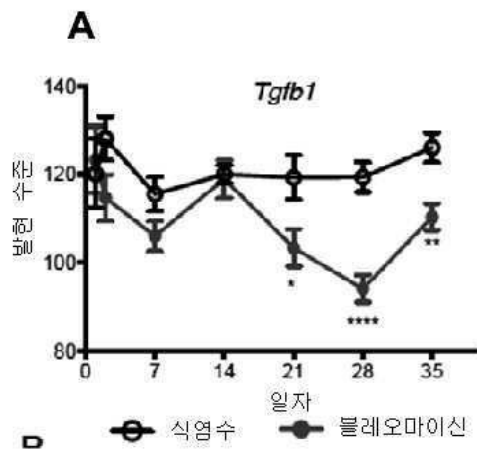


MRSS에서 변화(48주)

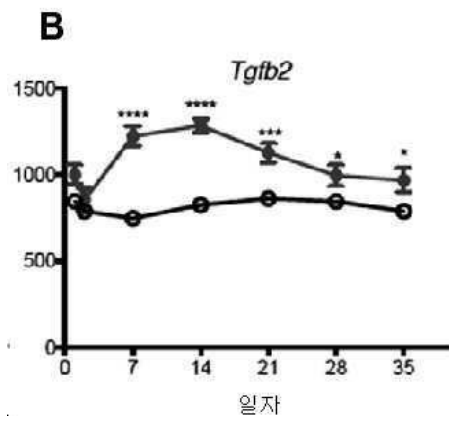


MRSS에서 변화(48주)

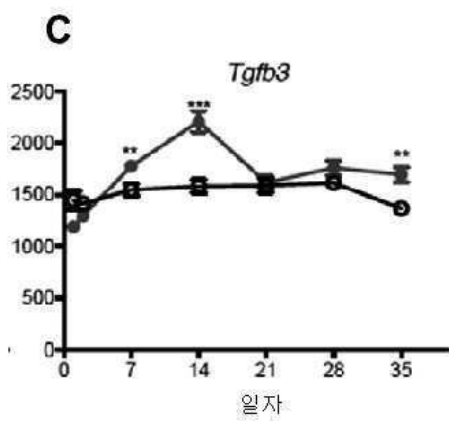
도면8a



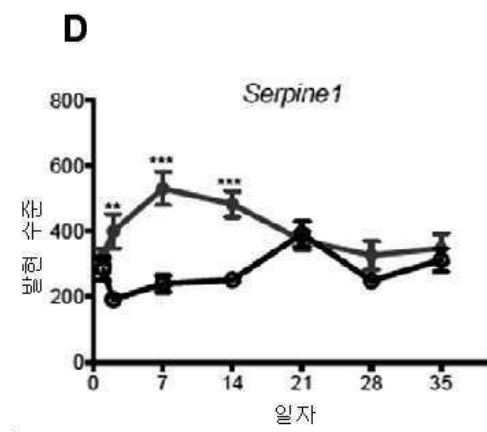
도면8b



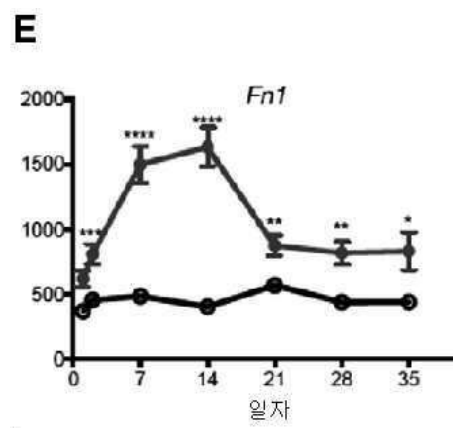
도면8c



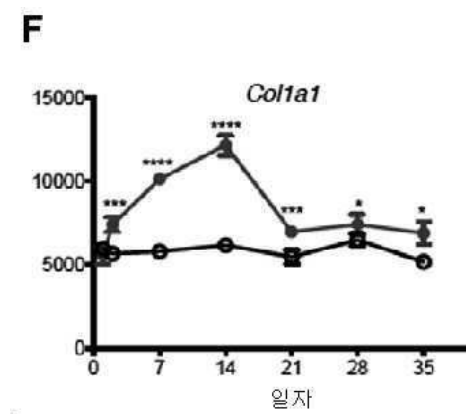
도면8d



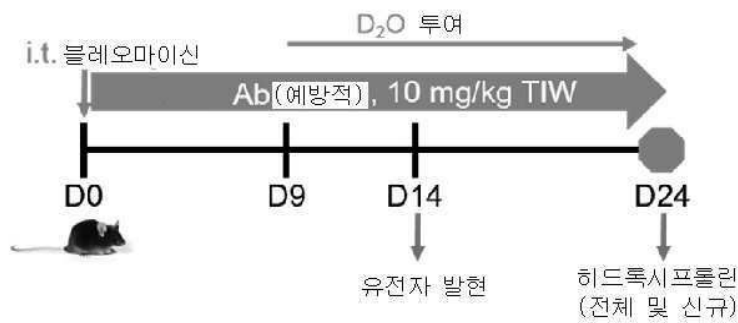
도면8e



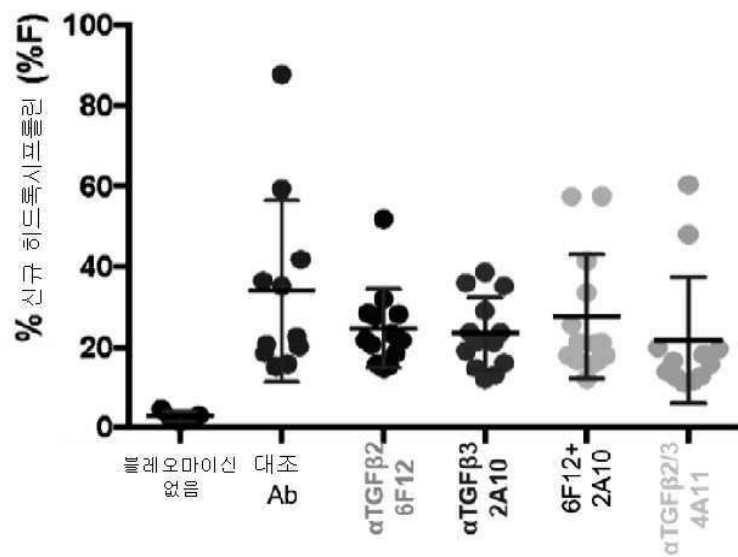
도면8f



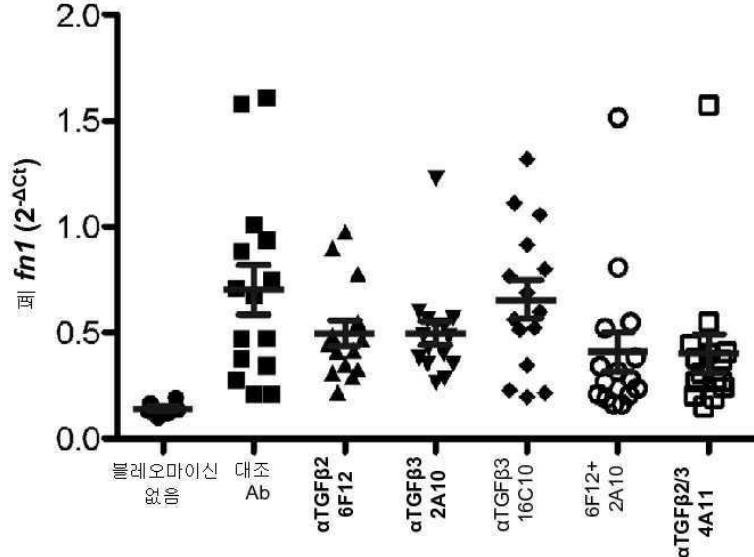
도면9a



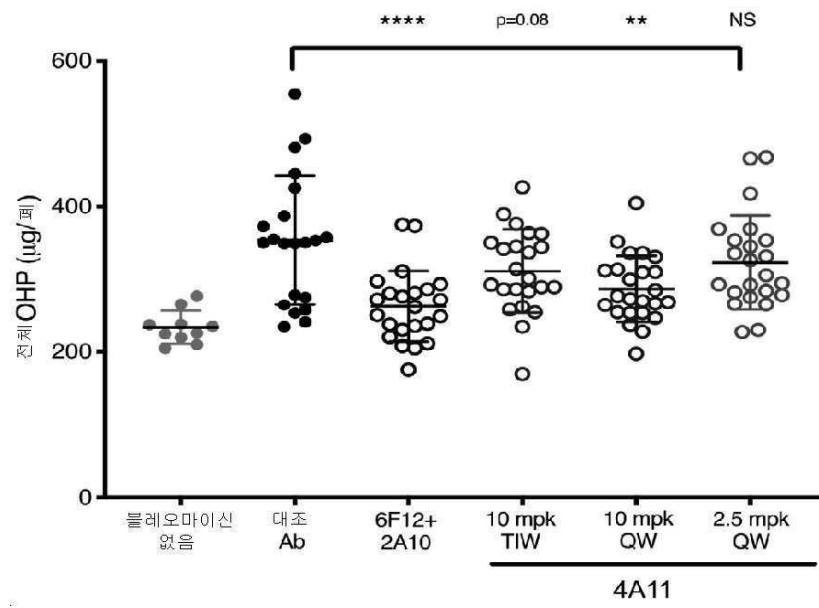
도면9b



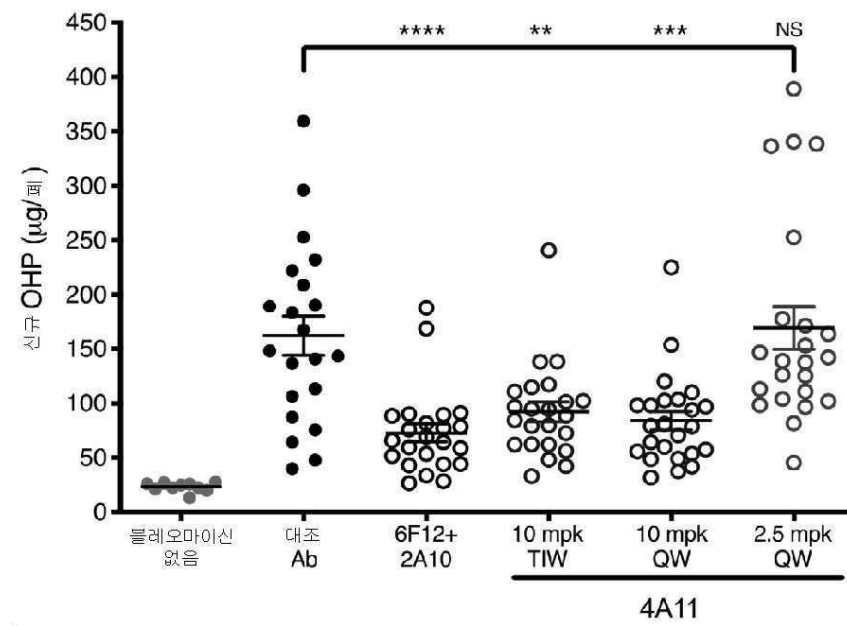
도면9c



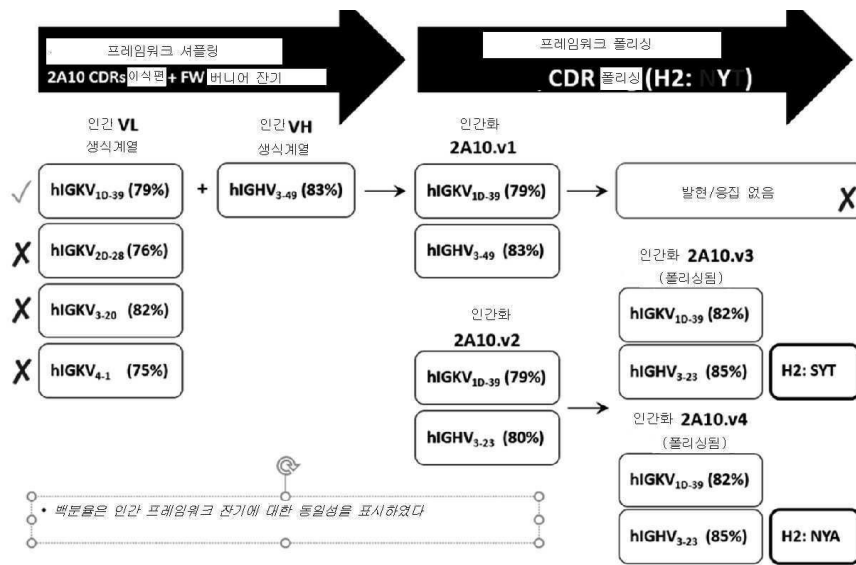
도면9d



도면9e



도면10



도면11

2A10 변이체	인간 프레임워크	프레임워크 돌연변이	BiAcCore (pM)			HEKBlue TGFβ 차단 IC50 (nM)			SEC 단량체 (%)
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	
Rat 2A10	-	-	-	62.8	1.2	>200	70	0.01	-
h2A10.v1	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₄₉	-	-	-	4.4	-	-	-	88.97
h2A10.v1.1	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₄₉	LC: L4M	-	-	-	-	-	-	-
h2A10.v1.2	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₄₉	LC: H38Q	-	-	2.8	-	-	-	97.7
h2A10.v1.3	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₄₉	LC: Q43A	-	-	3.3	-	-	-	92.0
h2A10.v1.4	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₄₉	LC: I58V	-	-	3.0	-	-	-	90.1
h2A10.v1.5	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₄₉	HC: L47W	-	-	463	-	-	-	96.6
h2A10.v1.6	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₄₉	HC: A49G	-	-	5.3	-	-	-	94.0
h2A10.v1.7	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₄₉	HC: V78A	-	-	3.9	-	-	-	96.5
h2A10.v1.N54S	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₄₉	-	-	-	-	-	-	-	-
h2A10.v1.N54Q	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₄₉	-	-	-	-	-	-	-	-
h2A10.v1.T56A	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₄₉	-	-	-	2.3	-	-	-	72.3
h2A10.v2	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	-	-	314	1.3	>200	>200	0.01	99.6
h2A10.v2.1	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	LC: L4M	-	238	3.1	>200	>200	0.01	99.4
h2A10.v2.2	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	LC: H38Q	-	124	1.2	>200	>200	0.01	99.5
h2A10.v2.3	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	LC: Q43A	-	242	1.5	>200	>200	0.01	99.5
h2A10.v2.4	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	LC: I58V	-	190	2.1	>200	>200	0.01	99.5
h2A10.v2.5	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	HC: L47W	-	2820	500	>200	>200	27.4	99.6
h2A10.v2.6	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	HC: A49S	-	749	1.5	>200	>200	0.01	99.8
h2A10.v2.7	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	HC: D73N	-	921	3.2	>200	>200	0.12	99.5
h2A10.v2.8	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	HC: S76N	-	365	1.2	>200	>200	0.01	99.6
h2A10.v2.9	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	HC: V78L	-	768	0.7	>200	>200	0.01	99.6
h2A10.v2.N54S	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	-	-	425	2.4	>200	>200	0.01	99.5
h2A10.v2.N54Q	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	-	-	378	2.5	>200	>200	0.01	99.6
h2A10.v2.T56A	K ₁₀₋₃₉ H ₃₋₂₃	-	-	247	1.0	>200	>200	0.01	99.6

h2A10.v2에 기초한 최종 인간화 폴리싱 버전

- h2A10.v3: L4, L47, D73 유지 + CDRH2:N54S (NYT -> SYT)
- h2A10.v4: L4, L47, D73 유지 + CDRH2:T56A (NYT -> NYA)

- 유해한 돌연변이 (h2A10.v1에 비하여 >2배 하락)
- L47W (HC FW2)
- 일부 변이체의 경우에 발현 없음
잠재적 용접 (6-28%)

- 유해한 돌연변이 (h2A10.v2에 비하여 >2배 하락)
- L4M (LC FW1)
 - L47W (HC FW2)
 - D73N (HC FW3)
- 용접이 관찰되지 않음

도면13

· 버니어 존
경쇄 가변 영역

		CDR11-클래스																				CDR11-버니어																						
Kabat 번호		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39				
Rat 2A10		D	I	V	L	T	Q	S	P	A	.	L	A	V	S	L	G	Q	R	A	T	I	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H	
h2A10.v2		D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H	
h2A10.v2.1		D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H	
h2A10.v2.2		D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H	
h2A10.v2.3		D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H	
h2A10.v2.4		D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H	
h2A10.v2.5		D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H	
h2A10.v2.6		D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H	
h2A10.v2.7		D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H	
h2A10.v2.8		D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H	
h2A10.v2.9		D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H	
		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

		CDR12-클래스																				CDR12-버니어																						
Kabat 번호		40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80		
Rat 2A10		K	P	G	Q	K	P	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	O	F	T	L	T	I	N	P	V	Q	A		
h2A10.v2		K	P	G	K	Q	K	P	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	O	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	
h2A10.v2.1		K	P	G	K	Q	K	P	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	O	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	
h2A10.v2.2		K	P	G	K	Q	K	P	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	O	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	
h2A10.v2.3		K	P	G	K	A	P	K	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	O	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	
h2A10.v2.4		K	P	G	K	Q	K	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	O	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P		
h2A10.v2.5		K	P	G	K	Q	K	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	O	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P		
h2A10.v2.6		K	P	G	K	Q	K	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	O	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P		
h2A10.v2.7		K	P	G	K	Q	K	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	O	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P		
h2A10.v2.8		K	P	G	K	Q	K	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	O	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P		
h2A10.v2.9		K	P	G	K	Q	K	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	O	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P		
		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

		CDR13-클래스																				CDR13-버니어																							
Kabat 번호		80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120			
Rat 2A10		D	D	L	A	T	Y	Y	C	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	L	E	I	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
h2A10.v2		E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
h2A10.v2.1		E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
h2A10.v2.2		E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
h2A10.v2.3		E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
h2A10.v2.4		E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
h2A10.v2.5		E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
h2A10.v2.6		E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
h2A10.v2.7		E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
h2A10.v2.8		E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
h2A10.v2.9		E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	

도면15

· 버니어 존
경쇄 가변 영역

		CDR L1-정수																																									
		CDR L1-Chothia																																									
		CDR L1-Kabat																																									
Kabat 번호		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39			
Rat 2A10		D	I	V	L	T	Q	S	P	A	L	A	V	S	L	G	R	A	T	I	S	G	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H		
h2A10.v2		D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	T	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H
h2A10.v2.N54S		D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	T	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H
h2A10.v2.N54Q		D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	T	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H
h2A10.v2.T56A		D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	T	T	C	R	A	S	Q	S	V	S	I	S	R	F	N	L	M	H	W	Y	Q	H
		*		*																																					*	*	*
		CDR L2-정수																																									
		CDR L2-Chothia																																									
		CDR L2-Kabat																																									
Kabat 번호		40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	
Rat 2A10		K	P	G	K	Q	P	K	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	A	R	F	I	F	G	S	G	S	G	T	D	F	L	T	I	N	P	V	Q	A
h2A10.v2		K	P	G	K	Q	P	K	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	S	R	F	I	F	G	S	G	S	G	T	D	F	L	T	I	S	S	L	Q	P
h2A10.v2.N54S		K	P	G	K	Q	P	K	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	S	R	F	I	F	G	S	G	S	G	T	D	F	L	T	I	S	S	L	Q	P
h2A10.v2.N54Q		K	P	G	K	Q	P	K	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	S	R	F	I	F	G	S	G	S	G	T	D	F	L	T	I	S	S	L	Q	P
h2A10.v2.T56A		K	P	G	K	Q	P	K	L	L	I	Y	R	A	S	N	L	A	S	G	I	P	S	R	F	I	F	G	S	G	S	G	T	D	F	L	T	I	S	S	L	Q	P
		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
		CDR L3-정수																																									
		CDR L3-Chothia																																									
		CDR L3-Kabat																																									
Kabat 번호		81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107															
Rat 2A10		D	D	L	A	T	Y	Y	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	L	E	I	K																
h2A10.v2		D	D	F	A	T	Y	Y	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K																
h2A10.v2.N54S		D	D	F	A	T	Y	Y	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K																
h2A10.v2.N54Q		D	D	F	A	T	Y	Y	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K																
h2A10.v2.T56A		D	D	F	A	T	Y	Y	Q	H	S	R	E	S	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K																

중쇄 가변 영역

		CDR H1-정수																			
		CDR H1-Chothia																			
		CDR H1-Kabat																			
Kabat 번호		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Rat 2A10		E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	K	G	S	L	K	L
h2A10.v2		E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	K	G	S	L	K	L
h2A10.v2.N54S		E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	K	G	S	L	K	L
h2A10.v2.N54Q		E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	K	G	S	L	K	L
h2A10.v2.T56A		E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	K	G	S	L	K	L

		CDR H2-정수																			
		CDR H2-Chothia																			
		CDR H2-Kabat																			
Kabat 번호		21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Rat 2A10		K	G	L	D	L	V	A	D	I	V	S	K	T	Y	N	T	T	Y	S	D
h2A10.v2		K	G	L	D	L	V	A	D	I	V	S	K	T	Y	N	T	T	Y	S	D
h2A10.v2.N54S		K	G	L	D	L	V	A	D	I	V	S	K	T	Y	N	T	T	Y	S	D
h2A10.v2.N54Q		K	G	L	D	L	V	A	D	I	V	S	K	T	Y	N	T	T	Y	S	D
h2A10.v2.T56A		K	G	L	D	L	V	A	D	I	V	S	K	T	Y	N	T	T	Y	S	D

		CDR H3-정수																			
		CDR H3-Chothia																			
		CDR H3-Kabat																			
Kabat 번호		41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Rat 2A10		M	D	N	L	K	T	E	D	A	L	Y	Y	C	T	V	A	P	G	G	S
h2A10.v2		M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	C	T	V	A	P	G	G	S
h2A10.v2.N54S		M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	C	T	V	A	P	G	G	S
h2A10.v2.N54Q		M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	C	T	V	A	P	G	G	S
h2A10.v2.T56A		M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	C	T	V	A	P	G	G	S

도면21

중쇄 가변 영역

		CDRH1-중쇄																																									
		CDRH1-중쇄																																									
Kabat 번호	h4A11.v7	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.1	h4A11.v7.1	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.2	h4A11.v7.2	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.3	h4A11.v7.3	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.4	h4A11.v7.4	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.5	h4A11.v7.5	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.6	h4A11.v7.6	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.7	h4A11.v7.7	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.8	h4A11.v7.8	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.9	h4A11.v7.9	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.10	h4A11.v7.10	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.11	h4A11.v7.11	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.12	h4A11.v7.12	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.13	h4A11.v7.13	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.14	h4A11.v7.14	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.15	h4A11.v7.15	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.16	h4A11.v7.16	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.17	h4A11.v7.17	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.18	h4A11.v7.18	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G
h4A11.v7.19	h4A11.v7.19	E	Q	Q	L	Q	E	S	G	P	G	L	V	K	P	S	E	T	L	S	L	T	C	T	V	T	G	F	S	L	S	S	Y	T	V	N	W	V	R	Q	P	A	G

		CDRH2-중쇄																																								
		CDRH2-중쇄																																								
Kabat 번호	h4A11.v7	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.1	h4A11.v7.1	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.2	h4A11.v7.2	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.3	h4A11.v7.3	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.4	h4A11.v7.4	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.5	h4A11.v7.5	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.6	h4A11.v7.6	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.7	h4A11.v7.7	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.8	h4A11.v7.8	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.9	h4A11.v7.9	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.10	h4A11.v7.10	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.11	h4A11.v7.11	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.12	h4A11.v7.12	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.13	h4A11.v7.13	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.14	h4A11.v7.14	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.15	h4A11.v7.15	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.16	h4A11.v7.16	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.17	h4A11.v7.17	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.18	h4A11.v7.18	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S
h4A11.v7.19	h4A11.v7.19	K	G	L	E	W	I	G	Y	I	S	Y	G	G	S	A	Y	A	S	W	A	N	G	R	F	T	I	S	K	D	S	S	K	N	Q	V	S	L	K	L	S	S

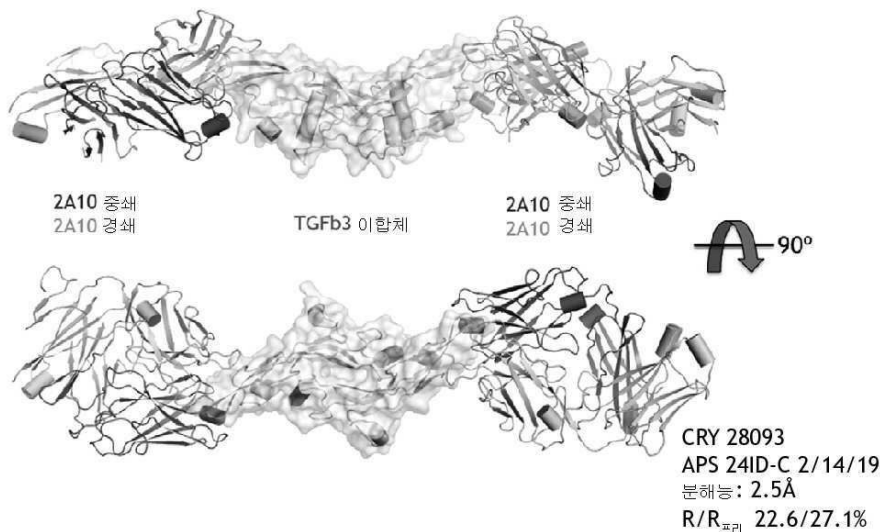
		CDRH3-중쇄																																							
		CDRH3-중쇄																																							
Kabat 번호	h4A11.v7	V	T	A	A	D	T	A	V	F	C	A	R	H	M	Q	V	G	G	A	P	T	G	S	M	A	A	F	D	P	W	G	P	G	T	L	V	T	V	S	S
h4A11.v7.1	h4A11.v7.1	V	T	A	A	D	T	A	V	F	C	A	R	H	M	Q	V	G	G	A	P	T	G	S	M	A	A	F	D	P	W	G	P	G	T	L	V	T	V	S	S
h4A11.v7.2	h4A11.v7.2	V	T	A	A	D	T	A	V	F	C	A	R	H	M	Q	V	G	G	A	P	T	G	S	M	A	A	F	D	P	W	G	P	G	T	L	V	T	V	S	S
h4A11.v7.3	h4A11.v7.3	V	T	A	A	D	T	A	V	F	C	A	R	H	M	Q	V	G	G	A	P	T	G	S	M	A	A	F	D	P	W	G	P	G	T	L	V	T	V	S	S
h4A11.v7.4	h4A11.v7.4	V	T	A	A	D	T	A	V	F	C	A	R	H	M	Q	V	G	G	A	P	T	G	S	M	A	A	F	D	P	W	G	P	G	T	L	V	T	V	S	S
h4A11.v7.5	h4A11.v7.5	V	T	A	A	D	T	A	V	F	C	A	R	H	M	Q	V	G	G	A	P	T	G	S	M	A	A	F	D	P	W	G	P	G	T	L	V	T	V	S	S
h4A11.v7.6	h4A11.v7.6	V	T	A	A	D	T	A	V	F	C	A	R	H	M	Q	V	G	G	A	P	T	G	S	M	A	A	F	D	P	W	G	P	G	T	L	V	T	V	S	S
h4A11.v7.7	h4A11.v7.7	V	T	A	A	D	T	A	V	F	C	A	R	H	M	Q	V	G	G	A	P	T	G	S	M	A	A	F	D	P	W	G	P	G	T	L	V	T	V	S	S
h4A11.v7.8	h4A11.v7.8	V	T	A	A	D	T	A	V	F	C	A	R	H	M	Q	V	G	G	A	P	T	G	S	M	A	A	F	D	P	W	G	P	G	T	L	V	T	V	S	S
h4A11.v7.9	h4A11.v7.9	V	T	A	A	D	T	A	V	F	C	A	R	H	M	Q	V	G	G	A	P	T	G	S	M	A	A	F	D	P	W	G	P	G	T	L	V	T	V	S	S
h4A11.v7.10	h4A11.v7.10	V	T	A</																																					

도면24

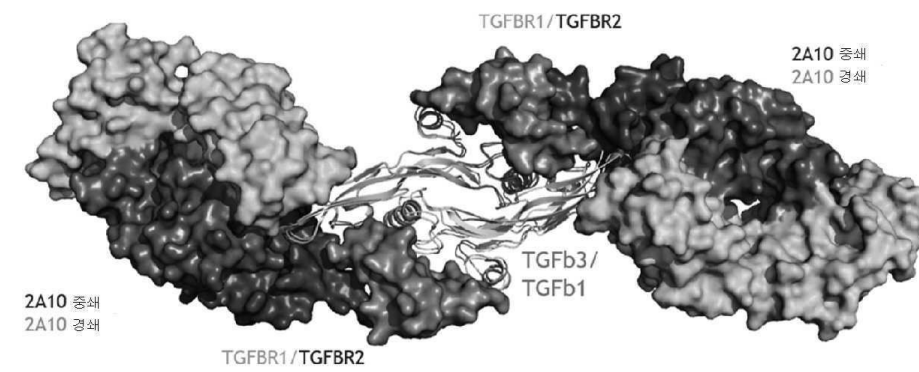
중쇄 가변 영역

<

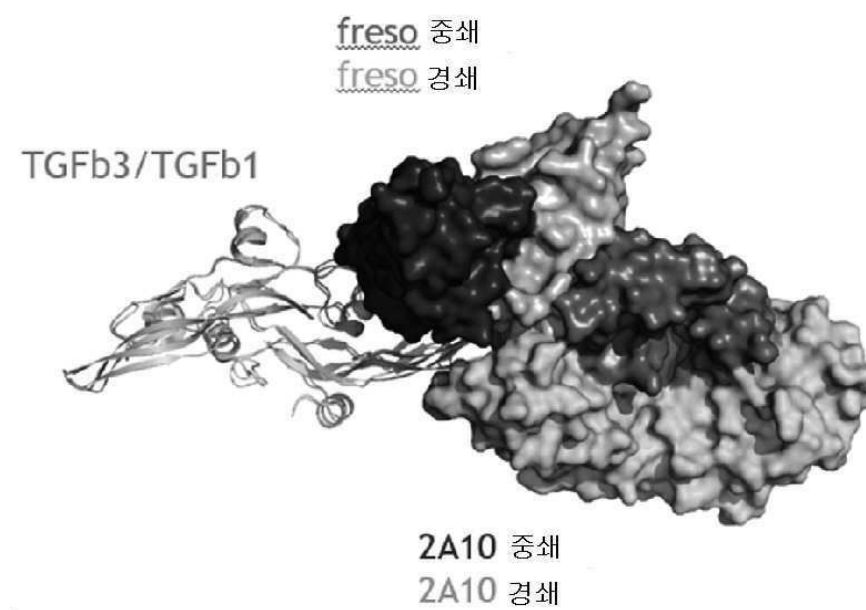
도면25



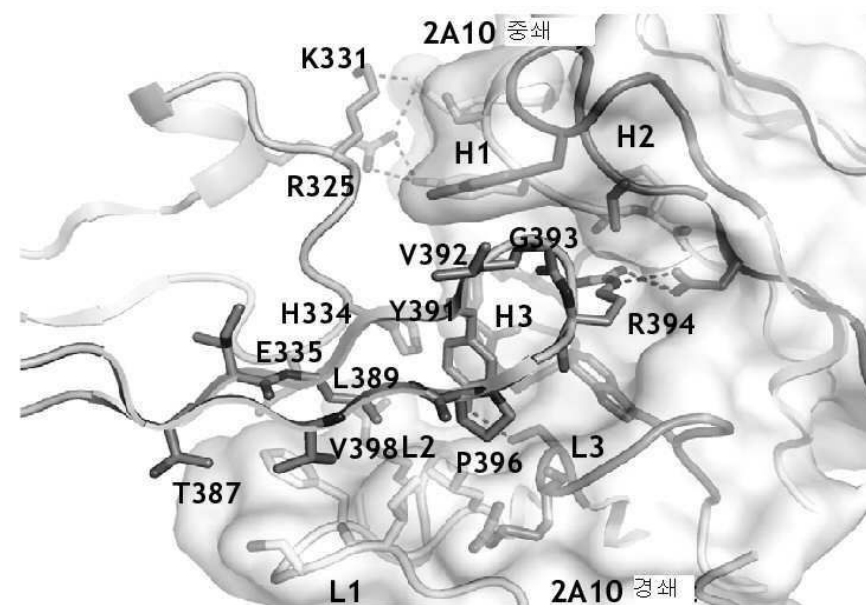
도면26



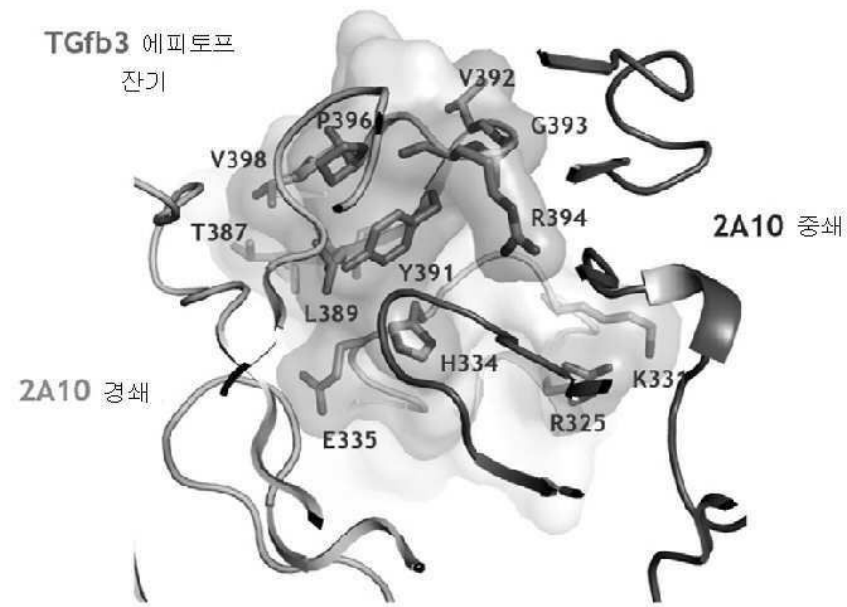
도면27



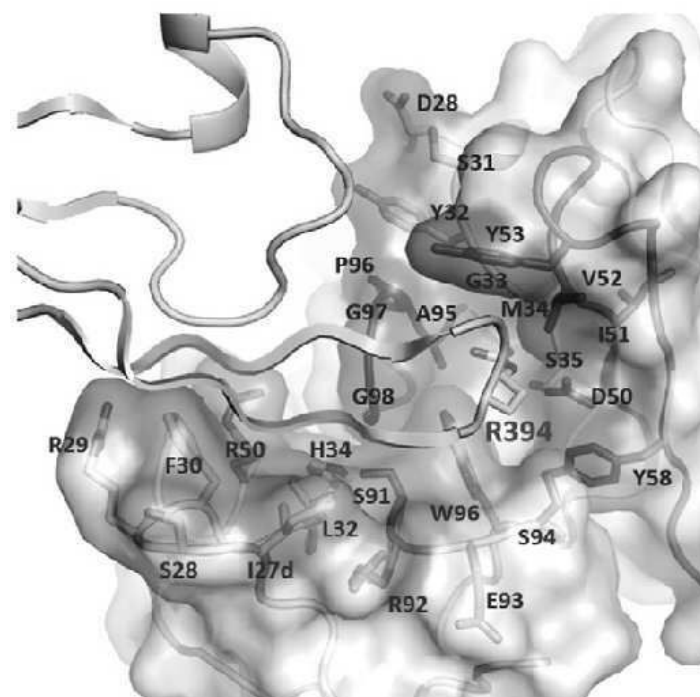
도면28



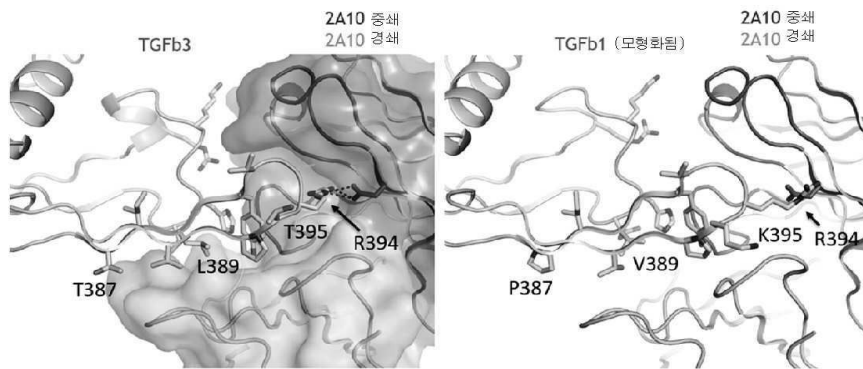
도면29



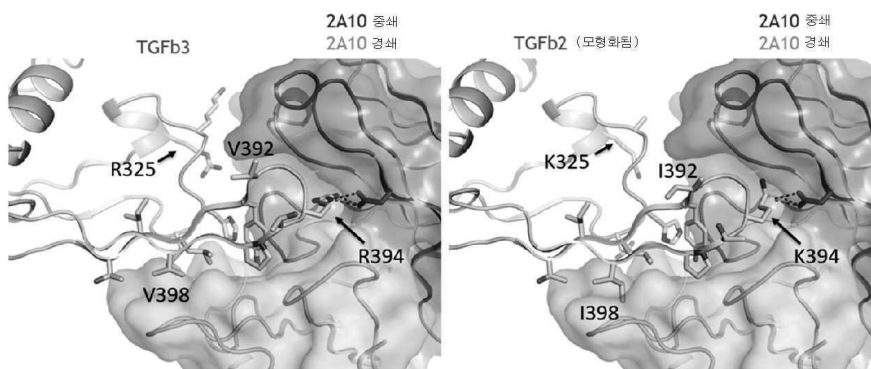
도면30



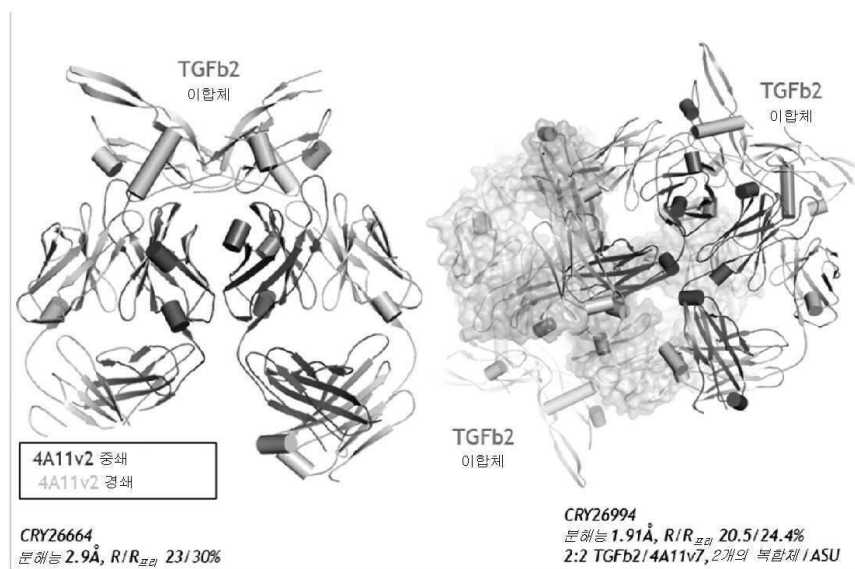
도면31



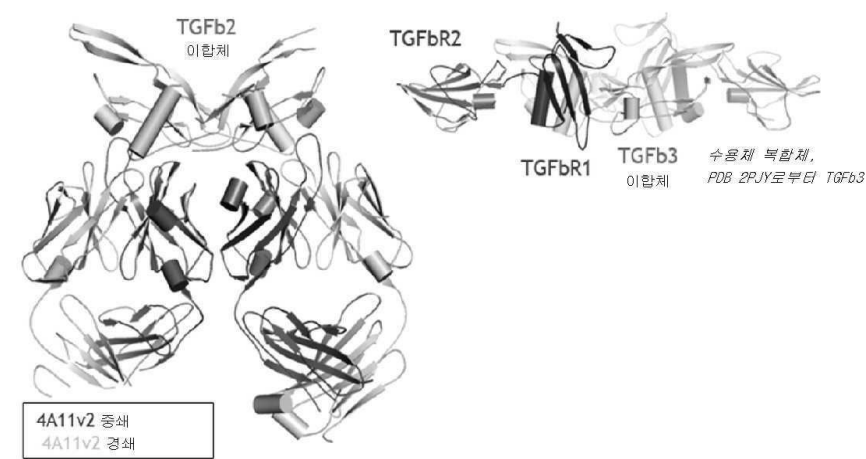
도면32



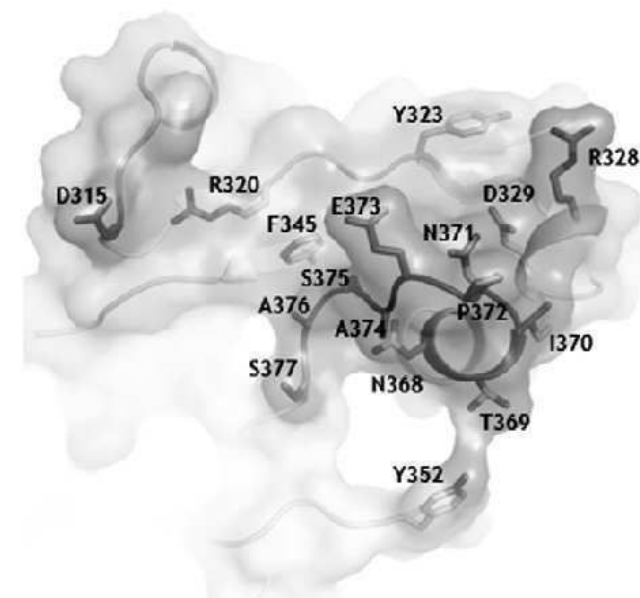
도면33



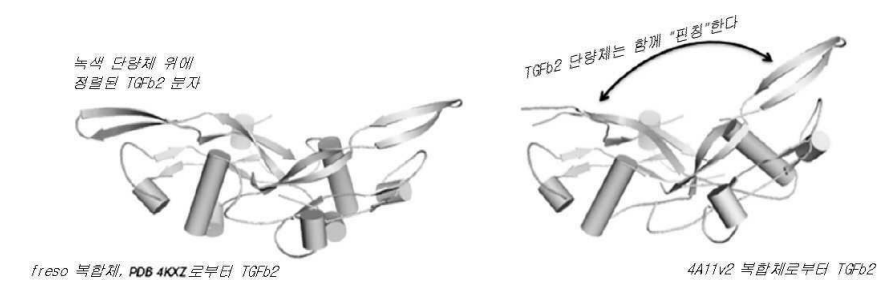
도면34



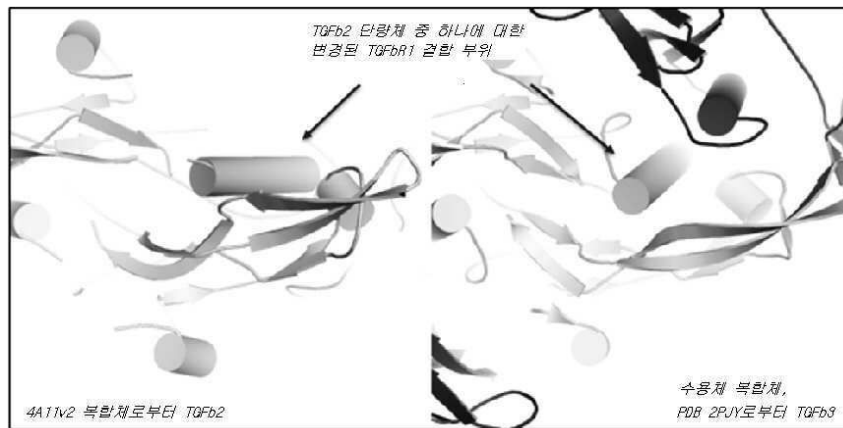
도면35



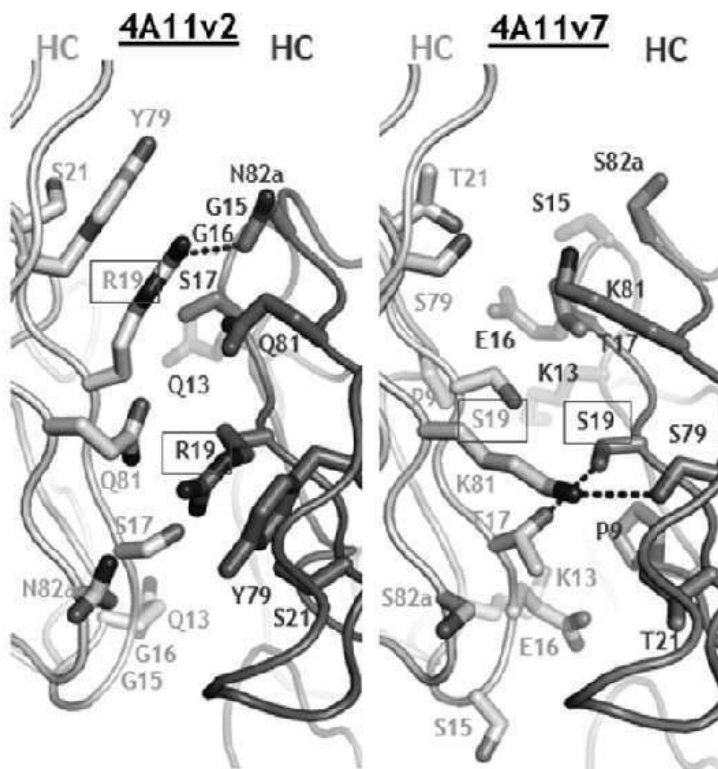
도면36



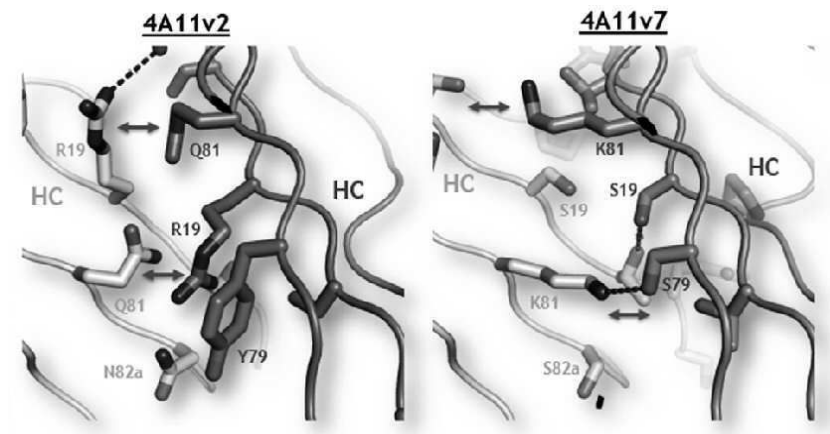
도면37



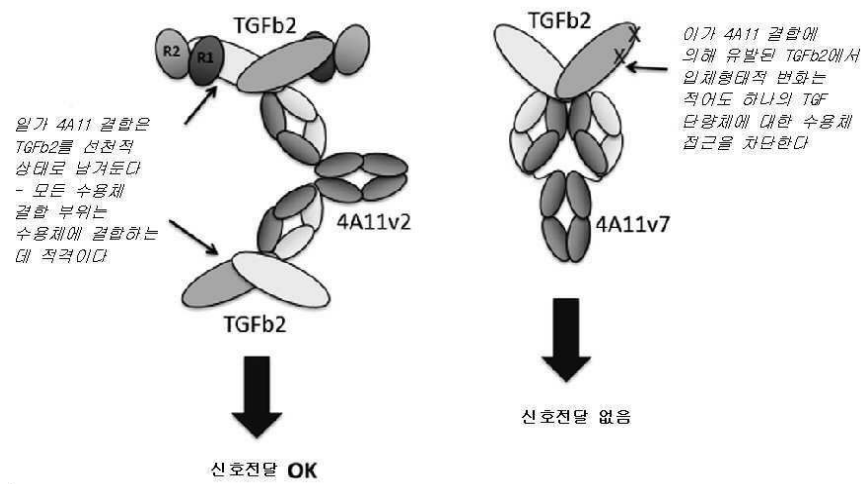
도면38



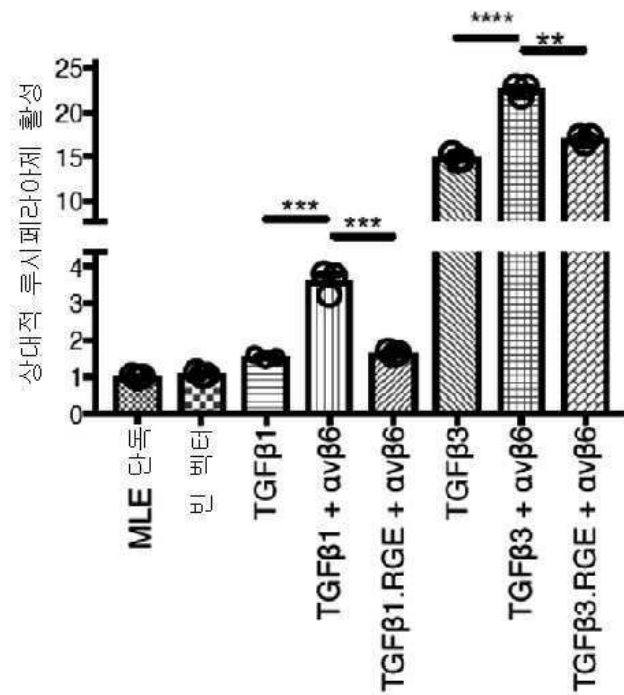
도면39



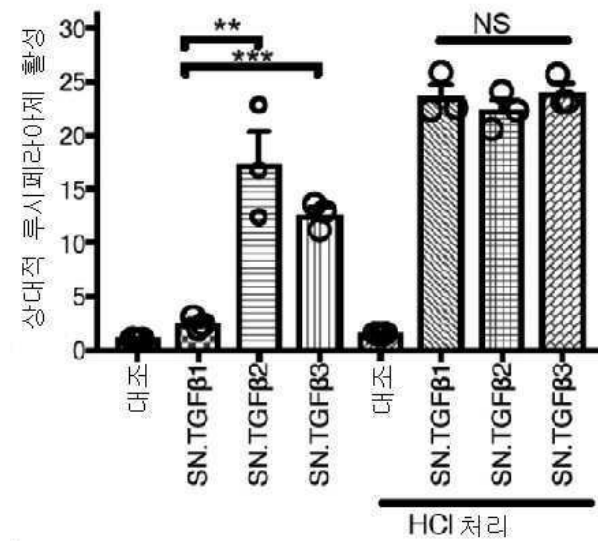
도면40



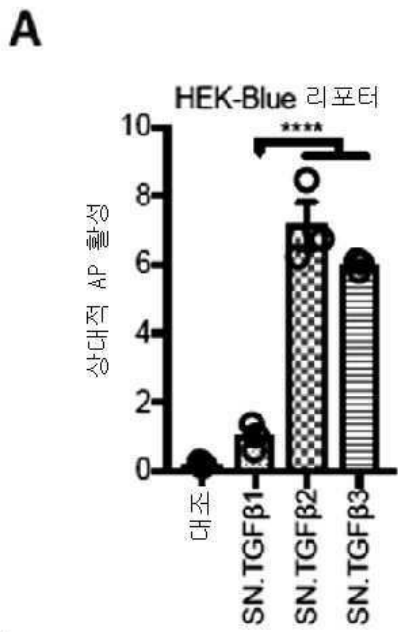
도면41



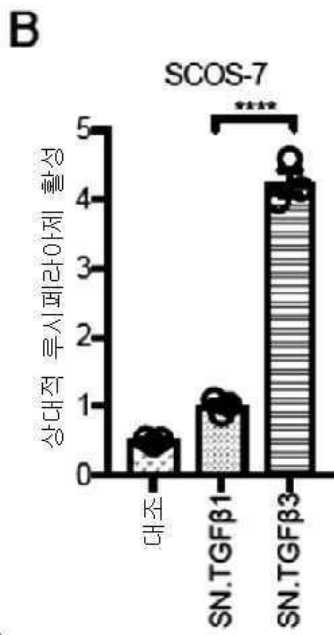
도면42



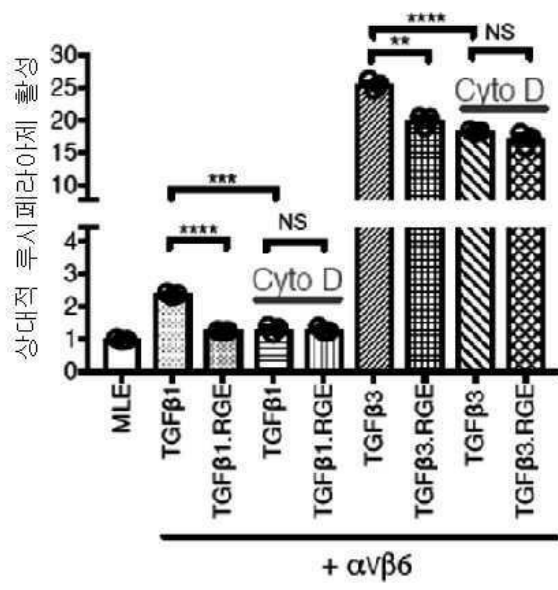
도면43a



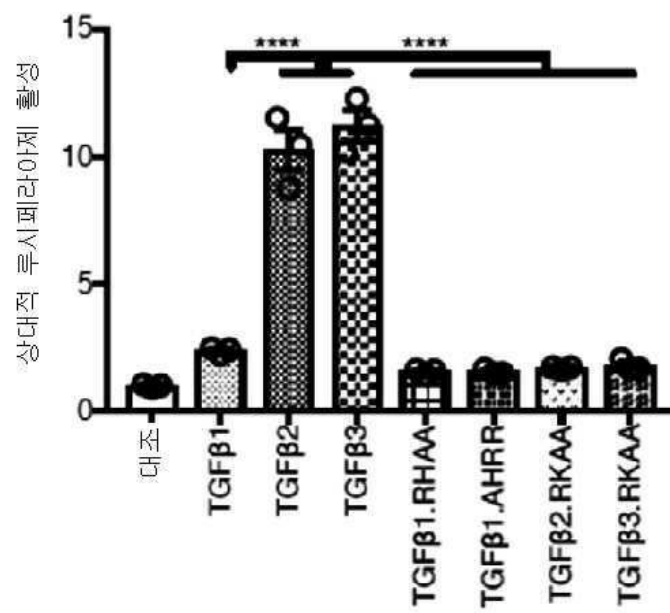
도면43b



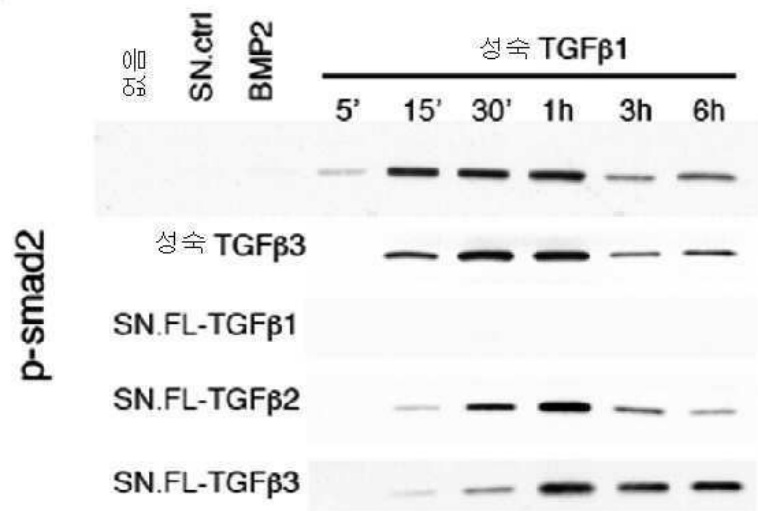
도면44



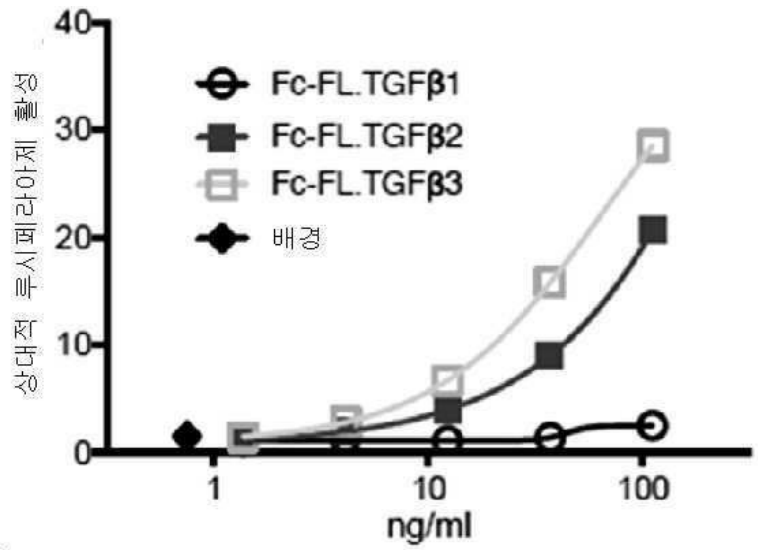
도면45



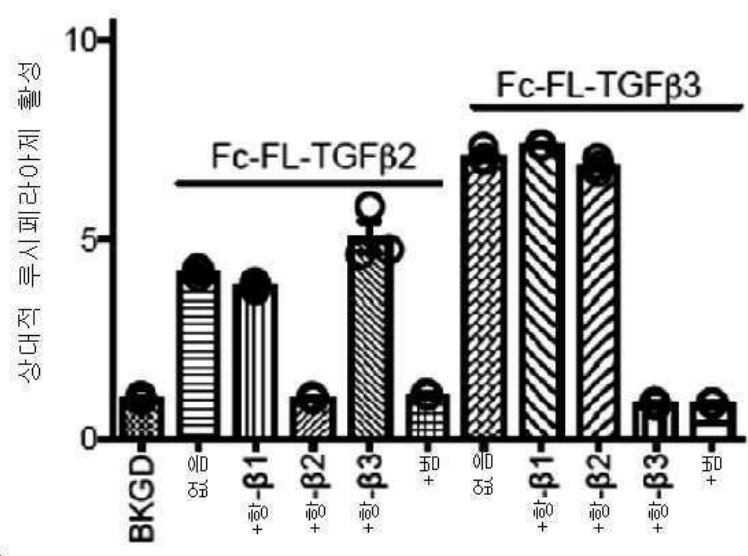
도면46



도면47



도면48

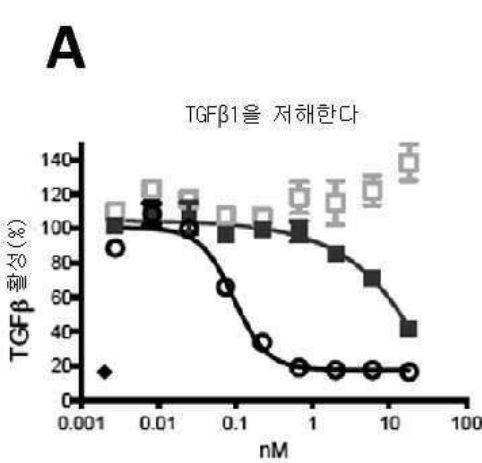


도면49

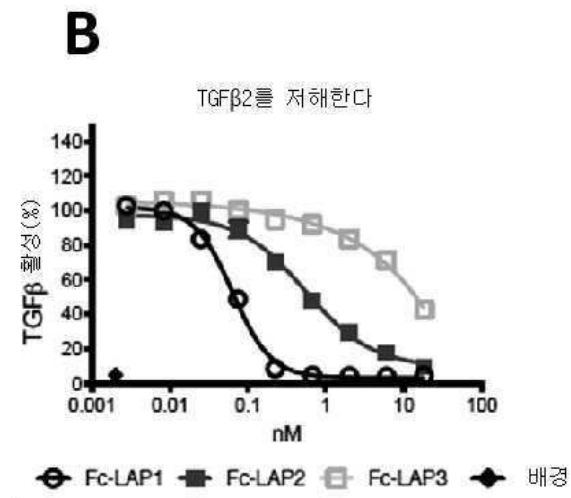
%	LAP1	LAP2	LAP3
LAP1	—	42	45
LAP2	—	—	56
LAP3	—	—	—

%	성숙 β1	성숙 β2	성숙 β3
성숙 β1	—	85	83
성숙 β2	—	—	90
성숙 β3	—	—	—

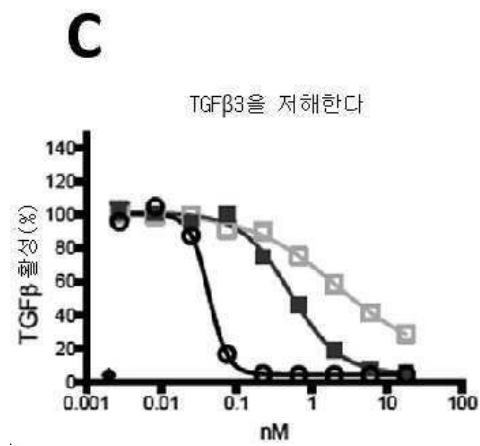
도면50a



도면50b



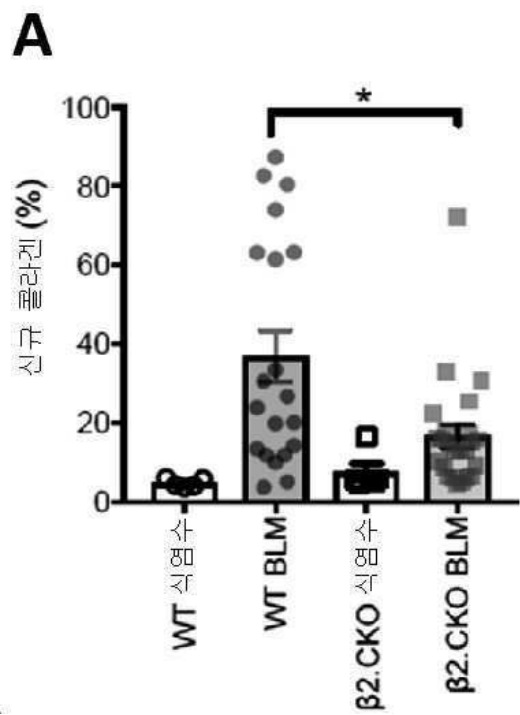
도면50c



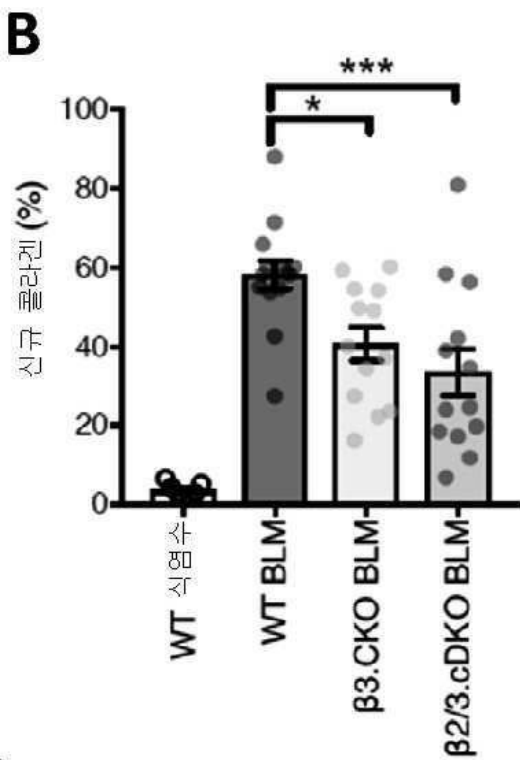
도면51

IC ₅₀ (nM)	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3
Fc-LAP1	96	64	43
Fc-LAP2	10,143	548	525
Fc-LAP3	저해 없음	12,446	2,924

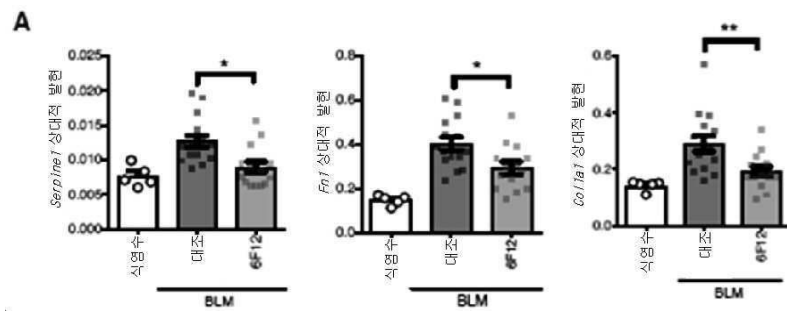
도면52a



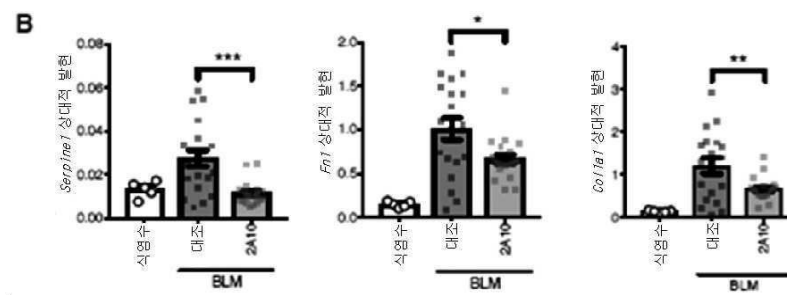
도면52b



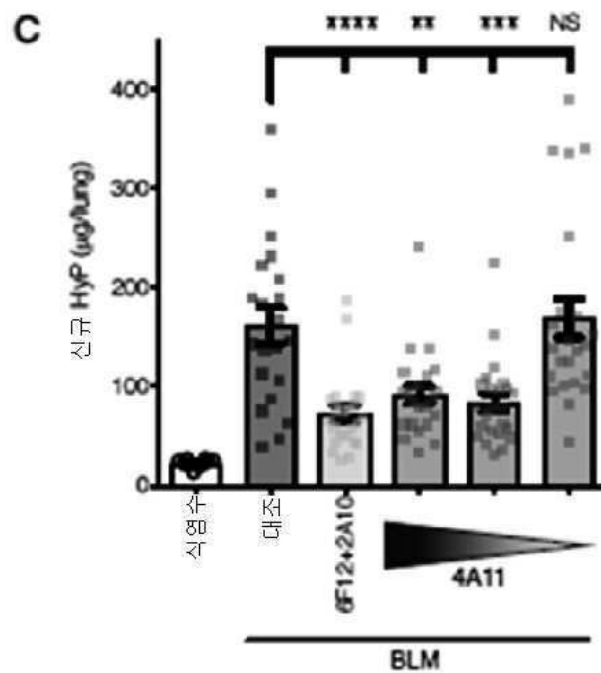
도면53a



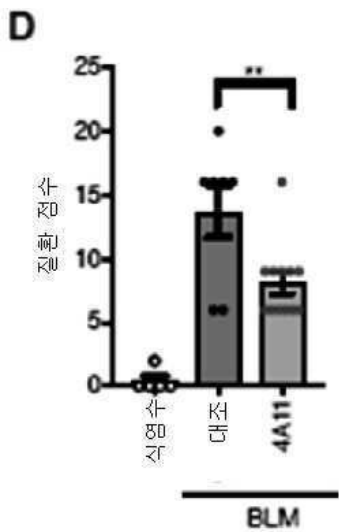
도면53b



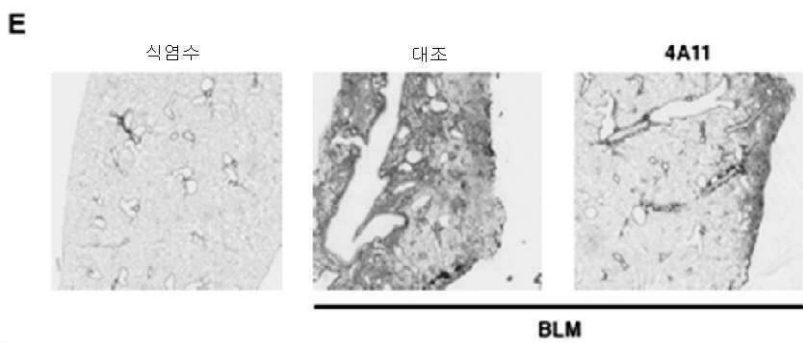
도면53c



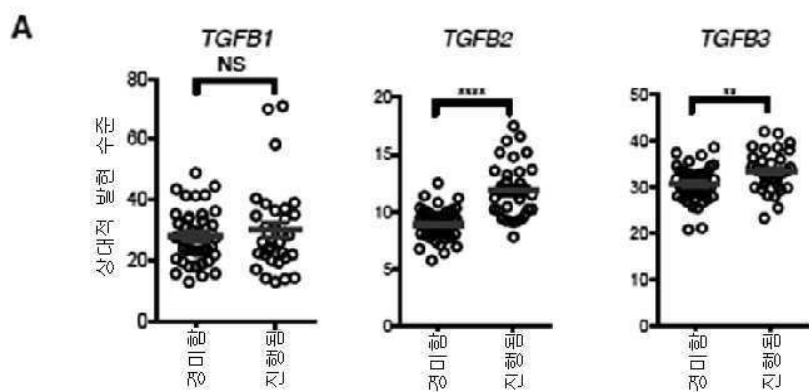
도면53d



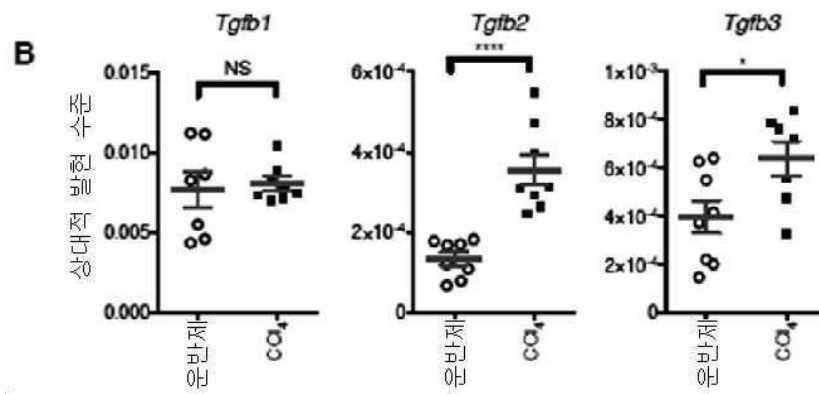
도면53e



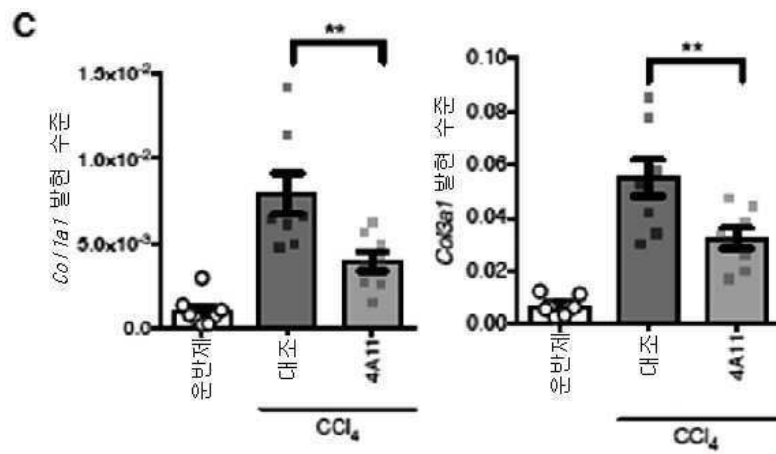
도면54a



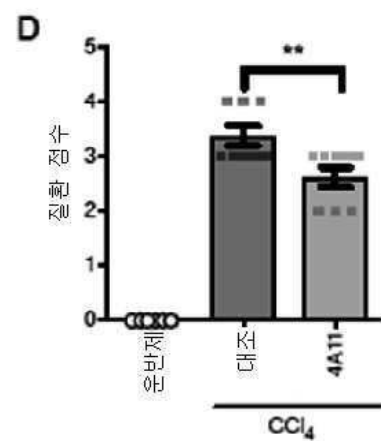
도면54b



도면54c



도면54d



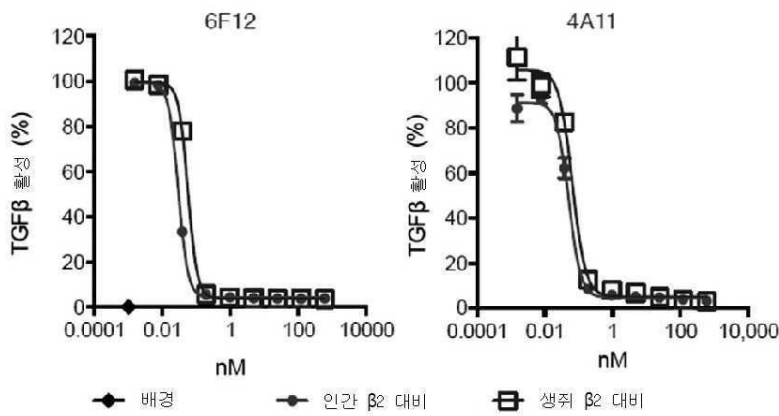
도면55a

A

K _D (nM)	인간 β2	생쥐 β2
6F12	<0.001	<0.001
4A11	0.008	<0.002

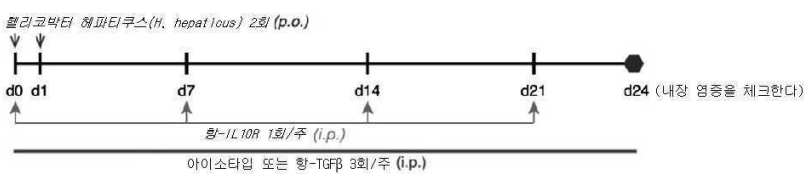
도면55b

B



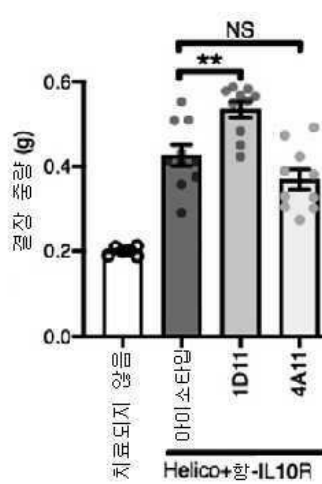
도면56a

A

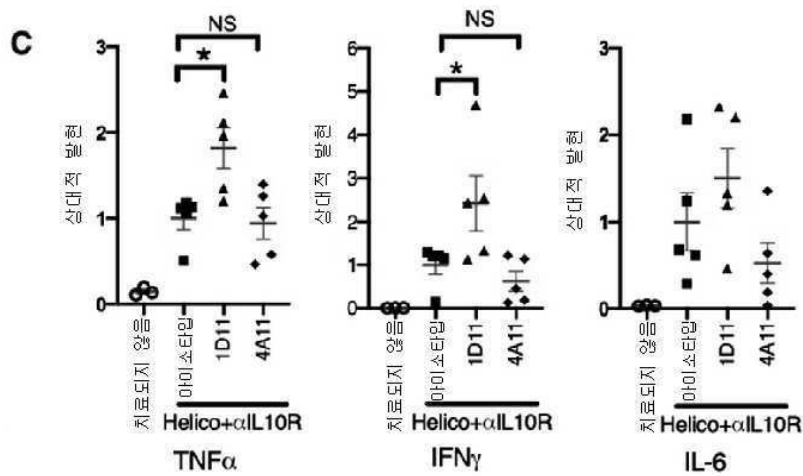


도면56b

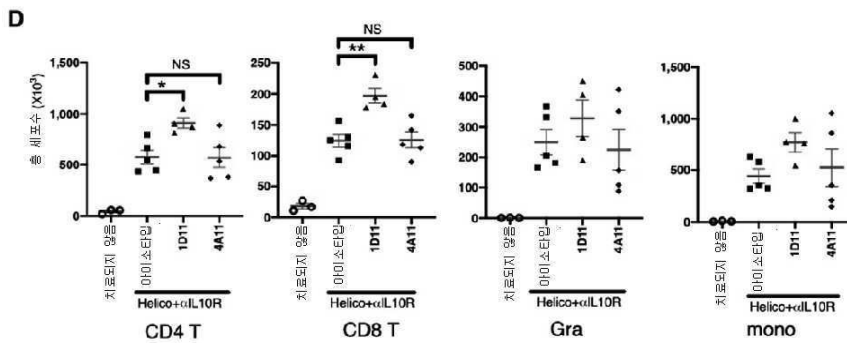
B



도면56c



도면56d



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> GENENTECH, INC.

<120> ISOFORM-SELECTIVE ANTI-TGF-BETA ANTIBODIES AND METHODS OF USE

<130> P35791-W0

<140><141><150> 63/044,478

<151> 2020-06-26

<150> 62/991,806

<151> 2020-03-19

<160> 188

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 390

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Pro Pro Ser Gly Leu Arg Leu Leu Pro Leu Leu Leu Pro Leu Leu

1 5 10 15

Trp Leu Leu Val Leu Thr Pro Gly Arg Pro Ala Ala Gly Leu Ser Thr

20 25 30

Cys Lys Thr Ile Asp Met Glu Leu Val Lys Arg Lys Arg Ile Glu Ala

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Glu Val Pro Pro Gly Pro Leu Pro Glu Ala Val Leu Ala Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Glu Pro Glu Ala Asp Tyr Tyr Ala Lys Glu Val Thr Arg Val Leu

100 105 110

Met Val Glu Thr His Asn Glu Ile Tyr Asp Lys Phe Lys Gln Ser Thr

115 120 125

His Ser Ile Tyr Met Phe Phe Asn Thr Ser Glu Leu Arg Glu Ala Val

130 135 140

Pro Glu Pro Val Leu Leu Ser Arg Ala Glu Leu Arg Leu Leu Arg Leu

145 150 155 160

Lys Leu Lys Val Glu Gln His Val Glu Leu Tyr Gln Lys Tyr Ser Asn

165 170 175

Asn Ser Trp Arg Tyr Leu Ser Asn Arg Leu Leu Ala Pro Ser Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Ser Arg Gly Gly Glu Ile Glu Gly Phe Arg Leu Ser Ala His Cys Ser

210 215 220

Cys Asp Ser Arg Asp Asn Thr Leu Gln Val Asp Ile Asn Gly Phe Thr

225 230 235 240

Thr Gly Arg Arg Gly Asp Leu Ala Thr Ile His Gly Met Asn Arg Pro
245 250 255
Phe Leu Leu Leu Met Ala Thr Pro Leu Glu Arg Ala Gln His Leu Gln
260 265 270
Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser
275 280 285
Thr Glu Lys Asn Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys
290 295 300
Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn
305 310 315 320
Phe Cys Leu Gly Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr
325 330 335
Ser Lys Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala
340 345 350
Ala Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr
355 360 365
Tyr Val Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val
370 375 380
Arg Ser Cys Lys Cys Ser
385 390
<210> 2
<211> 414
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2
Met His Tyr Cys Val Leu Ser Ala Phe Leu Ile Leu His Leu Val Thr
1 5 10 15
Val Ala Leu Ser Leu Ser Thr Cys Ser Thr Leu Asp Met Asp Gln Phe
20 25 30
Met Arg Lys Arg Ile Glu Ala Ile Arg Gly Gln Ile Leu Ser Lys Leu
35 40 45
Lys Leu Thr Ser Pro Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Pro Glu Glu Val Pro

50 55 60
 Pro Glu Val Ile Ser Ile Tyr Asn Ser Thr Arg Asp Leu Leu Gln Glu

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

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

 195 200 205
 Glu Trp Leu His His Lys Asp Arg Asn Leu Gly Phe Lys Ile Ser Leu
 210 215 220
 His Cys Pro Cys Cys Thr Phe Val Pro Ser Asn Asn Tyr Ile Ile Pro
 225 230 235 240
 Asn Lys Ser Glu Glu Leu Glu Ala Arg Phe Ala Gly Ile Asp Gly Thr
 245 250 255
 Ser Thr Tyr Thr Ser Gly Asp Gln Lys Thr Ile Lys Ser Thr Arg Lys

 260 265 270
 Lys Asn Ser Gly Lys Thr Pro His Leu Leu Leu Met Leu Leu Pro Ser
 275 280 285
 Tyr Arg Leu Glu Ser Gln Gln Thr Asn Arg Arg Lys Lys Arg Ala Leu
 290 295 300

Asp Ala Ala Tyr Cys Phe Arg Asn Val Gln Asp Asn Cys Cys Leu Arg
 305 310 315 320
 Pro Leu Tyr Ile Asp Phe Lys Arg Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His

 325 330 335
 Glu Pro Lys Gly Tyr Asn Ala Asn Phe Cys Ala Gly Ala Cys Pro Tyr
 340 345 350
 Leu Trp Ser Ser Asp Thr Gln His Ser Arg Val Leu Ser Leu Tyr Asn
 355 360 365
 Thr Ile Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Ser Gln Asp
 370 375 380
 Leu Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Ile Gly Lys Thr Pro Lys Ile

 385 390 395 400
 Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
 405 410

 <210> 3
 <211> 412
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Met Lys Met His Leu Gln Arg Ala Leu Val Val Leu Ala Leu Leu Asn
 1 5 10 15
 Phe Ala Thr Val Ser Leu Ser Leu Ser Thr Cys Thr Thr Leu Asp Phe
 20 25 30

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

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

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

 Ile His Cys Pro Cys His Thr Phe Gln Pro Asn Gly Asp Ile Leu Glu
 225 230 235 240
 Asn Ile His Glu Val Met Glu Ile Lys Phe Lys Gly Val Asp Asn Glu
 245 250 255
 Asp Asp His Gly Arg Gly Asp Leu Gly Arg Leu Lys Lys Gln Lys Asp
 260 265 270
 His His Asn Pro His Leu Ile Leu Met Met Ile Pro Pro His Arg Leu
 275 280 285

 Asp Asn Pro Gly Gln Gly Gly Gln Arg Lys Lys Arg Ala Leu Asp Thr
 290 295 300
 Asn Tyr Cys Phe Arg Asn Leu Glu Glu Asn Cys Cys Val Arg Pro Leu
 305 310 315 320
 Tyr Ile Asp Phe Arg Gln Asp Leu Gly Trp Lys Trp Val His Glu Pro
 325 330 335
 Lys Gly Tyr Tyr Ala Asn Phe Cys Ser Gly Pro Cys Pro Tyr Leu Arg

340 345 350

Ser Ala Asp Thr Thr His Ser Thr Val Leu Gly Leu Tyr Asn Thr Leu

355 360 365

Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Pro Gln Asp Leu Glu

370 375 380

Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Val Gly Arg Thr Pro Lys Val Glu Gln

385 390 395 400

Leu Ser Asn Met Val Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser

405 410

<210> 4

<211

> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 4

Ser Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 5

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 5

Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr

1 5

<210> 7

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Ser Arg Phe Asn Leu Met His

1 5 10 15

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 8

Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

Gln His Ser Arg Glu Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 10

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

Ser Tyr Thr Val Asn

1 5

<210> 11

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

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

1 5 10 15

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 12

His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp

1 5 10 15

Pro

<210> 13

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 13

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 14

Gly Ala Ser Thr Leu Thr Ser

1 5

<210> 15

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 15

Ala Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Ser Asp Lys Tyr Ala

1 5 10

<210> 16

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 16

Thr Tyr Asn Val His

1 5

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 17

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

1 5 10 15

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 18

Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 19

Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 20

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 20

Asp Ala Arg Ser Leu Gln Asp

1 5

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 22

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Gln Ala Asp Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg Glu

85 90 95

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 23

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 23

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Met

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Val Met Val Thr Val Ser Ser

115

<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 Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 25

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 26

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 27

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 27

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

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg His Met

85 90 95

Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro Trp

100 105 110

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 28

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Gln Ala Asp Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg Glu

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

145 150 155 160
 Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 165 170 175
 Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His
 180 185 190
 Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile
 195 200 205
 Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

<210> 29

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

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

Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Gln	Ser	Met
65				70				75				80			
Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asp	Asn	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr
85				90				95							
Tyr	Cys	Thr	Val	Ala	Pro	Gly	Gly	Ser	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
100				105				110							
Val	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr
115				120				125							
Pro	Leu	Ala	Pro	Val	Cys	Gly	Asp	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu
130				135				140							
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp
145				150				155				160			
Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
165				170				175							
Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ser
180				185				190							
Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser
195				200				205							
Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys
210				215				220							
Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro
225				230				235				240			
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser
245				250				255							
Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp
260				265				270							
Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr
275				280				285							
Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val
290				295				300							
Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Gln

305 310 315 320
 Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
 340 345 350
 Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
 355 360 365

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

 Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 30

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 30

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

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

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

Ser Glu Ser Gly Pro Gln Tyr Ser Leu Glu Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ala Val Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 31

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30
 Asn Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

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

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

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

 245 250 255
 Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp
 260 265 270

Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr
275 280 285
Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val
290 295 300
Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu
305 310 315 320
Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
340 345 350
Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
355 360 365
Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
370 375 380
Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys
405 410 415
Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
420 425 430
Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 32

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 32

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

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

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

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

 165 170 175
 Tyr Asn Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Ser Thr Gln Tyr Asn Ser
 180 185 190
 His Lys Glu Tyr Thr Cys Lys Val Thr Gln Gly Thr Thr Ser Val Val
 195 200 205
 Gln Ser Phe Asn Arg Gly Asp Cys
 210 215
 <210> 33
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 33

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

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg His Met

85 90 95

Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Cys Gly Asp Thr Pro Ser Ser Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Thr Trp Asn Ser Gly Thr Leu Thr Asn Gly Val Arg Thr Phe Pro

165 170 175

Ser Val Arg Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Ser

180 185 190

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

195 200 205

Thr Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Ala Pro Ser Thr Cys Ser Lys

210 215 220

Pro Thr Cys Pro Pro Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Asp Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Thr Trp Tyr Ile Asn Asn Glu Gln Val Arg Thr Ala Arg Pro Pro
 275 280 285
 Leu Arg Glu Gln Gln Phe Asn Ser Thr Ile Arg Val Val Ser Thr Leu
 290 295 300
 Pro Ile Ala His Gln Asp Trp Leu Arg Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys
 305 310 315 320

Val His Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Arg Gly Gln Pro Leu Glu Pro Lys Val Tyr Thr Met Gly Pro Pro
 340 345 350
 Arg Glu Glu Leu Ser Ser Arg Ser Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Asn
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val Glu Trp Glu Lys Asn Gly Lys
 370 375 380

Ala Glu Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Ala Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Tyr Phe Leu Tyr Asn Lys Leu Ser Val Pro Thr Ser Glu Trp Gln
 405 410 415
 Arg Gly Asp Val Phe Thr Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 34

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 35

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 36

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gln Pro

35 40 45

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

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

Glu Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 37

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

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

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

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

<210> 38

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 38

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 Val Ser Ile Ser

20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gln Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 39

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Gln Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ser
50 55 60

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

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

85 90 95
Glu Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 40

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 40

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

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

20 25 30
Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ser
50 55 60

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

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

85 90 95
Glu Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 41

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gln Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 42

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp

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

85 90 95
 Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 43

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 43

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

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 44

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 44

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

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

<210> 45

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 45

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

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

<210> 46

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 46

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

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

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

<210> 47

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 48

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 48

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 Asp Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 49

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 49

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 Asp Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 50
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 50
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45
Ala Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 51

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 51

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 Asp Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 52

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 52

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

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

```

115

<210> 53

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 53

```

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

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

```

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 54

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Ser
20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

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

50 55 60

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

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

Glu Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 55

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 55

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 Asp Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 56

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

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

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

<210> 57

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 58

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gln Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 59

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
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 Gly 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
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
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> 60

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

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

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

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

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 61

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Gln Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

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

195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 62

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

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

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

<210> 63

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 63

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

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

85 90 95
 Glu Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

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

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

<210> 64

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 64

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

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 65

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 65

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

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

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

35 40 45
 Gly Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
 65 70 75 80
 Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 66

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

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

20	25	30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val		
35	40	45
Ala Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp		
50	55	60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile		
65	70	75
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe 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
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
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 Gly 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> 67

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 67

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

 Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 68

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 68

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 Asp Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 69

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 70

<211> 449

<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 Asp Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 71

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 71

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 Asp Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 72

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 72

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 Asp Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 73

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

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

Ala Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80
Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 74

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 75

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 76

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 76

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 77

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

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

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

85 90 95

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

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 78

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

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

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Ser

20 25 30
Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

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

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

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

195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215
<210> 79
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 79
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
 20 25 30

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

 Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 80

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly

85 90 95

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 81

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 82

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 83

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 83

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

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

<210> 84

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

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

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

<210> 85

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 85

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

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

<210> 86

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 86

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

1 5 10 15

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp

100 105 110

Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 87

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 87

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro
 100 105 110
 Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 88

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

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

20 25 30
 Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45

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

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser
 65 70 75 80
 Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Met

85 90 95
 Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro Trp
 100 105 110
 Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 89

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 89

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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

20 25 30

Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly

85 90 95

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 90

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 90

Glu Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

20 25 30

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

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly
 85 90 95
 Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 91

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

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

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly
 85 90 95
 Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 92

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

Glu Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Thr Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60

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

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly
85 90 95

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

<210> 93

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
 100 105 110
 Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 94

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 94

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

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

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 95

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 95

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe

100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 96

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 96

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

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

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
 100 105 110
 Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 97

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

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

65					70					75					80
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala
				85					90					95	
Arg	His	Met	Gln	Val	Gly	Gly	Ala	Pro	Thr	Gly	Ser	Met	Ala	Ala	Phe
				100					105					110	
Asp	Pro	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
				115					120					125	
<210> 98															
<211> 125															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide															
<400> 98															
Glu	Gln	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5				10				15			
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Thr	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Ser	Tyr
				20					25					30	
Thr	Val	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Ala	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
				35					40					45	
Gly	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Asn
				50					55					60	
<400> 98															
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
65					70					75					80
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala
				85					90					95	
Arg	His	Met	Gln	Val	Gly	Gly	Ala	Pro	Thr	Gly	Ser	Met	Ala	Ala	Phe
				100					105					110	
Asp	Pro	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
				115					120					125	

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 99

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe

100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 100

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 100

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

[illegible]

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 101

 $\langle 211 \rangle$ 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

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

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly

85 90 95
Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 102

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 102

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 103

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

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

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

<210> 104

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

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

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

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 105

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 105

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

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

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

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

Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 106

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

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

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

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

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Thr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly
85 90 95

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

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195	200	205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	
<210> 107		
<211> 455		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
polypeptide		
<400> 107		
Glu Gln Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr		
	20	25 30
Thr Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile		
	35	40 45
Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn		
50	55	60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu		
65	70	75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala		
	85	90 95
Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe		
	100	105 110
Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
	115	120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
130	135	140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		

165										170					175						
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser						
180										185					190						
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys						
195										200					205						
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu						
210										215					220						
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro						
225										230					235					240	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys						
245										250					255						
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val						
260										265					270						
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp						
275										280					285						
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr						
290										295					300						
Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp						
305										310					315					320	
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu						
325										330					335						
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg						
340										345					350						
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys						
355										360					365						
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp						
370										375					380						
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys						
385										390					395					400	
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser						
405										410					415						

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455
<210> 108
<211> 219
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 108
Asp Ala Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

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

130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 109
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 109
 Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

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

 85 90 95
 Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
 100 105 110
 Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

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

 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

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

<210> 110

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 110

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

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

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

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 111

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 111

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

20 25 30

Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 112

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

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

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Thr
20 25 30

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

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

50	55	60	
Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys			
65	70	75	80
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg			
	85	90	95
His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp			
	100	105	110
Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys			
	115	120	125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly			
	130	135	140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro			
145	150	155	160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr			
	165	170	175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val			
	180	185	190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn			
	195	200	205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro			
210	215	220	
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu			
225	230	235	240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
	245	250	255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
	260	265	270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
	275	280	285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly			
290	295	300	

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 305 310 315 320
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 325 330 335
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 355 360 365
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 370 375 380
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 113

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 113

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

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

35 40 45
 Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu

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

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

 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450
<210
> 114
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 114
Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
1 5 10 15
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Thr

20	25	30
Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly		
35	40	45
Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn Gly		
50	55	60
Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser		
65	70	75
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Met		
85	90	95
Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro Trp		
100	105	110
Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
210	215	220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu		
225	230	235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
260	265	270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 115

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

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

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

 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 116

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 116

Glu Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly

85 90 95

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

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

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 117

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 117

Glu Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly

85 90 95

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

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

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 118
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 118
 Glu Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
 20 25 30
 Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Thr Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
 65 70 75 80

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

 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 119
<211> 455
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 119

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

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

 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285

 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 120

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 120

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

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30
Thr Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95
Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe

100 105 110
Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130

135

140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145

150

155

160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165

170

175

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

180

185

190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195

200

205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210

215

220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225

230

235

240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245

250

255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260

265

270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275

280

285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290

295

300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305

310

315

320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325

330

335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340

345

350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355

360

365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 121

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 121

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

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

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355

360

365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370

375

380

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

385

390

395

400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405

410

415

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

420

425

430

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

435

440

445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

455

<210> 122

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 122

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

1

5

10

15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe

100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 123

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 123

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu		
65	70	75
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala		
	85	90
Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe		95
	100	105
Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		110
	115	120
		125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
	130	135
		140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155
160		
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
	165	170
		175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
	180	185
		190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
	195	200
		205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
	210	215
		220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
240		
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
	245	250
		255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
	260	265
		270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
	275	280
		285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
	290	295
		300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 124

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe

100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300
Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 125

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

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

1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr			
	20	25	30
Thr Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn			
	50	55	60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu			
65	70	75	80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
	85	90	95
Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe			
	100	105	110
Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr			
	115	120	125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser			
	130	135	140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
	165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
	180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			
	195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu			
	210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
	245	250	255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 126

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 126

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 127

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210	215	220	
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
	245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
	260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
	275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
	290	295	300
Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
	325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
	340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys			
	355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
385	390	395	400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
	405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser			
	420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
	435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	450	455	

<210> 128

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 128

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

 <210> 129
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 129
 Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Thr Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

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

	165		170		175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser					
	180		185		190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys					
	195		200		205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu					
	210		215		220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro					
225		230		235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys					
	245		250		255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val					
	260		265		270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp					
	275		280		285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr					
	290		295		300
Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp					
305		310		315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu					
	325		330		335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg					
	340		345		350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys					
	355		360		365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp					
	370		375		380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys					
385		390		395	400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser					
	405		410		415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 130
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 130

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Thr Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60
Gly Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu
65 70 75 80
Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His
85 90 95
Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

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

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

 405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

 420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

 435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 131

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 132

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 132

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 133

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 133

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

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

50 55 60
Ser Glu Ser Gly Pro Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 134

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 134

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

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

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 135

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 136

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45
Tyr Asp Ala Arg Ser Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 137

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

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

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

<210> 138

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 138

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 139

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 139

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

<210> 140

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

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

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 141

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 141

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 142

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 142

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 143

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 143

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Glu Ser Gly Pro Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 144

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 144

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

20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Glu Ser Gly Pro Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 145

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 145

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 146

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 146

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 147

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 147

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 148

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 148

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 149

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149

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

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

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130

135

140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 150

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 150

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe

85 90 95

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

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

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

210

<210> 151

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 151

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

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

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

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

 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 152
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 152
 Glu Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Asn Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60
 Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu
 65 70 75 80
 Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

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

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

 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 153

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

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

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

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

 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 154

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 154

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

	20		25		30
Asn Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Met					
	35		40		45
Ala Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys					
	50		55		60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu					
65		70		75	80
Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala					
	85		90		95
Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly					
	100		105		110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe					
	115		120		125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu					
	130		135		140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp					
145		150		155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu					
	165		170		175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser					
	180		185		190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro					
	195		200		205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys					
	210		215		220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro					
225		230		235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser					
	245		250		255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp					
	260		265		270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 155

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 155

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

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn			
	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile			
	35	40	45
Tyr Asp Ala Arg Ser Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60
Ser Glu Ser Gly Pro Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe			
	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
	100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
	115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
	130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
145	150	155	160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
	165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
	180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
	195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210			
<210> 156			
<211> 449			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			

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

polypeptide

<400> 156

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly 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> 157

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 157

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 158

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 158

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 159

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Gln Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 160

<211>

> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gln Ile Phe Pro Ala Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Met Phe

50 55 60

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

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 161

 $\langle 211 \rangle$ 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

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

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

<210> 162

<211> 836

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Ile Val

1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser

20 25 30

Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala Leu Gln Gln

35 40 45

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr

50 55 60

Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys

65 70 75 80

Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu

85 90 95

Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr

100 105 110

Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly

115 120 125

Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr

165 170 175

Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu

180 185 190

Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys

195 200 205

Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile	Glu	Ala	Glu	Asp	Asp	Leu	Ser	Ser	Phe	Arg	Ala	Ala	Ala	Ile	Thr					
				245							250							255		
Ser	Asp	Ile	Leu	Glu	Ala	Leu	Gly	Arg	Asp	Gly	His	Phe	Thr	Leu	Phe					
				260							265							270		
Ala	Pro	Thr	Asn	Glu	Ala	Phe	Glu	Lys	Leu	Pro	Arg	Gly	Val	Leu	Glu					
				275							280							285		
Arg	Ile	Met	Gly	Asp	Lys	Val	Ala	Ser	Glu	Ala	Leu	Met	Lys	Tyr	His					
				290							295							300		
Ile	Leu	Asn	Thr	Leu	Gln	Cys	Ser	Glu	Ser	Ile	Met	Gly	Gly	Ala	Val					
305							310							315					320	
Phe	Glu	Thr	Leu	Glu	Gly	Asn	Thr	Ile	Glu	Ile	Gly	Cys	Asp	Gly	Asp					
				325							330							335		
Ser	Ile	Thr	Val	Asn	Gly	Ile	Lys	Met	Val	Asn	Lys	Lys	Asp	Ile	Val					
				340							345							350		
Thr	Asn	Asn	Gly	Val	Ile	His	Leu	Ile	Asp	Gln	Val	Leu	Ile	Pro	Asp					
				355							360							365		
Ser	Ala	Lys	Gln	Val	Ile	Glu	Leu	Ala	Gly	Lys	Gln	Gln	Thr	Thr	Phe					
370							375							380						
Thr	Asp	Leu	Val	Ala	Gln	Leu	Gly	Leu	Ala	Ser	Ala	Leu	Arg	Pro	Asp					
385							390							395					400	
Gly	Glu	Tyr	Thr	Leu	Leu	Ala	Pro	Val	Asn	Asn	Ala	Phe	Ser	Asp	Asp					
				405							410							415		
Thr	Leu	Ser	Met	Asp	Gln	Arg	Leu	Leu	Lys	Leu	Ile	Leu	Gln	Asn	His					
				420							425							430		
Ile	Leu	Lys	Val	Lys	Val	Gly	Leu	Asn	Glu	Leu	Tyr	Asn	Gly	Gln	Ile					
435							440							445						
Leu	Glu	Thr	Ile	Gly	Gly	Lys	Gln	Leu	Arg	Val	Phe	Val	Tyr	Arg	Thr					
450							455							460						
Ala	Val	Cys	Ile	Glu	Asn	Ser	Cys	Met	Glu	Lys	Gly	Ser	Lys	Gln	Gly					
465							470							475					480	
Arg	Asn	Gly	Ala	Ile	His	Ile	Phe	Arg	Glu	Ile	Ile	Lys	Pro	Ala	Gln					

485

490

495

Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe

500

505

510

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

515

520

525

Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met

530

535

540

Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln

545

550

555

560

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

565

570

575

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

580

585

590

Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys

595

600

605

Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val

610

615

620

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

625

630

635

640

Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val

645

650

655

Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Thr Thr Lys

660

665

670

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

675

680

685

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

690

695

700

Ile Glu Gly Glu Pro Glu Phe Arg Leu Ile Lys Glu Gly Glu Thr Ile

705

710

715

720

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

725

730

735

Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys Glu Thr Arg Glu Glu
740 745 750

Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly
755 760 765

Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu Leu Gln Glu Glu Val
770 775 780

Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu Gly Gly Asp Gly His Leu Phe Glu
785 790 795 800

Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Leu Gln Gly Asp Thr Pro Val Arg Lys
805 810 815

Leu Gln Ala Asn Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu
820 825 830

Gly Arg Ser Gln
835

<210> 163

<211> 757

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

Met Val Pro Asp Thr Ala Cys Val Leu Leu Leu Thr Leu Ala Ala Leu
1 5 10 15

Gly Ala Ser Gly Gln Gly Gln Ser Pro Leu Gly Ser Asp Leu Gly Pro
20 25 30

Gln Met Leu Arg Glu Leu Gln Glu Thr Asn Ala Ala Leu Gln Asp Val
35 40 45

Arg Glu Leu Leu Arg Gln Gln Val Arg Glu Ile Thr Phe Leu Lys Asn
50 55 60

Thr Val Met Glu Cys Asp Ala Cys Gly Met Gln Gln Ser Val Arg Thr
65 70 75 80

Gly Leu Pro Ser Val Arg Pro Leu Leu His Cys Ala Pro Gly Phe Cys
85 90 95

Phe Pro Gly Val Ala Cys Ile Gln Thr Glu Ser Gly Ala Arg Cys Gly

100 105 110

Pro Cys Pro Ala Gly Phe Thr Gly Asn Gly Ser His Cys Thr Asp Val

115 120 125

Asn Glu Cys Asn Ala His Pro Cys Phe Pro Arg Val Arg Cys Ile Asn

130 135 140

Thr Ser Pro Gly Phe Arg Cys Glu Ala Cys Pro Pro Gly Tyr Ser Gly

145 150 155 160

Pro Thr His Gln Gly Val Gly Leu Ala Phe Ala Lys Ala Asn Lys Gln

165 170 175

Val Cys Thr Asp Ile Asn Glu Cys Glu Thr Gly Gln His Asn Cys Val

180 185 190

Pro Asn Ser Val Cys Ile Asn Thr Arg Gly Ser Phe Gln Cys Gly Pro

195 200 205

Cys Gln Pro Gly Phe Val Gly Asp Gln Ala Ser Gly Cys Gln Arg Arg

210 215 220

Ala Gln Arg Phe Cys Pro Asp Gly Ser Pro Ser Glu Cys His Glu His

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Gly Trp Ala Gly Asn Gly Ile Leu Cys Gly Arg Asp Thr Asp Leu

260 265 270

Asp Gly Phe Pro Asp Glu Lys Leu Arg Cys Pro Glu Arg Gln Cys Arg

275 280 285

Lys Asp Asn Cys Val Thr Val Pro Asn Ser Gly Gln Glu Asp Val Asp

290 295 300

Arg Asp Gly Ile Gly Asp Ala Cys Asp Pro Asp Ala Asp Gly Asp Gly

305 310 315 320

Val Pro Asn Glu Lys Asp Asn Cys Pro Leu Val Arg Asn Pro Asp Gln

325 330 335

Arg Asn Thr Asp Glu Asp Lys Trp Gly Asp Ala Cys Asp Asn Cys Arg

340 345 350
 Ser Gln Lys Asn Asp Asp Gln Lys Asp Thr Asp Gln Asp Gly Arg Gly

 355 360 365
 Asp Ala Cys Asp Asp Asp Ile Asp Gly Asp Arg Ile Arg Asn Gln Ala
 370 375 380
 Asp Asn Cys Pro Arg Val Pro Asn Ser Asp Gln Lys Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Asp Gly Ile Gly Asp Ala Cys Asp Asn Cys Pro Gln Lys Ser Asn Pro
 405 410 415
 Asp Gln Ala Asp Val Asp His Asp Phe Val Gly Asp Ala Cys Asp Ser

 420 425 430
 Asp Gln Asp Gln Asp Gly Asp Gly His Gln Asp Ser Arg Asp Asn Cys
 435 440 445
 Pro Thr Val Pro Asn Ser Ala Gln Glu Asp Ser Asp His Asp Gly Gln
 450 455 460
 Gly Asp Ala Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Asp Gly Val Pro Asp Ser
 465 470 475 480
 Arg Asp Asn Cys Arg Leu Val Pro Asn Pro Gly Gln Glu Asp Ala Asp

 485 490 495
 Arg Asp Gly Val Gly Asp Val Cys Gln Asp Asp Phe Asp Ala Asp Lys
 500 505 510
 Val Val Asp Lys Ile Asp Val Cys Pro Glu Asn Ala Glu Val Thr Leu
 515 520 525
 Thr Asp Phe Arg Ala Phe Gln Thr Val Val Leu Asp Pro Glu Gly Asp
 530 535 540
 Ala Gln Ile Asp Pro Asn Trp Val Val Leu Asn Gln Gly Arg Glu Ile

 545 550 555 560
 Val Gln Thr Met Asn Ser Asp Pro Gly Leu Ala Val Gly Tyr Thr Ala
 565 570 575
 Phe Asn Gly Val Asp Phe Glu Gly Thr Phe His Val Asn Thr Val Thr
 580 585 590

Asp Asp Asp Tyr Ala Gly Phe Ile Phe Gly Tyr Gln Asp Ser Ser Ser
595 600 605

Phe Tyr Val Val Met Trp Lys Gln Met Glu Gln Thr Tyr Trp Gln Ala

610 615 620

Asn Pro Phe Arg Ala Val Ala Glu Pro Gly Ile Gln Leu Lys Ala Val

625 630 635 640

Lys Ser Ser Thr Gly Pro Gly Glu Gln Leu Arg Asn Ala Leu Trp His

645 650 655

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

660 665 670

Asn Val Gly Trp Lys Asp Lys Lys Ser Tyr Arg Trp Phe Leu Gln His

675 680 685

Arg Pro Gln Val Gly Tyr Ile Arg Val Arg Phe Tyr Glu Gly Pro Glu

690 695 700

Leu Val Ala Asp Ser Asn Val Val Leu Asp Thr Thr Met Arg Gly Gly

705 710 715 720

Arg Leu Gly Val Phe Cys Phe Ser Gln Glu Asn Ile Ile Trp Ala Asn

725 730 735

Leu Arg Tyr Arg Cys Asn Asp Thr Ile Pro Glu Asp Tyr Glu Thr His

740 745 750

Gln Leu Arg Gln Ala

755

<210> 164

<211> 3713

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 164

gcactcggct gtgcggcggg gcaggcatgg gagccgcgcg ctctctcccg gcgcccacac	60
ctgtctgagc ggcgcagcga gccgcggccc gggcgggctg ctcggcgcgg aacagtgtc	120
ggcatggcag ggattccagg gctctctctt cttctcttct ttctgtctg tgctgttggg	180
caagtgagcc cttacagtgc cccctggaaa cccacttggc ctgcataccg cctccctgtc	240

gtcttgcccc agtctaccct caatttagcc aagccagact ttggagccga agccaaatta 300

gaagtatctt cttcatgtgg accccagtgt cataagggaa ctccactgcc cacttacgaa 360

gaggccaagc aatatctgtc ttatgaaacg ctctatgcc aatggcagccg cacagagacg 420

caggtgggca tctacatcct cagcagtagt ggagatgggg cccaacaccg agactcaggg 480

tcttcaggaa agtctcgaag gaagcggcag atttatggct atgacagcag gttcagcatt 540

tttgggaagg acttcctgct caactaccct ttctcaacat cagtgaagtt atccacgggc 600

tgcaccggca ccctggtggc agagaagcat gtcttcacag ctgcccactg catacacgat 660

ggaaaaacct atgtgaaagg aaccagaag ctctcagtagg gcttcctaaa gccaagttt 720

aaagatggtg gtcgaggggc caacgactcc acttcagcca tgcccagca gatgaaattt 780

cagtggatcc ggtgaaacg caccatgtg cccaagggtt ggatcaagg caatgccaat 840

gacatcgga tggattatga ttatgccctc ctggaactca aaaagcccca caagagaaaa 900

tttatgaaga ttggggtgag ccctcctgct aagcagctgc cagggggcag aattcacttc 960

tctggttatg acaatgaccg accaggcaat ttggtgtatc gcttctgtga cgtcaaagac 1020

gagacctatg acttgcctca ccagcaatgc gatgccagc cagggggccag cgggtctggg 1080

gtctatgtga ggatgtggaa gagacagcag cagaagtggg agcgaaaaat tattggcatt 1140

ttttcagggc accagtgggt ggacatgaat ggttccccac aggatttcaa cgtggctgtc 1200

agaatcactc ctctcaata tgcccagatt tgctattgga ttaaaggaaa ctacctggat 1260

tgtaggagg ggtgacacag tgttcctcc tggcagcaat taagggtctt catgttctta 1320

ttttaggaga ggccaaattg tttttgtca ttggcgtgca cacgtgtgtg tgtgtgtgtg 1380

tgtgtgtgta aggtgtctta taatctttta cctatttctt acaattgcaa gatgactggc 1440

tttactattt gaaaactggt ttgtgtatca tatcatatat catttaagca gtttgaaggc 1500

atacttttgc atagaaataa aaaaaatact gatttggggc aatgaggaat atttgacaat 1560

taagttaatc ttcacgtttt tgcaacttt gatttttatt tcatctgaac ttgtttcaaa 1620

gatttatatt aaatatttgg catacaagag atatgaattc ttatatgtgt gcatgtgtgt 1680

tttcttctga gattcatctt ggtggtgggt tttttgttt ttttaattca gtgcctgac 1740

tttaatgctt ccataaggca gtgttccat ttaggaactt tgacagcatt tgttaggcag 1800

aatatatttg atttggaggc atttgcattg tagtctttga acagtaaaat gatgtgttga 1860

ctatactgat acacatatta aactatact tatagtaaac cagtatcca agctgctttt 1920

agttccaaaa atagtcttct ttccaaaggt tgttgctcta cttttagga agtctttgca 1980

tatggccctc ccaacttta agtcatacca gagtggccaa gagtgttat cccaaccctt 2040
ccatttaaca ggatttctact cacatttctg gaactagcta tttttcagaa gacaataatc 2100
agggcttaat tagaacaggc tgtatttctt cccagcaaac agttgtggcc aactaaaaa 2160
caatcatagc attttacccc tggattatag cacatctcat gttttatcat ttggatggag 2220
taatttaaaa tgaattaaat tccagagaac aatggaagca ttgcctggca gatgtcacia 2280
cagaataacc acttgtttgg agcctggcac agtctccag cctgatcaaa aattattctg 2340
catagttttc agtgtgcttt ctgggagcia tgtacttctt caatttgaa acttttctct 2400
ctcatttata gtgaaaatac ttggaagtta ctttaagaaa accagtgtgg ctttttccc 2460
tctagcttta aaagggccgc ttttctgga atgctctagg ttatagataa acaattaggt 2520
ataatagcaa aaatgaaaat tggaagaatg caaaatggat cagaatcatg ccttccaata 2580
aaggccttta cacatgtttt atcaatatga ttatcaaatc acagcatata cagaaaagac 2640
ttggacttat tgiatgtttt tattttatgg ctctcgccct aagcattctt ttctaaatgt 2700
atcggagaaa aaatcaaatg gactacaagc acgtgtttgc tgtgcttgca ccccaggtaa 2760
acctgcattg tagcaatttg taaggatatt cagatggagc actgtcactt agacattctc 2820
tgggggattt tctgcttgtc tttcttgagc tttttggaag gataattctg ataaggcact 2880
caagaaacgt acaaccacag tgccttcttc aaatcatatg agaaatacta tgcataagcaa 2940
ggagatgcag agccgccagg aaaattctga gttccagcac aattttcttt ggaatctaac 3000
aggaatctag cctgaggaag aaggagggtc tccatttcta tgtctggtat ttgggggttt 3060
tgtttgtttt tgccttagct tgggtgaaaa aagttcactg aacaccaaga ccagaatgga 3120
tttttttaaa aaaatagatg ttccttttgt gaagcacctt gattccttga ttttgatttt 3180
ttgcaaagtt agacaatggc acaaagtcaa aatgaaatca atgtttagtt cacaagtaga 3240
tgtaatttac taaagaatga tacaccata tgetatatac agcttaactc acagaactgt 3300
aaaagaaaat tataaataa ttcaacatgt ccatcttttt agtgataata aaagaaagca 3360
tggtattaaa ctatcataga agtagacaga aaaagaaaaa aggactcatg gcattattaa 3420
tataattagt gctttacatg tggttagttat acatattaga agcatatttg cctagtaagg 3480
ctagtagaac cacatttccc aaagtgtgct ccttaaacac tcatgcctta tgattttcta 3540
ccaaaagtaa aaaggttgtt attaatgcag aggaagatgc ctctccattt tccctctctt 3600
tatcagaggt tcacatgcct gtctgcacat taaaagctct gggaagacct gttgtaaagg 3660
gacaagttga ggttgtaaaa tctgcattta aataaacatc tttgatcaca aaa 3713

<210> 165

<211> 6817

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 165

gcagtcggga gccggccgtg gtggctccgt gcgtccgagc gtccgtccgc gccgtcggcc	60
atggccaagc gctccagggg ccccgggcgc cgtgcctgt tggcgctcgt gctgttctgc	120
gcctggggga cgtggccgt ggtggcccag aagccggcg cagggtgtcc gagccctgc	180
ctgtgcttcc gcaccacgt gcgtgcatg catctgtgc tggaggccgt gcccgccgtg	240
gcgccgcaga cctccatct agatcttcgc tttaacagaa tcagagagat ccaacctggg	300
gcattcaggc ggctgaggaa cttgaacaca ttgcttctca ataataatca gatcaagagg	360
atacctagtg gagcatttga agacttgaa aatttaaaat atctctatct gtacaagaat	420
gagatccagt caattgacag gcaagcattt aagggaactg cctctctaga gcaactatac	480
ctgcacttta atcagataga aactttggac ccagattcgt tccagcatct cccgaagctc	540
gagaggctat ttttgcataa caaccggatt acacatttag ttccaggac atttaacac	600
ttggaatcta tgaagagatt gcgactggac tcaaacacac ttactgcga ctgtgaaatc	660
ctgtggttgg cggatttgc gaaaacctac gcggagtcgg ggaacgcga ggcagcgcc	720
atctgtgaat atcccagacg catccaggga cgtcagtgg caaccatcac cccggaagag	780
ctgaactgtg aaaggccccg gatcacctcc gagccccagg acgcagatgt gacctcgggg	840
aacaccgtgt acttcacctg cagagccgaa ggcaaccca agcctgagat catctggctg	900
cgaacaata atgagctgag catgaagaca gattcccgc taaacttgc ggacgatggg	960
acctgatga tccagaacac acaggagaca gaccagggtg tctaccagt catggcaaag	1020
aacgtggccg gagaggtgaa gacgcaagag gtgacctca ggtacttcgg gtctccagt	1080
cgaccactt ttgtaatcca gccacagaat acagaggtgc tggttgggga gagcgtcacg	1140
ctggagtgca gcgccacagg ccacccccg ccgcgcatct cctggacgag aggtgaccgc	1200
acacccttgc cagttgacct gcgggtgaac atcacgcctt ctggcgggct ttacatacag	1260
aacgtcgtac agggggacag cggagagtat gcgtgctctg cgaccaaaa cattgacagc	1320
gtccatgcca ccgttttcat catcgtccag gctcttctc agttcactgt gacgcctcag	1380
gacagagtgc ttattgaggg ccagaccgtg gatttccagt gtgaagcaa gggcaacccg	1440
ccgccgtca tcgcctggac caaggaggag agccagctct ccgtggaccg gcggcacctg	1500
gtcctgtcat cggaacact tagaatctct ggtgttgccc tccacgacca gggccagtac	1560
gaatgccagg ctgtcaacat catcggctcc cagaaggtcg tggcccacct gactgtgcag	1620
cccagagtca cccagtggt tgccagcatt ccagcgaca caacagtga ggtgggcgcc	1680

aatgtgcagc tcccgtagc ctcccagggc gagcccgagc cagccatcac ctggaacaag	1740
gatgggggttc aggtgacaga aagtggaaaa ttccacatca gccctgaagg attcttgacc	1800
atcaatgacg ttggccctgc agacgcaggt cgtatgagt gtgtggcccg gaacaccatt	1860
gggtcggcct cggtgagcat ggtgctcagt gtgaatgttc ctgacgtcag tcgaaatgga	1920
gatccgtttg tagctacctc catcgtggaa gcgattgcga ctgttgacag agctataaac	1980
tcaacccgaa cacatttgtt tgacagccgt cctcgttctc caaatgattt gctggccttg	2040
ttccggatc cgagggatcc ttacacagtt gaacaggcac gggcgggaga aatctttgaa	2100
cggacattgc agctcattca ggagcatgta cagcatggct tgatggtcga cctcaacgga	2160
acaagttacc actacaacga cctggtgtct ccacagtacc tgaacctcat cgcaaacctg	2220
tcgggctgta cggccaccg gcgcgtgaac aactgctcgg acatgtgctt ccaccagaag	2280
taccggacgc acgacggcac ctgtaacaac ctgcagcacc ccatgtgggg cgctcgctg	2340
accgccttcg agcgctgct gaaatccgtg tacgagaatg gcttcaacac ccctcggggc	2400
atcaaccccc accgactgta caacgggcac gcccttccca tgccgcgcct ggtgtccacc	2460
acctgatcg ggacggagac cgtcacacc gaagagcagt tcaccacat gctgatgcag	2520
tggggccagt tcttgacca cgacctgac tccacggtgg tggccctgag ccaggcacgc	2580
ttctccgacg gacagcactg cagcaacgtg tgcagcaacg accccccctg cttctctgtc	2640
atgatcccc ccaatgactc ccgggccagg agcggggccc gctgcatgtt cttcgtgcgc	2700
tccagccctg tgtgcggcag cggcatgact tcgtgtctca tgaactccgt gtaccgcgg	2760
gagcagatca accagctcac ctctacata gacgatcca acgtgtacgg gagcacggag	2820
catgaggccc gcagcatccg cgacctggcc agccaccgcg gccgtctgcg gcagggcac	2880
gtgcagcggc cggggaagcc gctgtctccc ttgccaccg ggccgccac ggagtgcag	2940
cgggacgaga acgagagccc catccctgc ttcttgccg gggaccaccg cgccaacgag	3000
cagctgggcc tgaccagcat gcacacgtg tggttccgcg agcacaaccg cattgccacg	3060
gagctgtca agctgaaccc gcaactgggac ggcgacacca tctactatga gaccaggaag	3120
atcgtgggtg cggagatcca gcacatcac taccagcact ggctcccgaa gatcctgggg	3180
gaggtgggca ttaggacgct gggagagtac cacggctacg accccggcat caatgctggc	3240
atcttcaacg ccttcgccac cgcggccttc aggtttggcc acacgcttgt caaccactg	3300
ctttaccggc tggacgagaa cttccagccc attgcacaag atcacctccc cttcacaaa	3360
gctttcttct ctcccttccg gattgtgaat gagggcggca tcgatccgt tctcaggggg	3420
ctgttcgggg tggcggggaa aatgcgtgtg cctcgcagc tgcgaacac ggagctcacg	3480
gagcggctgt tctccatggc acacacggtg gctctggacc tggcggccat caacatccag	3540

cggggccggg accacgggat cccacacctac cagactaca gggctctactg caatctatcg 3600
 gcggcacaca cgttcgagga cctgaaaaat gagattaaaa accctgagat cggggagaaa 3660

 ctgaaaagggt tgtatggctc gacactcaac atcgacctgt ttccggcgct cgtgggtggag 3720
 gacctggtgc ctggcagccg gctgggcccc accctgatgt gtcttctcag cacacagttc 3780
 aagcgctgc gagatgggga cagggtgtgg tatgagaacc ctggggtgtt ctccccggcc 3840
 cagctgactc agatcaagca gacgtcgctg gccaggatcc tatgcgacaa cgcggacaac 3900
 atcaccgggg tgcagagcga cgtgttcagg gtggcggagt tccctcacgg ctacggcagc 3960
 tgtgacgaga tccccagggt agacctccgg gtgtggcagg actgctgtga agactgtagg 4020
 accagggggc agttcaatgc cttttcctat catttccgag gcagacggtc tcttgagttc 4080

 agctaccagg aggacaagcc gaccaagaaa acaagaccac ggaaaatacc cagtgttggg 4140
 agacaggggg aacatctcag caacagcacc tcagccttca gcacacgtc agatgcatct 4200
 gggacaaatg acttcagaga gtttgttctg gaaatgcaga agaccatcac agacctcaga 4260
 acacagataa agaaacttga atcacggctc agtaccacag agtgcgtgga tgccgggggc 4320
 gaatctcacg ccaacaacac caagtggaaa aaagatgcat gcaccatttg tgaatgcaaa 4380
 gacgggcagg tcacctgctt cgtggaagct tgccccctg ccacctgtgc tgtccccgtg 4440
 aacatcccag gggcctgctg tccagtctgc ttacagaaga gggcggagga aaagccctag 4500

 gctcctggga ggctcctcag agtttgtctg ctgtgccatc gtgagatcgg gtggccgatg 4560
 gcaggagact gcggactgca gaccaggaaa caccagaac tcgtgacatt tcatgacaac 4620
 gtccagctgg tgcgtttaca gaaggcagtg caggaggctt ccaaccagag catctcgga 4680
 gaaggaggca cagcaggctc ctgaaggga gcaggcagga gtccctagctt cacgttagac 4740
 ttctcaggtt tttatttaat tcttttaaaa tgaaaaattg gtgctactat taaattgcac 4800
 agttgaatca tttaggcgcc taaattgatt ttgcctccca acaccatttc tttttaaata 4860
 aagcaggata cctctatatg tcagccttgc ctgtttcaga tgccaggagc cggcagacct 4920

 gtcacccgca ggtgggggtga gtcttgaggc tgccagaggg gtcaccgaa atcggggttc 4980
 catcacaagc tatgtttaaa aagaaaattg gtgtttggca aacggaacag aacctttgat 5040
 gagagcgttc acagggacac tgtctggggg tgcaagtcaa gccccggcc tcttccttg 5100
 gaacctctga actcctcctt cctctgggct ctctgtaaca tttcaccaca cgtcagcatc 5160
 taatcccaag acaaacattc ccgtgctcg aagcagctgt atagcctgtg actctccgtg 5220
 tgtcagctcc ttccacacct gattagaaca ttcataagcc acatttagaa acaggtttgc 5280

tttcagctgt cacttgacac catactgcct agttgtgaac caaatgtgaa aaaacctcct 5340

tcacccatt gtgtatctga tacctgccga gggccaaggg tgtgtgttga caacgccgct 5400

cccagccggc cctggttgcg tccacgtcct gaacaagagc cgcttcgga tggctcttcc 5460

caaggaggga ggagctcaag tgtcgggaac tgtctaactt caggttgtgt gagtgcgtta 5520

aaaaaaaaa aaaaaaagaa tccctatacc tcatttgtat ttttaaatg cgtgatgttt 5580

tatgaaattg tgtccatttt ttaggtatta gatatggcag aaaaaccatt tccactatgc 5640

aaagtctttt tagacgtcag tgaaaatcaa ctctcatacc tcatgggtctc tctttaattg 5700

acaaaaacct tccatttttc tctaaataca aagcgatctg tgttctgagc aacctttccc 5760

cgaacacaca gcctcagtc agcacgctga cctgagtatc caccatgtgc caggcacagt 5820

gctgggcaca cgaggcacca aggtccgggc cacctgcccg cagcaaggcc cagctgaggt 5880

ggtggaggga gcccctgagg tcaggggccc tttcgggtca ggggtggcagg tgtccagcac 5940

tggggatagg cgtcagagct tccatggggt gggggaggcc agcttccctc tgacaggatg 6000

ggcgcataca gtgcctgggt tgatttgtgc acaaccctg ttccaggtgc acatcctccc 6060

aaggagacac ccagacctt ccagcacggg ccggccaagt tgcctcggcg gaggcagcat 6120

ttcagctgtg aggaaggcca ttggattcat gtgttttacc tgtaaaaatg gttgtcttaa 6180

cttcttaacc tcatattggt aagtattga taaaaattgg ttggtgttcc atgacatgtg 6240

gacttctttt gaaatagcaa gtcaaatgta gtgaccaa atgtggaagag atttctgtca 6300

aataggaat gtgtaagttc gtctaaaagc tgatggttat gtaagttgct caggcactca 6360

gatgacagca gattctgggt tctgggagtg ttctgtgcct cttacatgcc ctggaggcct 6420

catggtctca gtgctgaggc ggcacacctg tagcacacct gcgtaatgtg cggctctgggc 6480

cagtacaaag gaatttgttt gtctaagcca aagggggaag ctgactgtga tttacaaaaa 6540

aaaattctgt aattcaaac aaaatgtctg cggaatcacc agtttgatac tctctgtaat 6600

cagaacagtg ggcagtgctt gggatgaacgt gtctagcagc cactgtgcgg gatcgctgta 6660

acaggagtgg aatgtacata tttatttact tttctaactg ctccaacagc caaatgcctt 6720

ttttatgacc attgtattca gttcattacc aaagaaatgt ttgcactttg taatgatgcc 6780

tttcagttca aataaatggg tcacattttc aaatgga 6817

<210> 166

<211> 5577

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 166

ggatcacagc ccttccccga tcctctccgt gggagccagc gagcctctct ccctgatctt	60
acgtgctcaa gggagctcac acgttcacca actcaccctt gaagtcattct caagaacaaa	120
agacaactga aagaagctgt tgtgaaggca gagcagcatc tgctgaagag acagaaacca	180
gccccagagg tgtcacagga aggcaccagc aaggacattg gtctttgatt tgattcagca	240
gtcctgtcaa gtataaatgt gatggctgtg ctgcctggcc ctctgcagct gctgggagtg	300
ctgcttacca ttccctgag ttccatcagg ctcatcagg ctggtgccta ctatgggac	360
aagccgtgc cactcaaat tcctcctcag atgccaccac aaattccaca ataccagccc	420
ctgggtcagc aagtaccta catgcctttg gccaaagatg gccttgccat gggcaaggag	480
atgccccact tgcagtatgg caaagagtat ccacacctac cccaatatat gaaggaaatt	540
caaccggcgc caagaatggg caaggaagcc gtaccaaga aaggcaaaga aataccatta	600
gccagtttac gagggaaca aggtccccgt ggagagcctg gcccaagagg accacctggg	660
ccccctggtt tgccaggta tgggatacct ggaattaaag gaaaaccagg gccacaggga	720
tatccaggag ttggaaagcc aggtatgcct ggaatgccag ggaagccagg agccatgggc	780
atgcctgggg caaaaggaga aattggacag aaaggggaaa ttgggcctat ggggatccca	840
ggaccacaag gacctcagg gcctcatgga ctccctggca ttgggaagcc aggtgggcca	900
gggttaccag ggcaaccagg accaaaggt gatcgaggac ccaaaggact accaggacct	960
caaggccttc ggggtcctaa aggagacaag ggcttcggga tgccaggtgc gccaggtgta	1020
aaggggcctc cagggatgca cggccctccc ggccctgttg gactgccagg agtgggcaaa	1080
ccaggagtga caggcttccc tgggccccag ggccccctgg gaaagccagg ggctccagga	1140
gaacctgggc cacaaggccc tattggggta ccgggggttc aaggacctcc tgggatcccc	1200
ggaattggaa agccaggcca ggatgggatc ccaggccagc caggatttcc aggtggcaaa	1260
ggggagcaag gactgccagg gctaccagga cccccaggcc ttccagggat tgggaaacca	1320
ggcttcccag gacccaaagg tgaccggggc atgggaggtg ttcttggggc tcttgacca	1380
agaggggaga aaggaccaat aggtgcccc aagaatagggg gtctccagg agagccaggc	1440
ctgcctggaa tcccaggctc tatgggccct ccaggctcta ttggttttcc tggaccacaa	1500
ggagaaggtg ggattgtagg gccacagggg ccaccaggtc ccaagggtga gccagggtt	1560
caaggcttcc caggaaaagc aggtttctt ggtgaagtag ggcctcctgg catgaggggt	1620
ttgccaggtc ccatagggcc caagggggaa gctgggcaaa aaggtgtacc aggactccct	1680
ggtgttccag ggcttctcgg acctaaaggga gagccaggaa tcccaggga tcagggttta	1740

caggggcccc caggtatccc agggattggg ggccttagtg gcccattgg accacctggg	1800
attccaggcc ccaaagggga gccgggcctc ccaggggccc ctgggttccc tggatatagg	1860
aaaccgggag tggcaggact tcatggcccc ccagggaagc ctggtgccct tggteetcaa	1920
ggccagcctg gccttcagg acccccaggc cctccaggac ctccaggacc cccagctgtg	1980
atgcccccta caccaccacc ccagggagag tatctgccag atatggggct gggaattgat	2040
ggcgtgaaac cccccatgc ctacggggct aagaaaggca agaattggagg gccagcctat	2100
gagatgcctg catttaccgc cgagctaacc gcacctttcc caccggtggg gggcccagtg	2160
aagttaaaca aactgctgta taacggcaga cagaactaca acccgagac aggcattctc	2220
acctgtgagg tccctgggtg ctactacttt gcataccacg ttactgcaa ggggggcaac	2280
gltgtgggtg ctctattcaa gaacaacgag cccgtgatgt acacgtacga cgagtacaaa	2340
aagggtcttc tggaccaggc atctgggagt gcagtgtctg tgctcaggcc cggagaccgg	2400
gltttctcc agatgccctc agaacaggct gcaggactgt atgccgggca gtatgtccac	2460
tcctcctttt caggatattt attgtatccc atgtaaaaac aaaaaaaca aaaacaaaga	2520
aaagaaagag attttataga agaaaatgac acaccaaaaa atccaaatga aaaacataat	2580
tgcttcaaaa cacttacaca gttggaaagt tatatgtaag tgaaaatttg gaccattgtg	2640
tacaaataaa aactaagatg catgtttaat actccacaca gcagcctgta attgcgaatg	2700
atgggtaga gttatgtatc aagtactgac acttgggtgt acccactgga atcatattag	2760
ctgttttatg ttatatgctt ccacagtaac ctgcttattc agatcagtca aaatatatca	2820
gtatgaaaga tcatagctaa tgaaaggcac tcactcatat tgtttacttt aaaatatita	2880
taaatatgcc ttaaagaaat acaaatgata acaattacat accgtattta ctgtctaat	2940
ttcctctgta tttgtgtaga tactttgaca tggaatatat ggtggggaga cccgtagtgt	3000
taccgcccc gtgggagggg gccctgggga ccttggtaat gctttagtca aagggatatc	3060
tctcttgat cagaggctgt gtcttttagt aacaggagtc ctctcagaa ttgcgtgtct	3120
gttgtctcta aaagaatggg tgaaccaatc ggcctttgtg aatttattca gtgccttctc	3180
tgtaccaagc actgggtaag gcacttttgt ggagcattag acagtaacct tcaaggagct	3240
agagaaccgg atgggagaca tgagcagtaa ttaactcact tgttccccag agtttctatt	3300
tgttttgatt ttcttttct gtgacttatt ttctatttt ctttctcca tgtaattttc	3360
actatggccc aactaatata aacacctgga aattacaagg aaaaaaatt cttcctctaa	3420
taactttcca aatttggtga atatttattt gtaatagcag ttatcagtta tgcttatata	3480

gcattaaaaa ttctcctcct ttgactacac acacaaccac agtgtggttc taatcatgga 3540

gatatcagta attttttagta actgaatttt gaggacattt ctctgttttag catgtatgca 3600

aactgatatg taatctgagg ttccaaagtc aatttttttt tttttttttt gagatggagt 3660

cttactctgt caccaggtt ggagtcagtc agcacgatct tggcttactg caacctctac 3720

ctcctagggt caagcaattg tcctgtctca gcctcccgag tactgggact actgtcttgc 3780

gccaccatgc ctggctaatt ttgtatatatt tagtaaagat gggttttcgc catgttggcc 3840

aggctggtct caaactcctg gcctcaagtc atgcacctgc ctcagccttc caaagtgtg 3900

ggattacagg catgagccac cgtgcccggc caaagtcagc ttccaaaatc caagccataa 3960

ttggtgaggg gggagtttca gaattacata gaaaaattaa tatttgaaaa aataattctg 4020

aaatttcgaa tttaaaaaca gatgtgctgc ttctgggtgt aggtagtaaa agtataggaa 4080

aagaactgtt tccttagaag cggactgtgg aagggtatg tagaatgtca aagggaaca 4140

agagcctgtg tttttaatgt catcctgtac tcggcacaaa tcaaaggcca atacaagtct 4200

gaaaagcaga aataaatatt ttccagggt ttgtcttggg cacatactaa ctgctttggg 4260

cattctaate tggcttccaa acaccaaga ccatttcga gcctgtatt agcctgtctgc 4320

tgactctatc acttgagca ataattgtgg gttatggtgg tggaatcttg tatatttttg 4380

tcaaaaataa aaccatgagt taaggggata gatatagatg gaaaaataca caaataaata 4440

cggatgaaa acacatggaa atgtgtcttt gtcaaactcg aatcattatt accatcaca 4500

aaattcttct ctggccaat atctcatttc cctatatagt atacaagcac catttcttct 4560

caatttttaa gaagagaaat tagtcatta ccacaggggt tcttgtcact actaattata 4620

caacaatctt ttccaacaa aaagatgtcc tccacaacct ttgttttcaa agcagacagc 4680

atctatgtgg ccaaatatc ttgggttgt tcttgaggat actggttttg ggctgatgac 4740

tatgggtggc agcatggatc cattgggtct cttctgctaa acagccacat tgaaatggtt 4800

taaaagcaag tcagatcagg tgatttgtaa aattgtattt atctgtacat gtatgggctt 4860

ttaattccca ccaagaaaga gagaaattat ctttttagtt aaaaccaaatt tcaattttc 4920

aaaatatctt ccaacttatt tattggttgt cactcaattg cctatatata tatatatatg 4980

tgtgtgtgtg tgtgtgtgcg cgtgagcgca cgtgtgtgta tgcgtgcgca tgtgtgtgta 5040

tgtgtattat cagacatagg ttcttaactt ttagatagaa gaggagcaac atctatgcca 5100

aatactgtgc attctacaat ggtgctaate tcagacctaa atgatactcc atttaattta 5160

aaaaagagtt ttaaataatt atctatgtgc ctgtatttcc cttttgagt ctgcacaaca 5220

tgtaacata ttagtgtaaa agcagatgaa acaaccacgt gttctaaagt ctagggattg 5280

tgctataatc cctatttagt tcaaaattaa ccagaattct tccatgtgaa atggacaaa 5340

ctcatattat tgttatgtaa atacagagtt ttaatgcagt atgacatccc acaggggaaa 5400
agaatgtctg tagtgggtga ctgttatcaa atattttata gaatacaatg aacgggtgaac 5460
agactggtaa cttgtttgag ttcccatgac agatttgaga cttgtcaata gcaaatcatt 5520
tttgtattta aatttttgta ctgatttgaa aaacatcatt aaatatcttt aaaagta 5577

<210> 167

<211> 10532

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 167

agtcttccac caaaggccgt tcagttctcc tgggtccag cctcctgcaa ggactgcaag 60
agttttctc cgcagctctg agtctccact tttttggtgg agaaaggctg caaaaagaaa 120
aagagacgca gtgagtggga aaagiatgca tcctattcaa acctaatga atcgaggagc 180
ccagggacac acgccttcag gtttgctcag gggttcatat ttggtgctta gacaaattca 240
aaatgaggaa acatcggcac ttgcccttag tggccgtctt ttgcctcttt ctctcaggct 300
ttcctacaac tcatgccag cagcagcaag cagatgtcaa aaatgggtgcg gctgctgata 360

taatatttct agtggattcc tcttggacca ttggagagga acatttccaa cttgttcgag 420
agtttctata tgatgttgta aaatccttag ctgtgggaga aaatgatttc cattttgctc 480
tgggtccagtt caacggaac ccacataccg agttcctgtt aaatcgtat cgtactaac 540
aagaagtcc tttcatatt tccaacatgt cttatatgg gggaaccaat cagactggaa 600
aaggattaga atacataatg caaagccacc tcaccaaggc tgctggaagc cgggccggtg 660
acggagtccc tcaggttacc gtagtgtaa ctgatggaca ctgaaggat ggccttgctc 720
tgccctcagc ggaacttaag tctgctgatg ttaacgtgtt tgcaattgga gttgaggatg 780

cagatgaagg agcgttaaaa gaaatagcaa gtgaaccgct caatatgcat atgttcaacc 840
tagagaattt tacctcactt catgacatag taggaaactt agtgtcctgt gtgcattcat 900
ccgtgagtc agaaagggt ggggacacgg aaacccttaa agacatcaca gcacaagact 960
ctgctgacat tattttcctt attgatgat caaacaacac cggaagtgtc aatttcgcag 1020
tcattctcga cttccttgta aatctccttg agaaactccc aattggaact cagcagatcc 1080
gagtgggggt ggtccagttt agcgatgagc ccagaacat gttctccttg gacacctact 1140
ccaccaaggc ccaggttctg ggtgcagtga aagccctcgg gtttgctggt ggggagttgg 1200

ccaatatcgg cctcgccctt gatttcgtgg tggagaacca cttcacccgg gcagggggca 1260
gccgcgtgga ggaaggggtt ccccaggtgc tggtcctcat aagtgccggg ctttctagt 1320

acgagattcg ctacgggggtg gtagcactga agcaggctag cgtgttctca ttcggccttg 1380
gagcccaggc cgctccagg gcagagcttc agcacatagc taccgatgac aacttggtgt 1440
ttactgtccc ggaattccgt agctttgggg acctccagga gaaattactg ccgtacattg 1500
ttggcgtggc ccaaaggcac attgtcttga aaccgccaac cattgtcaca caagtattg 1560
aagtcaaca gagagacata gtcttcctgg tggatggctc atctgactg ggactggcca 1620

acttcaatgc catccgagac ttcattgcta aagtcacca gaggtggaa atcggacagg 1680
atcttatcca ggtggcagtg gccagtatg cagacactgt gaggcctgaa ttttatttca 1740
ataccatcc aacaaaaagg gaagtcataa ccgctgtgcg gaaaatgaag cccctggacg 1800
gtcggccct gtacacgggc tctgtcttag actttgttcg taacaaccta ttcacgagtt 1860
cagccggcta cgggctgcc gaggggattc ctaagctttt ggtgctgac acaggtggta 1920
agtcctaga tgaatcagc cagcctgcc aggagctgaa gagaagcagc ataatggcct 1980
ttgccattgg gaacaagggt gccgatcagg ctgagctgga agagatcgct ttcgactcct 2040

ccctggtgtt catcccagct gaggctccag ccgccccatt gcaaggcatg ctgcctggct 2100
tgctggcacc tctcaggacc ctctctggaa ccctgaagt tcaactcaaac aaaagggata 2160
tcatctttct ttggatgga tcagccaacg ttggaaaaac caatttcct tatgtgcgcg 2220
actttgtaat gaacctagtt aacagccttg atattggaaa tgacaatatt cgtgttggtt 2280
tagtgcaatt tagtgacact cctgtaacgg agttctcttt aaacacatac cagaccaagt 2340
cagatatcct tggatcatctg aggcagctgc agctccaggg aggttcgggc ctgaacacag 2400
gtcagccct aagctatgtc tatgccaacc acttcacgga agctggcggc agcaggatcc 2460

gtgaacacgt gccgcagctc ctgcttctgc tcacagctgg gcagctctgag gactcctatt 2520
tgcaagctgc caacgccttg acacgcgcgg gcatcctgac tttttgtgtg ggagctagcc 2580
aggcgaataa ggcagagctt gagcagattg cttttaaccc aagcctggtg tatctcatgg 2640
atgatttcag ctccctgcc gctttgcctc agcagctgat tcagccccta accacatatg 2700
ttagtggagg tgtggaggaa gtaccactcg ctacagcaga gagcaagcga gacattctgt 2760
tcctctttga cggtcagcc aatcttgtgg gccagtccc tgtgtccgt gactttctct 2820
acaagattat cgatgagctc aatgtgaagc cagaggggac ccgaattgctg gtggctcagt 2880

acagcgatga tgtcaagggt gagtcccggt ttgatgagca ccagagtaag cctgagatcc 2940
tgaatcttgt gaagagaatg aagatcaaga cgggcaaagc cctcaacctg ggctacgcgc 3000
tggactatgc acagaggtag atttttgtga agtctgctgg cagccggatc gaggatggag 3060
tgcttcagtt cctggtgctg ctggctgcag gaaggtcatc tgaccgtgtg gatgggccag 3120
caagtaacct gaagcagagt ggggttgtgc ctttcatctt ccaagccaag aacgcagacc 3180

ctgctgagtt agagcagatc gtgctgtctc cagcgtttat cctggctgca gagtgccttc	3240
ccaagattgg agatcttcat ccacagatag tgaatctctt aaaatcagtg cacaacggag	3300
caccagcacc agtttcaggt gaaaaggacg tgggtgttct gcttgatggc tctgagggcg	3360
tcaggagcgg cticcctctg ttgaaagagt ttgtccagag agtggaggaa agcctggatg	3420
tgggccagga cggggtccgc gtggccgtgg tgcagtacag cgaccggacc aggcccaggt	3480
tctacctgaa ttcatatcag aacaagcagg acgtcgtcaa cgctgtccgc cagctgaccc	3540
tgctgggagg gccgaccccc aacaccgggg ccgccctgga gtttgtcctg aggaacatcc	3600
tggtcagctc tgcgggaagc aggataacag aaggtgtgcc ccagctgctg atcgtcctca	3660
cggccgacag gtctggggat gatgtgcgga acccctccgt ggctcgtgaag aggggtgggg	3720
ctgtgcccatt tggcattggc atcgggaaacg ctgacatcac agagatgcag accatctcct	3780
tcatcccga ctttgccgtg gccattccca ctttccgcca gctggggacc gtccaacagg	3840
tcatctctga gagggtgacc cagctcaccg gcgaggagct gagcaggctg cagccggtgt	3900
tgcagcctct accgagccca ggtgttggtg gcaagaggga cgtggtcttt ctcatcgatg	3960
ggtcaccaag tgcggggcct gagttccagt acgttcgcac cctcatagag aggctggttg	4020
actacctgga cgtgggcttt gacaccaccg gggtggctgt catccagttc agcgtgacc	4080
ccaaggtgga gttcctgctg aacgcccatt ccagcaagga tgaagtgcag aacgcggtgc	4140
agcggctgag gcccaaggga gggcggcaga tcaacgtggg caatgccctg gagtacgtgt	4200
ccaggaacat cttaagagg cccctgggga gccgcattga agagggcgtc ccgcagttcc	4260
tggctctcat ctgctctgga aagtctgacg atgaggaggga cgacccggcg gtggagctca	4320
agcagtttgg cgtggccctt ttacgatcgc ccaggaacgc agaccaggag gagctggtga	4380
agatctcgtg gagccccgaa tatgtgttct cggtagacac cttccgggag ctgccagcc	4440
tggagcagaa actgctgacg cccatcacga cctgacctc agagcagatc cagaagctct	4500
tagccagcac tcgtatcca cctccagcag ttgagagtga tgctgcagac attgtctttc	4560
tgatcgacag ctctgaggga gttaggccag atggctttgc acatattcga gattttgtta	4620
gcaggattgt tcgaagactc aacatcggcc ccagtaaagt gagagtggg gtcgtgcagt	4680
tcagcaatga tgtcttccca gaattctatc tgaaaaccta cagatcccag gccccggtgc	4740
tggacgcat acggcgctg aggtcagag gggggtcccc actgaacact ggcaaggctc	4800
tcgaatttgt ggcaagaaac ctctttgtta agtctcgagg gagtcgcata gaagacgggg	4860
tgccccaaac cctggctctg gtcctgggtg gaaaatccca ggacgatgtg tccaggttcg	4920

cccaggtgat ccgttcctcg ggcatgtga gtttaggggt aggagaccgg aacatcgaca	4980
gaacagagct gcagaccatc accaatgacc ccagactggg cttcacagtgc gagagattca	5040
gagagcttcc caacatagaa gaaagaatca tgaactcgtt tggaccctcc gcagccactc	5100
ctgcacctcc aggggtggac acccctcttc cttcacggcc agagaagaag aaagcagaca	5160
ttgtgttctt gttggatggg tccatcaact tcaggaggga cagtttccag gaagtgttc	5220
gttttgtgtc tgaatatgtg gacacagttt atgaagatgg cgactccatc caagtggggc	5280
ttgtccagta caactctgac cccactgacg aattcttctt gaaggacttc tctaccaaga	5340
ggcagattat tgacgccatc aacaaagtgg tctacaaagg gggaagacac gccaacacta	5400
agggtggcct tgagcacctg cgggtaaacc actttgtgcc tgaggcaggc agccgcctgg	5460
accagcgggt ccttcagatt gcctttgtga tcacgggagg aaagtcggtg gaagatgcac	5520
aggatgtgag cctggccctc acccagaggg gggtaaaagt gtttgcgtgt ggagtgagga	5580
atatcgactc ggaggaggtt ggaaagatag cgtccaacag cgccacagcg ttccgcgtgg	5640
gcaacgtcca ggagctgtcc gaactgagcg agcaagtttt ggaaactttg catgatgcga	5700
tgcatgaaac cctttgccct ggtgttaactg atgctgcca agcttgtaat ctggatgtga	5760
ttctgggggt tgatggttct agagaccaga atgtttttgt ggcccagaag ggcttcgagt	5820
ccaagtgga gccatcttg aacagaatca gccagatgca cagggtcagc tgcagcgggtg	5880
gccgctcgcc caccgtgcgt gtgtcagtgg tggccaacac gccctcgggc ccggtggagg	5940
cctttgactt tgacgagtac cagccagaga tgctcgagaa gttccggaac atgcgcagcc	6000
agcaccctta cgtcctcacg gaggacacc tgaaggctta cctgaacaag ttcagacagt	6060
cctcgccgga cagcgtgaag gtggctattc attttactga tggagcagac ggagatctgg	6120
ctgatttaca cagagcatct gagaacctcc gccaaagagg agtccgtgcc ttgatcctgg	6180
tgggccttga acgagtggc aacttggagc ggctaattgca tctggagttt gggcgagggt	6240
ttatgtatga caggcccttg aggcttaact tgctggactt ggattatgaa ctageggagc	6300
agcttgacaa cattgccgag aaagcttgct gtgggttcc ctgcaagtgc tctgggcaga	6360
ggggagaccg cgggcccac gccagcatcg ggccaaaggg tattcctgga gaagacggct	6420
accgaggcta tcttggtgat gagggtggac ccggtgagcg tggccgcct ggtgtgaacg	6480
gcactcaagg ttccagggc tgcccgggccc agagaggagt aaagggtct cggggattcc	6540
caggagagaa gggcgaagta ggagaaattg gactggatgg tctggatggt gaagatggag	6600
acaaaggatt gcctggttct tctggagaga aagggaatcc tggaagaagg ggtgataaag	6660

gacctcgagg agagaaaagga gaaagaggag atgttgggat tcgaggggac cgggtaacc 6720
 caggacaaga cagccaggag agaggacca aaggagaaac cgtgacctc ggcccatgg 6780
 gtgtcccagg gagagatgga gtacctggag gacctggaga aactgggaag aatggtggct 6840
 ttggccaag gggaccccc ggagctaagg gcaacaaggg cgtcctggc cagccgggct 6900
 ttgagggaga gcaggggacc agaggtgcac agggcccagc tggtcctgct ggtcctccag 6960
 ggctgatagg agaacaaggc atttctggac ctggggaag cggaggtgcc gctggtgctc 7020
 ctggagaacg aggcagaacc ggtccactgg gaagaaaggg tgagcccga gagccaggac 7080

 caaaaggagg aatcgggaac cggggccctc gtggggagac gggagatgac gggagagacg 7140
 gagttggcag tgaaggacgc agaggcaaaa aaggagaaag aggattccct ggataccag 7200
 gaccaaaggg taaccagggt gaacctgggc taaatggaac aacaggacc aaaggcatca 7260
 gaggccaag gggaaattcg ggacctccag ggatagtgg acagaaggga gacctggct 7320
 acccaggacc agctggctcc aagggaaca ggggcgactc catcgatcaa tgtgccctca 7380
 tccaaagcat caaagataaa tgcccttgct gttacgggcc cctggagtgc cccgtcttc 7440
 caacagaact agcctttgct ttagacacct ctgagggagt caaccaagac actttcgcc 7500

 ggatgcgaga tigtgtcttg agtatgtga atgacctgac cattgctgag agcaactgcc 7560
 cacggggggc cgggtggct gtgtcacct acaacaacga ggtgaccacg gagatccgt 7620
 ttgtgactc caagaggaag tcggtcctcc tggacaagat taagaacctt caggtggctc 7680
 tgacatcaa acagcagagt ctggagactg ccatgtcgtt tgtggccagg aacacattta 7740
 agcgtgtgag gaacggattc ctaatgagga aagtggctgt tttcttcagc aacacacca 7800
 caagagcatc cccacagctc agagaggctg tgctcaagct ctcatgagc gggatcaccc 7860
 ccttgttctc tacaaggcag gaagaccggc agtcatcaa cgtttgcag atcaataaca 7920

 cagcagtggg gcatgcctt gtctgcctg caggagaga cctcacagac ttcctggaga 7980
 atgtcctcac gtgtcatgtt tgcttgaca tctgaacat cgacccatcc tgtggatttg 8040
 gcagtggag gccttcctc agggacagga gagcggcagg gagcgatgtg gacatcgaca 8100
 tggctttcat cttagacagc gctgagacca ccacctgtt ccagtccaat gagatgaaga 8160
 agtacatagc gtacctggc agacaactgg acatgagccc agatcccaag gcctccagc 8220
 acttcgagc agtggcagtt gtgcagcac cgccctctga gtccgtggac aatgccagca 8280
 tgccacctgt gaaggtggaa ttctccctga ctgactatgg ctccaaggag aagctggtgg 8340

 acttcctcag cagggaatg acacagtgc aggaaccag ggccttaggc agtgccattg 8400
 aataccatc agagaatgtc ttgaaagtgc ccccaaaccc acgggacctg aaaattgtgg 8460
 tcctgatgct gacgggagc gtgccggagc agcagctgga ggaggcccag agagtcatcc 8520

tgcaggccaa atgcaagggc tacttcttcg tggtcctggg cattggcagg aaggtgaaca	8580
tcaaggaggt atacaccttc gccagtgagc caaacgacgt cttcttcaaa ttagtggaca	8640
agtcaccga gctcaacgag gagcctttga tgcgcttcgg gaggtgttg ccatccttcg	8700
tcagcagtga aaatgctttt tacttgtccc cagatatcag gaaacagtgt gattggttcc	8760
aaggggacca acccacaag aaccttgtga agtttggta caaacaagta aatgttccga	8820
ataacgttac ttcaagtctt acatccaacc cagtgcgac aacgaagccg gtgactacga	8880
cgaagccggt gaccaccaca acaaagcctg taaccaccac acaaagcct gtgactatta	8940
taaatcagcc atctgtgaag ccagccgctg caaagccggc cctgcgaaa cctgtggctg	9000
ccaagcctgt ggccacaaag atggccactg ttagaccccc agtggcgggtg aagccagcaa	9060
cggcagcgaa gcctgtagca gcaaagccag cagctgtaag accccccgct gctgctgctg	9120
caaaaccagt ggcgaccaag cctgaggtcc ctaggccaca ggcagccaaa ccagctgcca	9180
ccaagccagc caccactaag cccatgggtta agatgtcccg tgaagtcag gtgtttgaga	9240
taacagagaa cagcgccaaa ctccactggg agagggtga gcccccggt ccttatTTTT	9300
atgacctcac cgtcacctca gcccatgac agtccctggg tctgaagcag aacctcacgg	9360
tcacggaccg cgtcattgga ggcctgctcg ctgggcagac ataccatgtg gctgtggtct	9420
gctacctgag gtctcaggtc agagccacct accacggaag tttcagtaca aagaaatctc	9480
agccccacc tcacagcca gcaaggtcag cttctagttc aacctcaat ctaatggtga	9540
gcacagaacc attggctctc actgaaacag atatatgcaa gttgccgaaa gacgaaggaa	9600
cttgcaggga tttcatatta aaatgggtact atgatccaaa caccaaaagc tgtgcaagat	9660
tctgggtatgg aggttgtggg ggaaacgaaa acaaatTTGG atcacagaaa gaatgtgaaa	9720
aggtttgcgc tctgtgtcgc gccaaaccg gagtcacag tgtgatggga acctaagcgt	9780
gggtggccaa catcatatac ctcttgaaga agaaggagtc agccatcgcc aacttgtctc	9840
tgtagaagct ccgggtgtag attcccttgc actgtatcat ttcattgctt gatttacact	9900
cgaactcggg agggaacatc ctgtgcatg acctatcagt atggtgctaa tgtgtctgtg	9960
gacctcgtct ctctgtctcc aggcagttct ctgaatact ttgaatgttg tgtaacagtt	10020
agccactgct ggtgtttatg tgaacattcc tatcaatcca aattccctct ggagtttcat	10080
gttatgcctg ttgcaggcaa atgtaaagtc tagaaaataa tgcaaatgtc acggctactc	10140
tataactttt tgcttggttc attttttttc ccttttagtt aagcatgact ttagatggga	10200
agcctgtgta tcgtggagaa acaagagacc aactttttca ttcctgccc ccaatttccc	10260
agactagatt tcaagctaatt tttctttttc tgaagcctct aacaaatgat ctagttcaga	10320
aggaagcaaa atcccttaat ctatgtgcac cgttgggacc aatgccttaa ttaaagaatt	10380

taaaaaagtt gtaatagaga atatTTTTgg cattcctcta atgttggtg ttttttttt	10440
gltgtgtgctg gagggagggg atttaatttt aattttaaaa tgtttaggaa atttatacaa	10500
agaaactttt taataaagta tattgaaagt tt	10532
<210> 168	
<211> 2259	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 168	
cgataaagcc cccgccgccg cggcagccag cttgcgtgt ggggtgccc gggctgcgcg	60
gcgtctgcag gcgccaccgc tgcctctttc cggtctgtac cctcctcgcc gccgccgctt	120
ggctgcgtcc tccgactccc cgcgccgccg agaccaggt cccgtccgg ttgcggccgc	180
accgccctcc gcggccgcc cctggggatc cagcgagcgc ggtcgtcctt ggtggaagga	240
accatgaact ggcactctcc cctcttctc ttggcctctg tgacgtgccc ttccatctgc	300
tcccacttca atcctctgtc tctcgaggaa ctaggtccca acacggggat ccaggttttc	360
aatcagattg tgaagtcgag gcctcatgac aacatcgtga tctctcccca tgggattgcg	420
tcggtcctgg ggatgcttca gctgggggcg gacggcagga ccaagaagca gctcgccatg	480
gtgatgagat acggcgtaaa tggagtgtgt aaaatatata agaagatcaa caaggccatc	540
gtctccaaga agaataaaga cattgtgaca gtggctaacg ccgtgtttgt taagaatgcc	600
tctgaaattg aagtgccttt tgttacaagg aacaaagatg tgttccagtg tgaggtccgg	660
aatgtgaact ttgaggatcc agcctctgcc tgtgattcca tcaatgcatg ggttaaaaat	720
gaaaccaggg atatgattga caatctgtg tccccagatc ttattgatgg tgtgtcacc	780
agactggtec tcgtcaacgc agtgtatttc aagggtctgt ggaaatcacg gttccaaccc	840
gagaacacaa agaaacgcac tttcgtggca gccgacggga aatcctatca agtgccaatg	900
ctggccccagc tctccgtgtt ccggtgtggg tcgacaagtg ccccaatga tttatggtac	960
aacttcattg aactgccta ccacggggaa agcatcagca tgctgattgc actgccgact	1020
gagagctcca ctccgtgtc tgccatcatc ccacacatca gcaccaagac catagacagc	1080
tggatgagca tcatggtgcc caagaggtg caggtgatcc tgcccaagtt cacagctgta	1140
gcacaaacag atttgaagga gccgtgaaa gttcttggca ttactgacat gtttgattca	1200
tcaaaggcaa attttgcaaa aataacaaca gggtcagaaa acctccatgt ttctcatatc	1260
ttgcaaaaag caaaaattga agtcagtga gatggaacca aagcttcagc agcaacaact	1320
gcaattctca ttgcaagatc atcgctccc tggtttatag tagacagacc tttctgttt	1380

ttcattccgac ataattcctac aggtgctgtg ttattcatgg ggcagataaa caaacctga	1440
agagtataca aaagaaacca tgcaaagcaa cgactacttt gctacgaaga aagactcctt	1500
tcctgcactt ttcatagtgc tgttaaatat ttttgtacat cgcttctttt tcaaaactag	1560
ttcttaggaa cagactcgat gcaagtgttt ctgttctggg aggtattgga gggaaaaaac	1620
aagcaggatg gctggaacac tgtactgagg aatgaataga aaggcttcca gatgtctaaa	1680
agattcttta aactactgaa ctgttaccta ggtaacaac cctgttgagt atttgcgttt	1740
tgtccagtgc aggaattttt gttttgtttt gtctatatgt gcggcttttc agaagaaatt	1800
taatcagtgt gacagaaaaa aaaatgtttt atggtagctt ttacttttta tgaaaaaaa	1860
attatttgcc ttttaaatc ttttcccca tcccccca aagcttgat agcaagcgtt	1920
atgttggggg tagaaacggt gaaatctcta gcctctttgt gttttgttg ttgttgtgt	1980
tgttgtttta tataatgcat gtattcacta aaataaaatt taaaaaactc ctgtcttgc	2040
agacaagggt gcgtttgtgc agtgtgcctg tcactactgg tctgtactcc ttggatttgc	2100
atgtttgtat tttgtacaaa gtaaaaataa actgttatga gtagtaaaaa taaagctatt	2160
tctctgctat ttgaaaatac aatagaagaa actgagcctt ttagacattc gtcagcctct	2220
tctaataaac ctttgtacta tgtaaacatc aggaaattc	2259
<210> 169	
<211> 8500	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 169	
ggccacagcc tgcctactgt caccgcctc tccgcgcgc agatacacgc cccgcctcc	60
gtgggcacaa aggcagcgt gctggggaac tcgggggaac gcgcacgtgg gaaccgccgc	120
agctccacac tccaggtaact tcttccaagg acctaggtct ctgcccacg ggaagaaaa	180
taattctttc aagaagatca gggacaactg atttgaagtc tactctgtgc ttctaaatcc	240
ccaattctgc tgaaagttag ataccctaga gccctagagc cccagcagca cccagccaaa	300
cccacctcca ccatgggggc catgactcag ctgttgccag gtgtctttct tgctttcctt	360
gccctcgcta ccgaagggtg ggtcctcaag aaagtcaccc ggcaaacg acagagtggg	420
gtgaacgcca ccctgccaga agagaaccag ccagtgggtg ttaaccacgt ttacaacatc	480
aagctgccag tgggatccca gtgttcggtg gatctggagt cagccagtgg ggagaaagac	540
ctggcaccgc cttcagagcc cagcgaagc tttcaggagc acacagtgga tggggaaaaac	600
cagattgtct tcacacatcg catcaacatc cccgcgggg cctgtggctg tgccgcagcc	660

cctgatgtta aggagctgct gagcagactg gaggagctgg agaacctggt gtcttccctg 720
 agggagcaat gtactgcagg agcaggctgc tgtctccagc ctgccacagg ccgcttggac 780
 accaggccct tctgtagcgg tcggggcaac ttcagcactg aaggatgtgg ctgtgtctgc 840

gaacctggct ggaaaggccc caactgctct gagcccgaat gtccaggcaa ctgtcacctt 900
 cgaggccggt gcattgatgg gcagtgcac tgtgacgacg gcttcacggg cgaggactgc 960
 agccagctgg cttgccccag cgactgcaat gaccagggca agtgcgtaaa tggagtctgc 1020
 atctgtttcg aaggctacgc cggggctgac tgcagccgtg aaatctgccc agtgccttgc 1080
 agtgaggagc acggcacatg tgtagatggc ttgtgtgtgt gccacgatgg ctttgcaggc 1140
 gatgactgca acaagcctct gtgtctcaac aattgctaca accgtggacg atgcgtggag 1200
 aatgagtgcg tgtgtgatga gggtttcacg ggccaagact gcagtgagct catctgcccc 1260

aatgactgct tcgaccgggg ccgctgcac aatggcacct gctactgcga agaaggcttc 1320
 acaggtgaag actgcgggaa acccacctgc ccacatgcct gccacacca gggccggtgt 1380
 gaggaggggc agtgtgtatg tgatgagggc ttgcccgtg tggactgcag cgagaagagg 1440
 tgtcctgctg actgtcacaa tcgtggccgc tgtgtagacg ggccgtgtga gtgtgatgat 1500
 ggtttcactg gagctgactg tggggagctc aagtgtcca atggctgcag tggccatggc 1560
 cgctgtgtca atgggcagtg tgtgtgtgat gagggtata ctggggagga ctgcagccag 1620
 ctacggtgcc ccaatgactg tcacagtcgg ggccgctgtg tcgagggcaa atgtgtatgt 1680

gagcaaggct tcaagggcta tgactgcagt gacatgagct gccctaata ctgtcaccag 1740
 cacggccgct gtgtgaatgg catgtgtgtt tgtgatgacg gctacacagg ggaagactgc 1800
 cgggatcgcc aatgccccag ggactgcagc aacaggggcc tctgtgtgga cggacagtgc 1860
 gtctgtgagg acggcttcac cgccctgac tgtgcagaac tctcctgtcc aaatgactgc 1920
 catggccagg gtcgctgtgt gaatgggcag tgcgtgtgcc atgaaggatt tatgggcaaa 1980
 gactgcaagg agcaaagatg tcccagtac tgtcatggcc agggccgctg cgtggacggc 2040
 cagtgcactt gccacgaggg cttcacaggc ctggactgtg gccagcactc ctgccccagt 2100

gactgcaaca acttaggaca atgcgtctcg ggccgctgca tctgcaacga gggctacagc 2160
 ggagaagact gctcagaggt gtctcctccc aaagacctcg ttgtgacaga agtgacggaa 2220
 gagacggtca acctggcctg ggacaatgag atcggggtca cagagtacct tgtcgtgtac 2280
 acgccccccc acgagggtgg tctggaaatg cagtccgtg tgcctgggga ccagacgtcc 2340
 accatcatcc aggagctgga gcctgggtgtg gactacttta tccgtgtatt tgccatcctg 2400
 gagaacaaga agagcattcc tgtcagcgcc aggggtggcca cgtacttacc tgcacctgaa 2460

ggcctgaaat tcaagtcct caaggagaca tctgtggaag tggagtggga tcctctagac 2520

attgcttttg aaacctggga gatcatcttc cggaatatga ataaagaaga tgaggagagag 2580

atcaccaaaa gcctgaggag gccagagacc tcttaccggc aaactggtct agctcctggg 2640

caagagtatg agatatctct gcacatagtg aaaaacaata cccggggccc tggcctgaag 2700

agggtgacca ccacacgctt ggatgcccc agccagatcg aggtgaaaga tgtcacagac 2760

accactgcct tgatcacctg gttcaagccc ctggctgaga tcgatggcat tgagctgacc 2820

tacggcatca aagacgtgcc aggagaccgt accaccatcg atctcacaga ggacgagaac 2880

cagtactcca tcgggaacct gaagcctgac actgagtacg aggtgtccct catctccgc 2940

agaggtgaca tgicaagcaa cccagccaaa gagaccttca caacaggcct cgatgctccc 3000

aggaatcttc gacgtgtttc ccagacagat aacagcatca ccctggaatg gaggaatggc 3060

aaggcagcta ttgacagtta cagaattaaag tatgccccca tctctggagg ggaccacgt 3120

gaggttgatg ttccaaagag ccaacaagcc acaacaaaa ccacactcac aggtctgagg 3180

ccgggaactg aatatgggat tggagtttct gctgtgaagg aagacaagga gagcaatcca 3240

gcgaccatca acgcagccac agagttggac acgccaagg accttcaggt ttctgaaact 3300

gcagagacca gcctgacctt gctctggaag acaccgttg ccaaatttga ccgctaccgc 3360

ctcaattaca gtctccccac aggccagtgg gtgggagtgc agcttccaag aaacaccact 3420

tcctatgtcc tgagaggcct ggaaccagga caggagtaca atgtctctct gacagccgag 3480

aaaggcagac acaagagcaa gcccgcacgt gtgaaggcat ccactgaaca agcccctgag 3540

ctggaaaacc tcaccgtgac tgaggttggc tgggatggcc tcagactcaa ctggaccgca 3600

gctgaccagg cctatgagca ctttatcatt caggtgcagg aggccaaca ggtggaggca 3660

gctcggaacc tcaccgtgcc tggcagcctt cgggctgtgg acataccggg cctcaaggct 3720

gctacgcctt atacagtctc catctatggg gtgatccagg gctatagaac accagtgtc 3780

tctgctgagg cctccacagg ggaaactccc aatttgggag aggtcgtggt ggccgagggtg 3840

ggctgggatg cctcaaaact caactggact gctccagaag gggcctatga gtacttttc 3900

attcaggtgc aggaggctga cacagtagag gcagcccaga acctcaccgt cccaggagga 3960

ctgaggtcca cagacctgcc tgggctcaaa gcagccactc attataccat caccatccgc 4020

ggggtcactc aggacttcag cacaaccctt ctctctgttg aagtcttgac agaggaggtt 4080

ccagatatgg gaaacctcac agtgaccgag gttagctggg atgctctcag actgaactgg 4140

accacgccag atggaacctt tgaccagttt actattcagg tccaggaggc tgaccaggtg 4200

gaagaggctc acaatctcac ggttcctggc agcctgcgtt ccatggaaat cccaggcctc 4260
 agggctggca ctctttacac agtcaccctg cacggcgagg tcaggggcca cagcactcga 4320
 ccccttgctg tagaggctgt cacagaggat ctcccacagc tgggagattt agccgtgtct 4380
 gaggttggct gggatggcct cagactcaac tggaccgcag ctgacaatgc ctatgagcac 4440
 tttgtcattc aggtgcagga ggtcaacaaa gtggaggcag cccagaacct cacgttgcct 4500
 ggcagcctca gggctgtgga catcccgggc ctcgaggctg ccacgcctta tagagtctcc 4560
 atctatgggg tgatccgggg ctatagaaca ccagtactct ctgctgaggc ctccacagcc 4620

aaagaacctg aaattggaaa cttaaatgtt tctgacataa ctcccagagag cttcaatctc 4680
 tcctggatgg ctaccgatgg gatcttcgag acctttacca ttgaaattat tgattccaat 4740
 aggttgcctg agactgtgga atataatatc tctgggtctg aacgaactgc ccataatctca 4800
 gggctacccc ctagtactga ttttattgtc tacctctctg gacttgcctc cagcatccgg 4860
 accaaaaacca tcagtgccac agccacgaca gaggccctgc ccttcttgga aaacctaac 4920
 atttccgaca ttaatcccta cgggttcaca gtttcttgga tggcatcgga gaatgccttt 4980
 gacagctttc tagtaacggt ggtggattct gggaagctgc tggaccccca ggaattcaca 5040

ctttcaggaa cccagaggaa gctggagctt agaggcctca taactggcat tggctatgag 5100
 gttatggtct ctggcttcac ccaaggcat caaaccaagc ccttgagggc tgagattgtt 5160
 acagaagccg aaccggaagt tgacaacctt ctggtttcag atgccacccc agacggtttc 5220
 cgtctgtcct ggacagctga tgaaggggtc ttcgacaatt ttgttctcaa aatcagagat 5280
 accaaaaagc agtctgagcc actggaaata accctacttg cccccgaacg taccaggggac 5340
 ataacaggtc tcagagagge tactgaatac gaaattgaac tctatggaat aagcaaagga 5400
 aggcgatccc agacagtcag tgctatagca acaacagcca tgggctcccc aaaggaagtc 5460

attttctcag acatcaactga aaattcggtt actgtcagct ggagggcacc cacagcccaa 5520
 gtggagagct tccgatttac ctatgtgccc attacaggag gtacaccctc catggtaact 5580
 gtggacggaa ccaagactca gaccaggctg gtgaaactca tacctggcgt ggagtacctt 5640
 gtcagcatca tcgcatgaa gggctttgag gaaagtgaac ctgtctcagg gtcattcacc 5700
 acagctctgg atggcccatc tggcctggtg acagccaaca tcaactgactc agaagccttg 5760
 gccaggtggc agccagccat tgccactgtg gacagttagt tcattctcta cacaggcgag 5820
 aaagtgccag aaattacag cacggtgtcc gggaacacag tggagtatgc tctgaccgac 5880

ctcgagcctg ccacggaata cacttgaga atctttgcag agaaagggcc ccagaagagc 5940
 tcaacctca ctgccaagtt cacaacagac ctgattctc caagagactt gactgtact 6000
 gaggttcagt cggaaactgc cctccttacc tggcgacccc cccgggcac agtcaccggt 6060

tacctgctgg tctatgaatc agtggatggc acagtcaagg aagtcattgt ggggccagat	6120
accacctcct acagcctggc agacctgagc ccatccaccc actacacagc caagatccag	6180
gcactcaatg ggccccctgag gagcaatatg atccagacca tcttcaccac aattggactc	6240
ctgtaccctt tccccaaagg ctgctcccaa gcaatgctga atggagacac gacctctggc	6300
ctctacacca tttatctgaa tgggtataag gctgaggcgc tggaagtctt ctgtgacatg	6360
acctctgatg ggggtggatg gatttgtttc ctgagacgca aaaacggacg cgagaacttc	6420
tacaaaaact ggaaggcata tgctgctgga tttggggacc gcagagaaga attctggctt	6480
gggctggaca acctgaacaa aatcacagcc caggggcagt acgagctccg ggtggacctg	6540
cgggacctatg gggagacagc ctttctgttc tatgacaagt tcagcgtggg agatgccaag	6600
actcgtaca agctgaaggt ggaggggtac agtgggacag caggtgactc catggcctac	6660
cacaatggca gatccttctc cacctttgac aaggacacag attcagccat caccaactgt	6720
gctctgtcct acaaaggggc tttctggtac aggaactgtc accgtgtcaa cctgatgggg	6780
agatatgggg acaataacca cagtcagggc gttaactggt tccactggaa gggccacgaa	6840
cactcaatcc agtttctga gatgaagctg agaccaagca acttcagaaa tcttgaaggc	6900
aggcgcaaac gggcataaat tccagggacc actgggtgag agaggaataa ggcccagagc	6960
gaggaaagga ttttaccaaa gcatcaatac aaccagccca accatcggtc cacacctggg	7020
catttggatg gactcaaaag tgacctgga tccttggggc caacggcaac agcatggggc	7080
tcacctctc tgtagtttct tctttgcac caaagacatc agtctccaac atgtttctgt	7140
tttgttgtt gattcagcaa aaatctccca gtgacaacat cgcaatagtt ttttacttct	7200
cttaggtggc tcigggaatg ggagaggggt aggatgtaca ggggtagttt gttttagaac	7260
cagccgtatt ttacatgaag ctgtataatt aattgtcatt atttttgtta gcaaagatta	7320
aatgtgtcat tggaagccat ccctttttt acatttcata caacagaaac cagaaaagca	7380
atactgtttc cattttaagg atatgattaa tattattaat ataataatga tgatgatgat	7440
gatgaaaact aaggattttt caagagatct tcttttccaa aacatttctg gacagtacct	7500
gattgtattt tttttttaa taaaagcaca agtactttt agtttgttat ttgtcttga	7560
attgttgagt ctgaatttca ccaaagccaa tcatttgaac aaagcgggga atgttgggat	7620
aggaaaggta agtagggata gtggtcaagt gggaggggtg gaaaggagac taaagactgg	7680
gagagaggga agcacttttt ttaaataaag ttgaacacac ttgggaaaag cttacaggcc	7740
aggcctgtaa tcccaacact ttgggaggcc aaggtgggag gatagcttaa ccccaggagt	7800
ttgagaccag cctgagcaac atagtgagaa ctgtgtctta cagaaaaaaa aaaaaaaaaa	7860
aatttaatta ggcaagcgtg gtagtgcgca cctgtcgtcc cagctactca ggaggctgag	7920

gtaggaaaat cactggagcc caggagttag aggttacagt gagctatgat cacactactg	7980
cactccagcc tgggcaacag agggagaccc tgtctctaaa taaaaaaga aaagaaaaaa	8040
aaagcttaca acttgagatt cagcatcttg ctcagtatit ccaagactaa tagattatgg	8100
tttaaaagat gctttttatc tcatitttcta atgcaactcc tagaaactct atgatatagt	8160
tgaggtaagt attgtttacca cacatgggct aagatcccca gaggcagact gcctgagttc	8220
aattcttggc tcaccattc ccaagtccc taacctctct atgcctcagt ttcctcttct	8280
glaaagtagg gacactcata cttctcattt cagaacattt ttgtgaagaa taaattatgt	8340
tatccatttg aggcccttag aatgttacc ggtgtatatt aagtgctagt acatgttagc	8400
tatcatcatt atcactttat atgagatgga ctgggggttca tagaaacca atgacttgat	8460
tgtggctact actcaataaa taatagaatt tggatttaaa	8500
<210> 170	
<211> 2452	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 170	
agaaagcgag cagccacca gtcctccgcc accgcatgg tccccgacac cgctgcgtt	60
cttctgctca ccttggtgc cctcggcgcg tccggacagg gccagagccc gttgggctca	120
gacctgggcc cgcagatgct tcgggaactg caggaaacca acgcggcgct gcaggacgtg	180
cgggagctgc tgcggcagca ggtcaggag atcacgttcc tgaaaaacac ggtgatggag	240
tgtgacgct gcgggatgca gcagtcagta cgcaccggcc taccagcgt gcggcccctg	300
ctccactgcg cgcctggctt ctgcttcccc ggcttgacct gcatccagac ggagagcggc	360
gcgcgtgctg gcccctgccc cgcgggcttc acgggcaacg gctcgactg caccgacgtc	420
aacgagtgca acgcccacc ctgcttcccc cgagtcgct gtatcaacac cagcccgggg	480
ttccgtgctg aggtttgccc gccgggttac agcgccccca cccaccagg cgtggggctg	540
gctttcgcca agccaacaa gcagttttgc acggacatca acgagtgtga gaccgggcaa	600
cataactgcg tcccaactc cgtgtgcatc aacaccggg gctccttcca gtgcggcccc	660
tgccagcccc gcttcgtggg cgaccaggcg tccggctgcc agcggcgcg acagcgttc	720
tgccccgacg gctcggccag cgagtggcac gagcatgcag actgcgtcct agagcgcgat	780
ggctcgcggt cgtgcgtgtg tgccgttggc tggccggca acgggatcct ctgtggtcgc	840
gacactgacc tagacggctt cccggacgag aagctgcgt gcccgagcg ccagtgccgt	900
aaggacaact gcgtgactgt gcccaactca gggcaggagg atgtggaccg cgatggcatc	960

ggagacgcct gcgatccgga tgccgacggg gacggggtcc ccaatgaaaa ggacaactgc 1020
 ccgctggtgc ggaaccacaga ccagcgcaac acggacgagg acaagtgggg cgatgcgtgc 1080

 gacaactgcc ggtcccagaa gaacgacgac caaaaggaca cagaccagga cggccggggc 1140
 gatgcgtgcg acgacgacat cgacggcgac cggatccgca accaggccga caactgccct 1200
 aggttaccca actcagacca gaaggacagt gatggcgatg gtatagggga tgcctgtgac 1260
 aactgtcccc agaagagcaa cccggatcag gcggatgtgg accacgactt tgtgggagat 1320
 gcttgtgaca gcgatcaaga ccaggatgga gacggacatc aggactctcg ggacaactgt 1380
 cccacggtgc ctaacagtgc ccaggaggac tcagaccacg atggccaggg tgatgcctgc 1440
 gacgacgacg acgacaatga cggagtcctt gacagtcggg acaactgccg cctggtgcct 1500

 aaccccgccc aggaggacgc ggacagggac ggctgtggcg acgtgtgcca ggacgacttt 1560
 gatgcagaca agtggttaga caagatcgac gtgtgtccgg agaacgtga agtcacgctc 1620
 accgacttca gggccttcca gacagtcgtg ctggaccgag agggtagacg gcagattgac 1680
 cccaactggg tgggtgtcaa ccagggaagg gagatcgtgc agacaatgaa cagcgacca 1740
 ggctgtgctg tgggttacac tgccttcaat ggctgtgact tcgagggcac gttccatgtg 1800
 aacacggtca cggatgacga ctatgcgggc ttcatctttg gctaccagga cagctccagc 1860
 ttctacgtgg tcatgtggaa gcagatggag caaacgtatt ggacggcgaa ccccttcct 1920

 gctgtggcgg agcctggcat ccaactcaag gctgtgaagt cttccacagg ccccggggaa 1980
 cagctgcgga acgctctgtg gcatacagga gacacagagt cccagggtcg gctgctgtgg 2040
 aaggaccgcg gaaacgtggg ttggaaggac aagaagtcct atcgttggtt cctgcagcac 2100
 cggccccaag tgggctacat cagggtgcga ttctatgagg gccctgagct ggtggccgac 2160
 agcaactggg tcttggacac aacatgcgg ggtggccgcc tgggggtctt ctgcttctcc 2220
 caggagaaca tcacttgggc caacctgcgt taccgtgca atgacacat cccaggaggac 2280
 tatgagacc atcagctcg gcaagcctag ggaccagggt gaggaccgcg cggatgacag 2340

 ccacctcac cgcggtgga tgggggtctt gcaccagcc ccaaggggtg gccgtcctga 2400
 gggggaagtg agaagggtc agagaggaca aaataaagtg tgtgtgcagg ga 2452

 <210> 171
 <211> 7789
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 171
 agccgctgcg cccgagctgg cctgcgagtt cagggtcct gtcgtctcc aggagcaacc 60

tctactccgg acgcacaggc attccccgcg cccctccagc cctcgccgcc ctgccaccg	120
ctccccggcg ccgcgtccg gtacacacag gatccctgct gggcaccaac agtccacca	180
tggggtggc ctggggacta ggcgtcctgt tcctgatgca tgtgtgtggc accaaccga	240
ttccagagtc tggcggagac aacagcgtgt ttgacatctt tgaactcacc ggggccgccc	300
gcaaggggtc tgggcgccga ctggtgaagg gccccgacct ttccagccca gctttccga	360
tcgaggatgc caacctgac cccctgtgc ctgatgaca gttccaagac ctggtggatg	420
ctgtgcgggc agaaaagggt ttcttcttc tggcatccct gaggcagatg aagaagacct	480
ggggcacgct gctggccctg gagcggaag accactctgg ccaggtcttc agcgtggtgt	540
ccaatggcaa ggcgggcacc ctggacctca gctgacctt ccaaggaaag cagcacgtgg	600
tgtctgtgga agaagctctc ctggcaaccg gccagtggaa gagcatcacc ctgtttgtgc	660
aggaagacag ggcccagctg tacatcgact gtgaaaagat ggagaatgct gaggttggacg	720
tccccatcca aagcgtcttc accagagacc tggccagcat cgccagactc cgcacgcaa	780
aggggggct caatgacaat ttccaggggg tgctgcagaa tgtgaggttt gtctttgaa	840
ccacaccaga agacatctc aggaacaaaag gctgtccag ctctaccagt gtcctctca	900
cccttgacaa caacgtggtg aatggttcca gcctgccat ccgcactaac tacattggcc	960
acaagacaaa ggacttgcaa gccatctgcg gcactctctg tgatgagctg tccagcatgg	1020
tcctggaact caggggctg cgcaccattg tgaccacgt gcaggacagc atccgcaaag	1080
tgactgaaga gaacaaagag ttggccaatg agctgaggcg gcctccccta tgctatcaca	1140
acggagtcca gtacagaaat aacgaggaat ggactgttga tagctgcact gagtgtcact	1200
gtcagaactc agttaccatc tgcaaaaagg gtctctgccc catcatgccc tgctccaatg	1260
ccacagtccc tgatggagaa tgctgtctc gctgttgccc cagcgactct gcggacgatg	1320
gctggtctcc atggtccgag tggacctct gttctacgag ctgtggcaat ggaattcagc	1380
agcgcgccg ctctgcgat agcctcaaca accgatgtga gggctcctc gtccagacac	1440
ggacctgcca cattcaggag tgtgacaaga gatttaaca ggatggtggc tggagccact	1500
ggtccccgtg gtcatttgt tctgtgacat gtggtgatgg tgtgatcaca aggatccggc	1560
tctgcaactc tcccagcccc cagatgaacg ggaaccctg tgaaggcgaa gcgcgggaga	1620
ccaaagcctg caagaaagac gcctgcccc tcaatggagg ctggggtcct tggtcacat	1680
gggacatctg ttctgtcacc tgtggaggag gggtacagaa acgtagtcgt ctctgaaca	1740
acccacacc ccagtttga ggcaaggact gcgttggtga tgtaacagaa aaccagatct	1800
gcaacaagca ggactgtcca attgatggat gcctgtccaa tcctgcttt gccggcgtga	1860

agtgtactag ctaccctgat ggcagctgga aatgtggtgc ttgtcccctt ggttacagtg 1920

 gaaatggcat ccagtgcaca gatgttgatg agtgcaaaga agtgcctgat gcctgcttca 1980
 accacaatgg agagcacccg tgtgagaaca cggaccccg ctacaactgc ctgccctgcc 2040
 cccacgcctt caccggctca cagcccttcg gccagggtgt cgaacatgcc acggccaaca 2100
 aacaggtgtg caagccccgt aacccctgca cggatgggac ccacgactgc aacaagaacg 2160
 ccaagtgcaa ctacctgggc cactatagcg acccatgta ccgctgcgag tgcaagcctg 2220
 gctacgctgg caatggcatc atctgcgggg aggacacaga cctggatggc tggccaatg 2280
 agaacctggt gtgcgtggcc aatgcgactt accactgcaa aaaggataat tgccccaacc 2340

 ttcccaactc agggcaggaa gactatgaca aggatggaat tggatgatgcc tgtgatgatg 2400
 acgatgacaa tgataaaatt ccagatgaca gggacaactg tccattccat tacaaccag 2460
 ctcatgatga ctatgacaga gatgatgtgg gagaccgtg tgacaactgt ccctacaacc 2520
 acaaccaga tcaggcagac acagacaaca atggggaagg agacgcctgt gctgcagaca 2580
 ttgatggaga cggatcctc aatgaacggg acaactgcca gtacgtctac aatgtggacc 2640
 agagagacac tgatatggat ggggttgag atcagtgtga caattgcccc ttggaacaca 2700
 atccggatca gctggactct gactcagacc gcattggaga tacctgtgac aacaatcagg 2760

 atattgatga agatggccac cagaacaatc tggacaactg tccctatgtg cccaatgcca 2820
 accaggctga ccatgacaaa gatggcaagg gagatgcctg tgaccacgat gatgacaacg 2880
 atggcattcc tgatgacaag gacaactgca gactcgtgcc caatccgac cagaaggact 2940
 ctgacggcga tggtcgaggt gatgcctgca aagatgattt tgaccatgac agtgtgccag 3000
 acatcgtatga catctgtcct gagaatgttg acatcagtga gaccgatttc cgccgattcc 3060
 agatgattcc tctggacccc aaaggacat cccaaaatga ccctaactgg gttgtacgcc 3120
 atcagggtaa agaactcgtc cagactgtca actgtgatcc tggactcgt gtaggttatg 3180

 atgagttaa tgctgtggac ttcagtggca ctttcttcat caacaccgaa agggacgatg 3240
 actatgctgg atttgtctt ggctaccagt ccagcagccg cttttatgtt gtgatgtgga 3300
 agcaagtac ccagtctac tgggacacca accccacgag ggctcaggga tactcgggcc 3360
 tttctgtgaa agttgtaac tccaccacag ggcttgccga gcacctgcgg aacgccctgt 3420
 ggcacacagg aaacacccct ggccaggtgc gcacctgtg gcatgacct cgtcacatag 3480
 gctggaaaga ttaccgcc tacagatggc gtctcagcca caggccaaag acgggtttca 3540
 ttagagtgtg gatgtatgaa gggaagaaaa tcatggctga ctcaggacct atctatgata 3600

aaacctatgc tggtaggtaga ctagggttgt ttgtcttctc tcaagaaatg gtgttcttct	3660
ctgacctgaa atacgaatgt agagatccct aatcatcaaa ttgttgattg aaagactgat	3720
cataaaccaa tgcttggtatt gcaccttctg gaactatggg cttgagaaaa cccccaggat	3780
cacttctcct tggcttctct cttttctgtg cttgcatcag tgtggactcc tagaacgtgc	3840
gacctgcctc aagaaaaatgc agttttcaaa aacagactca gcattcagcc tccaatgaat	3900
aagacatctt ccaagcatat aaacaattgc ttgtgtttcc ttttgaaaaa gcattctactt	3960
gcttcagttg ggaagggtgcc cattccactc tgcctttgtc acagagcagg gtgctattgt	4020
gaggccatct ctgagcagtg gactcaaaag cattttcagg catgtcagag aaggaggagac	4080
tcactagaat tagcaaaca aaccaccttg acatctctct tcaggaacac ggggagcaga	4140
ggccaaagca ctaagggggag ggcgcatacc cgagacgatt gtatgaagaa aatatggagg	4200
aactgttaca tgttcggtac taagtcattt tcaggggatt gaaagactat tgctggattt	4260
catgatgctg actggcgcta gctgattaac ccatgtaaat aggcacttaa atagaagcag	4320
gaaagggaga caaagactgg cttctggact tcctccctga tccccacct tactcatcac	4380
ctgcagtggc cagaattagg gaatcagaat caaaccagtg taaggcagtg ctggctgcca	4440
ttgcctggtc acattgaaat tggtaggttc attctagatg tagcttgtgc agatgtagca	4500
ggaaaatagg aaaacctacc atctcagtga gcaccagctg cctcccaaag gaggggcagc	4560
cgtgcttata tttttatggt tacaatggca caaaattatt atcaacctaa ctaaacatt	4620
ccttttctct tttttctga attatcatgg agttttctaa ttctctcttt tggaatgtag	4680
atttttttta aatgctttac gatgtaaaat atttattttt tacttattct ggaagatctg	4740
gctgaaggat tattcatgga acaggaagaa gcgtaaagac tatccatgtc atctttgttg	4800
agagtcttcg tgactgtaag attgtaata cagattattt attaactctg ttctgcctgg	4860
aaatttaggc ttcatacgga aagtgtttga gagcaagtag ttgacattta tcagcaaadc	4920
tcttgcaaga acagcacaag gaaaatcagt ctaataagct gctctgcccc ttgtgctcag	4980
agtggatgtt atgggattct tttttctctt gttttatctt ttcaagtga attagtgggt	5040
tatccatttg caaatgtttt aaattgcaaa gaaagccatg aggtcttcaa tactgtttta	5100
ccccatccct tgtgcatatt tccagggaga aggaaagcat atacactttt ttctttcatt	5160
tttccaaaag agaaaaaaat gacaaaaggt gaaacttaca tacaatatatt acctcatttg	5220
ttgtgtgact gagtaaagaa tttttggatc aagcggaaag agtttaagtg tctaacaac	5280
ttaaagctac tgtagtacct aaaaagtcag tgtgtacat agcataaaaa ctctgcagag	5340
aagtattccc aataaggaaa tagcatigaa atgttaaata caatttctga aagttatgtt	5400
ttttttctat catctgggat accattgctt ttttttata aattattttc tcattgccat	5460

tggaatagat atctcagatt gtgtagatat gctattttaa taatttatca ggaaatactg	5520
cctgtagagt tagtatttct atttttatat aatgtttgca cactgaattg aagaattgtt	5580
ggttttttct tttttttgtt ttgttttttt tttttttttt ttttgctttt gacctcccat	5640
ttttactatt tgccaatacc tttttctagg aatgtgcttt tttttgtaca catttttatc	5700
cattttacet tctaaagcag tgtaagttgt atattactgt ttcttatgta caaggaacaa	5760
caataaatca tatggaaatt tatatttata ctactgtat ccatgcttat ttgtttctta	5820
ctggctttat gtcatgaagt atatgcgtaa ataccattca taaatcaata tagcatatac	5880
aaaaataaat tacagtaagt catagcaaca ttcacagttt gtatgtgatt gagaaagact	5940
gagttgctca ggcttaggct tagaatttgc tgcgtttgtg gaataaaaga acaaaatgat	6000
acattagcct gccatatcaa aaacatataa aagagaaatt atccctaagt caagggcccc	6060
cataagaata aaattttcta ttaaggatcat tagatgtcat tgaatccttt tcaaagtga	6120
glatgaaaac aaagggaaaa acactgaagc acacgcaact ctcacagcga cattttctga	6180
cccacgaatg atgccttggg tgggcaacac gattgcatgt tgtggagaca cttcggaagt	6240
aatgtggat gagggaggag ctgtccttgc aatgttgagc caagcattac agatacctcc	6300
tcttgaagaa ggaataataa gtttaataca aaaagaagac taaaaaatgt aaaatttgga	6360
aggaatccat aaatgcgtgt gtgtctaaat acaaatatc atgtgaagaa aaggcccaag	6420
tgtaccaata agcagacctt gatttttgga tgggctaatt atgaatgtgg aatactgacc	6480
agttaatttc cagttttaat gaaaacagat caaagaagaa attttatgag taggttaaag	6540
gtctggcttt gaggtctatt aaacactaga aaggactggc tgggtgagat aaaatcttcc	6600
ttgttgattt tactctcat tctataaata ctcatctttc tgagtagcca tgatcacata	6660
caaatgtaaa ttgccaaatc attttatagt accaaggtga agaagcagga actagaaagt	6720
gttgataata gctgtggagt taggaaaact gatgtgaagg aaataattct ttgaaatggc	6780
aaagaattaa ataccatcat tcattatcag aagagttcaa cgtttgaagt gctgggagat	6840
aattctaatt cattcttgga tagtgaagca aaactgattg aaaataccaa gataagacag	6900
aaaaagtgc tggaagagg agcttttctt ccaggcatgt tccagtttca ccctaagact	6960
gaccttcaaa taatcaggtt gtactgaaat aaaggacttg ttaaaaatta aaattatgtc	7020
atcgagatga tagctttttt cctctcccaa cagtttatgt tcatgtgttg tgggagagct	7080
cgagtgaaga gcaataaact ccaggctctta taagaatgta catacaataa aggtggtgcc	7140
agcagttttt ttttttctaa agagtcacat gtagaaaagc ctccagtatt aagctcctga	7200
attcattcct taaataaatt ggctctctct ctcttctata atttcttttt ctttttattt	7260
ttgagatgaa gtcttgctct gtgcgccagg ctggagtga gtgacacaat ctcggtcac	7320

tgcaacctct gcctccccgg ttcaagcaat tctccctcct gcctcagcct cccaagtagc	7380
tgggactaca agcgcccgcc accaagcctg gctaattctg tatTTTTtagt aaagacgggg	7440
tttcaccttg ttccggacaa acactaagcc ctaaaggga atccaaaata aaaacatcta	7500
tttttaataa cactttctat ctaaatacagg gtgacttttt aaaaaaatc cggaagcttt	7560
ttgttgaatt acgttacaga cttagttacc agtccttggt agagttacct tcagttgaca	7620
tgctgtgaat ggtccacct cttttatggc agaattcatt acttaaaata actctatttt	7680
cttccccctt acctaaataa cagaaaggct cactatgtcc caaatatcat tggcagaagc	7740
aaactataaa gtcataagcc ctttgacgtg caagtctaga aataatTTT	7789
<210> 172	
<211> 7311	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 172	
actgacggca tgaagccttt aggggcacac agtactctca gcttgttggt ggaagccctt	60
catctgcctt cattctgaag gcaggcccg gcagaggaag gatcagaggg tcgcggccgg	120
agggtcccgg ccggtggggc caactcagag ggagaggaaa gggctagaga cacgaagaac	180
gcaaaccatc aaatttagaa gaaaaagccc ttgactttt tccccctctc cctcccctt	240
ggctgtgtag caaacatccc tggcgatacc ttgaaagga cgaagtgtgt ctgcagtcgc	300
aatttcgtgg gttgagttca cagttgtgag tgcggggctc ggagatggag ccgtggtcct	360
ctaggtggaa aacgaaacgg tggctctggg atttcaccgt aacaaccctc gcattgacct	420
tcctcttcca agctagagag gtcagaggag ctgctccagt tgatgtacta aaagcactag	480
atTTTcaca ttctccagag ggaatatcaa aaacaacggg attttgcaca aacagaaaga	540
attctaaagg ctcatagct gcttacagag ttcaaagca agcacaactc agtgcccaa	600
caaaacagtt atttccaggt ggaactttcc cagaagactt ttcaatacta ttacagtaa	660
aaccaaaaaa aggaattcag tctttccttt tatctatata taatgagcat ggtattcagc	720
aaattggtgt tgaggttggg agatcacctg tttttctggt tgaagaccac actggaaaac	780
ctgccccaga agactatccc ctcttcagaa ctgttaacat cgctgacggg aagtggcatc	840
gggtagcaat cagcgtggag aagaaaactg tgacaatgat tgttgattgt aagaagaaaa	900
ccacgaaacc acttgataga agtgagagag caattgttga taccaatgga atcacggttt	960
ttggaacaag gatTTTggat gaagaagttt ttgaggggga cattcagcag tttttgatca	1020
caggtgatcc caaggcagca tatgactact gtgagcatta tagtcagac tgtgactctt	1080

cagcacccaa ggctgctcaa gctcaggaac ctcatagata tgagtatgca ccagaggata	1140
taatcgaata tgactatgag tatggggaag cagagtataa agaggctgaa agtgtaacag	1200
agggaccac tgtaactgag gagacaatag cacagacgga ggcaaacatc gttgatgatt	1260
ttcaagaata caactatgga acaatggaaa gttaccagac agaagctcct aggcattgtt	1320
ctgggacaaa tgagccaaat ccagttgaag aaatatattac tgaagaatat ctaacgggag	1380
aggattatga ttcccagagg aaaaattctg aggatacact atatgaaaac aaagaaatag	1440
acggcaggga ttctgatctt ctggtatgat gagatttagg cgaatatgat ttttatgaat	1500
ataaagaata tgaagataaa ccaacaagcc cccctaataga agaatttggt ccaggtgtac	1560
cagcagaaac tgatattaca gaaacaagca taaatggcca tgggtcatat ggagagaaag	1620
gacagaaagg agaaccagca gtggttgagc ctggtatgct tgtcgaagga ccaccaggac	1680
cagcaggacc tgcaggattt atgggtcctc caggtctaca aggccccact ggacccctg	1740
gtgacctgg cgataggggc ccccaggac gtcttggtt accaggggct gatggtctac	1800
ctggtcctcc tgggtactatg ttgatgttac cgttccgtta tgggtggtgat ggttccaaag	1860
gaccaacat ctctgctcag gaagctcagg ctcaagctat tcttcagcag gctcggtatg	1920
ctctgagagg cccacctggc ccaatgggtc taactggaag accaggtcct gtgggggggc	1980
ctggttcac tggggccaaa ggtgagagtg gtgatccagg tcctcagggc cctcaggcg	2040
tccagggtcc ccttggtcca acgggaaaac ctggaaaaag gggtcgtcca ggtgcagatg	2100
gaggaagagg aatgccagga gaacctgggg caaagggaga tcgagggttt gatggacttc	2160
cgggtctgcc aggtgacaaa ggtcacaggg gtgaacgagg tcctcaaggt cctccaggtc	2220
ctcctggtga tgatggaatg aggggagaag atggagaaat tggaccaaga ggtcttcag	2280
gtgaagctgg cccacagagt ttgctgggtc caagggaac tccaggagct ccagggcagc	2340
ctggtatggc aggtgtagat ggccccccag gacaaaaagg gaacatgggt cccaagggg	2400
agcctgggccc tccaggtcaa caagggaatc caggacctca gggtcttcct ggtccacaag	2460
gtccaattgg tcctcctggt gaaaaaggac cacaaggaaa accaggactt gctggacttc	2520
ctggtgctga tgggcctcct ggtcatcctg ggaaagaagg ccagtcctga gaaaaggggg	2580
ctctgggtcc ccttggtcca caagtccta ttggataccc gggccccgg gagtaaagg	2640
gagcatagtg tgtcagaggt ctcaagggt cttaaagtgaa aaagggtgaa gatggttttc	2700
caggattcaa aggtgacatg ggtctaaaag gtgacagagg agaagttggt caaatggcc	2760
caagagggga agatggccct gaaggacca aaggtcgagc aggcccaact ggagaccag	2820

gtccttcagg tcaagcagga gaaaagggaa aacttggagt tccaggatta ccaggatatac 2880

caggaagaca aggtccaaag ggttccactg gattccctgg gtttccaggt gccaatggag 2940

agaaagggtgc acggggagta gctggcaaac caggccctcg gggtcagcgt ggtccaacgg 3000

gtcctcgagg ttcaagaggt gcaagaggtc cacttgggaa acctgggcca aagggcactt 3060

caggtggcga tggccctcct ggccctccag gtgaaagagg tctcaagga cctcagggtc 3120

cagttggatt ccttggaaca aaaggccctc ctggaccacc tgggaaggat gggctgccag 3180

gacaccttg gcaacgtggg gagactggat ttcaaggcaa gaccggccct cctgggccag 3240

ggggagtggg tggaccacag ggaccaaccg gtgagactgg tccaataggg gaacgtgggc 3300

atcctggccc tcttggccct cctggtgagc aaggtcttcc tggctctgca ggaaaagaag 3360

gtgcaaaggg tgatccaggt cctcaaggta tctcaggga agatggacca gcaggattac 3420

gtggtttccc aggggaaaga ggtcttctcg gagctcaggg tgcacctgga ctgaaaggag 3480

gggaaggctc ccagggccca ccaggctccag ttggctcacc aggagaacgt gggctcagcag 3540

gtacagctgg cccaattggt ttaccagggc gcccgggacc tcagggtcct cctggtccag 3600

ctggagagaa aggtgctcct ggagaaaaag gtccccaagg gcctgcaggg agagatggag 3660

ttcaaggctc tgttggcttc ccagggccag ctggtcctgc cggctcccct ggggaagacg 3720

gagacaaggg tgaattggt gagccgggac aaaaaggcag caagggtgac aaggagaaaa 3780

atggccctcc cggctcccca ggtcttcaag gaccagttgg tgccctgga attgctggag 3840

gtgatggtga accaggctct agagacacg aggggatgtt tgggcaaaaa ggtgatgagg 3900

gtgccagagg ctccctgga cctcctggtc caataggtct tcagggtctg ccaggccac 3960

ctggtgaaaa aggtgaaaaa ggggatgttg gtcccatggg gccacctggt cctccaggcc 4020

caaggagccc tcaaggctcc aatggagctg atggaccaca aggacccca ggtctgttg 4080

gttcagttag tgggtgtgga gaaaagggtg aacctggaga agcagggaac ccaggccctc 4140

ctggggaagc aggtgtaggc ggtcccaaag gagaaagg agagaaagg gaagctggtc 4200

cacctggagc tgctggacct ccaggtgcca aggggccacc aggtgatgat ggccctaagg 4260

gtaaccggg tctgttggg ttctctggag atcctggtcc tcttgggaa cctggccctg 4320

caggtcaaga tgggttggg ggtgacaagg gtgaagatgg agatcctggt caaccgggtc 4380

ctctggccc atctggtgag gctggccac caggctctcc tggaaaacga ggtctcctg 4440

gagctgcagg tgcagaggga agacaagggt aaaaagggtc taagggggaa gcagggtcag 4500

aaggtcctcc tggaaaaacc ggcccagtcg gtctcaggg acctgcagga aagcctggtc 4560

cagaaggctc tggggcatc cctggctctg tgggagaaca aggtctccct ggagctgcag	4620
gccaagatgg accacctggt cctatgggac ctcttggtt acctggcttc aaagtgacc	4680
ctggctccaa gggtagaaa ggacatcctg gtttaattgg cctgattggt cctccaggag	4740
aacaagggga aaaaggtgac cgagggtctc ctggaactca aggatctcca ggagcaaaag	4800
gggatgggg aattcctggt cctgctggtc ccttaggtcc acctggcttc ccaggtttac	4860
caggtcctca aggcccaaag ggtaacaaag gctctactgg acccgctggc cagaaaggtg	4920
acagtggctc tccagggcct cctgggtctc cagggtccacc tggtagaagtc attcagcctt	4980
taccaatctt gtctccaaa aaaacgagaa gacatactga aggcattgcaa gcagatgcag	5040
atgataatat tcttgattac tcggatggaa tggaagaaat atttggttcc ctcaattccc	5100
tgaacaaga cattgagcat atgaaatttc caatgggtac tcagaccaat ccagccccgaa	5160
cttgtaaaga cctgcaactc agccatcctg acttcccaga tggtagaatat tggattgac	5220
ctaaccaagg ttgtcagga gattccttca aagtttactg taatttcaca tctggtggtg	5280
agacttgcac ttatccagac aaaaaatctg agggagtaag aatttcacatc tggccaaagg	5340
agaaaccagg aagttggttt agtgaattta agaggggaaa actgctttca tacttagatg	5400
ttgaaggaaa ttccatcaat atggtgcaaa tgacattcct gaaacttctg actgcctctg	5460
ctcggcaaaa ttccacctac cactgtcatc agtcagcagc ctggtatgat gtgtcatcag	5520
gaagttatga caaagcactt cgcttcctgg gatcaaatga tgaggagatg tcctatgaca	5580
ataatccttt tatcaaaaca ctgtatgatg gttgtgcgtc cagaaaaggc tatgaaaaga	5640
ctgtcattga aatcaatata ccaaaaattg atcaagtacc tattgttgat gtcattgatca	5700
atgactttgg tgatcagaat cagaagtctg gatttgaagt tggctcctgt tgttttcttg	5760
gctaagatta agacaaagaa catatcaaat caacagaaaa tataccttgg tgccaccaac	5820
ccattttgtg ccacatgcaa gttttgaata aggatggtat agaaaacaac gctgcatata	5880
caggtacat ttaggaaata ccgatgcctt tgtgggggca gaatcacatg gcaaaagctt	5940
tgaatatcat aaagatataa gttggtgtgg ctaagatgga aacagggtctg attcttgatt	6000
cccaattctc aactctcctt ttctatttg aatttctttg gtgctgtaga aaacaaaaaa	6060
agaaaaatat atattcataa aaaatatggt gctcattctc atccatccag gatgtactaa	6120
aacagtgtgt ttaataaatt gtaattatct tgtgtacagt tctatactgt tatctgtgtc	6180
catttccaaa acitgcacgt gtccctgaat tccatctgac tctaatttta tgagaattgc	6240
agaactctga tggcaataaa tatatgtatt atgaaaaaat aaagttgtaa tttctgatga	6300
ctctaagtc ctttctttgg ttaataataa aatgcctttg tataatttga tgttgaagag	6360
ttcaattatt tgatgtcgcc aacaaaattc tcagagggca aaaatctgga agacttttgg	6420

aagcacactc tgatcaactc ttctctgccg acagtcattt tgctgaattt cagccaaaaa 6480
tattatgcat ttgatgctt tattcaaggc tataacctca actttttctt ctcagaatcc 6540
aggatttcac aggatacttg tataatatgga aaacaagcaa gtttatattt ttggacaggg 6600
aaatgtgtgt aagaaagtat attaacaaat caatgcctcc gtcaagcaaa caatcatatg 6660

tatacttttt ttctacgtta tctcatctcc ttgttttcag tgtgcttcaa taatgcaggt 6720
taatattaaa gatggaaatt aagcaattat ttatgaattt gtgcaatgtt agattttctt 6780
atcaatcaag ttcttgaatt tgattctaag ttgcatatta taacagtctc gaaaattatt 6840
ttacttgccc acaaatattt acttttttcc ttccaagata attttataaa tcatttgacc 6900
tacctaattg ctaaataaat aacatatggt ggactgttat taagagtatt tgttttaagt 6960
cattcaggaa aatctaaact tttttttcca ctaaggtatt tactttaagg tagcttgaaa 7020
tagcaataca atttaaaaaa taaaaactga attttgtatc tattttaagt aatatatgta 7080

agacttgaaa ataatgttt tatttcttat ataaagtgtt aaattaattg ataccagatt 7140
tcactggaac agtttcaact gataatttat gacaaaagaa catacctgta atattgaaat 7200
taaaaagtga aatttgtcat aaagaatttc ttttattttt gaaatcgagt ttgtaaatgt 7260
ccttttaaga agggagatat gaatccaata aataaactca agtcttggct a 7311

<210> 173
<211> 5914
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 173

gcagacggga gtttctctc ggggtcggag caggaggcac gcggagtgtg aggccacgca 60
tgagcggacg ctaacccct cccagccac aaagagtcta catgtctagg gtctagacat 120

gttcagcttt gtggacctcc ggctcctgct cctcttagcg gccaccgccc tctgacgca 180
cggccaagag gaaggccaag tcgagggccca agacgaagac atccaccaaa tcacctgcgt 240
acagaacggc ctcaggtagc atgaccgaga cgtgtggaaa cccgagccct gccgtagctg 300
cgtctcgac aacggcaagg tgttgtgcga tgacgtgac tgtgacgaga ccaagaactg 360
ccccggcgcc gaagtccccg agggcgagtg ctgtcccgtc tgccccgacg gtcagagtc 420
accaccgac caagaaacca ccggcgctga gggaccaag ggagacactg gccccgagg 480
cccaagggga cccgcaggcc cccctggccg agatggcatc cctggacagc ctggacttcc 540

cggaccccc ggacccccg gacctcccg accccctggc ctggaggaa actttgctcc 600
ccagctgtct tatggctatg atgagaaatc aaccggagga atttcctgac ctggcccat 660

gggtccctct ggicctcgtg gtctccctgg cccccctggt gcacctggtc cccaaggctt 720
ccaaggtccc cctggtagc ctggcgagcc tggagcttca ggtcccatgg gtccccgagg 780
tccccaggt cccccggaa agaattgaga tgatggggaa gctggaaaac ctggctgtcc 840
tggtgagcgt gggcctcctg ggcctcaggg tgctcgagga ttgcccggaa cagctggcct 900
ccctggaatg aaggacaca gaggtttcag tggtttggat ggtgccaagg gagatgctgg 960

tcctgctggt cctaagggtg agcctggcag ccctggtgaa aatggagctc ctggtcagat 1020
gggccccctg ggcctgcctg gtgagagagg tcgccctgga gcccctggcc ctgctggtgc 1080
tcgtgaaat gatggtgcta ctggtgctgc cgggccccct ggtccaccg gccccgtgg 1140
tcctcctggc ttccctggtg ctgttggtgc taagggtgaa gctggctccc aaggccccg 1200
aggctctgaa ggtccccagg gtgtgcgtgg tgagcctggc ccccctggcc ctgctggtgc 1260
tgctggccct gctggaaacc ctggtgctga tggacagcct ggtgctaaag gtgccaatgg 1320
tgctcctggt attgctggtg ctccctggctt ccctggtgcc cgaggccccct ctggacccca 1380

gggccccggc ggcctcctg gtccaaggg taacagcggg gaacctggtg ctccctggcag 1440
caaaggagac actggtgcta agggagagcc tggccctgtt ggtgttcaag gacccccctg 1500
ccctgctgga gaggaaggaa agcgaggagc tcgaggtgaa cccggacca ctggcctgcc 1560
cggaccccc ggcgagcgtg gtggacctgg tagccgtggt ttccctggcg cagatggtgt 1620
tgctggtccc aagggtccc ctggtgaacg tggttctctt ggcctgctg gccccaaagg 1680
atctcctggt gaagctggc gtcccgtga agctggtctg cctggtgcca agggtctgac 1740
tggaagccct ggcagccctg gtctgatgg caaaactggc ccccctggtc ccgccggtca 1800

agatggtcgc cccggacccc caggcccacc tggtgcccgt ggtcaggctg gtgtgatggg 1860
attccctgga cctaaagggt ctgctggaga gcccgcaag gctggagagc gaggtgttcc 1920
cggaccccc ggcgctgtcg gtccctgctgg caaagatgga gaggtggag ctccaggacc 1980
ccctggccct gctggctccg ctggcgagag aggtgaacaa ggcctgctg gctccccgg 2040
attcagggt ctccctggtc ctgctggtcc tccaggtgaa gcaggcaaac ctggtgaaca 2100
gggtgttctt ggagacctg gcgcccctgg ccctctgga gcaagaggcg agagaggttt 2160
ccctggcgag cgtgggtgtc aaggcccc tggctctgct ggtccccgag gggccaacgg 2220

tgctccccgc aacgatggtg ctaagggtga tgctggtgcc cctggagctc ccggtagcca 2280
gggcgcccc ggccttcagg gaatgcctgg tgaacgtggt gcagctggtc ttccagggcc 2340
taagggtgac agaggtgatg ctggtcccaa aggtgctgat ggctctctg gcaaagatgg 2400
cgtccgtggt ctgactggcc ccattggtcc tctggccct gctggtgccc ctggtgacaa 2460
gggtgaaagt ggtcccagcg gccctgctgg tccactgga gctcgtggtg cccccggaga 2520

ccgtggtgag cctgggtcccc ccggccctgc tggctttgct ggccccctg gtgctgacgg	2580
ccaacctggt gctaaaggcg aacctgggtga tgctgggtgct aaaggcgatg ctgggtcccc	2640
tggccctgcc ggaccegtcg gacccccctgg ccccatgtgt aatgttggtg ctcttgagc	2700
caaaggtgct cgcggcagcg ctgggtcccc tggtgctact gggttccctg gtgctgctgg	2760
ccgagtcggt cctcctggcc cctctggaaa tgctggaccc cctggccctc ctggctctgc	2820
tggcaaagaa ggcggaag gtccccgtgg tgagactggc cctgctggac gtcctggtga	2880
agttggtccc cctgggtcccc ctggccctgc tggcgagaaa ggatcccctg gtgctgatgg	2940
tcctgtggtg gtcctggta ctcctgggcc tcaaggtatt gctggacagc gtggtgtggt	3000
cggcctgcct ggtcagagag gagagagagg cttccctggt cttcctggcc cctctggtga	3060
acctggcaaa caaggtccct ctggagcaag tgggaacgt ggtccccctg gtcccatggg	3120
ccccctgga ttggctggac cccctggtga atctggacgt gagggggctc ctgggtgccga	3180
aggttccct ggacgagacg gttctcctgg cgccaagggt gaccgtggtg agaccggccc	3240
cgctggaccc cctggtgctc ctggtgctcc tggtgccct ggccccgtg gccctgctgg	3300
caagagtggg gatcgtggtg agactggtcc tgctgggtccc gccggtcctg tcggccctgt	3360
tggcgccctg ggccccccg gacccaagg cccctggtg gacaagggtg agacaggcga	3420
acaggcgac agaggcataa agggtcaccg tggcttctct ggctccagg gtccccctgg	3480
ccctcctggc tctcctggtg aacaaggtcc ccttgagcc tctggtcctg ctgggtccccg	3540
agggtccct ggctctgctg gtgctcctgg caaagatgga ctcaacggtc tcctggccc	3600
cattggggcc cctggtcctc gcggtcgac tggatgatgt ggtcctgttg gtccccccg	3660
ccctcctgga cctcctggtc cccctggtcc tccagcgct gggttcgact tcagttcct	3720
gccccagcca cctcaagaga aggtcacga tggtgccgc tactaccggg ctgatgatgc	3780
caatgtggtt cgtgaccgtg acctcgaggt ggacaccacc ctcaagagcc tgagccagca	3840
gatcgagaac atccggagcc cagagggcag ccgcaagaac cccgcccga cctgccgtga	3900
cctcaagatg tgccactctg actggaagag tggagagtac tggattgacc ccaaccaagg	3960
ctgcaacctg gatgccatca aagtcttctg caacatggag actggtgaga cctgcgtgta	4020
ccccactcag ccagtgigg ccagaagaa ctggtacatc agcaagaacc ccaaggacaa	4080
gaggcatgtc tggttcggcg agagcatgac cgtggattc cagttcgagt atggcgcca	4140
gggtccgac cctgccgatg tggccatcca gctgacctc ctgacctga tgtccaccga	4200
ggcctcccag aacatcacct accactgcaa gaacagcgtg gcctacatgg accagcagac	4260

tggcaacctc aagaaggccc tgctcctcca gggctccaac gagatcgaga tccgcgccga 4320

 gggcaacagc cgcttcacct acagcgtcac tgcgatggc tgcacgagtc acaccggagc 4380
 ctggggcaag acagtgattg aatacaaac caccaagacc tcccgcctgc ccatcatcga 4440
 tgtggccccc ttggacgttg gtgccccaga ccaggaattc ggcttcgacg ttggccctgt 4500
 ctgcttctgt taaactccct ccatcccaac ctggctccct cccaccaac caactttccc 4560
 cccaaccggg aaacagacaa gcaacccaaa ctgaaccccc tcaaaagcca aaaaatggga 4620
 gacaatttca catggacttt ggaaaatatt ttttctctt gcattcatct ctcaaactta 4680
 gtttttatct ttgaccaacc gaacatgacc aaaaaccaa agtgcattca accttaccaa 4740

 aaaaaaaaa aaaaaaagaa taaataata actttttaa aaaggaagct tggtcactt 4800
 gcttgaagac ccatgcgggg gtaagtcctt ttctgccgt tgggttatg aaacccaat 4860
 gctgcccttt ctgctcttt ctccacacc ccttggggc cteccctcca ctcttccca 4920
 aatctgtctc ccagaagac acaggaaaca atgtattgtc tgcccagcaa tcaaaggcaa 4980
 tgctcaaaca ccaagtggc cccaccctc agcccgtcc tgcccgccca gcaccccg 5040
 gccctggggg acctggggtt ctgagactgc caaagaagcc ttgccatctg gcgtcccat 5100
 ggctcttgca acatctcccc ttctttttg aggggggtcat gccgggggag ccaccagccc 5160

 ctactgggt tcggaggaga gtcaggaagg gccacgaaa agcagaaaaca tcggatttgg 5220
 ggaacgcgtg tcaatccctt gtgccgcagg gctgggcggg agagactgtt ctgttcttg 5280
 tgtaactgtg ttgtgaaag actacctgt tctgtcttg atgtgtcacc ggggcaactg 5340
 cctgggggcg gggatggggg cagggtggaa gcggctcccc attttatacc aaaggtgcta 5400
 catctatgtg atgggtgggg tggggaggga atcactggtg ctatagaaat tgagatgccc 5460
 cccagggcca gcaaatgtt cttttgttc aaagtctatt ttattcctt gatattttc 5520
 ttttttttt ttttttttg tggatgggga ctgtgaatt tttctaaagg tgctatttaa 5580

 catgggagga gagcgtgtgc ggctccagcc cagcccgtg ctactttcc accctctctc 5640
 cactgcctc tggtttctca ggctctgtc ctccgacctc tctctctga aacctctc 5700
 cacagctgca gccatctctc ccggctccct cctagtctgt cctgcgtcct ctgtccccg 5760
 gtctcagaga caacttccca aagcacaag cagttttcc ccctaggggt gggaggaagc 5820
 aaaagactct gtacctatt tgatgtgtg taataattg agatgtttt aattatttg 5880
 attgctggaa taaagcatgt ggaaatgacc caaa 5914

<210> 174

<211> 6829

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 174

gcagactgtg ctggagctgg tgctgaaaaa gggggtttgc agaggctgcc ctggggctgg	60
tgctgaaaga agagcccaca gctgacttca tggtgctaca ataacctcag aatctacttt	120
tcactctcag gagaaccac atgtctaata tttagacatg atggcaaact gggcggaagc	180
aagacctctc ctacttctta ttgttttatt agggcaattt gtctcaataa aagcccagga	240
agaagacgag gatgaaggat atgggaaga aatagcctgc actcagaatg gccagatgta	300
cttaaacagg gacatttga aacctgcccc ttgtcagatc tgtgtctgtg acaatggagc	360
cattctctgt gacaagatag aatgccagga tgtgtggac tgtgccgacc ctgtaacgcc	420
ccctggggaa tgctgtcctg tctgttcaca aacacctgga ggtggcaata ccaattttgg	480
tagaggaaga aagggacaaa agggagaacc aggattagt cctgttgtta caggcatacg	540
tggctgtcca ggaccggcag gacctccagg atcacaggga ccaagaggag agcgagggcc	600
aaaaggaaga cctggccctc gtggacctca gggaattgat ggagaaccag gtgttcctgg	660
tcaacctggt gtcaccagac ctctctggaca tccgtccac ccaggaccg atggcttgag	720
caggccgttt tcagctcaaa tggctgggtt ggatgaaaaa tctggacttg ggagtcaagt	780
aggactaatg cctggctctg tgggtcctgt tggcccaagg ggaccacagg gtttacaagg	840
acagcaaggt ggtgcaggac ctacaggacc tcttggtgaa cctggtgatc ctggaccaat	900
gggtccgatt ggttcacgtg gaccagagg cctcctggt aaacctgggg aagatggtga	960
acctggcaga aatggaaatc ctggtgaagt gggatttgca ggatctccg gagctcgtgg	1020
atttctctgg gctcctggtc ttccaggctc gaagggtcac cgaggacaca aaggctttga	1080
aggccctaaa ggtgaagttg gacacactgg ttccaagggt gaagctggcc ccaactgtcc	1140
aatgggtgcc atgggtcctc tgggtccgag gggaatgcca ggagagagag ggagacttgg	1200
gccacagggt gctcctggac aacagggtgc acatggtatg cctggaaaac ctggaccaat	1260
gggtcctctt gggataccag gctcttcttg tttccagga aatcctggaa tgaagggaga	1320
agcaggtcct acaggggcgc gaggccctga aggtcctcag gggcagagag gtgaaactgg	1380
gccccagggt ccagttggct ctccaggctc tcttggtgca ataggaactg atggtactcc	1440
tgggtccaaa ggcccaacgg gctctccagg tacctctggt cctcctggct cagcagggcc	1500
tcctggatct ccaggacctc agggtagcac tggctcctcag ggaattcgag gccaaccggg	1560
tgatccagga gttccaggtt tcaaaggaga agctggccca aaagggaac cagggccaca	1620

tggtattcag ggtccgatag gcccacccgg tgaagaaggc aaaagaggtc ccagaggtga	1680
cccaggaaca gttggtcctc cagggccagt gggagaaagg ggtgctcctg gcaatcgtgg	1740
ttttccaggc tctgatggtt tacctgggcc aaagggtgct caaggagAAC ggggtcctgt	1800
aggttcttca ggacccaaag gaagccaggg ggtccagga cgtccagggg aacctgggct	1860
tccaggtgct cggggtttga caggaaatcc tgggtttcaa ggtcctgaag gaaaacttgg	1920
acctttgggt gcgccagggg aagatggccg tccaggtcct ccaggtcca taggaatcag	1980
agggcagccc gggagcatgg gccttccagg ccccaaaggT agcagtggTg acctgggaa	2040
acctggagaa gcaggaaatg ctggagtTcc tgggcagagg ggagctcctg gaaaagatgg	2100
tgaagtTggt ccttctggTc ctgtgggcc gccgggtcta gctggtgaaa gaggagaaca	2160
aggacctcca ggccccacag gttttcaggg gcttctggt cctccagggc ctctggaga	2220
aggtggaAAA ccaggtgatc aaggtgtTcc tggagatccc ggagcagtTg gcccgttagg	2280
acctagagga gaacgaggaa atcctgggga aagaggagaa cctgggataa ctggactccc	2340
tggTgagaag ggaatggctg gaggacatgg tcctgatggc cAAAaggca gtccaggtcc	2400
atctgggacc cctggagata caggcccacc aggtcttcaa ggtatgccgg gagaaagagg	2460
aattgcagga actcctggcc ccaagggtga cagaggtggc ataggagaaa aaggtgctga	2520
aggcacagct gaaatgatg gtgcaagagg tcttccaggt cctttgggcc ctccaggtcc	2580
ggcaggtcct actggagaaa agggTgaacc tggTcctcga ggtttagtTg gccctcctgg	2640
ctccgggggc aatcctggtt ctcgaggtga aaatgggcca actggagctg ttggtttTgc	2700
cggaccccag ggtcctgacg gacagcctgg agTaaaaggT gaacctggag agccaggaca	2760
gaaggagat gctggttctc ctggaccaca aggttttagca ggatcccctg gccctcatgg	2820
tcctaattggt gttcctggac taaaaggTgg tcgaggaacc caaggtccgc ctggtgctac	2880
aggatttctt ggttctgcgg gcagagtTgg acctccaggc cctgctggag ctccaggacc	2940
tgcgggaccc ctagggaac ccgggaagga gggacctcca ggtcttcgtg gggacctgg	3000
ctctcatggg cgtgtgggag atcgaggacc agctggcccc cctggtggcc caggagacaa	3060
aggggaccca ggagaagatg ggcaacctgg tccagatggc cccctggTc cagctggaac	3120
gaccgggcag agaggaattg ttggcatgcc tgggcaacgt ggagagagag gcatgcccgg	3180
cctaccaggc ccagcgggaa caccaggaaa agtaggacca actggtgcaa caggagataa	3240
aggtccacct ggacctgtgg ggccccagg ctccaatggt cctgtagggg aacctggacc	3300
agaaggTcca gctggcaatg atggtacccc aggacgggat ggtgctgtTg gagaacgtgg	3360

tgatcgtgga gaccctgggc ctgcaggtct gccaggctct cagggtgccc ctggaactcc	3420
tggccctgtg ggtgctccag gagatgcagg acaaagagga gatccgggtt ctcggggtcc	3480
tataggacca cctggctcag ctgggaaacg tggattacct ggacccaag gacctcgtgg	3540
tgacaaaggt gatcatggag accgaggtga cagaggtcag aagggccaca gaggctttac	3600
tggctctcag ggtcttctg gccctcctgg tccaaatggt gaacaaggaa gtgctggaat	3660
ccctggacca tttggcccaa gaggctctcc agggccagtt ggtccttcag gtaaagaagg	3720
aaacctggg ccacttgggc caattggacc tccaggtgta cgaggcagtg taggagaagc	3780
aggacctgag ggcctcctg gtgagcctgg cccacctggc cctccgggtc cccctggcca	3840
ccttacagct gctcttgggg atatcatggg gcactatgat gaaagcatgc cagatccact	3900
tcctgagttt actgaagatc aggcggctcc tgatgacaaa aaaaaacgg acccaggggt	3960
tcagtctacc ctgaagtcac tcagtagtca gattgaaacc atgcgcagcc ccgatggctc	4020
gaaaaagcac ccagcccga cgttgatga cctaaagctt tgccattccg caaagcagag	4080
tggngaatac tggattgatc ctaaccaagg atctgttgaa gatgcaatca aagtttactg	4140
caacatggaa acaggagaaa catgtatttc agcaaacca tccagtgtac cacgtaaac	4200
ctggtgggcc agtaaatctc ctgacaataa acctgtttgg tatggtcttg atatgaacag	4260
agggtctcag ttcgcttatg gagaccacca atcacctaat acagccatta ctcagatgac	4320
ttttttgcgc cttttatcaa aagaagctc ccagaacatc acttacatct gtaaaaacag	4380
tgtaggatac atggacgatc aagctaagaa cctcaaaaaa gctgtggttc tcaaaggggc	4440
aatgactta gatataaag cagagggaaa tattagattc cggtatatcg ttcttcaaga	4500
cacttgctct aagcggaatg gaaatgtggg caagactgtc tttgaatata gaacacagaa	4560
tgtggcacgc ttgcccatca tagatcttgc tcctgtggat gttggcggca cagaccagga	4620
attcggcggt gaaattgggc cagtttgttt tgtgtaaagt aagccaagac acatcgacaa	4680
tgagcaccac catcaatgac caccgccatt cacaagaact ttgactgttt gaagttgatc	4740
ctgagactct tgaagtaatg gctgatcctg catcagcatt gtatatatgg tcttaagtgc	4800
ctggcctcct tatccttcag aatatttatt ttacttacaa tctcaagtt ttaattgatt	4860
ttaaataatt ttcaatacaa cagtttaggt ttaagatgac caatgacaat gaccaccttt	4920
gcagaaaagta aactgattga ataaataaat ctccgttttc ttcaatttat ttcagtgtaa	4980
tgaaaaagtt gcttagtatt tatgaggaaa ttcttcttcc tggcaggtag cttaaagagt	5040
ggggtatata gagccacaac acatgtttat tttgcttggc tgcagttgaa aaatagaaat	5100
tagtgccctt ttgtgacctc tcattccaag attgtcaatt aaaaatgagt ttaaatgtt	5160
taacttgtga tcgagacctc catgcatgtc ttgatatgt gtaactataa tagagactct	5220

ttaaggagaa tcttaaaaaa aaaaaaacgt ttctcactgt cttaaataga atttttaaat 5280
 agtatatatt cagtggcatt ttggagaaca aagtgaatth acttcgactt cttaaatttt 5340
 tgtaaaagac tataagttta gacatctttc tcattcaaat ttaaagatat cttttctctc 5400
 ttgatcaatc tatcaatatt gatagaagtc aactagtagt ataccattta atacatttac 5460

actttcttat ttaagaagat attgaatgca aaataattga catatagaac tttaacaaca 5520
 tatgtccaag gactctaaat tgagactctt ccacatgtac aatctcatca tcctgaagcc 5580
 tataatgaag aaaaagatct agaaactgag ttgtggagct gactctaate aaatgtgatg 5640
 attggaatta gaccatttgg cctttgaact ttcataaggaa aatgacca acatttctta 5700
 gcatgagcta cctcatctct agaagctggg atggacttac tattcttgtt tatattttag 5760
 atactgaaag gtgctatgct tctgttatta ttccaagact ggagatagcc agggctaaaa 5820
 aggtattatt atttttcctt taatgatggt gctaaaattc ttctataaa attccttaaa 5880

aataaagatg gttaaatcac taccattgtg aaaacataac tgtagactt cccgtttctg 5940
 aaagaaagag catcgttcca atgcttgttc actgttcttc tgcatactg tatctggaat 6000
 gctttgtaat acttgcatgc ttcttagacc agaacatgta ggtcccttg tgtctcaata 6060
 cttttttttt cttaattgca ttgtttggct ctattttaat tttttcttt taaaataaac 6120
 agctgggacc atcccaaaag acaagccatg catacaactt tggatcatgta tctctgcaaa 6180
 gcatcaaatt aaatgcacgc ttttgtcatg tcagtgggtt ttgttttgtg aaattccttt 6240
 gaccatatta gatctatttc atttccaata gtgaaaagga gatgtggtgg tatactttgt 6300

ttgccatttg tttaaaagat acaacggata cttctatca tgtatgtact ggcttataaa 6360
 tgaaaatcta tctacaacat taccacaaa ggcaacatga caccaattat cactgcctct 6420
 gcccttaaaa atgicagagt agtattattg ataaaaaggg caagcaatag atttttcatg 6480
 actgaataaa ctgtaataat aaaacatatg tctcaaagtg tatcacatat gaatttagcc 6540
 taattgtttt cagtttcatt ctcaatattt agtttacaac atcattttcc cctaaactgg 6600
 ttatatattg acctgtatat cttaaatattg agtatttata tgcctaaata catgtgtgag 6660
 tttgtttga cttccaagtc caaactataa gattatataa gttcatatag atgaatcaga 6720

aatatgtggt aatactatta agtcacaaac actaacaatt tccaactata gaaataacag 6780
 ttcttatttg gattttggga atgctaccaa taaaagcctg cccagacca 6829

<210> 175

<211> 5072

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 175

agcaccacgg cagcaggagg ttctggctaa gttggaggta ctggccacga ctgcatgccc	60
gcgcccgcga ggtgatacct ccgccgggtga cccaggggct ctgcgacaca aggagtctgc	120
atgtctaagt gctagacatg ctacagctttg tggatacgcg gactttgttg ctgcttgacg	180
taaccttatg cctagcaaca tgccaatctt tacaagagga aactgtaaga aagggccccag	240
ccggagatag aggaccacgt ggagaaaggg gtccaccagg ccccccaggc agagatggtg	300
aagatggtcc cacaggccct cctggtccac ctggtcctcc tggccccctt ggtctcggtg	360
ggaactttgc tgctcagtat gatgaaaaag gagttggact tggccctgga ccaatgggct	420
taatgggacc tagaggccca cctggtgcag ctggagcccc aggcctcaa ggtttccaag	480
gacctgctgg tgagcctggt gaacctggtc aaactggtcc tgcagggtgct cgtggtccag	540
ctggccctcc tggcaaggct ggtgaagatg gtaccctgg aaaacccgga cgacctggtg	600
agagaggagt tgttggacca cagggtgctc gtggtttccc tggaaactct ggacttcctg	660
gcttcaaagg cattagggga cacaatggtc tggatggatt gaaggacag cccggtgctc	720
ctggtgtgaa ggtgaacct ggtgccccct gtgaaaatgg aactccaggt caaacaggag	780
cccgtgggct tcctggtgag agaggacgtg ttggtgcccc tggcccagct ggtgcccgtg	840
gcagtgatgg aagtgtgggt cccgtgggtc ctgctggtcc cattgggtct gctggccctc	900
caggcttccc aggtgcccc ggccccagg gtgaaattgg agctgttgg aacgtggtc	960
ctgctggtcc cgccggtccc cgtggtgaag tgggtcttcc aggcctctcc ggccccgttg	1020
gacctcctgg taatcctgga gcaaacggcc ttactggtgc caagggtgct gctggccttc	1080
ccggcgttgc tggggctccc ggcctccctg gaccccgcg tattcctggc cctgttgggtg	1140
ctgccgtgct tactggtgcc agaggacttg ttggtgagcc tgggtccagct ggtccaaaag	1200
gagagagcgg taacaagggt gagccccgct ctgctgggcc ccaaggtcct cctggtccca	1260
gtggtgaaga aggaaagaga ggcctaatt gggaagctgg atctgccggc cctccaggac	1320
ctcctgggct gagaggtagt cctggttctc gtggtcttcc tggagctgat ggcagagctg	1380
gcgtcatggg cctcctggt agtcgtggtg caagtggccc tgcaggagtc cgaggaccta	1440
atggagatgc tggtcgccct ggggagcctg gtctcatggg acccagaggt ctccctggtt	1500
cccttgaaa tatcgccccc gctggaaaag aaggtcctgt cgccctccct ggcacgcagc	1560
gcaggcctgg cccaattggc ccagctggag caagaggaga gcctggcaac attggattcc	1620
ctggacccaa aggccccact ggtgatcctg gaaaaaacgg tgataaaggt catgctggtc	1680
ttgctggtgc tcggggtgct ccaggtcctg atggaaacaa tgggtgctcag ggacctcctg	1740
gaccacaggg tgttcaaggt ggaaaaggtg aacagggtcc cctggtcct ccaggcttcc	1800

agggtctgcc tggccctca ggtcccgctg gtgaagttgg caaaccagga gaaaggggtc	1860
tccatggtga gtttggctc cctggtcctg ctggtccaag aggggaacgc ggtccccag	1920
gtgagagtgg tgctgccggt cctactggtc ctattggaag ccgaggtcct tetggacccc	1980
cagggcctga tggaaacaag ggtgaacctg gtgtggttgg tgctgtgggc actgctggtc	2040
catctggtcc tagtggactc ccaggagaga ggggtgctgc tggcatacct ggaggcaagg	2100
gagaaaaggg tgaacctggt ctacagagtg aaattggtaa ccctggcaga gatggtgctc	2160
gtggtgctcc tgggtctgta ggtgccccctg gtctgtctgg agccacaggt gaccggggcg	2220
aagctggggc tgctggtcct gctggtcctg ctggtcctcg gggaagccct ggtgaacgtg	2280
gtgaggtcgg tcctgtggc cccaatggat ttgctggtcc tgctggtgct gctggtaac	2340
ctggtgctaa aggagaaaga ggagccaaag ggcctaaggg tgaaaacggt gttgttggtc	2400
ccacaggccc cggtggagct gctggcccag ctggtccaaa tgggtcccc ggtcctgctg	2460
gaagtcgtgg tgatggagcg ccccttggtg tgactggttt ccttggtgct gctggacgga	2520
ctggtcccc aggacctct ggtatttctg gccctcctgg tccccctgt cctgctggga	2580
aagaagggtc tcgtggtcct cggtgtgacc aaggtccagt tggccgaact ggagaagtag	2640
gtgcagttag tccccctggc ttgctggtg agaagggtcc ctctggagag gctggtactg	2700
ctggacctcc tggcactcca ggtcctcagg gtcttcttgg tgctcctggt attctgggtc	2760
tccttggtc gagaggtgaa cgttggtctac caggtgttgc tgggtctgtg ggtgaacctg	2820
gtcctcttgg cattgccgc cctcctgggg ccctgtgtcc tcctggtgct gtgggtagtc	2880
ctggagtcaa cgggtgctcct ggtgaagctg gtctgtatgg caaccctggg aacgatggtc	2940
ccccaggctc cgatggtcaa cccggacaca agggagagcg cggttacct ggcaatattg	3000
gtcccggttg tgctgcaggt gcacctggtc ctcatggccc cgtgggtcct gctggcaaac	3060
atggaaaccg tggtgaaact ggtccttctg gtctgttgg tcctgctggt gctgttgccc	3120
caagaggtcc tagtggccca caaggcattc gtggcgataa gggagagccc ggtgaaaagg	3180
ggcccagagg tcttctggc ttaaaggac acaatggatt gcaaggtctg cctggtatcg	3240
ctggtcacca tggatgataa ggtgtctcctg gctccgtggg tcctgctggt cctaggggcc	3300
ctgctggtcc ttctggccct gctggaaaag atggtcgcac tggacatcct ggtacagttag	3360
gacctgctgg cattcgagge cctcagggtc accaaggccc tgctggcccc cctgggtcccc	3420
ctggccctcc tggacctcca ggtgtaagcg gtggtggtta tgactttggt tacgatggag	3480
acttctacag ggctgaccag cctcgtcag cacttctct cagaccaag gactatgaag	3540

ttgatgctac tctgaagtct ctcaacaacc agattgagac ctttcttact cctgaaggct 3600

ctagaaagaa cccagctcgc acatgccgtg acttgagact cagccacca gagtggagca 3660

gtggttacta ctggattgac cctaaccaag gatgactat ggatgctatc aaagtatact 3720

gtgatttctc tactggcgaa acctgtatcc gggcccaacc tgaaaacatc ccagccaaga 3780

actggtatag gagctccaag gacaagaaac acgtctggct aggagaaact atcaatgctg 3840

gcagccagtt tgaatataat gtagaaggag tgacttccaa ggaaatggct acccaacttg 3900

ccttcatgcg cctgctggcc aactatgcct ctcaaacat cacctaccac tgcaagaaca 3960

gcattgcata catggatgag gagactggca acctgaaaaa ggctgtcatt ctacagggt 4020

ctaagtatgt tgaacttggt gctgagggca acagcagggt cacttacact gttctttag 4080

atggctgctc taaaagaca aatgaatggg gaaagacaat cattgaatac aaaacaata 4140

agccatcacg cctgcccttc cttgatattg cacctttgga catcggtggt gctgaccagg 4200

aattctttgt ggacattggc ccagctctgt tcaaataaat gaactcaatc taaattaaaa 4260

aagaaagaaa ttgaaaaaa ctttctcttt gccatttctt cttcttcttt tttaactgaa 4320

agctgaatcc ttccatttct tctgcacatc tacttgetta aattgtgggc aaaagagaaa 4380

aagaaggatt gatcagagca ttgtgcaata cagtttcatt aactccttcc cccgctcccc 4440

caaaaatttg aatttttttt tcaacactct tacacctgtt atggaaaatg tcaacctttg 4500

taagaaaacc aaaataaaaa ttgaaaaata aaaccataa acatttgcac cacttgtggc 4560

ttttgaatat ctccacaga gggaagttaa aaacccaaac ttccaaaggt ttaactacc 4620

tcaaaacact ttcccatgag tgtgatccac attgttaggt gctgacctag acagagatga 4680

actgaggctc ttgttttgtt ttgttcataa tacaagggtg ctaattaata gtatttcaga 4740

tacttgaaga atgttgatgg tgctagaaga atttgagaag aaatactcct gtattgagtt 4800

gtatcgtgtg gtgtattttt taaaaaattt gatttagcat tcatattttc catcttattc 4860

ccaattaaaa gtatgcagat tatttgccca aatcttcttc agattcagca ttgtttcttt 4920

gccagtctca ttttcatctt ctccatggt tccacagaag ctttgtttct tgggcaagca 4980

gaaaaattaa attgtaccta tttgtatat gtgagatgtt taaataaatt gtgaaaaaaa 5040

tgaaataaag catgtttggt tttccaaaag aa 5072

<210> 176

<211> 6540

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 176

aggtctccgc ttggagccgc cgcacccggg acggtgctga gcgctggaag tccggccttc 60
 cgagagctag ctgtccgccc cggcccccgc acgccgggca gccgtccctc gccgcctcgg 120

 gcgcgccacc atggggcccc ggctcagcgt ctggctgctg ctgctgcccg ccgcccttct 180
 gctccacgag gagcacagcc gggccgctgc gaagggtggc tgtgctggct ctggctgtgg 240
 caaatgtgac tgccatggag tgaagggaca aaagggtgaa agaggcctcc cggggttaca 300
 aggtgtcatt gggtttcctg gaatgcaagg acctgagggg ccacagggac caccaggaca 360
 aaagggtgat actggagaac caggactacc tggacaaaaa gggacaagag gacctccggg 420
 agcatctggc taccctggaa acccaggact tcccgaatt cctggccaag acggcccgc 480
 agggcccccga ggtattccag gatgcaatgg cacaaggggg gagagagggc cgctcggggc 540

 tcctggcttg cctggtttcg ctggaatcc cggaccacca ggcttaccag ggatgaaggg 600
 tgatccaggt gagatacttg gccatgtgcc cgggatgctg ttgaaagggt aaaggagatt 660
 tcccgaatc ccagggactc caggcccacc aggactgcca gggcttcaag gtcctgttgg 720
 gcctccagga ttaccggac caccaggtcc ccaggccct cccggccctc caggtgaaaa 780
 gggacaaatg ggcttaagtt ttcaaggacc aaaagggtgac aagggtgacc aagggtcag 840
 tgggcctcca ggagtaccg gacaagctca agttcaagaa aaaggagact tcgccaccaa 900
 gggagaaaag ggccaaaag gtgaacctgg atttcagggg atgccagggg tcggagagaa 960

 aggtgaaccc ggaaaaccag gaccagagg caaacccgga aaagatgggt acaaagggga 1020
 aaaagggagt cccggttttc ctggtgaacc cgggtacca ggactcatag gccgccaggg 1080
 cccgcaggga gaaaagggtg aagcaggtcc tcctggccca cctggaattg ttataggcac 1140
 aggacctttg ggagaaaaag gagagagggg ctaccctgga actccggggc caagaggaga 1200
 gccaggccca aaaggtttcc caggactacc agccaaccc ggacctcag gcctccctgt 1260
 acctgggcag gctgggtccc ctggcttccc tggtgaaaga ggagaaaaag gtgaccgagg 1320
 atttcttgtt acatctctgc caggaccaag tggaagagat gggctcccgg gtcctcctgg 1380

 ttccctggg cccctgggc agcctggcta cacaatgga attgtggaat gtcagcccgg 1440
 acctccaggt gaccagggtc ctcttggaat tccagggcag ccaggattta taggcgaaat 1500
 tggagagaaa ggtcaaaaag gagagagttg cctcatctgt gatagacg gatatcgggg 1560
 gcctcccggg ccacagggac ccccgggaga aataggttcc ccagggcagc caggggccaa 1620
 gggcgacaga ggittgcctg gcagagatgg tgttcagga gtgccaggcc ctcaaggtag 1680
 accagggtg ataggccagc caggagccaa gggggagcct ggtgagtttt atttcgactt 1740

gcggtcctcaaa ggtgacaaag gagaccaggg ctttccagga cagcccggca tgccaggagag 1800

agcgggttctt cctggaagag atggccatcc gggtcttctt ggccccaagg gctcgccggg 1860

ttctgttagga ttgaaaggag agcgtggccc ccttgaggga gttggattcc caggcagtcg 1920

tggtagacacc ggccccctg ggcctccagg atatggtcct gctggtccca ttggtgacaa 1980

aggacaagca ggctttctg gaggccctgg atccccaggc ctgccaggtc caaagggtga 2040

accaggaaaa attgttcctt taccaggccc ccttgaggca gaaggactgc cgggggtcccc 2100

aggcttccca ggtccccaag gagaccaggg ctttcccgga accccaggaa ggccaggcct 2160

gccaggagag aagggcgctg tgggccagcc aggcattgga tttccagggc cccccggccc 2220

caaaggtgtt gacggcttac ctggagacat ggggccaccg gggactccag gtcgcccggg 2280

atttaatggc ttacctggga acccaggtgt gcagggccag aaggagagc ctggagttag 2340

tctaccggga ctcaaaggtt tgccaggtct tcccggcatt cctggcacac ccggggagaa 2400

ggggagcatt ggggtaccag gcgttcctgg agaacatgga gcgatcggac ccctgggct 2460

tcaggggatc agaggtgaac cgggacctcc tgattgcca ggctccgtgg ggtctccagg 2520

agttccagga atagccccc ctggagctag gggtccccct ggaggacagg gaccaccggg 2580

gttgtcaggc cctcctggaa taaaaggaga gaagggtttc cccggattcc ctggactgga 2640

catgccgggc cctaaaggag ataaagggc tcaaggactc cctggcataa cgggacagtc 2700

ggggctccct ggcttctctg gacagcaggg ggctcctggg attcctgggt ttccaggttc 2760

caaggagaaa atgggcgtca tggggacccc cgggcagccg ggctcaccag gaccagtggg 2820

tgctcctgga ttaccgggtg aaaaagggga ccatggcttt ccgggctcct caggaccag 2880

gggagacctt ggcttgaaag gtgataaggg ggatgtcggt ctccctggca agcctggctc 2940

catggataag gtggacatgg gcagcatgaa ggccagaaaa ggagaccaag gagagaaagg 3000

acaaattgga ccaattggtg agaagggatc ccgaggagac cctgggaccc caggagtgcc 3060

tggaaaggac gggcaggcag gacagcctgg gcagccagga cctaaagggt atccaggtat 3120

aagtggaacc ccaggtgctc caggacttcc gggaacaaaa ggatctgttg gtggaatggg 3180

cttgccagga acacctggag agaaagggtg gcctggcatc cctggccac aaggttcacc 3240

tggcttacct ggagacaaag gtgcaaaagg agagaaaggg caggcaggcc cacctggcat 3300

aggcatccca gggctgcgag gtgaaaaggg agatcaaggg atagcgggtt tcccaggaag 3360

ccctggagag aagggagaaa aaggaagcat tgggatccca ggaatgccag ggtcccagg 3420

ccttaaaggg tctcccggga gtgttggtc tccaggaagt cctgggctac ctggagaaaa 3480

aggtgacaaa ggcttcccag gattggatgg catccctggt gtcaaaggag aagcaggtct 3540
 tcctgggact cctggcccca caggcccagc tggccagaaa ggggagccag gcagtgatgg 3600
 aatcccgggg tcagcaggag agaagggtga accaggtcta ccaggaagag gattcccagg 3660
 gtttccaggg gccaaaggag acaaagggtt aaagggtgag gtgggtttcc caggattagc 3720
 cgggagccca ggaattcctg gatccaaagg agagcaagga ttcatgggtc ctccggggcc 3780
 ccagggacag ccgggggttac cgggatcccc aggccatgcc acggaggggc ccaaaggaga 3840
 ccgcggacct caggggccagc ctggcctgcc aggacttccg ggacctatgg ggcctccagg 3900

 gcttcctggg attgatggag ttaaagggtga caaaggaaat ccaggctggc caggagcacc 3960
 cgggtgtccca gggcccaagg gagaccctgg attccagggc atgcctggta ttggtggctc 4020
 tcaggaatc acaggctcta agggtgatai ggggcctcca ggagttccag gatttcaagg 4080
 tccaaaagggt cttcctggcc tccagggaat taaaggatgat caaggcgatc aaggcgtccc 4140
 gggagctaaa ggcttcccgg gtcctcctgg cccccagggt ccttacgaca tcatcaaagg 4200
 ggagcccggg ctccctgggt ctgagggccc ccaggggctg aaagggttc agggactgcc 4260
 aggcccgaaa ggccagcaag gtgttacagg attggtgggt atacctggac ctccaggtat 4320

 tcctgggttt gacgggtgcc ctggccagaa aggagagatg ggacctgccg ggcctactgg 4380
 tccaagagga tttccagggt caccaggccc cgatgggttg ccaggatcca tggggccccc 4440
 aggcacccca tctgttgatc acggcttctt tgtgaccagg catagtcaaa caatagatga 4500
 cccacagtgt ccttctggga ccaaaattct ttaccacggg tactctttgc tctacgtgca 4560
 aggcaatgaa cgggcccatt gccaggactt gggcacggcc ggcagctgcc tgcgcaagtt 4620
 cagcacaatg cccttctgt tctgcaatat taacaacgtg tgcaactttg catcacgaaa 4680
 tgactactcg tactggctgt ccaccctga gcccatgccc atgtcaatgg caccatcac 4740

 gggggaaaac ataagacat ttattagtag gtgtgctgtg tgtgaggcgc ctgccatggt 4800
 gatggccgtg cacagccaga ccattcagat ccaccgtgc ccagcgggt ggtcctcgt 4860
 gtggatcggc tactcttttg tgatgcacac cagcgtggt gcagaaggct ctggccaagc 4920
 cctggcgtcc cccggtcct gcctggagga gtttagaagt gcgccattca tcgagtgtca 4980
 cggccgtggg acctgcaatt actacgaaa cgcttacagc ttttggctcg ccacataga 5040
 gaggagcgag atgttcaaga agcctacgcc gtccaccttg aaggcagggg agctgcgcac 5100
 gcacgtcagc cgtgccaag tctgtatgag aagaacataa tgaagcctga ctcagetaat 5160

 gtcaacaat ggtgctactt cttcttcttt ttgttaacag caacgaacc tagaaatata 5220
 tcctgtgtac ctactgtcc aatatgaaaa ccgtaaagtg ctttatagga atttgcgtaa 5280
 ctaacacacc ctgcttcatt gaccttact tgctgaagga gaaaaagaca gcgataagct 5340

ttcaatagtg gcatacaaaa tggcactttt gatgaaataa aatatcaata ttttctgcaa 5400
tccaatgcac tgatgtgtga agtgagaact ccatcagaaa accaaagggg gctaggaggt 5460
gtgggtgcct tccatactgt ttgcccattt tcattcttgt attataatta attttctacc 5520
cccagagata aatgtttgtt tataatcacig tctagctgtt tcaaaattta ggtcccttgg 5580

tctgtacaaa taatagcaat gtaaaaatgg ttttttgaac ctccaaatgg aattacagac 5640
tcagtagcca tatcttccaa cccccagta taaatttctg tctttctgct atgtgtggta 5700
ctttgcagct gcttttgcag aatcacaaat tttcctgtgg aataaagatg gtccaaaaat 5760
agtcaaaaat taaatatata tatatattag taatttatat agatgtcagc aattaggcag 5820
atcaaggttt agtttaactt ccactgttaa aataaagctt acatagtttt cticctttga 5880
aagactgtgc tgccttttaa cataggtttt taaagactag gatattgaat gtgaaacatc 5940
cgttttcatt gttcacttct aaacccaaaa ttatgtgttg ccaaaaccaa acccaggttc 6000

atgaatatgg tgctattat agtgaacat gtactttgag cttattgttt ttattctgta 6060
ttaaatattt tcagggtttt aaacactaat cacaaactga atgacttgac ttcaaaagca 6120
acaaccttaa aggccgtcat ttcattagta ttcctcattc tgcactctgg ctgaaaaac 6180
agctctgttg aatcacagta tcagtatttt cacacgtaag cacattcggg ccatttcgt 6240
ggttttctcat gagctgtgtt cacagacctc agcagggcag cgcatggacc gcaggagggc 6300
agattcggac cactaggcct gaaatgacat ttcactaaaa gtctccaaaa catttctaag 6360
actactaagg ctttttatgt aatttcttta aatgtgtatt tcttaagaat tcaaatttgt 6420

aataaaaacta tttgtataaa aattaagctt ttattaattt gttgctagta ttgccacaga 6480
cgcatataaa gaaacttact gcacaagctg ctaataaatt tgtaagcttt gcatacctta 6540

<210> 177
<211> 6446
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 177

gagtgtggct gcagtgcgcc gggacaccag ggctccgcgc tccgcactca agaggctccc 60
gcgtcccaac ccctcgcgcc cgcgcgttcg cggatccagg ccgaggaccg aaaggggccg 120
cccagacccc cggggccggc gccagagag cccagcaagg ccggccgccc tgccggtgtg 180
ccgccggcgg gtgcttctgg aagggccaat gcgttcgggc agcagcccct gaagccgagc 240

ccgaggctaa gtgggactga ccggggccca gattggacga accgccagca tggggagaga 300
ccagcgcgcg gtggccggcc ctgccctacg gcggtggctg ctgctgggga cagtgaccgt 360

ggggttcctc gccagagcg tcttggcggg tgtgaagaag tttgatgtgc cgtgtggagg 420
 aagagattgc agtgggggct gccagtgtca ccctgagaaa ggtggacgtg gtcagcctgg 480
 gccagtgggc cccaggggt acaatgggcc accaggatta caaggattcc cgggactgca 540
 gggacgtaaa ggagacaagg gtgaaagggg agcccccgga gtaacgggac ccaagggcga 600
 cgtgggagca agaggcgttt ctggattccc tggtgccgat ggaattcctg gacacccggg 660

 gcaaggtggg cccaggggaa ggccgggcta cgatggctgc aacggaaccc agggagactc 720
 aggtccacag gggcccccg gctctgaggg gttcaccggg cctcccgggc cccaaggacc 780
 aaaaggcgag aaaggtgagc cttatgcact gcctaaagag gagcgcgaca gatatcgggg 840
 tgaacctgga gagcctggat tggtcggttt ccaggacct cccggccgcc ctgggcatgt 900
 gggacagatg ggtccagttg gagctccagg gagaccagga ccacctggac cccctggacc 960
 aaaagacag caaggcaaca gaggacttgg tttctacgga gttaagggtg aaaagggtga 1020
 cgtagggcag cggggaccca acgggattcc atcagacacc ctccaccca tcatcgcgcc 1080

 cacaggagtc accttcacc cagatcagta caagggtgaa aaaggcagtg agggggaacc 1140
 aggaataaga ggcatttctt tgaagggaga agaaggaatc atgggctttc ctggactgag 1200
 gggttacctt ggcttgagtg gtgaaaaagg atcaccagga cagaaggga ggcgagccct 1260
 ggatggctat caagggcctg atggaccccg gggacccaag ggagaagccg gagaccagg 1320
 gccccctgga ctacctgcct actccctca ccttcccta gcaaaagggt ccagaggatga 1380
 cccgggattc ccagggggcc aaggggagcc aggaagccag ggtgagccag gagacccggg 1440
 cctccaggt cccctggcc tctccatcg agatggagat cagaggagag gcctgccggg 1500

 tgagatggga cccaagggtt tcatcggaga ccccgcatc cctgcgtctt acgggggccc 1560
 acctggacct gatgaaagc gaggcctcc aggaccccc gggctccctg gaccacctgg 1620
 acctgatggc ttctgtttg ggctgaaagg agcaaaagga agagcaggtt tccctgggct 1680
 tcccggctcc ctggagccc gcggacaaa ggggtggaaa ggtgacgtg gggaatgcag 1740
 atgtacagaa ggcgacgaag ctatcaaagg tcttccggga ctgccaggac ccaagggtt 1800
 cgcaggcatc aacggggagc cggggaggaa aggggacaga ggagaccccg gccaacacgg 1860
 cctccctggg ttcccagggc tcaagggagt gcctggcaac attggtgctc ccggaccaa 1920

 aggagcaaaa ggagattcca gaacaatcac aaccaaaggt gagcggggac agcccggcgt 1980
 cccaggtgtg cccgggatga aaggtagcga tggcagccca ggccgcgatg ggctcgatgg 2040
 attccccgc ctcccaggcc ctcccgtga tggcatcaag ggccctccag gggaccagg 2100
 ctatccagga atacctggaa cgaagggtac tccaggagaa atgggcccc caggactggg 2160
 ccttcccggc ctcaaaggcc aacgtggttt ccctggagac gccggcttac ctggaccacc 2220

aggcttcctg ggccctcctg gccccgcagg gaccccagga caaatagatt gtgacacaga 2280
 tgtgaaaagg gccgttggag gtgacagaca ggaggccatc cagccaggtt gcataggagg 2340

gcccaggga ttgccaggcc tgccaggacc cccaggcccc acaggtgcca aaggcctccg 2400
 aggaatccca ggcttcgcag gagctgatgg aggaccaggg cccaggggct tgccaggaga 2460
 cgcaggctgt gaagggttcc caggaccccc agggttcata ggaccccag gatccaaagg 2520
 tgcagtgggc ctccctggcc cagatggatc cccaggctcc atcgccctgc cagggccaga 2580
 tgggccccct ggggaaaggg gcctccctgg agaagtctg ggagctcagc ccggggccacg 2640
 gggagatgct ggtgtgcctg gacagcctgg gcttaaaggc cttcccgag acagaggccc 2700
 ccctggattc agaggaagcc aagggatgcc tgggatgcca gggctgaagg gccagccagg 2760

ctcccagga cttccggcc agccaggcct gtatggcct ccaggactgc atggattccc 2820
 aggagctcct ggccaagagg ggcccttggg gctgccagga atcccaggcc gtgaaggctt 2880
 gcctggtgat agaggggacc ctggggacac aggcgctcct ggccctgtgg gcatgaaagg 2940
 tctctctggt gacagaggag atgctggctt cacaggggag caaggccatc caggaagccc 3000
 tggatttaaa ggaattgatg gaatgcctgg gacccccggg ctaaaaggag atagaggctc 3060
 acctgggatg gatggtttcc aaggcatgcc tggactcaaa gggagaccg ggtttccagg 3120
 gagcaaaggc gaggctggat ttttcggaat acccggtctg aagggtctgg ctggtgagcc 3180

aggttttaaa ggcagccgag gggaccctgg gccccagga ccacctctg tcatcctgcc 3240
 aggaatgaaa gacattaaag gagagaaagg agatgaaggg cctatggggc tgaaaggata 3300
 cctgggcgca aaaggtatcc aaggaatgcc aggcaccca gggctgtcag gaatccctgg 3360
 gctgcctggg aggccccgcc acatcaaagg agtcaaggga gacatcgag tccccggcat 3420
 ccccggtttg ccaggattcc ctggggtggc tggccccct ggaattacgg gattcccagg 3480
 attcatagga agccggggtg acaaaggtgc cccagggaga gcaggcctgt atggcgagat 3540
 tggcgcgact ggtgatttcg gtgacatcgg ggacactata aatttaccag gaagaccagg 3600

cctgaagggg gagcggggca ccactggaat accaggtctg aagggttct ttggagagaa 3660
 gggaacagaa ggtgacatcg gcttcctgg gataacaggc gtgactggag tccaaggccc 3720
 tcctggactt aaaggacaaa caggctttcc agggctgact gggcctccag ggtcgcaggg 3780
 agagctgggg cggattggac tgccctggtgg caaaggagat gatggctggc cgggagctcc 3840
 gggcttacca ggttttcgg gactccgtgg gatccgccc ttacacggct tgccaggcac 3900
 caagggtttt ccaggatccc caggttctga catccacgga gaccaggct tcccaggccc 3960

tcctggggaa agaggtgacc caggagaggc caacaccctt ccaggccctg tgggagtccc	4020
aggacagaaa ggagaccaag gagctccagg ggaacgaggc ccacctggga gcccaggact	4080
tcaggggttc cctggtaica cacccttcc caacatctct ggggcacctg gtgacaaagg	4140
ggcgccaggg atatttgcc tgaaagggtt tggggccca ccaggccac caggttctgc	4200
tgctcttctt ggaagcaaag gtgacacagg gaaccagga gctccaggaa cccaggagac	4260
caaaggatgg gccggggact ccgggcccc gggcaggcct ggtgtgttg gtctccagg	4320
agaaaaaggg cccaggggtg aacaaggctt catggggaac actggacca ctggggcggg	4380
gggcgacaga ggccccaagg gaccaaggg agaccagga ttcctgtgtg ccccgggac	4440
tgtgggagcc cccgggattg caggaatccc ccagaagatt gccgtccaac caggacagt	4500
gggtccccag gggaggcgag gccccctgg ggcaccgggg gagatggggc cccaggggcc	4560
ccccggagaa ccaggtttcc gtggggctcc agggaaaagt gggccccaag gaagaggtgg	4620
tgtgtctgt gtccccgt tccggggaga tgaaggacc ataggccacc aggggccgat	4680
tggccaagaa ggtgcaccag gccgtccagg gagccgggc ctgccgggta tgccaggccg	4740
cagctcagc atcggtacc tcctggtgaa gcacagccag acggaccagg agcccatgtg	4800
cccagtgggc atgaacaaac tctggagtgg atacagcctg ctgtacttcg agggccagga	4860
gaaggcgac aaccaggacc tgggctggc gggtctctgc ctggcgcggt tcagcaccat	4920
gcccttctg tactgaacc ctggtgatgt ctgtactat gccagccgga acgacaagt	4980
ctactggctc tctaccctg gcgcgtgcc catgatgcc gtggccgagg acgagatcaa	5040
gccctacatc agccgtgtt ctgtgtgtga ggccccggc atcgccatcg cggtcacag	5100
tcaggatgtc tccatccac actgcccagc tgggtggcgg agtttgtgga tcggatattc	5160
cttctcatg cacacggcgg cgggagacga aggcgtggc caatcactg tgtaccggg	5220
cagctgtcta gaggacttc gcgccacac attcatcgaa tgcaatggag gccgcggcac	5280
ctgccactac tacccaaca agtacagctt ctggctgacc accattccc agcagagctt	5340
ccagggtcgc cctccgcgc acacgtcaa ggccggcctc atccgcacac acatcagccg	5400
ctgccagggtg tgcatgaaga acctgtgagc cggcgcgtgc caggaagggc cattttggtg	5460
cttattctta acttattacc tcaggtgcca acccaaaaat tggttttatt ttttcttaa	5520
aaaaaaaaa gtctacaaa ggaatttgca tccagcagca gcacttagac ctgccagcca	5580
ctgtcaccga gcgggtgcaa gcactcgggg tcctggagg gcaagccctg cccacagaaa	5640
gccaggagca gccctggccc ccatcagccc tgctagacgc accgcctgaa ggcacagcta	5700

accacttcgc acacacccat gtaaccactg cacttttcaa tgccacagac aactcacatt 5760
 gttcaactcc ctctcggggg tgggacagac gagacaacag cacacaggca gccagccgtg 5820
 gccagaggct cgaggggctc agggcctcag gcacccgtcc ccacacgagg gccccgtggg 5880
 tgggcctggc ccigctttct acgccaatgt tatgccagct ccatgtttct ccaaataccg 5940
 ttgatgtgaa ttattttaaa ggcaaaaccg tgctctttat tttaaaaaac actgataatc 6000
 aactgcgggt aggtcattct tttgccacat ccctatagac cactgggttt ggcaaaactc 6060
 aggcagaagt ggagaccttt ctagacatca ttgtcagcct tgctacttga aggtacaccc 6120

catagggtcg gaggtgctgt ccccaactgcc ccacgttgtc cctgagattt aaccctcca 6180
 ctgctggggg tgagctgtac tcttctgact gccccctcct gtgtaacgac tacaaaataa 6240
 aacttggttc tgaatatatt taaaccccg gttgttgacc gccttaatct cgtgtccata 6300
 gagcaaaacg tctgtctaga tggatgagc gcacacgctc cgccacgct gctgttttta 6360
 atccatctca gtagagtga acccattcgt ggtattacag ccatttctcg gggaatgtgt 6420
 ttgtttataa ctactaatg cttaca 6446

<210> 178

<211> 2868

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 178

ggctgcgctc cgagctgcgg agtccgggac tggagctgcc cgggcgggtt cgcgccccga 60
 aggctgagag ctggcgctgc tcgtgccctg tgtgccagac ggcgagctc cgcggccgga 120
 ccccgcgccc ccgctttgct gccactgga gtttggggga agaaactctc ctgcgcccc 180
 gaggatttct tctcggcgga agggacagcg aaagatgagg gtggcaggaa gagaaggcg 240
 ctttctgtct gccggggtcg cagcgcgaga gggcagtgcc atgttctct ccatcctagt 300
 ggcgctgtgc ctgtggctgc acctggcgct gggcgtgcgc ggcgcgccct gcgagcggt 360
 gcgcacccct atgtgccgcg acatgccctg gaacatcacg cggatgccca accacctgca 420

ccacagcacg caggagaacg ccaccttggc catcgagcag tacgaggagc tggatggacgt 480
 gaactgcagc gccgtgtcgc gcttcttct ctgtgccatg tacgcgcca ttgcaccct 540
 ggagtctctg cagcaccta tcaagccgtg caagtcggtg tgccaacgcg cgcgcgacga 600
 ctgcgagccc ctcatgaaga tgtacaacca cagctggccc gaaagcctgg cctgcgacga 660
 gctgcctgtc tatgaccgtg gcgtgtgcat ctgcctgaa gccatcgtca cggacctccc 720
 ggaggatgtt aagtggatag acatcacacc agacatgatg gtacaggaaa ggcctcttga 780

tggtgactgt aaacgcctaa gccccgatcg gtgcaagtgt aaaaaggtga agccaacttt	840
ggcaacgtat ctacgcaaaa actacagcta tgttattcat gccaaaataa aagctgtgca	900
gaggagtggc tgcaatgagg tcacaacggt ggtggatgta aaagagatct tcaagtcctc	960
atcacccatc cctcgaactc aagtcccgt cattacaaat tcttcttgcc agtgtccaca	1020
catctgccc catcaagatg ttctcatcat gtgttacgag tggcgctcaa ggatgatgct	1080
tcttgaaaat tgcttagttg aaaaatggag agatcagctt agtaaaagat ccatacagtg	1140
ggaagagagg ctgcaggaac agcggagaac agttcaggac aagaagaaaa cagccgggcg	1200
caccagtctg agtaatcccc ccaaaccaaa gggaaagcct cctgctccca aaccagccag	1260
tcccaagaag aacattaaaa ctaggagtgc ccagaagaga acaaacccga aaagagtgtg	1320
agctaactag ttccaaagc ggagacttcc gacttcctta caggatgagg ctgggcattg	1380
cctgggacag cctatgtaag gccatgtgcc ccttgcccta acaactcact gcagtctct	1440
tcatagacac atcttgacgc atttttctta aggctatgct tcagttttc tttgtaagcc	1500
atcacaagcc atagtggtag gtttgccctt tggtagagaa ggtgagttaa agctggtgga	1560
aaaggttat tgcatgcat tcagagtaac ctgtgtgcat actctagaag agtagggaaa	1620
ataatgcttg ttacaattcg acctaatatg tgcattgtaa aataaatgcc atatttcaa	1680
caaaacacgt aattttttta cagtatgttt tattaccttt tgatatctgt tggtgcaatg	1740
ttagtgatgt tttaaaatgt gatcgaaaat ataatgcttc taagaaggaa cagtagtgga	1800
atgaatgtct aaaagatctt tatgtgttta tggctctgcag aaggattttt gtgatgaaag	1860
gggatttttt gaaaaatcta gagaagtagc atatggaaaa ctataatgtg tcttttttac	1920
aatgacttca gcctgtttt tagctagaaa ctctaaaaac aaaaataata ataaagaaaa	1980
ataaaataaa aggagaggca gacaatgtct ggattcctgt tttttggtta cctgatttca	2040
tgatcatgat gcttcttgtc aacaccctct taagcagcac cagaaacagt gagtttgtct	2100
glaccattag gagttaggta ctaattagt ggctaagtct caagtatttt ataccacaa	2160
gagaggtatg tcaactatct tacttcccag gacatccacc ctgagaataa ttgacaagc	2220
ttaaaaatgg ccttcatgtg agtgccaaat ttgttttct tcatttaaat attttcttg	2280
cctaaataca tgtgagagga gttaaataa aatgtacaga gaggaaagtt gaggttccac	2340
ctctgaaatg agaattactt gacagtggg atactttaat cagaaaaaaa gaacttatct	2400
tgcagcattt taicaacaaa ttccataatt gtggacaatt ggaggcattt attttaaaaa	2460
acaattttat tggccttttg ctaacacagt aagcatgtat tctctataag gcattcaata	2520

aatgcacaac gcccaaagga aataaaatcc tatctaatacc tactctccac tacacagagg 2580
 taatcactat tagtatTTTT gcatattatt ctccagggtgt ttcttatgca cttataaaat 2640
 gatttgaaca aataaaaacta ggaacctgct atacatgtgt ttcataacct gcctcctttg 2700
 ctggccctt tattgagata agttttccig tcaagaaagc agaaaccatc tcatttctaa 2760
 cagctgtgtt atattccata gtatgcatta ctcaacaaac tgttgtgcta ttggatactt 2820
 aggtggtttc ttactgaca atactgaata aacatctcaa tagtcaaa 2868

<210> 179

<211> 7437

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 179

agaaacagcc ctcaagtttc atcacaggga tgctaaaata tattctccag cttcagcaat 60
 gacctagttc actgaagggc ggggaaaaaa tgctcttctt ccagaacttc cccgggcatg 120
 gaatttcccc tcttaggaag agatgaactt tctggaagca gacctatcta tgctttgacc 180
 tgatcatgga agacctgag ccctataaac tcctttgaat cctgtcccg ggaacaggga 240
 cacccaatca atgcctcaca cacagcctgg ggaatccaca gctgagccag cctcctaca 300
 acatttcttg gacaagagt actgaaaaat ttggtgcggc atgaaaggat gaaagactcc 360
 gaagggtccc agagggtccc gctgtgtttt ttatctacat tgctttcca gaaggttcct 420

gagaagttag acgtgtgct tcgtgcata atatctgggc agcccaagcc agaggttaact 480
 tggataaga atggtaggc catcgatggg agtggcatta tttccaacta tgaattcttt 540
 gagaatcagt atattcatgt gttacatctc tcttgcgtga ccaaaatga tgctgtgtc 600
 tatcaaatct cggctaaaaa ctcttttga atgatctgtt gttctgttc cgttagggtt 660
 gagtgtcat cagagaacct acaattgtct cctaacctgg aagatgacag ggacagggtt 720
 tggaaacatg aaacagggac acatgaagaa gaaagggcaa atcagattga tgagaaggaa 780
 catccttata aggaagaaga aagcatctcc ccgggcactc ccaggtcagc tgactcctcc 840

ccctccaaat ccaaccattc actctccctc cagtcatagg gcaatcttga cattagtgtg 900
 tccagtctg aaaaatcttt ggggtgttaa ggaacaaggc aactggaga ggcttatgat 960
 ccaagtaaca cagaagaaat tgcaaatggg ttgctttttc ttaattcaag tcataattat 1020
 gaaaacaag acagatgttg ccacaagaca gtgcattcca tggcatcaa gttcacggat 1080
 ggtgacctga acaatgatgg tctcatgat gaaggcttac gctctagtca gcaaaatccc 1140
 aaagtacaga aatacattag cttcagcctc ccgctatctg aggcaactgc acacatttac 1200

ccagggtgaca gtgccgtggc caacaaacaa cccagccac agctttccag tgaagactct 1260

gacagtgact atgaactttg cccagagata accctaacct acaccgagga gttttcagat 1320

gatgacctgg agtatctgga atgttctgat gttatgacgg attactctaa tgcagtttgg 1380

caaaggaacc tgctggggac tgagcatgtt tttttattag aaagcgatga cgaagagatg 1440

gaattcgggtg agcattgcct ggggtgggtgt gagcatttcc tcagtggat gggttgtggg 1500

tctcgggtgt cgggtgacgc tgggcctatg gttgccactg ctggcttctg tggtcacac 1560

tcacaacccc aagaagtgg ggtgaggagc agcagagtct ccaagcacgg tcctcatcc 1620

ccacaaacag ggatgactct cattttggga cctcaccagg atggaacgtc ttcagtgaca 1680

gaacagggga gatataaact cccactgct cccgaggctg ctgaaaatga ttatccagga 1740

attcaaggag aaaccagaga cagccaccaa gcaagagagg aatttgccag tgacaatctg 1800

ctcaaatgg atgaatcagt aagagagaca gagatgaagc tcttgtctgg tgagtcagaa 1860

aactcaggga tgagccagt tgggagacg gcagctgaca agagagtggg gggaaaggac 1920

ttatggagca agaggggttc aaggaaatct gccaggggtga ggcagccggg aatgaaggga 1980

aatccaaga agccgaatgc caacctgaga gaaagtacaa cagaaggtac ctttcactc 2040

tgctctgcc aagaatctgc tgagcccca ctaaccaga gtgataaaag agagacttct 2100

cacaccacag cagcagcgac tggtcggagt tcccatgctg atgcaagaga atgtgctatt 2160

tcaaccagg cagagcaaga agcaaaaacc ctcaaaactt caacagactc agtctccaaa 2220

gaaggcaaca caaattgcaa gggagaaggc atgcaagtta atactctatt tgaacaagc 2280

caggttccag actggagtga tcctcctcag gtacaagtgc aggaacagt cagagagaca 2340

atctcttgca gccagatgcc agctttctca gagcctgctg gggaggagtc cccattcact 2400

gggaccacaa caatttcctt ctcaaaactta ggaggggtcc acaaggaaaa tgcattatta 2460

gctcaacact cggagggtcaa accctgtacc tgtggtccac agcatgaaga aaaacaagac 2520

agagatggca acatactga caatttcagg gaagacctaa aatatgagca gagcatctca 2580

gaagccaatg atgagactat gtccccagg gtgttctcaa ggcatctccc caaggatgct 2640

cgtgctgact tcaggagacc tgtggctgtc tctgttgctt cccctgaacc cacagatact 2700

gccctcacc tggaatatgt gtgtgatgag ccaagggaca gagaagcagt gtgtgcaatg 2760

gagtgtttt aggttggtga ccaaggaacg tgttttgata ccatagattc tctgttggg 2820

agaccagtgt ataaatatc gcctcaagaa atttgctctg tagatacga actggcagaa 2880

ggtcaaaaca aagtatctga tttatgttct tctaagaca agacactgga agtctttttt 2940

cagacacaag tgctgagac ttcagtgtct acgtgcaaaa gcagcaagga cggcaactca	3000
gtcatgtccc ctctttttac cagtactttc accttgaaca tttcacacac agctagttaa	3060
ggtgccacag gagaaaaatct agccaaggtg gagaattcca cctaccact ggcctccaca	3120
gtacatgtctg gccaggagca gccaaagcccc agcaactcag gagggcttga tgaaacacag	3180
ctcctttctt ctgagaacaa tccttttagtg caatttaaag aaggaggtga caagagcccc	3240
agtcctagtg ccgcagacac cacagccaca ccagccagtt atagtccaat tgtgagtttt	3300
ccttgggaga agccaacaac attaactgct aataatgagt gctttcaagc gaccagggag	3360
actgaggaca catcaactgt taccattgcc accgaagtcc acccagccaa ataccttgct	3420
gtgtcaattc ctgaggacaa gcatgcaggt ggcaactgagg agaggttccc tcgtgcatcc	3480
catgaaaagg ttcccattt tccttcccaa gtgcagttgg atcatatatt aagtgtgtgt	3540
accatcaaat ctacaaaaga gctactttgc agggcaccca gtgtgccagg agtcccacac	3600
catgtcctgc agtcccaga gggagagggt ttctgcagta attccctct tcaggttgat	3660
aacctgtctg gagataagag ccagactgtg gacagagcag acttaggag ctatgaagag	3720
aatttccaag aaagaggaag tgaaacaaag caggggggtcc agcagcagag cctgtcccag	3780
cagggttctc ttctgcacc tgatttcaa caaagtttgc ctacgacatc tgctgcacaa	3840
gaggaaagaa acttggtgcc cacggccac tcaccgcaa gctctaggga aggagcagg	3900
cagcgtcag gttgggggac gaggttctcc gtggtggctg aaactgctgg ggaagaagac	3960
agtcaggctc tgagcaactg tccatctctc tctgatatcc ttttgaaga gtctaaagaa	4020
tatagacctg gaaattggga ggcaggcaac aagctgaaga ttataactct agaggcttcc	4080
gtttctgaaa tctggccacc acgacaactg acaaatctg agagcaaggc atcagacggt	4140
ggtctcataa ttctgacaa ggtctgggt gtacctgata gtctaaaggc agatgctgtt	4200
gtgcctgaat tgccccctc tgaaatagca gcattggctc acagtccaga ggatgctgag	4260
tcagcccttg ctgatagcag agaaagccat aaaggcgaag agcccaccat cagtgtacat	4320
tggagaagtc tttcttcccg gggtttcagc caaccagac tcttgagtc atccgtggac	4380
cctgtagatg aaaaggagtt atctgtcaca gattactgt cagcggcttc tgaaactgga	4440
gggaaggaaa atgttaacaa tgtgagtcaa gaccaggagg aaaaacaact caagatggat	4500
cacactgctt tctttaaaaa gtttctgacc tgccctaaaa tcttagagtc ctctgtagat	4560
ccattgatg agataagtgt gatagagtac accagggtg gaaaaccaga gccctctgaa	4620
accacaccac agggcgccag agaaggggtt caatcaatg acggaaacat gggccacgaa	4680
gcggaaatcc agccggccat ttgcaagtt ccatgtctcc aggggaacct tctgagttaa	4740
aatagaatca gcagaagcca agaaggcagt atgaagcagg aggtgaaca aattcaacct	4800

gaggaggcaa aaactgccat ttggcaagtc ctgcaacca gcgaaggcgg tgaaagaatt 4860
ccaagtggat gtagcatagg ccaatacaa gaaagcagtg atgggagctt aggggaggct 4920
gagcaaagca aaaaggacaa agcagaattg atttcccca cttcacctct ttctagtgt 4980
cttccaataa tgactcacgc ttctcttggg gttgacacgc acaactccac aggccaaatt 5040

catgacgtcc ctgaaaatga catagttgag ccagaaaagc gtcagtatgt gtttctgtt 5100
tcacagaaaa ggggaactat tgagaatgag cgtgggaaac ctttgccctc ttctctgat 5160
cttaccaggt tcccttgtac ttcatctct gaaggaaatg tcacagactt ttgataagc 5220
cacaaaatgg aggaacctaa aatagagggtg cttcaaattg gggaaaccaa accccaagc 5280
tcacttagct cctcagcgaa gaccttggca ttattttcag gagaacgtga gttagagaaa 5340
gcccctaata tactgcagga tccatgtcaa aagggcaccc tgggctgtgc gaaaaagtcc 5400
aggagagag agaatccct ggaagcccga gcaggcaaat cgccaggac cctcacagca 5460

gtgacggggt cagaggaggt caagaggaag ccagaagccc caggcagtgg acatttagct 5520
gagggagtaa agaagaaat tttgtccagg gtggcagcac tgaggctgaa actggaagaa 5580
aaggaataa tcagaaagaa ctcagccttt cttaaaaaga tgcccaaact cgaaacatca 5640
ttatcacaca cagaagagaa acaagacca aaaaagccat cttgcaaaag agaaggaaga 5700
gctccagtat tactgaaaa gatccaagct gagatgttc ctgaacactc tggaaatgta 5760
aaattaagct gccaatgtgc agaaattcat gaagattcta ctatctgtg gacaaaagat 5820
tcaaagtcca tagcccaagt gcagagaagt gcaggggaca actccactgt ttcctttgcc 5880

atcgtgcaag ccagtcgaa ggaccaggga ctctattact gctgcatcaa gaacagctac 5940
ggaaaagtga ctgtgaatt taacctaca gctgaagttc tcaaacagct gtcaagtcgc 6000
caggatacta aaggatgta agagattgaa ttcagccaac tcacttcaa agaagacttc 6060
ctccatgaca gctactttgg gggccgctg cgtggtcaga tcgccacgga ggagctgcac 6120
tttgagaag gggttcaccg caaagccttc cgcagcacag tgatgcacgg cctcatgcct 6180
gtcttcaaac ctggccatgc ctgtgtgctt aaggtgcaca atgccattgc ctatgggacc 6240
agaaataatg atgagctcat ccaaaggaac taaaactcg ctgccagga atgctatgtt 6300

caaaatactg ccaggtatta tgccaagatc tacgtgctg aagcacagcc tctggaaggc 6360
tttgagaag tacctgagat cattctatt ttcttatcc atcgccctga gaacaatgc 6420
ccgtatgcta cagtggagga ggagctgatt ggagaatttg tgaagtattc catcagggat 6480
gggaaagaaa taaacttctt gagaagagaa tcagaagctg gtcagaaatg ttgcaccttc 6540
cagcactggg tgtaccagaa aacaagtggc tgctctctgg tgacggacat gcaagtgta 6600
ggaatgaagc taactgacgt tggcatagca acgctggcta aagggtacaa gggatttaa 6660

ggcaactgtt ccatgacctt cattgatcag tttaaagcac tacaccagtg taacaagtat 6720

tgcaaaatgc tgggactgaa atcccttcaa aacaacaacc agaaacagaa gcagccgagc 6780

attgggaaaa gcaaagtcca aacaaactct atgacaataa agaaggcagg gcctgagacc 6840

ccaggcgaaa agaaaaccta acgtccctgg gtaacctaat ggccactggc tagcagcaca 6900

caatctcgcc agggaaaatc tgaggccaca caggagagaa tatacagcct gcagagagtg 6960

cgtggcaatc cttactccca gccgactgtg cgccaagatg cttctaaacc catcacctgc 7020

tgtcttcact caaatgattt cagaacagga ttgcgacca ggtttatggg gagattgaat 7080

caacgattgg tctcaaagac agtccattct ttatatacat gtttagcatt tttaccaacc 7140

tcacatcatg tgiatatattg tgtatttgca catggttggtg ctgtcgagga cctgggtgctg 7200

agaagagtct gttcacagcc aaaattcttc ccactgtcat tcctaacctg ggatttctag 7260

acacatcctg ctgtgatgta aacagaaatc acgaattcgc tcaactggatc aagttgttcc 7320

actggtgtct aatagctat tgttgccgga ggtgggttct gtgacgtgaa gccatttccc 7380

atcattcaac agccagttac aattttctgt ttaattaaat tcatatttaa acaaaaa 7437

<210> 180

<211> 8442

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 180

gtccgcactc tccgtccccg cggtggcgc aggcactcac tcgagcggag cgcccacggg 60

gagcgggtcg cggggcggcg gcggcgagga ggaggcgaga aggagtggga ggaggaggag 120

gaggaggcga gggcgagcta gcccagcggg gtcccggccg ccccgcgggc caaagtcgag 180

ccctcccgcc cgtgggcgag cgcgccagcc gccccttcca gaacagccgc cgccacaaag 240

aagaacgggg ggtgccgagg tccccatgac ctctaaagt ggtgcggtcc ctgctgagtg 300

cgctgcccg ggcgtgacct gcgcccctgt gcgtccccgc gcgcctccga gcgcccctgt 360

gcgccccggc ccgcgccccg ccggcatgga cgtccatacc cgctggaaag gcgcgagcgc 420

gctccgcccg ggcgccccgc tgctgcccc gctgctgctg ctgctgctgt gggcgccgcc 480

tccgagccgc gcagctcagc cagcagatct cctgaagggt ctagattttc acaacttgcc 540

tgatggaata acaaagacaa caggcttttg cgccacgcgg cgatcttcca aaggcccgga 600

tgctgcttac agagtcacca aagacgcga gctcagcgca cccaccaagc agctgtacct 660

tgctgtgca tttcccgagg acttctccat cctaacaact gtgaaagcca agaaaggcag 720

ccaggccttc ctggtctcca tctacaacga gcagggtatc cagcagattg ggctggagct 780

gggccgctct cccgtcttcc tctacagga ccacacgggg aagcctggcc cggaagacta	840
ccccctcttc cggggcatca acctgtcaga tggcaagtgg cacagaattg ctctcagcgt	900
ccacaagaaa aatgtcacct tgatcctcga ctgtaaaaag aagaccacca aattcctcga	960
ccgcagcgac caccctatga tcgacatcaa tggcatcatc gtgttttgca cccggtacct	1020
ggatgaggag gtgtttgagg gtgacatcca gcagctgctc tttgtctcgg accaccgggc	1080
agcttatgat tactgtgagc actacagccc tgactgtgac accgcagtac ctgacacccc	1140
acagtgcag gaccccaatc cagatgaata ttacacggaa ggagacggcg aggggtgagac	1200
ctattactac gaataccctt actacgaaga cccgaagac ctagggaagg agcccacccc	1260
cagcaagaag cccgtggaag ctgccaaga aaccacagag gtccccgagg agctgacccc	1320
gacccccacg gaagctgctc ccatgcctga aaccagtga ggggctggga aggaagagga	1380
cgtcggcatc ggggactatg actacgtgcc cagtgaggac tactacacgc cctcaccgta	1440
tgatgacctc acctatggcg agggggagga gaaccccgac cagcccacag acccaggcgc	1500
tggggccgaa attcccacca gcaccgccga cacctccaac tcctccaatc cagctccgcc	1560
tccaggggaa ggtgcggatg acttggaggg ggagttcact gaggaacga tccggaacct	1620
tgacgagaac tactacgacc cctactacga cccaccagc tcccgcctcg agatcgggcc	1680
gggaatgccg gcgaaccagg ataccatcta tgaaggatt ggaggacctc ggggcgagaa	1740
aggccaaaag ggagaaccag cgattatcga gccgggcatg ctcatcgagg gcccgcctgg	1800
cccagaaggc cccgcgggtc ttcccggacc tccaggaacc atgggtccca ctggccaagt	1860
cggggacctt ggagaaagg gccccctgg acgcccaggc cttcctgggg ccgatggcct	1920
gcccgtcct ccaggaacca tgctcatgct gcccttccgg tttggaggtg gcggcgatgc	1980
gggtccaaa ggccccatgg tctcagccca ggagtcccag gcgcaagcca ttctccagca	2040
ggccaggttg gcactgagg gaccagctgg cccgatgggt ctcacaggga gacctggccc	2100
tgtgggtccc cctgggagcg gaggtttgaa gggcgagccg ggagacgtgg ggcctcaggg	2160
tcctcgaggt gtgcaaggcc cgctgggtcc ggccgggaag cccggaagac ggggtcgggc	2220
tgggagtgat ggagccagag gaatgcctgg acaaactggc cccaagggtg accggggttt	2280
cgacggcctg gctgggttgc caggcgagaa ggccacagg ggtgacctg gtccttccgg	2340
cccaccagga cctccgggag acgatggaga aaggggtgac gacggagaag ttgggcccag	2400
ggggctgcct ggggagcccc ggccacgtgg tctgcttggg ccgaaggggc ccccagttcc	2460
tcccggacct cccggtgtca cgggtatgga cgccagccg gggccaaaag gaaatgtggg	2520

tccccaggga gagcctggcc ccccaggaca gcagggtaat ccaggcgccc agggctcttc	2580
aggcccccag ggtgcaattg gtcctccagg agaaaagggt cccttgggga aaccaggcct	2640
tccaggaatg cccggtgctg acggaccccc gggacaccct ggcaaagaag gccctccagg	2700
agagaaagga ggtcagggtc cacctggccc ccagggtccg attggctacc caggctctcg	2760
aggagtcaag ggggccgatg gcatccgtgg tctgaagggc acaaaggcg agaagggtga	2820
agacggcttt cctgggttta aaggagacat gggcatcaag ggtgatcggg gggagatcgg	2880
cccaccgggt cccaggggag aagatggccc tgaaggcca aagggtcgcg gaggtccaa	2940
tggtgacccc ggtcctctgg gacccctgg ggagaaggga aaactcggag tcccagggtt	3000
accagggtat ccaggaagac aaggacaaa gggctctatt ggattccctg gatttcctgg	3060
cgccaatgga gagaaggcg gcagggggac ccctggaaag ccaggaccgc gggggcagcg	3120
aggcccaacg ggtccgaggg gtgaaaggg cccccgggc atcactggga agcctggccc	3180
caagggaac tccggagggt acggcccagc tggccctct ggtgaacggg gacccaatgg	3240
acccaagga cccacaggat ttcctggacc aaaggcccc cctggccctc caggcaagga	3300
tggactccca ggacacctg gacagagagg cgagactggt tccaaggca agaccggccc	3360
tccaggcccc cccggcgtgg tcggccctca ggtcccacg ggagaaacgg gcccaatggg	3420
tgagcgtggc caccctgggc cccctggacc ccccggtgaa caggggcttc cgggccttgc	3480
tggaaaagaa gggacgaagg gtgaccagg ccctgcaggc ctccctggga aagatggccc	3540
tccaggatta cgtggtttcc ctggggaccg agggcttct ggtccagtgg gagctcttgg	3600
actgaaaggc aatgaagggc cccctggccc accaggccct gcgggatctc caggggagag	3660
aggtccagct ggagccgctg ggcccatcgg aattccaggg agacctgggc cccagggacc	3720
cccagggccg gcaggagaga aaggggctcc tggcgagaaa ggcccacaag gccagctgg	3780
ccgagacggt ctccaggggc ctgtggggct cccgggtcca gctggccctg tgggtcccc	3840
tggagaagac ggagataagg gagagatcgg ggagccgggg cagaaaggaa gcaaggggga	3900
caaaggagaa cagggtctc ctgggcctac aggtcctcaa ggcccatcg gacagccagg	3960
cccctctgga gctgacggcg agccggggcc tcggggccag cagggccttt tcgggcagaa	4020
aggtgatgaa ggtcccagag gctttcctgg accccctggg ccagtgggac tgcagggttt	4080
gccaggacct ccaggcgaga agggtagac aggagacgtg ggccagatgg gcccccggg	4140
tccccctggc cccgaggac cctccggagc tccagtgct gatggccac aaggtcccc	4200
aggtggaata gaaaccctg gtgcagtggg agagaagggc gagcctggcg aagcaggtga	4260

gcctggcctt ccgggagaag gcggccccc gggaacccaaa ggagaaaggg gagagaaggg 4320
cgagttaggc ctttcaggtg ctgccggacc ccctggaccc aaaggccctc ccggagatga 4380
tggtcccaaa ggcagccctg gccagtggtg ttttcttga gatcctggcc cccccggaga 4440
gcctggcccc gcgggtcaag atgggtcccc tggtgacaaa ggagatgatg gtgaacccgg 4500
gcagacggga tccccggcc ctactggtga accaggtcca tcggggcctc caggaaaaag 4560
gggtccccc ggccccgag gccccgaagg cagacaggga gagaaagggg ccaagggaga 4620
agccggcttg gaaggccctc ctgggaagac tggcccatc ggccccagg gggcccttg 4680

gaagccccga ccgatggcc ttcagggat ccctggccct gtgggagAAC aaggtctccc 4740
aggatcccca ggccccgag gtccccccgg ccccatgggt ccccaggac tccccgcct 4800
caaaggagat tctggtccca aagtgaaaa gggtcatcca ggctgatcg ggctcatcgg 4860
tcctccgggt gaacagggtg agaagggcga ccgtggtctc cctggcccc agggctctc 4920
cggctctaag ggagaacagg gtatcactgg tccttctggc ccgattgggc ctctgggcc 4980
ccctggcctg ccgggtccgc ctggtccaaa agtgctaa ggctcctcgg gtccaactgg 5040
cccgaagggt gaggcaggcc acccaggacc cccaggcccc ccgggcccc cgggagaggt 5100

catccagccc ctgccaatcc aggcattccg gacgcggcgg aacatcgacg ccagccagct 5160
gctggacgac gggaatggcg agaactacgt ggactacgag gacggcatgg aagagatctt 5220
cggtctctc aactctctga agctggagat tgagcagatg aaacggcccc tgggcacgca 5280
gcagaacccc gccgcacct gcaaggacct gcagctctgc cccccgact tccagatgg 5340
tgaatactgg gtcgacctc accaaggatg ctccaggat tccttcaagg ttactgcaa 5400
cttcacagcc ggggggtcga catgcgtctt cctgacaag aagtccgaag gggccagaat 5460
catttcttg ccaaagaaa acccgggtc ctggttcagt gaattcaagc gtgggaaact 5520

gtctctctat gtggacgccc agggcaaccc tgtgggtgtg gtacagatga ctttctgag 5580
gctgctgagc gcctctgccc accagaacgt cacctaccac tgctaccagt cagtggcctg 5640
gcaggacgca gccacgggca gctacgaca ggccctccgc ttcctgggct ccaacgacga 5700
ggagatgtcc tatgacaaca accctacat ccgcgccctg gtggacggct gtgctaccaa 5760
gaaaggctac cagaagacgg ttctggagat cgacaccccc aaagtggagc aggtgccc 5820
cgtggacatc atgttcaatg acttcggtga agcgtcacag aaatttgat ttgaagtggg 5880
gccggcttg ttcattgggt aggagccgc gagccgggc tcccagagc aacctcgtga 5940

cctcagcatg ccattcgtc gtgagtgtc cgtgcacgtc ctgacctgg acagtgaagg 6000
cttctccct cctccacc tgacttcac tacgctcgg caccacgggg tgtgggacc 6060
cagcccgag agaacagagg gaaggagccg cgcaccacc tggagctgaa tcacatgacc 6120

tagctgcacc ccagcgctg ggcccgcgcc acgctctgtc cacacccacg cgcggcgga	6180
gcggggccat gcctccagcc cccagctcg cccgacccat cctgttcgtg aataggtctc	6240
aggggttggg ggagggactg ccagatttgg acactatatt tttttctaaa ttcaacttga	6300
agatgtgtat ttcccctgac cttcaaaaaa tgttccaagg taagcctcgt aaaggctatc	6360
ccaccatcac caaagcctcc gtttttaaca acctccaaca cgatccattt agaggccaaa	6420
tgtcattctg caggtgcctt cccgatggat taaagggtgt tatgtttttg tgagttttaa	6480
glaaatattt gtattgtatt gttataaatg ttaagtgtgc ctggctttca atcatgcacg	6540
gaaacccagt ctcagtccca cggacagaat gggcaggca tggattctgg gttgcagtac	6600
cgttctgatt agaaatagga agtctcccca ccccgccct ggccaagaac gtgcaataaa	6660
ttggaagttt gccccggggc agcaagaatt tatgtgccca ttgaaaagca ggtaccagtg	6720
ccccctttca gacagttttt gattcgtctt agactttttt tttttttaat agggaaaaaa	6780
tttgataatt ttcttttttc tacatgcact taagactaaa acacaggttt ggattaattt	6840
tatttgcttc cttttccgc ttttctccc gcagagcctg atgggagaat gtccagggca	6900
gggaaaccac attttttga ggtgataact caatgaaaat tgggtcttat tttttacact	6960
tctctctgtt ggctctcttg tgggtctatc tatctgtttt aaggctctct tgaaggcgca	7020
ctggggaccc tggccatgcc tcgttctccc tgcctttttt atcctgttat tgcctccaca	7080
gtctgttgcc aaggactcta agatcaatgc acgtcacttt ctttccact gggcaggata	7140
gccaagcaca ctccctcctg cgctctcccg ccccggtgcg tccactcccg agggctgtta	7200
tgaggactgg gttgtgccta ctgatttga aaacacacac aagcaataaa aagcctcttc	7260
ctgcattgtc tgtggtgtga ccatagcaga ttatatttgg ttctgaatg tttgtggtgc	7320
taatttctgt gtttgttcca agccgttcag tcatgccatg cgctgcctcg gtagatggag	7380
taatgtacaa tgaactccat gagtctctcc agggctgcct gcagcacgtc ttttccaagt	7440
agcctatttg gattcccatc tcaaatgtcc tggatgcgag cgtcagcggc tccagagctc	7500
ggggcgggtg aggtccctt tggggaaccc tttctggcc atcgaggtcg gggggctgcc	7560
gtctgtgggc aggaggaccc gaggggcagc caggaaagge gatctcttca ctgtgaaaag	7620
ttgccgggt gcagcgctt ttccttctac catgggaaat gcaggctggg cccttgggt	7680
gagcctgcgg ggtctgtgtg ctgtccccga cccccaccac caccagaatg cagttccagc	7740
ttaggaagcc acaacaagc caccaggag gaacaaaaca ccgccagcgt ggattttcca	7800
aatttccctg gaaagtaagt ctgctcttg ccaaagaaaa gtctggcttg gagagtctct	7860
ggagcccagg atgccagcat gtgccaatga ctgtcacctt catctcttca aaagaaaagc	7920
catagccgag gactgtcccg cgacccccgt ggactgcgtc taggtcatgt gattctgttt	7980

tcatttctca tcccatccaa ttgttccttt tctcctgtca ttttcttct ctgtgggtccc	8040
ttcaaagtgt ttataatttg tactgaactt caaaatgtgt cccgttctcc ccagaccact	8100
ctagccacag tatattgcaa taaaattact tcttatattt gcagaaattc ttttggtgta	8160
atattatattt ttctctctca tatatataat tggacaaacg ctggcaaaaa gaaaaaatg	8220
gtaagcaaaa aaccaagat aaagtttcga ggacatcagg ccttttgaaa tacaatgtca	8280
aatgacacat tgtacggttt caaaaaatcc gctagacatg tcataagttt taactgtaat	8340
gcccaggaaa ggatatctta aaatattcta aacttgtgta acaaaggaat aattaactgt	8400
aatatgtttt caataaatcg agttgggtgt ttccaccgta aa	8442
<210> 181	
<211> 4260	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 181	
cgaggagcga gccagtgggg gaggtgaca tcaccacggc ggcagccctt taaaccctc	60
accagccag cgcccatcc tgtctgtccg aaccagaca caagtcctca ctcttctg	120
cgagccctga ggaagccttg tgagtgcatt ggctggggct tggagggaag ttgggtgga	180
gtggacagg agcagtgggt gcatttcagg caggctctcc tgaggtccca ggcgccagt	240
ccagctccct ggctagggaa acccaccctc tcagtcagca tgggggccca agctccaggc	300
agggtgggct ggatcactag cgtctggat ctctctcaga ctgggcagcc ccgggtcat	360
tgaaatgcc cggtgactt ggctagtga gaggaattga tggaaaccac cgggtgaga	420
gggaggtcc ccatctcagc cagccacatc cacaaggtgt gtgtaagggt gcaggcgccg	480
gccggttagg ccaaggtct actgtctgtt gcccctccag gagaacttcc aaggagcttt	540
ccccagacat ggccaacaag ggtccttct atggcatgag ccgcgaagtg cagtccaaa	600
tcgagaagaa gtatgacgag gagctggagg agcggctggt ggagtggatc atagtgcagt	660
gtggccctga tgtgggccgc ccagaccgtg ggcgcttggg cttccaggtc tggctgaaga	720
atggcgtgat tctgagcaag ctggtgaaca gcctgtacc tgatggctcc aagccgtga	780
aggtgcccga gaaccaccc tccatggtct tcaagcagat ggagcagggt gctcagttcc	840
tgaaggcggc tgaggactat ggggtcatca agactgacat gttccagact gttgacctct	900
ttgaaggcaa agacatggca gcagtgcaga ggaccctgat ggctttgggc agcttggcag	960
tgaccaagaa tgatgggcac taccgtggag atcccaactg gtttatgaag aaagcgagg	1020
agcataagag ggaattcaca gagagccagc tgcaggaggg aaagcatgtc attggccttc	1080

agatgggcag caacagaggg gcctcccagg ccggcatgac aggctacgga cgacctcggc 1140
 agatcatcag ttagagcgga gagggctagc cctgagcccg gccctcccc agctccttgg 1200

 ctgcagccat cccgcttagc ctgcctcacc cacacccgtg tggtaacctc agccctggcc 1260
 aagctttgag gcctgtcac tgagcaatgg taactgcacc tgggcagctc ctccctgtgc 1320
 cccagcctc agcccaactt cttaccgaa agcatcactg ccttggcccc tccctcccg 1380
 ctgccccat cactctact gtctctccc tgggctaagc aggggagaag cgggctgggg 1440
 glagcctgga tgtgggcaa gtccactgtc ctccctggcg gaaaagccc attgaagaag 1500
 aaccagccca gcctgcccc tatctgtcc tggaatattt ttggggttgg aactcaaaaa 1560
 aaaaaaaaa aaatcaatct tttctcaggc ctggctggca gagtttgatt tgccctggtc 1620

 acttttgta tggtttcaga tctgcgcagg ggacaggcag gcatctcggg cttgtatgtg 1680
 ttctggctg ccgtctctg aaggacctt catgtgcaa gattccagga cagtcagatt 1740
 ctttcagagg aaacaggcca tagaacagga gagtgaatct tggggaccga agggaaaaag 1800
 gagccactca gcagcatgca gtggctttgg ggagacagag gaaaggagag attgcgagtg 1860
 gcagaattgt ttggaagggt tttattttgg aaaagctgtg cagaaaaaaa ttcaagaaaa 1920
 tgttgctgtg aaaagagaaa aacaaatctt aagcattaaa aaaaattcaa ccaactagct 1980
 cagaagaggg gagaaggcca aggttgagag aagagtcaca gcctgtcagg cagatagctg 2040

 gcctccggcg ggaaggccat ttccctgagc acttgcagag gaagacaggg tggtagcagg 2100
 actggagtgg cagtggctcc caagctctc tcctccaaca tgtgcatctg ccattctctc 2160
 tgcagtcctg ccgcaggatt ccctagtga gacgtcagg cctgggggag ccgtgtgtat 2220
 cccagctgtg ccggcagcat cataccaatc gtgggggttg tgaaggagcc aggggttcat 2280
 tcatggttgg tttctgatca ggcatttgg gaatggataa tggaggcagc cgctttcagg 2340
 acaggcatgt ccaggggctc ctcccagct ctaccccgaa gtctcttcc caagtgacct 2400
 cagtgatgtt tccattgaga tgcgtcctg gctatggcag gcaccttctc aacttatatg 2460

 tgggaagggg tccccatgc ttgggggacc taggcagctg gcttggccca agagagatga 2520
 ggatggaggc caaaccaaag gggggcgcca atccccgtc caacacctc tcacaaaag 2580
 ctccgtttg gctggaggca gacctgtgg ctctgaccag acttctctgg cagcaatct 2640
 ccaccatttg tatcttaaga aggccctcac cctctttgag tggagtcaga ggatgcctca 2700
 gattccagat gtaagcatca gaactgctt ctgtcaagag ctccctaatt ttgggaaaga 2760
 agagcctgtc ccacactgtc aggccttag gtcagcagat ctgctctcc tccccgtgcg 2820

gtacgtctag gtgctgatga gggcagtcga gggcgctctt gttctgggac aggctccagt 2880

ccccctgctc cagcaggctc ggggcaagga ggtcagaggt ggtgggaggg cccctgctct 2940

ctgtttccac ttcgtctgga tccttgctgc tgcaaagtgg cactgattct agctctgtcc 3000

cttcctcctt ggctttccgg ctccgatggg gccagtggca gggccactc ctacaaactt 3060

gattggaagc cacattcctc tggctcaa atacttccag catgtagtaa acagtccaga 3120

agacggtgaa acagcctacc agcaccaggg tctggggccg aggcaagcac ctacgtgagg 3180

cactgtttcc cgaagcctac agcctttctc agcccaggac aatgagctca gaaagtcttt 3240

ttccttctag ggactgcctt ttccacccaa actgttcct ctgccccctc ccccgacaag 3300

gcctgtcctg taagagttag gctagcaggg taggagcaat gctatgaaac cactgctggg 3360

accaggtct tccagtcct tcaccccgca ggtcacctg agaaacacac taagaactcc 3420

atccccaga caggacagtc ccatctacc gcagcttgag tcttgccct agtaccttga 3480

gggtgttggg ggtgatggtg taaccatctt cctcaggaat tttcagcccc ggtgggcagg 3540

gcagggcgaa gtcacgtgc aggtatcttc cactcatggc actctctaac agcctgtgga 3600

gaagaaaaga ggtgaggatg cccactgac tatggttct ataccatctg cctcaccga 3660

ttttctgcc ttacaggtga agacaggga gccccacagc aaaaaggaga ggcccagact 3720

gtgagttccc agcccgggc tccatctacc ggcttgacgc tggaactggg aagcacagct 3780

ggggttcaga gggcgatggg ctccctaggc ggcccttccc ctgtgactgg ccttcctct 3840

gacacatgcg gctttaccca cctttgtctg tcctgatgt ctactgcact ccacacagag 3900

ccatataggg tcagctgcca ttgccggagg atgccgacct ggaatgactc atccctagg 3960

gcagcaaggg gcagctcgtg agccacgccc ctctgtcagc catgccagac agcagaggcc 4020

ctgccgccc tgccacccaa aggggtcag gccacatggt ctgtccagg agctgcctca 4080

ctgtgtccca ctgacccag gttctgcaga agggcctcac tgggtgcct tagggatgga 4140

aagggtgaa aggtgtact ccaaagcaga gtcttgcttt tctctccgt attttggggg 4200

ttcagctggg attagaaaaa aatgtcttc caccaaatta aagaaagctt tgaaaaccac 4260

<210> 182

<211> 3156

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 182

acagctgtgt ttggctgcag ggccaagagc gctgtcaaga agaccacac gccccctcc 60

agcagctgaa ttctgcagc tcagcagccg ccgccagagc aggacgaacc gccaatcgca 120

aggcacctct gagaacttca ggatgcagat gtctccagcc ctcacctgcc tagtcctggg 180
cctggccctt gtctttgggtg aagggtctgc tgtgcacat ccccatcct acgtggccca 240

cctggcctca gacttcgggg tgagggtgtt tcagcagggtg gcgcaggcct ccaaggaccg 300
caacgtgggtt ttctcacctt atgggggtggc ctcggtgttg gccatgctcc agctgacaac 360
aggaggagaa acccagcagc agattcaagc agctatggga ttcaagattg atgacaaggg 420
catggccccc gccctccggc atctgtacaa ggagctcatg gggccatgga acaaggatga 480
gatcagcacc acagacgcga tcttcgtcca gcgggatctg aagctgggtcc agggcttcat 540
gccccacttc ttcaggtctg tccggagcac ggtcaagcaa gtggactttt cagaggtgga 600
gagagccaga ttcatcatca atgactgggt gaagacacac aaaaaggta tgatcagcaa 660

cttgcttggg aaaggagccg tggaccagct gacacggctg gtgctgggtga atgccctcta 720
cttcaacggc cagtgaaga ctcccttccc cgactccagc acccacgcc gcctcttcca 780
caaatcagac ggcagcactg tctctgtgcc catgatggct cagaccaaca agttcaacta 840
tactgagttc accacgcccg atggccatta ctacgacatc ctggaactgc cctaccacgg 900
ggacaccctc agcatgttca ttgctgcccc ttatgaaaaa gaggtgcctc tctctgccct 960
caccaacatt ctgagtcccc agctcatcag ccactggaaa ggcaacatga ccaggctgcc 1020
ccgctcctg gttctgcccc agttctccct ggagactgaa gtcgacctca ggaagccct 1080

agagaacctg ggaatgaccg acatgttcag acagtttcag gctgacttca cgagtctttc 1140
agaccaagag cctctccagc tcgcgcaggc gctgcagaaa gtgaagatcg aggtgaacga 1200
gagtggcacg gtggcctcct cateccagc tgtcatagtc tcagcccga tggccccga 1260
ggagatcatc atggacagac ctttctctt tgtggtccgg cacaaccca caggaacagt 1320
ccttttcatg ggccaagtga tggaaacctg accctgggga aagacgcctt catctgggac 1380
aaaactggag atgcatcggg aaagaagaaa ctccgaagaa aagaatttta gtgttaatga 1440
ctctttctga aggaagagaa gacatttgcc tttgtttaa agatggtaaa ccagatctgt 1500

ctccaagacc ttggcctctc cttggaggac ctttaggtca aactccctag tctccacctg 1560
agacctggg agagaagttt gaagcacaac tcccttaagg tctccaaacc agacggtgac 1620
gcctgcggga ccatctgggg cacctgttc caccgtctc tctgcccact cgggtctgca 1680
gacctggttc cactgagge ctttgcagg atggaactac ggggcttaca ggagcttttg 1740
tgtgcctggt agaaactatt tctgttccag tcacattgcc atcactcttg tactgcctgc 1800
caccgcggag gaggtggtg acaggccaaa ggccagtgga agaaacaccc tttcatctca 1860

gagtccactg tggcactggc caccctccc cagtacaggg gtgctgcagg tggcagagtg 1920

aatgtccccc atcatgtggc ccaactctcc tggcctggcc atctccctcc ccagaaacag 1980

tgtgcatggg ttatitttga gtgtaggtga cttgtttact cattgaagca gattttctgt 2040

tccttttatt ttatagga tagaggaaga aatgtcagat gcgtgccag ctcttcaccc 2100

cccaatctct tgggtggggag ggggtgtacct aaatatatt catatccttg cccttgagtg 2160

cttgtagag agaaagagaa ctactaagga aaataatatt atttaaacct gctcctagtg 2220

tttctttgtg gtctgtgtca ccgtatctca ggaagtccag ccacttgact ggcacacacc 2280

cctccggaca tccagcgtga cggagccac actgccacct tgtggccgcc tgagaccctc 2340

gcgcccccg cgccctctt tttcccttg atggaaattg accatacaat ttcacctcc 2400

ttcaggggat caaaaggacg gagtgggggg acagagactc agatgaggac agagtggttt 2460

ccaatgtgtt caatagattt aggagcagaa atgcaagggg ctgcatgacc taccaggaca 2520

gaactttccc caattacagg gtgactcaca gccgcattgg tgactcactt caatgtgtca 2580

tttccggctg ctgtgtgtga gcagtggaca cgtgaggggg ggggtgggtga gagagacagg 2640

cagctcgat tcaactacct tagataatat ttctgaaaac ctaccagcca gagggtaggg 2700

cacaaagatg gatgtaatgc actttgggag gccaaaggcg gaggattgct tgagcccagg 2760

agttcaagac cagcctgggc aacataccaa gacccccgtc tctttaaaaa tatatatatt 2820

ttaaataac ttaaataat atttctaata tctttaata tatatatata ttttaagac 2880

caatttatgg gagaattgca cacagatgtg aaatgaatgt aatctaata aagcctaac 2940

agcccacat gttctccact gaaaaatcct ctttctttgg ggtttttctt tctttcttt 3000

ttgattttgc aciggacggt gacgtcagcc atgtacagga tccacagggg tgggtgtcaaa 3060

tgctattgaa attgtgtga attgtatgct ttttacttt tgataataa acatgtaaaa 3120

atgtttcaaa aaaataataa aataaataaa tacgaa 3156

<210> 183

<211> 5490

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 183

ggctgagttt taigacgggc ccggtgctga agggcaggga acaacttgat ggtgctactt 60

tgaactgctt ttcttttctc ctttttgac aaagagctc atgtctgata tttagacatg 120

atgagctttg tgcaaaagg gagctggcta cttctcgtc tgcctcatcc cactattatt 180

ttggcacaac aggaagctgt tgaaggagga tgttccatc ttgtcagtc ctatgcgat 240

agagatgtct ggaagccaga accatgccaa atatgtgtct gtgactcagg atccgttctc 300
 tgcgatgaca taatatgtga cgatcaagaa ttagactgcc ccaaccaga aattccattt 360

 ggagaaatgtt gtgcagtttg cccacagcct ccaactgctc ctactcgccc tctaataatgtt 420
 caaggacctc aaggcccaaa gggagatcca ggccctcctg gtattcctgg gagaaatggt 480
 gaccttggtt ttccaggaca accagggtcc cctggttctc ctggccccc tggaaatctgt 540
 gaatcatgcc ctactgggcc tcagaactat tctccccagt atgattcata tgatgtcaag 600
 tctggagtag cagtaggagg actcgcaggc taccctggac cagctggccc cccaggccct 660
 cccggtcccc ctggtacatc tggtcaccc tggtcacctg gatctccagg ataccaagga 720
 ccccttggtg aacctgggca agctgggtct tcaggccctc caggacctcc tgggtctata 780

 ggtccatctg gtctgtctgg aaaagatgga gaatcaggta gaccgggacg acctggagag 840
 cgaggattgc ctggacctcc aggtatcaaa ggtccagctg ggataacctg attccctggt 900
 atgaaaggac acagaggctt cgatggacga aatggagaaa agggtgaaac aggtgctcct 960
 ggattaaagg gtgaaaatgg tcttcaggc gaaaatggag ctcttgacc catgggtcca 1020
 agaggggctc ctggtgagcg aggacggcca ggacttctg gggtgcagg tgctcggggt 1080
 aatgacgggt ctgaggcag tgatggtcaa ccaggccctc ctggtcctcc tggaaactgcc 1140
 ggattccctg gatccccctg tgctaagggt gaagttggac ctgcagggtc tcttggttca 1200

 aatggtgccc ctggacaaag aggagaacct ggacctcagg gacacgtggt tgctcaaggt 1260
 cctctggccc ctctgggat taatggtagt cctggtggtg aaggcgaaat ggggtcccgt 1320
 ggcatctctg gagctcctgg actgatggga gcccggggtc ctccaggacc agccgtgct 1380
 aatggtgctc ctggactgag aggtggtgca ggtgagcctg gtaagaatgg tgccaaagga 1440
 gagcccgac cactggtga acgcggtgag gctggtattc cagggtgtcc aggagctaaa 1500
 ggcaagatg gcaaggatgg atcacctgga gaacctggtg caaatgggt tccaggagct 1560
 gcaggagaaa ggggtgcccc tgggttccga ggacctgctg gaccaaagg catcccagga 1620

 gaaaagggtc ctgctggaga gcgtggtgct ccaggccctg cagggccag aggagctgct 1680
 ggagaacctg gcagagatgg cgtccctgga ggtccaggaa tgaggggcat gcccgaagt 1740
 ccaggaggac caggaagtga tgggaaacca gggcctccc gaagtcaagg agaaagtgtt 1800
 cgaccaggtc ctctgggcc atctgggtcc cagggtcagc ctggtgtcat gggttcccc 1860
 ggtcctaag gaaatgatgg tgctcctggt aagaatggag aacgaggtgg ccctggagga 1920
 cctggccctc aggttctcc tggaaagaat ggtgaaactg gacctcaggg acccccaggg 1980

cctactgggc ctggtggga caaaggagac acaggacccc ctggtccaca aggattacaa	2040
ggcttgcttg gtacagggtg tctccagga gaaaatggaa aacctgggga accagggtcca	2100
aagggtgatg ccggtgcacc tggagctcca ggaggcaagg gtgatgctgg tgccctgggt	2160
gaacgtggac ctctggatt ggcagggggc ccaggactta gaggtggagc tggccccct	2220
ggtcccgaag gaggaagggt tgctgctggt cctcctgggc cacctggtgc tgctgttact	2280
cctggtctgc aaggaatgcc tggagaaaga ggagggtctg gaagtcctgg tccaaagggt	2340
gacaagggtg aaccaggcgg tccagggtgct gatggtgtcc cagggaaga tggccaagg	2400
ggtcctactg gtctattgg tctcctggc ccagctggcc agcctggaga taagggtgaa	2460
ggtggtgccc ccgacttcc aggtatagct ggacctctg gtagccctgg tgagagaggt	2520
gaaactggcc ctccaggacc tgctggtttc cctggtgctc ctggacagaa tggatgaacct	2580
ggtggtaag gagaaagggt ggctccgggt gagaaagggt aaggaggccc tctggagtt	2640
gcaggacccc ctggagggtc tggacctgct ggtcctcctg gtccccaagg tgtcaaagg	2700
gaacgtggca gtctggtgg acctggtgct gctggcttcc ctggtgctcg tggcttctct	2760
ggtcctcctg gtagtaatgg taaccagga ccccagggtc ccagcgggtc tccaggcaag	2820
gatgggcccc caggctctgc gggtaacact ggtgctcctg gcagccctgg agtgtctgga	2880
ccaaaagggt atgctggcca accaggagag aagggtatgc ctggtgcca gggcccacca	2940
ggagctccag gccacttgg gattgtctgg atcactggag cacggggtct tgcaggacca	3000
ccaggcatgc caggctctag gggaagccct ggccctcagg gtgtcaagg tgaaagtggg	3060
aaaccaggag ctaacgggtc cagtggagaa cgtgggtccc ctggaccca gggcttctct	3120
ggtctggctg gtacagctgg tgaacctgga agagatggaa acctggatc agatggtctt	3180
ccaggccgag atggatctcc tgggtggcaag ggtgatcgtg gtgaaatgg ctctcctggt	3240
gcccctggcg ctcttggtca tccaggccca cctggtcctg tcggtccagc tggaaagagt	3300
ggtgacagag gagaaagtgg ccctgctggc cctgctggtg ctcccgtcc tgctggttcc	3360
cgagggtgctc ctggtctca aggccacgt ggtgacaaag gtgaaacagg tgaactgga	3420
gctgctggca tcaaaggaca tcgaggattc cctggtaatc caggtgcccc aggttctcca	3480
ggccctgctg gtcagcagg tgcaatcggc agtccaggac ctgcaggccc cagaggacct	3540
gttggacca gtggacctcc tggcaaatg ggaaccagtg gacatccagg tccattgga	3600
ccaccagggc ctgaggtaa cagaggtaa agaggatctg agggctcccc aggccacca	3660
gggcaaccag gccctcctgg acctcctggt gccctgggtc cttgctgtgg tgggtgtgga	3720

gccgctgcca ttgctgggat tggaggtgaa aaagctggcg gttttgcccc gtattatgga 3780
gatgaaccaa tggatttcaa aatcaacacc gatgagatta tgacttcact caagtctgtt 3840
aatggacaaa tagaaagcct cattagtcct gatggttctc gtaaaaaccc cgctagaaac 3900
tgcagagacc tgaattctcg ccatcctgaa ctcaagagtg gagaatactg ggttgaccct 3960
aaccaaggat gcaaattgga tgctatcaag gtattctgta atatggaaac tggggaaaca 4020
tgcataagtg ccaatccttt gaatgttcca cggaacact ggtggacaga ttctagtgt 4080
gagaagaaac acgtttggtt tggagagtcc atggatggtg gttttcagtt tagctacggc 4140

aatcctgaac ttctgaaga tgccttgat gtgcatctgg cattccttcg acttctctcc 4200
agccgagctt cccagaacat cacatatcac tgcaaaaata gcattgcata catggatcag 4260
gccagtggaa atgtaaagaa ggccctgaag ctgatggggc caaatgaagg tgaattcaag 4320
gctgaaggaa atagcaaatt cacctacaca gtcttgagg atggttgac gaaacacact 4380
ggggaatgga gcaaacagt ctttgaatat cgaacacgca aggctgtgag actacctatt 4440
gtagatattg caccctatga cattggtgtt cctgatcaag aatttggtgt ggacgttggc 4500
cctgtttgct tttataaac caactctat ctgaaatccc aacaaaaaaa atttaactcc 4560

atatgtgttc ctctgttct aatcttgtca accagtgcaa gtgaccgaca aaattccagt 4620
tatttatctt caaatgttt ggaaacagta taatttgaca aagaaaaatg atacttctct 4680
ttttttgctg ttccacaaa tacaattcaa atgctttttg ttttattttt ttaccaattc 4740
caatttcaaa atgtctcaat ggtgtcataa taaataaact tcaacactct ttatgataac 4800
aacactgtgt tatattcttt gaatcctagc ccactctcag agcaatgact gtgtcacca 4860
gtaaaagata acctttcttt ctgaaatagt caaatagaa attagaaaag ccctccctat 4920
tttaactacc tcaactggtc agaaacacag attgtattct atgagtccca gaagatgaaa 4980

aaaattttat acgttgataa aacttataaa ttctattgat taatctcctg gaagattggt 5040
ttaaaaagaa aagtgtaatg caagaattta aagaaatatt tttaaagcca caattatctt 5100
aatattggat atcaactgct tgtaaaggct ctctcttttt ttcttgatcat tgctggtcaa 5160
gattactaat atttgggaag gctttaaaga cgcatgttat ggtgctaatt tactttcact 5220
tttaactct agatcagaat tgttgacttg cattcagaac ataatgcac aaaatctgta 5280
catgtctccc atcagaaaga ttcatggca tgccacaggg gattctctc ctcatcctg 5340
taaaggtaaa caataaaaac caaattatgg ggtgtcttt gtcacactag catagagaat 5400

gigttgaaat ttaactttgt aagcttgtat gtggttgttg atcttttttt tccttacaga 5460
caccataat aaaaatcat attaaaattc 5490

<210> 184

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Pro Thr Leu Met Ile
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Gly Lys

450

<210> 185

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 185

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195

200

205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 186

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 186

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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

20 25 30

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

35

40

45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly

85 90 95

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

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

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 187

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 187

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 188

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Predominantly pyroglutamic acid (pE)

<400> 188

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

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

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
		400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
435	440	445