



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월23일

(11) 등록번호 10-2513870

(24) 등록일자 2023년03월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/2827 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7012615

(22) 출원일자(국제) 2015년10월13일

심사청구일자 2020년10월13일

(85) 번역문제출일자 2017년05월10일

(65) 공개번호 10-2017-0069257

(43) 공개일자 2017년06월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/055390

(87) 국제공개번호 WO 2016/061142

국제공개일자 2016년04월21일

(30) 우선권주장

62/063,852 2014년10월14일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

WO2014055897 A2

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 29 항

(73) 특허권자

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

다나-파버 캔서 인스티튜트 인크.

미국 메사추세츠 02215 보스턴 브록클린 애비뉴 450

프레지던트 앤드 펠로우즈 오브 하바드 칼리지

미합중국, 메사추세츠 02138, 캠프리지, 퀸시스트리트17

(72) 발명자

프리맨, 고든, 제임스

미국 02445 매사추세츠주 브루클라인 월넛 스트리트 305

샤페, 아를린, 헬렌

미국 02445 매사추세츠주 브루클라인 월넛 스트리트 305

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

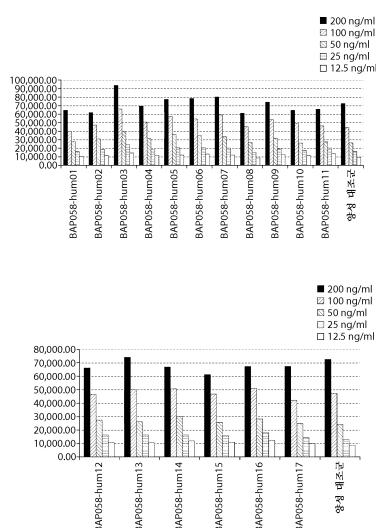
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 PD-L1에 대한 항체 분자 및 그의 용도

(57) 요약

PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체 분자가 개시된다. 항-PD-L1 항체 분자를 포함하는 조합 요법이 또한 개시된다. 항-PD-L1 항체 분자는 암성 또는 감염성 상태 및 장애를 치료, 예방 및/또는 진단하는데 사용될 수 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

C07K 16/30 (2013.01)
G01N 33/57492 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/567 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
G01N 2333/70532 (2013.01)

(72) 발명자

프레이, 게르하드, 조한

미국 92129 캘리포니아주 샌디에고 비아 시마 벨라
 13768

창, 화이, 웬

미국 92069 캘리포니아주 샌마코스 새도우 힐스 드
 라이브 1318

마타라자, 제니퍼, 마리

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치 인크. 내

드라노프, 글렌

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치 인크. 내

(56) 선행기술조사문헌

W02010036959 A2
 US20110209230 A1
 US20090055944 A1
 W02010000000 A1

(30) 우선권주장

62/094,847	2014년12월19일	미국(US)
62/198,545	2015년07월29일	미국(US)
62/213,076	2015년09월01일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 서열식별번호: 4의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 5의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 서열식별번호: 12의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 13의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 14의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

(b) 서열식별번호: 1의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 2의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 9의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 10의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 11의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(c) 서열식별번호: 195의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 5의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 12의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 13의 VLCDR2 아미노산 서열 및 서열식별번호: 14의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는

(d) 서열식별번호: 195의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 2의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 9의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 10의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 11의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL

을 포함하는, 인간 프로그램화된 사멸-리간드 1 (PD-L1)에 결합할 수 있는 항체 분자.

청구항 2

제1항에 있어서, 서열식별번호: 18, 30, 38, 46, 50, 54, 62, 70 또는 78의 아미노산 서열을 포함하는 VH, 서열식별번호: 22, 26, 34, 42, 58, 66, 74, 82 또는 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 둘 다를 포함하는 항체 분자.

청구항 3

제1항에 있어서,

(a) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(b) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(c) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(d) 서열식별번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(e) 서열식별번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(f) 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(g) 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(h) 서열식별번호: 46의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(i) 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(j) 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(k) 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(l) 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(m) 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(n) 서열식별번호: 62의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

- (o) 서열식별번호: 62의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL;
 - (p) 서열식별번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
 - (q) 서열식별번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 VL
- 을 포함하는 항체 분자.

청구항 4

제1항에 있어서,

- (a) 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 24의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (b) 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (c) 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 88의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (d) 서열식별번호: 32의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (e) 서열식별번호: 32의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (f) 서열식별번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (g) 서열식별번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (h) 서열식별번호: 48의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (i) 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (j) 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 24의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (k) 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 88의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (l) 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (m) 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 88의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (n) 서열식별번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (o) 서열식별번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 88의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (p) 서열식별번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (q) 서열식별번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

- (r) 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (s) 서열식별번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (t) 서열식별번호: 96의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- (u) 서열식별번호: 247의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- (v) 서열식별번호: 260의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄
- 를 포함하는 항체 분자.

청구항 5

제1항에 있어서, VH가 서열식별번호: 30의 아미노산 서열을 포함하고, VL이 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 6

제1항에 있어서, VH가 서열식별번호: 78의 아미노산 서열을 포함하고, VL이 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 7

제1항에 있어서, 중쇄가 서열식별번호: 96의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄가 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 8

제1항에 있어서, 중쇄가 서열식별번호: 80의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄가 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 9

제1항에 있어서, Fab, F(ab')₂, Fv 또는 단일 쇠 Fv 단편 (scFv)인 항체 분자.

청구항 10

제1항에 있어서, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 중쇄 불변 영역, 또는 카파 또는 람다의 경쇄 불변 영역, 또는 둘 다를 포함하는 항체 분자.

청구항 11

제10항에 있어서, 카파 경쇄 불변 영역, 및

- (a) 서열식별번호: 188 또는 190을 포함하는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역 또는 서열식별번호: 188의 아미노산 108에 상응하는 위치에 프롤린을 포함하는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역;
- (b) 서열식별번호: 192를 포함하는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 서열식별번호: 191의 아미노산 180에 상응하는 위치에 알라닌을 포함하는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역;
- (c) 서열식별번호: 193을 포함하는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 서열식별번호: 191의 아미노산 148 및 212에 상응하는 위치에 알라닌을 포함하는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역; 또는
- (d) 서열식별번호: 194를 포함하는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 서열식별번호: 191의 아미노산 117 및 118에 상응하는 위치에 알라닌을 포함하는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역

을 포함하는 항체 분자.

청구항 12

제1항에 있어서, (a) 0.2 nM 미만의 해리 상수 (K_D)로 인간 PD-L1에 결합할 수 있거나; (b) PD-L1의 세포외 도메인에 결합하거나; (c) PD-L1에 대한 PD-1의 결합을 감소시킬 수 있거나; (d) 항원-특이적 T 세포 반응을 증진시킬 수 있는 특성 중 하나 이상을 갖는 항체 분자.

청구항 13

제1항에 있어서, 인간화 항체 분자, 단일특이적 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자인 항체 분자.

청구항 14

제13항에 있어서, 이중특이적 항체 분자이고, PD-L1에 대한 제1 결합 특이성, 및 TIM-3, LAG-3, CEACAM-1, CEACAM-5, PD-1 또는 PD-L2에 대한 제2 결합 특이성을 갖는 항체 분자.

청구항 15

인간 프로그램화된 사멸 리간드-1 (PD-L1)에 결합할 수 있는 항체 분자의, 중쇄 가변 영역 (VH)을 코딩하는 제1 뉴클레오타이드 서열, 또는 경쇄 가변 영역 (VL)을 코딩하는 제2 뉴클레오타이드 서열, 또는 둘 모두를 포함하고, 상기 항체 분자는

(a) 서열식별번호: 4의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 5의 VHCDR2 아미노산 서열 및 서열식별번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 12의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 13의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 14의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(b) 서열식별번호: 1의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 2의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 9의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 10의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 11의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(c) 서열식별번호: 195의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 5의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 12의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 13의 VLCDR2 아미노산 서열 및 서열식별번호: 14의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는

(d) 서열식별번호: 195의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 2의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 9의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 10의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 11의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL

을 포함하는 것인 핵산 분자.

청구항 16

제15항의 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터.

청구항 17

제15항의 핵산 분자를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 18

제17항의 숙주 세포를 유전자 발현에 적합한 조건 하에 배양하는 것을 포함하고, 상기 숙주 세포는 VH를 코딩하는 상기 제1 뉴클레오타이드 서열 및 VL을 코딩하는 상기 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 것인, 항체 분자 또는 그의 단편을 생산하는 방법.

청구항 19

제15항에 있어서, 제1 뉴클레오타이드 서열이 서열식별번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 코딩하거나 또는 서열식별번호: 95의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고/하거나; 제2 뉴클레오타이드 서열이 서열식별번호: 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 코딩하거나 또는 서열식별번호: 98의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 것인 핵산 분

자.

청구항 20

제15항에 있어서, 제1 뉴클레오타이드 서열이 서열식별번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 코딩하거나 또는 서열식별번호: 100의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고/하거나; 제2 뉴클레오타이드 서열이 서열식별번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 코딩하거나 또는 서열식별번호: 102의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 것인 핵산 분자.

청구항 21

제15항에 있어서, 제1 뉴클레오타이드 서열이 서열식별번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 코딩하거나 또는 서열식별번호: 101의 중쇄 뉴클레오타이드 서열을 포함하고/하거나; 제2 뉴클레오타이드 서열이 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 코딩하거나 또는 서열식별번호: 103의 경쇄 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 것인 핵산 분자.

청구항 22

제15항에 있어서, 제1 뉴클레오타이드 서열이 서열식별번호: 96의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 코딩하거나 또는 서열식별번호: 97의 중쇄 뉴클레오타이드 서열을 포함하고/하거나; 제2 뉴클레오타이드 서열이 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 코딩하거나 또는 서열식별번호: 99의 경쇄 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 것인 핵산 분자.

청구항 23

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 항체 분자, 및 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제를 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 항체 분자, 및 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제를 포함하는, 감염성 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 25

(i) 생물학적 샘플 또는 대상체 (및 임의적으로, 참조 샘플 또는 대상체)를 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 단리된 항체 분자와 항체 분자 및 폴리펩티드의 상호작용이 일어나도록 하는 조건 하에 접촉시키는 것, 및 (ii) 항체 분자 및 샘플 또는 대상체 (및 임의적으로, 참조 샘플 또는 대상체) 사이의 복합체의 형성을 검출하는 것을 포함하는, 생물학적 샘플에서 PD-L1을 검출하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 항체 분자, 및 하기 카테고리 (i)-(iii):

(i) STING 효능제, TLR 효능제, A2AR 길항제, 종양용해 바이러스, TIM-3 조절제, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 억제제, c-Met 억제제, TGF β 억제제, IDO/TDO 억제제, 백신, 또는 이중- 또는 삼중특이적 세포 연관체, 또는 그의 조합 중 하나 이상으로부터 선택된, 종양 항원 제시를 증진시키는 작용제;

(ii) GITR 효능제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, IAP (아포토시스 단백질의 억제인자)의 억제제, EGFR (표피 성장 인자 수용체)의 억제제, 라파마이신의 표적 (mTOR)의 억제제, IL-15 또는 그의 변이체, CTLA-4 억제제, CD3 및 종양 항원에 결합하는 이중특이적 항체 분자, CD40 효능제, OX40 효능제, 또는 CD27 효능제, 또는 그의 조합 중 하나 이상으로부터 선택된, 이펙터 세포 반응을 증진시키는 작용제; 또는

(iii) GITR 효능제, PD-1, LAG-3, TIM-3 또는 CTLA-4 중 하나 이상으로부터 선택된 면역 체크포인트 분자의 억제제, CSF-1/1R 억제제, IL-17 억제제, IL-1 β 억제제, CXCR2 억제제, PI3K γ 또는 PI3K δ 의 억제제, (vii) BAFF-R 억제제, MALT-1/BTK 억제제, JAK 억제제, CRTH2 억제제, VEGFR 억제제, IL-15 또는 그의 변이체, CTLA-4 억제제, IDO/TDO 억제제, A2AR 길항제, TGF β 억제제, 또는 PFKFB3 억제제, 또는 그의 조합 중 하나 이상

중 적어도 하나로부터 선택된 제2 치료제를 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 항체 분자, 및 제2 치료제 또는 절차를 포함하는, 대상체에서 암 또는 감염성 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 항-PD-L1 항체 분자를 AKT 억제제와 조합하여 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 의약.

청구항 29

제28항에 있어서, AKT 억제제가 RX-0201 또는 MK-2206인 의약.

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

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2014년 10월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 62/063,852, 2014년 12월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 62/094,847, 2015년 7월 29일에 출원된 미국 가출원 번호 62/198,545, 및 2015년 9월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 62/213,076을 우선권 주장하며, 상기 언급된 출원의 내용은 그 전체내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 함유하며, 이는 그 전체내용이 본원에 참조로 포함된다. 2015년 10월 13일에 만들어진 상기 ASCII 사본은 C2160-7003WO_SL.txt로 명명되고, 크기는 310,216 바이트이다.

배경 기술

[0005] T 세포가 항원에 대한 면역 반응을 매개하는 능력은 2가지 구분되는 신호전달 상호작용을 필요로 한다 (Viglietta, V. et al. (2007) Neurotherapeutics 4:666-675; Korman, A. J. et al. (2007) Adv. Immunol. 90:297-339). 첫째, 항원-제시 세포 (APC)의 표면에 배열된 항원은 항원-특이적 나이브 CD4⁺ T 세포에 제시된다. 이러한 제시는 T 세포 수용체 (TCR)를 통해 T 세포가 제시된 항원에 특이적인 면역 반응을 개시하도록 지시하는 신호를 전달한다. 둘째, APC와 구분되는 T 세포 표면 분자 사이의 상호작용을 통해 매개되는 다양한 공동자극 및 억제 신호는 T 세포의 활성화 및 증식과 궁극적으로 그의 억제를 촉발시킨다.

[0006] 면역계는 공동자극 및 공동억제 리간드 및 수용체의 네트워크에 의해 긴밀하게 제어된다. 이들 분자는 T 세포 활성화를 위한 제2 신호를 제공하고, 자체에 대한 면역성을 제한하면서 감염에 대한 면역 반응을 최대화하기 위해 양성 및 음성 신호의 균형 잡힌 네트워크를 제공한다 (Wang, L. et al. (Epub Mar. 7, 2011) J. Exp. Med. 208(3):577-92; Lepenies, B. et al. (2008) Endocrine, Metabolic & Immune Disorders--Drug Targets 8:279-288). 공동자극 신호의 예는 APC의 B7.1 (CD80) 및 B7.2 (CD86) 리간드와 CD4⁺ T-림프구의 CD28 및 CTLA-4 수용체 사이의 결합을 포함한다 (Sharpe, A. H. et al. (2002) Nature Rev. Immunol. 2:116-126; Lindley, P. S. et al. (2009) Immunol. Rev. 229:307-321). B7.1 또는 B7.2의 CD28에 대한 결합은 T 세포 활성화를 자극하는 반면, B7.1 또는 B7.2의 CTLA-4에 대한 결합은 이러한 활성화를 억제한다 (Dong, C. et al. (2003) Immunolog. Res. 28(1):39-48; Greenwald, R. J. et al. (2005) Ann. Rev. Immunol. 23:515-548). CD28은 T 세포의 표면 상에 구성적으로 발현되는 반면 (Gross, J., et al. (1992) J. Immunol. 149:380-388), CTLA-4 발현은 T-세포 활성화 후에 급속하게 상향조절된다 (Linsley, P. et al. (1996) Immunity 4:535-543).

[0007] CD28 수용체의 다른 리간드는 "B7 슈퍼패밀리"로도 공지된 관련 B7 분자들의 군을 포함한다 (Coyle, A. J. et al. (2001) Nature Immunol. 2(3):203-209; Sharpe, A. H. et al. (2002) Nature Rev. Immunol. 2:116-126; Collins, M. et al. (2005) Genome Biol. 6:223.1-223.7; Korman, A. J. et al. (2007) Adv. Immunol. 90:297-339). B7.1 (CD80), B7.2 (CD86), 유도성 공동자극자 리간드 (ICOS-L), 프로그램화된 사멸-1 리간드 (PD-L1; B7-H1), 프로그램화된 사멸-2 리간드 (PD-L2; B7-DC), B7-H3, B7-H4 및 B7-H6을 포함한 B7 슈퍼패밀리

의 몇몇 구성원이 공지되어 있다 (Collins, M. et al. (2005) Genome Biol. 6:223.1-223.7).

[0008] 프로그램화된 사멸 1 (PD-1) 단백질은 T 세포 조절제의 확장된 CD28/CTLA-4 패밀리의 억제 구성원이다 (Okazaki et al. (2002) Curr Opin Immunol 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) J. Immunol. 170:711-8). CD28 패밀리의 다른 구성원은 CD28, CTLA-4, ICOS 및 BTLA를 포함한다. PD-1에 대한 2개의 세포 표면 당단백질 리간드, 프로그램화된 사망 리간드 1 (PD-L1) 및 프로그램화된 사망 리간드 2 (PD-L2)가 확인되었다. PD-L1 및 PD-L2는 PD-1에 결합시 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향조절하는 것으로 밝혀졌다 (Freeman et al. (2000) J Exp Med 192:1027-34; Latchman et al. (2001) Nat Immunol 2:261-8; Carter et al. (2002) Eur J Immunol 32:634-43; Ohigashi et al. (2005) Clin Cancer Res 11:2947-53).

[0009] PD-L1 (또한 분화 클러스터 274 (CD274) 또는 B7 상동체 1 (B7-H1)로 공지됨)은 40 kDa 유형 1 막횡단 단백질이다. PD-L1은 활성화된 T 세포, B 세포 및 골수 세포 상에서 발견되는 그의 수용체, PD-1에 결합하여 활성화 또는 억제를 조정한다. PD-L1 및 PD-L2는 둘 다 PD-1에 결합하는 B7 상동체이지만, CD28 또는 CTLA-4에 결합하지 않는다 (Blank et al. (2005) Cancer Immunol Immunother. 54:307-14). T 세포 상에서의 PD-L1의 그의 수용체 PD-1과의 결합은 IL-2 생산 및 T 세포 증식의 TCR-매개 활성화를 억제하는 신호를 전달한다. 메커니즘은 ZAP70 인산화 및 그의 CD3 ζ 와의 회합의 억제에 관여한다 (Sheppard et al. (2004) FEBS Lett. 574:37-41). PD-1 신호전달은 전사 인자 NF- κ B 및 AP-1의 활성화, 및 IL-2의 생산에 필요한 TCR 신호전달로부터 발생하는 PKC- θ 활성화 루프 인산화를 감쇄시킨다. PD-L1은 또한 공동자극 분자 CD80 (B7-1)에 결합하지만, CD86 (B7-2)에는 그렇지 않다 (Butte et al. (2008) Mol Immunol. 45:3567-72).

[0010] 세포 표면 상에서의 PD-L1의 발현은 IFN- γ 자극을 통해 상향조절되는 것으로 밝혀졌다. PD-L1 발현은 인간 폐, 난소 및 결장 암종 및 다양한 골수종을 포함한 수많은 암에서 발견되었고, 종종 불량한 예후와 연관된다 (Iwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7; Ohigashi et al. (2005) Clin Cancer Res 11:2947-53; Okazaki et al. (2007) Intern. Immun. 19:813-24; Thompson et al. (2006) Cancer Res. 66:3381-5). PD-L1은 항원-특이적 T-세포 클론의 아포토시스를 증가시킴으로써 종양 면역성에 있어서 역할을 수행하는 것으로 제안되었다 (Dong et al. (2002) Nat Med 8:793-800). 또한 PD-L1이 장 점막 염증에 관여될 수도 있고, PD-L1의 억제가 결장염과 연관된 소모성 질환을 억제하는 것으로 제안되었다 (Kanai et al. (2003) J Immunol 171:4156-63).

[0011] 면역 반응을 조절하는 데에 있어서 면역 체크포인트 경로의 중요성을 고려하여, 면역억제 단백질, 예컨대 PD-L1의 활성을 조정하여, 면역계의 활성화를 일으키는 신규 작용제를 개발할 필요가 존재한다. 이러한 작용제는, 예를 들어 암 면역요법 및 다른 상태, 예컨대 만성 감염의 치료에 사용될 수 있다.

발명의 내용

[0012] 프로그램화된 사멸-리간드 1 (PD-L1)에 높은 친화도 및 특이성으로 결합하는 항체 분자 (예를 들어, 인간화 항체 분자)가 본원에 개시된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 프레임워크 영역 (예를 들어, FW1, FW2, FW3 및/또는 FW4)의 신규 조합, 예를 들어 중쇄 프레임워크 영역 및/또는 경쇄 프레임워크 영역의 신규 조합을 포함한다. 항체 분자를 코딩하는 핵산 분자, 발현 벡터, 숙주 세포 및 항체 분자의 제조 방법이 또한 제공된다. 항체 분자를 포함하는 면역접합체, 다중- 또는 이중특이적 항체 분자 및 제약 조성물이 또한 제공된다. 본원에 개시된 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암성 장애 (예를 들어, 고형 및 연부-조직 종양) 뿐만 아니라 감염성 질환 (예를 들어, 만성 감염성 장애 또는 패혈증)의 치료, 예방 및/또는 진단에 (단독으로 또는 다른 작용제 또는 치료 양식과 조합되어) 사용될 수 있다. 추가로, 하기 카테고리 (i)-(iii) 중 1, 2개, 또는 모두로부터 선택된 2, 3개 또는 그 초과 치료제의 조합을 포함하는 방법 및 조성물이 본원에 개시된다: (i) 항원 제시 (예를 들어, 종양 항원 제시)를 증진시키는 작용제; (ii) 이펙터 세포 반응 (예를 들어, B 세포 및/또는 T 세포 활성화 및/또는 가동화)을 증진시키는 작용제; 또는 (iii) 종양 면역억제를 감소시키는 작용제. 일부 실시양태에서, 조합은 PD-L1의 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자)를 포함한다. 따라서, PD-L1을 검출하기 위한 조성물 및 방법 뿐만 아니라 항-PD-L1 항체 분자 및 그의 조합을 사용하여 암 및/또는 감염성 질환을 포함한 다양한 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

[0013] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 하기 특성 중 1개 이상을 갖는 항체 분자 (예를 들어, 단리된 또는 재조합 항체 분자)를 특색으로 한다:

[0014] (i) PD-L1, 예를 들어 인간 PD-L1에 고친화도로, 예를 들어 적어도 약 10^7 M^{-1} , 전형적으로 약 10^8 M^{-1} , 및 보다 전형적으로, 약 10^9 M^{-1} 내지 10^{10} M^{-1} 또는 보다 강한 친화도 상수로 결합함;

- [0015] (ii) CD28, CTLA-4, ICOS 또는 BTLA에 실질적으로 결합하지 않음;
- [0016] (iii) 수용체, 예를 들어 PD-1 또는 CD80 (B7-1), 또는 둘 다에 대한 PD-L1의 결합을 억제하거나 또는 감소시킴;
- [0017] (iv) PD-L1 상의 에피토프, 예를 들어 뮤린 모노클로날 항체 BAP058 또는 키메라 항체 BAP058, 예를 들어 BAP058-chi에 의해 인식되는 에피토프와 동일한 또는 유사한 에피토프에 특이적으로 결합함;
- [0018] (v) BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것과 동일한 또는 유사한 결합 친화도 또는 특이성, 또는 둘 다를 나타냄;
- [0019] (vi) 표 1에 기재된 항체 분자 (예를 들어, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)와 동일한 또는 유사한 결합 친화도 또는 특이성, 또는 둘 다를 나타냄;
- [0020] (vii) 표 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 항체 분자 (예를 들어, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)와 동일한 또는 유사한 결합 친화도 또는 특이성, 또는 둘 다를 나타냄;
- [0021] (viii) 표 1에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 항체 분자 (예를 들어, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)와 동일한 또는 유사한 결합 친화도 또는 특이성, 또는 둘 다를 나타냄;
- [0022] (ix) PD-L1에 대한 제2 항체 분자의 결합을 억제함, 예를 들어 경쟁적으로 억제함, 여기서 제2 항체 분자는 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것으로부터 선택된 항체 분자임;
- [0023] (x) PD-L1에 대해 제2 항체 분자와 동일한 또는 중첩되는 에피토프에 결합함, 여기서 제2 항체 분자는 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것으로부터 선택된 항체 분자임;
- [0024] (xi) PD-L1에 대해 제2 항체 분자와 결합에 대해 경쟁하고/거나 동일한 에피토프에 결합함, 여기서 제2 항체 분자는 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것으로부터 선택된 항체 분자임;
- [0025] (xii) 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것으로부터 선택된 항체 분자의 하나 이상의 생물학적 특성을 보유함;
- [0026] (xiii) 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것으로부터 선택된 항체 분자의 하나 이상의 약동학적 특성을 보유함;
- [0027] (xiv) PD-L1의 하나 이상의 활성을 억제함, 예를 들어 하기 중 하나 이상을 발생시킴: 종양 침윤 림프구의 증가, T-세포 수용체 매개 증식의 증가, 또는 암성 세포에 의한 면역 회피의 감소; 또는
- [0028] (xv) 인간 PD-L1에 결합하고, 시노물구스 PD-L1과 교차-반응성임.
- [0029] 일부 실시양태에서, 항체 분자는 PD-L1에 고친화도로, 예를 들어 뮤린 또는 키메라 항-PD-L1 항체 분자, 예를

들어 본원에 기재된 뮤린 또는 키메라 항-PD-L1 항체 분자의 K_D 와 대략 동일하거나 또는 그 보다 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 높거나 낮은 K_D 로 결합한다. 일부 실시양태에서, 뮤린 또는 키메라 항-PD-L1 항체 분자의 K_D 는 예를 들어 비아코어(Biacore) 방법에 의해 측정된 약 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 또는 0.05 nM 미만이다. 일부 실시양태에서, 뮤린 또는 키메라 항-PD-L1 항체 분자의 K_D 는 약 0.2 nM 미만, 예를 들어 약 0.171 nM이다. 다른 실시양태에서, 뮤린 또는 키메라 항 PD-L1 항체 분자의 K_D 는, 예를 들어 PD-L1을 발현하는 세포 (예를 들어, 300.19 세포) 상에서의 결합에 의해 측정시에 약 10, 5, 3, 2, 또는 1 nM 미만이다. 일부 실시양태에서, 뮤린 또는 키메라 항 PD-L1 항체 분자의 K_D 는 약 1 nM 미만, 예를 들어 약 0.285 nM이다.

[0030] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 PD-L1에 1×10^{-4} , 5×10^{-5} , 또는 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 보다 느린, 예를 들어 약 $6.33 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 의 K_d 로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 PD-L1에 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 , 또는 $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 보다 빠른, 예를 들어 약 $3.07 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의 K_a 로 결합한다.

[0031] 일부 실시양태에서, 항체 분자의 발현 수준은 뮤린 또는 키메라 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 뮤린 또는 키메라 항-PD-L1 항체 분자의 발현 수준보다 더 높고, 예를 들어 적어도 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10-배 더 높다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 CHO 세포에서 발현된다.

[0032] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 하나 이상의 PD-L1-연관 활성을 뮤린 또는 키메라 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 뮤린 또는 키메라 항-PD-L1 항체 분자의 IC_{50} 과 대략 동일하거나 또는 보다 더 낮은, 예를 들어 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 더 낮은 IC_{50} (50% 억제시의 농도)으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 뮤린 또는 키메라 항-PD-L1 항체 분자의 IC_{50} 은 예를 들어 PD-L1을 발현하는 세포 (예를 들어, 300.19 세포) 상의 결합에 의해 측정시에 약 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 nM 미만이다. 일부 실시양태에서, 뮤린 또는 키메라 항-PD-L1 항체 분자의 IC_{50} 은 약 4 nM 미만, 예를 들어 약 3.40 nM (또는 약 0.51 $\mu\text{g/mL}$)이다. 일부 실시양태에서, 감소된 PD-L1-연관 활성은 PD-1에 대한 PD-L1 및/또는 PD-L2 결합이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 스타필로코쿠스 장독소 B (SEB)에 의해 활성화된 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)에 결합한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 SEB에 의해 활성화된 전혈 상에서 IL-2의 발현을 증가시킨다. 예를 들어, 항-PD-L1 항체는 IL-2의 발현을, 이소형 대조군 (예를 들어, IgG4)이 사용된 경우 IL-2의 발현에 비해 적어도 약 2, 3, 4, 또는 5-배만큼 증가시킨다.

[0033] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 개선된 안정성을 갖고, 예를 들어 생체내 또는 시험관내에서 뮤린 또는 키메라 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 뮤린 또는 키메라 항-PD-L1 항체 분자보다 적어도 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10-배 더 안정하다.

[0034] 한 실시양태에서, 항 PD-L1 항체 분자는 인간화 항체 분자이고, 300 내지 700, 400 내지 650, 450 내지 600의 T 세포 에피토프 분석에 기초한 위험 점수, 또는 본원에 기재된 바와 같은 위험 점수를 갖는다.

[0035] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것으로부터 선택된 항체로부터의 적어도 하나의 항원-결합 영역, 예를 들어 그의 가변 영역 또는 항원-결합 단편; 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것을 포함한다.

[0036] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것으로부터 선택된 항체로부터의 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 가변 영역; 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어

어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것을 포함한다.

[0037] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체로부터의 적어도 1 또는 2개의 중쇄 가변 영역; 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것을 포함한다.

[0038] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체로부터의 적어도 1 또는 2개의 경쇄 가변 영역; 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것을 포함한다.

[0039] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 IgG4, 예를 들어 인간 IgG4에 대한 중쇄 불변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG4는 위치 228에서의 치환 (예를 들어, Ser에서 Pro로의 치환)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 IgG1, 예를 들어 인간 IgG1에 대한 중쇄 불변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG1은 위치 297에서의 치환 (예를 들어, Asn에서 Ala로의 치환)을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG1은 위치 265에서의 치환, 위치 329에서의 치환, 또는 둘 다 (예를 들어, 위치 265에서의 Asp에서 Ala로의 치환 및/또는 위치 329에서의 Pro에서 Ala로의 치환)을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG1은 위치 234에서의 치환, 위치 235에서의 치환, 또는 둘 다 (예를 들어, 위치 234에서의 Leu에서 Ala로의 치환 및/또는 위치 235에서의 Leu에서 Ala로의 치환)을 포함한다. 한 실시양태에서, 중쇄 불변 영역은 표 3에 제시된 아미노 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열을 포함한다.

[0040] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 카파 경쇄 불변 영역, 예를 들어 인간 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 불변 영역은 표 3에 제시된 아미노 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열을 포함한다.

[0041] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 IgG4, 예를 들어 인간 IgG4에 대한 중쇄 불변 영역, 및 카파 경쇄 불변 영역, 예를 들어 인간 카파 경쇄 불변 영역, 예를 들어 표 3에 제시된 아미노산 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 IgG1, 예를 들어 인간 IgG1에 대한 중쇄 불변 영역, 및 카파 경쇄 불변 영역, 예를 들어 인간 카파 경쇄 불변 영역, 예를 들어 표 3에 제시된 아미노 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG1은 위치 297에서의 치환 (예를 들어, Asn에서 Ala로의 치환)을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG1은 위치 265에서의 치환, 위치 329에서의 치환, 또는 둘 다 (예를 들어, 위치 265에서의 Asp에서 Ala로의 치환 및/또는 위치 329에서의 Pro에서 Ala로의 치환)를 포함한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG1은 위치 234에서의 치환, 위치 235에서의 치환, 또는 둘 다 (예를 들어, 위치 234에서의 Leu에서 Ala로의 치환 및/또는 위치 235에서의 Leu에서의 Ala로의 치환)를 포함한다.

[0042] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 불변 영역, 경쇄 가변 도메인 및 불변 영역, 또는 둘 다; 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것을 포함한다. 항-PD-1 항체 분자는, 임의적으로 중쇄, 경쇄, 또는 둘 다로부터의 리더 서열을 포함한다.

[0043] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09,

BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 상보성 결정 영역 (CDR); 또는 표 1 에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것을 포함한다.

[0044] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 하나 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.

[0045] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체의 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR; 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것을 포함한다.

[0046] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 하나 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 경쇄 CDR에서의 치환, 예를 들어 경쇄의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3에서의 1개 이상의 치환을 포함한다.

[0047] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 하나 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.

[0048] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체로부터의 모든 6개의 CDR; 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 것, 또는 밀접하게 관련된 CDR, 예를 들어 동일하거나 또는 적어도 1개의 아미노산 변경, 그러나 2, 3 또는 4개 이하의 변경 (예를 들어, 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 임의의 CDR을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 경쇄 CDR에서의 치환, 예를 들어 경쇄의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3에서의 1개 이상의 치환을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역으로부터의 [Kabat et al.]에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR (예를 들어, 표 1에 제시된 바와 같은 카바트 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR); 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것; 또는 표 1에 제시된 [Kabat et al.]에 따른 1, 2 또는 3개의 CDR에 비해 적어도 1개의 아미노산 변경, 그러나 2, 3 또는 4개 이하의 변경 (예를 들어, 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존적

치환)을 갖는 것을 포함한다.

[0049] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체의 경쇄 가변 영역으로부터의 [Kabat et al.]에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR (예를 들어, 표 1에 제시된 바와 같은 카바트 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR); 또는 표 1에 기재된 바와 같 은 것, 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동 일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것; 또는 표 1에 제시된 [Kabat et al.]에 따른 1, 2 또는 3개의 CDR에 비해 적어도 1개의 아미노산 변경, 그러나 2, 3 또는 4개 이하의 변경 (예를 들어, 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 것을 포함한다.

[0050] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 [Kabat et al.]에 따른 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR (예를 들어, 표 1에 제시된 바와 같은 카바트 정의에 따른 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR); 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어 느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것; 또는 표 1에 제시된 [Kabat et al.]에 따른 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR에 비해 적어도 1개의 아미노산 변경, 그러나 2, 3 또는 4개 이하의 변경 (예를 들어, 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존 적 치환)을 갖는 것을 포함한다.

[0051] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 [Kabat et al.]에 따른 모든 6개의 CDR (예를 들어, 표 1에 제시된 바와 같은 카바트 정의에 따른 모든 6개의 CDR); 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적 어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것; 또는 표 1에 제시된 [Kabat et al.]에 따른 모든 6개의 CDR에 비해 적어도 1개의 아미노산 변경, 그러나 2, 3 또는 4개 이하의 변경 (예를 들어, 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항 체 분자는 본원에 기재된 임의의 CDR을 포함할 수 있다.

[0052] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 코티아 추가변 루프 (예를 들어, 표 1에 제시된 바와 같은 코티아 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 추가변 루프); 또는 표 1에 기재된 바와 같 은 것, 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 적어도 PD-L1에 접촉하는 추가변 루프로부터 의 아미노산의 것; 또는 표 1에 제시된 [Chothia et al.]에 따른 1, 2 또는 3개의 추가변 루프에 비해 적어도 1 개의 아미노산 변경, 그러나 2, 3 또는 4개 이하의 변경 (예를 들어, 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 것을 포함한다.

[0053] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체의 경쇄 가변 영역의 적어도 1, 2 또는 3개의 코티아 추가변 루프 (예를 들어, 표 1에 제 시된 바와 같은 코티아 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 추가변 루프); 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것,

또는 표 1의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 적어도 PD-L1에 접촉하는 추가변 루프로부터의 아미노산의 것; 또는 표 1에 제시된 [Chothia et al.]에 따른 1, 2 또는 3개의 추가변 루프에 비해 적어도 1개의 아미노산 변경, 그러나 2, 3 또는 4개 이하의 변경 (예를 들어, 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 것을 포함한다.

[0054] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 추가변 루프 (예를 들어, 표 1에 제시된 바와 같은 코티아 정의에 따른 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 추가변 루프); 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 적어도 PD-L1에 접촉하는 추가변 루프로부터의 아미노산의 것; 또는 표 1에 제시된 [Chothia et al.]에 따른 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 추가변 루프에 비해 적어도 1개의 아미노산 변경, 그러나 2, 3 또는 4개 이하의 변경 (예를 들어, 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 것을 포함한다.

[0055] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체의 모든 6개의 추가변 루프 (예를 들어, 표 1에 제시된 바와 같은 코티아 정의에 따른 모든 6개의 추가변 루프), 또는 밀접하게 관련된 추가변 루프, 예를 들어 동일하거나 또는 적어도 1개의 아미노산 변경, 그러나 2, 3 또는 4개 이하의 변경 (예를 들어, 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 추가변 루프; 또는 표 1에 제시된 [Chothia et al.]에 따른 모든 6개의 추가변 루프에 비해 적어도 1개의 아미노산 변경, 그러나 2, 3 또는 4개 이하의 변경 (예를 들어, 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 임의의 추가변 루프를 포함할 수 있다.

[0056] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체의 상응하는 추가변 루프와 동일한 정규 구조, 예를 들어 본원에 기재된 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 도메인의 적어도 루프 1 및/또는 루프 2와 동일한 정규 구조를 갖는 적어도 1, 2 또는 3개의 추가변 루프를 포함한다. 추가변 루프 정규 구조의 설명에 대해 예를 들어 문헌 [Chothia et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; Tomlinson et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798]을 참조한다. 이들 구조는 이들 참고문헌에 기재된 표를 검사하는 것에 의해 결정될 수 있다.

[0057] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 [Kabat et al.] 및 [Chothia et al.]에 따라 정의된 CDR 또는 추가변 루프의 조합을 포함한다.

[0058] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것 으로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역으로부터의 카바트 및 코티아 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR 또는 추가변 루프 (예를 들어, 표 1에 제시된 바와 같은 카바트 및 코티아 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR 또는 추가변 루프); 또는 표 1의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것; 또는 표 1에 제시된 카바트 및/또는 코티아에 따른 1, 2 또는 3개의 CDR 또는 추가변 루프에 비해 적어도 1개의 아미노산 변경, 그러나 2, 3 또는 4개 이하의 변경 (예를 들어, 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 것을 포함한다.

[0059] 예를 들어, 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 표 1에 제시된 바와 같은, [Kabat et al.]에 따른 VH CDR1 또는 [Chothia et al.]에 따른 VH 추가변 루프 1, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, VH CDR1의

카바트 및 코티아 CDR의 조합은 아미노산 서열 GYTFTSYWY (서열식별번호: 195), 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 아미노산 서열 (예를 들어, 적어도 1개의 아미노산 변경, 그러나 2, 3 또는 4개 이하의 변경 (예를 들어, 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 것)을 포함한다. 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 표 1에 제시된 바와 같은, 예를 들어 [Kabat et al.]에 따른 VH CDR 2-3 및 [Kabat et al.]에 따른 VL CDR 1-3을 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 프레임워크 영역은 [Kabat et al.]에 따라 정의된 CDR 및 [Chothia et al.]에 따라 정의된 추가변 루프의 조합에 기초하여 정의된다. 예를 들어, 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 표 1에 제시된 바와 같은, [Chothia et al.]에 따른 VH 추가변 루프 1에 기초하여 정의된 VH FR1 및 [Kabat et al.]에 따른 VH CDR 1-2에 기초하여 정의된 VH FR2를 포함할 수 있다. 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 [Kabat et al.]에 따른 VH CDR 2-3에 기초하여 정의된 VH FR 3-4 및 [Kabat et al.]에 따른 VL CDR 1-3에 기초하여 정의된 VL FR 1-4를 추가로 포함할 수 있다.

[0060] 항-PD-L1 항체 분자는 카바트 및 코티아 정의에 따른 CDR 또는 추가변 루프의 임의의 조합을 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것으로부터 선택된 항체의 경쇄 가변 영역으로부터의 카바트 및 코티아 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR (예를 들어, 표 1에 제시된 바와 같은 카바트 및 코티아 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR)을 포함한다.

[0061] 한 실시양태에서, 예를 들어 가변 영역, CDR (예를 들어, 코티아 CDR 또는 카바트 CDR), 또는 본원에서, 예를 들어 표 1에서 언급되는 다른 서열을 포함하는 실시양태에서, 항체 분자는 단일특이적 항체 분자, 이중특이적 항체 분자이거나, 또는 항체의 항원 결합 단편, 예를 들어 절반 항체 또는 절반 항체의 항원 결합 단편을 포함하는 항체 분자이다. 실시양태에서 항체 분자는 PD-L1에 대한 제1 결합 특이성 및 TIM-3, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1 및/또는 CEACAM-5), PD-1 또는 PD-L2에 대한 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 항체 분자이다. 실시양태에서, TIM-3, LAG-3 및/또는 PD-1에 대한 제2 결합 특이성은 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 본원에 기재된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된다 (예를 들면, 본원의 하기 페이지 218 (본원의 단락 [0878])에서 시작하는 "면역 체크포인트 분자의 억제제"의 표제 하의 섹션 (그에 언급된 모든 공개 포함)에 개시된 바와 같음).

[0062] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0063] (i) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 195로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 2의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및

[0064] (ii) 서열식별번호: 9의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 10의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 11의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL).

[0065] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0066] (i) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 195로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 5의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및

[0067] (ii) 서열식별번호: 12의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 13의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 14의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL).

[0068] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 1의 VHCDR1 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 4의 VHCDR1 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 서열식별번호: 195의 VHCDR1 아미노산 서열을 포함한다.

[0069] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자의 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크 (예를 들어, 적어도 FR1, FR2, FR3, 및 임의적으로 FR4를 포괄하는 영역)는 하기로부터 선택될 수 있다: (a) 인간 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크로부터의 아미노산 잔기, 예를 들어 인간 성숙 항체, 인간 배선 서열, 또는 인간 컨센서스 서열로부터의 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크 잔기의 적어도 80%, 85%, 87%, 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98%, 또는 바람직하게는 100%를 포함하는 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크; (b) 인간 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크로부터의 아미노산 잔기, 예를 들어 인간 성숙 항체, 인간 배선 서열, 또는 인간 컨센서스 서열로부터의 경쇄 또는 중쇄 가변 프레

임워크 잔기의 20% 내지 80%, 40% 내지 60%, 60% 내지 90%, 또는 70% 내지 95%를 포함하는 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크; (c) 비-인간 프레임워크 (예를 들어, 설치류 프레임워크); 또는 (d) 변형된, 예를 들어 항원성 또는 세포독성 결정자를 제거하도록 변형된, 예를 들어 탈면역화, 또는 부분적으로 인간화된 비-인간 프레임워크. 한 실시양태에서, 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크 영역 (특히 FR1, FR2 및/또는 FR3)은 인간 배선 유전자의 VL 또는 VH 절편의 프레임워크에 대해 적어도 70, 75, 80, 85, 87, 88, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 동일한 또는 그와 동일한 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크 서열을 포함한다.

[0070] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-chi-HC의 아미노산 서열, 예를 들어 전체 가변 영역에서의 FR 영역의 아미노산 서열, 예를 들어 도 8a-8b에 기재된 것, 또는 서열식별번호: 16으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 20개 또는 그 초과와 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 하기 중 하나 이상을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함한다: BAP058-chi-HC의 아미노산 서열, 예를 들어 전체 가변 영역에서의 FR의 아미노산 서열, 예를 들어 도 8a-8b에 제시된 것, 또는 서열식별번호: 16의 위치 1에서 Q, 위치 2에서 I, 위치 3에서 T, 위치 5에서 V 또는 K, 위치 9에서 P, 위치 10에서 T, 위치 11에서 V, 위치 12에서 K, 위치 15에서 T, 위치 16에서 E 또는 Q, 위치 17에서 T, 위치 18에서 L, 위치 19에서 R 또는 T, 위치 20에서 I 또는 V, 위치 21에서 T, 위치 23에서 T, 위치 24에서 G, V, 또는 F, 위치 37에서 I, 위치 38에서 R, 위치 40에서 A 또는 P 또는 S, 위치 41에서 T 또는 R, 위치 42에서 S, 위치 43에서 Q 또는 K, 위치 48에서 M 또는 L 또는 V, 위치 67에서 R, 위치 68에서 F 또는 V 또는 L, 위치 70에서 I, 위치 71에서 S, 위치 72에서 A, K, 또는 R, 위치 74에서 D 또는 T 또는 N, 위치 76에서 T 또는 K, 위치 77에서 N, 위치 78에서 Q, 위치 79에서 F 또는 V 또는 L, 위치 80에서 S 또는 V, 위치 81에서 L, 위치 82에서 E 또는 K 또는 T, 위치 83에서 M, 위치 84에서 T 또는 N, 위치 85에서 N, 위치 86에서 V 또는 M, 위치 87에서 K 또는 R 또는 D, 위치 88에서 T 또는 A 또는 P, 위치 89에서 A 또는 V, 위치 91에서 T, 또는 위치 93에서 T.

[0071] 본원에 기재된 BAP058-chi-HC의 중쇄 치환과 대안적으로 또는 조합으로, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-chi-LC의 아미노산 서열, 예를 들어 도 9a-9b에 제시된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 17로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 20개 또는 그 초과와 아미노산 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 하기 중 하나 이상을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함한다: BAP058-chi-LC의 아미노산 서열, 예를 들어 도 10a-10b에 제시된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 24 또는 26의 위치 1에서 E 또는 A, 위치 2에서 V, 위치 3에서 V 또는 Q, 위치 4에서 L, 위치 7에서 T, 위치 8에서 P, 위치 9에서 D 또는 L 또는 S 또는 A, 위치 10에서 S 또는 T, 위치 11에서 Q 또는 L, 위치 12에서 P, 위치 13에서 V 또는 L 또는 A, 위치 14에서 T, 위치 15에서 P 또는 L, 위치 16에서 K, 위치 17에서 Q 또는 E, 위치 18에서 K 또는 P, 위치 19에서 A, 위치 20에서 T, 위치 21에서 L, 위치 22에서 S, 위치 37에서 L, 위치 43에서 A, 위치 45에서 R 또는 Q, 위치 58에서 I, 위치 60에서 A 또는 S 또는 P, 위치 63에서 S, 위치 67에서 Y, 위치 70에서 E, 위치 73에서 F, 위치 74에서 K, 위치 76에서 N, 위치 77에서 S 또는 R, 위치 78에서 I 또는 L, 위치 79에서 E, 위치 80에서 P 또는 A, 위치 81에서 D, 위치 83에서 F 또는 I 또는 V 또는 A, 위치 84에서 G, 위치 85에서 T 또는 V 또는 Y, 또는 위치 87에서 Y.

[0072] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 1, 2, 3, 또는 4개의 중쇄 프레임워크 영역 (예를 들어, 표 2에 제시된 아미노산 서열 또는 표 2에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 VHFW 아미노산 서열), 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열을 포함한다.

[0073] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 1, 2, 3, 또는 4개의 경쇄 프레임워크 영역 (예를 들어, 표 2에 제시된 아미노산 서열 또는 표 2에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 VLFW 아미노산 서열), 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열을 포함한다.

[0074] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 1, 2, 3, 또는 4개의 중쇄 프레임워크 영역 (예를 들어, 표 2에 제시된 아미노산 서열 또는 표 2에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 VHFW 아미노산 서열), 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열; 및 1, 2, 3, 또는 4개의 경쇄 프레임워크 영역 (예를 들어, 표 2에 제시된 아미노산 서열 또는 표 2에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 VLFW 아미노산 서열), 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열을 포함한다.

[0075] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum07, BAP058-hum14, 또는 BAP058-hum16의 중쇄 프레임워크 영역 1 (VHFW1) (예를 들어, 서열식별번호: 124)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum04, BAP058-hum06, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum12, BAP058-hum15,

BAP058-hum17, BAP058-클론-L, 또는 BAP058-클론-M의 중쇄 프레임워크 영역 1 (VHFW1) (예를 들어, 서열식별번호: 126)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum03, BAP058-hum05, BAP058-hum11, BAP058-hum13, BAP058-클론-K, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O의 중쇄 프레임워크 영역 1 (VHFW1) (예를 들어, 서열식별번호: 128)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum10의 중쇄 프레임워크 영역 1 (VHFW1) (예를 들어, 서열식별번호: 130)을 포함한다.

[0076] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum11, BAP058-hum14, BAP058-클론-K, 또는 BAP058-클론-N의 중쇄 프레임워크 영역 2 (VHFW2) (예를 들어, 서열식별번호: 132)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum04, BAP058-hum12, 또는 BAP058-클론-L의 중쇄 프레임워크 영역 2 (VHFW2) (예를 들어, 서열식별번호: 134)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum06, BAP058-hum09, BAP058-hum15, 또는 BAP058-클론-M의 중쇄 프레임워크 영역 2 (VHFW2) (예를 들어, 서열식별번호: 136)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum05, BAP058-hum07, 또는 BAP058-hum16의 중쇄 프레임워크 영역 2 (VHFW2) (예를 들어, 서열식별번호: 138)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum08, BAP058-hum13, BAP058-hum17, 또는 BAP058-클론-O의 중쇄 프레임워크 영역 2 (VHFW2) (예를 들어, 서열식별번호: 140)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum10의 중쇄 프레임워크 영역 2 (예를 들어, 서열식별번호: 142)를 포함한다.

[0077] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum07, BAP058-hum14, 또는 BAP058-hum16의 중쇄 프레임워크 영역 3 (VHFW3) (예를 들어, 서열식별번호: 144)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum03, BAP058-hum06, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum15, BAP058-클론-K, BAP058-클론-M, 또는 BAP058-클론-N의 중쇄 프레임워크 영역 3 (VHFW3) (예를 들어, 서열식별번호: 146)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum04, BAP058-hum12, 또는 BAP058-클론-L의 중쇄 프레임워크 영역 3 (VHFW3) (예를 들어, 서열식별번호: 148)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum05, BAP058-hum08, 또는 BAP058-hum17의 중쇄 프레임워크 영역 3 (VHFW3) (예를 들어, 서열식별번호: 150)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum13 또는 BAP058-클론-O의 중쇄 프레임워크 영역 3 (VHFW3) (예를 들어, 서열식별번호: 152)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O의 중쇄 프레임워크 영역 4 (VHFW4) (예를 들어, 서열식별번호: 154)를 포함한다.

[0078] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, 또는 BAP058-클론-M의 경쇄 프레임워크 영역 1 (VLFW1) (예를 들어, 서열식별번호: 156)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-BAPhum08, BAP058-hum10, BAP058-hum11, 또는 BAP058-클론-N의 경쇄 프레임워크 영역 1 (VLFW1) (예를 들어, 서열식별번호: 158)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum01 또는 BAP058-hum09의 경쇄 프레임워크 영역 1 (VLFW1) (예를 들어, 서열식별번호: 160)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum02 또는 BAP058-hum12 (예를 들어, 서열식별번호: 162)의 경쇄 프레임워크 영역 1 (VLFW1)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum07의 경쇄 프레임워크 영역 1 (VLFW1) (예를 들어, 서열식별번호: 164)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum13 또는 BAP058-클론-O의 경쇄 프레임워크 영역 1 (VLFW1) (예를 들어, 서열식별번호: 166)을 포함한다.

[0079] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum08, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, 또는 BAP058-클론-N의 경쇄 프레임워크 영역 2 (VLFW2) (예를 들어, 서열식별번호: 168)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum09, BAP058-hum13, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, 또는 BAP058-클론-O의 경쇄 프레임워크 영역 2 (VLFW2) (예를 들어, 서열식별번호: 170)를 포함한다.

[0080] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum08, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, 또는 BAP058-클론-N의 경쇄 프레임워크 영역 3 (VLFW3) (예를 들어, 서열식별번호: 172)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum12, BAP058-클론-L, 또는 BAP058-클론-M의 경쇄 프레임워크 영역 3 (VLFW3) (예를 들어, 서열식별번호: 174)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum01 또는 BAP058-hum09의 경쇄 프레임워크 영

역 3 (VLFW3) (예를 들어, 서열식별번호: 176)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum02의 경쇄 프레임워크 영역 3 (VLFW3) (예를 들어, 서열식별번호: 178)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum03 또는 BAP058-클론-K의 경쇄 프레임워크 영역 3 (VLFW3) (예를 들어, 서열식별번호: 180)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum07의 경쇄 프레임워크 영역 3 (VLFW3) (예를 들어, 서열식별번호: 182)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum13 또는 BAP058-클론-O의 경쇄 프레임워크 영역 3 (VLFW3) (예를 들어, 서열식별번호: 184)을 포함한다.

[0081] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O의 경쇄 프레임워크 영역 4 (VLFW4) (예를 들어, 서열식별번호: 186)를 포함한다.

[0082] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum01, BAP058-hum02, 또는 BAP058-hum14의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 124 (VHFW1), 서열식별번호: 132 (VHFW2), 및 서열식별번호: 144 (VHFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum07, 또는 BAP058-hum16의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 124 (VHFW1), 서열식별번호: 138 (VHFW2), 및 서열식별번호: 144 (VHFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum04, BAP058-hum12, 또는 BAP058-클론-L의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 126 (VHFW1), 서열식별번호: 134 (VHFW2), 및 서열식별번호: 148 (VHFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum06, BAP058-hum09, BAP058-hum15, 또는 BAP058-클론-M의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 126 (VHFW1), 서열식별번호: 136 (VHFW2), 및 서열식별번호: 146 (VHFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum08 또는 BAP058-hum17의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 126 (VHFW1), 서열식별번호: 140 (VHFW2), 및 서열식별번호: 150 (VHFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum03, BAP058-hum11, BAP058-클론-K, 또는 BAP058-클론-N의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 128 (VHFW1), 서열식별번호: 132 (VHFW2), 및 서열식별번호: 146 (VHFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum13 또는 BAP058-클론-O의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 128 (VHFW1), 서열식별번호: 140 (VHFW2), 및 서열식별번호: 152 (VHFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum05의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 128 (VHFW1), 서열식별번호: 138 (VHFW2), 및 서열식별번호: 150 (VHFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum10의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 130 (VHFW1), 서열식별번호: 142 (VHFW2), 및 서열식별번호: 146 (VHFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O의 중쇄 프레임워크 영역 4 (VHFW4) (예를 들어, 서열식별번호: 154)를 추가로 포함한다.

[0083] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum01 또는 BAP058-hum09의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 160 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 176 (VLFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, 또는 BAP058-hum17의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 156 (VLFW1), 서열식별번호: 168 (VLFW2), 및 서열식별번호: 172 (VLFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-클론-L, 또는 BAP058-클론-M의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 156 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 174 (VLFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum08, BAP058-hum10, 또는 BAP058-hum11의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 158 (VLFW1), 서열식별번호: 168 (VLFW2), 및 서열식별번호: 172 (VLFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum13 또는 BAP058-클론-O의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 166 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 184 (VLFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum02의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 162 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 178 (VLFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum03의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 156 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 180 (VLFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum07의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 164 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 182 (VLFW3))을 포함한다.

일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum12의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 162 (VLFW1), 서열식별번호: 168 (VLFW2), 및 서열식별번호: 174 (VLFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-클론-K의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 156 (VLFW1), 서열식별번호: 168 (VLFW2), 및 서열식별번호: 180 (VLFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-클론-N의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 158 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 172 (VLFW3))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O의 경쇄 프레임워크 영역 4 (VLFW4) (예를 들어, 서열식별번호: 186)를 추가로 포함한다.

[0084] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum01의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 124 (VHFW1), 서열식별번호: 132 (VHFW2), 및 서열식별번호: 144 (VHFW3)) 및 BAP058-hum01의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 160 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 176 (VLFW3))을 포함한다.

[0085] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum02의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 124 (VHFW1), 서열식별번호: 132 (VHFW2), 및 서열식별번호: 144 (VHFW3)) 및 BAP058-hum02의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 162 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 178 (VLFW3))을 포함한다.

[0086] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum03의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 128 (VHFW1), 서열식별번호: 132 (VHFW2), 및 서열식별번호: 146 (VHFW3)) 및 BAP058-hum03의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 156 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 180 (VLFW3))을 포함한다.

[0087] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum04 또는 BAP058-클론-L의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 126 (VHFW1), 서열식별번호: 134 (VHFW2), 및 서열식별번호: 148 (VHFW3)) 및 BAP058-hum04 또는 BAP058-클론-L의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 156 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 174 (VLFW3))을 포함한다.

[0088] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum05의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 128 (VHFW1), 서열식별번호: 138 (VHFW2), 및 서열식별번호: 150 (VHFW3)) 및 BAP058-hum05의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 156 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 174 (VLFW3))을 포함한다.

[0089] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum06 또는 BAP058-클론-M의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 126 (VHFW1), 서열식별번호: 136 (VHFW2), 및 서열식별번호: 146 (VHFW3)) 및 BAP058-hum06 또는 BAP058-클론-M의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 156 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 174 (VLFW3))을 포함한다.

[0090] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum07의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 124 (VHFW1), 서열식별번호: 138 (VHFW2), 및 서열식별번호: 144 (VHFW3)) 및 BAP058-hum07의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 164 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 182 (VLFW3))을 포함한다.

[0091] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum08의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 126 (VHFW1), 서열식별번호: 140 (VHFW2), 및 서열식별번호: 150 (VHFW3)) 및 BAP058-hum08의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 158 (VLFW1), 서열식별번호: 168 (VLFW2), 및 서열식별번호: 172 (VLFW3))을 포함한다.

[0092] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum09의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 126 (VHFW1), 서열식별번호: 136 (VHFW2), 및 서열식별번호: 146 (VHFW3)) 및 BAP058-hum09의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 160 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 176 (VLFW3))을 포함한다.

[0093] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum10의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어,

서열식별번호: 130 (VHFW1), 서열식별번호: 142 (VHFW2), 및 서열식별번호: 146 (VHFW3)) 및 BAP058-hum10의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 158 (VLFW1), 서열식별번호: 168 (VLFW2), 및 서열식별번호: 172 (VLFW3))을 포함한다.

- [0094] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum11의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 128 (VHFW1), 서열식별번호: 132 (VHFW2), 및 서열식별번호: 146 (VHFW3)) 및 BAP058-hum11의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 158 (VLFW1), 서열식별번호: 168 (VLFW2), 및 서열식별번호: 172 (VLFW3))을 포함한다.
- [0095] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum12의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 126 (VHFW1), 서열식별번호: 134 (VHFW2), 및 서열식별번호: 148 (VHFW3)) 및 BAP058-hum12의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 162 (VLFW1), 서열식별번호: 168 (VLFW2), 및 서열식별번호: 174 (VLFW3))을 포함한다.
- [0096] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum13 또는 BAP058-클론-0의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 128 (VHFW1), 서열식별번호: 140 (VHFW2), 및 서열식별번호: 152 (VHFW3)) 및 BAP058-hum13 또는 BAP058-클론-0의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 166 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 184 (VLFW3))을 포함한다.
- [0097] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum14의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 124 (VHFW1), 서열식별번호: 132 (VHFW2), 및 서열식별번호: 144 (VHFW3)) 및 BAP058-hum14의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 156 (VLFW1), 서열식별번호: 168 (VLFW2), 및 서열식별번호: 172 (VLFW3))을 포함한다.
- [0098] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum15의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 126 (VHFW1), 서열식별번호: 136 (VHFW2), 및 서열식별번호: 146 (VHFW3)) 및 BAP058-hum15의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 156 (VLFW1), 서열식별번호: 168 (VLFW2), 및 서열식별번호: 172 (VLFW3))을 포함한다.
- [0099] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum16의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 124 (VHFW1), 서열식별번호: 138 (VHFW2), 및 서열식별번호: 144 (VHFW3)) 및 BAP058-hum16의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 156 (VLFW1), 서열식별번호: 168 (VLFW2), 및 서열식별번호: 172 (VLFW3))을 포함한다.
- [0100] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum17의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 126 (VHFW1), 서열식별번호: 140 (VHFW2), 및 서열식별번호: 150 (VHFW3)) 및 BAP058-hum17의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 156 (VLFW1), 서열식별번호: 168 (VLFW2), 및 서열식별번호: 172 (VLFW3))을 포함한다.
- [0101] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-클론-N의 중쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 128 (VHFW1), 서열식별번호: 132 (VHFW2), 및 서열식별번호: 146 (VHFW3)) 및 BAP058-클론-N의 경쇄 프레임워크 영역 1-3 (예를 들어, 서열식별번호: 158 (VLFW1), 서열식별번호: 170 (VLFW2), 및 서열식별번호: 172 (VLFW3))을 포함한다.
- [0102] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-0의 중쇄 프레임워크 영역 4 (VHFW4) (예를 들어, 서열식별번호: 154) 및 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-0의 경쇄 프레임워크 영역 4 (VLFW4) (예를 들어, 서열식별번호: 186)를 추가로 포함한다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 도 4 또는 6에 제시된 바와 같은 프레임워크 영역 FW1, FW2 및 FW3의 조합을 갖는 중쇄 프레임워크 영역을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체 분자는 도 4 또는 6에 제시된 바와 같은 프레임워크 영역 FW1, FW2 및 FW3의 조합을 갖는 경쇄 프레임워크 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에

서, 항체 분자는 도 4 또는 6에 제시된 바와 같은 프레임워크 영역 FW1, FW2 및 FW3의 조합을 갖는 중쇄 프레임워크 영역, 및 도 4 또는 6에 제시된 바와 같은 프레임워크 영역 FW1, FW2 및 FW3의 조합을 갖는 경쇄 프레임워크 영역을 포함한다.

[0104] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자의 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인, 또는 둘 다는 본원에 개시된 아미노산에 대해 실질적으로 동일한, 예를 들어 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것으로부터 선택된 항체의 가변 영역에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한 아미노산 서열; 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 본원에 기재된 항체의 가변 영역과 적어도 1 또는 5개의 잔기, 그러나 40, 30, 20, 또는 10개 미만의 잔기만큼 상이한 것을 포함한다.

[0105] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 또는 둘 다는 본원에 기재된 핵산 서열 또는 본원에 기재된 핵산 서열 (예를 들어, 표 1 및 2에 제시된 바와 같은 핵산 서열)에, 예를 들어 낮은 엄격도, 중간 엄격도, 또는 높은 엄격도, 또는 본원에 기재된 다른 혼성화 조건 하에, 혼성화하는 핵산 또는 그의 상보체에 의해 코딩하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0106] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 또는 표 1에 제시된 서열과 1, 2, 5, 10, 또는 15개 이하의 아미노산만큼 상이한 서열)을 갖는 적어도 1, 2, 3, 또는 4개의 항원-결합 영역, 예를 들어 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 1에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 또는 표 1에 제시된 서열과 3, 6, 15, 30, 또는 45개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 서열)을 갖는 핵산에 의해 코딩하는 VH 및/또는 VL 도메인을 포함한다.

[0107] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 및/또는 1, 2, 3개 또는 그 초과 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 중쇄 가변 영역으로부터 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 및/또는 1, 2, 3개 또는 그 초과 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 경쇄 가변 영역으로부터 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 및/또는 1, 2, 3개 또는 그 초과 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR을 포함한다.

[0108] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 1에 요약된 바와 같은, 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것으로부터 선택된 항체의 아미노산 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 및/또는 1, 2, 3개 또는 그 초과 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 중쇄 가변 영역으로부터 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR 및/또는 초가변 루프를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표 1에 요약된 바와 같은, 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것으로부터 선택된 항체의 아미노산 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 및/또는 1, 2, 3개 또는 그 초과 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 경쇄 가변 영역으로부터 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR 및/또는 초가변 루프를 포함한다. 한 실

시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된, 예를 들어 표 1에 기재된 모든 6개의 CDR 및/또는 추가 변 루프를 포함한다.

[0109] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 가변 영역 (예를 들어, 본원에 개시된 FR 영역)과 서열이 동일한 또는 1, 2, 3, 또는 4개 아미노산만큼 상이한 가변 영역을 갖는다.

[0110] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 완전 항체 또는 그의 단편 (예를 들어, Fab, F(ab')₂, Fv, 또는 단일쇄 Fv 단편 (scFv))이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 모노클로날 항체 또는 단일 특이성을 갖는 항체이다. 항-PD-L1 항체 분자는 또한 인간화, 키메라, 낙타, 상어, 또는 시험관내-생성된 항체 분자일 수 있다. 한 실시양태에서, 그의 항-PD-L1 항체 분자는 인간화 항체 분자이다. 항-PD-L1 항체 분자의 중쇄 및 경쇄는 전장일 수 있거나 (예를 들어, 항체는 적어도 1개, 및 바람직하게는 2개의 완전 중쇄, 및 적어도 1개, 및 바람직하게는 2개의 완전 경쇄를 포함할 수 있음) 또는 항원-결합 단편 (예를 들어, Fab, F(ab')₂, Fv, 단일쇄 Fv 단편, 단일 도메인 항체, 디아바디 (dAb), 2가 항체, 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편, 그의 단일 도메인 변이체, 또는 낙타 항체)을 포함할 수 있다.

[0111] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 이중특이적 또는 다중특이적 항체 분자의 형태이다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-L1에 대한 제1 결합 특이성 및 TIM-3, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), PD-1 또는 PD-L2에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-L1 및 TIM-3에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-L1 및 LAG-3에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-L1 및 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5)에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-L1 및 CEACAM-1에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-L1 및 CEACAM-5에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-L1 및 PD-1에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-L1 및 PD-L2에 결합한다. 상기 분자의 임의의 조합은 PD-L1에 대한 제1 결합 특이성, 및 TIM-3, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), PD-1 또는 PD-L2 중 하나 이상에 대한 제2 및 제3 결합 특이성을 포함하는 다중특이적 항체 분자, 예를 들어 삼중특이적 항체로 만들어질 수 있다. 실시양태에서, TIM-3, LAG-3 및/또는 PD-1에 대한 제2 및/또는 제3 결합 특이성은 본원에 개시된 바와 같은 (예를 들어, 본원의 하기 218 페이지 (본원의 단락 [0878])에서 시작하는 "면역 체크포인트 분자의 억제제"의 표제하의 섹션 (그에 언급된 모든 공개 포함)에 개시된 바와 같은) 아미노산 서열, 또는 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0112] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 TIM-3, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), PD-1 또는 PD-L2 중 하나 이상을 포함하는 이중특이적 분자와 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 조합에 사용되는 이중특이적 항체 분자는 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5) 및 LAG-3에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 조합에 사용되는 이중특이적 항체 분자는 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5) 및 TIM-3에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 조합에 사용된 이중특이적 항체 분자는 LAG-3 및 TIM-3에 결합한다.

[0113] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, 및 IgE의 중쇄 불변 영역으로부터 선택된; 특히 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4의 중쇄 불변 영역으로부터 선택된 중쇄 불변 영역 (Fc), 보다 특히 IgG1 또는 IgG2 (예를 들어, 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4)의 중쇄 불변 영역을 갖는다. 한 실시양태에서, 중쇄 불변 영역은 인간 IgG1이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 예를 들어 카파 또는 람다, 바람직하게는 카파 (예를 들어, 인간 카파)로부터 선택된 경쇄 불변 영역을 갖는다. 한 실시양태에서, 불변 영역은 항-PD-L1 항체 분자의 특성이 변형되도록 (예를 들어, Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능, 또는 보체 기능 중 하나 이상이 감소 또는 증가하도록) 변경, 예를 들어 돌연변이된다. 예를 들어, 불변 영역은 Fc 수용체 결합이 변형되도록 위치 296 (M에서 Y로), 298 (S에서 T로), 300 (T에서 E로), 477 (H에서 K로) 및 478 (N에서 F로) (예를 들어, 서열식별번호: 212 또는 214의 위치 132 (M에서 Y로), 134 (S에서 T로), 136 (T에서 E로), 313 (H에서 K로) 및 314 (N에서 F로); 또는 서열식별번호: 215, 216, 217 또는 218의 위치 135 (M에서 Y로), 137 (S에서 T로), 139 (T에서 E로), 316 (H에서 K로) 및 317 (N에서 F로)에 상응하는 돌연변이된 위치)에서 돌연변이된다. 또 다른 실시양태에서, IgG4, 예를 들어 인간 IgG4의 중쇄 불변 영역은, 예를 들어 표 3에 제시된 바와 같은, 위치 228 (예를 들어, S에서 P로)에서 돌연변이된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 표 3에 제시된 바와 같은, 위치 228에서 돌연변이된 (예를 들어, S에서 P로) 인간 IgG4; 및 예를 들어 표 3에 제시된 바와 같은, 카파 경

쇄 불변 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, IgG1, 예를 들어 인간 IgG1의 중쇄 불변 영역은, 예를 들어 표 3에 제시된 바와 같은, 위치 297 (예를 들어, N에서 A로), 위치 265 (예를 들어, D에서 A로), 위치 329 (예를 들어, P에서 A로), 위치 234 (예를 들어, L에서 A로), 또는 위치 235 (예를 들어, L에서 A로) 중 하나 이상에서 돌연변이된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 예를 들어 표 3에 제시된 바와 같은, 상기 위치 중 하나 이상에서 돌연변이된 인간 IgG1; 및 예를 들어 표 3에 제시된 바와 같은, 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0114] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 단리된 또는 재조합된 것이다.

[0115] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 인간화 항체 분자이다.

[0116] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자의 중쇄 및 경쇄 가변 영역, CDR, 초가변 루프, 프레임워크 영역을 코딩하는 하나 또는 둘 다의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자를 특색으로 한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 코돈 최적화된다. 예를 들어, 본 발명은 표 1에 요약된 바와 같은, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열 중 하나 이상으로부터 선택된 항-PD-L1 항체 분자의 각각 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 제1 및 제2 핵산을 특색으로 한다. 예를 들어, 핵산은 표 1 및 2에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 또는 표 1 및 2에 제시된 서열과 3, 6, 15, 30, 또는 45개 이하 만큼의 뉴클레오타이드가 상이한 서열)을 포함할 수 있다.

[0117] 다른 실시양태에서, 핵산 분자는 BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O의 아미노산 서열; 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및/또는 중쇄 불변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열; 또는 표 1의 뉴클레오타이드 서열; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 서열 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열을 포함한다.

[0118] 다른 실시양태에서, 핵산 분자는 BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O의 아미노산 서열; 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것을 포함하는 경쇄 가변 도메인 및/또는 경쇄 불변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열; 또는 표 1의 뉴클레오타이드 서열; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 서열 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열을 포함한다.

[0119] 항-PD-L1 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 및 불변 영역을 코딩하는 상기 뉴클레오타이드 서열은 별개의 핵산 분자, 또는 동일한 핵산 분자에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 핵산 분자는 리더 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0120] 특정 실시양태에서, 핵산 분자는 표 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 및/또는 1, 2, 3개 또는 그 초과 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR, 또는 초가변 루프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0121] 또 다른 실시양태에서, 핵산 분자는 표 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 및/또는 1, 2, 3개 또는 그 초과 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR, 또는 초가변 루프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0122] 또 다른 실시양태에서, 핵산 분자는 표 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 및/또는 1, 2, 3개 또는 그 초과 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR, 또는 초가변 루프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0123] 또 다른 실시양태에서, 핵산 분자는 표 1 및 2에 요약된 바와 같은, BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 하나, 또

는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열에 대한 하나 이상의 중쇄 프레임워크 영역 (예를 들어, VHF1 (유형 a), VHF1 (유형 b), VHF1 (유형 c), VHF1 (유형 d), VHF2 (유형 a), VHF2 (유형 a'), VHF2 (유형 b), VHF2 (유형 c), VHF2 (유형 d), VHF2 (유형 e), VHF3 (유형 a), VHF3 (유형 b), VHF3 (유형 c), VHF3 (유형 d), VHF3 (유형 e), 또는 VHF4 중 어느 것, 또는 그의 임의의 조합, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 프레임워크 조합)을 포함한다. 예를 들어, 핵산 분자는 표 1 및 2에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 또는 표 1 및 2에 제시된 서열과 3, 6, 15, 30, 또는 45개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 서열)을 포함할 수 있다.

[0124] 또 다른 실시양태에서, 핵산 분자는 표 1 및 2에 요약된 바와 같은, BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 어느 것, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열에 대한 하나 이상의 경쇄 프레임워크 영역 (예를 들어, VLF1 (유형 a), VLF1 (유형 b), VLF1 (유형 c), VLF1 (유형 d), VLF1 (유형 e), VLF1 (유형 f), VLF2 (유형 a), VLF2 (유형 c), VLF3 (유형 a), VLF3 (유형 b), VLF3 (유형 c), VLF3 (유형 d), VLF3 (유형 e), VLF3 (유형 f), VLF3 (유형 g), 또는 VLF4 중 어느 것, 또는 그의 임의의 조합, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 프레임워크 조합)을 포함한다. 예를 들어, 핵산 분자는 표 1 및 2에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 또는 표 1 및 2에 제시된 서열과 3, 6, 15, 30, 또는 45개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 서열)을 포함할 수 있다.

[0125] 또 다른 실시양태에서, 핵산 분자는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 중쇄 프레임워크 영역 및 하나 이상의 경쇄 프레임워크 영역을 포함한다. 중쇄 및 경쇄 프레임워크 영역은 동일한 벡터 또는 별개의 벡터에 존재할 수 있다.

[0126] 또 다른 측면에서, 본원은 본원에 기재된 핵산을 함유하는 숙주 세포 및 벡터를 특색으로 한다. 핵산은 동일한 숙주 세포 또는 별개의 숙주 세포에 존재하는 단일 벡터 또는 별개의 벡터에 존재할 수 있다. 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어 포유동물 세포, 곤충 세포, 효모 세포, 또는 원핵 세포, 예를 들어 이. 콜라이일 수 있다. 예를 들어, 포유동물 세포는 배양된 세포 또는 세포주일 수 있다. 예시적인 포유동물 세포는 림프구성 세포주 (예를 들어, NS0), 차이니즈 햄스터 난소 세포 (CHO), COS 세포, 난모 세포, 및 트랜스제닉 동물로부터의 세포, 예를 들어 유방 상피 세포를 포함한다.

[0127] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체 분자를 제공하는 방법을 특색으로 한다. 방법은 하기를 포함한다: PD-L1 항원 (예를 들어, PD-L1 에피토프의 적어도 일부분을 포함하는 항원)을 제공하는 것; PD-L1 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 항체 분자를 수득하는 것; 및 항체 분자가 PD-L1 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는지 평가하거나, 또는 PD-L1의 활성의 조정, 예를 들어 억제에 있어서 항체 분자의 효능을 평가하는 것. 방법은 대상체, 예를 들어 인간 또는 비-인간 동물에게 항체 분자를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0128] 또 다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제, 및 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자 중 적어도 하나를 포함하는 조성물, 예를 들어 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 조성물, 예를 들어 제약 조성물은 본원에 기재된 바와 같이, 항체 분자 및 하나 이상의 작용제, 예를 들어 치료제 또는 다른 항체 분자의 조합을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표지 또는 치료제에 접합된다.

[0129] 본원에 개시된 항-PD-L1 항체 분자는 PD-L1의 하나 이상의 활성을 억제, 감소 또는 중화시켜, 면역 체크포인트의 차단 또는 감소를 발생시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 중 하나 이상을 발생시킨다: 종양 침윤 림프구의 증가, T-세포 수용체 매개 증식의 증가, 암성 세포에 의한 면역 회피의 감소, 이펙터 세포 기능 (예를 들어, T 세포 증식, IFN- γ 분비 또는 세포용해 기능 중 하나 이상)의 복구, 조절 T 세포 기능의 억제, 또는 다중 세포 유형, 예컨대 조절 T 세포, 이펙터 T 세포 및 NK 세포의 활성에 대한 효과). 따라서, 이러한 항체 분자는 대상체에서 면역 반응의 증진이 바람직한 장애를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[0130] 항-PD-L1 항체 분자의 용도

[0131] 따라서, 또 다른 측면에서, 대상체에서 면역 반응을 조정하는 방법이 제공된다. 방법은 대상체에게 본원에 개시된 항-PD-L1 항체 분자 (예를 들어, 치료 유효량의 항-PD-L1 항체 분자)를 단독으로 또는 하나 이상의 작용제

또는 절차와 조합하여 투여함으로써, 대상체에서 면역 반응이 조정되도록 하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 대상체에서 면역 반응을 증진, 자극 또는 증가시킬 수 있다. 대상체는 포유동물, 예를 들어 영장류, 바람직하게는 고등 영장류, 예를 들어 인간 (예를 들어, 본원에 기재된 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 환자)일 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 면역 반응의 증진을 필요로 한다. 한 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 장애, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 또는 감염성 장애를 갖거나 가질 위험이 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 면역손상되거나 면역손상될 위험이 있다. 예를 들어, 대상체는 화학 요법 치료 및/또는 방사선 요법을 겪고 있거나 겪은 바 있다. 대안적으로 또는 조합으로, 대상체는 감염의 결과로서 면역손상되거나 면역손상될 위험이 있다.

[0132] 한 측면에서, 대상체에서 암 또는 종양을 치료하는 (예를 들어, 감소, 억제 또는 진행 지연시키는 것 중 하나 이상) 방법이 제공된다. 방법은 대상체에게 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 치료 유효량의 항-PD-L1 항체 분자를 단독으로 또는 하나 이상의 작용제 또는 절차와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 공동자극 분자의 조정제 (예를 들어, 공동자극 분자의 효능제) 또는 억제 분자의 조정제 (예를 들어, 면역 체크포인트 억제인자의 억제제)와 조합되어 투여된다.

[0133] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자를 사용하여 치료되는 암은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 고형 종양, 혈액암 (예를 들어, 백혈병, 림프종, 골수종, 예를 들어 다발성 골수종), 및 전이성 병변. 한 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 고형 종양의 예는 다양한 기관계의 악성종양, 예를 들어 육종 및 암종, 예를 들어 선암종, 및 암종, 예컨대 폐, 유방, 난소, 림프모양, 위장 (예를 들어, 결장), 항문, 생식기 및 비뇨생식관 (예를 들어, 신장, 요로상피, 방광 세포, 전립선), 인두, CNS (예를 들어, 뇌, 신경 또는 신경교 세포), 두경부, 피부 (예를 들어, 흑색종), 비인두암, 예를 들어 분화 또는 미분화 전이성 또는 국부 재발성 비인두암종), 및 체장에 영향을 미치는 것, 뿐만 아니라 악성종양, 예컨대 결장암, 직장암, 신세포 암종, 간암, 비소세포 폐암, 소장암 및 식도암을 포함하는 선암종을 포함한다. 암은 초기, 중기, 후기 또는 전이성 암일 수 있다.

[0134] 한 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC) (예를 들어, 편평 및/또는 비-편평 조직이 있는 NSCLC, 또는 NSCLC 선암종)), 흑색종 (예를 들어, 진행성 흑색종), 신장암 (예를 들어, 신세포 암종), 간암, 골수종 (예를 들어, 다발성 골수종), 전립선암, 유방암 (예를 들어, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 또는 Her2/neu 중 1, 2개 또는 모두를 발현하지 않는 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암), 결장직장암, 체장암, 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC), 항문암, 위-식도암, 갑상선암, 자궁경부암, 림프종, 림프종 질환 (예를 들어, 이식후 림프증식성 질환) 또는 혈액암, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비호지킨 림프종, 또는 백혈병 (예를 들어, 골수성 백혈병 또는 림프성 백혈병)으로부터 선택된다.

[0135] 또 다른 실시양태에서, 암은 암종 (예를 들어, 진행성 또는 전이성 암종), 흑색종 또는 폐 암종, 예를 들어 비소세포 폐 암종으로부터 선택된다.

[0136] 한 실시양태에서, 암은 림프종, 예를 들어 미만성 대 B-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종이다.

[0137] 한 실시양태에서, 암은 유방암, 예를 들어 전이성 유방암이다.

[0138] 한 실시양태에서, 암은 백혈병, 예를 들어 만성 골수 백혈병이다.

[0139] 한 실시양태에서, 암은 두경부암, 예를 들어 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC)이다.

[0140] 한 실시양태에서, 암은 골수이형성 증후군이다.

[0141] 한 실시양태에서, 암은 방광암 (예를 들면, 이행 세포 암종)이다.

[0142] 한 실시양태에서, 암은 결장암이다.

[0143] 한 실시양태에서, 암은 폐암, 예를 들어 비소세포 폐암 (NSCLC), 예를 들어 IV기 또는 재발성 NSCLC, NSCLC 선암종 또는 NSCLC 편평 세포 암종 또는 소세포 폐암이다.

[0144] 한 실시양태에서, 암은 피부암, 예를 들어 흑색종 (예를 들면, III 또는 IV기 흑색종) 또는 메르켈 세포 암종이다. 한 실시양태에서, 암은 흑색종, 예를 들어 진행성 흑색종이다. 한 실시양태에서, 암은 다른 요법에 반응하지 않는 진행성 또는 절제불가능 흑색종이다. 다른 실시양태에서, 암은 BRAF 돌연변이 (예를 들어, BRAF V600 돌연변이)를 갖는 흑색종이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BRAF 억제제 (예를 들어, 베

무라페넵 또는 다브라페넵)를 사용하거나 사용하지 않고 항-CTLA-4 항체 (예를 들어, 이필리무맙)를 사용하는 치료 후에 투여된다.

- [0145] 또 다른 실시양태에서, 암은 바이러스 감염, 예를 들어 만성 바이러스성 간염이 있는 또는 없는 간암종, 예를 들어 진행성 간암종이다.
- [0146] 또 다른 실시양태에서, 암은 전립선암, 예를 들어 진행성 전립선암이다.
- [0147] 또 다른 실시양태에서, 암은 골수종, 예를 들어 다발성 골수종이다.
- [0148] 또 다른 실시양태에서, 암은 신암, 예를 들어 신세포 암종 (RCC) (예를 들면, 전이성 RCC 또는 투명 세포 신세포 암종 (CCRCC), 예를 들어 진행성 또는 전이성 투명-세포 신세포 암종)이다.
- [0149] 한 실시양태에서, 암 미세환경은 PD-L1 발현의 상승된 수준을 갖는다. 대안적으로, 또는 조합으로, 암 미세환경은 증가된 IFN γ 및/또는 CD8 발현을 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 대안적으로 또는 조합으로, 대상체는 상승된 수준의 Bim 발현 (예를 들어, PD-1-CD8+ T 세포에 비해 PD-1+CD8+ T 세포에서)을 갖는다.
- [0150] 일부 실시양태에서, 대상체는 높은 PD-L1 수준 또는 발현 중 하나 이상을 갖거나, 또는 종양 침윤 림프구 (TIL)+이거나 (예를 들어, TIL의 증가된 수를 갖거나), 또는 둘 다인 종양을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 높은 PD-L1 수준 또는 발현을 갖고 TIL+인 종양을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 하나 이상의 높은 PD-L1 수준 또는 발현을 갖는 종양을 갖거나, 또는 TIL+인 것으로서, 또는 둘 다에 기초하여 대상체를 확인하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 높은 PD-L1 수준 또는 발현을 갖고 TIL+인 종양을 갖는지에 기초하여 대상체를 확인하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, TIL+인 종양은 CD8 및 IFN γ 에 대해 양성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 PD-L1, CD8 및/또는 IFN γ 중 1, 2개 또는 그 초과에 대해 양성인 세포의 높은 백분율을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 PD-L1, CD8 및 IFN γ 중 모두에 대해 양성인 세포의 높은 백분율을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다. 대상체는 요법, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자 요법 및/또는 또 다른 요법 전에, 그 동안 또는 그 후에 확인될 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 요법, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 요법을 받기 전에 (예를 들어, 요법 개시 전 또는 치료 간격 사이) 확인된다.
- [0151] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 PD-L1, CD8 및/또는 IFN γ 중 1, 2개 또는 그 초과에 대해 양성인 세포의 높은 백분율을 갖는지에 기초하여 대상체를 확인하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 PD-L1, CD8 및 IFN γ 중 모두에 대해 양성인 세포의 높은 백분율을 갖는지에 기초하여 대상체를 확인하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 PD-L1, CD8 및/또는 IFN γ 중 1, 2개 또는 그 초과, 및 폐암, 예를 들어 편평 세포 폐암 또는 폐 선암종; 두경부암; 편평 세포 자궁경부암; 위암; 식도암; 갑상선암; 흑색종 및/또는 비인두암 (NPC) 중 1개 이상을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 PD-L1, CD8 및/또는 IFN γ 중 1, 2개 또는 그 초과, 및 폐암, 예를 들어 편평 세포 폐암 또는 폐 선암종; 두경부암; 편평 세포 자궁경부암; 위암; 갑상선암; 흑색종 및/또는 비인두암 중 1개 이상을 갖는지에 기초하여 대상체를 확인하는 것을 추가로 기재한다. 대상체는 요법, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자 요법 및/또는 또 다른 요법 전에, 그 동안 또는 그 후에 확인될 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 요법, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 요법을 받기 전에 (예를 들어, 요법 개시 전 또는 치료 간격 사이) 확인된다.
- [0152] 본원에 개시된 방법 및 조성물은 상기 언급된 암과 연관된 전이성 병변을 치료하는데 유용하다.
- [0153] 추가 측면에서, 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자를 단독으로 또는 하나 이상의 작용제 또는 절자와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 감염 질환은 간염 (예를 들어, C형 간염 감염), 또는 패혈증으로부터 선택된다.
- [0154] 또한, 본 발명은 대상체에게: (i) 항원; 및 (ii) 항-PD-L1 항체 분자를 투여하여, 대상체에서 항원에 대한 면역 반응이 증진되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 항원에 대한 면역 반응을 증진시키는 방법을 제공한다. 항원은 예를 들어 종양 항원, 바이러스 항원, 박테리아 항원 또는 병원체로부터의 항원일 수 있다.
- [0155] 항-PD-L1 항체 분자는 대상체에게 전신으로 (예를 들어, 경구로, 비경구로, 피하로, 정맥내로, 직장내로, 근육내로, 복강내로, 비강내로, 경피로, 또는 흡입 또는 강내 설치에 의해), 국소로, 또는 점막에의 적용, 예컨대 코, 인후 및 기관지 튜브에 의해 투여될 수 있다.

- [0156] 항-PD-L1 항체 분자의 투여량 및 치료 요법은 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 주사에 의해 (예를 들어, 피하로 또는 정맥내로) 약 1 내지 30 mg/kg, 예를 들어 약 5 내지 25 mg/kg, 약 10 내지 20 mg/kg, 약 1 내지 5 mg/kg, 또는 약 3 mg/kg의 용량으로 투여된다. 투여 스케줄은, 예를 들어 1주에 1회 내지 2, 3 또는 4주마다 1회로 달라질 수 있다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 약 10 내지 20 mg/kg의 용량으로 격주로 투여된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 단독으로 또는 조합되어 (예를 들어, 항-LAG-3 항체 분자와 조합되어), 약 5 mg/kg 또는 그 미만; 또는 약 4 mg/kg 또는 그 미만; 약 3 mg/kg 또는 그 미만; 약 2 mg/kg 또는 그 미만; 약 1 mg/kg 또는 그 미만의 용량으로 격주로 투여된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 1 내지 5 mg/kg의 용량으로 격주로; 1 내지 4 mg/kg의 용량으로 격주로, 1 내지 3 mg/kg의 용량으로 격주로, 또는 1 내지 2 mg/kg의 용량으로 격주로 투여된다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 단독으로 또는 조합되어 (예를 들어, 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어) 1 내지 5 mg/kg의 용량으로 격주로; 1 내지 4 mg/kg의 용량으로 격주로, 1 내지 3 mg/kg의 용량으로 격주로, 또는 1 내지 2 mg/kg의 용량으로 격주로 투여된다.
- [0157] 본원에 기재된 항체 분자가 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있으나, 다른 항-PD-L1 항체가 본 발명의 항-PD-L1 항체 분자 대신에 또는 그와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0158] 조합 요법
- [0159] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 다른 작용제 또는 치료 양식과 조합되어 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자를 작용제 또는 치료제 절차 또는 양식과 조합하여 장애를 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다. 항-PD-L1 항체 분자 및 작용제 또는 치료제 절차 또는 양식은 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 항-PD-L1 항체 분자 및 다른 치료제, 절차 또는 양식 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은)의 임의의 조합 및 순서가 사용될 수 있다. 항체 분자 및/또는 다른 치료제, 절차 또는 양식은 장애 발생 기간 동안, 또는 질환 완화 또는 덜 활성화된 기간 동안 투여될 수 있다. 항체 분자는 다른 치료 전에, 치료와 공동으로, 치료 후에 또는 장애의 완화 동안에 투여될 수 있다.
- [0160] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 다른 항체 분자, 화학요법, 다른 항암 요법 (예를 들어, 표적화된 항암 요법, 유전자 요법, 바이러스 요법, RNA 요법 골수 이식, 나노요법 또는 종양용해 약물), 세포독성제, 면역-기반 요법 (예를 들어, 시토킨인 또는 세포-기반 면역 요법), 외과적 절차 (예를 들어, 종괴절제술 또는 유방절제술) 또는 방사선 절차, 또는 임의의 상기한 것의 조합 중 하나 이상과 조합되어 투여된다. 추가의 요법은 아주반트 또는 네오아주반트 요법 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 요법은 효소적 억제제 (예를 들어, 소분자 효소적 억제제) 또는 전이성 억제제이다. 조합되어 투여될 수 있는 예시적인 세포독성제는 항미세관제, 토포이소머라제 억제제, 항-대사물, 유사분열 억제제, 알킬화제, 안트라시클린, 빈카 알칼로이드, 삽입제, 신호 전달 경로를 방해할 수 있는 작용제, 아폽토시스를 촉진하는 작용제, 프로테아솜 억제제 및 방사선 (예를 들어, 국부 또는 전신 조사 (예를 들어, 감마선 조사))을 포함한다. 다른 실시양태에서, 추가의 요법은 수술 또는 방사선 또는 그의 조합이다. 다른 실시양태에서, 추가의 요법은 PI3K/AKT/mTOR 경로, HSP90 억제제 또는 튜블린 억제제 중 하나 이상을 표적화하는 요법이다.
- [0161] 상기 조합과 대안적으로 또는 조합으로, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 하기 중 하나 이상과 조합되어 투여될 수 있다: 면역조절제 (예를 들면, 공동자극 분자의 활성화제 또는 억제 분자, 예를 들어 면역 체크포인트 분자의 억제제); 백신, 예를 들어 치료 암 백신; 또는 다른 형태의 세포 면역요법.
- [0162] 항-PD-L1 항체 분자의 예시적인 비제한적 조합 및 용도는 하기를 포함한다.
- [0163] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 공동자극 분자 또는 억제 분자, 예를 들어 공동-억제 리간드 또는 수용체의 조절제와 조합되어 투여된다.
- [0164] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 공동자극 분자의 조절제, 예를 들어 효능제와 조합되어 투여된다. 한 실시양태에서, 공동자극 분자의 효능제는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 또는 CD83 리간드의 효능제 (예를 들어, 효능작용 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 가용성 융합물)로부터 선택된다.
- [0165] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 PD-1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGFR 베타로부터 선택된 억제

(또는 면역 체크포인트) 분자의 억제제와 조합되어 투여된다. 억제 분자의 억제는 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서의 억제에 의해 수행될 수 있다. 실시양태에서, 억제 핵산 (예를 들어, dsRNA, siRNA 또는 shRNA)이 억제 분자의 발현을 억제하는데 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 억제 신호의 억제제는 억제 분자에 결합하는 폴리펩티드, 예를 들어 가용성 리간드, 또는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 한 실시양태에서, 억제제는 PD-1, PD-L2 또는 CTLA-4에 결합하는 가용성 리간드 (예를 들어, CTLA-4-Ig), 또는 항체 또는 항체 단편이다. 예를 들어, 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 암 (예를 들어, 흑색종, 예를 들어 전이성 흑색종; 폐암, 예를 들어 비소세포 폐 암종; 또는 전립선암으로부터 선택된 암)을 치료하기 위해, 항-CTLA-4 항체, 예를 들어 이필리무맙과 조합되어 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 투여되는 항-PD-1 항체 분자는 BRAF 억제제 (예를 들어, 베무라페닙 또는 다브라페닙)를 사용하거나 사용하지 않고 항-CTLA4 항체 (예를 들어, 이필리무맙)를 사용하는 치료 후에 투여된다.

- [0166] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 항-LAG-3 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 조합되어 투여된다.
- [0167] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 항-TIM-3 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 조합되어 투여된다.
- [0168] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 항-LAG-3 항체 및 항-TIM-3 항체 (또는 그의 항원-결합 단편)와 조합되어 투여된다.
- [0169] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 CEACAM 억제제 (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), 예를 들어 항-CEACAM 항체 분자와 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 CEACAM-1 억제제, 예를 들어 항-CEACAM-1 항체 분자와 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 CEACAM-5 억제제, 예를 들어 항-CEACAM-5 항체 분자와 조합되어 투여된다.
- [0170] 본원에 언급된 항체의 조합은 별개로, 예를 들어 별개의 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로, 또는 연결되어, 예를 들어 이중특이적 또는 삼중특이적 항체 분자로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자 및 항-TIM-3, 항-CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), 또는 항-LAG-3 항체, 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 이중특이적 항체가 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 언급된 항체의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 고형 종양 또는 혈액 악성종양)을 치료하는데 사용된다.
- [0171] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 방법 및 조성물에 사용되는 TIM-3, LAG-3 및/또는 PD-1에 대한 항체 분자 (예를 들어, 단일-, 이중- 또는 삼중특이적 항체)는 본원에 기재된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 포함한다 (예를 들어, 본원 하기의 페이지 218 (본원의 단락 [0878])에서 시작하는 "면역 체크포인트 분자의 억제제"의 표제 하의 섹션 (그에 언급된 모든 공개 포함)에 개시된 바와 같음).
- [0172] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 시토카인과 조합되어 투여된다. 시토카인은 항-PD-L1 항체 분자에 대한 융합물로서, 또는 별개의 조성물로서 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 1, 2, 3개 또는 그 초과 시토카인과 조합되어, 예를 들어 융합 분자로서 또는 별개의 조성물로서 투여된다. 한 실시양태에서, 시토카인은 IL-1, IL-2, IL-15 또는 IL-21 중 1, 2, 3개 또는 그 초과로부터 선택된 인터류킨 (IL)이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자 및 시토카인의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 고형 종양)을 치료하는데 사용된다.
- [0173] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 HLA C에 대해 특이적인 항체, 예를 들어 킬러-세포 이뮤노글로불린-유사 수용체에 대해 특이적인 항체 (또한 본원에서 "항-KIR 항체"로 지칭됨)와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자 및 항-KIR 항체의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 고형 종양, 예를 들어 진행성 고형 종양)을 치료하는데 사용된다.
- [0174] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 세포 면역요법 (예를 들어, 프로벤지(Provence)® (예를 들어, 시푸류셀-T))와 조합되어, 및 임의적으로 시클로포스파미드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자, 프로벤지® 및/또는 시클로포스파미드의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 전립선암, 예를 들어 진행성 전립선암)을 치료하는데 사용된다.
- [0175] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 백신, 예를 들어 암 백신, (예를 들어, 수지상 세포 신암종 (DC-RCC) 백신)과 조합되어 투여된다. 한 실시양태에서, 백신은 펩티드-기반, DNA-기반, RNA-기반, 또는 항원-기반, 또는 그의 조합이다. 실시양태에서, 백신은 하나 이상의 펩티드, 핵산 (예를 들어, DNA 또는 RNA), 항원, 또는 그의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자 및 DC-RCC 백신의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 신암종, 예를 들어 전이성 신세포 암종 (RCC) 또는 투명 세포 신

세포 암종 (CCRCC))을 치료하는데 사용된다.

[0176] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 아주반트와 조합되어 투여된다.

[0177] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 화학요법, 및/또는 면역요법과 조합되어 투여된다. 예를 들어, 항-PD-L1 항체 분자는 골수종을 치료하기 위해 단독으로 또는 하기 중 하나 이상과 조합되어 사용될 수 있다: 화학요법 또는 다른 항암제 (예를 들어, 탈리도미드 유사체, 예를 들어 레날리도미드), 항-TIM-3 항체, 종양 항원-펩팅된 수지상 세포, 종양 세포 및 수지상 세포의 융합 (예를 들어, 전기융합), 또는 악성 형질 세포에 의해 생산된 이뮤노글로불린 이디오타입을 갖는 백신접종. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 골수종, 예를 들어 다발성 골수종을 치료하기 위해 항-TIM-3 항체와 조합되어 사용된다.

[0178] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 폐암, 예를 들어 비소세포 폐암을 치료하기 위해 화학요법과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 폐암을 치료하기 위해 표준 폐, 예를 들어 NSCLC, 화학요법, 예를 들어 백금 이중 요법과 함께 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 진행성 또는 전이성 암을 갖는 대상체 (예를 들어, 전이성 및 재발성 NSCL 암을 갖는 환자)에서 인돌아민-피롤 2,3-디옥시게나제 (IDO) 억제제 (예를 들어, (4E)-4-[(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-니트로소메틸리덴]-1,2,5-옥사디아졸-3-아민 (또한 INCB24360으로 공지됨), 인독시모드 (1-메틸-D-트립토판), α -시클로헥실-5H-이미다조 [5,1-a]이소인돌-5-에탄올 (또한 NLG919로 공지됨) 등))과 함께 사용된다.

[0179] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 하기 중 하나 이상과 조합되어 사용된다: 면역-기반 전략 (예를 들어, 인터루킨-2 또는 인터페론- α), 표적화제 (예를 들어, VEGF 억제제, 예컨대 VEGF에 대한 모노클로날 항체); VEGF 티로신 키나제 억제제, 예컨대 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙 및 파조파닙; RNAi 억제제; 또는 VEGF 신호전달의 하류 매개인자의 억제제, 예를 들어 라파마이신의 포유동물 표적 (mTOR)의 억제제, 예를 들어 에베롤리무스 및 템시롤리무스. 임의의 이러한 조합은 신암, 예를 들어 신세포 암종 (RCC) (예를 들어, 투명 세포 신세포 암종 (CCRCC)) 또는 전이성 RCC를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0180] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자는 MEK 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 MEK 억제제)와 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 및 MEK 억제제의 조합은 암 (예를 들어, 암 본원에 기재된)을 치료하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 조합을 사용하여 치료되는 암은 흑색종, 결장직장암, 비소세포 폐암, 난소암, 유방암, 전립선암, 췌장암, 혈액 악성종양 또는 신세포 암종으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 암은 BRAF 돌연변이 (예를 들어, BRAF V600E 돌연변이), BRAF 야생형, KRAS 야생형 또는 활성화 KRAS 돌연변이를 포함한다. 암은 초기, 중기 또는 후기일 수 있다.

[0181] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 옥살리플라틴, 류코보린 또는 5-FU 중 1, 2개 또는 모두 (예를 들어, FOLFOX 공동-치료)와 조합되어 사용된다. 대안적으로 또는 조합으로, 조합은 VEGF 억제제 (예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 VEGF 억제제)를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체, FOLFOX 공동-치료, 및 VEGF 억제제의 조합은 암 (예를 들어, 본원에 기재된 암)을 치료하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 조합을 사용하여 치료되는 암은 흑색종, 결장직장암, 비소세포 폐암, 난소암, 유방암, 전립선암, 췌장암, 혈액 악성종양 또는 신세포 암종으로부터 선택된다. 암은 초기, 중기 또는 후기일 수 있다.

[0182] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 신세포 암종 및 다른 고형 종양을 치료하기 위해 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 악시티닙)와 투여된다.

[0183] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 4-1BB 수용체 표적화제 (예를 들어, 4-1BB (CD-137)를 통한 신호전달을 자극하는 항체, 예를 들어 PF-2566)와 투여된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 악시티닙) 및 4-1BB 수용체 표적화제와 조합되어 투여된다.

[0184] 항-PD-L1 항체 분자는 물질, 예를 들어 세포독성제 또는 모이어티 (예를 들어, 치료제 약물; 방사선 방출 화합물; 식물, 진균 또는 박테리아 기원의 분자; 또는 생물학적 단백질 (예를 들어, 단백질 독소) 또는 입자 (예를 들어, 재조합 바이러스 입자, 예를 들어 바이러스 코트 단백질을 포함)에 결합될 수 있다. 예를 들어, 항체는 분자, 예컨대 α -, β -, 또는 γ -방출체, 또는 β - 및 γ -방출체에 커플링될 수 있다.

[0185] 항-PD-L1 항체 분자 및 다른 치료제, 절차 또는 양식 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음)의 임의의 조합 및 순서가 사용될 수 있다. 항체 분자 및/또는 다른 치료제, 절차 또는 양식은 장애 발생 기간 동안, 또는 질환 완화 또는 덜 활성인 기간 동안 투여될 수 있다. 항체 분자는 다른 치료 전에, 치료와 공동으로, 치료 후에 또는 장애의 완화 동안에 투여될 수 있다.

- [0186] 추가의 조합 요법
- [0187] 본원에 기재된 방법 및 조성물 (예를 들어, PD-L1 항체 및 그의 사용 방법)은 다른 작용제 또는 치료제 양식, 예를 들어 표 6에 나열된 작용제 중 하나 이상으로부터 선택된 제2 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 대상체에게 장애, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 장애, 예를 들어 암을 치료 또는 예방하는데 효과적인 양으로 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자를 (임의적으로 PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5), 또는 CTLA-4) 중 하나 이상의 억제제와 조합하여) 투여하는 것을 포함하고, 표 6에 나열된 작용제 중 하나 이상으로부터 선택된 제2 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 조합으로 투여되는 경우에, 항-PD-L1 항체 분자, 추가의 작용제 (예를 들어, 제2 또는 제3작용제), 또는 모두는 개별적으로, 예를 들어 단독요법으로 사용되는 각 작용제의 양 또는 투여량보다 높거나, 낮거나 또는 이와 동일한 양 또는 용량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체, 추가의 작용제 (예를 들어, 제2 또는 제3 작용제), 또는 모두의 투여되는 양 또는 투여량은 개별적으로, 예를 들어 단독요법으로 사용되는 각 작용제의 양 또는 투여량보다 (예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50%) 낮다. 다른 실시양태에서, 목적하는 효과 (예를 들어, 암의 치료)를 발생시키는 항-PD-L1 항체, 추가의 작용제 (예를 들어, 제2 또는 제3 작용제), 또는 모두의 투여되는 양 또는 투여량은 더 낮다 (예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50% 더 낮다).
- [0188] 다른 실시양태에서, 제2 치료제는 표 6에 나열된 작용제 중 하나 이상으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC) (예를 들어, 편평 및/또는 비-편평 조직학을 갖는 NSCLC, 또는 NSCLC 선암종), 또는 표 6에 나열된 공개에 개시된 것으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 하기 중 하나 이상으로부터 선택된다: 1) 단백질 키나제 C (PKC) 억제제; 2) 열 쇼크 단백질 90 (HSP90) 억제제; 3) 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 및/또는 라파마이신의 표적 (mTOR)의 억제제; 4) 시토크롬 P450의 억제제 (예를 들어, CYP17 억제제 또는 17알파-히드록실라제/C17-20 리아제 억제제); 5) 철 킬레이트화제; 6) 아로마타제 억제제; 7) p53의 억제제, 예를 들어 p53/Mdm2 상호작용의 억제제; 8) 아포토시스 유도제; 9) 혈관신생 억제제; 10) 알도스테론 신타제 억제제; 11) 스무든드 (SMO) 수용체 억제제; 12) 프로락틴 수용체 (PRLR) 억제제; 13) Wnt 신호전달 억제제; 14) CDK4/6 억제제; 15) 섬유모세포 성장 인자 수용체 2 (FGFR2)/섬유모세포 성장 인자 수용체 4 (FGFR4) 억제제; 16) 대식세포 콜로니-자극 인자 (M-CSF)의 억제제; 17) c-KIT, 히스타민 방출, Flt3 (예를 들어, FLK2/STK1) 또는 PKC 중 하나 이상의 억제제; 18) VEGFR-2 (예를 들어, FLK-1/KDR), PDGFR베타, c-KIT 또는 Raf 키나제 C 중 하나 이상의 억제제; 19) 소마토스타틴 효능제 및/또는 성장 호르몬 방출 억제제; 20) 역형성 림프종 키나제 (ALK) 억제제; 21) 인슐린-유사 성장 인자 1 수용체 (IGF-1R) 억제제; 22) P-당 단백질 1 억제제; 23) 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 억제제; 24) BCR-ABL 키나제 억제제; 25) FGFR 억제제; 26) CYP11B2의 억제제; 27) HDM2 억제제, 예를 들어 HDM2-p53 상호작용의 억제제; 28) 티로신 키나제의 억제제; 29) c-MET의 억제제; 30) JAK의 억제제; 31) DAC의 억제제; 32) 11 β -히드록실라제의 억제제; 33) IAP의 억제제; 34) PIM 키나제의 억제제; 35) 포큐파인의 억제제; 36) BRAF, 예를 들어 BRAF V600E 또는 야생형 BRAF의 억제제; 37) HER3의 억제제; 38) MEK의 억제제; 또는 39) 지질 키나제의 억제제, 예를 들어 본원 및 표 6에 기재된 바와 같음.
- [0189] 한 실시양태에서, 제2 치료제는 하기 중 하나 이상으로부터 선택된다: 화합물 A8, 화합물 A17, 화합물 A23, 화합물 A24, 화합물 A27, 화합물 A29, 화합물 A33, 및 화합물 A13.
- [0190] 다른 실시양태에서, 제2 치료제는 하기 중 하나 이상으로부터 선택된다: 화합물 A5, 화합물 A8, 화합물 A17, 화합물 A23, 화합물 A24, 화합물 A29, 및 화합물 A40.
- [0191] 다른 실시양태에서, 제2 치료제는 하기 중 하나 이상으로부터 선택된다: 화합물 A9, 화합물 A16, 화합물 A17, 화합물 A21, 화합물 A22, 화합물 A25, 화합물 A28, 화합물 A48, 및 화합물 49.
- [0192] 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 치료 용량으로 또는 치료 용량보다 낮은 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기 위해 요구되는 제2 치료제의 농도는 제2 치료제가 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 투여되는 경우에 제2 치료제가 개별적으로 투여되는 경우보다 낮다. 특정 실시양태에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기 위해 요구되는 항-PD-L1 항체 분자의 농도는 항-PD-L1 항체 분자가 제2 치료제와 조합되어 투여되는 경우에 항-PD-L1 항체 분자가 개별적으로 투여되는 경우보다 낮다. 특정 실시양태에서, 조합 요법에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기 위해 요구되는 제2 치료제의 농도는 단독요법으로서의 제2 치료제의 치료 용량보다 낮고, 예를 들어 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 또는 80-90% 낮다. 특정 실시양태에서, 조합 요법에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기 위해 요구되는

항-PD-L1 항체 분자의 농도는 단독요법으로서의 항-PD-L1 항체 분자의 치료 용량보다 낮고, 예를 들어 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 또는 80-90% 낮다.

[0193] 추가의 특색 및 실시양태

[0194] 본원에 개시된 방법과 대안적으로 또는 조합으로, 본 발명은 대상체에서 장애, 예를 들어 과다증식성 상태 또는 장애 (예를 들어, 암)를 치료 (예를 들어, 억제, 감소, 개선 또는 예방)하는 방법을 특색으로 한다. 방법은 하기 카테고리 (i)-(iii) 중 1, 2개 또는 모두로부터 선택된 2, 3개 또는 그 초과 치료제의 조합을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다: (i) 항원 (예를 들어, 종양 항원) 제시를 증진시키는 작용제; (ii) 이펙터 세포 반응 (예를 들어, B 세포 및/또는 T 세포 활성화 및/또는 가동화)를 증진시키는 작용제; 또는 (iii) 종양 면역억제를 감소시켜, 장애, 예를 들어 과다증식성 상태 또는 장애 (예를 들어, 암)를 치료하는 작용제. 일부 실시양태에서, 조합은 PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자)를 포함한다. 치료되는 암은 예를 들어 본원에 기재된 암, 예컨대 폐암 (편평), 폐암 (선암종), 두경부암, 자궁경부암 (편평), 위암, 갑상선암, 흑색종, 비인두암, 또는 유방암일 수 있다.

[0195] 또 다른 측면에서, 본 발명은 과다증식성 (예를 들어, 암) 세포의 활성 (예를 들어, 성장, 생존 또는 생존력 또는 모두)을 감소시키는 방법을 특색으로 한다. 방법은 세포를 하기 카테고리 (i)-(iii) 중 1, 2개 또는 모두로부터 선택된 2, 3개 또는 그 초과 치료제의 조합과 접촉시키는 것을 포함한다: (i) 항원 (예를 들어, 종양 항원) 제시를 증진시키는 작용제; (ii) 이펙터 세포 반응 (예를 들어, B 세포 및/또는 T 세포 활성화 및/또는 가동화)를 증진시키는 작용제; 또는 (iii) 종양 면역억제를 감소시켜, 과다증식성 세포에서 활성을 감소시키는 작용제. 일부 실시양태에서, 조합은 PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자)를 포함한다. 방법은 대상체에서, 예를 들어 치료 프로토콜의 부분으로서 수행될 수 있다. 암 세포는, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예컨대 폐암 (편평), 폐암 (선암종), 두경부암, 자궁경부암 (편평), 위암, 갑상선암, 흑색종, 비인두암, 또는 유방암으로부터의 세포일 수 있다.

[0196] 본원에 개시된 방법의 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에서 면역 세포 (예를 들어, T 세포) 침윤물의 수준 및/또는 분포 (예를 들어, 종양 침윤 림프구 (TIL)의 수준 및/또는 분포)를 결정하는 것을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 면역 세포 침윤물의 수준 및/또는 분포는 생체내에서, 예를 들어 비-침습적으로 (예를 들어, 적합한 영상화 기술, 예를 들어 양전자 방출 단층촬영 (PET) 스캔을 사용하여 검출가능하게 표지된 T 세포 마커에 대한 항체를 검출함으로써) 결정된다. 다른 실시양태에서, 면역 세포 침윤물의 수준은 대상체로부터 획득한 샘플 (예를 들어, 종양 생검)에서 (예를 들어, 면역조직화학 기술을 사용하여) 결정된다. 일부 실시양태에서, 암, 예를 들어 종양에서 (예를 들어, 참조물 또는 대조군에 비해) TIL의 상승된 수준 및/또는 보다 광범위한 분포는 대상체에 대한 보다 우수한 예후, 예를 들어 보다 긍정적인 치료 결과를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 암, 예를 들어 종양에서 (예를 들어, 참조물 또는 대조군에 비해) TIL의 감소된 수준 및/또는 덜 광범위한 분포는 대상체에 대한 보다 불량한 예후, 예를 들어 보다 부정적인 치료 결과를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 참조물은 상이한 시간 간격, 예를 들어 요법 전 또는 보다 이른 단계에서의 대상체이다. 실시양태에서, 대상체에서 낮은 수준의, 또는 검출가능하지 않은 종양 침윤물에 대한 반응으로, 카테고리 (i) 또는 (ii), 또는 (i) 및 (ii) 둘 다 중 하나 이상의 작용제가 투여된다. 다른 실시양태에서, 대상체에서 검출가능한 수준, 또는 상승된 수준의 종양 침윤물에 대한 반응으로, 카테고리 (iii)의 하나 이상의 작용제가 투여된다. 검출 단계가 또한, 예를 들어 본원에 기재된 치료제의 효과를 모니터링하기 위해, 사용될 수 있다. 예를 들어, 검출 단계는 카테고리 (i), (ii) 및/또는 (iii)의 치료제의 효과를 모니터링하기 위해 사용될 수 있다.

[0197] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 카테고리 (i)-(iii) 중 1, 2개 또는 모두로부터 선택된 2, 3개 또는 그 초과 치료제의 조합을 포함하는 조성물 (예를 들어, 하나 이상의 조성물 또는 투여 형태)을 특색으로 한다: (i) 항원 (예를 들어, 종양 항원) 제시를 증진시키는 작용제; (ii) 이펙터 세포 반응 (예를 들어, B 세포 및/또는 T 세포의 활성화 및/또는 가동화)를 증진시키는 작용제; 또는 (iii) 종양 면역억제를 감소시키는 작용제. 일부 실시양태에서, 조합은 PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자)를 포함한다.

[0198] 또 다른 측면에서, 본 발명은 장애, 예를 들어 암을 치료하는데 사용하기 위한 조성물 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 조성물 또는 투여 형태)을 특색으로 한다. 실시양태에서, 사용하기 위한 조성물은 하기 카테고리 (i)-(iii) 중 1, 2개 또는 모두로부터 선택된 2, 3개 또는 그 초과 치료제의 조합을 포함한다: (i) 항원 (예를 들어, 종양 항원) 제시를 증진시키는 작용제; (ii) 이펙터 세포 반응 (예를 들어, B 세포 및/또는 T 세포의 활성화 및/또는 가동화)를 증진시키는 작용제; 또는 (iii) 종양 면역억제를 감소시키는 작용제. 일부 실시양태에서, 조합은 PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자)를 포함한다.

다. 암은 예를 들어 본원에 기재된 암, 예컨대 폐암 (편평), 폐암 (선암종), 두경부암, 자궁경부암 (편평), 위암, 갑상선암, 흑색종, 비인두암, 또는 유방암일 수 있다.

[0199] 하기 카테고리 (i)-(iii) 중 1, 2개 또는 모두로부터 선택된 2, 3개 또는 그 초과 치료제의 조합: (i) 항원 (예를 들어, 종양 항원) 제시를 증진시키는 작용제; (ii) 이펙터 세포 반응 (예를 들어, B 세포 및/또는 T 세포의 활성화 및/또는 가동화)를 증진시키는 작용제; 또는 (iii) 종양 면역억제를 감소시켜, 세포에서의 활성을 감소시키는 작용제, 및 (임의적으로) 사용 지침서를 포함하는 제제, 예를 들어 투여 제제, 및 키트, 예를 들어 치료 키트가 또한 개시된다. 일부 실시양태에서, 조합은 PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자)를 포함한다.

[0200] 본원에 개시된 치료제의 조합은 본원에 기재된 2개 이상의 치료제를 포함한다. 조합에서의 치료제는 하기 기재된 바와 같이 동일한 카테고리에 속할 수 있거나 (예를 들어 카테고리 (i)의 2개 이상의 치료제), 또는 2개 이상의 카테고리의 적어도 하나의 작용제를 포함할 수 있다 (예를 들어, 카테고리 (i)의 치료제가 카테고리 (ii)의 치료제와 조합됨). 특정 치료제는 (i)-(iii) 중 2개 이상의 카테고리에 속할 수 있다. 예를 들어, 치료제 (예를 들어, 특히 GITR 효능제, IDO 길항제, TGF- β 억제제)는 다중 카테고리에서 치료제로서 작용할 수 있다.

[0201] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합은 항원 (예를 들어, 종양 항원) 제시를 증진시키는 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과 치료제 (본원에서 "항원-제시 조합"으로 지칭됨)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항원 제시 조합은 하기 중 하나 이상을 포함한다: 항원 제시를 증진시키는 작용제 (예를 들어, 백신, 예를 들어 세포- 또는 항원-기재 백신); 종양 세포의 용해를 증진시키는 작용제 (예를 들어, 종양용해 바이러스); 식세포를 자극하는 (예를 들어 탈억제시키는) 작용제, 예를 들어 유형 I 인터페론 (IFN) 활성화제 (예를 들어, TLR 효능제, RIG-I-유사 수용체 효능제 (RLR)), 및/또는 수지상 세포 또는 대식세포 (예를 들어, 대식세포 I)를 활성화 및/또는 동원하는 작용제, 예를 들어 이중- 또는 삼중특이적 세포 연관체.

[0202] 일부 실시양태에서, 항원-제시 조합은 하기로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과 치료제를 포함한다: (i) 인터페론 유전자의 자극인자의 효능제 (STING 효능제), (ii) Toll-유사 수용체 (TLR)의 효능제 (예를 들어, TLR-3, -4, -5, -7, -8, 또는 -9의 효능제), (iii) TIM-3 조정제 (예를 들어, 항-TIM-3 항체 분자), (iv) 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 억제제, (v) c-Met 억제제, (vi) TGF β 억제제 (예를 들어, 항-TGF β 항체), (vii) IDO/TDO 억제제, (viii) A2AR 길항제, (ix) 종양용해 바이러스, (x) 백신 (예를 들어, 스캐폴드 백신), 또는 (xi) 이중- 또는 삼중특이적 세포 연관체. 상기 작용제 (i)-(xi)의 임의의 조합이 항원-제시 조합에 사용될 수 있다. 한 예시적인 실시양태에서, 항원-제시 조합은 STING 효능제를 포함한다. 또 다른 예시적인 실시양태에서, 항원-제시 조합은 TLR 효능제 (예를 들어, TLR7 효능제)를 포함한다. 또 다른 예시적인 실시양태에서, 항원-제시 조합은 STING 효능제 및 TLR 효능제 (예를 들어, TLR7 효능제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항원 제시 조합은 STING 효능제, TLR 효능제, A2AR 길항제, 또는 종양용해 바이러스 또는 그의 조합, 및 임의적으로 (iii)-(vii) 또는 (x)-(xi) 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항원 제시 조합은 STING 효능제 또는 TLR 효능제, 또는 둘 다의 조합, 및 임의적으로, (iii)-(xi) 중 하나 이상으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 항원-제시 조합은 STING 효능제, TLR 효능제 (예를 들어, TLR7 효능제) 및 TIM-3 조정제 (예를 들어, 항-TIM-3 억제제)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항원-제시 조합은 STING 효능제, TLR 효능제 (예를 들어, TLR7 효능제) 및 VEGFR 억제제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항원-제시 조합은 STING 효능제, TLR 효능제 (예를 들어, TLR7 효능제) 및 c-MET 억제제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항원-제시 조합은 종양용해 바이러스를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항원-제시 조합은 종양용해 바이러스 및 시토카인, 예를 들어 GM-CSF, 또는 CSF (예를 들어, CSF1, 또는 CSF2) 중 하나 이상을 발현하는 종양용해 바이러스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항원-제시 조합은 이중- 또는 삼중특이적 세포 연관체, 예를 들어 Fc 도메인을 갖거나 갖지 않는 CD47 및 CD19에 대한 이중- 또는 삼중특이적 항체 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항원-제시 조합은 TGF β 억제제 (예를 들어, 항-TGF β 항체)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항원-제시 조합은 IDO/TDO 억제제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항원-제시 조합은 A2AR 길항제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항원-제시 조합은 백신 (예를 들어, MUC1과 조합된 IL-2, 또는 수지상 세포 기재 백신 (예를 들어, 프로벤지®))을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항원-제시 조합은 백신 및 TLR 효능제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 TLR 효능제)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항원-제시 조합은 백신 및 STING 효능제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항원-제시 조합은 백신, STING 효능제 및 TLR 효능제를 포함한다.

[0203] 특정 실시양태에서, 조합은 이펙터 세포 반응을 증진시키는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과 치료제 (본원에서 "이펙터 세포 조합"으로 지칭됨)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 림프구 활성화제, 예를 들어 NK 세포 활성화제 및/또는 T 세포 활성화제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 종양 침

운 림프구 (TIL), 예를 들어 NK 세포 또는 T 세포를 활성화 (예를 들어, 탈억제)시킨다. 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 NK 수용체의 조정제 (예를 들어, 항체 분자) (예를 들어, NKG2A, KIR3DL, Nkp46, MICA 또는 CEACAM1 중 하나 이상의 조정제)로부터 선택된 NK 세포 조정제; 인터류킨 또는 인터류킨 변이체 (예를 들어, IL-2, IL-15, IL-21, IL-13R 또는 IL-12 시토카인 또는 그의 변이체, 또는 그의 조합); 이중- 또는 삼중특이적 세포 연관체 (예를 들어, NKG2A 및 CD138의 이중특이적 항체 분자, 또는 CD3 및 TCR의 이중특이적 항체 분자); NK 세포 요법; 또는 NK 세포 및 항원/면역 자극제를 포함하는 백신을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 면역조정제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 공동자극 분자의 활성화제 또는 면역 체크포인트 분자의 억제제 중 하나 이상)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 체크포인트 억제인자의 억제제 (예를 들어, PD-1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, VISTA, DKG- α , B7-H3, B7-H4, TIGIT, CTLA-4, BTLA, CD160, TIM1, IDO, LAIR1, IL-12 중 하나 이상의 억제제, 또는 그의 조합, 예를 들어 PD-1 및 TIM-3의 억제제, 또는 PD-1 및 LAG-3의 억제제)로부터 선택된 T 세포 조정제를 포함한다. 한 실시양태에서, 체크포인트 억제인자의 억제제는 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 단일- 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편)이다. 예를 들어, 체크포인트 억제인자의 억제제는 PD-1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, VISTA, B7-H4, CTLA-4 또는 TIGIT에 대한 항체 분자, 또는 그의 임의의 조합 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 조합)이다. 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 공동자극 분자의 효능제 또는 활성화제로부터 선택된 T 세포 조정제를 포함한다. 한 실시양태에서, 공동자극 분자의 효능제는 GITR, OX40, ICOS, SLAM (예를 들어, SLAMF7), HVEM, LIGHT, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, CD7, NKG2C, Nkp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 리간드의 효능제 (예를 들어, 효능작용 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 가용성 융합물)로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 이중특이적 T 세포 연관체 (예를 들어, CD3 및 종양 항원 (예를 들어, 특히 EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2)에 결합하는 이중특이적 항체 분자)를 포함한다.

[0204] 일부 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 하기로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과와 치료제를 포함한다: (i) GITR 조정제 (예를 들어, GITR 효능제), (ii) PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자), (iii) PD-1 억제제, (iv) IAP의 억제제 (아포토시스 단백질의 억제제), (v) EGFR (표피 성장 인자 수용체)의 억제제, (vi) 라파마이신의 표적 (mTOR)의 억제제, (vii) IL-15 또는 그의 변이체, (viii) CTLA-4 억제제, (ix) 이중특이적 T 세포 연관체 (예를 들어, CD3 및 종양 항원 (예를 들어, 특히 EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2)에 결합하는 이중특이적 항체 분자), (x) CD40 효능제 (예를 들어, 항-CD40 항체 분자), (xi) OX40 효능제 (예를 들어, 항-OX40 항체 분자), 또는 (xii) CD27 효능제 (예를 들어, 항-CD27 항체 분자). 상기 작용제의 임의의 조합이 이펙터 세포 조합에 사용될 수 있다. 한 예시적인 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 GITR 효능제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 PD-1 억제제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 GITR 효능제 및 PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 GITR 효능제 및 PD-1 억제제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 GITR 효능제, PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자), 및 PD-1 억제제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자), 및 PD-1 억제제를 포함한다. 한 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 GITR 효능제 및 IAP의 억제제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 GITR 효능제 및 EGFR 억제인자의 억제제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 GITR 효능제 및 mTOR 억제인자의 억제제를 포함한다. 한 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 IL-15 또는 그의 변이체를 포함한다. 한 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 CTLA-4 억제제를 포함한다. 한 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 이중특이적 T 세포 연관체 (예를 들어, CD3 및 종양 항원 (예를 들어, 특히 EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2)에 결합하는 이중특이적 항체 분자)를 포함한다. 한 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 CD40 효능제 (예를 들어, 항-CD40 항체 분자)를 포함한다. 한 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 OX40 효능제 (예를 들어, 항-OX40 항체 분자)를 포함한다. 한 실시양태에서, 이펙터 세포 조합은 CD27 효능제 (예를 들어, 항-CD27 항체 분자)를 포함한다.

[0205] 특정 실시양태에서, 조합은 종양 면역억제를 감소시키는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과와 치료제 (본원에서 "항종양 면역억제 조합"으로 지칭됨)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 T_{reg} , 대식세포 2 또는 MDSC 중 하나 이상의 활성 또는 수준을 조정한다. 일부 실시양태에서, 조합은 M2 분극, T_{reg} 고갈, 또는 T 세포 동원 중 하나 이상을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 항종양 면역억제 조합은 하기로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그

초과의 치료제를 포함한다: (i) 면역조절제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 공동자극 분자의 활성화제 (예를 들어, GITR 효능제), 또는 면역 체크포인트 분자 (예를 들어, PD-L1, PD-1, LAG-3, TIM-3 또는 CTLA-4 중 하나 이상) 중 하나 이상의 억제제), (ii) CSF-1/1R 억제제 (예를 들어, 대식세포 콜로니-자극 인자 (M-CSF)의 억제제), (iii) IL-17 억제제, (iv) IL-1베타 억제제, (v) CXCR2 억제제, (vi) 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K, 예를 들어 PI3K델타 또는 PI3K감마)의 억제제, (vii) BAFF-R 억제제, (viii) MALT-1/BTK 억제제, (ix) JAK 억제제, (x) CRTH2 억제제, (xi) VEGFR 억제제, (xiii) IL-15 또는 그의 변이체, (xiv) CTLA-4 억제제, (xv) IDO/TDO 억제제, (xvi) A2AR 길항제, (xvii) TGFb 억제제, 또는 (xviii) PFKFB3 억제제. 특정 실시양태에서, 면역조절제는 면역 체크포인트 분자의 억제제 (예를 들어, PD-L1, PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), 또는 CTLA-4의 억제제, 또는 그의 임의의 조합)이다. 상기 작용제의 임의의 조합이 종양 면역억제 조합에 사용될 수 있다. 한 예시적인 실시양태에서, 항종양 면역억제 조합은 하기로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과의 치료제 포함한다: PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자), PD-1 억제제, LAG-3 억제제, TIM-3 조절제 (예를 들어, 항-TIM-3 억제제), GITR 효능제, CSF-1/1R 억제제 (예를 들어, M-CSF 억제제), IL-17 억제제, IL-1베타 억제제, 또는 CXCR2 억제제. 한 실시양태에서, 항종양 면역억제 조합은 CSF-1/1R 억제제 (예를 들어, M-CSF 억제제), IL-17 억제제, IL-1베타 억제제 중 1, 2개 또는 모두를 포함한다. 한 실시양태에서, 항종양 면역억제 조합은 IL-17 억제제, CXCR2 억제제, CRTH2 억제제, A2AR 길항제, 또는 PFKFB3 억제제, 또는 그의 조합을 포함한다.

[0206] 일부 실시양태에서, 조합은 항원-제시 조합의 하나 이상의 치료제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조합은 이펙터 세포 조합의 하나 이상의 치료제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조합은 항종양 면역억제 조합의 하나 이상의 치료제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조합은 항원-제시 조합의 하나 이상의 치료제 및 이펙터 세포 조합의 하나 이상의 치료제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항원-제시 조합의 하나 이상의 치료제 및 항종양 면역억제 조합의 하나 이상의 치료제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조합은 항원-제시 조합의 하나 이상의 치료제, 이펙터 세포 조합의 하나 이상의 치료제 및 항종양 면역억제 조합의 하나 이상의 치료제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 조합은 항원-제시 조합의 하나 이상의 치료제, 이펙터 세포 조합의 하나 이상의 치료제 및 항종양 면역억제 조합의 하나 이상의 치료제를 포함한다.

[0207] 특정 실시양태에서, 조합은 하기를 포함한다:

[0208] (i) STING 효능제, TLR 효능제 (예를 들어, TLR7 효능제), 또는 TIM-3 조절제 (예를 들어, TIM-3 억제제) 중 1, 2개 또는 모두로부터 선택된 항원-제시 조합의 하나 이상의 치료제;

[0209] (ii) GITR 조절제 (예를 들어, GITR 효능제), PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자), 또는 PD-1 억제제 중 1, 2개 또는 모두로부터 선택된 이펙터 세포 조합의 하나 이상의 치료제;

[0210] (iii) CSF-1/1R 억제제 (예를 들어, M-CSF 억제제), IL-17 억제제, 또는 IL-1베타 억제제 중 1, 2개 또는 모두로부터 선택된 항종양 면역억제 조합의 하나 이상의 치료제;

[0211] (iv) (i) 및 (ii)의 조합;

[0212] (v) (i) 및 (iii)의 조합;

[0213] (vi) (ii) 및 (iii)의 조합; 또는

[0214] (vii) (i), (ii) 및 (iii)의 조합.

[0215] 조합은 본원에 기재된 바와 같은 암, 예컨대 폐암 (편평), 폐암 (선암종), 두경부암, 자궁경부암 (편평), 위암, 갑상선암, 흑색종 (예를 들어, 진행성 흑색종), 비인두암, 또는 유방암을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0216] 다른 실시양태에서, 조합은 항원-제시 조합으로부터의 치료제 (예를 들어, STING 효능제, TLR 효능제, 백신 또는 종양용해 바이러스 중 하나 이상)를 이펙터 세포 및/또는 항종양 면역억제 조합으로부터의 치료제 (예를 들어, 체크포인트 억제인자의 억제제, 예를 들어 PD-L1, PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), 또는 CTLA-4의 억제제, 또는 그의 임의의 조합)와 조합하여 포함한다. 한 실시양태에서, STING 효능제, TLR 효능제, 백신 또는 종양용해 바이러스 중 하나 이상은 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 투여된다. 한 실시양태에서, STING 효능제 및/또는 백신은 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 투여된다. 한 실시양태에서, 종양용해 바이러스는 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 투여된다. 조합은 본원에 기재된 바와 같은 암, 예컨대 폐암 (편평), 폐암 (선암종), 두경부암, 자궁경부암 (편평), 위암, 갑상선암, 흑색종 (예를 들어, 진행성 흑색종), 비인두암, 또는 유방암을 치료

하는데 사용될 수 있다.

[0217] 특정 실시양태에서, 조합은 상세한 설명에 제공된 "항원-제시 조합, 이펙터 세포 조합 및 항종양 면역억제 조합의 예시적인 조합"의 표제 하의 섹션에 제공된 바와 같은 치료제의 조합을 포함한다.

[0218] 본원에 개시된 조합은 단일 조성물로 함께 투여되거나 또는 2개 이상의 상이한 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 조성물 또는 투여 형태로 별개로 투여될 수 있다. 치료제의 투여는 임의의 순서일 수 있다. 제1 작용제 및 추가의 작용제 (예를 들어, 제2, 제3 작용제)는 동일한 투여 경로를 통해 또는 상이한 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1 치료제는 추가의 작용제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 작용제는 국부로 투여되고, 예를 들어 카테고리 (i)-(iii) 중 어느 것의 치료제는 종양 표적화제, 예를 들어 종양-표적화 항체 (예를 들어, 항체-약물 접합체 형성), 또는 임의의 다른 전달제 (예를 들어, 제제, 예컨대 표적화된 제제)에 커플링되어 제1 작용제의 투여가 목적하는 부위, 예를 들어 종양 부위 (예를 들어, 수지상 세포-풍부화된 부위)에 국재화되도록 할 수 있다. 한 실시양태에서, 치료제는 항원 (예를 들어, 백신, 예를 들어 계내 암 백신)이고, 이는 종양 환경에 대해 표적화되어, 수지상 세포의 활성화를 발생시킨다. 치료제는 또한 국부로 투여될 수 있고, 예를 들어 종양 부위에 주사될 수 있다 (예를 들어, 종양 내 또는 종양주위 투여). 치료제의 국재화된 전달 또는 투여는 다르게는 치료제의 전신 투여와 연관될 하나 이상의 부작용 또는 독성을 감소시킬 수 있다. 한 예시적인 실시양태에서, 치료제 (예를 들어, STING 또는 TLR)는 종양-결합 항체 (예를 들어, HER2에 결합하는 항체)에 접합되어, 치료제를 HER-2-발현 세포로 전달할 수 있다.

[0219] 검출/치료진단

[0220] 또 다른 측면에서, 본 발명은 예를 들어 시험관내 또는 생체내에서 샘플 (예를 들어, 생물학적 샘플, 예를 들어 혈청, 정액 또는 소변, 또는 조직 생검, 예를 들어 과다증식성 또는 암성 병변으로부터의 것)에서 PD-L1의 존재를 검출하는 방법을 특색으로 한다. 대상 방법은 평가하는데 (예를 들어, 대상체에서 본원에 기재된 장애, 예를 들어 과다증식성 또는 암성 장애의 치료 또는 그의 진행을 모니터링하고/거나, 진단하고/거나 병기결정하는데) 사용될 수 있다. 방법은 하기를 포함한다: (i) 샘플을 (및 임의적으로, 참조물, 예를 들어 대조군 샘플) 본원에 기재된 바와 같은 항체 분자와 상호작용이 일어나도록 하는 조건 하에 접촉시키거나, 또는 대상체에게 투여하는 것, 및 (ii) 항체 분자와 샘플 (및 임의적으로, 참조물, 예를 들어 대조군 샘플) 사이의 복합체의 형성을 검출하는 것. 복합체의 형성은 PD-L1의 존재를 나타내고, 본원에 기재된 치료에 대한 적합성 또는 필요를 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, PD-L1는 치료 전에, 예를 들어 초기 치료 전에, 또는 치료 간격 후의 치료 전에 검출된다. 검출은 면역조직화학, 면역세포화학, FACS, 항체 분자 복합체화 자기 비드, ELISA 검정, PCR-기술 (예를 들어, RT-PCR), 또는 생체내 영상화 기술을 수반할 수 있다. 전형적으로, 생체내 및 시험관내 검출 방법에 사용되는 항체 분자는 검출가능한 물질로 직접 또는 간접적으로 표지되어 결합된 또는 결합되지 않은 결합체의 검출을 용이하게 한다. 적합한 검출가능한 물질은 다양한 생물학적 활성 효소, 보결분자단, 형광 물질, 발광 물질, 상자성 (예를 들어, 핵 자기 공명 활성) 물질 및 방사성 물질을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체 분자는 생체내에서, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 생체내 영상화 기술 (예를 들어, PET 영상화)을 사용하여 검출된다.

[0221] 추가의 실시양태는 대상체, 예를 들어 샘플 (예를 들어, 암 세포 및 임의적으로 면역 세포, 예컨대 TIL을 포함하는 대상체의 샘플)에서 PD-L1, CD8, 또는 IFN- γ 중 1, 2개 또는 모두의 존재를 확인하여, PD-L1, CD8, 및 IFN- γ 중 1, 2개 또는 모두의 값을 제공하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 PD-L1, CD8, 및/또는 IFN- γ 값을 참조 값, 예를 들어 대조군 값과 비교하는 것을 추가로 포함할 수 있다. PD-L1, CD8, 및/또는 IFN- γ 값이 참조 값, 예를 들어 대조군 값보다 큰 경우에, 대상체에게 치료 유효량의 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-L1 항체)를 임의적으로 하나 이상의 다른 작용제와 조합하여 투여하여 암을 치료한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 전에, 예를 들어 초기 치료 전에, 또는 치료 간격 후의 치료 전에 확인된다. 암은 예를 들어 본원에 기재된 암, 예컨대 폐암 (편평), 폐암 (선암종), 두경부암, 자궁경부암 (편평), 위암, 갑상선암, 흑색종, 비인두암, 또는 유방암, 예를 들어 TN 유방암, 예를 들어 IM-TN 유방암 일 수 있다. 일부 실시양태에서, 암은 ER+ 유방암 또는 췌장암이다.

[0222] 대상체, 예를 들어 샘플 (예를 들어, 암 세포를 포함하는 대상체의 샘플)을 PD-L1의 존재에 대해 시험하여, PD-L1 값을 확인하는 것, PD-L1 값을 대조군 값에 비교하는 것, 및 PD-L1 값이 대조군 값보다 큰 경우에, 대상체에게 치료 유효량의 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 본원에 기재된 항-PD-L1 항체)를, 임의적으로 하나 이상의 다른 작용제와 조합하여 투여하여, 암을 치료하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다. 암은 예를

들어 본원에 기재된 바와 같은 암, 예컨대 비소세포 폐암 (NSCLC) 선암종 (ACA), NSCLC 편평 세포 암종 (SCC), 또는 간세포성 암종 (HCC)일 수 있다.

[0223] 이론에 얽매이지 않으면서, 암에 대한 기존의 면역 반응, 예를 들어 면역조절제 요법 (예를 들어, 체크포인트 분자 억제제 요법) 이전의 면역 반응을 보여주는 대상체는 동일한 면역 반응을 갖지 않는 대상체에 비해 요법에 대해 연장된 및/또는 보다 강건한 반응을 가질 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 일부 실시양태에서, 면역조절제 요법 전의 면역 세포 (예를 들어, T 세포) 활성화의 대상체의 상태의 평가는 면역조절제 요법에 대한 대상체의 반응성을 평가 및/또는 모니터링하기 위한 수단의 역할을 할 수 있다. 실시양태에서, 이러한 평가는 대상체 (예를 들어, 환자 또는 환자 집단)를 면역조절제 요법에 반응할 가능성이 더 크거나 또는 더 작은 것으로 확인, 선택 및/또는 계층화하는데 사용될 수 있다.

[0224] 따라서, 본원에 기재된 방법과 대안적으로 또는 조합으로, 면역 세포 (예를 들어, T 세포) 활성화의 대상체의 상태를 평가하는 (예를 들어, 면역조절제 요법에 대한 대상체의 반응 가능성을 평가하는) 방법이 개시된다. 방법은 대상체에서 T 세포 활성화의 수준 및/또는 분포를 결정하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, T 세포 활성화의 수준 및/또는 분포는 하기 중 하나 이상의 수준 및/또는 분포의 척도를 포함한다: CD8, PD-L1, 또는 다른 체크포인트 억제인자 (예를 들어, PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), 또는 CTLA-4 중 하나 이상), 또는 그의 임의의 조합. 예를 들어, CD8-발현 세포의 수준 및/또는 분포는 활성화된 T 세포의 마커로서 평가될 수 있다. 다른 실시양태에서, PD-L1을 발현하는 세포, 또는 다른 체크포인트 억제인자의 수준 및/또는 분포가 평가될 수 있다. 대상체는 면역조절제 요법의 투여 전에, 그 동안 또는 그 후에 평가될 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 면역조절제 요법 (예를 들어, 체크포인트 분자 억제제 요법) 전에, 예를 들어 초기 치료 전에, 또는 치료 간격 후의 치료 전에 평가된다. 한 실시양태에서, 대상체에서 (예를 들어, 참조물, 예를 들어 대조군에 비해) CD8, PD-L1, 또는 다른 체크포인트 억제인자 중 하나 이상의 상승된 수준은 요법에 대한 대상체의 증가된 반응성 (또한 본원에서 "양성 면역 활성화 상태"로 지칭됨)을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에서 (예를 들어, 참조물, 예를 들어 대조군에 비해) CD8, PD-L1, 또는 다른 체크포인트 억제인자 중 하나 이상의 감소된 수준은 요법에 대한 대상체의 감소된 반응성 (또한 본원에서 "음성 면역 활성화 상태"로 지칭됨)을 나타낸다. 방법은, 임의적으로, 대상체가 양성 면역 활성화 상태를 갖는 것으로 결정된 경우에 본원에 기재된 바와 같은 면역조절제 요법 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 체크포인트 분자 억제제 요법)의 투여를 포함한다.

[0225] 한 실시양태에서, 면역조절제 요법은 공동자극 분자의 활성화제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 활성화제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 GITR 분자의 효능제)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 면역조절제 요법은 면역 체크포인트 분자의 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 체크포인트 억제인자의 하나 이상의 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 PD-L1, PD-1, TIM-3, 또는 CTLA-4 중 하나 이상의 억제제)를 포함한다. 한 실시양태에서, 면역조절제 요법은 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 면역조절제 요법은 공동자극 분자의 활성화제 및 체크포인트 억제인자의 억제제의 조합을 포함한다.

[0226] 일부 실시양태에서, CD8, PD-L1, 또는 다른 체크포인트 억제인자의 수준 및/또는 분포는 생체내에서, 예를 들어 비-침습적으로 (예를 들어, 적합한 영상화 기술, 예를 들어 양전자 방출 단층촬영 (PET) 스캔을 사용하여 검출 가능하게 표지된 T 세포 마커에 대한 항체를 검출함으로써) 결정된다. 예를 들어, 표적 항체-PET 또는 면역-PET (예를 들어, 항-CD8 PET 또는 항-PD-L1 PET)는 생체내에서 표적 CD8- 또는 PD-L1-발현 세포의 수준 및/또는 분포 (예를 들어, 종양 국재화)를 검출하는데 사용될 수 있다. 항체 영상화 (예를 들어, 항체-PET 영상화)를 위한 기술은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Lamberts, L. E. et al. (2015) J. Clin. Oncol. 33 (DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8278); Tavare, R. et al. (2014) PNAS 111(3):1108-1113; 및 Boerman and Oyen (2011) The Journal of Nuclear Medicine 52 (8):1171-72] (본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같다. 다른 실시양태에서, CD8, PD-L1, 또는 다른 체크포인트 억제인자의 수준은 (예를 들어, 면역조직화학 기술을 사용하여) 대상체로부터 획득한 샘플 (예를 들어, 종양 생검)에서 결정된다.

[0227] 예시적인 실시양태로서, CD8-발현 세포의 증가된 수 또는 그의 종양 주변부에서 종양 내부로의 위치 변화는 면역조절제 요법에 대한 대상체의 개선된 결과, 예를 들어 증가된 반응성을 나타낼 수 있다. 특정 실시양태에서, 양성 면역 활성화 상태 (예를 들어, 활성화된 T 세포의 증가)는 암에 대한 이전 치료에 대한 반응에서, 예를 들어 방사선요법, 화학요법, 종양용해 바이러스, 이중특이적 T 세포 연관체, 생물학적 또는 표적화된 요법 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항암 요법) 중 하나 이상에 대한 반응에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 이전 치료에 대한 반응에서 양성 면역 활성화 상태를 보여주는 대상체는 면역조절제 요법을 위한 보다 우수한 후보가

된다. 한 실시양태에서, B-Raf 돌연변이 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 B-Raf 돌연변이)를 갖는 대상체는 B-Raf 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 B-Raf 억제제)를 사용하여 치료된다. 대상체는 B-Raf 억제제를 사용한 치료 후에 CD8-발현 T 세포가 증가할 수 있고, 이에 따라 면역조정제 요법을 위한 보다 우수한 후보가 될 수 있다.

[0228] 또 다른 예시적인 실시양태에서, PD-L1 또는 다른 체크포인트 억제인자의 (예를 들어, 참조물에 비한) 억제제는 암 요법에 대한 대상체의 반응성을 결정 또는 분석하는데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, PET 영상화제는 대상체가 PD-L1 또는 다른 체크포인트 분자의 기존의 발현을 갖는다는 것을 보여줄 수 있다. 종양 상에서의 이들 분자의 발현은 동반 진단 목적을 위한 환자의 계층화를 도울 수 있다. 대상체가 면역조정제 요법에 대한 기존의 검출가능한 면역 반응 및 검출가능한 체크포인트 분자 발현을 갖지 않는 경우, 이러한 대상체는 요법에 대해 부족한 후보일 수 있다. PET 영상화는 또한 발현의 불균질성을 보여줄 수 있고, 반응에 대해 가장 우수한 실제 종양/그에 적합한 병변인 종양 (PET에 대해 양성)을 보여준다. 이는 적은 수의 표적 병변의 샘플링이 관독오류일 수 있기 때문에; 예를 들어 생검 기술의 심플링 오류 및 적은 수의 샘플에 의해 대상체가 반응하는지 아닌지 결정하기 위해 유익할 것이다. PET 영상화를 사용하여, 대부분의 종양을 검출할 수 있고, 이에 의해 종양 부담 효능의 보다 정확한 결정 및 요법이 작업하는 방법의 보다 우수한 이해를 얻을 수 있다.

[0229] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체 분자 및 사용 지침서를 포함하는 진단 또는 치료 키트를 특색으로 한다.

[0230] 본원에 언급된 모든 공개, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 그 전체내용이 참조로 포함된다.

[0231] 본 발명의 다른 특색, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 도면으로부터, 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0232] 도 1은 무린 항-PD-L1 mAb BAP058의 경쇄 (서열식별번호: 8) 및 중쇄 (서열식별번호: 6) 가변 영역의 아미노산 서열을 도시한다. 카바트 넘버링에 기초한 경쇄 및 중쇄 CDR 서열은 밑줄표시되어 있다. 코티아 넘버링에 기초한 경쇄 및 중쇄 CDR 서열은 굵은 이탤릭체로 표시한다.

도 2는 배선 서열과 정렬된 무린 항-PD-L1 mAb BAP058의 경쇄 (출현 순서로 각각 서열식별번호: 8 및 249) 및 중쇄 (출현 순서로 각각 서열식별번호: 6 및 248) 가변 영역의 아미노산 서열을 도시한다. 상부 및 하부 서열은 각각 배선 (GL) 및 BAP058 (Mu mAb) 서열이다. 카바트 넘버링에 기초한 경쇄 및 중쇄 CDR 서열은 밑줄표시되어 있다. 코티아 넘버링에 기초한 경쇄 및 중쇄 CDR 서열은 굵은 이탤릭체로 표시한다. "-"는 동일한 아미노산 잔기를 의미한다.

도 3은 17개의 인간화 BAP058 클론 (BAP058-hum01 내지 BAP058-hum17)에 대한 FACS 결합 분석의 결과를 보여주는 막대 그래프이다. 각 시험된 mAb에 대한 항체 농도는 최좌측 막대에서 최우측 막대로 200, 100, 50, 25 및 12.5 ng/ml이다.

도 4는 인간화 BAP058 클론 (a, b, c, d, e, f, 및 g는 프레임워크 영역 서열의 다양한 유형을 대표함)의 구조적 분석을 도시한다. 샘플의 mAb의 농도가 또한 제시된다.

도 5는 일정한 농도의 알렉사(Alexa) 488-표지된 무린 mAb BAP058, 시험 항체의 연속 희석물, 및 PD-L1-발현 300.19 세포를 사용하는 경쟁 결합 검정에서 측정된 인간화 BAP058 mAb에 대한 결합 친화도 및 특이성을 도시한다.

도 6은 FACS 데이터, 경쟁 결합 및 구조적 분석에 기초한 인간화 BAP058 클론의 등급화를 도시한다. 샘플의 mAb의 농도가 또한 제시된다.

도 7은 선택된 인간화 BAP058 클론에 의한 PD-1에 대한 리간드 결합의 차단을 도시한다. PD-L1 발현 세포에 대한 PD-1-Ig 차단이 나타난 BAP058-hum01, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum11, 및 BAP058-hum13을 평가하였다. 무린 mAb BAP058 및 키메라 mAb가 또한 분석에 포함되었다.

도 8a-8b는 17개의 인간화 BAP058 클론 및 BAP058-chi에 대한 중쇄 가변 도메인 서열의 정렬을 도시한다. 도 8a에, 모든 서열이 제시된다. 도 8a는 출현 순서로 각각 서열식별번호: 250, 251, 251, 251, 252, 252, 252, 253, 253, 254, 254, 255, 255, 256, 256, 257, 258, 259를 개시한다. 도 8b에 오직 마우스 서열과 상이한 아미노산 서열이 제시된다. 도 8b는 출현 순서로 각각 서열식별번호: 250, 251, 251, 251, 252, 252, 252, 253, 253, 254, 254, 255, 255, 256, 256, 257, 258, 259를 개시한다.

도 9a-9b는 17개의 인간화 BAP058 클론 및 BAP058-chi에 대한 경쇄 가변 도메인 서열의 정렬을 도시한다. 도 9a에, 모든 서열이 제시된다. 도 9a는 출현 순서로 각각 서열식별번호: 17, 86, 86, 86, 86, 42, 42, 42, 66, 66, 66, 22, 22, 26, 34, 58, 82, 74를 개시한다. 도 9b에 오직 마우스 서열과 상이한 아미노산 서열이 제시된다. 도 9b는 출현 순서로 각각 서열식별번호: 17, 86, 86, 86, 86, 42, 42, 42, 66, 66, 66, 22, 22, 26, 34, 58, 82, 74를 개시한다.

도 10은 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-양성인 상대적으로 높은 비율의 환자를 갖는 예시적인 암을 보여준다.

도 11은 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중 양성인 상대적으로 낮은 비율의 환자를 갖는 예시적인 ER+ 유방암 및 췌장암을 보여준다.

도 12는 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중 양성인 예시적인 유방암 환자의 비율을 보여준다.

도 13은 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중 양성인 예시적인 결장암 환자의 비율을 보여준다.

도 14는 화합물 A17 치료를 사용하거나 사용하지 않은 경우의 시험관내 EBC-1 세포에서의 PD-L1 표면 발현의 유동 세포측정법의 그래프 표현을 보여준다. EBC-1 세포는 cMET 증폭을 갖는 비소세포 폐암 세포이다.

도 15는 화합물 A17 치료를 사용하거나 사용하지 않은 경우의 종양 이종이식편 모델에서 Hs.746.T 세포에서의 PD-L1 mRNA 발현의 그래프 표현을 보여준다. Hs.746.T 세포는 c-MET 증폭 및 c-MET 돌연변이를 갖는 위암 세포이다.

도 16은 화합물 A23을 사용하거나 사용하지 않은 경우의 시험관내 H3122 세포에서의 PD-L1 mRNA 발현의 그래프 표현을 보여준다. H3122 세포는 ALK 전위를 갖는 비소세포 폐암 (NSCLC) 세포이다.

도 17은 화합물 A29 치료를 사용하거나 사용하지 않은 경우의 종양 이종이식편 모델에서 LOXIMV1 세포 (BRAF 돌연변이체 흑색종 세포)에서의 PD-L1 mRNA 발현의 그래프 표현을 보여준다.

도 18은 화합물 A34 치료를 사용하거나 사용하지 않은 경우의 종양 이종이식편 모델에서 HEYA8 세포 (KRAS 돌연변이체 난소암 세포)에서의 PD-L1 mRNA 발현의 그래프 표현을 보여준다.

도 19는 화합물 A18 치료를 사용하거나 사용하지 않은 경우의 종양 이종이식편 모델에서 UKE-1 세포 (JAK2 V617F 돌연변이체 골수증식성 신생물 세포)에서의 PD-L1 mRNA 발현의 그래프 표현을 보여준다.

도 20은 본원에 개시된 조합 요법에 의해 표적화되는 항원 프로세싱 및 제시, 이펙터 세포 반응 및 면역억제 경로를 개략화한 개략적 다이어그램이다.

도 21은 수지상 세포 및 CD4+ T 세포의 배양물로부터의 IFN- γ 방출의 자극에 대한 예시적인 항-PD-L1 항체의 효과를 도시한다.

도 22는 T 세포에 의한 SEB-유도된 IL-2 분비에 대한 예시적인 항-PD-L1 항체의 효과를 도시한다.

표의 간단한 설명

표 1은 뮤린, 키메라 및 인간화 항-PD-L1 항체 분자에 대한 아미노산 및 뉴클레오티드 서열의 개요이다. 항체 분자는 뮤린 mAb BAP058, 키메라 mAb BAP058-chi, 및 인간화 mAbs BAP058-hum01 내지 BAP058-hum17 및 BAP058-클론-K 내지 BAP058-클론-O를 포함한다. 중쇄 및 경쇄 CDR의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열, 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열, 및 중쇄 및 경쇄의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열이 이 표에 제시된다.

표 2는 인간화 mAbs BAP058-hum01 내지 BAP058-hum17 및 BAP058-클론-K 내지 BAP058-클론-O에 대한 중쇄 및 경쇄 프레임워크 영역의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열을 도시한다.

표 3은 인간 IgG 중쇄 및 인간 카파 경쇄의 불변 영역 아미노산 서열을 도시한다.

표 4는 CHO 세포에서 발현되는 선택된 인간화 BAP058 mAb에 대한 수득량, 역가, 단량체 함량 및 내독소 수준의 개요이다.

표 5는 CHO 세포에서 발현되는 선택된 인간화 BAP058 mAb에 대한 노벡스(Novex) IEF 분석에 의해 검출된 바와 같은 전하 이소형을 보여준다.

표 6은 본원에 기재된 항-PD-1 항체 분자 및 다른 면역조절제 (예를 들어, 공동자극 분자의 활성화제 및/또는

면역 체크포인트 분자의 억제제 중 하나 이상)와 조합되어 투여될 수 있는 선택된 치료제의 개요이다. 표 6은 좌측에서 우측으로 하기를 제공한다: 제2 치료제의 화합물 명칭, 화합물 구조, 및 화합물을 개시하고 있는 특허 공개(들).

표 7은 항원-제시 조합 (카테고리 A), 이펙터 세포 조합 (카테고리 B) 및 항종양 면역억제 조합 (카테고리 C)으로부터의 치료제의 예시적인 목록을 제공한다.

표 8은 비아코어에 의해 평가된 바와 같은 예시적인 항-PD-L1 항체의 교차 중 결합을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0233] 면역계는 종양 세포를 인식하고 제거하는 능력을 갖지만; 종양은 면역을 회피하기 위해 다중 전략을 사용할 수 있다. 면역 체크포인트의 차단은 치료 항종양 면역을 활성화시키거나 재활성화시키는 접근법 중 하나이다. 프로그램화된 사멸 리간드 1 (PD-L1)은 면역억제성 수용체 프로그램화된 사멸 1 (PD-1)을 위한 리간드로 기재된 바 있다. PD-1에 대한 PD-L1의 결합은 T 세포 수용체-매개 림프구 증식 및 시토카인 분비의 억제로 이어진다 (Freeman et al. (2000) J Exp Med 192:1027-34). 따라서, PD-L1의 차단은 항종양 면역의 증진으로 이어질 수 있다.
- [0234] 여러 세포 유형이 PD-L1을 발현한다. 예를 들어, PD-L1은 활성화된 T 세포, 수지상 세포 (DC), 자연 킬러 (NK) 세포, 대식세포, B 세포, 단핵구, 및 혈관 내피 세포 상에서 발현된다. PD-L1은 인간 폐암, 난소암 및 결장 암 종 및 다양한 골수종을 포함한 많은 암에서 발현된다 (Iwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7; Ohigashi et al. (2005) Clin Cancer Res 11:2947-53; Okazaki et al. (2007) Intern. Immun. 19:813-24; Thompson et al. (2006) Cancer Res. 66:3381-5). PD-L1 발현은 신장암, 난소암, 방광암, 유방암, 위암 및 췌장암을 포함한 다양한 유형의 암에서의 불리한 징후와 강하게 상관된다.
- [0235] 많은 종양 침윤 T 림프구는 정상 조직에서의 T 림프구 및 말초 혈액 T 림프구에 비해 PD-1을 우세하게 발현한다. 이는 종양-반응성 T 세포 상에서의 PD-1의 상향-조절이 손상된 항종양 면역 반응에 기여할 수 있음을 나타낸다 (Ahmadzadeh et al. (2009) Blood 114:1537-44). 따라서, PD-1 발현 T 세포와 상호작용하는 PD-L1 발현 종양 세포에 의해 매개되는 PD-L1 신호전달은 T 세포 활성화의 감쇄 및 면역 감시의 회피로 이어질 수 있다 (Sharpe et al. (2002) Nat Rev Immunol. 2:116-26; Keir et al. (2008) Annu Rev Immunol. 26:677-704). PD-1 차단은 이펙터 T 세포의 증진된 동원에 의한 불량하게 면역원성인 종양 세포의 혈액 확산을 억제할 수 있다 (Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144).
- [0236] 항-PD-L1은 T-세포 면역을, 예를 들어 PD-1 및 B7-1과의 그의 억제 상호작용을 둘 다 차단하는 것을 통해 증진시킬 수 있다. 항-PD-1은 또한 PD-L2/PD-1을 통한 면역 조절을 가능하게 할 수 있다. PD-1 및 B7-1은 둘 다 T 세포, B 세포, DC, 및 대식세포 상에서 발현되고, 이는 이들 세포 유형 상에서의 B7-1과 PD-L1 사이의 양방향성 상호작용에 대한 잠재력을 제공한다. 비-조혈 세포 상의 PD-L1은 T 세포 상의 B7-1 뿐만 아니라 PD-1과 상호작용할 수 있다.
- [0237] 따라서, 본 발명은, 적어도 부분적으로, 프로그램화된 사멸 리간드 1 (PD-L1)에 높은 친화도 및 특이성으로 결합하는 항체 분자 (예를 들어, 인간화 항체 분자)를 제공한다. 한 실시양태에서, 놀랍게도 낮은 면역원성을 보여주는 PD-L1에 대한 인간화 항체가 개시되어 있다. 예를 들어, 인간화 항-PD-L1 항체는 T 세포 에피토프 검정에 따라 650, 600, 550 미만, 또는 500 미만의 위험 점수를 가질 수 있다. 다른 실시양태에서, 예를 들어 도 5 및 7에 제시된 바와 같은, 프레임워크 영역의 선택된 조합은 특유한 생산 효율 및 결합 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0238] 본 발명의 추가의 측면은 항체 분자를 코딩하는 핵산 분자, 발현 벡터, 숙주 세포 및 항체 분자의 제조 방법을 포함한다. 면역접합체, 다중- 또는 이중특이적 분자 및 항체 분자를 포함하는 제약 조성물이 또한 제공된다. 본원에 개시된 항-PD-L1 항체 분자는 암성 또는 악성 장애 (예를 들어, 고형 및 연부-조직 종양; 흑색종, 예를 들어 진행성 흑색종; 간세포성 암종; 췌장암; 신세포 암종 (RCC), 예를 들어 전이성 RCC 또는 투명 세포 RCC; 신경교종 또는 교모세포종; 다발성 골수종; 결장직장암; 및 폐암, 예를 들어 비소세포 암종) 뿐만 아니라 감염성 질환 (예를 들어, 감염성 장애, 예컨대 간염, 예를 들어 C형 간염 (예를 들어, 만성 바이러스성 간염); 패혈증)을 치료, 예방 및/또는 진단하는데 사용될 수 있다. 따라서, PD-L1을 검출하는 방법 뿐만 아니라, 항-PD-L1 항체 분자를 사용하여 암 및 감염성 질환을 포함한 다양한 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0239] 추가로 하기 카테고리 (i)-(iii) 중 1, 2개 또는 모두로부터 선택된 2, 3개 또는 그 초과 치료제의 조합을 포

합하는 방법 및 조성물이 본원에 개시된다: (i) 항원 제시 (예를 들어, 종양 항원 제시)를 증진시키는 작용제 (예를 들어, 수지상 세포 활성화 또는 성숙, 항원 흡수, 또는 항원 프로세싱 중 하나 이상의 증진에 의함); (ii) 이펙터 세포 반응 (예를 들어, 면역 이펙터 세포 반응, 예를 들어 B 세포 및/또는 T 세포 활성화 및/또는 가동화, 예를 들어 림프절에서의 것)을 증진시키는 작용제; 또는 (iii) 종양 면역억제를 감소시키는 작용제 (예를 들어, T 세포 침윤 및 종양 세포 사멸의 증가). 일부 실시양태에서, 조합은 PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자)를 포함한다. 이론에 얽매이고자 하지 않고, 항종양 면역을 증진시키는 치료 접근법은 면역 반응이 면역 반응의 상이한 단계에서 다중 표적을 통해 최적화된 경우에 보다 효과적으로 작용하는 것으로 여겨진다. 각각의 이들 단계는 도 20에 개략도 형태로 도시되어 있다. 예를 들어, 세포성 및 체액성 면역을 증진시키는 접근법과 조합된 수지상 세포의 활성화를 발생시키는 접근법은 보다 효과적인 및/또는 연장된 치료 반응을 발생시킬 수 있다.

[0240] 용어 "프로그램화된 사멸 리간드 1" 또는 "PD-L1"은 이소형, 포유동물, 예를 들어 인간 PD-L1, 인간 PD-1의 종상동체, 및 PD-L1과의 적어도 하나의 공통 에피토프를 포함하는 유사체를 포함한다. PD-L1, 예를 들어 인간 PD-1의 아미노산 서열은 관련 기술분야, 예를 들어 문헌 [Dong et al. (1999) Nat Med. 5(12):1365-9; Freeman et al. (2000) J Exp Med. 192(7):1027-34]에 공지되어 있다.

[0241] 추가의 용어는 하기 및 본원 전반에 걸쳐 정의된다.

[0242] 본원에 사용된 "단수 형태"는 하나 또는 하나 초과 (예를 들어 적어도 하나)의 항목의 문법적 대상을 지칭한다.

[0243] 용어 "또는"은 본원에서, 문맥상 명백히 다르게 기재되어 있지 않은 한, 용어 "및/또는"을 의미하도록 사용되며, 이와 상호교환가능하게 사용된다.

[0244] "약" 및 "대략"은 측정의 정확성 또는 성질을 고려했을 때 측정된 양에 대한 허용가능한 정도의 오차를 일반적으로 의미할 것이다. 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값들의 범위의 20 퍼센트(%) 이내, 전형적으로는 10% 이내, 보다 전형적으로는 5% 이내이다.

[0245] "조합" 또는 "와 조합되어"는 요법 또는 치료제가 동일한 시점에 투여되고/거나 함께 전달하기 위해 체제화되어야 함을 의도하지는 않으나, 이러한 전달 방법이 본원에 기재된 범주 내에 포함된다. 조합에서의 치료제는 하나 이상의 다른 추가의 요법 또는 치료제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 치료제 또는 치료 프로토콜은 임의의 순서로 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 작용제는 해당 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 것이다. 추가로, 이 조합에 이용되는 추가의 치료제가 단일 조성물로 함께 투여될 수 있거나 또는 상이한 조성물로 개별적으로 투여될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 일반적으로, 조합하여 이용되는 추가의 치료제는 이들이 개별적으로 이용되는 경우의 수준을 초과하지 않는 수준으로 이용되는 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합물에서 사용되는 수준은 개별적으로 사용되는 수준보다 낮을 것이다.

[0246] 실시양태에서, 추가의 치료제는 치료 용량 또는 치료 용량보다 낮은 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 예를 들어 성장 억제를 달성하기 위해 요구되는 제2 치료제 억제제의 농도는 제2 치료제가 제1 치료제, 예를 들어 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 투여되는 경우에 제2 치료제가 개별적으로 투여되는 경우보다 낮다. 특정 실시양태에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기 위해 요구되는 제1 치료제의 농도는 제1 치료제가 제2 치료제와 조합되어 투여되는 경우에 제1 치료제가 개별적으로 투여되는 경우보다 낮다. 특정 실시양태에서, 조합 요법에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기 위해 요구되는 제2 치료제의 농도는 단독요법으로서의 제2 치료제의 치료 용량보다 낮고, 예를 들어 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 또는 80-90% 더 낮다. 특정 실시양태에서, 조합 요법에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기 위해 요구되는 제1 치료제의 농도는 단독요법으로서의 제1 치료제의 치료 용량보다 낮고, 예를 들어 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 또는 80-90% 더 낮다.

[0247] 용어 "억제", "억제제", 또는 "길항제"는 주어진 분자, 예를 들어 면역 체크포인트 억제인자의 특정 파라미터, 예를 들어 활성의 감소를 포함한다. 예를 들어, 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40% 또는 그 초과 활성, 예를 들어 PD-1 또는 PD-L1 활성의 억제가 이 용어에 의해 포함된다. 따라서, 억제는 100%일 필요가 없다.

[0248] 용어 "활성화", "활성화제", 또는 "효능제"는 주어진 분자, 예를 들어 공동자극 분자의 특정 파라미터, 예를 들어 활성의 증가를 포함한다. 예를 들어, 적어도 5%, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 그 초과 활성, 예를 들어 공동자극 활성의 증가가 이 용어에 의해 포함된다.

[0249] 용어 "항암 효과"는, 예를 들어 종양 부피의 감소, 암 세포의 수의 감소, 전이의 수의 감소, 기대 수명의 증가, 암 세포 증식의 감소, 암 세포 생존의 감소, 또는 암성 상태와 연관된 다양한 생리학적 증상의 호전을 포함한다.

이에 제한되지는 않는, 다양한 수단에 의해 나타내질 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항암 효과"는 또한 먼저 암 발생의 예방에서 케티드, 폴리뉴클레오티드, 세포 및 항체의 능력에 의해 나타내질 수 있다.

[0250] 용어 "항종양 효과"는, 예를 들어 종양 부피의 감소, 종양 세포의 수의 감소, 종양 세포 증식의 감소, 또는 종양 세포 생존의 감소를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 다양한 수단에 의해 나타내질 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다.

[0251] 용어 "암"은 이상 세포의 신속하고 제어되지 않는 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국부로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예가 본원에 기재되어 있고, 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 결장직장암, 신암, 간암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 폐암 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "종양" 및 "암"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 예를 들어 둘 다의 용어는 고형 및 액상, 예를 들어 미만성 또는 순환성 종양을 포괄한다. 본원에 사용된 용어 "암" 또는 "종양"은 전암성, 뿐만 아니라 악성 암 및 종양을 포함한다.

[0252] 용어 "항원 제시 세포" 또는 "APC"는 면역계 세포, 예컨대 그의 표면 상에서 주요 조직적합성 복합체 (MHC)와 복합체화된 외래 항원을 디스플레이하는 보조 세포 (예를 들면, B-세포, 수지상 세포 등)를 지칭한다. T-세포는 그의 T-세포 수용체 (TCR)를 사용하여 이들 복합체를 인식할 수 있다. APC는 항원을 프로세싱하고, 이를 T-세포에 제시한다.

[0253] 용어 "공동자극 분자"는 공동자극 리간드와 특이적으로 결합하여 T 세포에 의한 공동자극 반응, 예컨대 비제한적으로 증식을 매개하는 T 세포 상의 동족 결합 파트너를 지칭한다. 공동자극 분자는 효율적인 면역 반응에 요구되는 항원 수용체 또는 그의 리간드 이외의 세포 표면 분자이다. 공동자극 분자는 MHC 부류 I 분자, TNF 수용체 단백질, 이뮤노글로불린-유사 단백질, 시토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자 (SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, To11 리간드 수용체, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), 4-1BB (CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS (CD278), GITR, BAFTR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0254] 본원에 사용된 용어 "면역 이펙터 세포" 또는 "이펙터 세포"는 면역 반응, 예를 들어 면역 이펙터 반응의 촉진에 수반되는 세포를 지칭한다. 면역 이펙터 세포의 예는 T 세포, 예를 들어 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연 킬러 (NK) 세포, 자연 킬러 T (NKT) 세포, 비만 세포, 및 골수-유래된 식세포를 포함한다.

[0255] 본원에 사용된 용어 "면역 이펙터" 또는 "이펙터" "기능" 또는 "반응"은 표적 세포의 면역 공격을 증진 또는 촉진하는, 예를 들어 면역 이펙터 세포의, 기능 또는 반응을 지칭한다. 예를 들어, 면역 이펙터 기능 또는 반응은 표적 세포의 사멸 또는 성장 또는 증식의 억제를 촉진하는 T 또는 NK 세포의 특성을 지칭한다. T 세포의 경우에, 1차 자극 및 공동-자극은 면역 이펙터 기능 또는 반응의 예이다.

[0256] 용어 "이펙터 기능"은 세포의 전문화된 기능을 지칭한다. T 세포의 이펙터 기능은, 예를 들어 시토카인의 분비를 비롯하여 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성일 수 있다.

[0257] 용어 "면역 활성화 상태"는 대상체가 요법, 예를 들어 면역조절제 요법에 대한 반응을 가질 가능성을 지칭한다. 실시양태에서, 면역 활성화 상태는 양성 상태 또는 음성 상태일 수 있다. 실시양태에서, 양성 면역 활성화 상태는 대상체가 요법, 예를 들어 면역조절제 요법에 반응할 50%보다 큰 확률 (예를 들어, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 그 초과보다 큰 확률)이 존재함을 의미한다. 실시양태에서, 음성 면역 활성화 상태는 대상체가 요법, 예를 들어 면역조절제 요법에 반응하지 않을 50%보다 큰 확률 (예를 들어, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 그 초과보다 큰 확률)이 존재함을 의미한다.

[0258] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 하나 이상의 요법의 투여로부터 장애, 예를 들어 증식성 장애의 진행, 중등도 및/또는 지속기간의 감소 또는 호전, 또는 장애의 하나 이상의 증상 (바람직하게는, 하나 이상의 식별가능한 증상)의 호전이 발생하는 것을 지칭한다. 구체적 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 환자에 의해 반드시 식별가능하지는 않은 증식성 장애의 적어도 하나의 측정가능한 물

리적 파라미터, 예컨대 종양의 성장의 호전을 지칭한다. 다른 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은, 예를 들어 식별가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로, 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 다로의 증식성 장애의 진행의 억제를 지칭한다. 다른 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암성 세포 카운트의 감소 또는 안정화를 지칭한다.

[0259] 본 발명의 조성물 및 방법은 명시된 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 또는 유사한 서열, 예를 들어 명시된 서열에 대해 적어도 85%, 90%, 95% 또는 그 초과 동일한 서열을 갖는 폴리펩티드 및 핵산을 포괄한다. 아미노산 서열과 관련하여, 용어 "실질적으로 동일한"은 제1 아미노산 서열과 제2 아미노산 서열이 공통된 구조적 도메인 및/또는 공통된 기능적 활성을 가질 수 있도록 i) 제2 아미노산 서열 내의 정렬된 아미노산 잔기와 동일하거나 또는 ii) 그의 보존적 치환인 충분한 개수 또는 최소 개수의 아미노산 잔기를 함유하는 제1 아미노산을 지칭하도록 본원에서 사용된다. 예를 들어, 아미노산 서열은 참조 서열, 예를 들어 본원에 제공된 서열에 대해 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 공통적인 구조적 도메인을 함유한다.

[0260] 뉴클레오티드 서열과 관련하여, 용어 "실질적으로 동일한"은 제1 뉴클레오티드 서열과 제2 뉴클레오티드 서열이 공통된 기능 활성을 지니는 폴리펩티드를 코딩하거나 또는 공통된 구조적 폴리펩티드 도메인 또는 공통된 기능적 폴리펩티드 활성을 코딩하도록 제2 핵산 서열 내의 정렬된 뉴클레오티드와 동일한 충분한 개수 또는 최소 개수의 뉴클레오티드를 함유하는 제1 핵산 서열을 지칭하도록 본원에서 사용된다. 예를 들어, 뉴클레오티드 서열은 참조 서열, 예를 들어 본원에 제공된 서열에 대해 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는다.

[0261] 용어 "기능적 변이체"는 자연 발생 서열에 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖거나, 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되고, 자연 발생 서열의 하나 이상의 활성을 가질 수 있는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0262] 서열 사이의 상동성 또는 서열 동일성 (이들 용어는 본원에서 상호교환가능하게 사용됨)의 계산은 하기와 같이 수행한다.

[0263] 2개의 아미노산 서열 또는 2개의 핵산 서열의 퍼센트 동일성을 결정하기 위해, 서열을 최적 비교 목적으로 정렬한다 (예를 들어, 최적 정렬을 위해 제1 및 제2 아미노산 또는 핵산 서열 중 하나 또는 둘 다에 갭을 도입할 수 있고, 비-상동 서열은 비교 목적으로 무시될 수 있다). 바람직한 실시양태에서, 비교 목적을 위해 정렬된 참조 서열의 길이는 참조 서열의 길이의 적어도 30%, 바람직하게는 적어도 40%, 보다 바람직하게는 적어도 50%, 60%, 보다 더 바람직하게는 적어도 70%, 80%, 90%, 100%이다. 이어서, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오티드 위치에서 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드를 비교한다. 제1 서열 내의 위치가 제2 서열 내의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드에 의해 점유되는 경우에 그 분자는 그 위치에서 동일하다 (본원에 사용된 바와 같이, 아미노산 또는 핵산 "동일성"은 아미노산 또는 핵산 "상동성"과 동등한 것이다).

[0264] 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각 갭의 길이를 고려한, 서열이 공유하는 동일한 위치의 수의 함수이다.

[0265] 서열의 비교 및 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 2개의 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 블로섬(Blossum) 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 갭 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4, 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 사용하는 GCG 소프트웨어 패키지 (<http://www.gcg.com>에서 이용가능함) 내의 GAP 프로그램 내로 혼합된 문헌 [Needleman and Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453)]의 알고리즘을 사용하여 결정된다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 NWSgapdna.CMP 매트릭스, 및 갭 가중치 40, 50, 60, 70 또는 80, 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 사용하는 GCG 소프트웨어 패키지 (<http://www.gcg.com>에서 이용가능함) 내의 GAP 프로그램을 사용하여 결정된다. 특히 바람직한 파라미터 세트 (및 달리 명시되지 않는 한 사용되어야 하는 것)는 갭 페널티 12, 갭 연장 페널티 4, 및 프레임쉬프트 갭 페널티 5를 사용하는 블로섬 62 점수화 매트릭스이다.

[0266] 2개의 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 PAM120 가중 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하여 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)에 포함된 문헌 [E. Meyers and W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17)]의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0267] 본원에 기재된 핵산 및 단백질 서열은, 예를 들어 다른 패밀리 구성원 또는 관련 서열을 확인하기 위해, 공공 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "질의 서열"로 추가로 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌

[Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 (버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다. BLAST 뉴클레오타이드 검색을 NBLAST 프로그램, 점수 = 100, 워드길이 = 12로 수행하여 본 발명의 핵산 분자와 상동성인 뉴클레오타이드 서열을 획득할 수 있다. BLAST 단백질 검색은 본 발명의 단백질 분자에 대해 상동인 아미노산 서열을 획득하기 위해 XBLAST 프로그램, 점수 = 50, 워드길이 = 3으로 수행될 수 있다. 비교 목적으로 갭이 있는 정렬을 획득하기 위해, 갭드(Gapped) BLAST가 문헌 [Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402]에 기재된 바와 같이 이용될 수 있다. BLAST 및 갭드 BLAST 프로그램을 이용하는 경우에, 각각의 프로그램 (예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>를 참조한다.

[0268] 본원에 사용된 용어 "저 엄격도, 중간 엄격도, 고 엄격도 또는 매우 고도의 엄격도 조건 하에서 혼성화"는 혼성화 및 세척을 위한 조건을 기재한다. 혼성화 반응을 수행하기 위한 지침은 문헌 [Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6] (이는 참조로 포함됨)에서 찾아볼 수 있다. 수성 및 비수성 방법은 상기 참고문헌에 기재되어 있고, 어느 쪽이든 사용될 수 있다. 본원에서 지칭되는 특정한 혼성화 조건은 하기와 같다: 1) 저 엄격도 혼성화 조건: 약 45℃에서 6X 염화나트륨/시트르산나트륨 (SSC), 이어서 적어도 50℃에서 0.2X SSC, 0.1% SDS로 2회 세척 (세척액의 온도는 저 엄격도 조건을 위해 55℃로 증가될 수 있음); 2) 중간 엄격도 혼성화 조건: 약 45℃에서 6X SSC, 이어서 60℃에서 0.2X SSC, 0.1% SDS로 1회 이상 세척; 3) 고 엄격도 혼성화 조건: 약 45℃에서 6X SSC, 이어서 65℃에서 0.2X SSC, 0.1% SDS로 1회 이상 세척; 및 바람직하게는 4) 매우 고도의 엄격도 혼성화 조건: 65℃에서 0.5M 인산나트륨, 7% SDS, 이어서 65℃에서 0.2X SSC, 1% SDS로 1회 이상 세척. 매우 고도의 엄격도 조건 (4)가 바람직한 조건이고, 달리 명시되지 않는 한 사용되어야 하는 것이다.

[0269] 본 발명의 분자는 그의 기능에 대해 실질적인 효과를 갖지 않는 추가의 보존적 또는 비-필수적 아미노산 치환을 가질 수 있는 것으로 이해된다.

[0270] 용어 "아미노산"은 아미노 관능기 및 산 관능기를 둘 다 포함하고 자연 발생 아미노산의 중합체에 포함될 수 있는, 천연이든지 또는 합성든지 관계없이, 모든 분자를 포괄하는 것으로 의도된다. 예시적인 아미노산은 자연 발생 아미노산; 그의 유사체, 유도체 및 동종체; 변이 측쇄를 갖는 아미노산 유사체; 및 상기 중 어느 것의 모든 입체이성질체를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "아미노산"은D- 또는 L- 광학 이성질체 및 펩티도모방체 둘 다를 포함한다.

[0271] "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기를 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체시키는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리가 관련 기술분야에서 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄를 갖는 아미노산 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)을 포함한다.

[0272] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 (단일 체인 경우) 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하도록 본원에 상호교환가능하게 사용된다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있고, 비-아미노산이 개재될 수 있다. 용어는 또한 변형된 아미노산 중합체; 예를 들어 디설피드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화 또는 임의의 다른 조작, 예컨대 표지 성분과의 접합을 포괄한다. 폴리펩티드는 천연 공급원으로부터 분리될 수 있거나, 진행 또는 원핵 숙주로부터 재조합 기술에 의해 생산될 수 있거나, 합성 절차의 생성물일 수 있다.

[0273] 용어 "핵산", "핵산 서열", "뉴클레오타이드 서열" 또는 "폴리뉴클레오타이드 서열" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 상호교환가능하게 사용된다. 이는 테옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드인 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체 형태 또는 그의 유사체를 지칭한다. 폴리뉴클레오타이드는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있고, 단일-가닥인 경우에 코딩 가닥 또는 비-코딩 (안티센스) 가닥일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 메틸화 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 유사체를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비-뉴클레오타이드 성분에 의해 개재될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 추가로 중합 후에, 예컨대 표지 성분과의 접합에 의해 변형될 수 있다. 핵산은 재조합 폴리뉴클레오타이드, 또는 자연에서 발생하지 않거나 비자연 배열에서 또 다른 폴리뉴클레오타이드에 연결되는 게놈, cDNA, 반합성 또는 합성 기원의 폴리뉴클레오타이드일 수 있다.

[0274] 본원에 사용된 용어 "단리된"은 그의 기원 또는 자연 환경 (예를 들어, 자연 발생인 경우에 자연 환경)으로부터

분리된 물질을 지칭한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 존재하는 자연 발생 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드는 단리된 것이 아니지만, 자연계에 공존하는 물질 중 일부 또는 모두로부터 인간 개입에 의해 분리된 동일한 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드는 단리된 것이다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 벡터의 일부일 수 있고/있거나 이러한 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드는 조성물의 일부일 수 있으며, 이러한 벡터 또는 조성물이 그의 본래 발견되는 환경의 일부가 아니라는 점에서 또한 단리된 것이다.

[0275] 본 발명의 다양한 측면은 하기에서 추가로 상세하게 기재된다. 추가의 정의는 명세서 전체에 걸쳐 제시된다.

[0276] 항체 분자

[0277] 한 실시양태에서, 항체 분자는 포유동물, 예를 들어 인간, PD-L1에 결합한다. 예를 들어, 항체 분자는 PD-L1 상의 에피토프, 예를 들어 선형 또는 입체형태적 에피토프, (예를 들어, 에피토프 본원에 기재된 바와 같은)에 특이적으로 결합한다.

[0278] 본원에 사용된 용어 "항체 분자"는 적어도 하나의 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 단백질, 예를 들어 이뮤노글로빈 쇠 또는 그의 단편을 지칭한다. 용어 "항체 분자"는 예를 들어 모노클로날 항체 (이뮤노글로불린 Fc 영역을 갖는 전장 항체 포함)를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 전장 항체, 또는 전장 이뮤노글로빈 쇠를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 전장 항체, 또는 전장 이뮤노글로빈 쇠의 항원 결합 또는 기능적 단편을 포함한다.

[0279] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단일특이적 항체 분자이고 단일 에피토프에 결합한다. 예를 들어, 단일특이적 항체 분자는 복수의 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 가지며, 이들 각각은 동일한 에피토프에 결합한다.

[0280] 한 실시양태에서, 항체 분자는 다중특이적 항체 분자이고, 예를 들어 그것은 복수의 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 포함하며, 여기서 복수 중 제1 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖고 복수 중 제2 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어 동일한 단백질 (또는 다량체 단백질의 서브유닛) 상에 존재한다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩된다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩되지 않는다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어 상이한 단백질 (또는 다량체 단백질의 상이한 서브유닛) 상에 있다. 한 실시양태에서, 다중특이적 항체 분자는 제3, 제4 또는 제5 이뮤노글로불린 가변 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자, 삼중특이적 항체 분자 또는 사중특이적 항체 분자이다.

[0281] 한 실시양태에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다. 이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제1 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제2 이뮤노글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어 동일한 단백질 (또는 다량체 단백질의 서브유닛) 상에 존재한다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩된다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩되지 않는다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어 상이한 단백질 (또는 다량체 단백질의 상이한 서브유닛) 상에 있다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체를 포함한다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 그의 단편, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 그의 단편을 포함한다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 그의 단편, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 그의 단편을 포함한다. 한 실시양태에서, 제1 에피토프는 PD-L1 상에 위치하고, 제2 에피토프는 TIM-3, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5), PD-1, 또는 PD-L2 상에 위치한다.

[0282] 한 실시양태에서, 항체 분자는 디아바디, 및 단일-쇄 분자, 뿐만 아니라 항체의 항원-결합 단편 (예를 들어, Fab, F(ab')₂, 및 Fv)을 포함한다. 예를 들어, 항체 분자는 중쇄 (H) 가변 도메인 서열 (VH로 본원에서 약칭됨) 및 경쇄 (L) 가변 도메인 서열 (VL로 본원에서 약칭됨)을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 및 경쇄를 포함하거나 그로 이루어진다 (절반 항체로 본원에서 지칭됨). 또 다른 예에서, 항체 분자는 2개의 중쇄 (H) 가변 도메인 서열 및 2개의 경쇄 (L) 가변 도메인 서열을 포함하며, 이에 의해 2개의 항원

결합 부위를 형성하고, 예컨대 Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, Fd, Fd', Fv, 단일 쇠 항체 (예를 들어 scFv), 단일 가변 도메인 항체, 디아바디 (Dab) (2가 및 이중특이적), 및 키메라 (예를 들어, 인간화) 항체이며, 이는 전체 항체의 변형에 의해 생산될 수 있거나 또는 재조합 DNA 기술을 사용하여 신생 합성된 것일 수 있다. 이들 기능적 항체 단편은 그의 각각의 항원 또는 수용체와 선택적으로 결합하는 능력을 유지한다. 항체 및 항체 단편은 IgG, IgA, IgM, IgD 및 IgE를 포함하나 이에 제한되지는 않는 항체의 임의의 부류 및 항체의 임의의 하위부류 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)로부터의 것일 수 있다. 항체 분자의 체제는 모노클로날 또는 폴리클로날일 수 있다. 항체 분자는 또한 인간, 인간화, CDR-그래프트된 또는 시험관내 생성된 항체일 수 있다. 항체는, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 가질 수 있다. 항체는 또한, 예를 들어 카파 또는 람다로부터 선택된 경쇄를 가질 수 있다. 용어 "이뮤노글로불린" (Ig)은 본원에서 용어 "항체"와 상호교환가능하게 사용된다.

[0283] 항체 분자의 항원-결합 단편의 예는 하기를 포함한다: (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; (v) VH 도메인으로 이루어진 디아바디 (dAb) 단편; (vi) 낙타류 또는 낙타화 가변 도메인; (vii) 단일 쇠 Fv (scFv), 예를 들어 문헌 [Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조; (viii) 단일 도메인 항체. 이들 항체 단편은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 수득되고, 단편은 무손상 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다.

[0284] 용어 "항체"는 무손상 분자 뿐만 아니라 그의 기능적 단편을 포함한다. 항체의 불변 영역은 항체의 특성을 변형시키기 위해 (예를 들어, Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능 또는 보체 기능 중 하나 이상을 증가 또는 감소시키기 위해) 변경, 예를 들어 돌연변이될 수 있다.

[0285] 항체 분자는 또한 단일 도메인 항체일 수 있다. 단일 도메인 항체는 그의 상보성 결정 영역이 단일 도메인 폴리펩티드의 일부인 항체를 포함할 수 있다. 예는 중쇄 항체, 자연적으로 경쇄가 결합된 항체, 통상적인 4-쇄 항체로부터 유래된 단일 도메인 항체, 조작된 항체 및 항체로부터 유래된 것 이외의 단일 도메인 스캐폴드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 단일 도메인 항체는 관련 기술분야의 임의의 항체, 또는 임의의 미래 단일 도메인 항체일 수 있다. 단일 도메인 항체는 마우스, 인간, 낙타, 라마, 어류, 상어, 염소, 토끼, 및 소를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 단일 도메인 항체는 경쇄가 결합된 중쇄 항체로서 공지되어 있는 자연 발생 단일 도메인 항체이다. 이러한 단일 도메인 항체는 예를 들어 WO 9404678에 개시되어 있다. 분명한 이해를 위해, 자연적으로 경쇄가 결합된 중쇄 항체로부터 유래된 이 가변 도메인은 4개 쇠 이뮤노글로불린의 통상적인 VH와 구별하기 위해 본원에서 VHH 또는 나노바디로 공지되어 있다. 이러한 VHH 분자는 낙타과 종, 예를 들어 낙타, 라마, 단봉낙타, 알파카 및 구아나코에서 생성된 항체로부터 유래될 수 있다. 낙타과 이외의 다른 종은 자연적으로 경쇄가 결합된 중쇄 항체를 생산할 수 있고; 이러한 VHH는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0286] VH 및 VL 영역은 초가변성의 영역 ("상보성 결정 영역" (CDR)으로 지칭됨)으로 하위분류될 수 있고, 이들에는 보다 더 보존적인 영역 ("프레임워크 영역" (FR 또는 FW)으로 지칭됨)이 배치되어 있다.

[0287] 프레임워크 영역 및 CDR의 범위는 다수의 방법에 의해 정확하게 정의된 바 있다 (문헌 [Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917]; 및 옥스포드 몰레큘라(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용되는 AbM 정의 참조). 일반적으로, 예를 들어 문헌 [Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)]을 참조한다.

[0288] 본원에 사용된 용어 "상보성 결정 영역" 및 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화도를 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3) 및 각각의 경쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR (LCDR1, LCDR2, LCDR3)이 존재한다.

[0289] 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌 [Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD] ("카바트" 넘버링 방식), [Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948] ("코티아" 넘버링 방식)에 기재된 것

을 포함한, 임의의 다수의 널리-공지된 방식을 사용하여 결정될 수 있다. 본원에 사용된 "코티아" 넘버링 방식에 따라 정의된 CDR은 또한 때때로 "초가변 루프"로 지칭된다.

[0290] 예를 들어, 카바트 하에서, 중쇄 가변 도메인 (VH)의 CDR 아미노산 잔기는 하기와 같이 넘버링되고: 31-35 (HCDR1), 50-66 (HCDR2), 및 99-109 (HCDR3); 경쇄 가변 도메인 (VL)의 CDR 아미노산 잔기는 하기와 같이 넘버링된다: 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2), 및 89-97 (LCDR3). 코티아 하에서, VH의 CDR 아미노산은 하기와 같이 넘버링되고: 26-32 (HCDR1), 52-57 (HCDR2), 및 99-109 (HCDR3); 및 VL의 아미노산 잔기는 하기와 같이 넘버링된다: 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2), 및 91-96 (LCDR3). 카바트 및 코티아 둘 다의 CDR 정의를 합하면, CDR은 인간 VH에서 아미노산 잔기 26-35 (HCDR1), 50-66 (HCDR2), 및 99-109 (HCDR3) 및 인간 VL에서 아미노산 잔기 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2), 및 89-97 (LCDR3)로 이루어진다.

[0291] 일반적으로, 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 항-PD-L1 항체 분자는 예를 들어 표 1에 기재된 하나 이상의 카바트 CDR 및/또는 코티아 초가변 루프의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 하기 정의가 표 1에 기재된 항-PD-L1 항체 분자에 대해 사용된다: 카바트 및 코티아 둘 다의 조합된 CDR 정의에 따른 HCDR1, 및 카바트의 CDR 정의에 따른 HCDR 2-3 및 LCCDR 1-3. 모든 정의 하에서, 각각의 VH 및 VL은 전형적으로 아미노-말단에서 카복시-말단으로 하기 순서: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다.

[0292] 본원에 사용된 "이뮤노글로불린 가변 도메인 서열"은 이뮤노글로불린 가변 도메인의 구조를 형성할 수 있는 아미노산 서열을 지칭한다. 예를 들어, 서열은 자연 발생 가변 도메인의 아미노산 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 예를 들어, 서열은 1, 2개 또는 그 초과와 N- 또는 C-말단 아미노산을 포함하거나 포함하지 않을 수 있거나, 또는 단백질 구조의 형성에 상용성인 다른 변형을 포함할 수 있다.

[0293] 용어 "항원-결합 부위"는 PD-L1 폴리펩티드, 또는 그의 에피토프에 결합하는 인터페이스를 형성하는 결정자를 포함하는 항체 분자의 부분을 지칭한다. 단백질 (또는 단백질 모방체)과 관련하여, 항원-결합 부위는 전형적으로 PD-L1 폴리펩티드에 결합하는 인터페이스를 형성하는 (적어도 4개의 아미노산 또는 아미노산 모방체의) 하나 이상의 루프를 포함한다. 전형적으로, 항체 분자의 항원-결합 부위는 적어도 1 또는 2개의 CDR 및/또는 초가변 루프, 또는 보다 전형적으로 적어도 3, 4, 5 또는 6개의 CDR 및/또는 초가변 루프를 포함한다.

[0294] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체" 또는 "모노클로날 항체 조성물"은 단일 분자 조성의 항체 분자의 체제를 지칭한다. 모노클로날 항체 조성물은 특정한 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타낸다. 모노클로날 항체는 하이브리도마 기술에 의해 또는 하이브리도마 기술을 사용하지 않는 방법 (예를 들어, 재조합 방법)에 의해 제조될 수 있다.

[0295] "효과적인 인간" 단백질은 중화 항체 반응, 예를 들어 인간 항-뮤린 항체 (HAMA) 반응을 유발하지 않는 단백질이다. HAMA는 수많은 상황에서, 예를 들어 항체 분자가, 예를 들어 만성 또는 재발성 질환 상태의 치료에서 반복적으로 투여되는 경우에 문제될 수 있다. HAMA 반응은 혈청으로부터의 증가된 항체 클리어런스 때문에 (예를 들어, 문헌 [Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother., 32:180-190 (1990)] 참조) 및 또한 잠재적 알레르기 반응 때문에 (예를 들어, 문헌 [LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)] 참조) 반복된 항체 투여를 잠재적으로 유효하지 않게 만들 수 있다.

[0296] 항체 분자는 폴리클로날 또는 모노클로날 항체일 수 있다. 다른 실시양태에서, 항체는 재조합적으로 생산될 수 있으며, 예를 들어 파지 디스플레이 또는 조합 방법에 의해 생산될 수 있다.

[0297] 항체를 생성하기 위한 파지 디스플레이 및 조합 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어 하기에 기재된 바와 같음: Ladner et al. 미국 특허 번호 5,223,409; Kang et al. 국제 공개 번호 WO 92/18619; Dower et al. 국제 공개 번호 WO 91/17271; Winter et al. 국제 공개 WO 92/20791; Markland et al. 국제 공개 번호 WO 92/15679; Breitling et al. 국제 공개 WO 93/01288; McCafferty et al. 국제 공개 번호 WO 92/01047; Garrard et al. 국제 공개 번호 WO 92/09690; Ladner et al. 국제 공개 번호 WO 90/02809; Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay et al. (1992) Hum Antibod Hybridomas 3:81-85; Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281; Griffiths et al. (1993) EMBO J 12:725-734; Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628; Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580; Garrard et al. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137; 및 Barbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982, 이들 모두의 내용은 본원에 참조로 포함됨).

[0298] 한 실시양태에서, 항체는 완전 인간 항체 (예를 들어, 인간 이뮤노글로불린 서열로부터 항체를 생산하도록 유전

자 조작된 마우스에서 제조된 항체), 또는 비-인간 항체, 예를 들어 설치류 (마우스 또는 래트), 염소, 영장류 (예를 들어, 원숭이), 낙타 항체이다. 바람직하게는, 비-인간 항체는 설치류 (마우스 또는 래트 항체)이다. 설치류 항체를 생산하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0299] 인간 모노클로날 항체는 마우스 시스템 보다는 오히려 인간 이뮤노글로불린 유전자를 보유하는 트랜스제닉 마우스를 사용하여 생성될 수 있다. 관심 항원에 의해 면역화된 이들 트랜스제닉 마우스로부터의 비장세포는 인간 단백질로부터의 에피토프에 대해 특이적 친화도를 갖는 인간 mAb를 분비하는 하이브리도마를 생산하는데 사용된다 (예를 들어, 예를 들어 Wood et al. 국제 출원 WO 91/00906, Kucherlapati et al. PCT 공개 WO 91/10741; Lonberg et al. 국제 출원 WO 92/03918; Kay et al. 국제 출원 92/03917; Lonberg, N. et al. 1994 Nature 368:856-859; Green, L.L. et al. 1994 Nature Genet. 7:13-21; Morrison, S.L. et al. 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855; Bruggeman et al. 1993 Year Immunol 7:33-40; Tuailon et al. 1993 PNAS 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326 참조).

[0300] 항체는 가변 영역 또는 그의 일부분, 예를 들어 CDR이 비-인간 유기체, 예를 들어 래트 또는 마우스에서 생성된 것일 수 있다. 키메라, CDR-그래프트된 및 인간화 항체가 본 발명 내에 포함된다. 비-인간 유기체, 예를 들어 래트 또는 마우스에서 생성된 다음, 인간에서의 항원성을 감소시키도록, 예를 들어 가변 프레임워크 또는 불변 영역이 변형된 항체가 본 발명 내에 포함된다.

[0301] 키메라 항체는 관련 기술분야에 공지된 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다 (Robinson et al., 국제 특허 공개 PCT/US86/02269; Akira, et al., 유럽 특허 출원 184,187; Taniguchi, M., 유럽 특허 출원 171,496; Morrison et al., 유럽 특허 출원 173,494; Neuberger et al., 국제 출원 WO 86/01533; Cabilly et al. 미국 특허 번호 4,816,567; Cabilly et al., 유럽 특허 출원 125,023; Better et al. (1988 Science 240:1041-1043); Liu et al. (1987) PNAS 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al. (1987) PNAS 84:214-218; Nishimura et al., 1987, Canc. Res. 47:999-1005; Wood et al. (1985) Nature 314:446-449; 및 Shaw et al., 1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559 참조).

[0302] 인간화 또는 CDR-그래프트된 항체는 공여자 CDR로 대체된 (중쇄 및 또는 경쇄 이뮤노글로불린의) 적어도 1 또는 2개의, 그러나 일반적으로는 모든 3개의 수용자 CDR을 가질 것이다. 항체는 적어도 비-인간 CDR의 일부분으로 대체될 수 있거나 또는 단지 CDR 중 일부가 비-인간 CDR로 대체될 수 있다. 이는 단지 PD-L1에 대한 인간화 항체의 결합에 요구되는 CDR의 수를 대체하는데 필요하다. 바람직하게는, 공여자는 설치류 항체, 예를 들어 래트 또는 마우스 항체일 것이고, 수용자는 인간 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크일 것이다. 전형적으로, CDR을 제공하는 이뮤노글로불린은 "공여자"으로 지칭되고, 프레임워크를 제공하는 이뮤노글로불린은 "수용자"으로 지칭된다. 한 실시양태에서, 공여자 이뮤노글로불린은 비-인간 (예를 들어, 설치류)이다. 수용자 프레임워크는 자연 발생 (예를 들어, 인간) 프레임워크 또는 컨센서스 프레임워크이거나, 또는 그에 대해 약 85% 또는 그 초과, 바람직하게는 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열이다.

[0303] 본원에 사용된 용어 "컨센서스 서열"은 관련된 서열의 패밀리에서 가장 빈번하게 발생하는 아미노산 (또는 뉴클레오타이드)으로부터 형성된 서열을 지칭한다 (예를 들어, 문헌 [Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987)] 참조). 한 단백질 패밀리에서, 컨센서스 서열 내 각 위치는 패밀리에서의 그 위치에서 가장 빈번하게 발생하는 아미노산에 의해 점유된다. 2개의 아미노산이 동등하게 빈번하게 발생하면, 어느 하나가 컨센서스 서열에 포함될 수 있다. "컨센서스 프레임워크"는 컨센서스 이뮤노글로불린 서열에서의 프레임워크 영역을 지칭한다.

[0304] 항체는 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 인간화될 수 있다 (예를 들어, Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214, 및 Queen et al. US 5,585,089, US 5,693,761 및 US 5,693,762 참조, 이들 모두의 내용은 본원에 참조로 포함됨).

[0305] 인간화 또는 CDR-그래프트된 항체는 CDR-그래프팅 또는 CDR 치환에 의해 생산될 수 있으며, 여기서 이뮤노글로불린쇄 중 1, 2개 또는 모든 CDR이 대체될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 5,225,539; 문헌 [Jones et al. 1986 Nature 321:552-525; Verhoeyan et al. 1988 Science 239:1534; Beidler et al. 1988 J. Immunol. 141:4053-4060; Winter US 5,225,539]을 참조한다 (이들 모두의 내용은 본원에 명백하게 참조로 포함됨). 윈터(Winter)는 본 발명의 인간화 항체를 제조하는데 사용될 수 있는 CDR-그래프팅 방법을 기재하고 있다 (UK 특허 출원 GB 2188638A, 1987년 3월 26일 출원; Winter US 5,225,539 (그의 내용은 본원에 명백하게 참조로 포함됨)).

- [0306] 또한, 특정한 아미노산이 치환, 결실 또는 부가된 인간화 항체가 본 발명의 범주 내에 포함된다. 공여자로부터 아미노산을 선택하기 위한 기준은 US 5,585,089, 예를 들어 US 5,585,089의 칼럼 12-16, 예를 들어 US 5,585,089의 칼럼 12-16에 기재되어 있으며, 그의 내용은 본원에 참조로 포함된다. 항체 인간화를 위한 다른 기술은 1992년 12월 23일에 공개된 EP 519596 A1 (Padlan et al.)에 기재되어 있다.
- [0307] 항체 분자는 단일쇄 항체일 수 있다. 단일-쇄 항체 (scFV)는 조작될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Colcher, D. et al. (1999) Ann N Y Acad Sci 880:263-80; 및 Reiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2:245-52] 참조). 단일쇄 항체는 동일한 표적 단백질의 상이한 에피토프에 대한 특이성을 갖는 다가 항체를 생성하기 위해 이량체화되거나 다중체화될 수 있다.
- [0308] 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE의 중쇄 불변 영역으로부터 선택된, 특히 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 (예를 들어, 인간) 중쇄 불변 영역으로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 카파 또는 람다의 (예를 들어, 인간) 경쇄 불변 영역으로부터 선택된 경쇄 불변 영역을 갖는다. 불변 영역은 항체의 특성을 변형시키기 위해 (예를 들어, Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능 및/또는 보체 기능 중 하나 이상을 증가 또는 감소시키기 위해) 변경, 예를 들어 돌연변이될 수 있다. 한 실시양태에서 항체는 이펙터 기능을 갖고; 보체를 고정시킬 수 있다. 다른 실시양태에서 항체는 이펙터 세포를 동원하지 않거나 보체를 고정시키지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 Fc 수용체에 결합하는 능력이 감소되거나 그러한 능력을 갖지 않는다. 예를 들어, 항체는 Fc 수용체에 대한 결합을 지지하지 않는 이소형 또는 하위유형, 단편 또는 다른 돌연변이체이고, 예를 들어 돌연변이된 또는 결실된 Fc 수용체 결합 영역을 갖는다.
- [0309] 항체 불변 영역의 변경 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 변경된 기능, 예를 들어 이펙터 리간드, 예컨대 세포 상의 FcR 또는 보체의 C1 성분에 대한 변경된 친화도를 갖는 항체는 항체의 불변 부분 내 적어도 1개의 아미노산 잔기를 상이한 잔기로 대체함으로써 생산될 수 있다 (예를 들어, 예를 들어, EP 388,151 A1, 미국 특허 번호 5,624,821 및 미국 특허 번호 5,648,260 (이들 모두의 내용은 본원에 참조로 포함됨) 참조). 무린 또는 다른 중 이뮤노글로불린에 적용될 경우에 이들 기능을 감소시키거나 제거하는 유사한 유형의 변경이 기재될 수 있다.
- [0310] 항체 분자는 유도체화되거나 또는 또 다른 기능적 분자 (예를 들어, 또 다른 펩티드 또는 단백질)에 연결될 수 있다. 본원에 사용된, "유도체화된" 항체 분자는 변형된 것이다. 유도체화의 방법은 형광 모이어티, 방사성뉴클레오타이드, 독소, 효소 또는 친화성 리간드, 예컨대 비오틴의 부가를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 본 발명의 항체 분자는 면역부착 분자를 포함하여, 본원에 기재된 항체의 유도체화된 형태 및 달리 변형된 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 항체 분자는 하나 이상의 다른 분자 엔티티, 예컨대 또 다른 항체 (예를 들면, 이중특이적 항체 또는 디아바디), 검출가능한 작용제, 세포독성제, 제약 작용제, 및/또는 또 다른 분자 (예컨대 스트렙타비딘 코어 영역 또는 폴리히스티딘 태그)와 항체 또는 항체 일부분의 회합을 매개할 수 있는 단백질 또는 펩티드에 (화학적 커플링, 유전자 융합, 비공유 회합 또는 기타에 의해) 기능적으로 연결될 수 있다.
- [0311] 한 유형의 유도체화 항체 분자는 (동일한 유형, 또는 예를 들어 이중특이적 항체를 생성시키기 위한 상이한 유형의) 2개 이상의 항체를 가교시킴으로써 생산된다. 적합한 가교제는 적절한 스페이서로 분리된 2개의 별개의 반응성기를 갖는 이중이관능성인 것 (예를 들어, m-말레이미도벤조일-N-히드록시수신이미드 에스테르), 또는 동종이관능성인 것 (예를 들어, 디숙신이미드 수베레이트)을 포함한다. 이러한 링커는 피어스 케미칼 캄파니 (Pierce Chemical Company) (일리노이주 록포드)로부터 입수가능하다.
- [0312] 본 발명의 항체 분자를 유도체화할 수 있는 유용한 검출가능한 작용제는 형광 화합물, 다양한 효소, 보결분자단, 발광 물질, 생물발광 물질, 형광 방출 금속 원자, 예를 들어 유로퓸 (Eu) 및 다른 란타나이드, 및 방사성 물질 (하기 기재됨)을 포함하도록 유도체화 (또는 표지)될 수 있다. 예시적인 형광 검출가능한 작용제는 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 5-디메틸아민-1-나프탈렌설포닐 클로라이드, 피코에리트린 등을 포함한다. 항체는 또한 검출가능한 효소, 예컨대 알칼리성 포스파타제, 양고추냉이 퍼옥시다제, β -갈락토시다제, 아세틸콜린에스테라제, 글루코스 옥시다제 등으로 유도체화될 수 있다. 항체가 검출가능한 효소로 유도체화될 때, 그것은 효소가 검출가능한 반응 생성물을 생성하는데 사용하는 추가의 시약을 첨가함으로써 검출된다. 예를 들어, 검출가능한 작용제인 양고추냉이 퍼옥시다제가 존재할 때, 과산화수소 및 디아미노벤지딘의 첨가는 검출가능한 착색 반응 생성물로 이어진다. 항체 분자는 또한 보결분자단 (예를 들어, 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴)으로 유도체화될 수 있다. 예를 들어, 항체는 비오틴으로 유도체화될 수

있고, 아비딘 또는 스트렙타비딘 결합의 간접 측정을 통해 검출될 수 있다. 적합한 형광 물질의 예는 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린을 포함하고; 발광 물질의 예는 루미놀을 포함하고; 생물발광 물질의 예는 루시페라제, 루시페린 및 에퀴린을 포함한다.

[0313] 표지된 항체 분자는 (i) 표준 기술, 예컨대 친화성 크로마토그래피 또는 면역침전에 의해 미리결정된 항원을 분리하는 것; (ii) 단백질의 존재 및 패턴을 평가하기 위해 (예를 들어, 세포 용해물 또는 세포 상청액에서) 미리결정된 항원을 검출하는 것; (iii) 예를 들어 주어진 치료 요법의 효능을 결정하기 위해 임상 시험 절차의 부분으로서 조직에서의 단백질 수준을 모니터링하는 것을 포함하여, 다수의 상황에서 예를 들어 진단적으로 및/또는 실험적으로 사용될 수 있다.

[0314] 항체 분자는 또 다른 분자 엔티티, 전형적으로 표지 또는 치료 (예를 들어, 세포독성 또는 세포증식억제성) 작용제 또는 모이어티에 접합될 수 있다. 방사성 동위원소는 진단 또는 치료 용도에 사용될 수 있다. 항-PSMA 항체에 커플링될 수 있는 방사성 동위원소는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: α -, β -, 또는 γ -방출체, 또는 β - 및 γ -방출체. 이러한 방사성 동위원소를 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 아이오딘 (^{131}I 또는 ^{125}I), 이트륨 (^{90}Y), 루테튬 (^{177}Lu), 악티늄 (^{225}Ac), 프라세오디뮴, 아스타틴 (^{211}At), 레늄 (^{186}Re), 비스무트 (^{212}Bi 또는 ^{213}Bi), 인듐 (^{111}In), 테크네튬 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), 인 (^{32}P), 로듐 (^{188}Rh), 황 (^{35}S), 탄소 (^{14}C), 삼중수소 (^3H), 크로뮴 (^{51}Cr), 염소 (^{36}Cl), 코발트 (^{57}Co 또는 ^{58}Co), 철 (^{59}Fe), 셀레늄 (^{75}Se), 또는 갈륨 (^{67}Ga). 치료제로서 유용한 방사성동위원소는 이트륨 (^{90}Y), 루테튬 (^{177}Lu), 악티늄 (^{225}Ac), 프라세오디뮴, 아스타틴 (^{211}At), 레늄 (^{186}Re), 비스무트 (^{212}Bi 또는 ^{213}Bi), 및 로듐 (^{188}Rh)을 포함한다. 표지로서 유용한, 예를 들어 진단에 사용하기 위한 방사성동위원소는 아이오딘 (^{131}I 또는 ^{125}I), 인듐 (^{111}In), 테크네튬 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), 인 (^{32}P), 탄소 (^{14}C), 및 삼중수소 (^3H), 또는 상기 나열된 치료 동위원소 중 하나 이상을 포함한다.

[0315] 본 발명은 방사성표지된 항체 분자 및 그의 표지 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 항체 분자를 표지하는 방법이 개시된다. 방법은 항체 분자를 킬레이트화제와 접촉시켜, 접합된 항체를 생산하는 것을 포함한다. 접합된 항체를 방사성동위원소, 예를 들어 예를 들어 ^{111}In , ^{90}Y 및 ^{177}Lu 루테튬으로 방사성표지하여, 표지된 항체 분자를 생산한다.

[0316] 상기 논의된 바와 같이, 항체 분자는 치료제에 접합될 수 있다. 치료 활성 방사성동위원소는 이미 언급되었다. 다른 치료제의 예는 탁솔, 시토칼라신 B, 그라미시딘 D, 브로민화에티뮴, 에메틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜키신, 독소루비신, 다우노루비신, 디히드록시 안트라신 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-데히드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 퓨로마이신, 메이탄시노이드, 예를 들어 메이탄시놀 (미국 특허 번호 5,208,020 참조), CC-1065 (미국 특허 번호 5,475,092, 5,585,499, 5,846, 545 참조) 및 그의 유사체 또는 상동체를 포함한다. 치료제는 항대사물 (예를 들어, 메토타렉세이트, 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 시타라빈, 5-플루오로우라실 데카르바진), 알킬화제 (예를 들어, 메클로레타민, 티오에파 클로람부실, CC-1065, 멜팔란, 카르무스틴 (BSNU) 및 로무스틴 (CCNU), 시클로포스파미드, 부술판, 디브로모만니톨, 스트렙토조토신, 미토마이신 C 및 시스-디클로로디아민 백금 (II) (DDP) 시스플라틴), 안트라시클린 (예를 들어, 다우노루비신 (이전에 다우노마이신) 및 독소루비신), 항생제 (예를 들어, 닥티노마이신 (이전에 악티노마이신), 블레오마이신, 미트라마이신 및 안트라마이신 (AMC)), 및 항유사분열제 (예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 탁솔 및 메이탄시노이드)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0317] 한 측면에서, 본 발명은 PD-L1 수용체에 특이적으로 결합하는 표적 결합 분자를 제공하는 방법을 특색으로 한다. 예를 들어, 표적 결합 분자는 항체 분자이다. 방법은 하기를 포함한다: 인간 표적 단백질의 상응하는 일부분에 대해 상동인 (그에 대해 적어도 70, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98% 동일한), 그러나 적어도 하나의 아미노산 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9개의 아미노산)이 상이한, 적어도 비-인간 단백질의 일부분을 포함하는 표적 단백질을 제공하는 것; 항원에 특이적으로 결합하는 항체 분자를 수득하는 것; 및 표적 단백질의 활성을 조절하는데 있어서 결합체의 효능을 평가하는 것. 방법은 인간 대상체에 결합제 (예를 들어, 항체 분자) 또는 유도체 (예를 들어, 인간화 항체 분자)를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0318] 특정 실시양태에서, 항체 분자는 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적 또는 삼중특이적) 항체 분자이다. 이중특이적 또는 이중이량체 항체 분자를 생성하기 위한 프로토콜은 관련 기술분야에 공지되어 있으며; 예를 들어 "노브 인 홀" 접근법 (예를 들어 US 5731168에 기재됨); 정전기적 스티어링 Fc 쌍형성 (예를 들어 WO 09/089004, WO 06/106905 및 WO 2010/129304에 기재된 바와 같음); 가닥 교환 조작된 도메인 (SEED) 이중이량체 형성 (예를 들어 WO 07/110205에 기재된 바와 같음); Fab 아암 교환 (예를 들어 WO 08/119353, WO 2011/131746 및 WO 2013/060867에 기재된 바와 같음); 예를 들어 아민-반응성 기 및 술폰히드릴 반응성 기를 갖는 이중이관능성 시약을 사용하여 이중특이적 구조를 생성하는 항체 가교에 의한 이중 항체 접합체 (예를 들어 US 4433059에 기재된 바와 같음); 2개의 중쇄 사이의 디설피드 결합의 환원 및 산화 주기를 통해 상이한 항체로부터 절반 항체 (중쇄-경쇄 쌍 또는 Fab)를 재조합시킴으로써 생성된 이중특이적 항체 결정기 (예를 들어 US 4444878에 기재된 바와 같음); 삼관능성 항체, 예를 들어 술폰히드릴 반응성 기를 통해 가교된 3개의 Fab' 단편 (예를 들어 US5273743에 기재된 바와 같음); 생합성 결합 단백질, 예를 들어 C-말단 꼬리를 통해, 바람직하게는 디설피드 또는 아민-반응성 화학적 가교를 통해 가교된 scFv의 쌍 (예를 들어 US5534254에 기재된 바와 같음); 이중기능적 항체, 예를 들어 불변 도메인을 대체시킨, 류신 지퍼 (예를 들어, c-fos 및 c-jun)를 통해 이량체화된 상이한 결합 특이성을 갖는 Fab 단편 (예를 들어 US5582996에 기재된 바와 같음); 이중특이적 및 올리고특이적 1가 및 올리고가 수용체, 예를 들어 한 항체의 CH1 영역과 전형적으로 경쇄와 회합되어 있는 다른 항체의 VH 영역 사이에 폴리펩티드 스페이서를 통해 연결된 2개의 항체 (2개의 Fab 단편)의 VH-CH1 영역 (예를 들어 US5591828에 기재된 바와 같음); 이중특이적 DNA-항체 접합체, 예를 들어 DNA의 이중 가닥 조각을 통한 항체 또는 Fab 단편의 가교 (예를 들어 US5635602에 기재된 바와 같음); 이중특이적 융합 단백질, 예를 들어 2개의 scFv를, 이들과 전체 불변 영역 사이의 친수성 나선 펩티드 링커와 함께 함유하는 발현 구축물 (예를 들어 US5637481에 기재된 바와 같음); 다가 및 다중특이적 결합 단백질, 예를 들어 일반적으로 디아바디로 지칭되는, Ig 중쇄 가변 영역의 결합 영역을 갖는 제1 도메인, 및 Ig 경쇄 가변 영역의 결합 영역을 갖는 제2 도메인을 갖는 폴리펩티드의 이량체 (이중특이적, 삼중특이적 또는 사중특이적 분자를 생성하는 보다 고차원의 구조가 또한 포괄됨) (예를 들어, US5837242에 기재된 바와 같음); 연결된 VL 및 VH 쇄가, 이량체화되어 이중특이적/다가 분자를 형성할 수 있는 항체 힌지 영역 및 CH3 영역에 펩티드 스페이서에 의해 추가로 연결된 미니바디 구축물 (예를 들어, US5837821에 기재된 바와 같음); 이중특이적 디아바디를 형성하기 위한 이량체, 삼량체 및 사량체를 형성할 수 있는, 짧은 펩티드 링커 (예를 들어, 5 또는 10개 아미노산)를 사용하거나 또는 링커가 전혀 없이 어느 한 방향으로 연결된 VH 및 VL 도메인 (예를 들어, US5844094에 기재된 바와 같음); 일련의 Fv (또는 scFv)를 형성하기 위해 VL 도메인과 추가로 회합된, C-말단에서 가교가능 기로 펩티드 연결에 의해 연결된 VH 도메인 (또는 패밀리 구성원 내의 VL 도메인)의 스트링 (예를 들어, US5864019에 기재된 바와 같음); 및 scFv 또는 디아바디 유형 포맷을 사용하여, 예를 들어 동종2가, 이종2가, 3가 및 4가 구조를 형성하기 위해 비-공유 또는 화학적 가교를 통해 다가 구조로 조합된, 펩티드 링커를 통해 연결된 VH 및 VL 도메인을 둘 다 갖는 단일 쇄 결합 폴리펩티드 (예를 들어, US5869620에 기재된 바와 같음)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가의 예시적인 다중특이적 및 이중특이적 분자 및 그의 제조 방법은, 예를 들어 US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002004587A1, US2002076406A1, US2002103345A1, US2003207346A1, US2003211078A1, US2004219643A1, US2004220388A1, US2004242847A1, US2005003403A1, US2005004352A1, US2005069552A1, US2005079170A1, US2005100543A1, US2005136049A1, US2005136051A1, US2005163782A1, US2005266425A1, US2006083747A1, US2006120960A1, US2006204493A1, US2006263367A1, US2007004909A1, US2007087381A1, US2007128150A1, US2007141049A1, US2007154901A1, US2007274985A1, US2008050370A1, US2008069820A1, US2008152645A1, US2008171855A1, US2008241884A1, US2008254512A1, US2008260738A1, US2009130106A1, US2009148905A1, US2009155275A1, US2009162359A1, US2009162360A1, US2009175851A1, US2009175867A1, US2009232811A1, US2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2, WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2, WO2007044887A2, WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1, WO2009021754A2, WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1, WO9409131A1, WO9412625A2, WO9509917A1, WO9637621A2, WO964460A1에서 찾아볼 수 있다. 상기 참조된 출원의 내용은 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0319] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자 (예를 들어, 단일특이적, 이중특이적, 또는 다중특이적 항체 분자)는 또 다른 파트너, 예를 들어 단백질, 예를 들어 1, 2개 또는 그 초과 의 시토카인, 예를 들어 융합 분자, 예를 들어 융합 단백질에 공유 연결, 예를 들어 융합된다. 다른 실시양태에서, 융합 분자는 하나 이상의 단백질, 예를 들어 1, 2개 또는 그 초과 의 시토카인을 포함한다. 한 실시양태에서, 시토카인은 IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 또

는 IL-21 중 1, 2, 3개 또는 그 초과로부터 선택된 인터류킨 (IL)이다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 표적에 대한 (예를 들어, PD-L1에 대한) 제1 결합 특이성, 제2 표적 (예를 들어, LAG-3 또는 TIM-3)에 대한 제2 결합 특이성을 갖고, 임의적으로 인터류킨 (예를 들어, IL-12) 도메인, 예를 들어 전장 IL-12 또는 그 일부분에 연결된다.

- [0320] "융합 단백질" 및 "융합 폴리펩티드"는 함께 공유 연결된 적어도 2개의 일부분을 갖는 폴리펩티드를 지칭하고, 각각의 일부분은 상이한 특성을 갖는 폴리펩티드이다. 특성은 생물학적 특성, 예컨대 시험관내 또는 생체내 활성일 수 있다. 특성은 또한 단순한 화학적 또는 물리적 특성, 예컨대 표적 분자에 대한 결합, 반응의 촉매작용 등일 수 있다. 2개의 일부분은 직접 단일 펩티드 결합에 의해 또는 펩티드 링커를 통해 연결될 수 있지만, 서로 리딩 프레임 내에 있다.
- [0321] 본 발명은 상기 항체 분자를 코딩하는 단리된 핵산 분자, 그의 벡터 및 숙주 세포를 제공한다. 핵산 분자는 RNA, 게놈 DNA 및 cDNA를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0322] 예시적인 항-PD-L1 항체 분자
- [0323] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 하기를 포함한다:
- [0324] (i) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 195로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 2의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및
- [0325] (ii) 서열식별번호: 9의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 10의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 11의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL).
- [0326] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 하기를 포함한다:
- [0327] (i) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 195로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 5의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및
- [0328] (ii) 서열식별번호: 12의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 13의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 14의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL).
- [0329] 상기 항체 분자의 실시양태에서, VHCDR1은 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시양태에서, VHCDR1은 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, VHCDR1은 서열식별번호: 195의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0330] 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 또는 154 중 어느 것의 아미노산 서열, 또는 그에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 또는 154 중 어느 것의 아미노산 서열에 비해 2개 이하의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 1개의 프레임워크 (FW) 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역을 갖는다.
- [0331] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 또는 154 중 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 적어도 1개의 프레임워크 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역을 갖는다.
- [0332] 또 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 또는 154 중 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 적어도 2, 3, 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역을 갖는다.
- [0333] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 124, 126, 128, 또는 130의 VHFW1 아미노산 서열, 서열식별번호: 132, 134, 136, 138, 140, 또는 142의 VHFW2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 144, 146, 148, 150, 또는 152의 VHFW3 아미노산 서열을 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 154의 VHFW4 아미노산 서열을 추가로 포함한다.
- [0334] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 또는 186, 또는 그에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열, 또는 156, 158, 160,

162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 또는 186 중 어느 것의 아미노산 서열에 비해 2개 이하의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 서열 중 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 적어도 1개의 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는다.

- [0335] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 또는 186 중 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 적어도 1개의 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는다.
- [0336] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 또는 186 중 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 적어도 2, 3, 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는다.
- [0337] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 156, 158, 160, 162, 164, 또는 166의 VLFW1 아미노산 서열, 서열식별번호: 168 또는 170의 VLFW2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 172, 174, 176, 178, 180, 182, 또는 184의 VLFW3 아미노산 서열을 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 186의 VLFW4 아미노산 서열을 추가로 포함한다.
- [0338] 다른 실시양태에서, 상기 항체는 서열식별번호: 18, 30, 38, 46, 50, 54, 62, 70, 또는 78 중 어느 것에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0339] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 18, 30, 38, 46, 50, 54, 62, 70, 또는 78의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0340] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 22, 26, 34, 42, 58, 66, 74, 82, 또는 86 중 어느 것에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0341] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 22, 26, 34, 42, 58, 66, 74, 82, 또는 86의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0342] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0343] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0344] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0345] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 32의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0346] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 96의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0347] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0348] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0349] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0350] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0351] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 46의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0352] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 48의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0353] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0354] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0355] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

- [illegible]

의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

- [0404] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0405] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0406] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 48의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0407] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0408] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 24의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0409] 다른 실시양태에서, 상기 항체는 서열식별번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 88의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0410] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 260의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0411] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0412] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 88의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0413] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0414] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 88의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0415] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 72의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0416] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0417] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 247의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 84의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0418] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0419] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0420] 다른 실시양태에서, 상기 항체는 서열식별번호: 96의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 68의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0421] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 Fab, F(ab')₂, Fv 또는 단일 체 Fv 단편 (scFv)으로부터 선택된다.
- [0422] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0423] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 카파 또는 람다의 경쇄 불변 영역으로부터 선택된 경쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0424] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 188 또는 190의 위치 228에 돌연변이를 갖는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역 및 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0425] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 188 또는 190의 위치 228에 세린에서 프롤린으로의 돌연변

이를 갖는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역 및 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다.

- [0426] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 192의 위치 297에 아스파라긴에서 알라닌으로의 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 및 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0427] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 193의 위치 265에 아스파르테이트에서 알라닌으로의 돌연변이, 및 위치 329에 프롤린에서 알라닌으로의 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 및 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0428] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 서열식별번호: 194의 위치 234에 류신에서 알라닌으로의 돌연변이 및 위치 235에 류신에서 알라닌으로의 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 및 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0429] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 인간 PD-L1에 약 0.2 nM 미만의 해리 상수 (K_D)로 결합할 수 있다.
- [0430] 일부 실시양태에서, 상기 항체 분자는, 예를 들어 비아코어 방법에 의해 측정시에, 인간 PD-L1에 약 2.5 nM, 2 nM, 1.5 nM, 1 nM, 0.5nM, 0.2 nM, 0.15 nM, 0.1 nM, 0.05 nM, 또는 0.02 nM 미만, 예를 들어 약 0.2 nM 내지 0.1 nM, 예를 들어 약 0.166 nM 내지 0.176 nM, 예를 들어 약 0.171 nM, 또는 예를 들어, 약 0.1 nM 내지 1.5 nM, 예를 들어 약 0.25 내지 0.46 nM, 예를 들어 약 0.137 nM, 0.931 nM, 또는 2.14 nM의 K_D 로 결합한다.
- [0431] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는, 예를 들어 비아코어 방법에 의해 측정시에, 시노몰구스 PD-L1에 약 1 nM, 0.8 nM, 0.6 nM, 0.4 nM, 0.2 nM, 0.15 nM, 0.1 nM, 0.05 nM, 또는 0.02 nM 미만, 예를 들어 약 0.1 nM 내지 1 nM, 예를 들어 약 0.2 nM 내지 0.8 nM, 예를 들어 약 0.13 nM 내지 0.11 nM, 예를 들어 약 0.124 nM, 0.369 nM, 0.431 nM, 0.735 nM의 K_D 로 결합한다.
- [0432] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는, 예를 들어 비아코어 방법에 의해 측정시에, 뮤린 PD-L1에 약 100 nM, 60 nM, 10 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.2 nM, 0.15 nM, 0.1 nM, 0.05 nM, 또는 0.02 nM 미만, 예를 들어 약 0.13 nM 내지 0.11 nM, 예를 들어 약 0.124 nM, 0.04nM, 0.075nM, 또는 77.4nM의 K_D 로 결합한다.
- [0433] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는, 예를 들어 비아코어 방법에 의해 측정시에, 래트 PD-L1에 약 15 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.2 nM, 0.15 nM, 0.1 nM, 0.05 nM, 또는 0.02 nM 미만, 예를 들어 약 0.1 nM 내지 3.5 nM, 예를 들어 약 0.13 nM 내지 0.11 nM, 예를 들어 약 0.124 nM, 0.04nM, 0.075nM, 0.431 nM, 1.36 nM, 6.14 nM, 또는 77.4nM의 K_D 로 결합한다. 특정 실시양태에서, 상기 항체 분자는, 예를 들어 비아코어 방법에 의해 측정시에, 인간 PD-L1 및 시노몰구스 PD-L1 둘 다에 유사한 K_D 로, 예를 들어 nM 범위로 결합한다.
- [0434] 일부 실시양태에서, 상기 항체 분자는, 예를 들어 FACS 분석에 의해 측정시에, 인간 PD-L1을 발현하는 300.19 세포 (예를 들어, 인간 PD-L1-형질감염된 300.19 세포)에 약 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, 0.075 nM, 0.05 nM, 0.025 nM, 또는 0.01 nM 미만, 예를 들어 약 0.285 nM의 K_D 로 결합한다.
- [0435] 일부 실시양태에서, 상기 항체 분자는, 예를 들어 FACS 분석에 의해 측정시에, 시노몰구스 PD-L1을 발현하는 세포 (예를 들어, 시노몰구스 PD-L1로 형질감염된 세포)에 약 1nM, 0.75 nM, 0.5 nM, 0.25 nM, 또는 0.01 nM 미만, 예를 들어 약 0.129 nM의 K_D 로 결합한다.
- [0436] 특정 실시양태에서, 상기 항체 분자는 마우스 또는 래트 PD-L1과 교차-반응성이 아니다. 다른 실시양태에서, 상기 항체는 레서스 PD-L1과 교차-반응성이다. 예를 들어, 교차-반응성은 비아코어 방법 또는 PD-L1을 발현하는 세포 (예를 들어, 인간 PD-L1-발현 300.19 세포)를 사용하는 결합 검정에 의해 측정될 수 있다. 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 PD-L1의 세포외 Ig-유사 도메인에 결합한다.
- [0437] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 PD-L1 또는 PD-L1을 발현하는 세포에 대한 PD-1 또는 B7-1의 결합을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 항체 분자는 PD-L1을 발현하는 세포 (예를 들어, 인간 PD-L1-발현 300.19 세포)에 대한 PD-L1 결합을 약 1.5 nM, 1 nM, 0.8 nM, 0.6 nM, 0.4 nM, 0.2 nM, 또는 0.1 nM 미만, 예를 들어 약 0.2 nM 내지 약 0.1 nM, 예를 들어 약 0.15 nM 이하, 예를 들어 약 0.145 nM의 IC50으로 감소 (예를 들어, 차단)시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 항체는 PD-L1을 발현하는 세포 (예를 들어, 인간 PD-L1-발현 300.19 세포)에 대한 B7-1 결합을 약 2 nM, 1.5 nM, 1 nM, 0.5 nM, 또는 0.2 nM 미만, 예를 들어 약 0.5 nM 내지 약 0.01 nM, 또는 약 0.2 nM 이하, 예를 들어 약 0.1 nM의 IC50으로 감소 (예를 들어, 차단)시킨다.

- [0438] 다른 실시양태에서, 상기 항체 분자는 항원-특이적 T 세포 반응을 증진시킬 수 있다.
- [0439] 일부 실시양태에서, 상기 항체 분자는, 예를 들어 SEB T 세포 활성화 검정에서, 예를 들어 말초 혈액 단핵 세포 (PMBC)를 사용하여, 또는 인간 전혈 생체의 검정에 의해 측정시에, 스타필로코쿠스 장독소 B (SEB) (예를 들어, 25 $\mu\text{g/mL}$ 에서)에 의해 활성화된 세포로부터의 IL-2의 발현을, 이소형 대조군 (예를 들어, IgG4)이 사용된 경우의 IL-2의 발현에 비해 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8-배, 예를 들어 약 2 내지 3-배, 예를 들어 약 2 내지 2.6-배, 예를 들어 약 2.39-배, 또는 예를 들어, 약 2.4 내지 6.4-배만큼 증가시킨다.
- [0440] 일부 실시양태에서, 상기 항체 분자는, 예를 들어 IFN- γ 활성 검정에 의해 측정시에, SEB (예를 들어, 3 $\mu\text{g/mL}$ 에서)에 의해 활성화된 T 세포로부터의 IFN- γ 의 발현을, 이소형 대조군 (예를 들어, IgG4)이 사용된 경우의 IFN- γ 의 발현에 비해 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8-배, 예를 들어 약 0.5 내지 4.5-배, 예를 들어 약 2.72-배, 또는 예를 들어, 약 4 내지 7-배만큼 증가시킨다.
- [0441] 일부 실시양태에서, 상기 항체 분자는, 예를 들어 비아코어 방법에 의해 측정시에, PD-L1에 5×10^{-4} , 1×10^{-4} , 5×10^{-5} , 또는 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 보다 느린, 예를 들어 약 $6.33 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 의 Kd로 결합한다. 일부 실시양태에서, 상기 항체 분자는, 예를 들어 비아코어 방법에 의해 측정시에, PD-L1에 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 , 또는 $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 보다 빠른, 예를 들어 약 $3.07 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의 Ka로 결합한다.
- [0442] 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 단일특이적 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자이다. 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 PD-L1에 대한 제1 결합 특이성 및 TIM-3, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5), PD-1 또는 PD-L2에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 실시양태에서, 항체 분자는 항체의 항원 결합 단편, 예를 들어 절반 항체 또는 절반 항체의 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0443] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 항체 분자 중 어느 것을 코딩하는 단리된 핵산 분자, 그의 벡터 및 숙주 세포를 제공한다.
- [0444] 단리된 핵산은 상기 항체 분자 중 어느 것의 항체 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역, 또는 둘 다를 코딩한다.
- [0445] 한 실시양태에서, 단리된 핵산은 중쇄 CDR 1-3을 코딩하고, 여기서 상기 핵산은 서열식별번호: 104-108, 113-117, 또는 205-208의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0446] 또 다른 실시양태에서, 단리된 핵산은 경쇄 CDR 1-3을 코딩하고, 여기서 상기 핵산은 서열식별번호: 109-112, 118-123, 209-214, 및 245-246의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0447] 다른 실시양태에서, 상기 핵산은 중쇄 가변 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하고, 여기서 상기 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 19, 31, 39, 47, 51, 55, 63, 71, 79, 90, 95, 100, 196, 또는 201 중 어느 것에 대해 적어도 85% 동일하다.
- [0448] 다른 실시양태에서, 상기 핵산은 중쇄 가변 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하고, 상기 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 19, 31, 39, 47, 51, 55, 63, 71, 79, 90, 95, 100, 196, 또는 201 중 어느 것을 포함한다.
- [0449] 다른 실시양태에서, 상기 핵산은 중쇄를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하고, 여기서 상기 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 21, 33, 41, 49, 53, 57, 65, 73, 81, 92, 97, 101, 198, 또는 202 중 어느 것에 대해 적어도 85% 동일하다.
- [0450] 다른 실시양태에서, 상기 핵산은 중쇄를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하고, 여기서 상기 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 21, 33, 41, 49, 53, 57, 65, 73, 81, 92, 97, 101, 198, 또는 202 중 어느 것을 포함한다.
- [0451] 다른 실시양태에서, 상기 핵산은 경쇄 가변 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하고, 여기서 상기 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 23, 27, 35, 43, 59, 67, 75, 83, 87, 93, 98, 102, 199, 또는 203 중 어느 것에 대해 적어도 85% 동일하다.
- [0452] 다른 실시양태에서, 상기 핵산은 경쇄 가변 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하고, 여기서 상기 뉴클레오티드 서열은 서열식별번호: 23, 27, 35, 43, 59, 67, 75, 83, 87, 93, 98, 102, 199, 또는 203

중 어느것을 포함한다.

- [0453] 다른 실시양태에서, 상기 핵산은 경쇄를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하고, 여기서 상기 뉴클레오타이드 서열은 서열식별번호: 25, 29, 37, 45, 61, 69, 77, 85, 89, 94, 99, 103, 200, 또는 204 중 어느 것에 대해 적어도 85% 동일하다.
- [0454] 다른 실시양태에서, 상기 핵산은 경쇄를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하고, 여기서 상기 뉴클레오타이드 서열은 서열식별번호: 25, 29, 37, 45, 61, 69, 77, 85, 89, 94, 99, 103, 200, 또는 204 중 어느 것을 포함한다.
- [0455] 특정 실시양태에서, 상기 핵산을 포함하는 하나 이상의 발현 벡터 및 숙주 세포가 제공된다.
- [0456] 유전자 발현에 적합한 조건 하에서 본원에 기재된 바와 같은 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는, 항체 분자 또는 그의 단편을 생산하는 방법이 또한 제공된다.
- [0457] 제약 조성물 및 키트
- [0458] 또 다른 측면에서, 본 발명은 조성물, 예를 들어 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된, 본원에 기재된 항체 분자를 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 제공한다. 본원에 사용된, "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 직장, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어 주사 또는 주입에 의해)에 적합할 수 있다.
- [0459] 본 발명의 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들은 예를 들어 액체, 반-고체 및 고체 투여 형태, 예컨대 액체 용액 (예를 들면, 주사가 가능한 및 주입가능한 용액), 분산액 또는 현탁액, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 바람직한 형태는 의도하는 투여 방식 및 치료 용도에 좌우된다. 전형적인 바람직한 조성물은 주사가 가능한 또는 주입가능한 용액 형태이다. 바람직한 투여 방식은 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내, 근육내)이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0460] 본원에 사용된 어구 "비경구 투여" 및 "비경구 투여된"은 통상적으로 주사에 의한, 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 관절낭내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0461] 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건 하에 멸균되고 안정하여야 한다. 조성물은 용액, 마이크로에멀전, 분산액, 리포솜, 또는 높은 항체 농도에 적합한 다른 정렬된 구조로서 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 용액은 요구되는 양의 활성 화합물 (즉, 항체 또는 항체 부분)을, 요구되는 경우 상기 열거된 성분 중 1종 또는 조합과 함께 적절한 용매에 혼입하고, 이어서 여과 멸균을 수행함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내에 혼입시켜 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 이전에 멸균-여과된 그의 용액으로부터 활성 성분에 더하여 임의의 추가의 요망되는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다. 용액의 적절한 유동성은 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 주사가 가능한 조성물의 지속 흡수는 조성물에 흡수 지연제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 포함시킴으로써 일어날 수 있다.
- [0462] 항체 분자는 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해 투여될 수 있지만, 많은 치료 용도에 대해, 바람직한 투여 경로/방식은 정맥내 주사 또는 주입이다. 예를 들어, 항체 분자는 약 35 내지 440 mg/m², 전형적으로 약 70 내지 310 mg/m², 보다 전형적으로 약 110 내지 130 mg/m²의 용량에 도달하기 위해 20 mg/min 초과, 예를 들어 20-40 mg/min, 및 전형적으로 40 mg/min 이상의 비율로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 항체 분자는 약 1 내지 100 mg/m², 전형적으로 약 5 내지 50 mg/m², 약 7 내지 25 mg/m², 보다 전형적으로 약 10 mg/m²의 용량에 도달하기 위해 10 mg/min 미만; 전형적으로 5 mg/min 이하의 비율로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 통상의 기술자가 인지하는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다. 특정 실시양태에서, 활성 화합물은 화합물을 급속 방출에 대해 보호할 담체를 사용하여, 예컨대 임폴란트, 경피 패치 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함한 제어 방출 제제로 제조될 수 있다. 생체분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락

트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조를 위한 많은 방법이 특허를 받았거나 또는 일반적으로 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978을 참조한다.

[0463] 특정 실시양태에서, 항체 분자는, 예를 들어 불활성 희석제 또는 동화성 식용 담체에 의해 경구로 투여될 수 있다. 화합물 (및 원하는 경우에 다른 성분)은 또한 경질 또는 연질 셀 젤라틴 캡슐 내에 봉입되거나, 정제로 압축되거나, 대상체의 식이 내로 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료적 투여를 위해, 화합물은 부형제가 혼입될 수 있고, 섭취가능한 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 비경구 투여 이외의 것으로 투여하기 위해, 그의 불활성화를 방지하는 물질로 화합물을 코팅하거나 그러한 물질과 함께 화합물을 공동-투여하는 것이 필요할 수 있다. 치료 조성물은 관련 기술분야에 공지된 의료 장치에 의해 투여될 수 있다.

[0464] 투여 요법은 최적의 목적하는 반응 (예를 들어, 치료 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있거나, 여러 분할 용량이 시간에 걸쳐 투여될 수 있거나, 또는 치료 상황의 위급성에 의해 지시되는 바와 같이 용량이 비례적으로 감소되거나 또는 증가될 수 있다. 비경구 조성물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 바와 같은 투여 단위 형태는 치료할 대상체에 대한 단위 투여량으로서 적합화된 물리적 이산 단위를 지칭하고; 각각의 단위는 요구되는 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 발명의 투여 단위 형태에 관한 상세사항은 (a) 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과, 및 (b) 개체에서 감수성 치료를 위해 상기 활성 화합물을 배합하는 기술분야에 존재하는 제한사항에 의해 지시되고 이에 직접적으로 좌우된다.

[0465] 항체 분자의 치료 또는 예방 유효량에 대한 예시적인, 비제한적 범위는 0.1-30 mg/kg, 보다 바람직하게는 1-25 mg/kg이다. 항-PD-L1 항체 분자의 투여량 및 치료 요법은 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 약 1 내지 40 mg/kg, 예를 들어 1 내지 30 mg/kg, 예를 들어 약 5 내지 25 mg/kg, 약 10 내지 20 mg/kg, 약 1 내지 5 mg/kg, 1 내지 10 mg/kg, 5 내지 15 mg/kg, 10 내지 20 mg/kg, 15 내지 25 mg/kg, 또는 약 3 mg/kg의 용량으로 주사에 의해 (예를 들어, 피하로 또는 정맥내로) 투여된다. 투여 스케줄은, 예를 들어 1주에 1회 내지 2, 3 또는 4주마다 1회로 달라질 수 있다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 약 10 내지 20 mg/kg의 용량으로 격주로 투여된다. 항체 분자는 약 35 내지 440 mg/m², 전형적으로 약 70 내지 310 mg/m², 보다 전형적으로, 약 110 내지 130 mg/m²의 용량을 달성하기 위해 20 mg/min 초과, 예를 들어 20-40 mg/min, 전형적으로 40 mg/min 이상의 비율로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 실시양태에서, 약 110 내지 130 mg/m²의 주입 속도는 약 3 mg/kg의 수준을 달성한다. 다른 실시양태에서, 항체 분자는 약 1 내지 100 mg/m², 예를 들어 약 5 내지 50 mg/m², 약 7 내지 25 mg/m², 또는 약 10 mg/m²의 용량에 도달하기 위해 10 mg/min 미만, 예를 들어 5 mg/min 이하의 비율로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 약 30분의 기간에 걸쳐 주입된다. 항체 분자는 약 1 내지 100 mg/m², 바람직하게는 약 5 내지 50 mg/m², 약 7 내지 25 mg/m², 및 보다 바람직하게는, 약 10 mg/m²의 용량에 도달하기 위해 10 mg/min 미만, 바람직하게는 5 mg/min 이하의 비율로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 투여량 값은 완화시키고자 하는 상태의 유형 및 중증도에 따라 달라질 수 있다는 것에 유의하여야 한다. 추가로, 임의의 특정한 대상체에 대해, 특정 투여 요법은 개별 필요성, 및 조성물을 투여하거나 투여를 관리하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 하고, 본원에 제시된 투여량 범위는 단지 예시적이며 청구된 조성물의 범주 또는 실시를 제한하는 것으로 의도되지 않음을 이해해야 한다.

[0466] 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 항체 또는 항체 일부분의 "치료 유효량" 또는 "예방 유효량"을 포함할 수 있다. "치료 유효량"은 필요한 투여량에서 및 필요한 기간 동안, 목적하는 치료 결과의 달성에 유효한 양을 지칭한다. 변형된 항체 또는 항체 단편의 치료 유효량은 인자, 예컨대 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 바람직한 반응을 도출하는 항체 또는 항체 일부분의 능력에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효량은 또한 변형된 항체 또는 항체 단편의 임의의 독성 또는 유해한 효과보다 치료상 유의한 효과가 더 큰 것이다. "치료 유효 투여량"은 바람직하게는 측정가능한 파라미터, 예를 들어 종양 성장률을 치료되지 않은 대상체에 비해 적어도 약 20%만큼, 보다 바람직하게는 적어도 약 40%만큼, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 60%만큼, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 80%만큼 억제한다. 측정가능한 파라미터, 예를 들어 암을 억제하는 화합물의 능력은 인간 종양에서의 효능을 예상할 수 있는 동물 모델 시스템에서 평가될 수 있다. 대안적으로, 조성물의 이

러한 특성은 숙련된 진료의에게 공지된 검정에 의해 시험관내에서 이러한 억제제를 억제하는 화합물의 능력을 검사함으로써 평가될 수 있다.

- [0467] "예방 유효량"은 목적하는 예방 결과 달성에 필요한 투여량에서 필요한 기간 동안 유효한 양을 지칭한다. 전형적으로, 예방 용량은 질환 전에 또는 질환의 초기 단계에 대상체에서 사용되기 때문에, 예방 유효량은 치료 유효량 미만일 것이다.
- [0468] 본원에 기재된 항체 분자를 포함하는 키트가 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 키트는 하기를 포함한 하나 이상의 다른 요소를 포함할 수 있다: 사용 지침서; 다른 시약, 예를 들어 라벨, 치료제 또는 킬레이팅, 또는 달리 라벨 또는 치료제에 대한 항체의 커플링에 유용한 작용제, 또는 방사성보호 조성물; 투여용 항체를 제조하기 위한 장치 또는 다른 물질; 제약상 허용되는 담체; 및 대상체에 대한 투여를 위한 장치 또는 다른 물질.
- [0469] 항-PD-L1 항체 분자의 용도
- [0470] 본원에 개시된 항-PD-L1 항체 분자는 시험관내 및 생체내 진단 뿐만 아니라 치료적 및 예방적 유용성을 갖는다. 예를 들어, 이들 분자는 다양한 장애, 예컨대 암 및 감염성 장애를 치료, 예방 및/또는 진단하기 위해 배양물, 시험관내 또는 생체외에서의 세포에, 또는 대상체, 예를 들어 인간 대상체에 투여될 수 있다.
- [0471] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 대상체에게 본원에 기재된 항체 분자를 투여하여, 대상체에서의 면역 반응이 변형되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 변형시키는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 면역 반응은 증진, 자극 또는 상향-조절된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 PD-L1의 차단에 의해 대상체에서 면역 반응을 증진시킨다.
- [0472] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 인간 및 비-인간 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 한 실시양태에서, 대상체는 비정상적 PD-L1 기능을 특징으로 하는 장애 또는 상태를 갖는 인간 대상체, 예를 들어 인간 환자이다. 용어 "비-인간 동물"은 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대 비-인간 영장류를 포함한다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 한 실시양태에서, 대상체는 면역 반응의 증진을 필요로 하는 인간 환자이다. 한 실시양태에서, 대상체는 면역억제된 상태이고, 예를 들어 대상체는 화학요법 또는 방사선 요법을 받고 있거나 받은 적이 있다. 대안적으로 또는 조합으로, 대상체는 감염의 결과로서 면역억제되거나 면역억제 위험이 있다. 본원에 기재된 방법 및 조성물은 T-세포 매개 면역 반응을 증대시킴으로써 치료될 수 있는 장애를 갖는 인간 환자를 치료하는 데 적합하다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 수많은 면역 활성을 증진시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 종양-침윤 T 림프구 (TIL)의 증가된 수 또는 활성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인터페론-감마 (IFN- γ)의 증가된 발현 또는 활성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 감소된 PD-L1 발현 또는 활성을 갖는다.
- [0473] 치료 용도
- [0474] 항체에 의한 PD-L1의 차단은 환자에서 암성 세포에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다. PD-L1은 전형적으로 정상 인간 세포에서 발현되지 않으나, 다양한 인간 암에서 풍부하다 (Dong et al. (2002) Nat Med 8:787-9). PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용은 종양 침윤 림프구의 감소, T-세포 수용체 매개 증식의 감소, 및 암성 세포에 의한 면역 회피를 발생시킨다 (Dong et al. (2003) J Mol Med 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol Immunother. 54:307-14); Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100). 면역 억제는 PD-L1 내지 PD-1의 국부 상호작용을 억제함으로써 역전될 수 있고, 효과는 PD-1에 대한 PD-L2의 상호작용이 또한 차단된 경우에 상가적이다 (Iwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66). 항-PD-L1 항체는 단독으로 암성 종양의 성장을 억제하는데 사용될 수 있다. 대안적으로, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 바와 같은 다른 면역원성 작용제, 표준 암 치료제, 또는 다른 항체와 함께 사용될 수 있다. 따라서, PD-L1의 억제는 면역 반응을 증대시킬 수 있다.
- [0475] 한 측면에서, 본 발명은 암성 종양의 성장이 억제 또는 감소되도록 하는 항-PD-L1 항체 분자를 사용하는 생체내에서의 대상체의 치료에 관한 것이다. 항-PD-L1 항체는 단독으로 암성 종양의 성장을 억제하는데 사용될 수 있다. 대안적으로, 항-PD-L1 항체는 하기 중 하나 이상과 조합되어 사용될 수 있다: 하기 기재된 바와 같은, (예를 들어, 암 또는 감염성 장애) 표준 치료 관리, 또 다른 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 면역조절제 (예를 들어, 공동자극 분자의 활성화제 또는 억제 분자의 억제제); 백신, 예를 들어 치료제 암 백신; 또는 다른 형태의 세포 면역요법.
- [0476] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자를 투여하는

것을 포함하는, 대상체에서 종양 세포의 성장을 억제하는 방법을 제공한다.

- [0477] 한 실시양태에서, 방법은 생체내에서의 암의 치료에 적합하다. 면역의 항원-특이적 증진을 달성하기 위해, 항-PD-L1 항체 분자는 관심 항원과 함께 투여될 수 있다. PD-L1에 대한 항체가 하나 이상의 작용제와 조합되어 투여되는 경우에, 조합은 순서대로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0478] 암의 유형; 치료진단 방법
- [0479] 또 다른 측면에서, 대상체를 치료하는 방법, 예를 들어 대상체에서 과다증식성 상태 또는 장애 (예를 들어, 암), 예를 들어 고형 종양, 연부 조직 종양, 또는 전이성 병변을 감소 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 방법은 대상체에게 하나 이상의 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자를 단독으로 또는 다른 작용제 또는 치료제 방식과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.
- [0480] 본원에 사용된 용어 "암"은 조직병리학적 유형 또는 침습성 단계에 관계없이 모든 유형의 암성 성장 또는 종양 원성 과정, 전이성 조직 또는 악성으로 형질전환된 세포, 조직 또는 기관을 포함하는 것으로 의도된다. 암성 장애의 예는 고형 종양, 혈액암, 연부 조직 종양 및 전이성 병변을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0481] 고형 종양의 예는 다양한 기관계의 악성종양, 예를 들어 육종 및 암종 (선암종 및 편평 세포 암종 포함), 예컨대 간, 폐, 유방, 림프모양, 위장 (예를 들면, 결장), 비뇨생식관 (예를 들면, 신장, 요로상피 세포), 전립선 및 인두에 영향을 미치는 것을 포함한다. 선암종은 악성종양, 예컨대 대부분의 결장암, 직장암, 신세포 암종, 간암, 비소세포 폐 암종, 소장암 및 식도암을 포함한다. 편평 세포 암종은, 예를 들어 폐, 식도, 피부, 두경부 영역, 구강, 항문 및 자궁경부에서의 악성종양을 포함한다. 한 실시양태에서, 암은 흑색종, 예를 들어 진행 병기 흑색종이다. 상기 언급된 암의 전이성 병변은 본 발명의 방법 및 조성물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있다.
- [0482] 본원에 개시된 항체 분자를 사용하여 성장을 억제할 수 있는 예시적인 암은 전형적으로 면역요법에 반응성인 암을 포함한다. 치료하기 바람직한 암의 비-제한적 예는 림프종 (예를 들어, 미만성 대 B-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종), 유방암 (예를 들어, 전이성 유방암), 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC), 예를 들어 IV기 또는 재발성 비소세포 폐암, NSCLC 선암종, 또는 NSCLC 편평 세포 암종), 골수종 (예를 들어, 다발성 골수종), 백혈병 (예를 들어, 만성 골수 백혈병), 피부암 (예를 들어, 흑색종 (예를 들어, III 또는 IV기 흑색종) 또는 메르켈 세포 암종), 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC)), 골수이형성 증후군, 방광암 (예를 들어, 이행 세포 암종), 신장암 (예를 들어, 신세포 암, 예를 들어 투명-세포 신세포 암종, 예를 들어 진행성 또는 전이성 투명-세포 신세포 암종), 및 결장암을 포함한다. 추가적으로, 불응성 또는 재발성 악성종양이 본원에 기재된 항체 분자를 사용하여 치료될 수 있다.
- [0483] 치료될 수 있는 다른 암의 예는 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문암, 위-식도암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 메르켈 세포 암, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함한 만성 또는 급성 백혈병, 소아기 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 신장암 또는 요관암, 신우 암종, 중추 신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도되는 것 (예를 들어, 중피종)을 포함한 환경 유발 암, 및 상기 암의 조합을 포함한다.
- [0484] PD-L1을 발현하는 전이성 암, 예를 들어 전이성 암의 치료 (Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144)는 본원에 기재된 항체 분자를 사용하여 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 암은 상승된 수준의 PD-L1, IFN γ 및/또는 CD8을 발현한다.
- [0485] PD-L1 신호전달은 CD8+ T 세포에서의 상승된 Bim 발현에 기여할 수 있다. 높은 수준의 Bim (예를 들어, PD-1-CD8+ T 세포에 비해 PD-1+CD8+ T 세포에서의 상승된 Bim 수준)을 발현하는 환자에서 암, 예를 들어 진행성 흑색종의 치료는 본원에 기재된 항체 분자를 사용하여 수행될 수 있다.
- [0486] 암을 위한 단독요법 또는 조합 요법에서 항-PD-L1 항체의 효능을 시험하는데 사용될 수 있는 동물 모델은, 예를 들어 CT26 결장 암종 모델 (Sakuishi et al. (2010) J Exp Med. 207(10): 2187-2194) 및 5T33 골수종 모델 (Manning et al. (1992) Br J Cancer. 66(6): 1088-1093)을 포함한다.

- [0487] 한 실시양태에서, 암은 상승된 수준의 PD-L1, IFN- γ 및/또는 CD8을 발현한다.
- [0488] 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 일부 실시양태에서, 환자가 PD-L1을 고도로 발현하는 암을 갖고/거나 암이 항종양 면역 세포, 예를 들어 TIL에 의해 침윤된 경우에, 환자는 면역조절제를 (임의로 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 작용제와 조합하여) 사용한 치료에 반응할 가능성이 보다 많다. 항종양 면역 세포는 CD8, PD-L1 및/또는 IFN- γ 에 대해 양성일 수 있고; 따라서 CD8, PD-L1 및/또는 IFN- γ 의 수준은 미세환경에서의 TIL의 수준에 대한 관독정보의 역할을 할 수 있다. 특정 실시양태에서, 암 미세환경은 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-양성인 것으로 지칭된다.
- [0489] 따라서, 특정 측면에서, 본 출원은 종양 샘플이 PD-L1, CD8, 및 IFN- γ 중 하나 이상에 대해 양성인지 여부, 및 종양 샘플이 마커 중 하나 이상, 예를 들어 2개, 또는 3개 모두에 대해 양성인지 결정하고, 이어서 환자에게 치료 유효량의 항-PD-L1 항체 분자를, 임의적으로 하나 이상의 다른 면역조절제 또는 항암제와 조합하여 투여하는 방법을 제공한다.
- [0490] 하기 적응증에서, 환자의 큰 부분이 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-양성이다: 폐암 (편평); 폐암 (선암종); 두경부암; 위암; NSCLC; HNSCC; 위암 (예를 들어, MSIhi 및/또는 EBV+); CRC (예를 들어, MSIhi); 비인두암 (NPC); 자궁경부암 (예를 들어, 편평); 갑상선암, 예를 들어 유두상 갑상선암; 흑색종; TN 유방암; 및 DLBCL (미만성 대 B-세포 림프종). 일반적으로 유방암에서 및 일반적으로 결장암에서, 환자의 중간 정도 부분이 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-양성이다. 하기 적응증에서, 환자의 작은 부분이 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-양성이다: ER+ 유방암, 및 췌장암. 이러한 발견은 실시예 4에서 추가로 논의된다. 환자의 큰 부분 또는 작은 부분이 이들 마커에 대해 삼중-양성인지 여부에 관계없이, 이들 마커에 대한 환자의 스크리닝은, 임의적으로 하나 이상의 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-TIM-3 항체 분자, 항-LAG-3 항체 분자, 또는 항-PD-L1 항체 분자) 및/또는 항암제, 예를 들어 표 6에 나열된 것 및 표 6에 나열된 공개에 개시된 것과 조합하여, PD-L1 항체를 사용하는 요법 (예를 들어, PD-L1 항체 차단)에 유리하게 반응할 가능성이 특히 높은 환자의 부분이 확인되도록 한다.
- [0491] 일부 실시양태에서, 암 샘플은 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-양성으로서 분류된다. 이러한 측정은 대략 하기 2개의 한계점으로 분류될 수 있다: 개별 세포가 양성으로 분류되는지 여부, 및 전체로서의 샘플이 양성으로 분류되는지 여부. 첫번째로, 개별 세포 내에서, PD-L1, CD8 및/또는 IFN- γ 의 수준을 측정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이들 마커 중 하나 이상에 대해 양성인 세포는 대조군 세포 또는 참조 값에 비해 보다 높은 수준의 마커를 갖는 세포이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 주어진 세포 내 PD-L1의 높은 수준은 환자에서의 상응하는 비-암성 조직 내 PD-L1의 수준보다 더 높은 수준이다. 또 다른 예로서, 일부 실시양태에서, 주어진 세포 내 CD8 또는 IFN- γ 의 높은 수준은 TIL에서 전형적으로 관찰되는 그 단백질의 수준이다. 두번째로, 또한 샘플에서 PD-L1, CD8, 및/또는 IFN- γ 에 대해 양성인 세포의 백분율을 측정할 수 있다. (이는 모든 3개의 마커를 발현하는 단일 세포에 대해 필수적이지 않음.) 일부 실시양태에서, 삼중 양성 샘플은 높은 백분율의, 예를 들어 참조 값보다 더 높은 또는 대조군 샘플보다 더 높은, 이들 마커에 대해 양성인 세포를 갖는 것이다.
- [0492] 다른 실시양태에서, 샘플에서 PD-L1, CD8 및/또는 IFN- γ 전체의 수준을 측정할 수 있다. 이 경우에, 샘플 중 CD8 또는 IFN- γ 의 높은 수준은 TIL로 침윤된 종양에서 전형적으로 관찰되는 그 단백질의 수준일 수 있다. 유사하게, PD-L1의 높은 수준은 종양 샘플, 예를 들어 종양 미세환경에서 전형적으로 관찰되는 그 단백질의 수준일 수 있다.
- [0493] 본원의 실시예 4에 나타난 바와 같이, PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-양성인 환자의 하위세트의 확인은 환자의 특정 하위집단이 PD-L1 항체 요법에 특히 반응성일 가능성이 있음을 밝혀준다. 예를 들어, 많은 IM-TN (면역조절성, 삼중 음성) 유방암 환자는 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-양성이다. IM-TN 유방암은, 예를 들어 문헌 [Brian D. Lehmann et al., "Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies", J Clin Invest. Jul 1, 2011; 121(7): 2750-2767]에 기재되어 있다. 삼중-음성 유방암은 에스트로겐 수용체 (ER), 프로게스테론 수용체 (PR) 및 Her2/neu를 발현하지 않는 것이다. 이들 암은 전형적으로 ER, PR 및 Her2/neu를 표적화하는 작용제에 반응하지 않기 때문에 치료하기 곤란하다. 삼중-음성 유방암은 한 부류가 면역조절성인 상이한 부류들로 추가로 세분될 수 있다. 문헌 [Lehmann et al.]에 기재된 바와 같이, IM-TN 유방암은 면역 세포 프로세스, 예를 들어 면역 세포 신호전달 (예를 들어, TH1/TH2 경로, NK 세포 경로, B 세포 수용체 신호전달 경로, DC 경로 및 T 세포 수용체 신호전달), 시토카인 신호전달 (예를 들어, 시토카인 경로, IL-12 경로 및 IL-7 경로), 항원 프로세싱 및 제시, 코어 면역 신호 전달 경로를 통한 신호전달 (예를 들어, NFkB, TNF 및 JAK/STAT 신호전달), T-세포 기능에 수반

되는 유전자, 면역 전사, 인터페론 (IFN) 반응 및 항원 프로세싱에 수반되는 인자 중 하나 이상이 풍부화되어 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 치료된 암은 IM-TN 유방암의 하나 이상의 마커, 예를 들어 면역 세포 신호 전달 (예를 들어, TH1/TH2 경로, NK 세포 경로, B 세포 수용체 신호전달 경로, DC 경로 및 T 세포 수용체 신호 전달), 시토카인 신호전달 (예를 들어, 시토카인 경로, IL-12 경로 및 IL-7 경로), 항원 프로세싱 및 제시, 코어 면역 신호 전달 경로를 통한 신호전달 (예를 들어, NFkB, TNF, 및 JAK/STAT 신호전달), T-세포 기능에 수반되는 유전자, 면역 전사, 인터페론 (IFN) 반응 및 항원 프로세싱 중 하나 이상을 촉진하는 인자에 대해 양성인 암 또는 양성인 것으로 결정된 암이다.

[0494] 또 다른 예로서, 높은 MSI (미소위성체 불안정성)를 갖는 결장암 환자의 하위세트가 또한 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-양성인 것으로 본원에 제시된다. 따라서, 일부 실시양태에서, PD-L1 항체, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 PD-L1 항체는 (임의적으로 하나 이상의 면역조절제, 예컨대 LAG-3 항체, TIM-3 항체, 또는 PD-1 항체, 및 하나 이상의 항암제, 예를 들어 표 6에 기재되거나 또는 표 6의 공개에서의 항암제와 조합되어) 높은 MSI를 갖는 결장암을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된 환자에게 투여되어, 암을 치료한다. 일부 실시양태에서, 높은 MSI를 갖는 세포는 참조 값 또는 대조군 세포보다 더 높은 수준의 MSI를 갖는 세포, 예를 들어 암과 동일한 조직 유형의 비-암성 세포이다.

[0495] 또 다른 예로서, 높은 MSI를 갖고/거나 EBV+인 위암 환자의 하위세트가 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 또한 삼중-양성인 것으로 본원에 제시된다. 따라서, 일부 실시양태에서, PD-L1 항체, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 PD-L1 항체는 (임의적으로 하나 이상의 면역조절제, 예컨대 LAG-3 항체, TIM-3 항체, 또는 PD-1 항체, 및 하나 이상의 항암제, 예를 들어 표 6에 기재되거나 또는 표 6의 공개에서의 항암제와 조합되어) 높은 MSI 및/또는 EBV+를 갖는 위암을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된 환자에게 투여되어, 암을 치료한다. 일부 실시양태에서, 높은 MSI를 갖는 세포는 참조 값 또는 대조군 세포보다 더 높은 수준의 MSI를 갖는 세포, 예를 들어 암과 동일한 조직 유형의 비-암성 세포이다.

[0496] 추가적으로 PD-L1에 대해 암을 검정하고, 이어서 암을 PD-L1 항체를 사용하여 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 본원 실시예 5에 기재된 바와 같이, 암 샘플은 PD-L1 단백질 수준 또는 mRNA 수준에 대해 검정될 수 있다. 참조 값 또는 대조군 세포 (예를 들어, 비-암성 세포)보다 더 높은 수준의 PD-L1 (단백질 또는 mRNA)을 갖는 샘플은 PD-L1 양성으로 분류될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, PD-L1 항체, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 PD-L1 항체는 (임의적으로 하나 이상의 항암제와 조합되어) PD-L1 양성인 암을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된 환자에게 투여된다. 암은, 예를 들어 비소세포 폐 (NSCLC) 선암종 (ACA), NSCLC 편평 세포 암종 (SCC) 또는 간세포성 암종 (HCC)일 수 있다.

[0497] 일부 실시양태에서, 본원의 방법은 PD-L1에 대해 양성인 (또는 양성인 것으로 확인된) 암을 치료하기 위해 PD-L1 항체, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 PD-L1 항체를, 예를 들어 단독요법으로서 사용하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 암은 결장직장암 (예를 들어, MSI-고), 위암 (예를 들어, MSI-고/또는 EBV+), NPC, 자궁경부암, 유방암 (예를 들어, TN 유방암) 및 난소암이다. 일부 실시양태에서, 암은 NSCLC, 흑색종 또는 HNSCC이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 항체는 예를 들어 1, 3, 10, 또는 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0498] 예를 들어 본원의 실시예 4에 기초하여, PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대한 삼중-양성인 특정 위암이 또한 PIK3CA에 대해 양성인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 일부 실시양태에서, 암은 항-PD-1 항체 분자 (임의적으로 하나 이상의 면역조절제, 예를 들어 항-LAG-3 항체 분자, 항-TIM-3 항체 분자, 또는 항-PD-1 항체 분자와 조합됨) 및 PIK3CA를 억제하는 작용제를 사용하여 치료될 수 있다. 이 카테고리의 예시적인 작용제는 문헌 [Stein RC (September 2001). "Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment". Endocrine-related Cancer 8 (3): 237-48 및 Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP (January 2008). "Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy". Biochimica et Biophysica Acta 1784 (1): 159-85]에 기재되어 있다.

[0499] 예를 들어 본원의 실시예 4에 기초하여, CRC, 예를 들어 MSI-높은 CRC를 갖는 (또는 갖는 것으로 확인된) 환자는 PD-L1 항체를, 임의적으로 LAG-3, RNF43, 및 BRAF 중 하나 이상을 표적화하는 치료제와 조합하여 사용함으로써 치료될 수 있다. 예를 들어, 이들 암은 PD-L1 항체를, 임의적으로 LAG-3, PD-1, RNF43, 및 BRAF 중 하나 이상을 표적화하는 하나 이상의 치료제와 조합하여 사용함으로써 치료될 수 있다. 실시양태에서, 하나 이상의 치료제는 면역조절제, 예컨대 항-LAG-3 항체 분자, 및 표 6에 기재된 또는 표 6에 나열된 공개에서의 항암제를 포함한다. LAG-3 억제제, 예를 들어 항체가 본원에 기재된다. RNF43은 예를 들어 항체, 소분자 (예를 들어, 2-(2',3-디메틸-[2,4'-비피리딘]-5-일)-N-(5-(피라진-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드 (화합물 A28)), siRNA,

또는 Rspo 리간드 또는 그의 리간드를 사용하여 억제될 수 있다. BRAF 억제제 (예를 들어, 베무라페닙 또는 다브라페닙)는 본원에 기재된다.

- [0500] 예를 들어 본원의 실시예 4에 기초하여, 편평 세포 폐암을 갖는 (또는 갖는 것으로 확인된) 환자는 PD-L1 항체 분자를 LAG-3을 표적화하는 치료제, 예를 들어 LAG-3 항체 분자, 및 임의적으로 하나 이상의 항암제, 예를 들어 표 6에 기재된 또는 표 6의 공개에서의 항암제와 조합하여 사용함으로써 치료될 수 있다.
- [0501] 일부 실시양태에서, 편평 세포 폐암이 있는 (또는 있는 것으로 확인된) 대상체는 PD-1 항체를 임의적으로 TIM-3 을 표적화하는 치료제, 예를 들어 TIM-3 항체와 조합하여 사용함으로써 치료될 수 있다. TIM-3 억제제, 예를 들어 항체는 본원에서 설명된다.
- [0502] 예를 들어 본원의 실시예 4에 기초하여, 갑상선암을 갖는 (또는 갖는 것으로 확인된) 환자는 PD-1 항체 분자를, 임의적으로 BRAF를 표적화하는 치료제와 조합하고, 임의적으로 하나 이상의 면역조절제, 예를 들어 항-LAG-3 항체 분자, 항-TIM-3 항체 분자, 및 항-PD-L1 항체 분자와 조합하여 사용함으로써 치료될 수 있다. BRAF 억제제 (예를 들어, 베무라페닙 또는 다브라페닙)는 예를 들어 본원에서 표 6에 및 표 6에 나열된 공개에 기재된다.
- [0503] 일부 실시양태에서, 본원의 요법은 감염, 예를 들어 바이러스 또는 박테리아 감염과 연관된 암을 갖는 (또는 갖는 것으로 확인된) 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 예시적인 암은 자궁경부암, 항문암, HPV-연관 두경부 편평 세포암, HPV-연관 식도 유두종, HHV6-연관 림프종, EBV-연관 림프종 (버킷 림프종 포함), 위 MALT 림프종, 다른 감염-연관 MALT 림프종, HCC, 카포시 육종을 포함한다.
- [0504] 다른 실시양태에서, 암은 백혈병 또는 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 혈액 악성종양 또는 암이다. 예를 들어, 항-PD-L1 항체 분자는 예를 들어, 예를 들어 B-세포 급성 림프성 백혈병 ("BALL"), T-세포 급성 림프성 백혈병 ("TALL"), 급성 림프성 백혈병 (ALL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 급성 백혈병; 예를 들어 만성 골수 백혈병 (CML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 만성 백혈병; 예를 들어 B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 상태, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비호지킨 림프종, 형질모구성 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 및 골수성 혈액 세포 등 비유효한 생산 (또는 이형성증)에 의해 연합된 혈액학적 상태의 다양한 집합인수집인 "전백혈병" 을 포함하나 이에 제한되지는 않는 추가의 혈액암 또는 혈액학적 상태를 포함하나 이에 제한되지는 않는 암 및 악성종양을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0505] 한 실시양태에서, 암은 유방암, 예를 들어 전이성 유방암, 예를 들어 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 또는 Her2/neu 중 1, 2개 또는 모두를 발현하지 않는 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암이다.
- [0506] 또 다른 실시양태에서, 암은 폐암, 예를 들어 비소세포 폐암 (예를 들어, 편평 비소세포 폐암), 예를 들어 국부 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암, 예를 들어 IV기 또는 재발성 비소세포 폐암이다.
- [0507] 또 다른 실시양태에서, 암은 피부암, 예를 들어 메르켈 세포 암종 (MCC), 예를 들어 전이성 메르켈 세포 암종이다.
- [0508] 한 실시양태에서, 암은 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC) (예를 들어, 편평 및/또는 비-편평 조직학을 갖는 NSCLC, NSCLC 선암종, 또는 NSCLC 편평 세포 암종)), 흑색종 (예를 들어, 진행성 흑색종), 신암 (예를 들어, 신세포 암종, 예를 들어 투명 세포 신세포 암종), 간암, 골수종 (예를 들어, 다발성 골수종), 전립선암, 유방암 (예를 들어, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 또는 Her2/neu 중 1, 2개 또는 모두를 발현하지 않는 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암), 결장직장암, 췌장암, 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC), 항문암, 위-식도암, 갑상선암, 자궁경부암, 림프증식성 질환 (예를 들어, 이식후 림프증식성 질환) 또는 혈액암, T-세포 림프종, 비호지킨 림프종, 또는 백혈병 (예를 들어, 골수성 백혈병)으로부터 선택된다.
- [0509] 또 다른 실시양태에서, 암은 암종 (예를 들어, 진행성 또는 전이성 암종), 흑색종 또는 폐 암종, 예를 들어 비소세포 폐 암종으로부터 선택된다.
- [0510] 한 실시양태에서, 암은 폐암, 예를 들어 비소세포 폐암이다.
- [0511] 또 다른 실시양태에서, 암은 바이러스 감염, 예를 들어 만성 바이러스성 간염이 있는 또는 없는 간암종, 예를 들어 진행성 간암종이다.

- [0512] 또 다른 실시양태에서, 암은 전립선암, 예를 들어 진행성 전립선암이다.
- [0513] 또 다른 실시양태에서, 암은 골수종, 예를 들어 다발성 골수종이다.
- [0514] 또 다른 실시양태에서, 암은 신암, 예를 들어 신세포 암종 (RCC) (예를 들면, 전이성 RCC 또는 투명 세포 신세포 암종)이다.
- [0515] 한 실시양태에서, 암은 흑색종, 예를 들어 진행성 흑색종이다. 한 실시양태에서, 암은 다른 요법에 반응하지 않는 진행성 또는 절제불가능 흑색종이다. 다른 실시양태에서, 암은 BRAF 돌연변이 (예를 들어, BRAF V600 돌연변이)를 갖는 흑색종이다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BRAF 억제제 (예를 들면, 베무라페닙 또는 다브라페닙)를 사용하거나 사용하지 않고 항-CTLA-4 항체 (예를 들면, 이필리무맙)를 사용하는 치료 후에 투여된다.
- [0516] 본원에 개시된 방법 및 조성물은 상기 언급된 암과 연관된 전이성 병변을 치료하는데 유용하다.
- [0517] 항-PD-L1 항체의 암 백신과의 조합
- [0518] PD-L1에 대한 항체 분자는 면역원성 작용제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (재조합 단백질, 펩티드, 및 탄수화물 분자 포함), 세포, 및 면역 자극 시토카인을 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포와 조합될 수 있다 (He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28). 사용될 수 있는 종양 백신의 비-제한적 예는 흑색종 항원의 펩티드, 예컨대 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MART1 및/또는 티로시나제의 펩티드, 또는 시토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포, DNA-기반 백신, RNA-기반 백신, 및 바이러스 전달-기반 백신을 포함한다. 암 백신은 예방적 또는 치료적일 수 있다.
- [0519] PD-L1 차단은 백신접종 프로토콜과 조합될 수 있다. 종양에 대한 백신접종을 위한 다수의 실험적 전략이 고안되었다 (문헌 [Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738] 참조; 또한 문헌 [Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition] 참조). 이들 전략 중 하나에서, 백신은 자가 또는 동종 종양 세포를 사용하여 제조된다. 이들 세포성 백신은 GM-CSF를 발현하도록 종양 세포가 형질도입될 때 가장 효과적인 것으로 나타났다. GM-CSF는 종양 백신접종을 위한 항원 제시의 강력한 활성화제인 것으로 나타났다 (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43).
- [0520] PD-L1 차단은 이들 단백질에 대한 면역 반응을 생성하기 위해 종양에서 발현되는 재조합 단백질 및/또는 펩티드의 집합과 함께 사용될 수 있다. 이들 단백질은 자기 항원으로서 면역계에 의해 정상적으로 인식되고, 따라서 이들에 대해 관용성이다. 종양 항원은 또한, 염색체의 텔로미어의 합성에 요구되고 인간 암의 85% 초과 및 단지 제한된 수의 체세포 조직에서만 발현되는 단백질 텔로머라제를 포함할 수 있다 (Kim, N et al. (1994) Science 266: 2011-2013). (이들 체세포 조직은 다양한 수단에 의해 면역 공격으로부터 보호될 수 있다). 종양 항원은 또한 단백질 서열을 변경하거나 또는 2개의 관련되지 않은 서열 (즉, 필라델피아 염색에서의 bcr-abl), 또는 B 세포 종양으로부터의 이디오타입 사이에 융합 단백질을 생성하는 체세포 돌연변이로 인해 암 세포에서 발현되는 "네오-항원"일 수 있다.
- [0521] 다른 종양 백신은 인간 암에 관련되는 바이러스, 예컨대 인간 유두종 바이러스 (HPV), 간염 바이러스 (HBV 및 HCV), 카포시 포진 육종 바이러스 (KHSV), 및 엡스타인-바르 (Epstein-Barr) 바이러스 (EBV)로부터의 단백질을 포함할 수 있다. PD-1 차단과 함께 사용될 수 있는 또 다른 형태의 종양 특이적 항원은 종양 조직 자체로부터 단리된 정제된 열 쇼크 단백질 (HSP)이다. 이들 열 쇼크 단백질은 종양 세포로부터의 단백질의 단편을 함유하고, 이들 HSP는 종양 면역성을 도출하기 위해 항원 제시 세포로의 전달 시에 고도로 효율적이다 (Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278:117-120).
- [0522] 수지상 세포 (DC)는 항원-특이적 반응을 촉발하는데 사용될 수 있는 강력한 항원 제시 세포이다. DC는 생체외에서 생산되고, 다양한 단백질 및 펩티드 항원뿐만 아니라 종양 세포 추출물이 부하될 수 있다 (Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332). DC는 또한, 이들 종양 항원을 또한 발현시키기 위해 유전적 수단에 의해 형질도입될 수 있다. DC는 또한, 면역화의 목적을 위해 종양 세포에 직접 융합된다 (Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336). 백신 접종 방법으로서, DC 면역화는 보다 강력한 항-종양 반응을 활성화하기 위해 PD-1 차단과 효과적으로 조합될 수 있다.

- [0523] 또 다른 실시양태에서, 조합은 면역 체크포인트 조정인자의 억제제 또는 활성화제 (예를 들어, LAG-3 억제제 (예를 들어, 항-LAG-3 항체 분자), PD-1 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체 분자), TIM-3 조정제 (예를 들어, TIM-3 활성화제 또는 억제제, 예를 들어 항-TIM-3 항체 분자), 또는 CTLA-4 억제제 (예를 들어, 항-CTLA-4 항체), 또는 그의 임의의 조합을 추가로 포함한다.
- [0524] PD-L1 차단은 또한 표준 암 치료에 조합될 수 있다. PD-L1 차단은 화학요법과 효과적으로 조합될 수 있다. 이들 경우에서, 투여된 화학요법 시약의 용량을 감소시키는 것이 가능할 수 있다 (Mokyr, M. et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304). 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 다른 항체 분자, 화학요법, 다른 항암 요법 (예를 들어, 표적화된 항암 요법 또는 종양용해 약물), 세포독성제, 면역-기반 요법 (예를 들어, 시토키인), 외과적 및/또는 방사선 절차 중 하나 이상과 조합되어 투여된다. 조합되어 투여될 수 있는 예시적인 세포독성제는 항미세관제, 토포이소머라제 억제제, 항-대사물, 유사분열 억제제, 알킬화제, 안트라시클린, 빈카 알칼로이드, 삽입제, 신호 전달 경로를 방해할 수 있는 작용제, 아폽토시스를 촉진하는 작용제, 프로테오솜 억제제 및 방사선 (예를 들어, 국부 또는 전신 조사)을 포함한다.
- [0525] 상기 조합과 대안적으로 또는 조합으로, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 면역조정제 (예를 들어, 공동자극 분자의 활성화제 또는 억제 분자의 억제제); 백신, 예를 들어 치료제 암 백신; 또는 다른 형태의 세포 면역요법 중 하나 이상과 조합되어 투여된다.
- [0526] 항-PD-L1 항체 분자의 예시적인 비제한적 조합 및 용도는 하기를 포함한다:
- [0527] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 공동자극 분자 또는 억제 분자, 예를 들어 공동-억제 리간드 또는 수용체의 조정제와 조합되어 투여된다.
- [0528] 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 공동자극 분자의 조정제, 예를 들어 효능제와 조합되어 투여된다. 한 실시양태에서, 공동자극 분자의 효능제는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 또는 CD83 리간드의 효능제 (예를 들어, 효능작용 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 가용성 융합물)로부터 선택된다.
- [0529] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 CD28, CD27, ICOS 및 GITR의 공동자극 도메인을 포함하는 양성 신호와 연관된 공동자극 분자, 예를 들어 효능제와 조합되어 사용된다.
- [0530] 예시적인 GITR 효능제는 예를 들어 GITR 융합 단백질 및 항-GITR 항체 (예를 들어, 2가 항-GITR 항체), 예컨대 미국 특허 번호 6,111,090, 유럽 특허 번호 090505B1, 미국 특허 번호 8,586,023, PCT 공개 번호 WO 2010/003118 및 2011/090754에 기재된 GITR 융합 단백질, 또는 예를 들어 미국 특허 번호 7,025,962, 유럽 특허 번호 1947183B1, 미국 특허 번호 7,812,135, 미국 특허 번호 8,388,967, 미국 특허 번호 8,591,886, 유럽 특허 번호 EP 1866339, PCT 공개 번호 WO 2011/028683, PCT 공개 번호 WO 2013/039954, PCT 공개 번호 WO2005/007190, PCT 공개 번호 WO 2007/133822, PCT 공개 번호 WO2005/055808, PCT 공개 번호 WO 99/40196, PCT 공개 번호 WO 2001/03720, PCT 공개 번호 WO99/20758, PCT 공개 번호 WO2006/083289, PCT 공개 번호 WO 2005/115451, 미국 특허 번호 7,618,632, 및 PCT 공개 번호 WO 2011/051726에 기재된 항-GITR 항체를 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 면역 체크포인트 분자의 억제 분자의 억제제와 조합되어 투여된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 용어 "면역 체크포인트"가 CD4 및 CD8 T 세포의 세포 표면 상의 분자의 군을 의미한다는 것으로 이해할 것이다. 이들 분자는 항종양 면역 반응을 하향-조정 또는 억제하는 "브레이크"로서의 역할을 효과적으로 할 수 있다. 면역 체크포인트 분자는 프로그램화된 사멸 1 (PD-1), 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40, 및 LAG-3 (면역 세포를 직접 억제함)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법에 유용한 면역 체크포인트 억제제로서 작용할 수 있는 면역치료제는 PD-1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), 및/또는 TGFR 베타의 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 억제 분자의 억제는 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서의 억제에 의해 수행될 수 있다. 실시양태에서, 억제 핵산 (예를 들어, dsRNA, siRNA 또는 shRNA)이 억제 분자의 발현을 억제하는데 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 억제 신호의 억제제는 폴리펩티드, 예를 들어 가용성 리간드, 또는 억제 분자에 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.
- [0531] 한 실시양태에서, 억제제는 PD-1, PD-L2 또는 CTLA-4에 결합하는 가용성 리간드 (예를 들어, CTLA-4-Ig 또는 TIM-3-Ig), 또는 항체 또는 항체 단편이다. 예를 들어, 항-PD-L1 항체 분자는 예를 들어 암 (예를 들어, 흑색종, 예를 들어 전이성 흑색종; 폐암, 예를 들어 비소세포 폐 암종; 또는 전립선암으로부터 선택된 암)을 치료하

기 위해 항-CTLA-4 항체, 예를 들어 이필리무맙과 조합되어 투여될 수 있다. 예시적인 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙 (화이자(Pfizer)로부터 입수가 가능한 IgG2 모노클로날 항체, 이전에 티실리무맙으로 공지됨, CP-675,206); 및 이필리무맙 (CTLA-4 항체, 또한 MDX-010으로 공지됨, CAS 번호 477202-00-9)을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BRAF 억제제 (예를 들어, 베무라페닙 또는 다브라페닙)를 사용하거나 사용하지 않고 항-CTLA-4 항체 (예를 들어, 이필리무맙)를 사용하는 치료 후에, 예를 들어 흑색종의 치료 후에 투여된다. 사용될 수 있는 예시적인 용량은 약 1 내지 10 mg/kg, 예를 들어 3 mg/kg의 항-PD-L1 항체 분자의 용량, 및 약 3 mg/kg의 항-CTLA-4 항체, 예를 들어 이필리무맙의 용량을 포함한다.

[0532] 면역 억제 분자, 예를 들어 PD-L1 및 LAG-3은 종양 면역 회피를 촉진하기 위해 T-세포 기능을 조절, 예를 들어 상승작용적으로 조절할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 항-LAG-3 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 항-TIM-3 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 항-LAG-3 항체 및 항-TIM-3 항체, 또는 그의 항원-결합 단편과 조합되어 투여된다. 본원에 언급된 항체의 조합은 별개로, 예를 들어 별개의 항체로, 또는 연결되어, 예를 들어 이중특이적 또는 삼중특이적 항체 분자로 투여될 수 있다.

[0533] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 방법에 사용되는 TIM-3, LAG-3 및/또는 PD-1에 대한 항체 분자 (예를 들어, 단일-, 이중- 또는 삼중특이적 항체)는 본원에 기재된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 것을 포함한다 (예를 들어, 본원의 하기 218 페이지 (본원의 단락 [0878])에서 시작하는 "면역 체크포인트 분자의 억제제"의 표제 하의 섹션 (그에 언급된 모든 공개 포함)에 개시된 바와 같음).

[0534] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 CEACAM 억제제 (예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5 억제제), 예를 들어 항-CEACAM 항체 분자와 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 CEACAM-1 억제제, 예를 들어 항-CEACAM-1 항체 분자와 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 CEACAM-5 억제제, 예를 들어 항-CEACAM-5 항체 분자와 조합되어 투여된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자 및 항-TIM-3 또는 항-LAG-3 항체, 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 이중특이적 항체가 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 언급된 항체의 조합이 사용되어 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 고형 종양)을 치료할 수 있다. 상기 언급된 조합의 효능은 관련 기술분야에 공지된 동물 모델에서 시험될 수 있다.

[0535] 한 실시양태에서, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1 및/또는 CEACAM-5)의 억제제는 항-CEACAM 항체 분자이다. 이론에 얽매이도록 하지 않고, CEACAM-1은 TIM-3의 리간드 및 파트너로 기재된 바 있다 (예를 들어, WO 2014/022332 참조). 항-TIM-3 및 항-CEACAM-1 항체의 조합의 상승작용적 생체내 효과가 이중이식편 암 모델에서 검출된 바 있다 (예를 들어, WO 2014/022332 참조). 종양은, 예를 들어 문헌 [Markel et al. J Immunol. 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. J Immunol. 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. Immunology. 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al. Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al. Mol Cancer Ther. 2012 Jun;11(6):1300-10; Stern et al. J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529]에 기재된 바와 같이, 면역계를 억제하기 위해 CEACAM-1 또는 CEACAM-5를 사용하는 것으로 여겨진다. 따라서, CEACAM 억제제는 암, 예를 들어 흑색종, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암, 결장암 또는 난소암, 또는 본원에 기재된 다른 암에 대한 면역 반응을 증진시키기 위해 본원에 기재된 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 억제제)와 함께 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, CEACAM의 억제제는 WO 2010/125571, WO 2013/82366 및 WO 2014/022332에 기재된 바와 같은 항-CEACAM-1 항체, 예를 들어 모노클로날 항체 34B1, 26H7, 및 5F4 또는 그의 재조합 형태 (예를 들어 US 2004/0047858, US 7,132,255 및 WO 99/52552에 기재된 바와 같음)이다. 다른 실시양태에서, 항-CEACAM 항체는 예를 들어 WO 2010/125571, WO 2013/054331 및 US 2014/0271618에 기재된 바와 같은 항-CEACAM-1 및/또는 항-CEACAM-5 항체 분자이다.

[0536] 일부 실시양태에서, PD-L1 및 LAG-3 면역 억제 분자 (예를 들어, 항체 분자)는 예를 들어 암을 치료하기 위해 서로 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 PD-1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항체 분자) 및/또는 PD-L1 억제제 (예를 들어, 항체 분자)를 사용하는 요법 동안 진행된 (예를 들어, 종양 성장을 경험한) 환자이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 항체 분자 및/또는 PD-L1 항체 분자를 사용하는 요법이 계속되고, LAG-3 면역 억제 분자 (예를 들어, 항체)가 요법에 추가된다.

[0537] 일부 실시양태에서, PD-L1 및 TIM-3 면역 억제 분자 (예를 들어, 항체 분자)는 예를 들어 암을 치료하기 위해 서로 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자는 PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항체

분자) 및/또는 PD-L1 억제제 (예를 들어, 항체 분자)를 사용하는 요법 동안 진행된 (예를 들어, 종양 성장을 경험한) 환자이다. 일부 실시양태에서, PD-1 항체 분자 및/또는 PD-L1 항체 분자를 사용하는 요법은 계속되고, TIM-3 면역 억제 분자 (예를 들어, 항체)가 요법에 추가된다.

[0538] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 시토카인, 예를 들어 인터류킨-2, -15, -12, 또는 -21과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자 및 본원에 기재된 시토카인의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 고형 종양 또는 흑색종)을 치료하는데 사용된다.

[0539] 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 사용될 수 있는 예시적인 면역조절제는 예를 들어 아푸투주맙 (로슈(Roche)®로부터 입수가능함); 페그필그라스탐 (뉴라스타(Neulasta)®); 레날리도미드 (CC-5013, 레블리미드(Revlimid)®); 탈리도미드 (탈로미드(Thalomid)®), 악티미드 (CC4047); 및 시토카인, 예를 들어 IL-21 또는 IRX-2 (인터류킨 1, 인터류킨 2, 및 인터페론 γ 를 포함하는 인간 시토카인의 혼합물, CAS 951209-71-5, IRX 테라퓨틱스(IRX Therapeutics)로부터 입수가능함)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0540] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 진행성 또는 전이성 암을 갖는 대상체 (예를 들어, 전이성 및 재발성 NSCL 암을 갖는 환자)에서 인돌아민-피롤 2,3-디옥시게나제 (IDO) 억제제 (예를 들어, INCB24360)와 조합되어 사용된다.

[0541] 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 대상체에게 하기 중 하나 이상과 조합하여 (예를 들어, 그 전에, 그와 동시에 또는 그 후에) 투여된다: 골수 이식, 화학요법제, 예컨대 플루다라빈을 사용하는 T 세포 탈격 요법, 외부-빔 방사선 요법 (XRT), 시클로포스파미드, 및/또는 항체, 예컨대 OKT3 또는 캄파스(CAMPATH). 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 B-세포 탈격 요법, 예컨대 CD20과 반응하는 작용제, 예를 들어 리툭산 후에 투여된다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 대상체는 고용량 화학요법에 이어 말초 혈액 줄기 세포 이식을 사용하는 표준 치료를 받을 수 있다. 특정 실시양태에서, 이식 후에, 대상체는 항-PD-L1 항체 분자를 제공받는다. 추가의 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 수술 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0542] 조합의 또 다른 예는 흑색종의 치료를 위해 데카르바진과 조합된 항-PD-L1 항체이다. 이론에 얽매이지 않고, PD-L1 차단 및 화학요법의 조합된 사용은 대부분의 화학요법제 화합물의 세포독성 작용의 결과인 세포 사멸에 의해 용이해지는 것으로 여겨지고, 이는 항원 제시 경로에서 종양 항원의 증가된 수준을 발생시킬 수 있다. 세포 사멸을 통한 PD-L1 차단과 상승작용을 유발할 수 있는 다른 조합 요법은 방사선요법, 수술 및 호르몬 박탈이다. 각각의 이들 프로토콜은 숙주에서 종양 항원의 공급원을 생성한다. 또한, 혈관신생 억제제가 PD-L1 차단과 조합될 수 있다. 혈관신생의 억제는 숙주 항원 제시 경로 내로 종양 항원을 공급할 수 있는 종양 세포 사멸로 이어진다.

[0543] PD-L1 차단 항체는 또한 이중특이적 항체와 조합되어 사용될 수 있다. 이중특이적 항체는 2개의 별개 항원을 표적화하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-Fc 수용체/항 종양 항원 (예를 들어, Her-2/neu) 이중특이적 항체는 대식세포를 종양 부위로 표적화하는데 사용되었다. 이 표적화는 종양 특이적 반응을 보다 효과적으로 활성화시킬 수 있다. 이들 반응의 T 세포 아암은 PD-L1 차단의 사용에 의해 증대될 것이다. 대안적으로, 항원은 종양 항원 및 수지상 세포 특이적 세포 표면 마커에 결합하는 이중특이적 항체의 사용에 의해 DC에 직접 전달될 수 있다.

[0544] 종양은 매우 다양한 메커니즘에 의해 숙주 면역 감시를 회피한다. 많은 이들 메커니즘은, 종양에 의해 발현되고 면역억제성인 단백질의 불활성화에 의해 극복될 수 있다. 이들은 특히 TGF- β (Kehrl, J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200), 및 Fas 리간드 (Hahne, M. et al. (1996) Science 274: 1363-1365)를 포함한다. 각각의 이들 엔티티에 대한 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 면역억제제의 효과를 상쇄하고 숙주에 의한 종양 면역 반응을 돕기 위해 항-PD-L1과 조합하여 사용될 수 있다.

[0545] 숙주 면역 반응성을 활성화시키는데 사용될 수 있는 다른 항체는 항-PD-L1과 조합되어 사용될 수 있다. 이들은 DC 기능 및 항원 제시를 활성화시키는 수지상 세포의 표면 상의 분자를 포함한다. 항-CD40 항체는 T 세포 헬퍼 활성을 효과적으로 대체할 수 있고 (Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478), PD-L1 항체와 함께 사용될 수 있다 (Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40). T 세포 공동자극 분자, 예컨대 CTLA-4 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,811,097), OX-40 (Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997), 및 ICOS (Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262-266)에 대한 항체는 또한 T 세포 활성화의 증가된 수준을 제공할 수 있다.

- [0546] 추가의 예시적인 표준 치료 관리는 하기 "조합 요법"의 표제 하에 섹션에 기재된다.
- [0547] 본원에 기재된 모든 방법에서, PD-L1 차단은 다른 형태의 면역요법, 예컨대 시토카인 치료 (예를 들어, 인터페론, GM-CSF, G-CSF, IL-2, IL-21), 또는 중앙 항원의 증진된 제시를 제공하는 이중특이적 항체 요법과 조합될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123] 참조).
- [0548] 항체 분자를 투여하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 하기에 기재된다. 사용된 분자의 적합한 투여량은 대상체의 연령 및 체중 및 사용된 특정한 약물에 좌우될 것이다. 항-PD-L1 항체 분자의 투여량 및 치료 요법은 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 주사에 의해 (예를 들어, 피하로 또는 정맥내로) 약 1 내지 30 mg/kg, 예를 들어 약 5 내지 25 mg/kg, 약 10 내지 20 mg/kg, 약 1 내지 5 mg/kg, 또는 약 3 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 약 1 mg/kg, 약 3 mg/kg, 또는 10 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 30 mg/kg, 또는 약 40 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 약 1-3 mg/kg, 또는 약 3-10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 약 0.5-2, 2-4, 2-5, 5-15, 또는 5-20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 투여 스케줄은, 예를 들어 1주에 1회 내지 2, 3 또는 4주마다 1회로 달라질 수 있다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 약 10 내지 20 mg/kg의 용량으로 격주로 투여된다.
- [0549] 항체 분자는 접합되지 않거나 또는 제2 작용제, 예를 들어 세포독성 약물, 방사성동위원소, 또는 단백질, 예를 들어 단백질 독소 또는 바이러스 단백질에 접합되어 사용될 수 있다. 이 방법은 하기를 포함한다: 단독으로의 또는 세포독성 약물에 접합된 항체 분자를 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것. 항체 분자는 다양한 치료제, 예를 들어 세포독성 모이어티, 예를 들어 치료제 약물, 방사성동위원소, 식물, 진균, 또는 박테리아 기원의 분자, 또는 생물학적 단백질 (예를 들어, 단백질 독소) 또는 입자 (예를 들어, 재조합 바이러스 입자, 예를 들어 바이러스 코트 단백질을 포함), 또는 그의 혼합물을 전달하는데 사용될 수 있다.
- [0550] 면역억제
- [0551] 면역억제는 면역계의 활성화 또는 효능을 감소시키는 작용을 수반한다. 면역계의 일부 부분은 그 자체로 면역계의 다른 부분에 대한 면역-억제 효과를 갖고, 면역억제는 다른 상태의 치료에 대한 유해 반응으로 발생할 수 있다.
- [0552] 의도적으로 유도된 면역억제 (예를 들어, 면역억제제 (예를 들어, 면역억제 약물 또는 환경 독소), 수술 (비장 절제술), 혈장만출, 또는 방사선에 의함)는 신체에서 기관 이식 거부를 방지하거나, 골수 이식 후에 이식편-대-숙주 질환을 치료하거나, 또는 자가-면역 질환, 예컨대 류마티스 관절염 또는 크론병의 치료를 위해 수행될 수 있다.
- [0553] 비-의도적인 면역억제는 예를 들어 영양실조, 노화, 많은 유형의 암 (예를 들어, 백혈병, 림프종, 다발성 골수종), 및 특정 만성 감염, 예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)에서 발생할 수 있다. 비-의도적인 면역억제에서 원치않는 효과는 병원체, 예를 들어 박테리아 및 바이러스에 대한 증가된 감수성을 발생시키는 면역결핍이다. 면역결핍은 특정 면역억제 약물의 잠재적 유해 효과일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 사용된 용어 "면역억제", "면역결핍" 또는 "면역손상"은 상호교환가능하게 사용될 수 있다.
- [0554] 면역억제는 패혈증 환자에서 사망을 초래하는 원인 중 하나이다. 호중구는 선천적 면역성의 통상의 성분이지만, 호중구가 항원 제시 기능을 디스플레이하고 PD-L1 발현에 의한 림프구 증식을 억제할 수 있다.
- [0555] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 억제를 억제하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 방법은 패혈증의 치료에 적합한다.
- [0556] 한 측면에서, 대상체를 치료하는 방법, 예를 들어 대상체에서 면역억제를 감소시키거나 개선시키는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 대상체는 패혈증을 앓고 있거나 또는 패혈증이 발생할 위험이 있다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 만성 감염 (예를 들어, HIV) 또는 암을 갖거나 발생할 위험이 있다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 항암 요법, 예를 들어 화학요법 또는 방사선 요법을 받고 있거나 받은 적이 있다. 방법은 대상체에게 하나 이상의 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자를 단독으로 또는 다른 작용제 또는 치료 양식과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.
- [0557] 추가의 조합 요법

- [0558] 항-PD-L1 항체 분자는 다른 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 조합 요법은 하나 이상의 추가의 치료제, 예를 들어 하나 이상의 항암제, 세포독성제 또는 세포증식억제제, 호르몬 치료제, 백신 및/또는 다른 면역요법제와 함께 공동-제제화되고/거나 공-투여되는 본 발명의 조성물을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 항체 분자는 수술, 방사선, 동결수술 및/또는 열요법을 포함한 다른 치유적 치료 양식과 조합되어 투여된다. 이러한 조합 요법은 유리하게는 투여되는 치료제를 보다 낮은 투여량으로 유리하게 이용할 수 있고, 따라서 다양한 단독요법과 연관된 가능한 독성 또는 합병증을 피할 수 있다.
- [0559] "조합되어"는 이들 전달 방법이 본원에 기재된 범주 내일 지라도, 요법 또는 치료제가 동일한 시간에 투여되어야 하고/거나 함께 전달하기 위해 제제화되어야 한다는 것을 암시하는 것으로 의도되지 않는다. 항-PD-L1 항체 분자는 하나 이상의 다른 추가의 요법 또는 치료제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 항-PD-L1 항체 분자 및 다른 작용제 또는 치료 프로토콜이 임의의 순서로 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 작용제는 해당 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 것이다. 추가로, 이 조합에 이용되는 추가의 치료제가 단일 조성물로 함께 투여될 수 있거나 또는 상이한 조성물로 개별적으로 투여될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 일반적으로, 조합하여 이용되는 추가의 치료제는 이들이 개별적으로 이용되는 경우의 수준을 초과하지 않는 수준으로 이용되는 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합물에서 사용되는 수준은 개별적으로 사용되는 수준보다 낮을 것이다.
- [0560] 면역조절제
- [0561] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자와의 조합, 또는 본원에 개시된 조합 (예를 들어, 항원-제시 조합으로부터 선택된 치료제와의 조합)에 사용되는 면역조절제는 면역 체크포인트 분자의 억제제이다. 한 실시양태에서, 면역조절제는 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGFR 베타의 억제제이다. 한 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), CTLA-4, 또는 그 외 임의의 조합을 억제한다.
- [0562] 억제 분자의 억제는 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서 수행될 수 있다. 실시양태에서, 억제 핵산 (예를 들어, dsRNA, siRNA 또는 shRNA)이 억제 분자의 발현을 억제하는데 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 억제 신호의 억제제는 억제 분자에 결합하는 폴리펩티드 예를 들어, 가용성 리간드 (예를 들어, PD-1-Ig 또는 CTLA-4 Ig), 또는 항체 또는 그의 항원-결합 단편; 예를 들어 PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGFR 베타에 결합하는 항체 또는 그의 단편 (또한 본원에서 "항체 분자"로 지칭됨), 또는 그의 조합이다.
- [0563] 특정 실시양태에서, 항체 분자는 이중특이적 또는 다중특이적 항체 분자의 형태이다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 또는 PD-L1에 대한 제1 결합 특이성 및 제2 결합 특이성, 예를 들어 TIM-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), LAG-3, 또는 PD-L2에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 한 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 또는 PD-L1 및 TIM-3에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 또는 PD-L1 및 LAG-3에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 또는 PD-L1 및 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5)에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 또는 PD-L1 및 CEACAM-3에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 또는 PD-L1 및 CEACAM-5에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 또는 PD-L1에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 PD-1 및 PD-L2에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 TIM-3 및 LAG-3에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5) 및 LAG-3에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체 분자는 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5) 및 TIM-3에 결합한다. 상기 분자의 임의의 조합이 다중특이적 항체 분자, 예를 들어 PD-1 또는 PD-1에 대한 제1 결합 특이성, 및 하기 중 2개 이상에 대한 제2 및 제3 결합 특이성: TIM-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), LAG-3, 또는 PD-L2를 포함하는 삼중특이적 항체로 이루어질 수 있다.
- [0564] 특정 실시양태에서, 면역조절제는 PD-1, 예를 들어 인간 PD-1의 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항체 분자)이다. 또 다른 실시양태에서, 면역조절제는 PD-L1, 예를 들어 인간 PD-L1의 억제제이다. 한 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제는 PD-1 또는 PD-L1에 대한 항체 분자이다. PD-1 또는 PD-L1 억제제는 단독으로, 또는 다른 면역조절제와 조합되어, 예를 들어 LAG-3, TIM-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5) 또는 CTLA-4의 억제제와 조합되어 투여될 수 있다. 예시적인 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제, 예

를 들어 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자는 LAG-3 억제제, 예를 들어 항-LAG-3 항체 분자와 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제, 예를 들어 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자는 TIM-3 억제제, 예를 들어 항-TIM-3 항체 분자와 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제, 예를 들어 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자는 CEACAM 억제제 (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5 억제제), 예를 들어 항-CEACAM 항체 분자와 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제, 예를 들어 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자는 CEACAM-1 억제제, 예를 들어 항-CEACAM-1 항체 분자와 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제, 예를 들어 항-PD-1 또는 PD-L1 항체 분자는 CEACAM-5 억제제, 예를 들어 항-CEACAM-5 항체 분자와 조합되어 투여된다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체 분자는 LAG-3 억제제, 예를 들어 항-LAG-3 항체 분자, 및 TIM-3 억제제, 예를 들어 항-TIM-3 항체 분자와 조합되어 투여된다. 면역조절제의 PD-1 억제제 (예를 들어, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGFR 중 하나 이상)와의 다른 조합이 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다. 관련 기술분야에 공지된 또는 본원에 개시된 임의의 항체 분자가 체크포인트 분자의 억제제의 상기 조합에 사용될 수 있다.

[0565] 다른 실시양태에서, 면역조절제는 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), 예를 들어 인간 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5)의 억제제이다. 한 실시양태에서, 면역조절제는 CEACAM-1, 예를 들어 인간 CEACAM-1의 억제제이다. 또 다른 실시양태에서, 면역조절제는 CEACAM-3, 예를 들어 인간 CEACAM-3의 억제제이다. 또 다른 실시양태에서, 면역조절제는 CEACAM-5, 예를 들어 인간 CEACAM-5의 억제제이다. 한 실시양태에서, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5)의 억제제는 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5)에 대한 항체 분자이다. CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5) 억제제는 단독으로, 또는 다른 면역조절제와 조합되어, 예를 들어 LAG-3, TIM-3, PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4의 억제제와 조합되어 투여될 수 있다.

[0566] 다른 실시양태에서, 면역조절제는 LAG-3, 예를 들어 인간 LAG-3의 억제제이다. 한 실시양태에서, LAG-3의 억제제는 LAG-3에 대한 항체 분자이다. LAG-3 억제제는 단독으로, 또는 다른 면역조절제와 조합되어, 예를 들어 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), TIM-3, PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4의 억제제와 조합되어 투여될 수 있다.

[0567] 다른 실시양태에서, 면역조절제는 TIM-3, 예를 들어 인간 TIM-3의 억제제이다. 한 실시양태에서, TIM-3의 억제제는 TIM-3에 대한 항체 분자이다. TIM-3 억제제는 단독으로, 또는 다른 면역조절제와 조합되어, 예를 들어 CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), LAG-3, PD-1, PD-L1 또는 CTLA-4의 억제제와 조합되어 투여될 수 있다.

[0568] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 (예를 들어, 항원-제시 조합으로부터 선택된 치료제와의 조합)에 사용되는 면역조절제는 공동자극 분자의 활성화제 또는 효능제이다. 한 실시양태에서, 공동자극 분자의 효능제는 OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 리간드의 효능제 (예를 들어, 효능 작용 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 가용성 융합물)로부터 선택된다.

[0569] 다른 실시양태에서, 면역조절제는 GITR 효능제이다. 한 실시양태에서, GITR 효능제는 GITR에 대한 항체 분자이다. GITR 효능제는 단독으로, 또는 다른 면역조절제와 조합되어, 예를 들어 PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), TIM-3 또는 LAG-3의 억제제와 조합되어 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 GITR 및 PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), TIM-3 또는 LAG-3에 결합하는 이중특이적 항체이다. 한 예시적인 실시양태에서, 항-GITR 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-1 분자)와 조합되어 투여된다. GITR 항체 분자 및 항-PD-1 항체 분자는 별개의 항체 조성물의 형태, 또는 이중특이적 항체 분자일 수 있다. 다른 실시양태에서, GITR 효능제는 다른 공동자극 분자, OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 리간드의 효능제와 조합되어 투여된다.

[0570] 다른 실시양태에서, 면역조절제는 공동자극 분자의 활성화제 (예를 들어, OX40 효능제)이다. 한 실시양태에서, OX40 효능제는 OX40에 대한 항체 분자이다. OX40 효능제는 단독으로, 또는 다른 면역조절제와 조합되어, 예를 들어 PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), TIM-3 또는 LAG-3의 억제제와 조합되어 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체 분자는 GITR 및 PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (예를

들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), TIM-3 또는 LAG-3에 결합하는 이중특이적 항체이다. 한 예시적인 실시양태에서, OX40 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-1 분자)와 조합되어 투여된다. OX40 항체 분자 및 항-PD-1 항체 분자는 별개의 항체 조성물의 형태, 또는 이중특이적 항체 분자일 수 있다. 다른 실시양태에서, OX40 효능제는 다른 공동자극 분자, 예를 들어 GITR, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, Nkp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 리간드의 효능제와 조합되어 투여된다.

[0571] 체크포인트 억제인자의 억제제 또는 공동자극 분자의 효능제의 단지 예시적인 조합이 본원에 제공된다는 것에 유의한다. 이들 작용제의 추가의 조합이 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0572] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 분자는 관련 기술분야에 공지된 PD-1, PD-L1 및/또는 PD-L2의 하나 이상의 다른 억제제와 조합되어 투여된다. 길항제는 항체, 그의 항원 결합 단편, 이뮤노어드헤신, 융합 단백질 또는 올리고펩타이드일 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 항-PD-1 항체는 MDX-1106, 머크 (Merck) 3475 또는 CT-011로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 이뮤노어드헤신 (예를 들어, 불변 영역 (예를 들어, 이뮤노글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 이뮤노어드헤신)이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 AMP-224이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 결합 길항제는 YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, 또는 MDX-1105로부터 선택된다. MDX-1105 (또한 BMS-936559로 공지됨)는 WO2007/005874에 기재된 항-PD-L1 항체이다. 항체 YW243.55.S70 (각각 서열식별번호: 20 및 21에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열)은 WO 2010/077634에 기재된 항-PD-L1이다.

[0573] MDX-1106 (또한 MDX-1106-04, ONO-4538 또는 BMS-936558로 공지됨)은 WO2006/121168에 기재된 항-PD-1 항체이다. 머크 3475 (또한 MK-3475 또는 SCH-900475로 공지됨)는 WO2009/114335에 기재된 항-PD-1 항체이다. 피딜리주맙 (CT-011; 큐어 테크(Cure Tech))은 PD-1에 결합하는 인간화 IgG1k 모노클로날 항체이다. 피딜리주맙 및 다른 인간화 항-PD-1 모노클로날 항체는 WO2009/101611에 기재되어 있다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이다. 펌브롤리주맙 (상표명 키트루다(Keytruda), 이전에 람브롤리주맙, 또한 MK-3475로 공지됨)은, 예를 들어 문헌 [Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44]에 개시되어 있다. AMP-224 (B7-DCIg; 암플리문 (Amplimmune); 예를 들어 WO2010/027827 및 WO2011/066342에 개시됨)는 PD-1과 B7-H1 사이의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다. 다른 항-PD-1 항체는 특히 AMP 514 (암플리문), 예를 들어 US 8,609,089, US 2010028330, 및/또는 US 20120114649에 개시된 항-PD-1 항체를 포함한다.

[0574] 일부 실시양태에서, 다른 항-PD-1 항체는 MDX-1106이다. MDX-1106에 대한 대안적 명칭은 MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 또는 니볼루맙을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙 (CAS 등록 번호: 946414-94-4)이다. 니볼루맙 (또한 BMS-936558 또는 MDX1106으로 지칭됨; 브리스톨-마이어스 스킵(Bristol-Myers Squibb))은 PD-1을 특이적으로 차단하는 완전 인간 IgG4 모노클로날 항체이다. 니볼루맙 (클론 5C4) 및 PD-1에 특이적으로 결합하는 다른 인간 모노클로날 항체가 US 8,008,449 및 WO2006/121168에 개시되어 있다. 펌브롤리주맙 또는 람브롤리주맙 (또한 MK-3475로 지칭됨; 머크(Merck))은 PD-1에 결합하는 인간화 IgG4 모노클로날 항체이다. 펌브롤리주맙 및 다른 인간화 항-PD-1 항체는 US 8,354,509 및 WO09/114335에 개시되어 있다. MDPL3280A (제넨테크(Genentech)/로슈)는 PD-L1에 결합하는 인간 Fc 최적화된 IgG1 모노클로날 항체이다. PD-L1에 대한 MDPL3280A 및 다른 인간 모노클로날 항체는 미국 특허 번호 7,943,743 및 미국 공개 번호 20120039906에 개시되어 있다. 다른 항-PD-L1 결합제는 YW243.55.S70 (중쇄 및 경쇄 가변 영역은 WO2010/077634에 서열식별번호: 20 및 21로 제시됨) 및 MDX-1105 (또한 BMS-936559로 지칭됨, 예를 들어 WO2007/005874에 개시된 항-PD-L1 결합제)를 포함한다.

[0575] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 방법 및 조합에 사용되는 TIM-3, LAG-3 및/또는 PD-1에 대한 항체 분자 (예를 들어, 단일-, 이중- 또는 삼중특이적 항체)는 본원에 기재된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 것을 포함한다 (예를 들어, 본원의 하기 218 페이지 (본원의 단락 [0878])에서 시작하는 "면역 체크포인트 분자의 억제제"의 표제 하의 섹션 (그에 언급된 모든 공개 포함)에 개시된 바와 같음).

[0576] 암 요법

[0577] 항-PD-L1 항체 분자 (단독 또는 다른 자극성 작용제와 조합됨) 및 암을 위한 표준 관리의 예시적인 조합은 적어도 하기를 포함한다.

[0578] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 암 표준 관리 화학요법제와 조합되어 사용된다: 아나스트로졸 (아리미덱스(Arimidex)®), 비칼루타미드 (카소덱스(Casodex)®), 황산블레오마이신 (블레녹산(Blenoxane)®), 부술판 (미레란(Myleran)®), 부술판 주사제 (부술펙스(Busulfex)®), 카페시타빈 (젤로다(Xeloda)®), N4-헵톡시카르보닐-5-테옥시-5-플루오로시티딘, 카르보플라틴 (파라플라틴(Paraplatin)®), 카르무스틴 (비아이시엔유(BiCNU)®), 클로람부실 (류케란(Leukeran)®), 시스플라틴 (플라티놀(Platinol)®), 클라드리빈 (류스타틴(Leustatin)®), 시클로포스파미드 (시톡산(Cytosan)® 또는 네오사르(Neosar)®), 시타라빈, 시토신 아라비노시드 (시토사르-U(Cytosar-U)®), 시타라빈 리포솜 주사 (데포사이트(DepoCyt)®), 다카르바진 (DTIC-돔(DTIC-Dome)®), 닥티노마이신 (악티노마이신 D(Actinomycin D), 코스메간(Cosmegen)), 염산다우노루비신 (세루비딘(Cerubidine)®), 구연산다우노루비신 리포솜 주사 (다우노솜(DaunoXome)®), 텍사메타손, 도세탁셀 (탁소테레(Taxotere)®), 염산독소루비신 (아드리아마이신(Adriamycin)®, 루벡스(Rubex)®, 에토포시드 (베페시드(Vepesid)®), 인산플루다라빈 (플루다라(Fludara)®), 5-플루오로우라실 (아드루실(Adrucil)®, 에퓨덱스(Efudex)®, 플루타미드 (유렉신(Eulexin)®), 테자시티빈, 겐시타빈 (디플루오로테옥시시티딘), 히드록시우레아 (히드리아(Hydrea)®), 이다루비신 (이다마이신(Idamycin)®), 이포스파미드 (이펙스(IFEX)®), 이리노테칸 (캄프토사르(Camptosar)®), L-아스파라기나제 (엘스파(ELSPAR)®), 류코보린 칼슘, 멜팔란 (알케란(Alkeran)®), 6-메르캅토프린 (퓨리네톨(Purinethol)®), 메토티렉세이트 (폴렉스(Folex)®), 미톡산트론 (노반트론(Novantrone)®), 밀로타르그(mylotarg), 파클리탁셀 (탁솔(Taxol)®), 포에닉스(phoenix) (이트롭90/MX-DTPA), 펜토스타틴, 카르무스틴 임플란트를 갖는 포리페프로산 20 (글리아델(Gliadel)®), 구연산타목시펜 (놀바덱스(Nolvadex)®), 테니포사이드 (부몬(Vumon)®), 6-티오구아닌, 티오테파, 티라파자민 (티라존(Tirazone)®), 주사용 염산토포테칸 (하이캄틴(Hycamptin)®, 빈블라스틴 (벨반(Velban)®), 빈크리스틴 (온코빈(Oncovin)®, 및 비노렐빈 (나벨빈(Navelbine)®).

[0579] 예시적인 알킬화제는 비제한적으로 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠): 우라실 머스타드 (아미노우라실 머스타드(Aminouracil Mustard)®, 클로레타미나실(Chlorethaminacil)®, 데메틸도판(Demethylidopan)®, 데스메틸도판(Desmethylidopan)®, 해만타민(Haemanthamine)®, 노르도판(Nordopan)®, 우라실 질소 머스타드®, 우라실로스트(Uracillost)®, 우라실모스타자(Uracilmostaza)®, 우라무스틴(Uramustin)®, 우라무스틴®, 클로르메틴 (무스타젠(Mustargen)®), 시클로포스파미드 (시톡산®, 네오사르®, 클라펜(Clafen)®, 엔독산(Endoxan)®, 프로사이토क्स(Procytox)®, 레비문(Revimmune)™), 이포스파미드 (미톡사나(Mitoxana)®), 멜팔란 (알케란®), 클로람부실 (류케란®), 피포브로만 (아메델(Amedel)®, 베르사이트(Vercyte)®, 트리에틸렌멜라민 (헤멜(Hemel)®, 헥살렌(Hexalen)®, 헥사스타트(Hexastat)®), 트리에틸렌티오포스포라민, 테모졸로미드 (테모다르(Temodar)®), 티오테파 (티오플렉스(Thioplex)®), 부술판 (부실벡스(Busilvex)®, 미레란®, 카르무스틴 (비아이시엔유®), 로무스틴 (시이이엔유(CeeNU)®), 스트렙토조신 (자노사르(Zanosar)®), 및 다카르바진 (DTIC-돔®)을 포함한다. 추가의 예시적인 알킬화제는 비제한적으로 옥살리플라틴 (엘록사틴(Eloxatin)®); 테모졸로미드 (테모다르® 및 테모달®); 닥티노마이신 (악티노마이신디, 또한 코스메겐®으로 공지됨); 멜팔란 (L-PAM, L-사르코리신, 및 페닐알라닌 머스타드, 또한 알케란®으로 공지됨); 알트레타민 (헥사메틸멜라민 (HMM), 또한 헥살렌®으로 공지됨); 카르무스틴 (비아이시엔유®); 벤다무스틴 (트린다(Treanda)®); 부술판 (부술펙스® 및 미레란®); 카르보플라틴 (파라플라틴®); 로무스틴 (시이이엔유(CCNU), 또한 시이이엔유®로 공지됨); 시스플라틴 (CDDP, 또한 플라티놀® 및 플라티놀®-AQ로 공지됨); 클로람부실 (류케란®); 시클로포스파미드 (시톡산® 및 네오사르®); 다카르바진 (DTIC, DIC 및 이미다졸 카르복사미드, 또한 DTIC-돔®으로 공지됨); 알트레타민 (헥사메틸멜라민 (HMM), 또한 헥살렌®으로 공지됨); 이포스파미드 (이펙스®); 프레드누무스틴; 프로카르바진 (마추란(Matulane)®); 메클로레타민 (질소 머스타드, 무스틴 및 염산메클로에타민, 또한 무스타젠®으로 공지됨); 스트렙토조신 (자노사르®); 티오테파 (티오포스포아미드, TESP A 및 TSPA, 또한 티오플렉스®로 공지됨); 시클로포스파미드 (엔독산®, 시톡산®, 네오사르®, 프로사이토क्स®, 레비문®); 및 벤다무스틴 HCl (트린다®)을 포함한다.

[0580] 예시적인 안트라시클린은 예를 들어 독소루비신 (아드리아마이신(Adriamycin)® 및 루벡스(Rubex)®); 블레오마이신 (블레녹산®); 다우노루비신 (염산다우노루비신, 다우노마이신, 및 염산루비도마이신, 세루비딘(Cerubidine)®); 리포솜화 다우노루비신 (다우노루비신 시트레이트 리포솜, 다우노솜®); 미톡산트론 (DHAD, 노반트론®); 에피루비신 (엘렌스(Ellence)™); 이다루비신 (이다마이신®, 이다마이신 PFS®); 미토마이신 C (무타마이신(Mutamycin)®); 겐다나마이신; 헤르비마이신; 라비도마이신; 및 테스아세틸라비도마이신을 포함한다.

- [0581] 단독 또는 다른 면역조정제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 사용될 수 있는 예시적인 빈카 알칼로이드는 비노렐빈 타르트레이트 (나벨빈®), 빈크리스틴 (온코빈®) 및 빈데신 (엘디신(Eldisine)®); 빈블라스틴 (또한 빈블라스틴 술페이트, 빈카류코블라스틴 및 VLB, 알카반(Alkaban)-AQ® 및 벨반®으로도 공지됨); 및 비노렐빈 (나벨빈®)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0582] 단독 또는 다른 면역조정제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 사용될 수 있는 예시적인 프로테오솜 억제제는 보르테조미 (벨케이트®); 카르필조미 (PX-171-007, (S)-4-메틸-N-((S)-1-(((S)-4-메틸-1-((R)-2-메틸옥시란-2-일)-1-옥소펜탄-2-일)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-2-((S)-2-(2-모르폴리노아세트아미도)-4-페닐부탄아미도)-펜탄아미드); 마리오미 (NPI-0052); 익사조미 시트레이트 (MLN-9708); 델란조미 (CEP-18770); 및 0-메틸-N-[(2-메틸-5-티아졸릴)카르보닐]-L-세틸-0-메틸-N-[(1S)-2-[(2R)-2-메틸-2-옥시라닐]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]-L-세린아미드 (ONX-0912)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0583] 일부 실시양태에서, 단독 또는 다른 면역조정제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자는 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제)와 조합되어 사용된다. 예시적인 티로신 키나제 억제제는 표피 성장 인자 (EGF) 경로 억제제 (예를 들어, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제), 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 경로 억제제 (예를 들어, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 억제제 (예를 들어, VEGFR-1 억제제, VEGFR-2 억제제, VEGFR-3 억제제)), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 경로 억제제 (예를 들어, 혈소판 유래 성장 인자 수용체 (PDGFR) 억제제 (예를 들어, PDGFR-β 억제제)), RAF-1 억제제, KIT 억제제 및 RET 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 헷지호크 억제제와 조합되어 사용되는 항암제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 악시티닙 (AG013736), 보수티닙 (SKI-606), 세디라닙 (레세틴(RECENTIN)™, AZD2171), 다사티닙 (스프리셀(SPRYCEL)®, BMS-354825), 에를로티닙 (타르세바(TARCEVA)®), 게피티닙 (이레사(IRESSA)®), 이마티닙 (글리벡(Gleevec)®, CGP57148B, STI-571), 라파티닙 (타이커브(TYKERB)®, 타이버브(TYVERB)®), 레스타우르티닙 (CEP-701), 네라티닙 (HKI-272), 닐로티닙 (타시그나(TASIGNA)®), 세막사닙 (세막시닙, SU5416), 수니티닙 (수텐트(SUTENT)®, SU11248), 토세라닙 (팔라디아(PALLADIA)®), 반데타닙 (작티마(ZACTIMA)®, ZD6474), 바탈라닙 (PTK787, PTK/ZK), 트라스투주맙 (헤르셉틴(HERCEPTIN)®), 베바시주맙 (아바스틴(AVASTIN)®), 리툭시맙 (리툭산(RITUXAN)®), 세툭시맙 (에르비툭스(ERBITUX)®), 파니투무맙 (벡티빅스(VECTIBIX)®), 라니비주맙 (루센티스(Lucentis)®), 닐로티닙 (타시그나®), 소라페닙 (넥사바르(NEXAVAR)®), 알렘투주맙 (캄파스®), 겐투주맙 오조가미신 (밀로타르그(MYLOTARG)®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙 락테이트 (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (토보크(TOVOK)™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (바르가테프(VARGATEF)®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자닙 (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, XL228, AEE788, AG-490, AST-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, 켈리티닙 (EKB-569), 반데타닙 (작티마), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869 (리니파닙), AEE788, AP24534 (포나티닙), AV-951 (티보자닙), 악시티닙, BAY 73-4506 (레고라페닙), 브리바닙 알라니네이트 (BMS-582664), 브리바닙 (BMS-540215), 세디라닙 (AZD2171), CHIR-258 (도비티닙), CP 673451, CYC116, E7080, Ki8751, 마시티닙 (AB1010), MGCD-265, 모테사닙 디포스페이트 (AMG-706), MP-470, OSI-930, 파조파닙 히드로클로라이드, PD173074, 소라페닙 토실레이트 (Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68 (SU6668), 바탈라닙, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880). 선택된 티로신 키나제 억제제는 수니티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 또는 소라페닙으로부터 선택된다.
- [0584] 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자는 단독으로, 또는 다른 면역조정제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합되어, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체 억제제와 조합되어 사용된다. VEGF/VEGFR의 예시적인 억제제는 본원에서 하기에, 예를 들어 "조합에 사용되는 예시적인 작용제" 표제 하의 섹션에 개시된다.
- [0585] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자는 단독으로, 또는 다른 면역조정제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합되어, PI3K 억제제와 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 PI3K의 델타 및 감마 이소형의 억제제이다. 조합에 사용될 수 있는 예시적인 PI3K 억제제는 본원에서 하기에, 예를 들어 "조합에 사용되는 예시적인 작용제" 표제 하의 섹션에 기재된다.
- [0586] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자, 단독으로, 또는 다른 면역조정제 (예를 들어, 항-LAG-

3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합되어, mTOR 억제제와 조합되어 사용되고, 예를 들어 하나 이상의 mTOR 억제제는 본원에서 하기에, 예를 들어 "조합에 사용되는 예시적인 작용제" 표제 하의 섹션에 개시된다.

[0587] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자는 단독으로, 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합되어, BRAF 억제제, 예를 들어 GSK2118436, RG7204, PLX4032, GDC-0879, PLX4720, 및 소라페닙 토실레이트 (Bay 43-9006)와 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, 조합은 RAF 억제제, 예를 들어 데브라페닙 또는 N-{3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-tert-부틸-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드를 포함한다.

[0588] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자는 단독으로, 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합되어, MEK 억제제와 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 및 MEK 억제제의 조합은 암 (예를 들어, 암 본원에 기재된)을 치료하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 조합을 사용하여 치료되는 암은 흑색종, 결장직장암, 비소세포 폐암, 난소암, 유방암, 전립선암, 췌장암, 혈액 악성종양 또는 신세포 암종으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 암은 BRAF 돌연변이 (예를 들어, BRAF V600E 돌연변이), BRAF 야생형, KRAS 야생형 또는 활성화 KRAS 돌연변이를 포함한다. 암은 초기, 중기 또는 후기일 수 있다.

[0589] 조합에 사용될 수 있는 임의의 MEK 억제제는 ARRY-142886, G02442104 (또한 GSK1120212로 공지됨), RDEA436, RDEA119/BAY 869766, AS703026, G00039805 (또한 AZD-6244 또는 셀루메티닙으로 공지됨), BIX 02188, BIX 02189, CI-1040 (PD-184352), PD0325901, PD98059, U0126, GDC-0973 (메타논, [3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐][3-히드록시-3-(25)-2-피페리딘일-1-아세티디닐]-), G-38963, G02443714 (또한 AS703206으로 공지됨), 또는 그의 제약성 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. MEK 억제제의 추가의 예는 WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 및 WO 2009/085983 (그의 내용이 본원에 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, MEK 억제제는 트라메티닙 또는 N-(3-{3-시클로프로필-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2H)-일}페닐)아세트아미드이다.

[0590] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자는 단독으로, 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합되어, JAK2 억제제, 예를 들어 CEP-701, INCB18424, CP-690550 (타소시티닙)과 조합되어 사용된다.

[0591] 일부 실시양태에서, 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-L1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 본원에 기재된 제약 조성물은 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 작용제, 예를 들어 탁솔(TAXOL)®, 단백질-결합된 파클리탁셀 (예를 들어, 아브락산(ABRAXANE)®)과 조합되어 사용된다. 예시적인 파클리탁셀 작용제는 나노입자 알부민-결합된 파클리탁셀 (아브락산, 아브락시스 바이오사이언스(Abraxis Bioscience)에 의해 판매됨), 도코사헥사엔산 결합된-파클리탁셀 (DHA-파클리탁셀, 탁소프렉신(Taxoprexin), 프로타르가(Protarga)에 의해 판매됨), 폴리글루타메이트 결합된-파클리탁셀 (PG-파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루텍스, CT-2103, XYOTAX, 셀테라퓨틱(Cell Therapeutic)에 의해 판매됨), 중앙-활성화된 전구약물 (TAP), ANG105 (3개의 파클리탁셀 분자에 결합된 안지오펵-2(Angiopep-2), 이뮤노젠(ImmunoGen)에 의해 판매됨), 파클리탁셀-EC-1 (erbB2-인식 펩티드 EC-1에 결합된 파클리탁셀; 문헌 [Li et al., Biopolymers (2007) 87:225-230] 참조) 및 글루코스-접합된 파클리탁셀 (예를 들어, 2'-파클리탁셀 메틸 2-글루코피라노실 숙시네이트, 문헌 [Liu et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17:617-620] 참조)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0592] 방사선 요법은 비제한적으로 외부-빔 요법, 내부 방사선 요법, 이식물 방사선, 정위 방사선수술, 전신 방사선 요법, 방사선요법 및 영구적 또는 일시적 간질성 근접요법을 포함한 여러 방법 중 1종 또는 방법의 조합을 통해 투여될 수 있다. 용어 "근접요법"은 중앙 또는 다른 증식성 조직 질환 부위에서 또는 그 근처에 삽입된 공간적으로 제한된 방사성 물질에 의해 전달되는 방사선 요법을 지칭한다. 용어는 비제한적으로 방사성 동위원소 (예를 들어, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, 및 Lu의 방사성 동위원소)에 의해 노출을 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 세포 컨디셔너로 사용하기에 적합한 방사선원은 고체 및 액체 둘 다를 포함한다. 비제한적 예로서, 방사선원은 방사성핵종, 예컨대 고체 공급원으로서의 I-125, I-131, Yb-169, 고체 공급원으로서의 Ir-192, 고체 공급원으로서의 I-125, 또는 광자, 베타 입자, 감마 방사선 또는 다른 치료 광선을 방출하는 다른 방사성핵종일 수 있다. 방사성 물질은 또한 방사성핵종(들)의 임의의 용액, 예를 들어 I-125 또는 I-131의 용액으로 만들어진 유체일 수 있거나, 또는 방사성 유체가 작은 입자의 고체 방사성핵종, 예컨대 Au-198, Y-90을 함유하는 적합한 유체의 슬러리를 사용하여 생산될 수 있다. 더욱이, 방사성핵종(들)은

겔 또는 방사성 마이크로 구체로 구현될 수 있다.

- [0593] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 기존의 암 치료 양식 중 하나 이상과 조합되어 투여된다: 수술; 방사선 요법 (예를 들어, 방사선 필드가 설계된 3차원, 입체조형 방사선 요법을 수반하는 외부-빔 요법, 국부 방사선 (예를 들어, 미리 선택된 표적 또는 기관에 대해 지시되는 방사선), 또는 초점식 방사선). 초점식 방사선은 정위 방사선수술, 분할 정위 방사선수술 및 강도-조정식 방사선 요법으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 초점식 방사선은 예를 들어 WO 2012/177624에 기재된 바와 같이 입자 빔 (양성자), 코발트-60 (광자), 및 선형 가속기 (x-선)로 이루어진 군으로부터 선택된 방사선 공급원을 가질 수 있다.
- [0594] 특정 실시양태에서, 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자는 킬러-세포 이뮤노글로불린-유사 수용체에 대한 항체 (또한 본원에서 "항-KIR 항체"로 지칭됨), 범-KIR 항체, 또는 항-NKG2D 항체, 및/또는 항-MICA 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자 및 항-KIR 항체, 범-KIR 항체, 또는 항-NKG2D 항체의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 고형 종양, 예를 들어 진행성 고형 종양)을 치료하는데 사용된다.
- [0595] 한 실시양태에서, 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자는 세포 면역요법 (예를 들어, 프로벤지 (예를 들어, 시푸류셀))과 조합되어, 임의적으로 시클로포스파미드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자, 프로벤지 및/또는 시클로포스파미드의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 전립선암, 예를 들어 진행성 전립선암)을 치료하는데 사용된다.
- [0596] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자는 백신, 예를 들어 수지상 세포 신암종 (DC-RCC) 백신과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자 및 DC-RCC 백신의 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암 (예를 들어, 신암종, 예를 들어 전이성 신세포 암종 (RCC) 또는 투명 세포 신세포 암종 (CCRCC))을 치료하는데 사용된다.
- [0597] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자는 화학요법, 및/또는 면역요법과 조합되어 투여된다. 예를 들어, 항-PD-L1 항체 분자는 골수종을 치료하기 위해 단독으로 또는 하기 중 하나 이상과 조합되어 사용될 수 있다: 화학요법 또는 다른 항암제 (예를 들어, 탈리도미드 유사체, 예를 들어 레날리도미드), 항-TIM-3 항체, 종양 항원-펩티드 수지상 세포, 종양 세포 및 수지상 세포의 융합 (예를 들어, 전기융합), 또는 악성 형질 세포에 의해 생산된 이뮤노글로블린 이디오타입을 사용한 백신접종. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 골수종, 예를 들어 다발성 골수종을 치료하기 위해 항-TIM-3 항체와 조합되어 사용된다.
- [0598] 한 실시양태에서, 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자는 폐암, 예를 들어 비소세포 폐암을 치료하기 위해 화학요법과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 폐암을 치료하기 위해 백금 이중 요법과 사용된다.
- [0599] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자는 신암, 예를 들어 신세포 암종 (RCC) (예를 들어, 투명 세포 신세포 암종 (CCRCC) 또는 전이성 RCC를 치료하는데 사용된다. 항-PD-L1 항체 분자는 하기 중 하나 이상과 조합되어 투여될 수 있다: 면역-기반 전략 (예를 들어, 인터루킨-2 또는 인터페론- α), 표적화된 작용제 (예를 들어, VEGF 억제제, 예컨대 VEGF에 대한 모노클로날 항체); VEGF 티로신 키나제 억제제 예컨대 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙 및 파조파닙; RNAi 억제제), 또는 VEGF 신호전달의 하류 매개인자의 억제제, 예를 들어 포유동물 라파마이신의 표적 (mTOR)의 억제제, 예를 들어 에베롤리무스 및 템시롤리무스.
- [0600] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자와 체장암을 치료하기 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 화학요법제, 예를 들어 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 작용제 (예를 들어, 파클리탁셀 제제, 예컨대 탁솔(TAXOL), 알부민-안정화된 나노입자 파클리탁셀 제제 (예를 들어, 아브락산) 또는 리포솜 파클리탁셀 제제); 겐시타빈 (예를 들어, 겐시타빈 단독 또는 AXP107-11과 조합된 겐시타빈); 다른 화학요법제, 예컨대 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 루비테칸, 에피루비신 히드로클로라이드, NC-6004, 시스플

라틴, 도세탁셀 (예를 들어, 탁소테레), 미토마이신 C, 이포스파미드; 인터페론; 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, EGFR 억제제 (예를 들어, 에를로티닙, 파니투무맙, 세툭시맙, 니모투주맙); HER2/neu 수용체 억제제 (예를 들어, 트라스투주맙); 이중 키나제 억제제 (예를 들어, 보수티닙, 사라카티닙, 라파티닙, 반데타닙); 멀티키나제 억제제 (예를 들어, 소라페닙, 수니티닙, XL184, 파조파닙); VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙, AV-951, 브리바닙); 방사선면역요법 (예를 들어, XR303); 암 백신 (예를 들어, GVAX, 서바이빈 펩티드); COX-2 억제제 (예를 들어, 셀레코시브); IGF-1 수용체 억제제 (예를 들어, AMG 479, MK-0646); mTOR 억제제 (예를 들어, 에베롤리무스, 템시롤리무스); IL-6 억제제 (예를 들어, CNTO 328); 시클린-의존성 키나제 억제제 (예를 들어, P276-00, UCN-01); 변경된 에너지 대사-지시된 (AEMD) 화합물 (예를 들어, CPI-613); HDAC 억제제 (예를 들어, 보리노스타트); TRAIL 수용체 2 (TR-2) 효능제 (예를 들어, 코나투무맙); MEK 억제제 (예를 들어, AS703026, 셀루메티닙, GSK1120212); Raf/MEK 이중 키나제 억제제 (예를 들어, R05126766); Notch 신호전달 억제제 (예를 들어, MK0752); 모노클로날 항체-항체 융합 단백질 (예를 들어, L19IL2); 쿠르쿠민; HSP90 억제제 (예를 들어, 타네스피마이신, STA-9090); rIL-2; 데니류킨 디프티톡스; 토포이소머라제 1 억제제 (예를 들어, 이리노테칸, PEP02); 스타틴 (예를 들어, 심바스타틴); 인자 VIIa 억제제 (예를 들어, PCI-27483); AKT 억제제 (예를 들어, RX-0201); 저산소-활성화된 전구약물 (예를 들어, TH-302); 메트포르민 히드록시글로라이드, 감마-세크레타제 억제제 (예를 들어, R04929097); 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제 (예를 들어, 3-AP); 면역독소 (예를 들어, HuC242-DM4); PARP 억제제 (예를 들어, KU-0059436, 벨라파립); CTLA-4 억제제 (예를 들어, CP-675,206, 이필리무맙); AdV-tk 요법; 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조미 (벨케이드), NPI-0052); 티아졸리딘디온 (예를 들어, 피오글리타존); NPC-1C; 오로라 키나제 억제제 (예를 들어, R763/AS703569), CTGF 억제제 (예를 들어, FG-3019); siG12D LODER; 및 방사선 요법 (예를 들어, 토모테라피, 정위 방사선, 양성자), 수술, 및 그의 조합. 특정 실시양태에서, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 작용제, 및 겐시타빈의 조합이 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자와 사용될 수 있다.

[0601]

단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 소세포 폐암의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 화학요법제, 예를 들어 에토포시드, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 이리노테칸, 토포테칸, 겐시타빈, 리포솜 SN-38, 벤다무스틴, 테모졸로미드, 벨로테칸, NK012, FR901228, 플라보피리돌); 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, EGFR 억제제 (예를 들어, 에를로티닙, 게피티닙, 세툭시맙, 파니투무맙); 멀티키나제 억제제 (예를 들어, 소라페닙, 수니티닙); VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙, 반데타닙); 암 백신 (예를 들어, GVAX); Bcl-2 억제제 (예를 들어, 오블리메르센 나트륨, ABT-263); 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조미 (벨케이드), NPI-0052), 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 작용제; 도세탁셀; IGF-1 수용체 억제제 (예를 들어, AMG 479); HGF/SF 억제제 (예를 들어, AMG 102, MK-0646); 클로로퀸; 오로라 키나제 억제제 (예를 들어, MLN8237); 방사선면역요법 (예를 들어, TF2); HSP90 억제제 (예를 들어, 타네스피마이신, STA-9090); mTOR 억제제 (예를 들어, 에베롤리무스); Ep-CAM-/CD3-이중특이적 항체 (예를 들어, MT110); CK-2 억제제 (예를 들어, CX-4945); HDAC 억제제 (예를 들어, 벨리노스타트); SMO 길항제 (예를 들어, BMS 833923); 펩티드 암 백신, 및 방사선 요법 (예를 들어, 강도-조정 방사선 요법 (IMRT), 저분할 방사선요법, 저산소-가이드 방사선요법), 수술, 및 그의 조합.

[0602]

단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 비소세포 폐암의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 화학요법제, 예를 들어 비노렐빈, 시스플라틴, 도세탁셀, 페메트렉세드 이나트륨, 에토포시드, 겐시타빈, 카르보플라틴, 리포솜 SN-38, TLK286, 테모졸로미드, 토포테칸, 페메트렉세드 이나트륨, 아자시티딘, 이리노테칸, 테가푸르-기메라실-오테라실 칼륨, 사파시타빈); 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, EGFR 억제제 (예를 들어, 에를로티닙, 게피티닙, 세툭시맙, 파니투무맙, 네시투무맙, PF-00299804, 니모투주맙, R05083945), MET 억제제 (예를 들어, PF-02341066, ARQ 197), PI3K 키나제 억제제 (예를 들어, XL147, GDC-0941), Raf/MEK 이중 키나제 억제제 (예를 들어, R05126766), PI3K/mTOR 이중 키나제 억제제 (예를 들어, XL765), SRC 억제제 (예를 들어, 다사티닙), 이중 억제제 (예를 들어, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, 라파티닙, MEHD7945A, 리니파닙), 멀티키나제 억제제 (예를 들어, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), VEGF 억제제 (예를 들어, 엔도스타, 엔도스타틴, 베바시주맙, 세디라닙, BIBF 1120, 악시티닙, 티보자닙, AZD2171), 암 백신 (예를 들어, BLP25 리포솜 백신, GVAX, 재조합 DNA 및 아데노바이러스 발현 L523S 단백질), Bcl-2 억제제 (예를 들어, 오블리메르센 나트륨), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조미, 카르필조미, NPI-0052, MLN9708), 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 작용제, 도세탁셀, IGF-1 수용체 억제제 (예를 들어, 식수투무맙, MK-0646, OSI 906, CP-751,871, BIIB022), 히드록시클로로퀸, HSP90 억제제 (예

를 들어, 타네스피마이신, STA-9090, AUY922, XL888), mTOR 억제제 (예를 들어, 에베롤리무스, 템시롤리무스, 리다포롤리무스), Ep-CAM-/CD3-이중특이적 항체 (예를 들어, MT110), CK-2 억제제 (예를 들어, CX-4945), HDAC 억제제 (예를 들어, MS 275, LBH589, 보리노스타트, 발프로산, FR901228), DHFR 억제제 (예를 들어, 프랄라트렉세이트), 레티노이드 (예를 들어, 백사로텐, 트레티노인), 항체-약물 접합체 (예를 들어, SGN-15), 비스포스포네이트 (예를 들어, 졸레드론산), 암 백신 (예를 들어, 벨라젠푸마투셀-L), 저분자량 헤파린 (LMWH) (예를 들어, 틴자파린, 에녹사파린), GSK1572932A, 멜라토닌, 탈락토페린, 디메스나, 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 암루비신, 에토포시드, 카레니테신), 넬피나비르, 실렌기티드, ErbB3 억제제 (예를 들어, MM-121, U3-1287), 서바이빈 억제제 (예를 들어, YM155, LY2181308), 에리블린 메실레이트, COX-2 억제제 (예를 들어, 셀레콕시브), 페그필그라스티, Polo-유사 키나제 1 억제제 (예를 들어, BI 6727), TRAIL 수용체 2 (TR-2) 효능제 (예를 들어, CS-1008), CNCRG 펩티드 (서열식별번호: 225)-TNF 알파 접합체, 디클로로아세테이트 (DCA), HGF 억제제 (예를 들어, SCH 900105), SAR240550, PPAR-감마 효능제 (예를 들어, CS-7017), 감마-세크레타제 억제제 (예를 들어, RO4929097), 후성적 요법 (예를 들어, 5-아자시티딘), 니트로글리세린, MEK 억제제 (예를 들어, AZD6244), 시클린-의존성 키나제 억제제 (예를 들어, UCN-01), 콜레스테롤-Fus1, 항류블린 작용제 (예를 들어, E7389), 파르네실-OH-트랜스퍼라제 억제제 (예를 들어, 로나파르닙), 면역독소 (예를 들어, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), 폰다파리누스, 혈관-파괴제 (예를 들어, AVE8062), PD-L1 억제제 (예를 들어, MDX-1105, MDX-1106), 베타-글루칸, NGR-hTNF, EMD 521873, MEK 억제제 (예를 들어, GSK1120212), 에포틸론 유사체 (예를 들어, 익사베필론), 키네신-스핀들 억제제 (예를 들어, 4SC-205), 텔로미어 표적화제 (예를 들어, KML-001), P70 경로 억제제 (예를 들어, LY2584702), AKT 억제제 (예를 들어, MK-2206), 혈관신생 억제제 (예를 들어, 레날리도미드), Notch 신호전달 억제제 (예를 들어, OMP-21M18), 방사선 요법, 수술, 및 그의 조합.

[0603] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 난소암의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 화학요법제 (예를 들어, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 작용제; 도세탁셀; 카르보플라틴; 겐시타빈; 독소루비신; 토포테칸; 시스플라틴; 이리노테칸, TLK286, 이포스파미드, 올라파립, 옥살리플라틴, 멜팔란, 페메트렉세드 이나트륨, SJG-136, 시클로포스파미드, 에토포시드, 데시타빈); 그렐린 길항제 (예를 들어, AEZS-130), 면역요법 (예를 들어, APC8024, 오레고보맙, OPT-821), 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, EGFR 억제제 (예를 들어, 에를로티닙), 이중 억제제 (예를 들어, E7080), 멀티키나제 억제제 (예를 들어, AZD0530, JI-101, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙), ON 01910.Na), VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙, BIBF 1120, 세디라닙, AZD2171), PDGFR 억제제 (예를 들어, IMC-3G3), 파클리탁셀, 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 카레니테신, 이리노테칸), HDAC 억제제 (예를 들어, 발프로에이트, 보리노스타트), 폴레이트 수용체 억제제 (예를 들어, 파를레투주맙), 안지오프로테아제 억제제 (예를 들어, AMG 386), 에포틸론 유사체 (예를 들어, 익사베필론), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 카르필조립), IGF-1 수용체 억제제 (예를 들어, OSI 906, AMG 479), PARP 억제제 (예를 들어, 벨라파립, AGO14699, 이니파립, MK-4827), 오로라 키나제 억제제 (예를 들어, MLN8237, ENMD-2076), 혈관신생 억제제 (예를 들어, 레날리도미드), DHFR 억제제 (예를 들어, 프랄라트렉세이트), 방사선면역요법제 (예를 들어, Hu3S193), 스타틴 (예를 들어, 로바스타틴), 토포이소머라제 1 억제제 (예를 들어, NKTR-102), 암 백신 (예를 들어, p53 합성 긴 펩티드 백신, 자가 OC-DC 백신), mTOR 억제제 (예를 들어, 템시롤리무스, 에베롤리무스), BCR/ABL 억제제 (예를 들어, 이미타닙), ET-A 수용체 길항제 (예를 들어, ZD4054), TRAIL 수용체 2 (TR-2) 효능제 (예를 들어, CS-1008), HGF/SF 억제제 (예를 들어, AMG 102), EGEN-001, Polo-유사 키나제 1 억제제 (예를 들어, BI 6727), 감마-세크레타제 억제제 (예를 들어, RO4929097), Wee-1 억제제 (예를 들어, MK-1775), 항류블린 작용제 (예를 들어, 비노렐빈, E7389), 면역독소 (예를 들어, 테니류킨 디프티톡스), SB-485232, 혈관-파괴제 (예를 들어, AVE8062), 인테그린 억제제 (예를 들어, EMD 525797), 키네신-스핀들 억제제 (예를 들어, 4SC-205), 레블리미드, HER2 억제제 (예를 들어, MGAH22), ErrB3 억제제 (예를 들어, MM-121), 방사선 요법; 및 그의 조합.

[0604] 한 예시적인 실시양태에서, 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자는 단독으로 또는 하기 중 하나 이상과 조합되어 골수종을 치료하는데 사용된다: 화학요법 또는 다른 항암제 (예를 들어, 탈리도미드 유사체, 예를 들어 레날리도미드), HSCT (Cook, R. (2008) J Manag Care Pharm. 14(7 Suppl):19-25), 항-TIM-3 항체 (Hallett, WHD et al. (2011) J of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17(8):1133-145), 중앙 항원-펩싱된 수지상 세포, 중앙 세포 및 수지상 세포의 융합 (예를 들어, 전기융합), 또는 악성 형질 세포에 의해 생산된 이뮤노글로불린 이디오타입을 사용한 백신접종 (reviewed in Yi, Q. (2009) Cancer J. 15(6):502-10).

[0605] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와

조합된 항-PD-L1 항체 분자는 신암, 예를 들어 신세포 암종 (RCC) 또는 전이성 RCC를 치료하는데 사용된다. 항-PD-L1 항체 분자는 하기 중 하나 이상과 조합되어 투여될 수 있다: 면역-기반 전략 (예를 들어, 인터루킨-2 또는 인터페론- α), 표적화된 작용제 (예를 들어, VEGF 억제제, 예컨대 VEGF에 대한 모노클로날 항체, 예를 들어 베바시주맙 (Rini, B.I. et al. (2010) J. Clin. Oncol. 28(13):2137-2143)); VEGF 티로신 키나제 억제제, 예컨대 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙 및 파조파닙 (문헌 [Pal. S.K. et al. (2014) Clin. Advances in Hematology & Oncology 12(2):90-99])에서 검토됨); RNAi 억제제), 또는 VEGF 신호전달의 하류 매개인자의 억제제, 예를 들어 포유동물 라파마이신의 표적 (mTOR)의 억제제, 예를 들어 에베롤리무스 및 템시롤리무스 (Hudes, G. et al. (2007) N. Engl. J. Med. 356(22):2271-2281, Motzer, R.J. et al. (2008) Lancet 372:449-456).

[0606] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자와 본 발명에 따라 만성 골수 백혈병 (AML)의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 화학요법제 (예를 들어, 시타라빈, 히드록시우레아, 클로파라빈, 멜팔란, 티오테파, 플루다라빈, 부술판, 에토포시드, 코르디세핀, 펜토스타틴, 카페시타빈, 아자시티딘, 시클로포스파미드, 클라드리빈, 토포테칸), 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, BCR/ABL 억제제 (예를 들어, 이마티닙, 닐로티닙), ON 01910.Na, 이중 억제제 (예를 들어, 다사티닙, 보수티닙), 멀티키나제 억제제 (예를 들어, DCC-2036, 포나티닙, 소라페닙, 수니티닙, RGB-286638)), 인터페론 알파, 스테로이드, 아포토시스 작용제 (예를 들어, 오마세탁신 메페숙시나트), 면역요법 (예를 들어, 동종 CD4+ 기억 Th1-유사 T 세포/마이크로입자-결합된 항-CD3/항-CD28, 자가 시토카인 유도된 킬러 세포 (CIK), AHN-12), CD52 표적화제 (예를 들어, 알렘투주맙), HSP90 억제제 (예를 들어, 타네스피마이신, STA-9090, AUY922, XL888), mTOR 억제제 (예를 들어, 에베롤리무스), SMO 길항제 (예를 들어, BMS 833923), 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제 (예를 들어, 3-AP), JAK-2 억제제 (예를 들어, INCB018424), 히드록시클로로퀸, 레티노이드 (예를 들어, 펜레티나이드), 시클린-의존성 키나제 억제제 (예를 들어, UCN-01), HDAC 억제제 (예를 들어, 벨리노스타트, 보리노스타트, JNJ-26481585), PARP 억제제 (예를 들어, 벨라파립), MDM2 길항제 (예를 들어, R05045337), 오로라 B 키나제 억제제 (예를 들어, TAK-901), 방사선면역요법 (예를 들어, 악티늄-225-표지된 항-CD33 항체 HuM195), 헛지호그 억제제 (예를 들어, PF-04449913), STAT3 억제제 (예를 들어, OPB-31121), KB004, 암 백신 (예를 들어, AG858), 골수 이식, 줄기 세포 이식, 방사선 요법, 및 그의 조합.

[0607] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 만성 림프구성 백혈병 (CLL)의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 화학요법제 (예를 들어, 플루다라빈, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 클로람부실, 벤다무스틴, 클로람부실, 부술판, 겐시타빈, 멜팔란, 펜토스타틴, 미톡산트론, 5-아자시티딘, 페메트렉세드 이나트름), 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, EGFR 억제제 (예를 들어, 에를로티닙), BTK 억제제 (예를 들어, PCI-32765), 멀티키나제 억제제 (예를 들어, MGCD265, RGB-286638), CD-20 표적화제 (예를 들어, 리툭시맙, 오파투주맙, R05072759, LFB-R603), CD52 표적화제 (예를 들어, 알렘투주맙), 프레드니솔론, 다르베포에틴 알파, 레날리도미드, Bcl-2 억제제 (예를 들어, ABT-263), 면역요법 (예를 들어, 동종 CD4+ 기억 Th1-유사 T 세포/마이크로입자-결합된 항-CD3/항-CD28, 자가 시토카인 유도된 킬러 세포 (CIK)), HDAC 억제제 (예를 들어, 보리노스타트, 발프로산, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), XIAP 억제제 (예를 들어, AEG35156), CD-74 표적화제 (예를 들어, 밀라투주맙), mTOR 억제제 (예를 들어, 에베롤리무스), AT-101, 면역독소 (예를 들어, CAT-8015, 항-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)), CD37 표적화제 (예를 들어, TRU-016), 방사선면역요법 (예를 들어, 131-토시투모맙), 히드록시클로로퀸, 페리포신, SRC 억제제 (예를 들어, 다사티닙), 탈리도미드, PI3K 델타 억제제 (예를 들어, CAL-101), 레티노이드 (예를 들어, 펜레티나이드), MDM2 길항제 (예를 들어, R05045337), 플레릭사포르, 오로라 키나제 억제제 (예를 들어, MLN8237, TAK-901), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테오미드), CD-19 표적화제 (예를 들어, MEDI-551, MOR208), MEK 억제제 (예를 들어, ABT-348), JAK-2 억제제 (예를 들어, INCB018424), 저산소-활성화된 전구약물 (예를 들어, TH-302), 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 작용제, HSP90 억제제, AKT 억제제 (예를 들어, MK2206), HMG-CoA 억제제 (예를 들어, 심바스타틴), GNKG186, 방사선 요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 및 그의 조합.

[0608] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자와 급성 림프구성 백혈병 (ALL)의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 화학요법제 (예를 들어, 프레드니솔론, 텍사메타손, 빈크리스틴, 아스파라기나제, 다우노루비신, 시클로포스파미드, 시타라빈, 에토포시드, 티오구아닌, 메르캅토포린, 클로파라빈, 리포솜 안나마이신, 부술판, 에토포시드, 카페시타빈, 데시타빈, 아자시티딘, 토포테칸, 테모졸로

미드), 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, BCR/ABL 억제제 (예를 들어, 이마티닙, 닐로티닙), ON 01910.Na, 멀티키나제 억제제 (예를 들어, 소라페닙)), CD-20 표적화제 (예를 들어, 리툭시맙), CD52 표적화제 (예를 들어, 알렘투주맙), HSP90 억제제 (예를 들어, STA-9090), mTOR 억제제 (예를 들어, 에베롤리무스, 라파마이신), JAK-2 억제제 (예를 들어, INCB018424), HER2/neu 수용체 억제제 (예를 들어, 트라스투주맙), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조미드), 메토틱세이트, 아스파라기나제, CD-22 표적화제 (예를 들어, 에프라투주맙, 이노투주맙), 면역요법 (예를 들어, 자가 시토카인 유도된 킬러 세포 (CIK), AHN-12), 블리나투모맙, 시클린-의존성 키나제 억제제 (예를 들어, UCN-01), CD45 표적화제 (예를 들어, BC8), MDM2 길항제 (예를 들어, R05045337), 면역독소 (예를 들어, CAT-8015, DT2219ARL), HDAC 억제제 (예를 들어, JNJ-26481585), JVRS-100, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 작용제, STAT3 억제제 (예를 들어, OPB-31121), PARP 억제제 (예를 들어, 벨라파립), EZN-2285, 방사선 요법, 스테로이드, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 또는 그의 조합.

[0609] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자와 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 화학요법제 (예를 들어, 시타라빈, 다우노루비신, 이다루비신, 클로파라빈, 데시타빈, 보사록신, 아자시티딘, 클로파라빈, 리바비린, CPX-351, 트레오술판, 엘라시타라빈, 아자시티딘), 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, BCR/ABL 억제제 (예를 들어, 이마티닙, 닐로티닙), ON 01910.Na, 멀티키나제 억제제 (예를 들어, 미도스타우린, SU 11248, 퀴자르티닙, 소라페닙)), 면역독소 (예를 들어, 겐투주맙 오조가미신), DT388IL3 융합 단백질, HDAC 억제제 (예를 들어, 보리노스타트, LBH589), 플레릭사포르, mTOR 억제제 (예를 들어, 에베롤리무스), SRC 억제제 (예를 들어, 다사티닙), HSP90 억제제 (예를 들어, STA-9090), 레티노이드 (예를 들어, 백사로텐, 오로라 키나제 억제제 (예를 들어, BI 811283), JAK-2 억제제 (예를 들어, INCB018424), Polo-유사 키나제 억제제 (예를 들어, BI 6727), 세네르센, CD45 표적화제 (예를 들어, BC8), 시클린-의존성 키나제 억제제 (예를 들어, UCN-01), MDM2 길항제 (예를 들어, R05045337), mTOR 억제제 (예를 들어, 에베롤리무스), LY573636-나트륨, ZRx-101, MLN4924, 레날리도미드, 면역요법 (예를 들어, AHN-12), 히스타민 디히드로클로라이드, 방사선 요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 및 그의 조합.

[0610] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자와 다발성 골수종 (MM)의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 화학요법제 (예를 들어, 멜팔란, 아미포스틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 클로파라빈, 벤다무스틴, 플루다라빈, 아드리아마이신, SyB L-0501), 탈리도미드, 레날리도미드, 텍사메타손, 프레드니손, 포말리도미드, 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조미드, 카르필조미드, MLN9708), 암 백신 (예를 들어, GVAX), CD-40 표적화제 (예를 들어, SGN-40, CHIR-12.12), 페리포신, 줄레드론산, 면역요법 (예를 들어, MAGE-A3, NY-ESO-1, HuMax-CD38), HDAC 억제제 (예를 들어, 보리노스타트, LBH589, AR-42), 아플리딘, 시클린-의존성 키나제 억제제 (예를 들어, PD-0332991, 디나시클립), 삼산화비소, CB3304, HSP90 억제제 (예를 들어, KW-2478), 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, EGFR 억제제 (예를 들어, 세툭시맙), 멀티키나제 억제제 (예를 들어, AT9283)), VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙), 플레릭사포르, MEK 억제제 (예를 들어, AZD6244), IPH2101, 아토르바스타틴, 면역독소 (예를 들어, BB-10901), NPI-0052, 방사선면역요법 (예를 들어, 이트림 Y 90 이브리투모맙 티옥세탄), STAT3 억제제 (예를 들어, OPB-31121), MLN4924, 오로라 키나제 억제제 (예를 들어, ENMD-2076), IMG901, ACE-041, CK-2 억제제 (예를 들어, CX-4945), 방사선 요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 및 그의 조합.

[0611] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 전립선암의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 화학요법제 (예를 들어, 도세탁셀, 카르보플라틴, 플루다라빈), 아비라테론, 호르몬 요법 (예를 들어, 플루타미드, 비칼루타미드, 닐루타미드, 시프로테론 아세테이트, 케토코나졸, 아미노글루테티미드, 아바렐릭스, 데가렐릭스, 류프롤리드, 고세렐린, 트립토텔린, 부세렐린), 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 이중 키나제 억제제 (예를 들어, 라파타닙), 멀티키나제 억제제 (예를 들어, 소라페닙, 수니티닙)), VEGF 억제제 (예를 들어, 베바시주맙), TAK-700, 암 백신 (예를 들어, BPX-101, PEP223), 레날리도미드, TOK-001, IGF-1 수용체 억제제 (예를 들어, 식수투무맙), TRC105, 오로라 A 키나제 억제제 (예를 들어, MLN8237), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조미드), OGX-011, 방사선면역요법 (예를 들어, HuJ591-GS), HDAC 억제제 (예를 들어, 발프로산, SB939, LBH589), 히드록시클로로퀸, mTOR 억제제 (예를 들어, 에베롤리무스), 도비티닙 락테이트, 디인돌릴메탄, 에파비렌즈, OGX-427, 게니스테인, IMC-3G3, 바페티닙, CP-675,206, 방사선 요법, 수술, 또는 그의 조합.

- [0612] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 HNSCC의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A8 (또는 PCT 공개 번호 W02010/029082에 기재된 화합물) 및 세특시맵 (예를 들어, 에르비투스, BMS에 의해 시판됨) 중 하나 또는 둘 다를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 치료제 (예를 들어, 화합물 A8 또는 A8과 관련된 화합물)는 PI3K 조절제, 예를 들어 PI3K 억제제이다. 일부 실시양태에서, 치료제 (예를 들어, 세특시맵)는 EGFR을 조정, 예를 들어 억제한다. 일부 실시양태에서, 암은 대조군 세포 또는 참조 값에 비해 상승된 수준 또는 활성의 PI3K 또는 EGFR을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다.
- [0613] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 위암, 예를 들어 MSI-고 및/또는 EBV+ 위암 의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A8 (또는 PCT 공개 번호 W02010/029082에 기재된 화합물)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 치료제 (예를 들어, 화합물 A8 또는 A8과 관련된 화합물)는 PI3K 조절제, 예를 들어 PI3K 억제제이다. 일부 실시양태에서, 암은 대조군 세포 또는 참조 값에 비해 상승된 수준 또는 활성의 PI3K를 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다.
- [0614] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 위암, 예를 들어 MSI-고 및/또는 RNF43-불활성화된 위암의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A28 (또는 PCT 공개 번호 W02010/101849에 기재된 화합물)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 치료제 (예를 들어, 화합물 A28 또는 A28과 관련된 화합물)는 포큐파인의 조절제, 예를 들어 억제제이다. 일부 실시양태에서, 암은 대조군 세포 또는 참조 값에 비해 상승된 수준 또는 활성의 포큐파인을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다.
- [0615] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 GI 기질 종양 (GIST)의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A16 (또는 PCT 공개 번호 W01999/003854에 기재된 화합물)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 치료제 (예를 들어, 화합물 A16 또는 A16과 관련된 화합물)는 티로신 키나제의 조절제, 예를 들어 억제제이다. 일부 실시양태에서, 암은 대조군 세포 또는 참조 값에 비해 상승된 수준 또는 활성의 티로신 키나제를 갖거나 또는 갖는 것으로 결정된다.
- [0616] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 NSCLC, 예를 들어 편평 또는 선암종의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A17 (또는 미국 특허 번호 7,767,675 및 8,420,645에 기재된 화합물) 및 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A23 (또는 PCT 공개 번호 W02003/077914에 기재된 화합물) 중 하나 또는 둘 다 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 (예를 들어, 화합물 A17 또는 A17과 관련된 화합물)은 c-MET를 조정, 예를 들어 억제한다. 일부 실시양태에서, 화합물 (예를 들어, 화합물 A23 또는 A23과 관련된 화합물)은 A1k를 조정, 예를 들어 억제한다. 일부 실시양태에서, 암은 대조군 세포 또는 참조 값에 비해 상승된 수준 또는 활성의 c-MET 또는 A1k 중 하나 또는 둘 다를 갖거나 또는 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 암은 EGFR의 돌연변이를 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다.
- [0617] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 흑색종 (예를 들어, NRAS 흑색종)의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A24 (또는 미국 특허 번호 8,415,355 및 8,685,980에 기재된 화합물) 및 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A34 (또는 PCT 공개 번호 W02003/077914에 기재된 화합물) 중 하나 또는 둘 다를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 (예를 들어, 화합물 A24 또는 A24와 관련된 화합물)은 JAK 및 CDK4/6 중 하나 이상을 조정, 예를 들어 억제한다. 일부 실시양태에서, 화합물 (예를 들어, 화합물 A34 또는 A34와 관련된 화합물)은 MEK를 조정, 예를 들어 억제한다. 일부 실시양태에서, 암은 대조군 세포 또는 참조 값에 비해 상승된 수준 또는 활성의 JAK, CDK4/6 및 MEK 중 하나 이상을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다.
- [0618] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 흑색종 (예를 들어, NRAS 흑색종)의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A29 (또는 PCT 공개 번호 W02011/025927에 기재된 화합물) 및 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A34 (또는 PCT 공개 번호 W02003/077914에 기재된 화합물) 중 하나 또는 둘 다를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 (예를 들어, 화합물 A29 또는 A29와 관련된 화합물)은 BRAF를 조정, 예를 들어 억제한다. 일부 실시양태에서, 화합물 (예를 들어, 화합물 A34 또는 A34와 관련된 화합물)은 MEK를

조정, 예를 들어 억제한다. 일부 실시양태에서, 암은 대조군 세포 또는 참조 값에 비해 상승된 수준 또는 활성의 BRAF 및 MEK 중 하나 또는 둘 다를 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다.

[0619] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 편평 NSCLC의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A5 (또는 미국 특허 번호 8,552,002에 기재된 화합물)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 (예를 들어, 화합물 A5 또는 A5와 관련된 화합물)은 FGFR을 조정, 예를 들어 억제한다. 일부 실시양태에서, 암은 대조군 세포 또는 참조 값에 비해 상승된 수준 또는 활성의 FGFR을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다.

[0620] 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 결합조직암의 치료를 위해 조합하여 사용하기에 적합한 치료제의 예는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A29 (또는 PCT 공개 번호 WO2011/025927에 기재된 화합물) 및 세툽시맙 (예를 들어, 에르비투스, BMS에 의해 시판됨) 중 하나 또는 둘 다를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 치료제 (예를 들어, 화합물 A29 또는 A29와 관련된 화합물)는 BRAF를 조정, 예를 들어 억제한다. 일부 실시양태에서, 치료제 (예를 들어, 세툽시맙)는 EGFR을 조정, 예를 들어 억제한다. 일부 실시양태에서, 암은 대조군 세포 또는 참조 값에 비해 상승된 수준 또는 활성의 BRAF 또는 EGFR을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다.

[0621] 본 개시내용은 또한 화합물 A8, 세툽시맙, 및 PD-L1 항체 분자를 (임의적으로 TIM-3 항체 분자 또는 LAG-3 항체 분자와 조합되어) 사용하여 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 환자는 먼저 화합물 A8 및 세툽시맙을 사용하여 치료된다. 이 치료는 소정량의 시간, 예를 들어 미리 결정된 양의 시간, 예를 들어 약 1, 2, 4, 6, 8, 10 또는 12개월 동안 계속된다. 이어서, PD-L1 항체 분자는 (임의적으로 TIM-3 항체 분자 또는 LAG-3 항체 분자와 조합되어) 투여된다. PD-L1 항체는 임의적으로 세툽시맙과 조합되어 투여될 수 있다.

[0622] 일부 실시양태에서, 환자는 먼저 화합물 A8, 세툽시맙, 및 PD-L1 항체 분자 중 3가지 모두를 사용하여 (임의적으로 TIM-3 항체 분자 또는 LAG-3 항체 분자와 조합되어) 치료된다. 이 치료는 소정량의 시간, 예를 들어 미리 결정된 양의 시간, 예를 들어 약 6, 8, 10, 또는 12개월 동안 계속된다. 이어서, 화합물 A8 및/또는 세툽시맙 PD-L1 항체 분자를 (예를 들어, 단독요법으로, 또는 TIM-3 항체 분자 또는 LAG-3 항체 분자와 조합하여) 사용하는 치료는 수반하지만 화합물 A8 또는 세툽시맙은 수반하지 않도록 점감될 수 있다.

[0623] 다른 실시양태에서, 3가지 화합물 (화합물 A8, 세툽시맙, 및 PD-L1 항체 분자, 임의적으로 TIM-3 항체 분자 또는 LAG-3 항체 분자와 조합됨)은 치료 시작시에 순차적으로 주어진다. 예를 들어, 화합물 A8 및 세툽시맙은 상기 기재된 바와 같이 먼저 주어질 수 있다. 이어서, PD-L1 항체 분자가 (임의적으로 TIM-3 항체 분자 또는 LAG-3 항체 분자와 조합되어) 요법에 추가된다. 이어서, 화합물 A8 및/또는 세툽시맙은 상기 기재된 바와 같이 점감될 수 있다.

[0624] 3가지 (또는 그 초과) 작용제 요법에 대한 예시적인 용량은 하기와 같다. PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 약 1 내지 40 mg/kg, 예를 들어 1 내지 30 mg/kg, 예를 들어 약 5 내지 25 mg/kg, 약 10 내지 20 mg/kg, 약 1 내지 5 mg/kg, 또는 약 3 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 A8는 대략 200-300, 300-400, 또는 200-400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 세툽시맙은 120-분 정맥내 주입으로서 400 mg/m² 초기 용량으로 투여된 후에 매주 250 mg/m²으로 60분에 걸쳐 주입된다. 실시양태에서, 화합물 A8, 세툽시맙, 및 PD-L1 항체 분자 중 하나 이상은 작용제가 전형적으로 단독요법으로 투여되는 용량보다 낮은 용량으로, 예를 들어 작용제가 전형적으로 단독요법으로 투여되는 용량보다 약 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 또는 80-90% 낮은 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 화합물 A8, 세툽시맙, 및 PD-L1 항체 분자 중 하나 이상은 이 단락에서 언급된 작용제의 용량보다 낮은 용량으로, 예를 들어 이 단락에서 언급된 작용제의 용량보다 약 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80%, 또는 80-90% 낮은 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기에 요구되는 화합물 A8의 농도는 화합물 A8가 세툽시맙 및 PD-L1 항체 분자 중 하나 또는 둘 다와 조합되어 투여되는 경우에 화합물 A8가 개별적으로 투여되는 경우보다 더 낮다. 특정 실시양태에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기에 요구되는 세툽시맙의 농도는 세툽시맙이 화합물 A8 및 PD-L1 항체 분자 중 하나 또는 둘 다와 조합되어 투여되는 경우에 세툽시맙이 개별적으로 투여되는 경우보다 더 낮다. 특정 실시양태에서, 억제, 예를 들어 성장 억제를 달성하기에 요구되는 PD-L1 항체 분자의 농도는 PD-L1 항체 분자가 세툽시맙 및 화합물 A8 중 하나 또는 둘 다와 조합되어 투여되는 경우에 PD-L1 항체 분자가 개별적으로 투여되는 경우보다 더 낮다.

[0625] 추가로 단독 또는 다른 면역조절제 (예를 들어, 항-LAG-3, 항-PD-1 또는 항-TIM-3 항체 분자)와 조합된 항-PD-

L1 항체 분자, 및 표적화된 항암제, 예를 들어 하나 이상의 단백질을 표적화하는 작용제를 사용하여 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자 (및 임의적으로 다른 면역조절제(들))가 먼저 투여되고, 표적화된 항암제가 다음에 투여된다. 항-PD-L1 항체 분자 및 표적화된 항암제의 투여 사이의 기간은, 예를 들어 10, 20, 또는 30분, 1, 2, 4, 6, 또는 12시간, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일, 또는 이들 범위 내의 임의의 기간일 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 표적화된 항암제가 투여되기 전에 소정 기간 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일, 또는 1, 2, 4, 8, 12, 16, 또는 20주, 또는 이 범위의 내의 임의의 기간)에 걸쳐 반복적으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자 및 표적화된 항암제는 실질적으로 동시에 투여된다.

[0626] 감염성 질환

[0627] 본 발명의 다른 방법은 특정한 독소 또는 병원체에 노출된 환자를 치료하는데 사용된다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 대상체에게 항-PD-L1 항체 분자를 투여하여, 대상체가 감염성 질환에 대해 치료되도록 하는 것을 포함하는, 대상체에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0628] 감염 (예를 들면, 급성 및/또는 만성)의 치료에서, 항-PD-L1 항체 분자의 투여는 감염에 대한 천연 숙주 면역 방어를 자극하는 것에 더하여 또는 이를 대체하여 통상의 치료와 조합될 수 있다. 감염에 대한 천연 숙주 면역 방어는 염증, 열, 항체-매개 숙주 방어, T-림프구-매개 숙주 방어, 예를 들어 림포카인 분비 및 세포독성 T-세포 (특히 바이러스 감염 동안), 보체 매개 용해 및 옉소닌화 (식세포작용을 용이하게 함), 및 식세포작용을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 기능장애 T-세포를 재활성화하는 항-PD-L1 항체 분자의 능력은 만성 감염, 특히 세포-매개 면역이 완전한 회복에 중요한 것을 치료하는데 유용할 것이다.

[0629] 상기 논의된 바와 같은 종양에의 적용과 유사하게, 항체 매개 PD-L1은 단독으로 또는 아주반트로서 백신과 조합되어 병원체, 독소 및 자가-항원에 대한 면역 반응을 자극할 수 있다. 이 치료 접근법이 특히 유용할 수 있는 병원체의 예는 현재 효과적인 백신이 없는 병원체, 또는 통상적인 백신이 완전하게 효과적이지는 않은 병원체를 포함한다. 이들은 HIV, 간염 (A, B & C), 인플루엔자(*Influenza*), 헤르페스(*Herpes*), 지아르디아(*Giardia*), 말라리아(*Malaria*), 리슈마니아(*Leishmania*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. PD-L1 차단은 감염 과정에 걸쳐 변경된 항원을 제시하는 물질, 예컨대 HIV에 의해 확립된 감염에 대해 특히 유용하다. 이들 신규 에피토프는 항-인간 PD-L1 투여 시 외래물질로서 인식되고, 따라서 PD-L1을 통한 음성 신호에 의해 약화되지 않는 강한 T 세포 반응을 유발한다.

[0630] 바이러스

[0631] 바이러스 원인으로 발생하는 감염을 위해, 항-PD-L1 항체 분자는 바이러스 감염을 치료하기 위한 표준 요법의 적용과 동시, 그 전의 또는 그 후의 적용에 의해 조합될 수 있다. 이러한 표준 요법은 바이러스의 유형에 따라 달라지지만, 거의 모든 경우에서 바이러스에 특이적인 항체 (예를 들어, IgA, IgG)를 함유하는 인간 혈청의 투여가 효과적인 수 있다.

[0632] 본 방법에 의해 치료가능한 감염을 일으키는 병원성 바이러스의 일부 예는 HIV, 간염 (A, B, 또는 C), 풍진 바이러스 (예를 들어, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡스타인 바르 바이러스), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코로노바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 볼거리 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파르보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 뎅기 바이러스, 유두종바이러스, 연속종 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스 뇌염 바이러스를 포함한다.

[0633] 한 실시양태에서, 감염은 인플루엔자 감염이다. 인플루엔자 감염은 열, 기침, 근육통, 두통 및 권태감을 유발할 수 있으며, 종종 계절 유행성으로 발생한다. 인플루엔자는 또한 수많은 감염후 장애, 예컨대 뇌염, 심근심막염, 궂패스처 증후군 및 라이에 증후군과 연관된다. 인플루엔자 감염은 또한 정상적인 폐 항박테리아 방어를 억제하여, 인플루엔자로부터 환자가 회복할 때 박테리아성 폐렴의 발생 위험을 증가시킨다. 인플루엔자 바이러스 표면 단백질은 뚜렷한 항원 변이를 나타내는데, 이는 돌연변이 및 재조합으로 인한 것이다. 따라서, 세포용해 T 림프구는 감염 후에 바이러스의 제거를 위한 숙주의 1차 비히클이다. 인플루엔자는 3가지 주요 유형으로 분류된다: A, B 및 C. 인플루엔자 A는 인간 및 많은 다른 동물 (예를 들어, 돼지, 말, 새 및 물개)을 모두 감염시키고, 유행성 인플루엔자의 주요 원인이라는 점에서 특유하다. 또한, 세포가 2종의 상이한 인플루엔자 A 균주에 의해 감염될 때, 2종의 모 바이러스 유형의 절편화 RNA 게놈이 복제 동안 혼합되어 하이브리드 복제물

생성하고, 이는 새로운 유행성 균주를 유발한다. 인플루엔자 B는 동물에서 복제되지 않으므로 유전자 변이를 덜 갖고, 인플루엔자 C는 단지 단일 혈청형만을 갖는다.

[0634] 가장 통상적인 요법은 감염에 의한 증상의 완화제이고, 반면에 숙주의 면역 반응은 질환을 실질적으로 클리어한다. 그러나, 특정 균주 (예를 들어, 인플루엔자 A)는 보다 심각한 질병 및 사망을 야기할 수 있다. 인플루엔자 A는 바이러스 복제를 억제하는 시클릭 아민 억제제 아다만틴 및 리만타딘을 투여하는 것에 의해 임상적으로 및 예방적으로 둘 다 치료될 수 있다. 그러나, 이들 약물의 임상 유용성은 비교적 높은 유해 반응의 발생률, 이들의 좁은 항바이러스 스펙트럼 (인플루엔자 A 단독), 및 내성을 만드는 바이러스의 경향으로 인해 제한된다. 주요 인플루엔자 표면 단백질, 헤마글루티닌 및 뉴라미니다아제에 혈청 IgG 항체를 투여하는 것은 폐 감염을 방지할 수 있고, 반면에 점막 IgA는 상기도 및 기관의 감염을 방지하는데 요구된다. 인플루엔자에 대한 가장 유효한 현행 치료는 포르말린 또는 β -프로피오락톤으로 불활성화된 바이러스의 투여에 의한 백신접종이다.

[0635] 또 다른 실시양태에서, 감염은 간염 감염, 예를 들어 B형 또는 C형 간염 감염이다.

[0636] B형 간염 바이러스 (HB-V)는 가장 감염성인 공지된 혈행성 병원체이다. 이는 급성 및 만성 간염 및 간 암종, 뿐만 아니라 일생 동안의 만성 감염의 주요 원인이다. 감염된 이후에 바이러스는 간세포에서 복제되고, 이것은 또한 이어서 표면 항원 HBsAg을 발산한다. 혈청에서 과도한 수준의 HBsAg을 검출하는 것은 B형 간염 감염을 진단하는 표준 방법으로 사용된다. 급성 감염은 해소될 수 있거나, 또는 만성 지속성 감염으로 발전될 수 있다. 현행 만성 HBV 치료는 간세포의 표면 상에서 부류 I 인간 백혈구 항원 (HLA)의 발현을 증가시켜, 세포독성 T 림프구에 의한 그의 인식을 용이하게 하는 α -인터페론을 포함한다. 추가적으로, 뉴클레오시드 유사체 간시클로비르, 팜시클로비르 및 라미부딘도 또한 임상 시험에서 HBV 감염을 치료하는데 있어서 일부 효능을 나타내었다. HBV의 추가의 치료는 PEG화 α -인터페론, 아데포비르, 엔테카비르 및 텔비부딘을 포함한다. 항-HBsAg 혈청 항체의 모 투여를 통해 수동 면역이 부여될 수 있는 반면에, 불활성화 또는 재조합 HBsAg에 의한 백신접종도 또한 감염에 대한 내성을 부여한다. 항-PD-L1 항체 분자는 치료 이점을 위해 B형 간염을 위한 종래의 치료와 조합될 수 있다.

[0637] C형 간염 바이러스 (HC-V) 감염은 만성 형태의 간염으로 이어져 간경변증을 유발할 수 있다. 증상은 B형 간염으로 인한 감염과 유사하지만, HB-V와 뚜렷하게 대조적으로, 감염된 숙주는 10-20년간 무증상일 수 있다. 항-PD-L1 항체 분자는 단독요법으로 투여되거나 C형 간염 감염을 위한 표준 관리와 조합될 수 있다. 예를 들면, 항-PD-L1 항체 분자는 리바비린 또는 PEG화 인터페론에 더하여, 소발디 (소포스부비르) 올리시오 (시메프레비르) 중 하나 이상과 함께 투여될 수 있다. 리바비린 또는 PEG화 인터페론에 더하여 인시백 (텔라프레비르) 또는 빅트렐리스 (보세프레비르)를 포함하는 요법이 또한 승인되어 있지만, 이들은 증가된 부작용 및 보다 긴 치료 지속기간과 연관되고 따라서 바람직한 요법으로 간주되지 않는다.

[0638] HC-V 감염에 대한 통상적인 치료는 α -인터페론 및 리바비린의 조합의 투여를 포함한다. HC-V 감염에 대한 유망한 잠재적인 요법은 프로테아제 억제제 텔라프레비르 (VX-960)이다. 추가의 치료는 하기를 포함한다: 항-PD-L1 항체 (MDX-1106, 메다렉스), 바비투시맙 (B2-당단백질 I 의존성 방식으로 음이온성 인지질 포스파티딜세린에 결합하는 항체, 페레그린 파마슈티칼스(Peregrine Pharmaceuticals)), 항-HPV 바이러스 코트 단백질 E2 항체 (들) (예를 들면, ATL 6865-Ab68+Ab65, XTL 파마슈티칼스(XTL Pharmaceuticals)) 및 시바시르(Civacir)® (폴리클로날 항-HCV 인간 면역 글로불린). 본 발명의 항-PD-L1 항체는 치료 이점을 위해 C형 간염 감염을 위한 이들 치료 중 하나 이상과 조합될 수 있다. 특히 C형 간염 감염을 치료하기 위해 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 사용될 수 있는 프로테아제, 폴리머라제 및 NS5A 억제제는 본원에 참조로 포함된 US 2013/0045202에 기재된 것을 포함한다.

[0639] 또 다른 실시양태에서, 감염은 홍역 바이러스이다. 9-11일의 인큐베이션 후에, 홍역 바이러스에 의해 감염된 숙주는 열, 기침, 코감기 및 결막염이 발생한다. 1-2일 내에, 홍반성, 반점구진성 발진이 발생하며, 이는 전신으로 신속하게 퍼져나간다. 감염은 또한 세포성 면역을 억제하기 때문에, 숙주는 중이염, 폐렴 및 감염후 뇌척수염을 포함한 박테리아성 중복감염이 발생할 위험이 더 커진다. 급성 감염은 특히 영양부족 청소년에서 현저한 이환률 및 사망률과 연관이 있다.

[0640] 홍역을 위한 치료는 폴링된 인간 IgG의 수동적 투여를 포함하며, 이는 노출 후 최대 1주가 되었어도 비-면역 대상체에서 감염을 예방할 수 있다. 그러나, 살아있는 약독화 바이러스로 사전 면역화하는 것이 가장 유용한 치료이고, 95% 초과면역화 사례에서 질환이 예방된다. 이러한 바이러스의 한가지 혈청형이 존재하므로, 단일 면역화 또는 감염은 전형적으로 평생동안 후속 감염으로부터 보호한다.

- [0641] 감염된 숙주의 작은 집단에서, 홍역이 중추 신경계의 지속성 감염으로 인한 만성 진행성 신경계 장애인 SSPE로 발전될 수 있다. SSPE는 비리온 어셈블리 및 버딩을 방해하는 결함을 갖는 홍역 바이러스의 클론 변이체에 의해 야기된다. 이들 환자의 경우, 바이러스 클리어런스를 용이하게 하는 항-PD-L1 항체 분자로의 T-세포의 재활성화가 바람직할 것이다.
- [0642] 또 다른 실시양태에서, 감염은 HIV이다. HIV는 T-림프구, 단핵구-대식세포, 여포성 수지상 세포 및 랑게르한스 세포를 포함한 $CD4^+$ 세포를 공격하고, $CD4^+$ 헬퍼/유도인자 세포가 고갈된다. 그 결과, 숙주는 세포-매개 면역에 있어서 중증 결함을 획득한다. HIV에 의한 감염은 개체의 적어도 50%에서 AIDS를 유발하고, 성적 접촉, 감염된 혈액 또는 혈액 제품의 투여, 감염된 정액을 사용한 인공 수정, 혈액-함유 바늘 또는 시린지에 대한 노출 및 출산 동안 감염된 모체로부터 유아로의 전파를 통해 전파된다.
- [0643] HIV에 의해 감염된 숙주는 무증상일 수 있거나, 또는 단핵구증과 유사한 급성 질병 - 열, 두통, 인후통, 권태감 및 발진으로 발전될 수 있다. 증상은 지속성 열, 야간 발한, 체중 감소, 설명이 어려운 설사, 습진, 건선, 지루성 피부염, 대상 포진, 경구 칸디다증 및 구강모 백반증을 포함한 진행성 면역 기능장애로 진행될 수 있다. 감염이 AIDS로 발전된 환자에서 다수의 기생충에 의한 기회 감염이 통상적이다.
- [0644] HIV를 위한 치료는 뉴클레오시드 유사체, 단독 또는 디다노신 또는 잘시타빈과 조합된 지도부딘 (AST), 디데옥시이노신, 디데옥시시티딘, 라미드부딘, 스타부딘을 포함한 항바이러스 요법; 역전사 억제제, 예컨대 델라비르딘, 네비라핀, 로비리드, 및 프로테이나제 억제제, 예컨대 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르 및 네피나비르를 포함한다. 항-PD-L1 항체 분자는 치료 이점을 위해 HIV 감염을 위한 통상적인 치료와 조합될 수 있다.
- [0645] 또 다른 실시양태에서, 감염은 시토메갈로바이러스 (CMV)이다. CMV 감염은 종종 지속성, 잠재성 및 재발성 감염과 연관이 있다. CMV는 단핵구 및 과립구-단핵구 전구 세포를 감염시켜 그 안에 잠재해 있다. CMV의 임상 증상은 단핵구증-유사 증상 (즉 열, 선의 비대, 권태감) 및 항생제에 대해 알레르기성 피부 발진으로 발전되는 경향을 포함한다. 바이러스는 직접 접촉에 의해 전파된다. 바이러스는 소변, 타액, 정액 및 보다 낮은 정도로 다른 체액에 존재한다. 전파는 또한 감염된 모체로부터 그녀의 태아 또는 신생아에게 일어날 수 있고, 수혈 및 기관 이식에 의해 일어날 수 있다. CMV 감염은 비특이적 미토겐 및 특이적 CMV 항원에 대해 손상된 모세포발생 반응, 감소된 세포독성 능력 및 $CD4^+$ 림프구 $CD8$ 림프구 수의 상승을 특징으로 하는, 일반적인 세포성 면역 손상을 유발한다.
- [0646] CMV 감염의 치료는 항바이러스 간시클로비르, 포스카르넷 및 시도비르를 포함하나, 이들 약물은 전형적으로 면역억제 환자에서만 처방된다. 항-PD-L1 항체 분자는 치료 이점을 위해 시토메갈로바이러스 감염을 위한 통상적인 치료와 조합될 수 있다.
- [0647] 또 다른 실시양태에서, 감염은 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)이다. EBV는 지속성 및 잠복 감염을 확립할 수 있고, 주로 B 세포를 공격한다. EBV에 의한 감염은 감염성 단핵구증의 임상 상태를 유발하며, 이는 열, 인후통 (중증 분비물을 포함함), 전신 림프절병증 및 비장비대를 포함한다. 또한 감염이 존재할 수 있으며, 이는 황달로 발전될 수 있다.
- [0648] EBV 감염을 위한 전형적 치료는 증상의 경감이며, EBV는 특정 암, 예컨대 버킷 림프종 및 비인두암의 발생과 연관된다. 따라서, 이들 합병증 유발 이전 바이러스 감염의 클리어런스가 매우 유익할 것이다. 항-PD-L1 항체 분자는 치료 이점을 위해 엡스타인-바르 바이러스 감염을 위한 통상적인 치료와 조합될 수 있다.
- [0649] 또 다른 실시양태에서, 감염은 단순 포진 바이러스 (HSV)이다. HSV는 감염된 숙주와의 직접 접촉에 의해 전파된다. 직접 감염은 무증상일 수 있지만, 전형적으로 감염성 입자를 함유하는 수포를 유발한다. 질환은 질환의 활성기의 주기로서 나타나며, 여기서 바이러스가 잠재적으로 신경절을 감염시키고 후속 발병함에 따라 병변이 생겼다가 사라진다. 병변은 얼굴, 생식기, 눈 및/또는 손에 생길 수 있다. 일부 경우에서, 감염은 또한 뇌염을 유발할 수 있다.
- [0650] 포진 감염을 위한 치료는 주로 징후 발생을 해소하는 것이 지시되고, 전신 항바이러스 의약, 예컨대 아시클로비르 (예를 들면, 조비락스(Zovirax)®), 발라시클로비르, 팜시클로비르, 펜시클로비르 및 국소 의약, 예컨대 도코산을 (아브레바(Abreva)®), 트로만타딘 및 질락틴을 포함한다. 포진의 잠복 감염의 클리어런스는 임상 이익이 클 것이다. 항-PD-L1 항체 분자는 치료 이점을 위해 포진 바이러스 감염을 위한 통상적인 치료와 조합될 수 있다.
- [0651] 또 다른 실시양태에서, 감염은 인간 T-림프항성 바이러스 (HTLV-1, HTLV-2)이다. HTLV는 성적 접촉, 모유 수유

또는 오염된 혈액에의 노출을 통해 전파된다. 바이러스는 Th1 세포라 불리는 TH 세포의 하위세트를 활성화시켜, 과다증식 및 Th1 관련 시토카인 (예를 들어, IFN- γ 및 TNF- α)의 과다생산을 유발한다. 이는 결과적으로 Th2 림프구의 억제 및 Th2 시토카인 생산 (예를 들어, IL-4, IL-5, IL-10 및 IL-13)의 감소를 유발하여, 감염된 숙주가 클리어런스를 위해 Th2-의존성 반응이 요구되는 침입 유기체에 대해 적절한 면역 반응 (예를 들어, 기생충 감염, 점막성 및 체액성 항체의 생산)을 탑재하는 능력을 감소시킨다.

[0652] HTLV 감염은 기회 감염을 야기하여 스타필로코쿠스 종 및 스트롱길로이데스 종(*Strongyloides* spp.)에 의한 기관지확장증, 피부염 및 중복감염을 유발하고, 다균성 패혈증으로 인해 사망에 이르게 한다. HTLV 감염은 또한 성인 T-세포 백혈병/림프종 및 HAM/TSP로 공지된 점진적 탈수초성 상부 운동 신경 질환으로 직접 이어질 수 있다. HTLV 잠복 감염의 클리어런스는 임상 이익이 클 것이다. 항-PD-L1 항체 분자는 치료 이점을 위해 HTLV 감염을 위한 통상적인 치료와 조합될 수 있다.

[0653] 또 다른 실시양태에서, 감염은 인간 유두종 바이러스 (HPV)이다. HPV는 주로 각질세포에 영향을 미치고, 두 형태: 피부 및 생식기에서 발생한다. 전파는 직접 접촉 및/또는 성적 활동을 통해 발생하는 것으로 여겨진다. 피부 및 생식기 HPV 감염은 둘 다, 사마귀 및 잠복 감염 및 때때로 재발성 감염을 유발할 수 있으며, 이는 증상을 제어하고 사마귀의 외관을 차단하는 숙주 면역에 의해 제어되지만, 숙주가 타인에게 감염을 전파할 수 있는 능력은 남는다.

[0654] HPV로의 감염은 또한 특정 암, 예컨대 자궁경부, 항문, 음문, 음경 및 구강인두 암으로 이어질 수 있다. HPV 감염을 위한 치유법은 공지되어 있지 않지만, 현행 치료는 이미퀴모드를 국소적으로 적용하는 것으로, 이는 이환 부위를 공격하도록 면역계를 자극한다. HPV 잠복 감염의 클리어런스는 임상 이익이 클 것이다. 본 발명의 항-PD-L1 항체는 치료상 이점을 위해 종래의 HPV 감염 치료와 조합될 수 있다.

[0655] 박테리아 감염

[0656] 본 발명의 방법에 의해 치료가능한 감염을 야기하는 병원성 박테리아의 일부 예는 매독, 클라미디아, 리케치아 박테리아, 미코박테리아, 스타필로코쿠스, 스트렙토코쿠스, 뉴모코쿠스, 메닝고코쿠스 및 코노코쿠스, 클레브시엘라, 프로테우스, 세라티아, 슈도모나스, 레지오넬라, 디프테리아, 살모넬라, 바실루스, 콜레라, 파상풍, 보툴리눔독소증, 탄저병, 흑사병, 랩토스피라증 및 라임병 박테리아를 포함한다. 항-PD-L1 항체 분자는 상기 감염을 위한 기존 치료 양식과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 매독을 위한 치료는 페니실린 (예를 들어, 페니실린 지.), 테트라시클린, 독시시클린, 세프트리악손 및 아지트로마이신을 포함한다.

[0657] 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*)에 의해 유발되는 라임병은 진드기에 물리는 것을 통해 인간에게 전파된다. 질환은 처음에 국부 발진으로 나타났다가, 권태감, 열, 두통, 경부 강직 및 관절통을 포함한 플루-유사 증상을 나타낸다. 그 이후의 소견은 유주 및 다관절 관절염, 뇌 신경 마비 및 신경근병증을 동반한 신경계 및 심장 연루, 심근염 및 부정맥을 포함할 수 있다. 라임병의 일부 사례는 지속화되어, 3차 매독과 유사한 회복불가능한 손상을 유발한다. 라임병에 대한 현행 요법은 항생제의 투여를 주로 포함한다. 항생제-내성 균주는 히드록시클로로퀸 또는 메토트렉세이트로 치료될 수 있다. 신경병증성 통증을 갖는 항생제 불응성 환자는 가바펜틴으로 치료될 수 있다. 미노시클린은 신경계 또는 다른 염증성 징후를 갖는 후기/만성 라임병에 도움이 될 수 있다.

[0658] 다른 형태의 보렐리아증, 예컨대 비. 레쿠렌티스(*B. recurrentis*), 비. 헤르시아(*B. hermsii*), 비. 투리카타에(*B. turicatae*), 비. 파리케리(*B. parikeri*), 비. 히스파니카(*B. hispanica*), 비. 두토니아(*B. duttonii*) 및 비. 페르시카(*B. persica*)로부터 발생한 것 뿐만 아니라 랩토스피라증 (예를 들어, 엘. 인터로간스(*L. interrogans*))은 전형적으로 혈액 역가가 간내 장애를 유발하는 농도에 도달하지 않는 한 자발적으로 해소된다.

[0659] 진균 및 기생충

[0660] 본 발명의 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 진균의 일부 예는 칸디다(*Candida*) (알비칸스(*albicans*), 크루세이(*krusei*), 글라브라타(*glabrata*), 트로피칼리스(*tropicalis*) 등), 크립토코쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 아스페르길루스(*Aspergillus*) (푸미가투스(*fumigatus*), 니거(*niger*) 등), 뮤코랄레스(*Mucorales*) 속 (뮤코르(*mucor*), 압시디아(*absidia*), 리조푸스(*rhizopus*)), 스포로트릭스 쉐크키(*Sporothrix schenckii*), 블라스토미세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 파라코시디오이데스 브라질리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 콕시디오이데스 임미티스(*Coccidioides immitis*) 및 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*)을 포함한다.

[0661] 본원에 기재된 방법에 의해 치료가능한 감염을 유발하는 병원성 기생충의 일부 예는 엔트아메바 히스톨리티카

(*Entamoeba histolytica*), 발란티디움 콜라이(*Balantidium coli*), 나에글레리아 포울렐리(*Naegleria fowleri*), 아칸트아메바 종(*Acanthamoeba* sp.), 지아르디아 람블리아(*Giardia lamblia*), 크립토스포리디움 종(*Cryptosporidium* sp.), 뉴모시스티스 카리니이(*Pneumocystis carinii*), 플라스모디움 비박스(*Plasmodium vivax*), 바베시아 미크로티(*Babesia microti*), 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 트리파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*), 리슈마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 톡소플라스마 곤디(*Toxoplasma gondi*) 및 니포스트롱길루스 브라질리엔시스(*Nippostrongylus brasiliensis*)를 포함한다.

[0662] 추가의 조합 요법

[0663] 항-PD-L1 항체 분자의 하나 이상의 제2 치료제와의 조합이 본원에 제공된다. 이 섹션 내 많은 조합은 암을 치료하는데 유용하지만, 다른 적응증도 또한 기재되어 있다. 이 섹션은 임의적으로 하나 이상의 면역조절제 (예를 들어, 항-TIM-3 항체 분자, 항-LAG-3 항체 분자, 또는 항-PD-L1 항체 분자)와의 조합된 항-PD-L1 항체 분자의 표 6에 기재된 작용제 중 하나 이상과의 조합에 중점을 둔다. 하기 본원의 조합에서, 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 (i) 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 195로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 5의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 (ii) 서열식별번호: 9 또는 서열식별번호: 12의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 10 또는 서열식별번호: 13의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 11 또는 서열식별번호: 14의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다.

[0664] 한 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 PKC 억제제, 소트라스타우린 (화합물 A1), 또는 PCT 공개 번호 WO 2005/039549에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, PKC 억제제는 소트라스타우린 (화합물 A1) 또는 PCT 공개 번호 WO 2005/039549에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 흑색종, 비호지킨 림프종, 염증성 장 질환, 이식 거부, 안과 장애 또는 건선을 치료하기 위해 소트라스타우린 (화합물 A1), 또는 PCT 공개 번호 WO 2005/039549에 기재된 바와 같은 화합물과 조합되어 사용된다.

[0665] 특정 실시양태에서, 소트라스타우린 (화합물 A1)은 약 20 내지 600 mg, 예를 들어 약 200 내지 약 600 mg, 약 50 mg 내지 약 450 mg, 약 100 mg 내지 400 mg, 약 150 mg 내지 350 mg, 또는 약 200 mg 내지 300 mg, 예를 들어 약 50 mg, 100 mg, 150mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 또는 600 mg의 용량으로 투여된다. 투여 스케줄은, 예를 들어 격일 내지 매일, 1일 2회 또는 3회로 달라질 수 있다.

[0666] 한 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 BCR-ABL 억제제, 타시그나 (화합물 A2), 또는 PCT 공개 번호 WO 2004/005281에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, BCR-ABL 억제제는 타시그나, 또는 PCT 공개 번호 WO 2004/005281에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 림프구성 백혈병, 파킨슨병, 신경계암, 흑색종, 소화계/위장 암, 결장직장암, 골수성 백혈병, 만성 골수 백혈병 (CML), 두경부암 또는 폐고혈압을 치료하기 위해 타시그나 (화합물 A2), 또는 PCT 공개 번호 WO 2004/005281에 기재된 바와 같은 화합물과 조합되어 사용된다.

[0667] 한 실시양태에서, BCR-ABL 억제제 또는 타시그나는 약 300 mg (예를 들어, 1일 2회, 예를 들어 새로 진단된 Ph+ CML-CP의 경우), 또는 약 400 mg (예를 들어 1일 2회, 예를 들어 저항성 또는 불내성 Ph+ CML-CP 및 CML-AP의 경우)의 용량으로 투여된다. BCR-ABL 억제제 또는 화합물 A2는 약 300-400 mg의 용량으로 투여된다.

[0668] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 HSP90 억제제, 예컨대 5-(2,4-디히드록시-5-이소프로필페닐)-N-에틸-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)이속사졸-3-카르복사미드 (화합물 A3), 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/060937 또는 WO 2004/072051에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, HSP90 억제제는 5-(2,4-디히드록시-5-이소프로필페닐)-N-에틸-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)이속사졸-3-카르복사미드 (화합물 A3), 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/060937 또는 WO 2004/072051에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 다발성 골수종, 비소세포 폐암, 림프종, 위암, 유방암, 소화계/위장 암, 췌장암, 결장직장암, 고형 종양 또는 조혈 장애를 치료하기 위해 5-(2,4-디히드록시-5-이소프로필페닐)-N-에틸-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)이속사졸-3-카르복사미드 (화합물 A3), 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/060937 또는 WO 2004/072051에 기재된 바와 같은 화합물과 조합되어 사용된다.

- [0669] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 PI3K 및/또는 mTOR의 억제제, 닥톨리십 (화합물 A4) 또는 8-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-피페라진-1-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-온 (화합물 A41), 또는 PCT 공개 번호 WO 2006/122806에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, PI3K 및/또는 mTOR 억제제는 닥톨리십 (화합물 A4), 8-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-피페라진-1-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-온 (화합물 A41), 또는 PCT 공개 번호 WO 2006/122806에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 전립선암, 백혈병 (예를 들어, 림프구성 백혈병), 유방암, 뇌암, 방광암, 췌장암, 신암, 고형 종양, 소화계/위장 암, 또는 간암을 치료하기 위해 닥톨리십 (화합물 A4), 8-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-피페라진-1-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-온 (화합물 A41), 또는 PCT 공개 번호 WO 2006/122806에 기재된 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0670] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 FGFR 억제제, 3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-(6-((4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸우레아 (화합물 A5) 또는 미국 특허 8,552,002에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, FGFR 억제제는 3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-(6-((4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸우레아 (화합물 A5) 또는 미국 특허 8,552,002에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 소화계/위장 암, 혈액암, 또는 고형 종양을 치료하기 위해 화합물 A5, 또는 US 8,552,002에 기재된 바와 같은 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0671] 한 실시양태에서, FGFR 억제제 또는 3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-(6-((4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸우레아 (화합물 A5)는 약 100-125 mg (예를 들어, 1일에), 예를 들어 약 100 mg 또는 약 125 mg의 용량으로 투여된다.
- [0672] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 PI3K 억제제, 부파를리십 (화합물 A6), 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/084786에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 부파를리십 (화합물 A6) 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/084786에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대, 전립선암, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC)), 전립선암, 위암, 췌장암, 내분비계암, 백혈병, 난소암, 흑색종, 방광암, 유방암, 여성 생식기계 암, 소화계/위장 암, 결장직장암, 다형성 교모세포종 (GBM), 고형 종양, 백혈병, 비호지킨 림프종, 조혈 장애, 또는 두경부암을 치료하기 위해 부파를리십 (화합물 A6), 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/084786에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0673] 한 실시양태에서, PI3K 억제제 또는 부파를리십 (화합물 A6)은 약 100 mg의 용량으로 (예를 들어, 1일에) 투여된다.
- [0674] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 FGFR 억제제, 8-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-N-(4-((디메틸아미노)메틸)-1H-이미다졸-2-일)퀴녹살린-5-카르복스아미드 (화합물 A7) 또는 PCT 공개 번호 WO 2009/141386에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, FGFR 억제제는 8-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-N-(4-((디메틸아미노)메틸)-1H-이미다졸-2-일)퀴녹살린-5-카르복스아미드 (화합물 A7) 또는 PCT 공개 번호 WO 2009/141386에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, FGFR 억제제는 8-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-N-(4-((디메틸아미노)메틸)-1H-이미다졸-2-일)퀴녹살린-5-카르복스아미드 (화합물 A7)이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 혈관신생을 특징으로 하는 암, 소화계/위장 암; 또는 혈액암을 치료하기 위해 8-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-N-(4-((디메틸아미노)메틸)-1H-이미다졸-2-일)퀴녹살린-5-카르복스아미드 (화합물 A7), 또는 PCT 공개 번호 WO 2009/141386에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0675] 한 실시양태에서, FGFR 억제제 또는 8-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-N-(4-((디메틸아미노)메틸)-1H-이미다졸-2-일)퀴녹살린-5-카르복스아미드 (화합물 A7)는 1일에 1인당 대략 3 mg 내지 대략 5 g, 보다 바람직하게는 대략 10 mg 내지 대략 1.5 g의 용량으로 투여되고, 임의적으로 예를 들어 동일한 크기일 수 있는 1 내지 3회의 단일 용량으로 분할되어 투여된다.
- [0676] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원

에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 PI3K 억제제, (S)-N1-(4-메틸-5-(2-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)피리딘-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1,2-디카르복스아미드 (화합물 A8) 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/029082에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 (S)-N1-(4-메틸-5-(2-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)피리딘-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1,2-디카르복스아미드 (화합물 A8) 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/029082에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 폐암 암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC)), 전립선암, 내분비계암, 난소암, 흑색종, 방광암, 여성 생식기계 암, 결장직장암, 다형성 교모세포종 (GBM), 위암, 유방암, 췌장암, 소화계/위장 암, 고형 종양, 백혈병, 비호지킨 림프종; 또는 조혈 장애, 및 두경부암을 치료하기 위해 (S)-N1-(4-메틸-5-(2-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)피리딘-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1,2-디카르복스아미드 (화합물 A8), 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/029082에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0677] 한 실시양태에서, PI3K 억제제 또는 (S)-N1-(4-메틸-5-(2-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)피리딘-4-일)티아졸-2-일)피롤리딘-1,2-디카르복스아미드 (화합물 A8)는 약 150-300, 200-300, 200-400, 또는 300-400 mg (예를 들어, 1일에), 예를 들어 약 200, 300, 또는 400 mg의 용량으로 투여된다.

[0678] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 시토크롬 P450의 억제제 (예를 들어, CYP17 억제제) 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/149755에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 시토크롬 P450 억제제 (예를 들어, CYP17 억제제)는 PCT 공개 번호 WO 2010/149755에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 전립선암을 치료하기 위해 PCT 공개 번호 WO 2010/149755에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0679] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해) HDM2 억제제, (S)-1-(4-클로로페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-(메틸(((1r,4S)-4-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)시클로헥실)메틸)아미노)페닐)-1,2-디히드로이소퀴놀린-3(4H)-온(화합물 A10) 또는 PCT 공개 번호 WO 2011/076786에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, HDM2 억제제는 (S)-1-(4-클로로페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-(메틸(((1r,4S)-4-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)시클로헥실)메틸)아미노)페닐)-1,2-디히드로이소퀴놀린-3(4H)-온 (화합물 A10) 또는 PCT 공개 번호 WO 2011/076786에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 고형 종양을 치료하기 위해 (S)-1-(4-클로로페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-(메틸(((1r,4S)-4-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)시클로헥실)메틸)아미노)페닐)-1,2-디히드로이소퀴놀린-3(4H)-온 (화합물 A10), 또는 PCT공개 번호 WO 2011/076786에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0680] 한 실시양태에서, HDM2 억제제 또는 (S)-1-(4-클로로페닐)-7-이소프로폭시-6-메톡시-2-(4-(메틸(((1r,4S)-4-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)시클로헥실)메틸)아미노)페닐)-1,2-디히드로이소퀴놀린-3(4H)-온 (화합물 A10)은 약 400 내지 700 mg의 용량으로 투여되고, 예를 들어 매주 3회, 2주 투약 및 1주 휴약으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 400, 500, 600, 또는 700 mg; 약 400-500, 500-600, 또는 600-700 mg이고, 예를 들어 매주 3회 투여된다.

[0681] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 철 킬레이트 화제, 데페라시록스 (또한 엑스자이드(EXJADE)로 공지됨; 화합물 A11), 또는 PCT 공개 번호 WO 1997/049395에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 철 킬레이트화제는 데페라시록스 또는 PCT 공개 번호 WO 1997/049395에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, 철 킬레이트화제는 데페라시록스 (화합물 A11)이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 철 과부하, 혈색소증 또는 골수이형성증을 치료하기 위해 데페라시록스 (화합물 A11), 또는 PCT 공개 번호 WO 1997/049395에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0682] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 아로마타제 억제제, 레트로졸 (또한 페마라(FEMARA)로 공지됨; 화합물 A12), 또는 US 4,978,672에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 아로마타제 억제제는 레트로졸 (화합물 A12) 또는 미국 특허 4,978,672에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 평활근육종, 자궁내막암, 유방암, 여성 생식기계 암 또는 호르몬 결핍을 치료하기 위해 레트로졸 (화합물 A12), 또는 미국 특허 4,978,672에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

- [0683] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 PI3K 억제제, 예를 들어 범-PI3K 억제제, (4S,5R)-3-(2'-아미노-2-모르폴리노-4'-(트리플루오로메틸)-[4,5'-비피리미딘]-6-일)-4-(히드록시메틸)-5-메틸옥사졸리딘-2-온 (화합물 A13) 또는 PCT 공개 번호 W02013/124826에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 (4S,5R)-3-(2'-아미노-2-모르폴리노-4'-(트리플루오로메틸)-[4,5'-비피리미딘]-6-일)-4-(히드록시메틸)-5-메틸옥사졸리딘-2-온 (화합물 A13) 또는 PCT 공개 번호 W02013/124826에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암 또는 진행성 고형 종양을 치료하기 위해 (4S,5R)-3-(2'-아미노-2-모르폴리노-4'-(트리플루오로메틸)-[4,5'-비피리미딘]-6-일)-4-(히드록시메틸)-5-메틸옥사졸리딘-2-온 (화합물 A13), 또는 PCT 공개 번호 W02013/124826에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0684] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 p53 및/또는 p53/Mdm2 상호작용의 억제제, (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온 (화합물 A14), 또는 PCT 공개 번호 W02013/111105에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, p53 및/또는 p53/Mdm2 상호작용 억제제는 (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온 (화합물 A14) 또는 PCT 공개 번호 W02013/111105에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암 또는 연부 조직 육종을 치료하기 위해 (S)-5-(5-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-6-(4-클로로페닐)-2-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1-이소프로필-5,6-디히드로피롤로[3,4-d]이미다졸-4(1H)-온 (화합물 A14), 또는 PCT 공개 번호 W02013/111105에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0685] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 CSF-1R 티로신 키나제 억제제, 4-((2-(((1R,2R)-2-히드록시시클로헥실)아미노)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-N-메틸피롤린아미드 (화합물 A15), 또는 PCT 공개 번호 WO 2005/073224에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, CSF-1R 티로신 키나제 억제제는 4-((2-(((1R,2R)-2-히드록시시클로헥실)아미노)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-N-메틸피롤린아미드 (화합물 A15) 또는 PCT 공개 번호 WO 2005/073224에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암을 치료하기 위해 4-((2-(((1R,2R)-2-히드록시시클로헥실)아미노)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-N-메틸피롤린아미드 (화합물 A15) 또는 PCT 공개 번호 WO 2005/073224에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0686] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 기재된 장애를 치료하기 위해 아폽토시스 유도인자 및/또는 혈관신생 억제제, 예컨대 이마티닙 메실레이트 (또한 글리벡(GLEEVEC)으로 공지됨; 화합물 A16) 또는 PCT 공개 번호 W01999/003854에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 아폽토시스 유도인자 및/또는 혈관신생 억제제는 이마티닙 메실레이트 (화합물 A16) 또는 PCT 공개 번호 W01999/003854에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 다발성 골수종, 전립선암, 비소세포 폐암, 림프종, 위암, 흑색종, 유방암, 췌장암, 소화계/위장 암, 결장직장암, 다형성 교모세포종, 간암, 두경부암, 천식, 다발성 경화증, 알레르기, 알츠하이머 치매, 근위축성 측삭 경화증, 또는 류마티스 관절염을 치료하기 위해 이마티닙 메실레이트 (화합물 A16), 또는 PCT 공개 번호 W01999/003854에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0687] 특정 실시양태에서, 이마티닙 메실레이트 (화합물 A16)는 약 100 내지 1000 mg, 예를 들어 약 200 mg 내지 800 mg, 약 300 mg 내지 700 mg, 또는 약 400 mg 내지 600 mg, 예를 들어 약 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 또는 700 mg의 용량으로 투여된다. 투여 스케줄은, 예를 들어 격일 내지 매일, 1일 2회 또는 3회로 달라질 수 있다. 한 실시양태에서, 이마티닙 메실레이트는 매일 약 100 mg 내지 600 mg, 예를 들어 매일 약 100 mg, 200 mg, 260 mg, 300 mg, 400 mg 또는 600 mg의 경구 용량으로 투여된다.
- [0688] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 JAK 억제제, 2-플루오로-N-메틸-4-(7-(퀴놀린-6-일메틸)이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-2-일)벤즈아미드 (화합물 A17), 또는 그의 이염산 염, 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/070514에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, JAK 억제제는 2-플루오로-N-메틸-4-(7-(퀴놀린-6-일메틸)이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-2-일)벤즈아미드

(화합물 A17), 또는 그의 이염산 염, 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/070514에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 고형 종양, 예를 들어 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC)), 다형성 교모세포종 (GBM), 신암, 간암, 위암, 결장직장암, 골수성 백혈병, 혈액암, 자가면역 질환, 비호지킨 림프종, 또는 혈소판혈증을 치료하기 위해 2-플루오로-N-메틸-4-(7-(퀴놀린-6-일메틸)이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-2-일)벤즈아미드 (화합물 A17), 또는 그의 이염산 염, 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/070514에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, 암은 c-MET 돌연변이 (예를 들어, c-MET 돌연변이 또는 c-MET 증폭)를 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다.

[0689] 특정 실시양태에서, 화합물 A17은 약 100 내지 1000 mg, 예를 들어 약 200 mg 내지 900 mg, 약 300 mg 내지 800 mg, 또는 약 400 mg 내지 700 mg, 예를 들어 약 400 mg, 500 mg 또는 600 mg의 경구 용량으로 투여된다. 투여 스케줄은, 예를 들어 격일 내지 매일, 1일 2회 또는 3회로 달라질 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물 A17은 약 400 내지 600 mg 1일 2회의 경구 용량으로 투여된다.

[0690] 한 실시양태에서, JAK 억제제 또는 2-플루오로-N-메틸-4-(7-(퀴놀린-6-일메틸)이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-2-일)벤즈아미드 (화합물 A17), 또는 그의 이염산 염은 약 400-600 mg (예를 들어, 1일에), 예를 들어 약 400, 500, 또는 600 mg, 또는 약 400-500 또는 500-600 mg의 용량으로 투여된다.

[0691] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 JAK 억제제, 톡솔리티닙 포스페이트 (또한 자카피(JAKAFI)로 공지됨; 화합물 A18) 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/070514에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, JAK 억제제는 톡솔리티닙 포스페이트 (화합물 A18) 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/070514에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 전립선암, 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 림프종(예를 들어, 비호지킨 림프종), 폐암, 백혈병 (예를 들어, 골수성 백혈병, 림프구성 백혈병), 악액질, 유방암, 췌장암, 류마티스 관절염, 건선, 결장직장암, 골수성 백혈병, 혈액암, 자가면역 질환, 비호지킨 림프종, 또는 혈소판혈증을 치료하기 위해 톡솔리티닙 포스페이트 (화합물 A18), 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/070514에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, 암은 JAK 돌연변이를 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, JAK 돌연변이는 JAK2 V617F 돌연변이이다.

[0692] 한 실시양태에서, JAK 억제제 또는 톡솔리티닙 포스페이트 (화합물 A18)는 약 15-25 mg의 용량으로, 예를 들어 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 15, 20, 또는 25 mg, 또는 약 15-20 또는 20-25 mg이다.

[0693] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 데아세틸라제 (DAC) 억제제, 파노비노스타트 (화합물 A19), 또는 PCT 공개 번호 WO 2014/072493에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, DAC 억제제는 파노비노스타트 (화합물 A19) 또는 PCT 공개 번호 WO 2014/072493에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 소세포 폐암, 호흡기암/흉부암, 전립선암, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 골암, 비소세포 폐암, 내분비계암, 림프종, 신경계암, 백혈병, HIV/AIDS, 면역 장애, 이식 거부, 위암, 흑색종, 유방암, 췌장암, 결장직장암, 신암, 다형성 교모세포종, 골수성 백혈병, 혈액암, 신암, 비호지킨 림프종, 두경부암, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 림프종 (예를 들어, 비호지킨 림프종), 또는 백혈병 (예를 들어, 골수성 백혈병), 조혈 장애, 또는 간암을 치료하기 위해 파노비노스타트 (화합물 A19), PCT 공개 번호 WO 2014/072493에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0694] 한 실시양태에서, DAC 억제제 또는 파노비노스타트 (화합물 A19)는 약 20 mg의 용량으로 (예를 들어, 1일에) 투여된다.

[0695] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 시토크롬 P450 (예를 들어, 11B2), 알도스테론 또는 혈관신생 중 하나 이상의 억제제, 오실로드로스타트 (화합물 A20), 또는 PCT 공개 번호 WO2007/024945에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 시토크롬 P450 (예를 들어, 11B2), 알도스테론 또는 혈관신생 중 하나 이상의 억제제는 오실로드로스타트 (화합물 A20) 또는 PCT 공개 번호 WO2007/024945에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 쿠싱 증후군, 고혈압 또는 심부전 요법을 치료하기 위해 오실로드로스타트 (화합물 A20), 또는 PCT 공개 번호 WO2007/024945에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

- [0696] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 IAP 억제제, (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(4-(4-플루오로벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-2-(메틸아미노)프로판아미드 (화합물 A21) 또는 US 8,552,003에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, IAP 억제제는 (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(4-(4-플루오로벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-2-(메틸아미노)프로판아미드 (화합물 A21) 또는 미국 특허 8,552,003에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 다발성 골수종, 유방암, 난소암, 췌장암, 또는 조혈 장애를 치료하기 위해 (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(4-(4-플루오로벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-2-(메틸아미노)프로판아미드 (화합물 A21), 또는 미국 특허 8,552,003에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0697] 한 실시양태에서, IAP 억제제 또는 (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(4-(4-플루오로벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-2-(메틸아미노)프로판아미드 (화합물 A21) 또는 US 8,552,003에 개시된 화합물은 대략 1800 mg의 용량으로, 예를 들어 매주 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A21은 약 10-3000 mg, 예를 들어 약 20-2400 mg, 약 50-1800 mg, 약 100-1500 mg, 약 200-1200 mg, 약 300-900 mg, 예를 들어 약 600 mg, 약 900 mg, 약 1200 mg, 약 1500 mg, 약 1800 mg, 약 2100 mg, 또는 약 2400 mg의 용량 (예를 들어, 경구 용량)으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A21은 1주에 1회 또는 2주마다 1회 투여된다.
- [0698] 한 실시양태에서, 조합 요법에서, 화합물 A21은 경구로 투여된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 정맥내로, 화합물 A21이 예를 들어 경구로 투여되고 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일, 예를 들어 3일 후에 투여된다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 정맥내로, 화합물 A21이 예를 들어 경구로 투여되기 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일, 예를 들어 3일 전에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는, 예를 들어 정맥내로, 화합물 A21이 예를 들어 경구로 투여되는 것과 동일한 날에 투여된다.
- [0699] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 스무스드 (Smoothered) (SMO) 억제제, 소니데길 포스페이트 (화합물 A22), (R)-2-(5-(4-(6-벤질-4,5-디메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)프로판-2-올 (화합물 A25), 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/131201 또는 WO 2010/007120에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, SMO 억제제는 소니데길 포스페이트 (화합물 A22), (R)-2-(5-(4-(6-벤질-4,5-디메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)프로판-2-올 (화합물 A25), 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/131201 또는 WO 2010/007120에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 수모세포종, 소세포 폐암, 전립선암, 기저 세포 암종, 췌장암, 또는 염증을 치료하기 위해 소니데길 포스페이트 (화합물 A22), (R)-2-(5-(4-(6-벤질-4,5-디메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)프로판-2-올 (화합물 A25), 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/131201 또는 WO 2010/007120에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0700] 특정 실시양태에서, 소니데길 포스페이트 (화합물 A22)는 약 20 내지 500 mg, 예를 들어 약 40 mg 내지 400 mg, 약 50 mg 내지 300 mg, 또는 약 100 mg 내지 200 mg, 예를 들어 약 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 또는 300 mg의 용량으로 투여된다. 투여 스케줄은, 예를 들어 격일 내지 매일, 1일 2회 또는 3회로 달라질 수 있다.
- [0701] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 A1k 억제제, 세리티닙 (또한 지카디아로 공지됨; 화합물 A23) 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/131201에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, A1k 억제제는 세리티닙 (화합물 A23) 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/131201에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 비소세포 폐암 또는 고형 종양, 예를 들어 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC)), 림프종 (예를 들어, 역형성 대세포 림프종 또는 비호지킨 림프종), 전위 (IMT), 또는 신경모세포종을 치료하기 위해 세리티닙 (화합물 A23), 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/131201에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, NSCLC는 IIIB 또는 IV기 NSCLC, 또는 재발성 국부 진행성 또는 전이성 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 암 (예를 들어, 폐암, 림프종, 염증성 근섬유 모세포성 종양 또는 신경모세포종)은 ALK 재배열 또는 전위, 예를 들어 ALK 융합을 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다. 한 실시양태에서, ALK 융합은 EML4-ALK 융합, 예를 들어 본원에 기재된 EML4-ALK 융합이다. 또 다른 실시양태에서, ALK 융합은 ALK-ROS1 융합이다. 특정 실시양태에서, 암은 화합물 A23 이외의 ROS1 억제제, 또는

ALK 억제제, 예를 들어 ALK 억제제 상에서 진행되거나, 또는 이에 저항성 또는 내성이다. 일부 실시양태에서, 암은 크리조티닙 상에서 진행되거나, 또는 이에 저항성 또는 내성이다. 한 실시양태에서, 대상체는 ALK-나이프 환자, 예를 들어 인간 환자이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 ALK 억제제로 사전치료된 환자, 예를 들어 인간 환자이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 화합물 A23으로 사전치료된 환자, 예를 들어 인간 환자이다.

[0702] 한 실시양태에서, 화합물 A23 및 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 ALK-나이프 환자에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A23 및 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 ALK 억제제로 사전치료된 환자에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A23 및 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 화합물 A23으로 사전치료된 환자에게 투여된다.

[0703] 한 실시양태에서, Alk 억제제 또는 세리티닙 (화합물 A23)은 대략 750 mg의 용량으로, 예를 들어 매일 1회 투여된다.

[0704] 특정 실시양태에서, 화합물 A23은 약 100 내지 1000 mg, 예를 들어 약 150 mg 내지 900 mg, 약 200 mg 내지 800 mg, 약 300 mg 내지 700 mg, 또는 약 400 mg 내지 600 mg, 예를 들어 약 150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg 또는 750 mg의 경구 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 A23은 약 750 mg 이하, 예를 들어 약 600 mg 이하, 예를 들어 약 450 mg 이하의 경구 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 A23은 식사와 함께 투여된다. 다른 실시양태에서, 용량은 공복 상태 하에서이다. 투여 스케줄은, 예를 들어 격일 내지 매일, 1일 2회 또는 3회로 달라질 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물 A23은 매일 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A23은 약 150 mg 내지 750 mg의 경구 용량으로 매일, 식사와 함께 또는 공복 상태에서 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A23은 약 750 mg의 경구 용량으로 매일, 공복 상태에서 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A23은 약 750 mg 매일의 경구 용량으로, 캡슐 또는 정제를 통해 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A23은 약 600 mg의 경구 용량으로 매일, 캡슐 또는 정제를 통해 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 A23은 약 450 mg의 경구 용량으로 매일, 캡슐 또는 정제를 통해 투여된다.

[0705] 한 실시양태에서, 화합물 A23은 약 450 mg의 용량으로 투여되고, 니볼루맵은 약 3 mg/kg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A23 용량은 600 mg이고, 니볼루맵 용량은 3 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 화합물 A23은 저지방식과 함께 투여된다.

[0706] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 JAK 및/또는 CDK4/6 억제제, 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복스아미드 (화합물 A24), 또는 미국 특허 8,415,355 또는 미국 특허 8,685,980에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, JAK 및/또는 CDK4/6 억제제는 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복스아미드 (화합물 A24) 또는 미국 특허 8,415,355 또는 미국 특허 8,685,980에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 림프종, 신경계암, 흑색종, 유방암, 또는 고형 종양 예를 들어, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC))을 치료하기 위해 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복스아미드 (화합물 A24), 또는 US 8,415,355 또는 US 8,685,980에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0707] 한 실시양태에서, JAK 및/또는 CDK4/6 억제제 또는 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-((5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복스아미드 (화합물 A24)는 대략 200-600 mg의 용량으로, 예를 들어 1일에 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물은 약 200, 300, 400, 500, 또는 600 mg, 또는 약 200-300, 300-400, 400-500, 또는 500-600 mg의 용량으로 투여된다.

[0708] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 프로락틴 수용체 (PRLR) 억제제, 미국 특허 번호 7,867,493에 개시된 바와 같은 인간 모노클로날 항체 분자 (화합물 A26)와 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, PRLR 억제제는 US 7,867,493에 개시된 인간 모노클로날 항체 (화합물 A26)이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대, 암, 전립선암, 또는 유방암을 치료하기 위해 미국 특허 7,867,493에 기재된 인간 모노클로날 항체 분자 (화합물 A26)와 조합되어 사용된다. US 7,867,493에 개시된 예시적인 PRLR 항체는 chXHA.06.642, chXHA.06.275, he.06.642-1, he.06.642-2, he.06.275-1, he.06.275-2, he.06.275-3, he.06.275-4, XPA.06.128, XPA.06.129, XPA.06.130, XPA.06.131, XPA.06.141, XPA.06.147,

XPA.06.148, XPA.06.158, XPA.06.159, XPA.06.163, XPA.06.167, XPA.06.171, XPA.06.178, XPA.06.181, XPA.06.192, XPA.06.202, XPA.06.203, XPA.06.206, XPA.06.207, XPA.06.210, XPA.06.212, XPA.06.217, XPA.06.219, XPA.06.229, XPA.06.233, XPA.06.235, XPA.06.239, XPA.06.145, XHA.06.567, XHA.06.642, XHA.06.983, XHA.06.275, XHA.06.189, 또는 XHA.06.907을 포함한다.

[0709] 일부 실시양태에서, 화합물 A26은 PRLR의 세포외 도메인에 결합하고, (a) US 7,867,493에 개시된 바와 같은 서열식별번호: 88의 아미노산 서열 위치 24 내지 38, 위치 54 내지 60, 및 위치 93 내지 101에 제시된 상동성 결정 영역 (CDR); 및 (b) US 7,867,493에 개시된 바와 같은 서열식별번호: 90의 위치 31 내지 35, 위치 50 내지 66, 및 99 내지 113에 제시된 CDR을 포함하는 단리된 항체이다.

[0710] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 PIM 키나제 억제제, N-(4-((1R,3S,5S)-3-아미노-5-메틸시클로헥실)피리딘-3-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아미드 (화합물 A27) 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/026124에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, PIM 키나제 억제제는 N-(4-((1R,3S,5S)-3-아미노-5-메틸시클로헥실)피리딘-3-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아미드 (화합물 A27) 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/026124에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 골수성 백혈병, 또는 비호지킨 림프종을 치료하기 위해 N-(4-((1R,3S,5S)-3-아미노-5-메틸시클로헥실)피리딘-3-일)-6-(2,6-디플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아미드 (화합물 A27), 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/026124에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0711] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 Wnt 신호전달 억제제, 2-(2',3-디메틸-[2,4'-비피리딘]-5-일)-N-(5-(피라진-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드 (화합물 A28) 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/101849에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, Wnt 신호전달 억제제는 2-(2',3-디메틸-[2,4'-비피리딘]-5-일)-N-(5-(피라진-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드 (화합물 A28) 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/101849에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, Wnt 신호전달 억제제는 2-(2',3-디메틸-[2,4'-비피리딘]-5-일)-N-(5-(피라진-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드 (화합물 A28)이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 고형 종양 (예를 들어, 두경부암, 편평 세포 암종, 유방암, 췌장암, 또는 결장암)을 치료하기 위해 2-(2',3-디메틸-[2,4'-비피리딘]-5-일)-N-(5-(피라진-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드 (화합물 A28), 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/101849에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0712] 특정 실시양태에서, 2-(2',3-디메틸-[2,4'-비피리딘]-5-일)-N-(5-(피라진-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드 (화합물 A28)는 약 1 내지 50 mg, 예를 들어 약 2 mg 내지 45 mg, 약 3 mg 내지 40 mg, 약 5 mg 내지 35 mg, 5 mg 내지 10 mg, 또는 약 10 mg 내지 30 mg, 예를 들어 약 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 또는 40 mg의 용량으로 투여된다. 투여 스케줄은, 예를 들어 격일 내지 매일, 1일 2회 또는 3회로 달라질 수 있다.

[0713] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 BRAF 억제제, 엔코라페닙 (화합물 A29), 또는 PCT 공개 번호 WO 2011/025927에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, BRAF 억제제는 엔코라페닙 (화합물 A29) 또는 PCT 공개 번호 WO 2011/025927에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC), 흑색종 (예를 들어, 진행성 흑색종), 갑상선암 (예를 들어 유두상 갑상선암), 또는 결장직장암을 치료하기 위해 엔코라페닙 (화합물 A29), 또는 PCT 공개 번호 WO 2011/025927에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, 암은 BRAF 돌연변이 (예를 들어, BRAF V600E 돌연변이), BRAF 야생형, KRAS 야생형 또는 활성화 KRAS 돌연변이를 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다. 암은 초기, 중기 또는 후기일 수 있다.

[0714] 한 실시양태에서, BRAF 억제제 또는 엔코라페닙 (화합물 A29)은 약 200-300, 200-400, 또는 300-400 mg의 용량으로, 예를 들어 1일에 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물은 약 200, 약 300 또는 약 400 mg의 용량으로 투여된다.

[0715] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 CDK4/6 억제제, 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-((5-((1R,6S)-9-메틸-4-옥소-3,9-디아자비시클로[4.2.1]노난-3-일)피리딘-2-일)아

미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복스아미드 (화합물 A30), 또는 PCT 공개 번호 WO 2011/101409에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, CDK4/6 억제제는 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-((5-((1R,6S)-9-메틸-4-옥소-3,9-디아자비시클로[4.2.1]노난-3-일)피리딘-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복스아미드 (화합물 A30) 또는 PCT 공개 번호 WO 2011/101409에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 외투 세포 림프종, 지방육종, 비소세포 폐암, 흑색종, 편평 세포 식도암, 또는 유방암을 치료하기 위해 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-((5-((1R,6S)-9-메틸-4-옥소-3,9-디아자비시클로[4.2.1]노난-3-일)피리딘-2-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복스아미드 (화합물 A30), 또는 PCT 공개 번호 WO 2011/101409에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

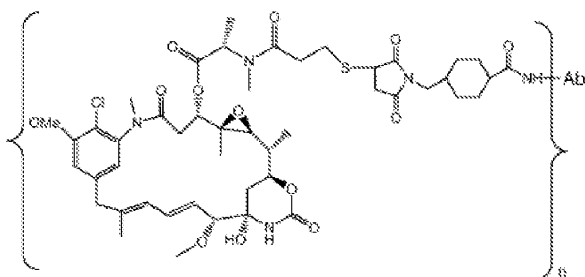
[0716] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 HER3 억제제, 화합물 A31, 또는 PCT 공개 번호 WO 2012/022814에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, HER3 억제제는 화합물 A31 또는 PCT 공개 WO 2012/022814에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 위암, 식도암, 두경부암, 편평 세포 암종, 위암, 유방암 (예를 들어, 전이성 유방암), 또는 소화계/위장 암을 치료하기 위해 화합물 A31, 또는 PCT 공개 WO 2012/022814에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0717] 일부 실시양태에서, 화합물 A31은 인간 모노클로날 항체 분자이다. 일부 실시양태에서, 화합물 A31은 U.S. 8,735,551의 표 1의 항체 중 어느 것의 카바트 또는 코티아에 따른 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR, VH 및/또는 VL을 포함하는 항-HER3 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편이다. 한 실시양태에서, 항-HER3 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 U.S. 8,735,551에 기재된 바와 같은 서열식별번호: 141의 VH 및 서열식별번호: 140의 VL을 포함한다.

[0718] 한 실시양태에서, HER3 억제제 또는 화합물 A31은 약 3, 10, 20, 또는 40 mg/kg의 용량으로, 예를 들어 매주 1회 (QW) 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물은 약 3-10, 10-20, 또는 20-40 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0719] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 FGFR2 및/또는 FGFR4 억제제, 화합물 A32, 또는 공보 PCT 공개 번호 WO 2014/160160에 개시된 화합물 (예를 들어, FGFR2 및/또는 FGFR4에 대한 항체 분자 약물 접합체, 예를 들어 mAb 12425)과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, FGFR2 및/또는 FGFR4 억제제는 화합물 A32 또는 공보 PCT 공개 번호 WO 2014/160160에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 위암, 유방암, 횡문근육종, 간암, 부신암, 폐암, 식도암, 결장암 또는 자궁내막암을 치료하기 위해 화합물 A32, 또는 표 6에 기재된 바와 같은 화합물과 조합되어 사용된다.

[0720] 일부 실시양태에서, 화합물 A32는 FGFR2 및/또는 FGFR4에 대한 항체 분자 약물 접합체, 예를 들어 mAb 12425이다. 일부 실시양태에서, 화합물 A32는 WO 2014/160160의 표 1의 항체 중 어느 것의 카바트 또는 코티아에 따른 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR, VH 및/또는 VL을 포함하는 FGFR2 및/또는 FGFR4에 대한 항체 분자 약물 접합체이다. 일부 실시양태에서, 화합물 A32는 N-숙신이미딜-4-(말레이미도메틸)시클로헥산카르복실레이트 (SMCC)의 링커 및 N^{2'}-데아세틸-N^{2'}-(3-메르캅토-1-옥소프로필)-메이탄신 (DM1)의 페이로드를 포함하는 FGFR2 및/또는 FGFR4에 대한 항체 분자 약물 접합체이다. 일부 실시양태에서, 화합물 A32는 하기 화학식을 갖는 항체 분자 약물 접합체이다:



[0721]

[0722] 상기 식에서 Ab는 서열식별번호: 1, 21, 41, 61, 81, 또는 101의 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 2, 22, 42, 62, 82, 또는 102의 중쇄 CDR2, 서열식별번호: 3, 23, 43, 63, 83, 또는 103의 중쇄 CDR3 및 서열식별번호: 11,

31, 51, 71, 91, 또는 111의 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 12, 32, 52, 72, 92, 또는 112의 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 13, 33, 53, 73, 93, 또는 113의 경쇄 CDR3을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편이며, 여기서 CDR은 카바트 정의에 따라 정의되고; n은 1 내지 10이고, 예를 들어 WO 2014/160160의 제29항에 개시된 바와 같다.

[0723] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 M-CSF 억제제, 화합물 A33, 또는 PCT 공개 번호 WO 2004/045532에 개시된 화합물 (예를 들어, M-CSF에 대한 항체 분자 또는 Fab 단편)과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, M-CSF 억제제는 화합물 A33 또는 PCT 공개 번호 WO 2004/045532에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 전립선암, 유방암, 또는 색소성 용모결절성 활막염 (PVNS)을 치료하기 위해 화합물 A33, 또는 PCT 공개 번호 WO 2004/045532에 기재된 바와 같은 화합물과 조합되어 사용된다.

[0724] 일부 실시양태에서, 화합물 A33은 M-CSF에 대한 모노클로날 항체 분자 또는 그의 단편 (예를 들어, Fab 단편)이다. 일부 실시양태에서, 화합물 A33은 모노클로날 항체 5H4 (ATCC 수탁 번호 HB10027)와 동일한 에피토프에 결합하는 모노클로날 항체 또는 Fab 단편이고, 예를 들어 WO 2004/045532에 기재된 바와 같다. 다른 실시양태에서, 화합물 A33은 M-CSF에 대한 결합에 대해 모노클로날 항체 5H4 (ATCC 수탁 번호 HB10027)와 경쟁하는 모노클로날 항체 또는 Fab 단편이고, 예를 들어 WO 2004/045532에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 화합물 A33은 모노클로날 항체 5H4 (ATCC 수탁 번호 HB10027)의 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR을 포함하는 모노클로날 항체 또는 Fab 단편이고, 예를 들어 WO 2004/045532에 기재된 바와 같다. 실시양태에서, M-CSF 억제제 또는 화합물 A33은 약 10mg/kg의 평균 용량으로 투여된다.

[0725] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 MEK 억제제, 비니메티닙 (화합물 A34), 또는 PCT 공개 번호 WO 2003/077914에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, MEK 억제제는 비니메티닙 (화합물 A34), 또는 PCT 공개 번호 WO 2003/077914에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 비소세포 폐암, 다중계 유전 장애, 흑색종, 난소암, 유방암, 전립선암, 췌장암, 혈액 악성종양 또는 신세포 암종, 다중계 유전 장애, 위암, 결장직장암, 소화계/위장 암, 류마티스 관절염, 또는 결장직장암을 치료하기 위해 비니메티닙 (화합물 A34), 또는 PCT 공개 번호 WO 2003/077914에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 일부 실시양태에서, 암은 KRAS 돌연변이를 갖거나 또는 갖는 것으로 확인된다.

[0726] 한 실시양태에서, MEK 억제제 또는 비니메티닙 (화합물 A34)은 약 45 mg의 용량으로, 예를 들어 1일 2회 투여된다.

[0727] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 c-KIT, 히스타민 방출, Flt3 (예를 들어, FLK2/STK1) 또는 PKC 중 하나 이상의 억제제, 미도스타우린 (화합물 A35) 또는 PCT 공개 번호 WO 2003/037347에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 억제제는 미도스타우린 (화합물 A35) 또는 PCT 공개 번호 WO 2003/037347에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, c-KIT, 히스타민 방출, Flt3 (예를 들어, FLK2/STK1) 또는 PKC 중 하나 이상의 억제제는 미도스타우린이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 결장직장암, 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 연령-관련 황반 변성, 당뇨병성 합병증, 또는 피부 장애를 치료하기 위해 미도스타우린 (화합물 A35), 또는 PCT 공개 번호 WO 2003/037347에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0728] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 TOR 억제제 (예를 들어, mTOR 억제제), 에베롤리무스 (또한 아피니토르(AFINITOR)로 공지됨; 화합물 A36) 또는 PCT 공개 번호 WO 2014/085318에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, TOR 억제제는 에베롤리무스 (화합물 A36) 또는 PCT 공개 번호 WO 2014/085318에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 간질성 폐 질환, 소세포 폐암, 호흡기암/흉부암, 전립선암, 다발성 골수종, 육종, 연령-관련 황반 변성, 골암, 결절성 경화증, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (예를 들어, 편평 및/또는 비-편평 조직학을 갖는 NSCLC)), 흑색종 (예를 들어, 진행성 흑색종), 소화계/위장 암, 위암, 전립선암, 혈액 악성종양, 예를 들어 림프종 또는 백혈병, 내분비계암, 림프종, 신경계장애, 성상세포종, 자궁경부암, 신경계암, 백혈병, 면역 장애, 이식 거부, 위암, 흑색종, 간질, 유방암, 또는 방광암을 치료하기 위해 에베롤리무스 (화합물 A36)와 조합되어

사용된다.

- [0729] 한 실시양태에서, TOR 억제제 또는 에베롤리무스 (화합물 A36)는 약 2.5-20 mg/일의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물은 약 2.5, 5, 10 또는 20 mg/일, 예를 들어 약 2.5-5, 5-10 또는 10-20 mg/일의 용량으로 투여된다.
- [0730] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 VEGFR-2, PDGFR베타, KIT 또는 Raf 키나제 C 중 하나 이상의 억제제, 1-메틸-5-((2-(5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피리딘-4-일)옥시)-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민 (화합물 A37) 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/030377에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, VEGFR-2, PDGFR베타, KIT 또는 Raf 키나제 C 중 하나 이상의 억제제는 1-메틸-5-((2-(5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피리딘-4-일)옥시)-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민 (화합물 A37) 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/030377에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 흑색종, 또는 고형 종양을 치료하기 위해 1-메틸-5-((2-(5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피리딘-4-일)옥시)-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민 (화합물 A37), 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/030377에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0731] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 소마토스타틴 효능제 및/또는 성장 호르몬 방출 억제제, 파시레오티드 디아스파르테이트 (또한 시그니포르(SIGNIFOR)로 공지됨; 화합물 A38) 또는 PCT 공개 번호 WO2002/010192 또는 미국 특허 번호 7,473,761에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 소마토스타틴 효능제 및/또는 성장 호르몬 방출 억제제는 파시레오티드 디아스파르테이트 (화합물 A38) 또는 PCT 공개 번호 WO2002/010192 또는 미국 특허 번호 7,473,761에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 전립선암, 내분비계암, 신경계암, 피부암 (예를 들어, 흑색종), 췌장암, 간암, 쿠싱 증후군, 위장 장애, 선단비대증, 간 및 담도 장애, 또는 간 경변증을 치료하기 위해 파시레오티드 디아스파르테이트 (화합물 A38), 또는 PCT 공개 번호 WO2002/010192 또는 미국 특허 번호 7,473,761에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0732] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 신호 전달 조절제 및/또는 혈관신생 억제제, 도비티닙 (화합물 A39) 또는 PCT 공개 번호 WO 2009/115562에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 신호 전달 조절제 및/또는 혈관신생 억제제는 도비티닙 (화합물 A39) 또는 PCT 공개 번호 WO 2009/115562에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 호흡기암/흉부암, 다발성 골수종, 전립선암, 비소세포 폐암, 내분비계암, 또는 신경계 유전 장애를 치료하기 위해 도비티닙 (화합물 A39), 또는 PCT 공개 번호 WO 2009/115562에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0733] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 EGFR 억제제, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 (화합물 A40) 또는 PCT 공개 번호 WO 2013/184757에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, EGFR 억제제는 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 (화합물 A40) 또는 PCT 공개 번호 WO 2013/184757에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 예를 들어 고형 종양, 예를 들어, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC))을 치료하기 위해 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 (화합물 A40), 또는 PCT 공개 번호 WO 2013/184757에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.
- [0734] 한 실시양태에서, EGFR 억제제 또는 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 (화합물 A40)는, 예를 들어 1일에 150-250 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물은 약 150, 200 또는 250 mg, 또는 약 150-200 또는 200-250 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 A40은 약 50 내지 500 mg, 예를 들어 약 100 mg 내지 400 mg, 약 150 mg 내지 350 mg, 또는 약 200 mg 내지 300 mg, 예를 들어 약 100 mg, 150 mg 또는 200 mg의 경구 용량에 투여된다. 투여 스케줄은, 예를 들어 격일 내지 매일, 1일 2회 또는 3회로 달라질 수 있다. 한 실시양태에서,

화합물 A40은 약 100 내지 200 mg, 예를 들어 약 150 mg의 경구 용량으로 1일 1회 투여된다.

[0735] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 ALK 억제제, N^6 -(2-이소프로폭시-5-메틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)- N^4 -(2-(이소프로필술폰)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6-디아민 (화합물 A42) 또는 PCT 공개 번호 WO 2008/073687에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, ALK 억제제는 N^6 -(2-이소프로폭시-5-메틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)- N^4 -(2-(이소프로필술폰)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6-디아민 (화합물 A42) 또는 PCT 공개 번호 WO 2008/073687에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암, 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 비소세포 폐 암종 (NSCLC) 또는 신경모세포종을 치료하기 위해 N^6 -(2-이소프로폭시-5-메틸-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)- N^4 -(2-(이소프로필술폰)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4,6-디아민 (화합물 A42), 또는 PCT 공개 번호 WO 2008/073687에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0736] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 기재된 장애를 치료하기 위해 IGF-1R 억제제, 3-(4-(4-((5-클로로-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-5-플루오로-2-메틸페닐)피페리딘-1-일)티에탄 1,1-디옥시드 (화합물 A43), 5-클로로- N^2 -(2-플루오로-5-메틸-4-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)페닐)- N^4 -(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민 (화합물 A44), 또는 5-클로로-N2-(4-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메틸페닐)- N^4 -(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민 (화합물 A45) 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/002655에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, IGF-1R 억제제는 3-(4-(4-((5-클로로-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-5-플루오로-2-메틸페닐)피페리딘-1-일)티에탄 1,1-디옥시드 (화합물 A43), 5-클로로- N^2 -(2-플루오로-5-메틸-4-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)페닐)- N^4 -(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민 (화합물 A44), 5-클로로-N2-(4-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메틸페닐)- N^4 -(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민 (화합물 A45), 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/002655에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암 또는 육종을 치료하기 위해 3-(4-(4-((5-클로로-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-5-플루오로-2-메틸페닐)피페리딘-1-일)티에탄 1,1-디옥시드 (화합물 A43), 5-클로로- N^2 -(2-플루오로-5-메틸-4-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)페닐)- N^4 -(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민 (화합물 A44), 5-클로로-N2-(4-(1-에틸피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메틸페닐)- N^4 -(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민 (화합물 A45), 또는 PCT 공개 번호 WO 2010/002655에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0737] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 P-당단백질 1 억제제, 발스포다르 (또한 암드레이(AMDRAY)로 공지됨; 화합물 A46) 또는 EP 296122에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, P-당단백질 1 억제제는 발스포다르 (화합물 A46) 또는 EP 296122에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암 또는 약물-내성 종양을 치료하기 위해 발스포다르 (화합물 A46), 또는 EP 296122에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0738] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 VEGFR 억제제, 바탈라닙 숙시네이트 (화합물 A47) 또는 EP 296122에 개시된 화합물 중 하나 이상과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, VEGFR 억제제는 바탈라닙 숙시네이트 (화합물 A47) 또는 EP 296122에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 암을 치료하기 위해 바탈라닙 숙시네이트 (화합물 A47), 또는 EP 296122에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0739] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 IDH 억제제 또는 W02014/141104에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, IDH 억제제는 화합물 A48 또는 PCT 공개 번호 W02014/141104에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암을

치료하기 위해 화합물 A48 또는 W02014/141104에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0740] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 BCL-ABL 억제제, (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-5-(1H-피라졸-5-일)니코틴아미드 (화합물 A49) 또는 PCT 공개 번호 W02013/171639, W02013/171640, W02013/171641, 또는 W02013/171642에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, BCL-ABL 억제제는 화합물 A49 또는 PCT 공개 번호 W02013/171639, W02013/171640, W02013/171641, 또는 W02013/171642에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암을 치료하기 위해 (R)-N-(4-(클로로디플루오로메톡시)페닐)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-5-(1H-피라졸-5-일)니코틴아미드 (화합물 A49) 또는 PCT 공개 번호 W02013/171639, W02013/171640, W02013/171641, 또는 W02013/171642에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0741] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 c-RAF 억제제 또는 PCT 공개 번호 W02014/151616에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, c-RAF 억제제는 화합물 A50 또는 PCT 공개 번호 W02014/151616에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암을 치료하기 위해 화합물 A50 또는 PCT 공개 번호 W02014/151616에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0742] 또 다른 실시양태에서, 단독 또는 하나 이상의 다른 면역조정제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 치료하기 위해 ERK1/2 ATP 경쟁적 억제제 또는 국제 특허 출원 번호 PCT/US2014/062913에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, ERK1/2 ATP 경쟁적 억제제는 화합물 A51 또는 국제 특허 출원 번호 PCT/US2014/062913 또는 PCT 공개 번호 W02015/066188에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 장애, 예컨대 암을 치료하기 위해 화합물 A51 또는 국제 특허 출원 번호 PCT/US2014/062913 또는 PCT 공개 번호 W02015/066188에 개시된 화합물과 조합되어 사용된다.

[0743] 일부 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 화합물 A8, 화합물 A17, 화합물 A23, 화합물 A24, 화합물 A27, 화합물 A29, 및 화합물 A33으로부터 선택된 하나 이상의 작용제와 조합되어 투여된다.

[0744] 일부 실시양태에서, PD-L1 항체 분자는 면역 세포 검정에서, 예를 들어 huMLR 검정, T 세포 증식 검정, 및 B-세포 증식 검정 중 하나 이상에서 기지의 활성을 갖는 항암제와 조합되어 투여된다. 예시적인 검정은 하기에 기재되어 있다. 검정에 기초하여, 각 시험 작용제에 대해 IC50이 계산될 수 있다. 실시양태에서, 항암제는, 예를 들어 0-1 μ M, 1-4 μ M 또는 4 μ M 초과, 예를 들어 4-10 μ M 또는 4-20 μ M의 IC50을 갖는다. 실시양태에서, 제2 치료제는 하기 중 하나 이상으로부터 선택된다: 화합물 A9, 화합물 A16, 화합물 A17, 화합물 A21, 화합물 A22, 화합물 A25, 화합물 A28, 화합물 A48, 및 화합물 49.

[0745] 일부 실시양태에서, 화합물 A28 (또는 화합물 A28과 관련된 화합물)은 대략 5-10 또는 10-30 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A22 (또는 화합물 A22와 관련된 화합물)은 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A17 (또는 화합물 A17과 관련된 화합물)은 대략 400-600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A16 (또는 화합물 A16과 관련된 화합물)은 대략 400-600 mg의 용량으로 PO q일(qDay) 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A29 (또는 화합물 A29와 관련된 화합물)는 대략 200-400 또는 300-400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A24 (또는 화합물 A24와 관련된 화합물)는 대략 200-600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A23 (세리티닙) (또는 세리티닙과 관련된 화합물)은 대략 750 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A8 (또는 화합물 A8과 관련된 화합물)은 대략 200-400 또는 300-400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A5 (또는 화합물 A5와 관련된 화합물)는 대략 100-125 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A6 (또는 화합물 A6과 관련된 화합물)은 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A1 (또는 화합물 A1과 관련된 화합물)은 대략 200-300 또는 200-600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A40 (또는 화합물 A40과 관련된 화합물)은 대략 150-250 mg의 용량으로 투여된다. 실시양태에서, 화합물 A10 (또는 화합물 A10과 관련된 화합물)은 대략 400 내지 700 mg의 용량으로 투여되고, 예를 들어 매주 3회, 2주 투약 및 1주 휴약으로 투여된다. 실시양태에서, BCR-ABL 억제제는 대략 20 mg bid-80 mg bid의 용량으로 투여된다.

[0746] 예시적인 huMLR 검정 및 B 또는 T 세포 증식 검정은 하기에 제공된다.

[0747] 인간 혼합 림프구 반응

[0748] 혼합 림프구 반응 (MLR)은 한 개체 (반응자)의 림프구의 증식 반응 내지 또 다른 개체 (자극자)의 림프구의 증식 반응을 측정하는 기능적 검정이다. 동종 MLR을 수행하기 위해, 3명의 공여자로부터의 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 미지의 HLA 유형의 백혈구 연층 (Kantonspital Blutspendezentrum from Bern and Aarau, 스위스)으로부터 분리하였다. 세포를 10% 소 태아 혈청 (FCS), 100U 페니실린/ 100 μ g 스트렙토마이신, 50 μ M 2-메르캅토에탄올을 갖는 RPMI 1640 글루타맥스™를 함유하는 배양 배지의 0.2mL에서 2.105로 제조되었다. 개별 2-방식 반응을 2명의 상이한 공여자로부터의 PBMC를 1:1 비로 혼합하여 설정하고, 공동-배양물을 시험 화합물의 8-포인트 농도 범위의 존재 또는 부재 하에 37°C, 5% CO₂에서 6일 동안 편평-바닥 96-웰 조직 배양 플레이트 내에서 삼중으로 수행하였다. 세포를 배양의 마지막 16시간 동안 3H-TdR (1 μ Ci/0.2mL)로 펄싱하고, 혼입된 방사능을 세포 증식의 척도로서 사용하였다. 최대 huMLR 반응의 50%를 억제하는 농도 (IC₅₀)를 각 화합물에 대해 계산하였다. 시클로스포린을 huMLR 억제의 양성 대조군으로서 사용하였다.

[0749] 인간 B 세포 증식 검정

[0750] PBMC를 인간 혈액으로부터 피콜-파크(Ficoll-Paque) 밀도 구배에 의해 새로 분리하고, 음성 B-세포 단리를 실시하였다. B 세포를 편평-바닥 96-웰 배양 플레이트 내에서 웰당 9.104개의 농도로 배양 배지 (RPMI 1640, HEPES, 10% FCS, 50 μ g/mL 겐타미신, 50 μ M 2-메르캅토에탄올, 1x ITS (인슐린, 트랜스페린 및 아셀렌산나트륨), 1x 비-필수 아미노산) 중에 재현탁시켰다. B 세포 자극을 시험 화합물의 7-포인트 농도 범위의 존재 또는 부재 하에 인간 항-IgM 항체 분자 (30ug/mL) 및 IL-4 (75ng/mL)에 의해 또는 CD40 리간드 (3ug/mL) 및 IL-4 (75ng/mL)에 의해 수행하였다. 37°C, 10% CO₂에서의 72시간 배양 후에, 세포를 배양의 마지막 6시간 동안 3H-TdR (1 μ Ci/웰)로 펄싱하였다. 이어서, B 세포를 수거하고, 티미딘의 혼입을 섬광 계수기를 사용하여 측정하였다. 각 이중 처리에 대해, 평균을 계산하였고, 이들 데이터를 XLfit 4에 플롯팅하여 각각의 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0751] 인간 T 세포 증식 검정

[0752] PBMC를 인간 혈액으로부터 피콜-파크 밀도 구배에 의해 새로 분리하고, 음성 T 세포 단리를 실시하였다. T 세포를 편평-바닥 96-웰 배양 플레이트 내에서 웰당 8.104개의 농도로 배양 배지 (RPMI 1640, HEPES, 10% FCS, 50 μ g/mL 겐타미신, 50 μ M 2-메르캅토에탄올, 1x ITS (인슐린, 트랜스페린 및 아셀렌산나트륨), 1x 비-필수 아미노산) 중에서 제조하였다. T 세포 자극을 시험 화합물의 7-포인트 농도 범위의 존재 또는 부재 하에 인간 항-CD3 항체 분자 (10ug/mL)에 의해 또는 인간 항-CD3 항체 분자 (5 μ g/mL) 및 항-CD28 항체 분자 (1 μ g/mL)에 의해 수행하였다. 37°C, 10% CO₂에서의 72시간 배양 후에, 세포를 배양의 마지막 6시간 동안 3H-TdR (1 μ Ci/웰)로 펄싱하였다. 세포 증식을 티미딘의 혼입에 의해 측정하여 각 시험된 화합물에 대해 IC₅₀을 결정하였다.

[0753] 항원-제시 조합, 이펙터 세포 조합 및 항-종양 면역억제 조합의 예시적인 조합

[0754] 항원-제시 카테고리 (A), 이펙터 세포 카테고리 (B), 및 항종양 면역억제 카테고리 (C) 중 2개 이상으로부터의 치료제의 예시적인 조합이 본원에 제공된다.

[0755] 표 7: 카테고리 (A)-(C) 내의 치료제의 목록

	A = 항원-제시	B = 이펙터 세포	C = 항-종양 면역억제
1	STING 효능제	GITR 효능제	PD-1 억제제
2	TLR 효능제	PD-1 억제제	PD-L1 억제제
3	TIM-3 조절제	PD-L1 억제제	LAG-3 억제제
4	VEGFR 억제제	IAP 억제제	TIM-3 억제제
5	c-MET 억제제	EGFR 억제제	GITR 억제제
6	TGFb 억제제	mTOR 억제제	CSF-1/1R 억제제
7	IDO/TDO 억제제	IL-15 효능제	IL-17 억제제
8	A2AR 길항제	CTLA-4 억제제	IL-1 β 억제제
9	종양용해 바이러스	이중특이적 T-세포 연관체	CXCR2 억제제
10	스케폴드 백신	CD40 효능제	PI3K- γ , - δ 억제제
11	이중특이적 T-세포 연관체	OX40 효능제	BAFF-R 억제제
12		CD27 효능제	MALT-1/BTK 억제제
13			JAK 억제제
14			CRTH2 억제제

[0756]

15			VEGFR 억제제
16			IL-15 효능제
17			항-TGFb 억제제
18			IDO/TDO 억제제
19			A2AR 길항제
20			CTLA-4 억제제
21			PFKFB3 억제제

[0757]

[0758] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조합은 하기 중 하나 이상을 포함한다:

A1B1, A1B2, A1B3, A1B4, A1B5, A1B6, A1B7, A1B8, A1B9, A1B10, A1B11, A1B12, A2B1, A2B2, A2B3, A2B4, A2B5, A2B6, A2B7, A2B8, A2B9, A2B10, A2B11, A2B12, A3B1, A3B2, A3B3, A3B4, A3B5, A3B6, A3B7, A3B8, A3B9, A3B10, A3B11, A3B12, A4B1, A4B2, A4B3, A4B4, A4B5, A4B6, A4B7, A4B8, A4B9, A4B10, A4B11, A4B12, A5B1, A5B2, A5B3, A5B4, A5B5, A5B6, A5B7, A5B8, A5B9, A5B10, A5B11, A5B12, A6B1, A6B2, A6B3, A6B4, A6B5, A6B6, A6B7, A6B8, A6B9, A6B10, A6B11, A6B12, A7B1, A7B2, A7B3, A7B4, A7B5, A7B6, A7B7, A7B8, A7B9, A7B10, A7B11, A7B12, A8B1, A8B2, A8B3, A8B4, A8B5, A8B6, A8B7, A8B8, A8B9, A8B10, A8B11, A8B12, A9B1, A9B2, A9B3, A9B4, A9B5, A9B6, A9B7, A9B8, A9B9, A9B10, A9B11, A9B12, A10B1, A10B2, A10B3, A10B4, A10B5, A10B6, A10B7, A10B8, A10B9, A10B10, A10B11, A10B12, A11B1, A11B2, A11B3, A11B4, A11B5, A11B6, A11B7, A11B8, A11B9, A11B10, A11B11, A11B12, A1C1, A1C2, A1C3, A1C4, A1C5, A1C6, A1C7, A1C8, A1C9, A1C10, A1C11, A1C12, A1C13, A1C14, A1C15, A1C16, A1C17, A1C18, A1C19, A1C20, A1C21, A2C1, A2C2, A2C3, A2C4, A2C5, A2C6, A2C7, A2C8, A2C9, A2C10, A2C11, A2C12, A2C13, A2C14, A2C15, A2C16, A2C17, A2C18, A2C19, A2C20, A2C21, A3C1, A3C2, A3C3, A3C4, A3C5, A3C6, A3C7, A3C8, A3C9, A3C10, A3C11, A3C12, A3C13, A3C14, A3C15, A3C16, A3C17, A3C18, A3C19, A3C20, A3C21, A4C1, A4C2, A4C3, A4C4, A4C5, A4C6, A4C7, A4C8, A4C9, A4C10, A4C11, A4C12, A4C13, A4C14, A4C15, A4C16, A4C17, A4C18, A4C19, A4C20, A4C21, A5C1, A5C2, A5C3, A5C4, A5C5, A5C6, A5C7, A5C8, A5C9, A5C10, A5C11, A5C12, A5C13, A5C14, A5C15, A5C16, A5C17, A5C18, A5C19, A5C20, A5C21, A6C1, A6C2, A6C3, A6C4, A6C5, A6C6, A6C7, A6C8, A6C9, A6C10, A6C11, A6C12, A6C13, A6C14, A6C15, A6C16, A6C17, A6C18, A6C19, A6C20, A6C21, A7C1, A7C2, A7C3, A7C4, A7C5, A7C6, A7C7, A7C8, A7C9, A7C10, A7C11, A7C12, A7C13, A7C14, A7C15, A7C16, A7C17, A7C18, A7C19, A7C20, A7C21, A8C1, A8C2, A8C3, A8C4, A8C5, A8C6, A8C7, A8C8, A8C9, A8C10, A8C11, A8C12, A8C13, A8C14, A8C15, A8C16, A8C17, A8C18, A8C19, A8C20, A8C21, A9C1, A9C2, A9C3, A9C4, A9C5, A9C6, A9C7, A9C8, A9C9, A9C10, A9C11, A9C12, A9C13, A9C14, A9C15, A9C16, A9C17, A9C18, A9C19, A9C20, A9C21, A10C1, A10C2, A10C3, A10C4, A10C5, A10C6, A10C7, A10C8, A10C9, A10C10, A10C11, A10C12, A10C13, A10C14, A10C15, A10C16, A10C17, A10C18, A10C19, A10C20, A10C21, A11C1, A11C2, A11C3, A11C4, A11C5, A11C6, A11C7, A11C8, A11C9, A11C10, A11C11, A11C12, A11C13, A11C14, A11C15, A11C16, A11C17, A11C18, A11C19, A11C20, A11C21, B1C1, B1C2, B1C3, B1C4, B1C5, B1C6, B1C7, B1C8, B1C9, B1C10, B1C11, B1C12, B1C13, B1C14, B1C15, B1C16, B1C17, B1C18, B1C19, B1C20, B1C21, B2C1, B2C2, B2C3, B2C4, B2C5, B2C6, B2C7, B2C8, B2C9, B2C10, B2C11, B2C12, B2C13, B2C14, B2C15, B2C16, B2C17, B2C18, B2C19, B2C20, B2C21, B3C1, B3C2, B3C3, B3C4, B3C5, B3C6, B3C7, B3C8, B3C9, B3C10, B3C11, B3C12, B3C13, B3C14, B3C15, B3C16, B3C17, B3C18, B3C19, B3C20,

[0759]

B3C21, B4C1, B4C2, B4C3, B4C4, B4C5, B4C6, B4C7, B4C8, B4C9, B4C10, B4C11, B4C12, B4C13, B4C14, B4C15, B4C16, B4C17, B4C18, B4C19, B4C20, B4C21, B5C1, B5C2, B5C3, B5C4, B5C5, B5C6, B5C7, B5C8, B5C9, B5C10, B5C11, B5C12, B5C13, B5C14, B5C15, B5C16, B5C17, B5C18, B5C19, B5C20, B5C21, B6C1, B6C2, B6C3, B6C4, B6C5, B6C6, B6C7, B6C8, B6C9, B6C10, B6C11, B6C12, B6C13, B6C14, B6C15, B6C16, B6C17, B6C18, B6C19, B6C20, B6C21, B7C1, B7C2, B7C3, B7C4, B7C5, B7C6, B7C7, B7C8, B7C9, B7C10, B7C11, B7C12, B7C13, B7C14, B7C15, B7C16, B7C17, B7C18, B7C19, B7C20, B7C21, B8C1, B8C2, B8C3, B8C4, B8C5, B8C6, B8C7, B8C8, B8C9, B8C10, B8C11, B8C12, B8C13, B8C14, B8C15, B8C16, B8C17, B8C18, B8C19, B8C20, B8C21, B9C1, B9C2, B9C3, B9C4, B9C5, B9C6, B9C7, B9C8, B9C9, B9C10, B9C11, B9C12, B9C13, B9C14, B9C15, B9C16, B9C17, B9C18, B9C19, B9C20, B9C21, B10C1, B10C2, B10C3, B10C4, B10C5, B10C6, B10C7, B10C8, B10C9, B10C10, B10C11, B10C12, B10C13, B10C14, B10C15, B10C16, B10C17, B10C18, B10C19, B10C20, B10C21, B11C1, B11C2, B11C3, B11C4, B11C5, B11C6, B11C7, B11C8, B11C9, B11C10, B11C11, B11C12, B11C13, B11C14, B11C15, B11C16, B11C17, B11C18, B11C19, B11C20, B11C21, B12C1, B12C2, B12C3, B12C4, B12C5, B12C6, B12C7, B12C8, B12C9, B12C10, B12C11, B12C12, B12C13, B12C14, B12C15, B12C16, B12C17, B12C18, B12C19, B12C20, B12C21, A1B1C1, A1B1C2, A1B1C3, A1B1C4, A1B1C5, A1B1C6, A1B1C7, A1B1C8, A1B1C9, A1B1C10, A1B1C11, A1B1C12, A1B1C13, A1B1C14, A1B1C15, A1B1C16, A1B1C17, A1B1C18, A1B1C19, A1B1C20, A1B1C21, A1B2C1, A1B2C2, A1B2C3, A1B2C4, A1B2C5, A1B2C6, A1B2C7, A1B2C8, A1B2C9, A1B2C10, A1B2C11, A1B2C12, A1B2C13, A1B2C14, A1B2C15, A1B2C16, A1B2C17, A1B2C18, A1B2C19, A1B2C20, A1B2C21, A1B3C1, A1B3C2, A1B3C3, A1B3C4, A1B3C5, A1B3C6, A1B3C7, A1B3C8, A1B3C9, A1B3C10, A1B3C11, A1B3C12, A1B3C13, A1B3C14, A1B3C15, A1B3C16, A1B3C17, A1B3C18, A1B3C19, A1B3C20, A1B3C21, A1B4C1, A1B4C2, A1B4C3, A1B4C4, A1B4C5, A1B4C6, A1B4C7, A1B4C8, A1B4C9, A1B4C10, A1B4C11, A1B4C12, A1B4C13, A1B4C14, A1B4C15, A1B4C16, A1B4C17, A1B4C18, A1B4C19, A1B4C20, A1B4C21, A1B5C1, A1B5C2, A1B5C3, A1B5C4, A1B5C5, A1B5C6, A1B5C7, A1B5C8, A1B5C9, A1B5C10, A1B5C11, A1B5C12, A1B5C13, A1B5C14, A1B5C15, A1B5C16, A1B5C17, A1B5C18, A1B5C19, A1B5C20, A1B5C21, A1B6C1, A1B6C2, A1B6C3, A1B6C4, A1B6C5, A1B6C6, A1B6C7, A1B6C8, A1B6C9, A1B6C10, A1B6C11, A1B6C12, A1B6C13, A1B6C14, A1B6C15, A1B6C16, A1B6C17, A1B6C18, A1B6C19, A1B6C20, A1B6C21, A1B7C1, A1B7C2, A1B7C3, A1B7C4, A1B7C5, A1B7C6, A1B7C7, A1B7C8, A1B7C9, A1B7C10, A1B7C11, A1B7C12, A1B7C13, A1B7C14, A1B7C15, A1B7C16, A1B7C17, A1B7C18, A1B7C19, A1B7C20, A1B7C21, A1B8C1, A1B8C2, A1B8C3, A1B8C4, A1B8C5, A1B8C6, A1B8C7, A1B8C8, A1B8C9, A1B8C10, A1B8C11, A1B8C12, A1B8C13, A1B8C14, A1B8C15, A1B8C16, A1B8C17, A1B8C18, A1B8C19, A1B8C20, A1B8C21, A1B9C1, A1B9C2, A1B9C3, A1B9C4, A1B9C5, A1B9C6, A1B9C7, A1B9C8, A1B9C9, A1B9C10, A1B9C11, A1B9C12, A1B9C13, A1B9C14, A1B9C15, A1B9C16, A1B9C17, A1B9C18, A1B9C19, A1B9C20, A1B9C21, A1B10C1, A1B10C2, A1B10C3, A1B10C4, A1B10C5, A1B10C6, A1B10C7, A1B10C8, A1B10C9, A1B10C10, A1B10C11, A1B10C12, A1B10C13, A1B10C14, A1B10C15, A1B10C16, A1B10C17, A1B10C18, A1B10C19, A1B10C20, A1B10C21, A1B11C1, A1B11C2, A1B11C3, A1B11C4, A1B11C5, A1B11C6, A1B11C7, A1B11C8, A1B11C9, A1B11C10, A1B11C11, A1B11C12, A1B11C13, A1B11C14, A1B11C15, A1B11C16, A1B11C17, A1B11C18, A1B11C19, A1B11C20, A1B11C21, A1B12C1, A1B12C2, A1B12C3, A1B12C4, A1B12C5, A1B12C6, A1B12C7, A1B12C8, A1B12C9, A1B12C10, A1B12C11, A1B12C12, A1B12C13, A1B12C14, A1B12C15, A1B12C16, A1B12C17, A1B12C18, A1B12C19, A1B12C20,

[0760]

A1B12C21, A2B1C1, A2B1C2, A2B1C3, A2B1C4, A2B1C5, A2B1C6, A2B1C7, A2B1C8, A2B1C9, A2B1C10, A2B1C11, A2B1C12, A2B1C13, A2B1C14, A2B1C15, A2B1C16, A2B1C17, A2B1C18, A2B1C19, A2B1C20, A2B1C21, A2B2C1, A2B2C2, A2B2C3, A2B2C4, A2B2C5, A2B2C6, A2B2C7, A2B2C8, A2B2C9, A2B2C10, A2B2C11, A2B2C12, A2B2C13, A2B2C14, A2B2C15, A2B2C16, A2B2C17, A2B2C18, A2B2C19, A2B2C20, A2B2C21, A2B3C1, A2B3C2, A2B3C3, A2B3C4, A2B3C5, A2B3C6, A2B3C7, A2B3C8, A2B3C9, A2B3C10, A2B3C11, A2B3C12, A2B3C13, A2B3C14, A2B3C15, A2B3C16, A2B3C17, A2B3C18, A2B3C19, A2B3C20, A2B3C21, A2B4C1, A2B4C2, A2B4C3, A2B4C4, A2B4C5, A2B4C6, A2B4C7, A2B4C8, A2B4C9, A2B4C10, A2B4C11, A2B4C12, A2B4C13, A2B4C14, A2B4C15, A2B4C16, A2B4C17, A2B4C18, A2B4C19, A2B4C20, A2B4C21, A2B5C1, A2B5C2, A2B5C3, A2B5C4, A2B5C5, A2B5C6, A2B5C7, A2B5C8, A2B5C9, A2B5C10, A2B5C11, A2B5C12, A2B5C13, A2B5C14, A2B5C15, A2B5C16, A2B5C17, A2B5C18, A2B5C19, A2B5C20, A2B5C21, A2B6C1, A2B6C2, A2B6C3, A2B6C4, A2B6C5, A2B6C6, A2B6C7, A2B6C8, A2B6C9, A2B6C10, A2B6C11, A2B6C12, A2B6C13, A2B6C14, A2B6C15, A2B6C16, A2B6C17, A2B6C18, A2B6C19, A2B6C20, A2B6C21, A2B7C1, A2B7C2, A2B7C3, A2B7C4, A2B7C5, A2B7C6, A2B7C7, A2B7C8, A2B7C9, A2B7C10, A2B7C11, A2B7C12, A2B7C13, A2B7C14, A2B7C15, A2B7C16, A2B7C17, A2B7C18, A2B7C19, A2B7C20, A2B7C21, A2B8C1, A2B8C2, A2B8C3, A2B8C4, A2B8C5, A2B8C6, A2B8C7, A2B8C8, A2B8C9, A2B8C10, A2B8C11, A2B8C12, A2B8C13, A2B8C14, A2B8C15, A2B8C16, A2B8C17, A2B8C18, A2B8C19, A2B8C20, A2B8C21, A2B9C1, A2B9C2, A2B9C3, A2B9C4, A2B9C5, A2B9C6, A2B9C7, A2B9C8, A2B9C9, A2B9C10, A2B9C11, A2B9C12, A2B9C13, A2B9C14, A2B9C15, A2B9C16, A2B9C17, A2B9C18, A2B9C19, A2B9C20, A2B9C21, A2B10C1, A2B10C2, A2B10C3, A2B10C4, A2B10C5, A2B10C6, A2B10C7, A2B10C8, A2B10C9, A2B10C10, A2B10C11, A2B10C12, A2B10C13, A2B10C14, A2B10C15, A2B10C16, A2B10C17, A2B10C18, A2B10C19, A2B10C20, A2B10C21, A2B11C1, A2B11C2, A2B11C3, A2B11C4, A2B11C5, A2B11C6, A2B11C7, A2B11C8, A2B11C9, A2B11C10, A2B11C11, A2B11C12, A2B11C13, A2B11C14, A2B11C15, A2B11C16, A2B11C17, A2B11C18, A2B11C19, A2B11C20, A2B11C21, A2B12C1, A2B12C2, A2B12C3, A2B12C4, A2B12C5, A2B12C6, A2B12C7, A2B12C8, A2B12C9, A2B12C10, A2B12C11, A2B12C12, A2B12C13, A2B12C14, A2B12C15, A2B12C16, A2B12C17, A2B12C18, A2B12C19, A2B12C20, A2B12C21, A3B1C1, A3B1C2, A3B1C3, A3B1C4, A3B1C5, A3B1C6, A3B1C7, A3B1C8, A3B1C9, A3B1C10, A3B1C11, A3B1C12, A3B1C13, A3B1C14, A3B1C15, A3B1C16, A3B1C17, A3B1C18, A3B1C19, A3B1C20, A3B1C21, A3B2C1, A3B2C2, A3B2C3, A3B2C4, A3B2C5, A3B2C6, A3B2C7, A3B2C8, A3B2C9, A3B2C10, A3B2C11, A3B2C12, A3B2C13, A3B2C14, A3B2C15, A3B2C16, A3B2C17, A3B2C18, A3B2C19, A3B2C20, A3B2C21, A3B3C1, A3B3C2, A3B3C3, A3B3C4, A3B3C5, A3B3C6, A3B3C7, A3B3C8, A3B3C9, A3B3C10, A3B3C11, A3B3C12, A3B3C13, A3B3C14, A3B3C15, A3B3C16, A3B3C17, A3B3C18, A3B3C19, A3B3C20, A3B3C21, A3B4C1, A3B4C2, A3B4C3, A3B4C4, A3B4C5, A3B4C6, A3B4C7, A3B4C8, A3B4C9, A3B4C10, A3B4C11, A3B4C12, A3B4C13, A3B4C14, A3B4C15, A3B4C16, A3B4C17, A3B4C18, A3B4C19, A3B4C20, A3B4C21, A3B5C1, A3B5C2, A3B5C3, A3B5C4, A3B5C5, A3B5C6, A3B5C7, A3B5C8, A3B5C9, A3B5C10, A3B5C11, A3B5C12, A3B5C13, A3B5C14, A3B5C15, A3B5C16, A3B5C17, A3B5C18, A3B5C19, A3B5C20, A3B5C21, A3B6C1, A3B6C2, A3B6C3, A3B6C4, A3B6C5, A3B6C6, A3B6C7, A3B6C8, A3B6C9, A3B6C10, A3B6C11, A3B6C12, A3B6C13, A3B6C14, A3B6C15, A3B6C16, A3B6C17, A3B6C18, A3B6C19, A3B6C20, A3B6C21, A3B7C1, A3B7C2, A3B7C3, A3B7C4, A3B7C5, A3B7C6, A3B7C7, A3B7C8, A3B7C9, A3B7C10, A3B7C11, A3B7C12, A3B7C13, A3B7C14,

[0761]

A3B7C15, A3B7C16, A3B7C17, A3B7C18, A3B7C19, A3B7C20, A3B7C21, A3B8C1, A3B8C2, A3B8C3, A3B8C4, A3B8C5, A3B8C6, A3B8C7, A3B8C8, A3B8C9, A3B8C10, A3B8C11, A3B8C12, A3B8C13, A3B8C14, A3B8C15, A3B8C16, A3B8C17, A3B8C18, A3B8C19, A3B8C20, A3B8C21, A3B9C1, A3B9C2, A3B9C3, A3B9C4, A3B9C5, A3B9C6, A3B9C7, A3B9C8, A3B9C9, A3B9C10, A3B9C11, A3B9C12, A3B9C13, A3B9C14, A3B9C15, A3B9C16, A3B9C17, A3B9C18, A3B9C19, A3B9C20, A3B9C21, A3B10C1, A3B10C2, A3B10C3, A3B10C4, A3B10C5, A3B10C6, A3B10C7, A3B10C8, A3B10C9, A3B10C10, A3B10C11, A3B10C12, A3B10C13, A3B10C14, A3B10C15, A3B10C16, A3B10C17, A3B10C18, A3B10C19, A3B10C20, A3B10C21, A3B11C1, A3B11C2, A3B11C3, A3B11C4, A3B11C5, A3B11C6, A3B11C7, A3B11C8, A3B11C9, A3B11C10, A3B11C11, A3B11C12, A3B11C13, A3B11C14, A3B11C15, A3B11C16, A3B11C17, A3B11C18, A3B11C19, A3B11C20, A3B11C21, A3B12C1, A3B12C2, A3B12C3, A3B12C4, A3B12C5, A3B12C6, A3B12C7, A3B12C8, A3B12C9, A3B12C10, A3B12C11, A3B12C12, A3B12C13, A3B12C14, A3B12C15, A3B12C16, A3B12C17, A3B12C18, A3B12C19, A3B12C20, A3B12C21, A4B1C1, A4B1C2, A4B1C3, A4B1C4, A4B1C5, A4B1C6, A4B1C7, A4B1C8, A4B1C9, A4B1C10, A4B1C11, A4B1C12, A4B1C13, A4B1C14, A4B1C15, A4B1C16, A4B1C17, A4B1C18, A4B1C19, A4B1C20, A4B1C21, A4B2C1, A4B2C2, A4B2C3, A4B2C4, A4B2C5, A4B2C6, A4B2C7, A4B2C8, A4B2C9, A4B2C10, A4B2C11, A4B2C12, A4B2C13, A4B2C14, A4B2C15, A4B2C16, A4B2C17, A4B2C18, A4B2C19, A4B2C20, A4B2C21, A4B3C1, A4B3C2, A4B3C3, A4B3C4, A4B3C5, A4B3C6, A4B3C7, A4B3C8, A4B3C9, A4B3C10, A4B3C11, A4B3C12, A4B3C13, A4B3C14, A4B3C15, A4B3C16, A4B3C17, A4B3C18, A4B3C19, A4B3C20, A4B3C21, A4B4C1, A4B4C2, A4B4C3, A4B4C4, A4B4C5, A4B4C6, A4B4C7, A4B4C8, A4B4C9, A4B4C10, A4B4C11, A4B4C12, A4B4C13, A4B4C14, A4B4C15, A4B4C16, A4B4C17, A4B4C18, A4B4C19, A4B4C20, A4B4C21, A4B5C1, A4B5C2, A4B5C3, A4B5C4, A4B5C5, A4B5C6, A4B5C7, A4B5C8, A4B5C9, A4B5C10, A4B5C11, A4B5C12, A4B5C13, A4B5C14, A4B5C15, A4B5C16, A4B5C17, A4B5C18, A4B5C19, A4B5C20, A4B5C21, A4B6C1, A4B6C2, A4B6C3, A4B6C4, A4B6C5, A4B6C6, A4B6C7, A4B6C8, A4B6C9, A4B6C10, A4B6C11, A4B6C12, A4B6C13, A4B6C14, A4B6C15, A4B6C16, A4B6C17, A4B6C18, A4B6C19, A4B6C20, A4B6C21, A4B7C1, A4B7C2, A4B7C3, A4B7C4, A4B7C5, A4B7C6, A4B7C7, A4B7C8, A4B7C9, A4B7C10, A4B7C11, A4B7C12, A4B7C13, A4B7C14, A4B7C15, A4B7C16, A4B7C17, A4B7C18, A4B7C19, A4B7C20, A4B7C21, A4B8C1, A4B8C2, A4B8C3, A4B8C4, A4B8C5, A4B8C6, A4B8C7, A4B8C8, A4B8C9, A4B8C10, A4B8C11, A4B8C12, A4B8C13, A4B8C14, A4B8C15, A4B8C16, A4B8C17, A4B8C18, A4B8C19, A4B8C20, A4B8C21, A4B9C1, A4B9C2, A4B9C3, A4B9C4, A4B9C5, A4B9C6, A4B9C7, A4B9C8, A4B9C9, A4B9C10, A4B9C11, A4B9C12, A4B9C13, A4B9C14, A4B9C15, A4B9C16, A4B9C17, A4B9C18, A4B9C19, A4B9C20, A4B9C21, A4B10C1, A4B10C2, A4B10C3, A4B10C4, A4B10C5, A4B10C6, A4B10C7, A4B10C8, A4B10C9, A4B10C10, A4B10C11, A4B10C12, A4B10C13, A4B10C14, A4B10C15, A4B10C16, A4B10C17, A4B10C18, A4B10C19, A4B10C20, A4B10C21, A4B11C1, A4B11C2, A4B11C3, A4B11C4, A4B11C5, A4B11C6, A4B11C7, A4B11C8, A4B11C9, A4B11C10, A4B11C11, A4B11C12, A4B11C13, A4B11C14, A4B11C15, A4B11C16, A4B11C17, A4B11C18, A4B11C19, A4B11C20, A4B11C21, A4B12C1, A4B12C2, A4B12C3, A4B12C4, A4B12C5, A4B12C6, A4B12C7, A4B12C8, A4B12C9, A4B12C10, A4B12C11, A4B12C12, A4B12C13, A4B12C14, A4B12C15, A4B12C16, A4B12C17, A4B12C18, A4B12C19, A4B12C20, A4B12C21, A5B1C1, A5B1C2, A5B1C3, A5B1C4, A5B1C5, A5B1C6, A5B1C7, A5B1C8, A5B1C9, A5B1C10, A5B1C11, A5B1C12, A5B1C13, A5B1C14, A5B1C15, A5B1C16, A5B1C17, A5B1C18, A5B1C19, A5B1C20, A5B1C21,

[0762]

A5B2C1, A5B2C2, A5B2C3, A5B2C4, A5B2C5, A5B2C6, A5B2C7, A5B2C8, A5B2C9,
A5B2C10, A5B2C11, A5B2C12, A5B2C13, A5B2C14, A5B2C15, A5B2C16, A5B2C17,
A5B2C18, A5B2C19, A5B2C20, A5B2C21, A5B3C1, A5B3C2, A5B3C3, A5B3C4, A5B3C5,
A5B3C6, A5B3C7, A5B3C8, A5B3C9, A5B3C10, A5B3C11, A5B3C12, A5B3C13, A5B3C14,
A5B3C15, A5B3C16, A5B3C17, A5B3C18, A5B3C19, A5B3C20, A5B3C21, A5B4C1,
A5B4C2, A5B4C3, A5B4C4, A5B4C5, A5B4C6, A5B4C7, A5B4C8, A5B4C9, A5B4C10,
A5B4C11, A5B4C12, A5B4C13, A5B4C14, A5B4C15, A5B4C16, A5B4C17, A5B4C18,
A5B4C19, A5B4C20, A5B4C21, A5B5C1, A5B5C2, A5B5C3, A5B5C4, A5B5C5, A5B5C6,
A5B5C7, A5B5C8, A5B5C9, A5B5C10, A5B5C11, A5B5C12, A5B5C13, A5B5C14,
A5B5C15, A5B5C16, A5B5C17, A5B5C18, A5B5C19, A5B5C20, A5B5C21, A5B6C1,
A5B6C2, A5B6C3, A5B6C4, A5B6C5, A5B6C6, A5B6C7, A5B6C8, A5B6C9, A5B6C10,
A5B6C11, A5B6C12, A5B6C13, A5B6C14, A5B6C15, A5B6C16, A5B6C17, A5B6C18,
A5B6C19, A5B6C20, A5B6C21, A5B7C1, A5B7C2, A5B7C3, A5B7C4, A5B7C5, A5B7C6,
A5B7C7, A5B7C8, A5B7C9, A5B7C10, A5B7C11, A5B7C12, A5B7C13, A5B7C14,
A5B7C15, A5B7C16, A5B7C17, A5B7C18, A5B7C19, A5B7C20, A5B7C21, A5B8C1,
A5B8C2, A5B8C3, A5B8C4, A5B8C5, A5B8C6, A5B8C7, A5B8C8, A5B8C9, A5B8C10,
A5B8C11, A5B8C12, A5B8C13, A5B8C14, A5B8C15, A5B8C16, A5B8C17, A5B8C18,
A5B8C19, A5B8C20, A5B8C21, A5B9C1, A5B9C2, A5B9C3, A5B9C4, A5B9C5, A5B9C6,
A5B9C7, A5B9C8, A5B9C9, A5B9C10, A5B9C11, A5B9C12, A5B9C13, A5B9C14,
A5B9C15, A5B9C16, A5B9C17, A5B9C18, A5B9C19, A5B9C20, A5B9C21, A5B10C1,
A5B10C2, A5B10C3, A5B10C4, A5B10C5, A5B10C6, A5B10C7, A5B10C8, A5B10C9,
A5B10C10, A5B10C11, A5B10C12, A5B10C13, A5B10C14, A5B10C15, A5B10C16,
A5B10C17, A5B10C18, A5B10C19, A5B10C20, A5B10C21, A5B11C1, A5B11C2, A5B11C3,
A5B11C4, A5B11C5, A5B11C6, A5B11C7, A5B11C8, A5B11C9, A5B11C10, A5B11C11,
A5B11C12, A5B11C13, A5B11C14, A5B11C15, A5B11C16, A5B11C17, A5B11C18,
A5B11C19, A5B11C20, A5B11C21, A5B12C1, A5B12C2, A5B12C3, A5B12C4, A5B12C5,
A5B12C6, A5B12C7, A5B12C8, A5B12C9, A5B12C10, A5B12C11, A5B12C12, A5B12C13,
A5B12C14, A5B12C15, A5B12C16, A5B12C17, A5B12C18, A5B12C19, A5B12C20,
A5B12C21, A6B1C1, A6B1C2, A6B1C3, A6B1C4, A6B1C5, A6B1C6, A6B1C7, A6B1C8,
A6B1C9, A6B1C10, A6B1C11, A6B1C12, A6B1C13, A6B1C14, A6B1C15, A6B1C16,
A6B1C17, A6B1C18, A6B1C19, A6B1C20, A6B1C21, A6B2C1, A6B2C2, A6B2C3, A6B2C4,
A6B2C5, A6B2C6, A6B2C7, A6B2C8, A6B2C9, A6B2C10, A6B2C11, A6B2C12, A6B2C13,
A6B2C14, A6B2C15, A6B2C16, A6B2C17, A6B2C18, A6B2C19, A6B2C20, A6B2C21,
A6B3C1, A6B3C2, A6B3C3, A6B3C4, A6B3C5, A6B3C6, A6B3C7, A6B3C8, A6B3C9,
A6B3C10, A6B3C11, A6B3C12, A6B3C13, A6B3C14, A6B3C15, A6B3C16, A6B3C17,
A6B3C18, A6B3C19, A6B3C20, A6B3C21, A6B4C1, A6B4C2, A6B4C3, A6B4C4, A6B4C5,
A6B4C6, A6B4C7, A6B4C8, A6B4C9, A6B4C10, A6B4C11, A6B4C12, A6B4C13, A6B4C14,
A6B4C15, A6B4C16, A6B4C17, A6B4C18, A6B4C19, A6B4C20, A6B4C21, A6B5C1,
A6B5C2, A6B5C3, A6B5C4, A6B5C5, A6B5C6, A6B5C7, A6B5C8, A6B5C9, A6B5C10,
A6B5C11, A6B5C12, A6B5C13, A6B5C14, A6B5C15, A6B5C16, A6B5C17, A6B5C18,
A6B5C19, A6B5C20, A6B5C21, A6B6C1, A6B6C2, A6B6C3, A6B6C4, A6B6C5, A6B6C6,
A6B6C7, A6B6C8, A6B6C9, A6B6C10, A6B6C11, A6B6C12, A6B6C13, A6B6C14,
A6B6C15, A6B6C16, A6B6C17, A6B6C18, A6B6C19, A6B6C20, A6B6C21, A6B7C1,
A6B7C2, A6B7C3, A6B7C4, A6B7C5, A6B7C6, A6B7C7, A6B7C8, A6B7C9, A6B7C10,
A6B7C11, A6B7C12, A6B7C13, A6B7C14, A6B7C15, A6B7C16, A6B7C17, A6B7C18,
A6B7C19, A6B7C20, A6B7C21, A6B8C1, A6B8C2, A6B8C3, A6B8C4, A6B8C5, A6B8C6,
A6B8C7, A6B8C8, A6B8C9, A6B8C10, A6B8C11, A6B8C12, A6B8C13, A6B8C14,

[0763]

A6B8C15, A6B8C16, A6B8C17, A6B8C18, A6B8C19, A6B8C20, A6B8C21, A6B9C1, A6B9C2, A6B9C3, A6B9C4, A6B9C5, A6B9C6, A6B9C7, A6B9C8, A6B9C9, A6B9C10, A6B9C11, A6B9C12, A6B9C13, A6B9C14, A6B9C15, A6B9C16, A6B9C17, A6B9C18, A6B9C19, A6B9C20, A6B9C21, A6B10C1, A6B10C2, A6B10C3, A6B10C4, A6B10C5, A6B10C6, A6B10C7, A6B10C8, A6B10C9, A6B10C10, A6B10C11, A6B10C12, A6B10C13, A6B10C14, A6B10C15, A6B10C16, A6B10C17, A6B10C18, A6B10C19, A6B10C20, A6B10C21, A6B11C1, A6B11C2, A6B11C3, A6B11C4, A6B11C5, A6B11C6, A6B11C7, A6B11C8, A6B11C9, A6B11C10, A6B11C11, A6B11C12, A6B11C13, A6B11C14, A6B11C15, A6B11C16, A6B11C17, A6B11C18, A6B11C19, A6B11C20, A6B11C21, A6B12C1, A6B12C2, A6B12C3, A6B12C4, A6B12C5, A6B12C6, A6B12C7, A6B12C8, A6B12C9, A6B12C10, A6B12C11, A6B12C12, A6B12C13, A6B12C14, A6B12C15, A6B12C16, A6B12C17, A6B12C18, A6B12C19, A6B12C20, A6B12C21, A7B1C1, A7B1C2, A7B1C3, A7B1C4, A7B1C5, A7B1C6, A7B1C7, A7B1C8, A7B1C9, A7B1C10, A7B1C11, A7B1C12, A7B1C13, A7B1C14, A7B1C15, A7B1C16, A7B1C17, A7B1C18, A7B1C19, A7B1C20, A7B1C21, A7B2C1, A7B2C2, A7B2C3, A7B2C4, A7B2C5, A7B2C6, A7B2C7, A7B2C8, A7B2C9, A7B2C10, A7B2C11, A7B2C12, A7B2C13, A7B2C14, A7B2C15, A7B2C16, A7B2C17, A7B2C18, A7B2C19, A7B2C20, A7B2C21, A7B3C1, A7B3C2, A7B3C3, A7B3C4, A7B3C5, A7B3C6, A7B3C7, A7B3C8, A7B3C9, A7B3C10, A7B3C11, A7B3C12, A7B3C13, A7B3C14, A7B3C15, A7B3C16, A7B3C17, A7B3C18, A7B3C19, A7B3C20, A7B3C21, A7B4C1, A7B4C2, A7B4C3, A7B4C4, A7B4C5, A7B4C6, A7B4C7, A7B4C8, A7B4C9, A7B4C10, A7B4C11, A7B4C12, A7B4C13, A7B4C14, A7B4C15, A7B4C16, A7B4C17, A7B4C18, A7B4C19, A7B4C20, A7B4C21, A7B5C1, A7B5C2, A7B5C3, A7B5C4, A7B5C5, A7B5C6, A7B5C7, A7B5C8, A7B5C9, A7B5C10, A7B5C11, A7B5C12, A7B5C13, A7B5C14, A7B5C15, A7B5C16, A7B5C17, A7B5C18, A7B5C19, A7B5C20, A7B5C21, A7B6C1, A7B6C2, A7B6C3, A7B6C4, A7B6C5, A7B6C6, A7B6C7, A7B6C8, A7B6C9, A7B6C10, A7B6C11, A7B6C12, A7B6C13, A7B6C14, A7B6C15, A7B6C16, A7B6C17, A7B6C18, A7B6C19, A7B6C20, A7B6C21, A7B7C1, A7B7C2, A7B7C3, A7B7C4, A7B7C5, A7B7C6, A7B7C7, A7B7C8, A7B7C9, A7B7C10, A7B7C11, A7B7C12, A7B7C13, A7B7C14, A7B7C15, A7B7C16, A7B7C17, A7B7C18, A7B7C19, A7B7C20, A7B7C21, A7B8C1, A7B8C2, A7B8C3, A7B8C4, A7B8C5, A7B8C6, A7B8C7, A7B8C8, A7B8C9, A7B8C10, A7B8C11, A7B8C12, A7B8C13, A7B8C14, A7B8C15, A7B8C16, A7B8C17, A7B8C18, A7B8C19, A7B8C20, A7B8C21, A7B9C1, A7B9C2, A7B9C3, A7B9C4, A7B9C5, A7B9C6, A7B9C7, A7B9C8, A7B9C9, A7B9C10, A7B9C11, A7B9C12, A7B9C13, A7B9C14, A7B9C15, A7B9C16, A7B9C17, A7B9C18, A7B9C19, A7B9C20, A7B9C21, A7B10C1, A7B10C2, A7B10C3, A7B10C4, A7B10C5, A7B10C6, A7B10C7, A7B10C8, A7B10C9, A7B10C10, A7B10C11, A7B10C12, A7B10C13, A7B10C14, A7B10C15, A7B10C16, A7B10C17, A7B10C18, A7B10C19, A7B10C20, A7B10C21, A7B11C1, A7B11C2, A7B11C3, A7B11C4, A7B11C5, A7B11C6, A7B11C7, A7B11C8, A7B11C9, A7B11C10, A7B11C11, A7B11C12, A7B11C13, A7B11C14, A7B11C15, A7B11C16, A7B11C17, A7B11C18, A7B11C19, A7B11C20, A7B11C21, A7B12C1, A7B12C2, A7B12C3, A7B12C4, A7B12C5, A7B12C6, A7B12C7, A7B12C8, A7B12C9, A7B12C10, A7B12C11, A7B12C12, A7B12C13, A7B12C14, A7B12C15, A7B12C16, A7B12C17, A7B12C18, A7B12C19, A7B12C20, A7B12C21, A8B1C1, A8B1C2, A8B1C3, A8B1C4, A8B1C5, A8B1C6, A8B1C7, A8B1C8, A8B1C9, A8B1C10, A8B1C11, A8B1C12, A8B1C13, A8B1C14, A8B1C15, A8B1C16, A8B1C17, A8B1C18, A8B1C19, A8B1C20, A8B1C21, A8B2C1, A8B2C2, A8B2C3, A8B2C4, A8B2C5, A8B2C6, A8B2C7, A8B2C8, A8B2C9, A8B2C10, A8B2C11, A8B2C12, A8B2C13, A8B2C14, A8B2C15, A8B2C16, A8B2C17, A8B2C18, A8B2C19, A8B2C20, A8B2C21,

[0764]

A8B3C1, A8B3C2, A8B3C3, A8B3C4, A8B3C5, A8B3C6, A8B3C7, A8B3C8, A8B3C9, A8B3C10, A8B3C11, A8B3C12, A8B3C13, A8B3C14, A8B3C15, A8B3C16, A8B3C17, A8B3C18, A8B3C19, A8B3C20, A8B3C21, A8B4C1, A8B4C2, A8B4C3, A8B4C4, A8B4C5, A8B4C6, A8B4C7, A8B4C8, A8B4C9, A8B4C10, A8B4C11, A8B4C12, A8B4C13, A8B4C14, A8B4C15, A8B4C16, A8B4C17, A8B4C18, A8B4C19, A8B4C20, A8B4C21, A8B5C1, A8B5C2, A8B5C3, A8B5C4, A8B5C5, A8B5C6, A8B5C7, A8B5C8, A8B5C9, A8B5C10, A8B5C11, A8B5C12, A8B5C13, A8B5C14, A8B5C15, A8B5C16, A8B5C17, A8B5C18, A8B5C19, A8B5C20, A8B5C21, A8B6C1, A8B6C2, A8B6C3, A8B6C4, A8B6C5, A8B6C6, A8B6C7, A8B6C8, A8B6C9, A8B6C10, A8B6C11, A8B6C12, A8B6C13, A8B6C14, A8B6C15, A8B6C16, A8B6C17, A8B6C18, A8B6C19, A8B6C20, A8B6C21, A8B7C1, A8B7C2, A8B7C3, A8B7C4, A8B7C5, A8B7C6, A8B7C7, A8B7C8, A8B7C9, A8B7C10, A8B7C11, A8B7C12, A8B7C13, A8B7C14, A8B7C15, A8B7C16, A8B7C17, A8B7C18, A8B7C19, A8B7C20, A8B7C21, A8B8C1, A8B8C2, A8B8C3, A8B8C4, A8B8C5, A8B8C6, A8B8C7, A8B8C8, A8B8C9, A8B8C10, A8B8C11, A8B8C12, A8B8C13, A8B8C14, A8B8C15, A8B8C16, A8B8C17, A8B8C18, A8B8C19, A8B8C20, A8B8C21, A8B9C1, A8B9C2, A8B9C3, A8B9C4, A8B9C5, A8B9C6, A8B9C7, A8B9C8, A8B9C9, A8B9C10, A8B9C11, A8B9C12, A8B9C13, A8B9C14, A8B9C15, A8B9C16, A8B9C17, A8B9C18, A8B9C19, A8B9C20, A8B9C21, A8B10C1, A8B10C2, A8B10C3, A8B10C4, A8B10C5, A8B10C6, A8B10C7, A8B10C8, A8B10C9, A8B10C10, A8B10C11, A8B10C12, A8B10C13, A8B10C14, A8B10C15, A8B10C16, A8B10C17, A8B10C18, A8B10C19, A8B10C20, A8B10C21, A8B11C1, A8B11C2, A8B11C3, A8B11C4, A8B11C5, A8B11C6, A8B11C7, A8B11C8, A8B11C9, A8B11C10, A8B11C11, A8B11C12, A8B11C13, A8B11C14, A8B11C15, A8B11C16, A8B11C17, A8B11C18, A8B11C19, A8B11C20, A8B11C21, A8B12C1, A8B12C2, A8B12C3, A8B12C4, A8B12C5, A8B12C6, A8B12C7, A8B12C8, A8B12C9, A8B12C10, A8B12C11, A8B12C12, A8B12C13, A8B12C14, A8B12C15, A8B12C16, A8B12C17, A8B12C18, A8B12C19, A8B12C20, A8B12C21, A9B1C1, A9B1C2, A9B1C3, A9B1C4, A9B1C5, A9B1C6, A9B1C7, A9B1C8, A9B1C9, A9B1C10, A9B1C11, A9B1C12, A9B1C13, A9B1C14, A9B1C15, A9B1C16, A9B1C17, A9B1C18, A9B1C19, A9B1C20, A9B1C21, A9B2C1, A9B2C2, A9B2C3, A9B2C4, A9B2C5, A9B2C6, A9B2C7, A9B2C8, A9B2C9, A9B2C10, A9B2C11, A9B2C12, A9B2C13, A9B2C14, A9B2C15, A9B2C16, A9B2C17, A9B2C18, A9B2C19, A9B2C20, A9B2C21, A9B3C1, A9B3C2, A9B3C3, A9B3C4, A9B3C5, A9B3C6, A9B3C7, A9B3C8, A9B3C9, A9B3C10, A9B3C11, A9B3C12, A9B3C13, A9B3C14, A9B3C15, A9B3C16, A9B3C17, A9B3C18, A9B3C19, A9B3C20, A9B3C21, A9B4C1, A9B4C2, A9B4C3, A9B4C4, A9B4C5, A9B4C6, A9B4C7, A9B4C8, A9B4C9, A9B4C10, A9B4C11, A9B4C12, A9B4C13, A9B4C14, A9B4C15, A9B4C16, A9B4C17, A9B4C18, A9B4C19, A9B4C20, A9B4C21, A9B5C1, A9B5C2, A9B5C3, A9B5C4, A9B5C5, A9B5C6, A9B5C7, A9B5C8, A9B5C9, A9B5C10, A9B5C11, A9B5C12, A9B5C13, A9B5C14, A9B5C15, A9B5C16, A9B5C17, A9B5C18, A9B5C19, A9B5C20, A9B5C21, A9B6C1, A9B6C2, A9B6C3, A9B6C4, A9B6C5, A9B6C6, A9B6C7, A9B6C8, A9B6C9, A9B6C10, A9B6C11, A9B6C12, A9B6C13, A9B6C14, A9B6C15, A9B6C16, A9B6C17, A9B6C18, A9B6C19, A9B6C20, A9B6C21, A9B7C1, A9B7C2, A9B7C3, A9B7C4, A9B7C5, A9B7C6, A9B7C7, A9B7C8, A9B7C9, A9B7C10, A9B7C11, A9B7C12, A9B7C13, A9B7C14, A9B7C15, A9B7C16, A9B7C17, A9B7C18, A9B7C19, A9B7C20, A9B7C21, A9B8C1, A9B8C2, A9B8C3, A9B8C4, A9B8C5, A9B8C6, A9B8C7, A9B8C8, A9B8C9, A9B8C10, A9B8C11, A9B8C12, A9B8C13, A9B8C14, A9B8C15, A9B8C16, A9B8C17, A9B8C18, A9B8C19, A9B8C20, A9B8C21, A9B9C1, A9B9C2, A9B9C3, A9B9C4, A9B9C5, A9B9C6, A9B9C7, A9B9C8, A9B9C9, A9B9C10, A9B9C11, A9B9C12, A9B9C13, A9B9C14,

[0765]

A9B9C15, A9B9C16, A9B9C17, A9B9C18, A9B9C19, A9B9C20, A9B9C21, A9B10C1, A9B10C2, A9B10C3, A9B10C4, A9B10C5, A9B10C6, A9B10C7, A9B10C8, A9B10C9, A9B10C10, A9B10C11, A9B10C12, A9B10C13, A9B10C14, A9B10C15, A9B10C16, A9B10C17, A9B10C18, A9B10C19, A9B10C20, A9B10C21, A9B11C1, A9B11C2, A9B11C3, A9B11C4, A9B11C5, A9B11C6, A9B11C7, A9B11C8, A9B11C9, A9B11C10, A9B11C11, A9B11C12, A9B11C13, A9B11C14, A9B11C15, A9B11C16, A9B11C17, A9B11C18, A9B11C19, A9B11C20, A9B11C21, A9B12C1, A9B12C2, A9B12C3, A9B12C4, A9B12C5, A9B12C6, A9B12C7, A9B12C8, A9B12C9, A9B12C10, A9B12C11, A9B12C12, A9B12C13, A9B12C14, A9B12C15, A9B12C16, A9B12C17, A9B12C18, A9B12C19, A9B12C20, A9B12C21, A10B1C1, A10B1C2, A10B1C3, A10B1C4, A10B1C5, A10B1C6, A10B1C7, A10B1C8, A10B1C9, A10B1C10, A10B1C11, A10B1C12, A10B1C13, A10B1C14, A10B1C15, A10B1C16, A10B1C17, A10B1C18, A10B1C19, A10B1C20, A10B1C21, A10B2C1, A10B2C2, A10B2C3, A10B2C4, A10B2C5, A10B2C6, A10B2C7, A10B2C8, A10B2C9, A10B2C10, A10B2C11, A10B2C12, A10B2C13, A10B2C14, A10B2C15, A10B2C16, A10B2C17, A10B2C18, A10B2C19, A10B2C20, A10B2C21, A10B3C1, A10B3C2, A10B3C3, A10B3C4, A10B3C5, A10B3C6, A10B3C7, A10B3C8, A10B3C9, A10B3C10, A10B3C11, A10B3C12, A10B3C13, A10B3C14, A10B3C15, A10B3C16, A10B3C17, A10B3C18, A10B3C19, A10B3C20, A10B3C21, A10B4C1, A10B4C2, A10B4C3, A10B4C4, A10B4C5, A10B4C6, A10B4C7, A10B4C8, A10B4C9, A10B4C10, A10B4C11, A10B4C12, A10B4C13, A10B4C14, A10B4C15, A10B4C16, A10B4C17, A10B4C18, A10B4C19, A10B4C20, A10B4C21, A10B5C1, A10B5C2, A10B5C3, A10B5C4, A10B5C5, A10B5C6, A10B5C7, A10B5C8, A10B5C9, A10B5C10, A10B5C11, A10B5C12, A10B5C13, A10B5C14, A10B5C15, A10B5C16, A10B5C17, A10B5C18, A10B5C19, A10B5C20, A10B5C21, A10B6C1, A10B6C2, A10B6C3, A10B6C4, A10B6C5, A10B6C6, A10B6C7, A10B6C8, A10B6C9, A10B6C10, A10B6C11, A10B6C12, A10B6C13, A10B6C14, A10B6C15, A10B6C16, A10B6C17, A10B6C18, A10B6C19, A10B6C20, A10B6C21, A10B7C1, A10B7C2, A10B7C3, A10B7C4, A10B7C5, A10B7C6, A10B7C7, A10B7C8, A10B7C9, A10B7C10, A10B7C11, A10B7C12, A10B7C13, A10B7C14, A10B7C15, A10B7C16, A10B7C17, A10B7C18, A10B7C19, A10B7C20, A10B7C21, A10B8C1, A10B8C2, A10B8C3, A10B8C4, A10B8C5, A10B8C6, A10B8C7, A10B8C8, A10B8C9, A10B8C10, A10B8C11, A10B8C12, A10B8C13, A10B8C14, A10B8C15, A10B8C16, A10B8C17, A10B8C18, A10B8C19, A10B8C20, A10B8C21, A10B9C1, A10B9C2, A10B9C3, A10B9C4, A10B9C5, A10B9C6, A10B9C7, A10B9C8, A10B9C9, A10B9C10, A10B9C11, A10B9C12, A10B9C13, A10B9C14, A10B9C15, A10B9C16, A10B9C17, A10B9C18, A10B9C19, A10B9C20, A10B9C21, A10B10C1, A10B10C2, A10B10C3, A10B10C4, A10B10C5, A10B10C6, A10B10C7, A10B10C8, A10B10C9, A10B10C10, A10B10C11, A10B10C12, A10B10C13, A10B10C14, A10B10C15, A10B10C16, A10B10C17, A10B10C18, A10B10C19, A10B10C20, A10B10C21, A10B11C1, A10B11C2, A10B11C3, A10B11C4, A10B11C5, A10B11C6, A10B11C7, A10B11C8, A10B11C9, A10B11C10, A10B11C11, A10B11C12, A10B11C13, A10B11C14, A10B11C15, A10B11C16, A10B11C17, A10B11C18, A10B11C19, A10B11C20, A10B11C21, A10B12C1, A10B12C2, A10B12C3, A10B12C4, A10B12C5, A10B12C6, A10B12C7, A10B12C8, A10B12C9, A10B12C10, A10B12C11, A10B12C12, A10B12C13, A10B12C14, A10B12C15, A10B12C16, A10B12C17, A10B12C18, A10B12C19, A10B12C20, A10B12C21, A11B1C1, A11B1C2, A11B1C3, A11B1C4, A11B1C5, A11B1C6, A11B1C7, A11B1C8, A11B1C9, A11B1C10, A11B1C11, A11B1C12, A11B1C13, A11B1C14, A11B1C15, A11B1C16, A11B1C17, A11B1C18, A11B1C19, A11B1C20, A11B1C21, A11B2C1, A11B2C2, A11B2C3, A11B2C4, A11B2C5, A11B2C6, A11B2C7, A11B2C8, A11B2C9, A11B2C10, A11B2C11,

[0766]

A11B2C12, A11B2C13, A11B2C14, A11B2C15, A11B2C16, A11B2C17, A11B2C18, A11B2C19, A11B2C20, A11B2C21, A11B3C1, A11B3C2, A11B3C3, A11B3C4, A11B3C5, A11B3C6, A11B3C7, A11B3C8, A11B3C9, A11B3C10, A11B3C11, A11B3C12, A11B3C13, A11B3C14, A11B3C15, A11B3C16, A11B3C17, A11B3C18, A11B3C19, A11B3C20, A11B3C21, A11B4C1, A11B4C2, A11B4C3, A11B4C4, A11B4C5, A11B4C6, A11B4C7, A11B4C8, A11B4C9, A11B4C10, A11B4C11, A11B4C12, A11B4C13, A11B4C14, A11B4C15, A11B4C16, A11B4C17, A11B4C18, A11B4C19, A11B4C20, A11B4C21, A11B5C1, A11B5C2, A11B5C3, A11B5C4, A11B5C5, A11B5C6, A11B5C7, A11B5C8, A11B5C9, A11B5C10, A11B5C11, A11B5C12, A11B5C13, A11B5C14, A11B5C15, A11B5C16, A11B5C17, A11B5C18, A11B5C19, A11B5C20, A11B5C21, A11B6C1, A11B6C2, A11B6C3, A11B6C4, A11B6C5, A11B6C6, A11B6C7, A11B6C8, A11B6C9, A11B6C10, A11B6C11, A11B6C12, A11B6C13, A11B6C14, A11B6C15, A11B6C16, A11B6C17, A11B6C18, A11B6C19, A11B6C20, A11B6C21, A11B7C1, A11B7C2, A11B7C3, A11B7C4, A11B7C5, A11B7C6, A11B7C7, A11B7C8, A11B7C9, A11B7C10, A11B7C11, A11B7C12, A11B7C13, A11B7C14, A11B7C15, A11B7C16, A11B7C17, A11B7C18, A11B7C19, A11B7C20, A11B7C21, A11B8C1, A11B8C2, A11B8C3, A11B8C4, A11B8C5, A11B8C6, A11B8C7, A11B8C8, A11B8C9, A11B8C10, A11B8C11, A11B8C12, A11B8C13, A11B8C14, A11B8C15, A11B8C16, A11B8C17, A11B8C18, A11B8C19, A11B8C20, A11B8C21, A11B9C1, A11B9C2, A11B9C3, A11B9C4, A11B9C5, A11B9C6, A11B9C7, A11B9C8, A11B9C9, A11B9C10, A11B9C11, A11B9C12, A11B9C13, A11B9C14, A11B9C15, A11B9C16, A11B9C17, A11B9C18, A11B9C19, A11B9C20, A11B9C21, A11B10C1, A11B10C2, A11B10C3, A11B10C4, A11B10C5, A11B10C6, A11B10C7, A11B10C8, A11B10C9, A11B10C10, A11B10C11, A11B10C12, A11B10C13, A11B10C14, A11B10C15, A11B10C16, A11B10C17, A11B10C18, A11B10C19, A11B10C20, A11B10C21, A11B11C1, A11B11C2, A11B11C3, A11B11C4, A11B11C5, A11B11C6, A11B11C7, A11B11C8, A11B11C9, A11B11C10, A11B11C11, A11B11C12, A11B11C13, A11B11C14, A11B11C15, A11B11C16, A11B11C17, A11B11C18, A11B11C19, A11B11C20, A11B11C21, A11B12C1, A11B12C2, A11B12C3, A11B12C4, A11B12C5, A11B12C6, A11B12C7, A11B12C8, A11B12C9, A11B12C10, A11B12C11, A11B12C12, A11B12C13, A11B12C14, A11B12C15, A11B12C16, A11B12C17, A11B12C18, A11B12C19, A11B12C20, 또는 A11B12C21

[0767]

[0768]

조합에 사용되는 예시적인 작용제

[0769]

하기 중 1, 2개 또는 그 초과 조합을 포함하는 방법 및 조성물이 본원에 기재된다: (i) 항원 (예를 들면, 종양 항원) 제시를 증진시키는 작용제; (ii) 이펙터 세포 반응 (예를 들면, B 세포 및/또는 T 세포 활성화 및/또는 가동화)을 증진시키는 작용제; 또는 (iii) 종양 면역억제를 감소시켜, 장애, 예를 들어 과다증식성 상태 또는 장애 (예를 들면, 암)를 치료하는 작용제.

[0770]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 (i), (ii) 및/또는 (iii)의 작용제 중 하나 이상이 PD-L1 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자)와 조합되어 사용될 수 있다.

[0771]

이들 조합에 사용될 수 있는 예시적인 작용제가 본원에 제공된다.

[0772]

예시적인 STING 효능제

[0773]

한 실시양태에서, 조합은 STING 효능제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 유방암, 편평 세포 암종, 흑색종, 난소암, 난관 암종, 복막 암종, 연부 조직 육종, 흑색종, 유방암, 식도암, 두경부암, 자궁내막암, 자궁경부암, 또는 기저 세포 암종), 예를 들어 혈액 악성종양 (예를 들어, 백혈병 (예를 들어, 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 또는 림프종 (예를 들어, 변연부 B-세포 림프종, 소림프구성 림프종, 여포성 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종))을 치료하는데 사용된다.

[0774]

일부 실시양태에서, STING 효능제는 시클릭 디뉴클레오타이드, 예를 들어 퓨린 또는 피리미딘 핵염기 (예를 들어, 아데노신, 구아닌, 우라실, 티민 또는 시토신 핵염기)를 포함하는 시클릭 디뉴클레오타이드이다. 일부 실시양태에서, 시클릭 디뉴클레오타이드의 핵염기는 동일한 핵염기 또는 상이한 핵염기를 포함한다.

[0775]

일부 실시양태에서, STING 효능제는 아데노신 또는 구아노신 핵염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, STING 효능제는 1개의 아데노신 핵염기 및 1개의 구아노신 핵염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, STING 효능제는 2개의 아데노신 핵염기 또는 2개의 구아노신 핵염기를 포함한다.

[0776]

일부 실시양태에서, STING 효능제는, 예를 들어 변형된 핵염기, 변형된 리보스, 또는 변형된 포스페이트 연결을 포함하는, 변형된 시클릭 디뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 시클릭 디뉴클레오타이드는 변

형된 포스페이트 연결, 예를 들어 티오포스페이트를 포함한다.

- [0777] 일부 실시양태에서, STING 효능제는 2',5' 또는 3',5' 포스페이트 연결을 갖는 시클릭 디뉴클레오타이드 (예를 들어, 변형된 시클릭 디뉴클레오타이드)를 포함한다. 일부 실시양태에서, STING 효능제는 포스페이트 연결 주변에 Rp 또는 Sp 입체화학을 갖는 시클릭 디뉴클레오타이드 (예를 들어, 변형된 시클릭 디뉴클레오타이드)를 포함한다.
- [0778] 일부 실시양태에서, STING 효능제는 Rp,Rp 디티오 2',3' c-디-AMP (예를 들어, Rp,Rp-디티오 c-[A(2',5')pA(3',5')p]), 또는 그의 시클릭 디뉴클레오타이드 유사체이다. 일부 실시양태에서, STING 효능제는 미국 특허 공개 번호 US2015/0056224에 도시된 화합물 (예를 들어, 도 2c의 화합물, 예를 들어 화합물 21 또는 화합물 22)이다. 일부 실시양태에서, STING 효능제는 c-[G(2',5')pG(3',5')p], 그의 디티오 리보스 O-치환된 유도체, 또는 PCT 공개 번호 WO 2014/189805 및 WO 2014/189806의 도 4에 도시된 화합물이다. 일부 실시양태에서, STING 효능제는 c-[A(2',5')pA(3',5')p] 또는 그의 디티오 리보스 O-치환된 유도체, 또는 PCT 공개 번호 WO 2014/189805 및 WO 2014/189806의 도 5에 도시된 화합물이다. 일부 실시양태에서, STING 효능제는 c-[G(2',5')pA(3',5')p], 또는 그의 디티오 리보스 O-치환된 유도체, 또는 PCT 공개 번호 WO 2014/189805 및 WO 2014/189806의 도 5에 도시된 화합물이다. 일부 실시양태에서, STING 효능제는 2'-O-프로파르길-시클릭-[A(2',5')pA(3',5')p] (2'-O-프로파르길- ML-CDA) 또는 PCT 공개 번호 WO 2014/189806의 도 7에 도시된 화합물이다.
- [0779] 다른 예시적인 STING 효능제는 예를 들어 PCT 공개 번호 WO 2014/189805 및 WO 2014/189806, 및 미국 공개 번호 2015/0056225에 개시되어 있다.
- [0780] 예시적인 TLR 효능제
- [0781] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 Toll-유사 수용체 (TLR) 효능제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 유방암, 편평 세포 암종, 흑색종, 난소암, 난관 암종, 복막 암종, 연부 조직 육종, 흑색종, 유방암, 식도암, 두경부암, 자궁내막암, 자궁경부암, 또는 기저 세포 암종), 예를 들어 혈액 악성종양 (예를 들어, 백혈병 (예를 들어, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 또는 림프종 (예를 들어, 변연부 B-세포 림프종, 소림프구성 림프종, 여포성 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종))을 치료하는데 사용된다.
- [0782] TLR은 미생물 병원체를 인지하는 선천성 면역계의 센서로서 처음 확인된 패턴 인식 수용체의 패밀리이다. 인간에서, TLR은 TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, 및 TLR-10을 포함한다. TLR-1, -2, -4, -5, 및 -6은 세포의 표면 상에서 발현되고, TLR-3, -7/8, 및 -9는 ER 분획에서 발현된다. 인간 수지상 세포 하위세트는 특유한 TLR 발현 패턴에 기초하여 확인될 수 있다. 인간 수지상 세포의 골수성 또는 "통상의" 하위세트는 TLR 1-8을 발현하고, 수지상 세포의 형질세포양 하위세트는 단지 TLR-7 및 TLR-9를 발현한다. TLR에 대한 리간드 결합은 염증 및 면역에 관여하는 인자의 생산을 유도하는 세포내 신호전달 경로의 캐스케이드를 불러온다. 자극시에, 인간 수지상 세포의 골수성 하위세트 및 형질세포양 하위세트는 각각 NK 세포 및 T-세포의 항원-특이적 CD4+ 및 CD8+ T 세포 프라이밍 및 활성화를 발생시킨다.
- [0783] 일부 실시양태에서, TLR 효능제는 TLR-1 효능제, TLR-2 효능제, TLR-3 효능제, TLR-4 효능제, TLR-5 효능제, TLR-6 효능제, TLR-7 효능제, TLR-8 효능제, TLR-9 효능제, TLR-10 효능제, TLR-1/2 효능제, TLR-2/6 효능제, 또는 TLR-7/8 효능제 중 하나 이상으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, TLR 효능제는 TLR7 효능제이다.
- [0784] 일부 실시양태에서, TLR 효능제는 이미퀴모드 또는 3-(2-메틸프로필)-3,5,8-트리아자트리시클로[7.4.0.02,6]트리데카-1(9),2(6),4,7,10,12-헥사엔-7-아민이다. 이미퀴모드 또는 3-(2-메틸프로필)-3,5,8-트리아자트리시클로[7.4.0.02,6]트리데카-1(9),2(6),4,7,10,12-헥사엔-7-아민은 TLR-7 및/또는 TLR-8에 결합하여 이를 활성화시킬 수 있다.
- [0785] 일부 실시양태에서, TLR 효능제는 852A이다. 852A는 예를 들어 문헌 [Inglefield et al. J Interferon Cytokine Res. 2008;28(4):253-63]에 개시되어 있다. 852A는 TLR-7 및/또는 TLR-8에 결합하여 이를 활성화시킬 수 있다.
- [0786] 일부 실시양태에서, TLR 효능제는 바실레 칼메트-구에린 (BCG)이다. BCG는 TLR-9에 결합하여 이를 활성화시킬 수 있다.
- [0787] 일부 실시양태에서, TLR 효능제는 EMD 120108이다. EMD 120108는 포스포로티오에이트 올리고데옥시뉴클레오타이드를 함유하는 합성 올리고뉴클레오타이드이다. EMD 1201081은, 예를 들어 단핵구/대식세포, 형질세포양 수지상

세포 (DC) 및 B 세포에서, TLR-9에 결합하여 이를 활성화시킬 수 있고, 이에 따라 면역 신호전달 경로가 개시되고 B 세포가 활성화되고 T-헬퍼 세포 시토카인 생산이 유도된다.

[0788] 일부 실시양태에서, TLR 효능제는 IMO-2055이다. IMO-2055는 비메틸화 CpG 디뉴클레오타이드를 함유하는 합성 올리고뉴클레오타이드이다. 박테리아 DNA에서의 비메틸화 CpG 서열을 모방한 경우, IMO-2055는 예를 들어 단핵구/대식세포, 형질세포양 수지상 세포 (DC) 및 B 세포에서 TLR-9에 결합하여 이를 활성화시킬 수 있으며, 이에 따라 면역 신호전달 경로가 개시되고 B 세포 및 DC가 활성화되고 T-헬퍼 세포 시토카인 생산이 유도된다.

[0789] 조합에 사용될 수 있는 다른 예시적인 TLR 효능제는 하기를 포함한다: 예를 들어 TLR-1/2 효능제 (예를 들어, Pam3Cys), TLR-2 효능제 (예를 들어, CFA, MALP2, Pam2Cys, FSL-1, 또는 Hib-OMPC), TLR-3 효능제 (예를 들어, 폴리리보신산:폴리리보시티드산 (폴리 I:C), 폴리아데노신-폴리우리딜산 (폴리 AU), 폴리-L-리신 및 카르복시메틸셀룰로스로 안정화된 폴리이노신산-폴리시티딜산 (힐토놀(Hiltonol)®)), TLR-4 효능제 (예를 들어, 모노포스포릴 지질 A (MPL), LPS, 시알릴-Tn (STn)), TLR-5 효능제 (예를 들어, 박테리아 플라젤린), TLR-7 효능제 (예를 들어, 이미퀴모드), TLR-7/8 효능제 (예를 들어, 레시퀴모드 또는 록소리빈), 및 TLR-9 효능제 (예를 들어, 비메틸화 CpG 디뉴클레오타이드 (CpG-ODN)).

[0790] 또 다른 실시양태에서, TLR 효능제는, 예를 들어 WO2004060319, 및 국제 공개 번호 WO2014012479에 기재된 바와 같이, GTR 효능제와 조합되어 사용된다.

[0791] 예시적인 VEGFR 억제제

[0792] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체 억제제 (예를 들어, VEGFR (예를 들어, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) 또는 VEGF 중 하나 이상의 억제제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 흑색종, 유방암, 결장암, 식도암, 위장기질 종양 (GIST), 신장암 (예를 들어, 신세포암), 간암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 난소암, 췌장암, 전립선암, 또는 위암), 예를 들어 혈액 악성종양 (예를 들어, 림프종)을 치료하는데 사용된다.

[0793] 일부 실시양태에서, VEGFR 억제제는 바탈라닙 숙시네이트 (화합물 A47) 또는 EP 296122에 개시된 화합물이다.

[0794] 일부 실시양태에서, VEGFR 억제제는 VEGFR-2, PDGFR베타, KIT 또는 Raf 키나제 C 중 하나 이상의 억제제, 1-메틸-5-((2-(5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피리딘-4-일)옥시)-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민 (화합물 A37) 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/030377에 개시된 화합물이다.

[0795] 본원에 개시된 조합에 사용될 수 있는 다른 예시적인 VEGFR 경로 억제제는 하기를 포함한다: 예를 들어 베바시주맙 (아바스틴(AVASTIN)®), 악시티닙 (인리타(INLYTA)®); 브리바닙 알라니네이트 (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-5-메틸피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-6-일옥시)프로판-2-일)2-아미노프로판오에이트); 소라페닙 (넥사바르®); 파조파닙 (보트리엔트(VOTRIENT)®); 수니티닙 말레이트 (수텐트®); 세디라닙 (AZD2171, CAS 288383-20-1); 바르가테프 (BIBF1120, CAS 928326-83-4); 포레티닙 (GSK1363089); 텔라티닙 (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); 아파티닙 (YN968D1, CAS 811803-05-1); 이마티 (글리벡®); 포나티닙 (AP24534, CAS 943319-70-8); 티보자닙 (AV951, CAS 475108-18-0); 레고라페닙 (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); 바탈라닙 디히드로클로라이드 (PTK787, CAS 212141-51-0); 브리바닙 (BMS-540215, CAS 649735-46-6); 반테타닙 (카프렐사(CAPRELSA)® 또는 AZD6474); 모테사닙 디포스페이트 (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-디히드로-3,3-디메틸-1H-인돌-6-일)-2-[(4-피리디닐메틸)아미노]-3-피리딘카르복시아미드, PCT 공개 번호 WO 02/066470에 기재됨); 도비티닙 디락트산 (TKI258, CAS 852433-84-2); 린파닙 (ABT869, CAS 796967-16-3); 카보잔티닙 (XL184, CAS 849217-68-1); 레스타우르티닙 (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-디메틸에틸)-2-옥사졸릴]메틸]티오]-2-티아졸릴]-4-피페리딘카르복시아미드 (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-아미노-1-((4-((3-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)메틸)피페리딘-3-올 (BMS690514); N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[[[(3a α , 5 β , 6a α)-옥타히드로-2-메틸시클로펜타[c]피롤-5-일]메톡시]-4-퀴나졸린아민 (XL647, CAS 781613-23-8); 4-메틸-3-[[1-메틸-6-(3-피리디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-벤즈아미드 (BHG712, CAS 940310-85-0); 아플리베르셉트 (아일리아(EYLEA)®), 및 엔도스타틴 (엔도스타(ENDOSTAR)®).

[0796] 본원에 개시된 조합에 사용될 수 있는 예시적인 항-VEGF 항체는 하기를 포함한다: 예를 들어 하이브리도마 ATCC HB 10709에 생산된 모노클로날 항-VEGF 항체 A4.6.1과 동일한 에피토프에 결합하는 모노클로날 항체; 문헌 [Presta et al. (1997) Cancer Res. 57:4593-4599]에 따라 생성된 재조합 인간화 항-VEGF 모노클로날 항체. 한 실시양태에서, 항-VEGF 항체는 베바시주맙 (BV)이고, 또한 rhuMab VEGF 또는 아바스틴®으로 공지되어 있다.

이는 인간 VEGF의 그의 수용체에 대한 결합을 차단하는 무린 항-hVEGF 모노클로날 항체 A.4.6.1로부터의 돌연변이된 인간 IgG1 프레임워크 영역 및 항원-결합 상보성-결정 영역을 포함한다. 베바시주맙 및 다른 인간화 항-VEGF 항체는 2005년 2월 26일에 허여된 미국 특허 번호 6,884,879에 추가로 기재되어 있다. 추가의 항체는 특허 출원의 내용이 본원에 명백하게 참조로 포함된 PCT 공개 번호 WO2005/012359, PCT 공개 번호 WO2005/044853에 기재된 바와 같은 G6 또는 B20 시리즈 항체 (예를 들어, G6-31, B20-4.1)를 포함한다. 추가의 항체에 대해, 미국 특허 번호 7,060,269, 6,582,959, 6,703,020, 6,054,297, W098/45332, WO 96/30046, W094/10202, EP 0666868B1, 미국 특허 출원 공개 번호 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409, 및 20050112126; 및 문헌 [Popkov et al., Journal of Immunological Methods 288: 149-164 (2004)]을 참조한다. 다른 항체는 잔기 F17, M1 8, D19, Y21, Y25, Q89, 191, K1 01, E1 03, 및 C104를 포함하거나, 또는 대안적으로 잔기 F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 및 Q89를 포함하는 인간 VEGF 상의 기능적 에피토프에 결합하는 것을 포함한다.

[0797] 예시적인 c-MET 억제제

[0798] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 c-MET의 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 비소세포 폐암, 췌장암, 간암, 갑상선암, 뇌종양 (예를 들어, 교모세포종), 신장암 (예를 들어, 신세포 암종), 두경부암 (예를 들어, 두경부편평 세포 암종)을 치료하는데 사용된다.

[0799] 일부 실시양태에서, c-MET 억제제는 화합물 A17 또는 미국 특허 번호 7,767,675 및 8,420,645)에 기재된 화합물이다. 많은 종양 세포 유형에서 과다발현되거나 돌연변이되는 수용체 티로신 키나제인 c-MET는 종양 세포 증식, 생존, 침습, 전이, 및 종양 혈관신생에서 중요한 역할을 한다. c-MET의 억제는 c-MET 단백질을 과다발현하거나 또는 활성화된 c-MET 단백질을 구성적으로 발현하는 종양 세포에서 세포 사멸을 유도할 수 있다.

[0800] 일부 실시양태에서, c-MET 억제제는 JNJ-38877605이다. JNJ-38877605는 c-Met의 경구로 이용가능한 소분자 억제제이다. JNJ-38877605는 c-MET에 선택적으로 결합하여, c-MET 인산화를 억제하고 c-Met 신호 전달 경로를 파괴한다.

[0801] 일부 실시양태에서, c-Met 억제제는 AMG 208이다. AMG 208은 c-MET의 선택적 소분자 억제제이다. AMG 208은 c-MET의 리간드-의존성 및 리간드-비의존성 활성화를 억제하여 그의 티로신 키나제 활성을 억제하며, 이에 따라 c-Met를 과다발현하는 종양에서 세포 성장 억제를 발생시킬 수 있다.

[0802] 일부 실시양태에서, c-Met 억제제는 AMG 337이다. AMG 337은 c-Met의 경구로 생체이용가능한 억제제이다. AMG 337은 c-MET에 선택적으로 결합하여, c-MET 신호 전달 경로를 파괴한다.

[0803] 일부 실시양태에서, c-Met 억제제는 LY2801653이다. LY2801653은 c-Met의 경구로 이용가능한 소분자 억제제이다. LY2801653은 c-MET에 선택적으로 결합하여, c-MET 인산화를 억제하고 c-Met 신호 전달 경로를 파괴한다.

[0804] 일부 실시양태에서, c-Met 억제제는 MSC2156119J이다. MSC2156119J는 c-Met의 경구로 생체이용가능한 억제제이다. MSC2156119J는 c-MET에 선택적으로 결합하여, c-MET 인산화를 억제하고 c-Met-매개 신호 전달 경로를 파괴한다.

[0805] 일부 실시양태에서, c-MET 억제제는 캄마티닙이다. 캄마티닙은 또한 INCB028060으로 공지되어 있다. 캄마티닙은 c-MET의 경구로 생체이용가능한 억제제이다. 캄마티닙은 c-Met에 선택적으로 결합하여, c-Met 인산화를 억제하고 c-Met 신호 전달 경로를 파괴한다.

[0806] 일부 실시양태에서, c-MET 억제제는 크리조티닙이다. 크리조티닙 또한 PF-02341066으로 공지되어 있다. 크리조티닙은 수용체 티로신 키나제 역형성 림프종 키나제 (ALK) 및 c-Met/간세포 성장 인자 수용체 (HGFR)의 경구로 이용가능한 아미노피리딘-기반 억제제이다. 크리조티닙은 ATP-경쟁적 방식으로 ALK 키나제 및 ALK 융합 단백질에 결합하여 이를 억제한다. 또한, 크리조티닙은 c-Met 키나제를 억제하고, c-Met 신호전달 경로를 파괴한다. 전적으로, 이 작용제는 종양 세포 성장을 억제한다.

[0807] 일부 실시양태에서, c-MET 억제제는 골바티닙이다. 골바티닙은 잠재적 항신생물성 활성을 갖는 c-MET 및 VEGFR-2의 경구로 생체이용가능한 이중 키나제 억제제이다. 골바티닙은 c-MET 및 VEGFR-2 둘 다에 결합하여 그의 활성을 억제하고, 이에 따라 이들 수용체 티로신 키나제를 과다발현하는 종양 세포 성장 및 종양 세포 생존을 억제할 수 있다.

[0808] 일부 실시양태에서, c-MET 억제제는 티반티닙이다. 티반티닙은 또한 ARQ 197로 공지되어 있다. 티반티닙은 c-

MET의 경구로 생체이용가능한 소분자 억제제이다. 티반티닙은 c-MET 단백질에 결합하고 c-Met 신호 전달 경로를 파괴하며, 이에 따라 c-MET 단백질을 과다발현하거나 또는 활성화된 c-Met 단백질을 구성적으로 발현하는 종양 세포에서 세포 사멸을 유도할 수 있다.

[0809] 예시적인 TGFb 억제제

[0810] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 형질전환 성장 인자 베타 (TGF-β) 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 뇌암 (예를 들어, 신경교종), 흑색종, 신장암 (예를 들어, 신세포 암종), 흉막 악성 중피종 (예를 들어, 재발성 흉막 악성 중피종), 또는 유방암 (예를 들어, 전이성 유방암))을 치료하는데 사용된다.

[0811] 일부 실시양태에서, TGF-β 억제제는 프레솔리무맙 (CAS 등록 번호: 948564-73-6)이다. 프레솔리무맙은 또한 GC1008로 공지되어 있다. 프레솔리무맙은 TGF-베타 이소형 1, 2 및 3에 결합하여 이를 억제하는 인간 모노클로날 항체이다.

[0812] 프레솔리무맙의 중쇄는 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 300):

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIA
 NYAQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLV
 TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
 LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLG
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
 FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPS
 QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVD
 KSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK

[0813]

[0814] 프레솔리무맙의 경쇄는 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 301):

ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIP
 DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQTRLEIKRTVAAPSVFIFPPS
 DEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
 TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0815]

[0816] 프레솔리무맙은 예를 들어 WO 2006/086469, US 8,383,780, 및 US 8,591,901에 개시되어 있다.

[0817] 일부 실시양태에서, TGF-β 억제제는 XOMA 089이다. XOMA 089는 또한 XPA.42.089로 공지되어 있다. XOMA 089는 TGF-베타 1 및 2 리간드에 특이적으로 결합하여 이를 중화시키는 완전 인간 모노클로날 항체이다.

[0818] XOMA 089의 중쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 302):

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTAN
 YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAVYYCARGLWEVRALPSVYWGQGTLV
 TVSS

[0819]

[0820] (WO 2012/167143에 서열식별번호: 6으로 개시됨). XOMA 089의 경쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다 (서열식별번호: 303):

SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVSSEDIIRPSGIPERI
 SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRDSDQYVFGTGTGKVTVLG

[0821]

[0822] (WO 2012/167143에 서열식별번호: 8로 개시됨).

[0823] 예시적인 IDO/TDO 억제제

[0824] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO) 및/또는 트립토판 2,3-디옥시게나제 (TDO)의 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 흑색종, 비소세포 폐암, 결장암, 편평 세포 두경부암, 난소암, 복막암, 난관암, 유방암 (예를

들어, 전이성 또는 HER2-음성 유방암)), 예를 들어 혈액 악성종양 (예를 들어, 림프종, 예를 들어 비호지킨 림프종 또는 림프종 (예를 들어, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)))을 치료하는데 사용된다.

- [0825] 일부 실시양태에서, IDO/TDO 억제제는 (4E)-4-[(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-니트로소메틸리덴]-1,2,5-옥사디아졸-3-아민 (또한 INCB24360으로 공지됨), 인독시모드 (1-메틸-D-트립토판), 또는 α-시클로헥실-5H-이미다조[5,1-a]이소인돌-5-에탄올 (또한 NLG919로 공지됨)로부터 선택된다.
- [0826] 일부 실시양태에서, IDO/TDO 억제제는 에파카도스타트 (CAS 등록 번호: 1204669-58-8)이다. 에파카도스타트는 또한 INCB24360 또는 INCB024360 (인사이트(Incyte))으로 공지되어 있다. 에파카도스타트는 다른 관련 요소, 예컨대 IDO2 또는 트립토판 2,3-디옥시게나제 (TDO)보다 고도로 선택적인, 10 nM의 IC50을 갖는 강력하고 선택적인 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO1) 억제제이다.
- [0827] 일부 실시양태에서, IDO/TDO 억제제는 인독시모드 (뉴 링크 제네틱스(New Link Genetics))이다. 1-메틸-트립토판의 D 이성질체인 인독시모드는 종양이 면역-매개 파괴를 회피하는 메커니즘을 파괴하는, 경구로 투여되는 소분자 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO) 경로 억제제이다.
- [0828] 일부 실시양태에서, IDO/TDO 억제제는 NLG919 (뉴 링크 제네틱스)이다. NLG919는 무세포 검정에서 7 nM/75 nM의 Ki/EC50을 갖는 강력한 IDO (인돌아민-(2,3)-디옥시게나제) 경로 억제제이다.
- [0829] 일부 실시양태에서, IDO/TDO 억제제는 F001287 (플렉스스(Flexus)/BMS)이다. F001287은 인돌아민 2,3-디옥시게나제 1 (IDO1)의 소분자 억제제이다.
- [0830] 예시적인 A2AR 길항제
- [0831] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 아데노신 A2a 수용체 (A2aR) 길항제 (예를 들어, A2aR 경로의 억제제, 예를 들어 아데노신 억제제, 예를 들어 A2aR 또는 CD-73의 억제제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암을 치료하는데 사용된다.
- [0832] 일부 실시양태에서, A2aR 길항제는 이스트라데필린 (CAS 등록 번호: 155270-99-8)이다. 이스트라데필린은 또한 KW-6002 또는 8-[(E)-2-(3,4-디메톡시페닐)비닐]-1,3-디에틸-7-메틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온으로 공지되어 있다. 이스트라데필린은 예를 들어 문헌 [LeWitt et al. (2008) *Annals of Neurology* 63 (3): 295-302])에 개시되어 있다.
- [0833] 일부 실시양태에서, A2aR 길항제는 토자데난트 (바이오타이(Biotie))이다. 토자데난트는 또한 SYN115 또는 4-히드록시-N-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-1,3-벤조티아졸-2-일)-4-메틸피페리딘-1-카르복스아미드로 공지되어 있다. 토자데난트는 A2a 수용체에서 내인성 아데노신의 효과를 차단하여, D2 수용체에서 도파민 효과의 강화 및 mGluR5 수용체에서 글루타메이트 효과의 억제를 발생시킨다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, A2aR 길항제는 프렐라데난트 (CAS 등록 번호: 377727-87-2)이다. 프렐라데난트는 또한 SCH 420814 또는 2-(2-푸라닐)-7-[2-[4-(4-(2-메톡시메톡시)페닐)-1-피페라지닐]에틸]7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민으로 공지되어 있다. 프렐라데난트는 아데노신 A2A 수용체에서 강력하고 선택적인 길항제로 작용하는 약물로서 개발되었다.
- [0834] 일부 실시양태에서, A2aR 길항제는 비파데난이다. 비파데난은 또한 BIIB014, V2006, 또는 3-[(4-아미노-3-메틸페닐)메틸]-7-(푸란-2-일)트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민으로 공지되어 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, A2aR 길항제는 PBF-509 (팔로비오파르마)이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, A2aR 길항제, 예를 들어 PBF-509는 약 80 mg, 160 mg, 또는 240 mg의 매일 용량으로 투여된다.
- [0835] 다른 예시적인 A2aR 길항제는, 예를 들어 ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412,348, SCH-442,416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943, 또는 ZM-241,385를 포함한다.
- [0836] 일부 실시양태에서, A2aR 길항제는 A2aR 경로 길항제 (예를 들어, CD-73 억제제, 예를 들어 항-CD73 항체)이고, MEDI9447이다. MEDI9447은 CD73에 특이적인 모노클로날 항체이다. CD73에 의한 아데노신의 세포외 생산을 표적화하는 것은 아데노신의 면역억제 효과를 감소시킬 수 있다. MEDI9447은 소정 범위의 활성, 예를 들어 CD73 엑토뉴클레오타이드 활성의 억제, AMP-매개 림프구 억제의 완화, 및 동계 종양 성장의 억제를 갖는 것으로 보고되었다. MEDI9447은 종양 미세환경 내에서 골수성 및 림프모양 침윤 백혈구 집단 둘 다에서의 변화를 유도할 수 있다. 이러한 변화는 예를 들어 CD8 이펙터 세포 및 활성화된 대식세포의 증가 뿐만 아니라 골수성-유래된 억제인자 세포 (MDSC) 및 조절 T 림프구의 집단의 감소를 포함한다.

- [0837] 예시적인 종양용해 바이러스
- [0838] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 조합은 종양용해 바이러스를 포함한다. 실시양태에서, 종양용해 바이러스는 암 세포 내에서 선택적으로 복제될 수 있고, 그의 사멸을 촉발하거나 성장을 늦출 수 있다. 일부 경우에, 종양용해 바이러스는 비-암 세포에 대해서는 전혀 효과를 갖지 않거나 최소 효과를 갖는다. 종양용해 바이러스는 종양용해 아데노바이러스, 종양용해 단순 포진 바이러스, 종양용해 레트로바이러스, 종양용해 파르보바이러스, 종양용해 백시니아 바이러스, 종양용해 신드비스 바이러스, 종양용해 인플루엔자 바이러스 또는 종양용해 RNA 바이러스 (예를 들어, 종양용해 레오바이러스, 종양용해 뉴캐슬병 바이러스 (NDV), 종양용해 홍역 바이러스 또는 종양용해 수포성 구내염 바이러스 (VSV))를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0839] 일부 실시양태에서, 종양용해 바이러스는 그 전체내용이 본원에 참조로 포함되는 US2010/0178684 A1에 기재된 바이러스, 예를 들어 재조합 종양용해 바이러스이다. 일부 실시양태에서, 재조합 종양용해 바이러스는, 예를 들어 그 전체내용이 본원에 참조로 포함되는 US2010/0178684 A1에 기재된 바와 같은, 면역 또는 염증 반응의 억제제를 코딩하는 핵산 서열 (예를 들어, 이중 핵산 서열)을 포함한다. 실시양태에서, 재조합 종양용해 바이러스, 예를 들어 종양용해 NDV는 아포토시스-촉진 단백질 (예를 들어, 아포틴), 시토킨 (예를 들어, GM-CSF, CSF, 인터페론-감마, 인터루킨-2 (IL-2), 종양 괴사 인자-알파), 이뮤노글로불린 (예를 들어, ED-B 피브로넥틴에 대한 항체), 종양 연관 항원, 이중특이적 어댑터 단백질 (예를 들어, NDV HN 단백질 및 T 세포 공동-자극 수용체, 예컨대 CD3 또는 CD28에 대해 지시된 이중특이적 항체 또는 항체 단편; 또는 NDV HN 단백질에 대해 지시된 단일쇄 항체와 인간 IL-2의 융합 단백질)을 포함한다. 예를 들어 문헌 [Zamarin et al. Future Microbiol. 7.3(2012):347-67]을 참조하며, 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 종양용해 바이러스는 각각 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함되는 US 8591881 B2, US 2012/0122185 A1, 또는 US 2014/0271677 A1에 기재된 키메라 종양용해 NDV이다.
- [0840] 일부 실시양태에서, 종양용해 바이러스는 암 세포에서만 독점적으로 복제하도록 설계된 조건부 복제 아데노바이러스 (CRAd)를 포함한다. 예를 들어 문헌 [Alemany et al. Nature Biotechnol. 18(2000):723-27]을 참조한다. 일부 실시양태에서, 종양용해 아데노바이러스는 그 전체내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Alemany et al.]의 페이지 725의 표 1에 기재된 것을 포함한다.
- [0841] 예시적인 종양용해 바이러스는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:
- [0842] 군 B 종양용해 아데노바이러스 (ColoAd1) (사이옥수스 테라퓨틱스 리미티드(PsiOxus Therapeutics Ltd.)) (예를 들어, 임상 시험 식별자: NCT02053220 참조);
- [0843] ONCOS-102 (이전에 CGTG-102로 지칭됨), 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF)를 포함하는 아데노바이러스임 (온코스 테라퓨틱스(Oncos Therapeutics)) (예를 들어, 임상 시험 식별자: NCT01598129 참조);
- [0844] VCN-01, 인간 PH20 히알루로니다제를 코딩하는 유전자 변형된 종양용해 인간 아데노바이러스 (브이씨엔 바이오 사이언시스, 에스.엘.(VCN Biosciences, S.L.)) (예를 들어, 임상 시험 식별자: NCT02045602 및 NCT02045589 참조);
- [0845] 조건부 복제 아데노바이러스 ICOVIR-5, 탈조절된 망막모세포종/E2F 경로를 갖는 암 세포를 선택적으로 복제하도록 변형된 야생형 인간 아데노바이러스 혈청형 5 (Had5)로부터 유래된 바이러스임 (인스티튜트 카탈라 디'온콜로기아(Institut Catala d'Oncologia)) (예를 들어, 임상 시험 식별자: NCT01864759 참조);
- [0846] 셀리비르(Celyvir), ICOVIR5, 종양용해 아데노바이러스로 감염된 골수-유래 자가 중간엽 줄기 세포 (MSC)를 포함함 (호스피탈 인판틸 유니베르시타리오 니노 제수스(Hospital Infantil Universitario Nino Jesus), 스페인 마드리드/ 라몬 알레마니(Ramon Alemany) (예를 들어, 임상 시험 식별자: NCT01844661 참조);
- [0847] CG0070, 인간 E2F-1 프로모터가 본질적 E1a 바이러스 유전자의 발현을 구동하여 바이러스 복제 및 세포독성을 Rb 경로-결손 종양 세포로 제한한 조건부 복제 종양용해 혈청형 5 아데노바이러스 (Ad5)임 (콜드 제네시스, 인크.(Cold Genesys, Inc.)) (예를 들어, 임상 시험 식별자: NCT02143804 참조); 또는
- [0848] DNX-2401 (이전에 델타-24-RGD로 명명됨), 망막모세포종 (Rb)-경로 결손 세포에서 선택적으로 복제되고 특정 RGD-결합 인테그린을 보다 효율적으로 발현하는 세포를 감염시키도록 조작된 아데노바이러스임 (클리니카 유니베르시다드 드 나바라(Clinica Universidad de Navarra), 나바라 대학교/ 디엔에이트릭스, 인크.(DNATRIX, Inc.)) (예를 들어, 임상 시험 식별자: NCT01956734 참조).
- [0849] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 종양용해 바이러스는 주사, 예를 들어 피하, 동맥내, 정맥내, 근육내, 척수

강내, 또는 복강내 주사에 의해 투여된다. 실시양태에서, 본원에 기재된 종양용해 바이러스는 종양내로, 경피로, 경점막으로, 경구로, 비강내로, 또는 폐 투여를 통해 투여된다.

- [0850] 예시적인 백신, 예를 들어 스캐폴드 백신
- [0851] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 백신, 예를 들어 스캐폴드 백신을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암을 치료하는데 사용된다.
- [0852] 암 백신은 예를 들어 PCT 공개 번호 WO 2007/070660 및 WO 2012/167230, EP 1960009 B1, 미국 특허 번호 US 8,067,237 및 US 8,932,583, 및 미국 공개 번호 US 2011/0020216에 개시되어 있다. 암 백신 내에 사용될 수 있는 성분 (예를 들어, 이식가능한 스캐폴드 물질)은 예를 들어 PCT 공개 번호 WO 2009/102465 및 WO 2013/106852에 개시되어 있다. 암 백신의 투여를 위해 사용될 수 있는 방법은 예를 들어 PCT 공개 번호 WO 2013/158673, WO 2012/048165, 및 WO 2012/149358에 개시되어 있다.
- [0853] 일부 실시양태에서, 암 백신은 (i) 세포 또는 세포 동원 조성물, 및 (ii) 세포의 이동을 유도하거나 촉진할 수 있는 배치 신호, 및 (iii) 스캐폴드로 동원된 세포의 변형을 유발하는 스캐폴드 상에/내에 코팅 또는 시딩된 생물활성 조성물을 포함하는 거대다공성 스캐폴드를 포함한다. 변형된 세포의 이동은 개방된 상요연결된 매크로 포어 및 배치 신호에 의해 촉진될 수 있다.
- [0854] 일부 실시양태에서, 암 백신은 동원 조성물 및 표적 항원 조성물을 보유하는 다공성 스캐폴드의 투여를 통해 암 표적에 대한 내인성 면역 반응을 유도하고, 여기서 내인성 항원 제시 세포는 스캐폴드로 동원되어 항원과 만나고, 상기 세포는 배치 신호가 스캐폴드 밖의 림프절 조직으로의 방출을 유도할 때까지 체류하고, 이에 따라 상기 암 표적에 대한 내인성 면역 반응이 자극된다.
- [0855] 일부 실시양태에서, 암 백신은 스캐폴드 조성물을 사용하여 포유동물로부터의 표적 세포를 제거하는데 사용된다.
- [0856] 일부 실시양태에서, 계내 암 백신은 이식된 스캐폴드로의 암 세포의 동원 및 세포독성제를 사용한 세포의 파괴를 통해 생성된다.
- [0857] 일부 실시양태에서, 시토신-구아노신 올리고뉴클레오타이드 (CpG-ODN)가 스캐폴드의 성분으로 사용되며, 이는 스캐폴드로 동원된 수지상 세포를 효과적으로 재프로그래밍하여 활용할 수 있고 유효한 항종양 반응을 발생시킨다.
- [0858] 일부 실시양태에서, 폴리이노신-폴리시티딜산 (폴리 I:C) 및/또는 CpG ODN은 종양 억제에 대한 상승작용적 효과를 나타내도록 하기 위해 사용된다.
- [0859] 일부 실시양태에서, 면역 세포 동원 화합물 (예를 들어, GM-CSF) 및 면역 세포 활성화 화합물 (예를 들어, CpG ODN)을 포함하고, 임의적으로 항원, 예컨대 종양 용해물을 포함하는 다공성 로드, 예를 들어 백신 항원에 대한 면역 반응을 도출하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 세포의 동원 또는 방출을 용이하게 하는 포어는 히드로겔 주사 후에 히드로겔 내에서 제자리에서 형성된다. 일부 실시양태에서, 주가가능한 형상의 메모리 다공성 히드로겔 중합체가 투여를 위해 사용된다.
- [0860] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 조합은 암 또는 종양 백신을 포함한다. 사용될 수 있는 종양 백신의 비-제한적 예는 흑색종 항원의 펩티드, 예컨대 gp100의 펩티드, MAGE 항원, Trp-2, MART1 및/또는 티로시나제, 시토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포, DNA-기재 백신, RNA-기재 백신, 및 바이러스 전달-기재 백신을 포함한다. 암 백신은 예방적 또는 치료적일 수 있다.
- [0861] 종양에 대한 백신접종을 위한 다수의 실험적 전략이 고안되었다 (문헌 [Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738] 참조; 또한 문헌 [Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition] 참조). 이들 전략 중 하나에서, 백신은 자가 또는 동종 종양 세포를 사용하여 제조된다. 이들 세포성 백신은 GM-CSF를 발현하도록 종양 세포가 형질도입될 때 가장 효과적인 것으로 밝혀졌다. GM-CSF는 종양 백신접종을 위한 항원 제시의 강력한 활성화제인 것으로 밝혀졌다 (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43).

- [0862] 본원에 개시된 조합, 예를 들어 PD-1 차단제는 이들 단백질에 대한 면역 반응을 생성시키기 위해 종양에서 발현되는 재조합 단백질 및/또는 펩티드의 수집물과 함께 사용될 수 있다. 이들 단백질은 자기 항원으로서 면역계에 의해 정상적으로 인식되고, 따라서 이들에 대해 관용성이다. 종양 항원은 또한 염색체의 텔로미어의 합성에 필요하고 인간 암의 85% 초과 및 오직 제한된 수의 체세포 조직에서 발현되는 단백질인 텔로머라제를 포함할 수 있다 (Kim, N et al. (1994) Science 266: 2011-2013). (이들 체세포 조직은 다양한 수단에 의해 면역 공격으로부터 보호될 수 있다). 종양 항원은 또한 단백질 서열을 변경시키거나 또는 2개의 관련되지 않은 서열 (즉, 필라델피아 염색체에서 bcr-abl), 또는 B 세포 종양으로부터의 이디오타입의 융합 단백질을 생성하는 체세포 돌연변이로 인해 암 세포에서 발현되는 "네오-항원"일 수 있다.
- [0863] 다른 종양 백신은 인간 암에 관련되는 바이러스, 예컨대 인간 유두종 바이러스 (HPV), 간염 바이러스 (HBV 및 HCV), 카포시 포진 육종 바이러스 (KHSV), 및 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)로부터의 단백질을 포함할 수 있다. PD-1 차단과 함께 사용될 수 있는 또 다른 형태의 종양 특이적 항원은 종양 조직 자체로부터 단리된 정제된 열 쇼크 단백질 (HSP)이다. 이들 열 쇼크 단백질은 종양 세포로부터 단백질의 단편을 함유하고, 이들 HSP는 종양 면역 도출을 위해 항원 제시 세포로의 전달이 고도로 효율적이다 (Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278:117-120).
- [0864] 수지상 세포 (DC)는 항원-특이적 반응을 프라이밍하는데 사용될 수 있는 강력한 항원 제시 세포이다. DC는 생체외에서 생산될 수 있고, 다양한 단백질 및 펩티드 항원 뿐만 아니라 종양 세포 추출물이 부하될 수 있다 (Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332). DC는 또한 이들 종양 항원을 또한 발현시키기 위해 유전적 수단에 의해 형질도입될 수 있다. DC는 또한 면역화 목적을 위해 종양 세포에 직접적으로 융합된다 (Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336). 백신접종의 방법으로서, DC 면역화는 보다 강력한 항종양 반응을 활성화시키기 위해, 다른 작용제, 예를 들어 PD-1 차단제와 효과적으로 조합될 수 있다.
- [0865] 예시적인 이중특이적 T-세포 연관체
- [0866] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 이중특이적 T-세포 연관체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 위장암, 흑색종, 또는 폐암) 또는 혈액 악성종양 (예를 들어, 림프종 (예를 들어, 비호지킨 림프종) 또는 백혈병 (예를 들어, 급성 림프모구성 백혈병)을 치료하는데 사용된다.
- [0867] 이중특이적 T-세포 연관체 (BiTE®)는 암 세포에 대하여 숙주의 면역계, 예를 들어 T 세포의 세포독성 활성을 지시할 수 있는 인공 이중특이적 모노클로날 항체 부류이다. 이중특이적 T-세포 연관체는 T 세포와 종양 세포 사이에 연결을 형성할 수 있고, 이는 MHC I 또는 공동-자극 분자의 존재와는 관계없이 퍼포린 및 그랜자임과 같은 단백질을 생산함으로써 T 세포가 종양 세포에 대해 세포독성 활성을 발휘하도록 한다. 이들 단백질은 종양 세포에 진입하여, 세포의 아포토시스를 개시한다. 이러한 작용은 종양 세포에 대한 T 세포 공격 동안 관찰되는 생리학적 과정을 모방한다.
- [0868] 일부 실시양태에서, 이중특이적 T-세포 연관체는 상이한 항체의 2개의 단일-쇄 가변 단편 (scFv)을 포함하는 융합 단백질이다. 일부 실시양태에서, scFv 중 하나는 T 세포에, 예를 들어 CD3 수용체를 통해 결합하고, 다른 것은 종양 세포에, 예를 들어 종양 특이적 분자를 통해 결합한다.
- [0869] 일부 실시양태에서, 이중특이적 T-세포 연관체는 NK2A 및 CD138의 이중특이적 항체 분자, 또는 CD3 및 TCR의 이중특이적 항체 분자이다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 T-세포 연관체는 CD3 및 종양 항원 (예를 들어, 특히 EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2)에 결합하는 이중특이적 항체 분자이다.
- [0870] 일부 실시양태에서, 이중특이적 T-세포 연관체는 블리나투모맵 (CAS 등록 번호: 853426-35-4)이다. 블리나투모맵은 또한 MT103으로 공지되어 있다. 블리나투모맵은 T 세포의 경우 CD3 부위 및 B 세포의 경우 CD19 부위를 특이적으로 표적화한다.
- [0871] 일부 실시양태에서, 이중특이적 T-세포 연관체는 MT110이다. MT110은 EpCAM 및 CD3을 표적화하는 단일-쇄 항체이다. MT110은 예를 들어 문헌 [Amann et al. J Immunother. 2009;32(5):452-64]에 개시되어 있다.
- [0872] 일부 실시양태에서, 이중특이적 T-세포 연관체는 흑색종-연관 콘드로이틴 술페이트 프로테오글리칸 (MCSP)을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 T-세포 연관체는 CD33을 표적화한다. 일부 실시양태에서 이중특이적 T-세포 연관체는 트라스투주맵 (HER2/neu를 표적화함), 세툽시맵, 또는 파니투무맵 (둘 다 EGF 수용체를 표적화함), 그의 기능적 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 T-세포 연관체는 CD66e 및 EphA2를 표

적화한다.

[0873] 예시적인 G1TR 효능제

[0874] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 G1TR 효능제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 또는 혈액 악성종양을 치료하는데 사용된다.

[0875] 예시적인 G1TR 효능제는 하기를 포함한다: 예를 들어 G1TR 융합 단백질 및 항-G1TR 항체 (예를 들어, 이가 항-G1TR 항체), 예컨대 G1TR 융합 단백질 - 미국 특허 번호 6,111,090, 유럽 특허 번호 0920505B1, 미국 특허 번호 8,586,023, PCT 공개 번호 WO 2010/003118 및 2011/090754에 기재됨, 또는 항-G1TR 항체 - 예를 들어 미국 특허 번호 7,025,962, 유럽 특허 번호 1947183B1, 미국 특허 번호 7,812,135, 미국 특허 번호 8,388,967, 미국 특허 번호 8,591,886, 유럽 특허 번호 EP 1866339, PCT 공개 번호 WO 2011/028683, 미국 특허 번호 8,709,424, PCT 공개 번호:WO 2013/039954, 국제 공개 번호 WO2013/039954, 미국 공개 번호 US2014/0072566, 국제 공개 번호 WO2015/026684, PCT 공개 번호 WO2005/007190, PCT 공개 번호 WO 2007/133822, PCT 공개 번호 WO2005/055808, PCT 공개 번호 WO 99/40196, PCT 공개 번호 WO 2001/03720, PCT 공개 번호 WO99/20758, 미국 특허 번호 6,689,607, PCT 공개 번호 WO2006/083289, PCT 공개 번호 WO 2005/115451, 미국 특허 번호 7,618,632, PCT 공개 번호 WO 2011/051726, 국제 공개 번호 WO2004060319, 및 국제 공개 번호 WO2014012479에 기재됨.

[0876] 한 실시양태에서, G1TR 효능제는 PD-1 억제제 (예를 들어 WO2015/026684에 기재된 바와 같음)와 조합되어 사용된다.

[0877] 또 다른 실시양태에서, G1TR 효능제는 TLR 효능제 (예를 들어 WO2004060319, 및 국제 공개 번호 WO2014012479에 기재된 바와 같음)와 조합되어 사용된다.

[0878] 면역 체크포인트 분자의 억제제

[0879] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 조합은 PD-1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체를 포함한다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제의 조합은 PD-L1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자를 포함한다. 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 항-PD-L1 항체의 조합은 별개의 항체로 존재한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 및 항-PD-L1 항체는 동일한 항체 분자에, 예를 들어 이중특이적 또는 다중특이적 항체 분자로 존재한다.

[0880] 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 분자는 본원에 참조로 포함된, "PD-1에 대한 항체 분자 및 그의 용도" 표제 하에 2015년 7월 30일에 공개된 US 2015/0210769에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D, 또는 BAP049-클론-E의 아미노산 서열을 포함하는 적어도 1 또는 2개의 중쇄 가변 도메인 (임의적으로 불변 영역 포함), 적어도 1 또는 2개의 경쇄 가변 도메인 (임의적으로 불변 영역 포함), 또는 둘 다; 또는 US 2015/0210769의 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것을 포함한다. 항-PD-1 항체 분자는 임의적으로, US 2015/0210769의 표 4에 제시된 바와 같은 중쇄, 경쇄, 또는 둘 다로부터의 리더 서열; 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열을 포함한다.

[0881] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D, 또는 BAP049-클론-E 중 어느 것으로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 상보성 결정 영역 영역 (CDR); 또는 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것을 포함한다.

[0882] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 US 2015/0210769의 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 하나 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산

서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.

[0883] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 US 2015/0210769의 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 하나 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 경쇄 CDR에서의 치환, 예를 들어 경쇄의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3에서의 1개 이상의 치환을 포함한다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 1에 따라 경쇄 CDR3에서의 경쇄 가변 영역의 위치 102에서의 치환, 예를 들어 시스테인에서 티로신으로의 치환, 또는 경쇄 가변 영역의 위치 102에서의 시스테인에서 세린 잔기로의 치환을 포함한다 (예를 들어, 변형되지 않은 무린 또는 키메라의 경우 서열 식별번호: 16 또는 24; 또는 변형된 서열의 경우 서열식별번호: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 또는 78 중 어느 것).

[0884] 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 US 2015/0210769의 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 하나 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.

[0885] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0886] (a) GYTFTTY (서열식별번호: 261) (US 2015/0210769의 표 1에 개시된 서열식별번호: 4)의 VHCDR1 아미노산 서열, YPGTGG (서열식별번호: 262) (US 2015/0210769의 표 1에 개시된 서열식별번호: 5)의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 WTTGTGAY (서열식별번호: 263) (US 2015/0210769의 표 1에 개시된 서열식별번호: 3)의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 SQSLDSDGNQKNF (서열식별번호: 264) (US 2015/0210769의 표 1에 개시된 서열식별번호: 13)의 VLCDR1 아미노산 서열, WAS (서열식별번호: 265) (US 2015/0210769의 표 1에 개시된 서열식별번호: 14)의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 DYSYPY (서열식별번호: 266) (US 2015/0210769의 표 1에 개시된 서열식별번호: 33)의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0887] (b) TYWMH (서열식별번호: 267) (US 2015/0210769의 표 1에 개시된 서열식별번호: 1)로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; NIYPGTGGSNFDEKFKN (서열식별번호: 268) (US 2015/0210769의 표 1에 개시된 서열식별번호: 2)의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 263의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 KSSQSLDSDGNQKNFLT (서열식별번호: 269) (US 2015/0210769의 표 1에 개시된 서열식별번호: 10)의 VLCDR1 아미노산 서열, WASTRES (서열식별번호: 270) (US 2015/0210769의 표 1에 개시된 서열식별번호: 11)의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 QNDYSYPYT (서열식별번호: 271) (US 2015/0210769의 표 1에 개시된 서열식별번호: 32)의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0888] (c) GYTFTTYWMH (서열식별번호: 272) (US 2015/0210769에 개시된 서열식별번호: 224)의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 262의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 263의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 264의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 265의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 266의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는

[0889] (d) 서열식별번호: 272의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 268의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 263의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 269의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 270의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 271의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0890] 하기 본원의 조합에서, 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 (i) 서열식별번호: 267, 서열식별번호: 261, 또는 서열식별번호: 272로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 268 또는 서열식별번호: 262의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 263의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 (ii) 서열식별번호: 269 또는 서열식별번호: 264의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 270 또는 서열식별번호: 265의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 271 또는 서열식별번호: 266의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다.

[0891] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 267의 VHCDR1 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시

양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 261의 VHCDR1 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열식별번호: 272의 VHCDR1 아미노산 서열을 포함한다.

[0892] 다른 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙, 펌브롤리주맙 또는 피딜리주맙으로부터 선택된 항-PD-1 항체이다.

[0893] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙에 대한 대안적 명칭은 MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, 또는 BMS-936558을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙 (CAS 등록 번호: 946414-94-4)이다. 니볼루맙은 PD-1을 특이적으로 차단하는 완전 인간 IgG4 모노클로날 항체이다. 니볼루맙 (클론 5C4) 및 PD-1에 특이적으로 결합하는 다른 인간 모노클로날 항체가US 8,008,449 및 W02006/121168에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, PD-1의 억제제는 니볼루맙이며, 본원에 개시된 서열 (또는 그에 대해 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 명시된 서열에 대해 적어도 85%, 90%, 95% 또는 그 초과 동일한 서열)을 갖는다.

[0894] 니볼루맙의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열은 하기와 같다:

[0895] 중쇄 (서열식별번호: 304)

```
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDGSKRYYADSV
KGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK
TYTCNV D HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLVH QDWLNGKEYKCKVSNKG
LPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSL SLGK
```

[0896]

[0897] 경쇄 (서열식별번호: 305)

```
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSG
SGSGTDFTLTISLPEPDAVYYCQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVC LLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
```

[0898]

[0899] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이다. 펌브롤리주맙 (또한 람브롤리주맙, MK-3475, MK03475, SCH-900475 또는 키트루다(KEYTRUDA)®로 지칭됨; 머크(Merck))은 PD-1에 결합하는 인간화 IgG4 모노클로날 항체이다. 펌브롤리주맙 및 다른 인간화 항-PD-1 항체는 문헌 [Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44], US 8,354,509 및 W02009/114335에 개시되어 있다. 펌브롤리주맙의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열은 하기와 같다:

[0900] 중쇄 (서열식별번호: 306)

```
QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYYMYWVRQA PGQGLEWMGG 50
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD 100
YRFDMGFDYW GQGT VTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200
YTCNV D HKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSDQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
RVVSVLT VLVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPFSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLD 400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSV MHE ALHNHYTQKS LSLSLGK 447
```

[0901]

[0902] 경쇄 (서열식별번호: 307)

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL 50
LIYLASYLESGVPARFSGSG SGTDFTLTIS LPEPDAVY YCQHSRDLPL 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVC LL N FYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTL SKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC 218
```

[0903]

[0904] 한 실시양태에서, PD-1의 억제제는, 예를 들어 US 8,354,509 및 W0 2009/114335에 개시된 펌브롤리주맙이고, 본원에 개시된 서열 (또는 그에 대해 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 명시된 서열에 대해 적어도 85%, 90%, 95% 또는 그 초과 동일한 서열)을 갖는다.

- [0905] 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 피딜리주맵이다. 피딜리주맵 (CT-011; 큐어 테크(Cure Tech))은 PD-1에 결합하는 인간화 IgG1k 모노클로날 항체이다. 피딜리주맵 및 다른 인간화 항-PD-1 모노클로날 항체는 W02009/101611에 개시되어 있다.
- [0906] 다른 항-PD-1 항체는 특히 AMP 514 (암플리문), 예를 들어 US 8,609,089, US 2010028330, 및/또는 US 20120114649에 개시된 항-PD-1 항체를 포함한다.
- [0907] 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 이뮤노어드레신 (예를 들어, 불변 영역 (예를 들어, 이뮤노글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 이뮤노어드레신)이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 AMP-224 (B7-DCIg; 암플리문; 예를 들어 W02010/027827 및 W02011/066342에 개시됨)이고, PD-1과 B7-H1 사이의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다.
- [0908] 예시적인 PD-L1 또는 PD-L2 억제제
- [0909] 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 개시된 요약 섹션 및 "예시적인 항-PD-L1 항체 분자" 표제 하의 섹션에 나열된 항체 분자로부터 선택된다.
- [0910] 다른 실시양태에서, PD-L1 억제제는 YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, 또는 MDX-1105로부터 선택된다.
- [0911] 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 MSB0010718C이다. MSB0010718C (또한 A09-246-2로 지칭됨; 머크 세로노 (Merck Serono))는 PD-L1에 결합하는 모노클로날 항체이다. 캄브롤리주맵 및 다른 인간화 항-PD-L1 항체는 W02013/079174에 개시되어 있고, 본원에 개시된 서열 (또는 그에 대해 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 명시된 서열에 대해 적어도 85%, 90%, 95% 또는 그 초과 동일한 서열)을 갖는다. MSB0010718C의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열은 적어도 하기를 포함한다:
- [0912] 중쇄 (서열식별번호: 308) (W02013/079174에 개시된 바와 같은 서열식별번호: 24)
- [0913] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSSGGITFYADKG
RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGLTVTVSS
- [0914] 경쇄 (서열식별번호: 309) (W02013/079174에 개시된 바와 같은 서열식별번호: 25)
- [0915] QSALTQFPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIDVSN
RPSGVSNRFRSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTRVFGTGTGKVTVL
- [0916] 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 YW243.55.S70이다. YW243.55.S70 항체는 W0 2010/077634에 기재된 항-PD-L1 (각각 서열식별번호: 20 및 21로 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열)이고, 그에 개시된 서열 (또는 그에 대해 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 명시된 서열에 대해 적어도 85%, 90%, 95% 또는 그 초과 동일한 서열)을 갖는다.
- [0917] 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 MDX-1105이다. MDX-1105는 또한 BMS-936559로 공지되어 있고, W02007/005874에 기재된 항-PD-L1 항체이고, 그에 개시된 서열 (또는 그에 대해 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 명시된 서열에 대해 적어도 85%, 90%, 95% 또는 그 초과 동일한 서열)을 갖는다.
- [0918] 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 MDPL3280A (제넨테크(Genentech)/로슈)이다. MDPL3280A는 PD-L1에 결합하는 인간 Fc 최적화된 IgG1 모노클로날 항체이다. MDPL3280A 및 PD-L1에 대한 다른 인간 모노클로날 항체는 미국 특허 번호 7,943,743 및 미국 공개 번호 20120039906에 개시되어 있다.
- [0919] 다른 실시양태에서, PD-L2 억제제는 AMP-224이다. AMP-224는 PD-1과 B7-H1 사이의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체 (B7-DCIg; 암플리문; 예를 들어, W02010/027827 및 W02011/066342에 개시됨)이다.
- [0920] 예시적인 LAG-3 억제제
- [0921] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 조합은 LAG-3 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-LAG-3 항체를 포함한다. 한 실시양태에서, LAG-3 억제제의 조합은 PD-L1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자를 포함한다. 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 및 항-PD-L1 항체의 조합은 별개의 항체로 존재한다. 다른 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 및 항-PD-L1 항체는 동일한 항체 분자에, 예를 들어 이중특이적 또는 다중특이적 항체 분자로 존재한다.

- [0922] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 LAG-3 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 또는 혈액 악성종양을 치료하는데 사용된다.
- [0923] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체는 본원에 참조로 포함된, "LAG-3에 대한 항체 분자 및 그의 용도"의 표제 하에 2015년 3월 13일에 출원된 US 2015/0259420에 개시된 항-LAG-3 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (예를 들어, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, 또는 BAP050-hum20-Ser), BAP050-클론-F, BAP050-클론-G, BAP050-클론-H, BAP050-클론-I, 또는 BAP050-클론-J 중 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 적어도 1 또는 2개의 중쇄 가변 도메인 (임의적으로 불변 영역 포함), 적어도 1 또는 2개의 경쇄 가변 도메인 (임의적으로 불변 영역 포함), 또는 둘 다; 또는 US 2015/0259420의 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것을 포함한다.
- [0924] 또 다른 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (예를 들어, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, 또는 BAP050-hum20-Ser), BAP050-클론-F, BAP050-클론-G, BAP050-클론-H, BAP050-클론-I, 또는 BAP050-클론-J 중 어느 것로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 상보성 결정 영역 (CDR); 또는 US 2015/0259420의 표 1에 기재된 바와 같은 것, 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것을 포함한다.
- [0925] 또 다른 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 US 2015/0259420의 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 하나 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.
- [0926] 또 다른 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 US 2015/0259420의 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 하나 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 경쇄 CDR에서의 치환, 예를 들어 경쇄의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3에서의 1개 이상의 치환을 포함한다.
- [0927] 또 다른 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 US 2015/0259420의 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 하나 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.
- [0928] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 하기를 포함한다:
- [0929] (a) GFTLTNY (서열식별번호: 274) (US 2015/0259420의 표 1에 개시된 서열식별번호: 4)의 VHCDR1 아미노산 서

열, NTDIGE (서열식별번호: 281) (US 2015/0259420의 표 1에 개시된 서열식별번호: 5)의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 NPPYYYGTTNNAEAMDY (서열식별번호: 277) (US 2015/0259420의 표 1에 개시된 서열식별번호: 3)의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 SQDISNY (서열식별번호: 282) (US 2015/0259420의 표 1에 개시된 서열식별번호: 13)의 VLCDR1 아미노산 서열, YTS (서열식별번호: 283) (US 2015/0259420의 표 1에 개시된 서열식별번호: 14)의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 YYNLPW (서열식별번호: 284) (US 2015/0259420의 표 1에 개시된 서열식별번호: 15)의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);

[0930] (b) NYGMN (서열식별번호: 273) (US 2015/0259420의 표 1에 개시된 서열식별번호: 1)의 VHCDR1 아미노산 서열; WINTDTGEPTYADDFKG (서열식별번호: 276) (US 2015/0259420의 표 1에 개시된 서열식별번호: 2)의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 277의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SSSQDISNYLN (서열식별번호: 278) (US 2015/0259420의 표 1에 개시된 서열식별번호: 10)의 VLCDR1 아미노산 서열, YTSTLHL (서열식별번호: 279) (US 2015/0259420의 표 1에 개시된 서열식별번호: 11)의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 QQYYNLPWT (서열식별번호: 280) (US 2015/0259420의 표 1에 개시된 서열식별번호: 12)의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0931] (c) GFTLTNYGMN (서열식별번호: 275) (US 2015/0259420에 개시된 서열식별번호: 286)의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 281의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 277의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 282의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 283의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 284의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는

[0932] (d) 서열식별번호: 275의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 276의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 277의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 278의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 279의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 280의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0933] 하기 본원의 조합에서, 또 다른 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0934] (i) 서열식별번호: 273, 서열식별번호: 274 또는 서열식별번호: 275로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 276의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 277의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및

[0935] (ii) 서열식별번호: 278의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 279의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 280의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL).

[0936] 하기 본원의 조합에서, 또 다른 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0937] (i) 서열식별번호: 273, 서열식별번호: 274 또는 서열식별번호: 275로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; 서열식별번호: 281의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 277의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및

[0938] (ii) 서열식별번호: 282의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 283의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 284의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL).

[0939] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 273의 VHCDR1 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 274의 VHCDR1 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 서열식별번호: 275의 VHCDR1 아미노산 서열을 포함한다.

[0940] 일부 실시양태에서, 항-LAG-3 항체는 BMS-986016이다. BMS-986016 (또한 BMS986016으로 지칭됨; 브리스톨-마이어스 스킵)은 LAG-3에 결합하는 모노클로날 항체이다. BMS-986016 및 다른 인간화 항-LAG-3 항체는 US 2011/0150892, WO2010/019570, 및 WO2014/008218에 개시되어 있다.

[0941] 예시적인 TIM-3 억제제

[0942] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 조합은 TIM-3 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-TIM-3 항체를 포함한다. 한 실시양태에서, TIM-3 억제제의 조합은 PD-L1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자를 포함한다. 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 및 항-PD-L1 항체의 조합은 별개의 항체로 존재한다. 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 및 항-PD-L1 항체는 동일한 항체 분자에, 예를 들어 이중특이적 또는 다중특이적 항체 분자로 존재한다.

[0943] 한 실시양태에서, TIM-3 억제제는 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 참조로 포함된, "TIM-3에 대한 항체 분자 및 그 의 용도" 표제 하에 2015년 8월 6일에 US 2015/0218274에 개시되어 있다.

- [0944] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23의 아미노산 서열을 포함하는 적어도 1 또는 2개의 중쇄 가변 도메인 (임의적으로 불변 영역 포함), 적어도 1 또는 2개의 경쇄 가변 도메인 (임의적으로 불변 영역 포함), 또는 둘 다; 또는 US 2015/0218274의 표 1-4에 기재된 바와 같은 것; 또는 표 1-4의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것을 포함한다. 항-TIM-3 항체 분자는 임의적으로, US 2015/0218274에 제시된 바와 같은 중쇄, 경쇄, 또는 둘 다로부터의 리더 서열; 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열을 포함한다.
- [0945] 또 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23 중 어느 것으로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 상보성 결정 영역 (CDR); 또는 US 2015/0218274의 표 1-4에 기재된 바와 같은 것; 또는 표 1-4의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 것; 또는 상기 서열 중 어느 것에 대해 실질적으로 동일한 (예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일한) 서열의 것을 포함한다.
- [0946] 또 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 US 2015/0218274의 표 1-4에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1-4에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 하나 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1-4에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1-4에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.
- [0947] 또 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 US 2015/0218274의 표 1-4에 제시된 아미노산 서열 또는 표 1-4에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 하나 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1-4에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1-4에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 경쇄 CDR에서의 치환, 예를 들어 경쇄의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3에서의 1개 이상의 치환을 포함한다.
- [0948] 또 다른 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 US 2015/0218274의 표 1-4에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1-4에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR (또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 한 실시양태에서, CDR 중 하나 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 1-4에 제시된 아미노산 서열, 또는 표 1-4에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 또는 그 초과 변화, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.
- [0949] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 하기를 포함한다:
- [0950] (a) GYTFTSY (서열식별번호: 285) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 9)로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; YPGNGD (서열식별번호: 286) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 10)의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 VGGAFPMDY (서열식별번호: 287) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 5)의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH); 및 SESVEYYGTSL (서열식별번호: 288) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 12)의 VLCDR1 아미노산 서열, AAS (서열식별번호: 289) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 13)의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 SRKDPS (서열식별번호: 290) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 14)의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL);
- [0951] (b) SYNMH (서열식별번호: 291) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 3)로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; DIYPGNGDTSYNQKFKG (서열식별번호: 292) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호:

4)의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 287의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 RASESVEYYGTSLMQ (서열식별번호: 293) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 6)의 VLCDR1 아미노산 서열, AASNVES (서열식별번호: 294) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 7)의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 QSRKDPST (서열식별번호: 295) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 8)의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0952] (c) 서열식별번호: 285로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; YPGSGD (서열식별번호: 296) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 25)의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 287의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 288의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 289의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 290의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0953] (d) 서열식별번호: 291로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; DIYPGSGDTSYNQKFKG (서열식별번호: 297) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 24)의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 287의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 293의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 294의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 295의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0954] (e) 서열식별번호: 285로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; YPGQGD (서열식별번호: 298) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 31)의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 287의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 288의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 289의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 290의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는

[0955] (f) 서열식별번호: 291로부터 선택된 VHCDR1 아미노산 서열; DIYPGQGDTSYNQKFKG (서열식별번호: 299) (US 2015/0218274의 표 1-4에 개시된 서열식별번호: 30)의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열식별번호: 287의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열식별번호: 293의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열식별번호: 294의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열식별번호: 295의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0956] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 TIM-3 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 또는 혈액 악성종양을 치료하는데 사용된다.

[0957] 예시적인 항-TIM-3 항체는 미국 특허 번호 8,552,156, WO 2011/155607, EP 2581113 및 미국 공개 번호 2014/044728에 개시되어 있다.

[0958] 예시적인 CTLA-4 억제제

[0959] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 CTLA-4 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 또는 혈액 악성종양을 치료하는데 사용된다.

[0960] 예시적인 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙 (화이자로부터 입수가 가능한 IgG2 모노클로날 항체, 이전에 티실리무맙으로 공지됨, CP-675,206); 및 이필리무맙 (CTLA-4 항체, 또한 MDX-010, CAS 번호 477202-00-9로 공지됨)을 포함한다.

[0961] 한 실시양태에서, 조합은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체 분자, 및 항-CTLA-4 항체, 예를 들어 이필리무맙을 포함한다. 사용될 수 있는 예시적인 용량은 약 1 내지 10 mg/kg, 예를 들어 3 mg/kg의 항-PD-1 항체 분자의 용량, 및 약 3 mg/kg의 항-CTLA-4 항체, 예를 들어 이필리무맙의 용량을 포함한다.

[0962] 다른 예시적인 항-CTLA-4 항체는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,811,097에 개시되어 있다.

[0963] 예시적인 IAP 억제제

[0964] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 아포토시스 단백질 (IAP)의 억제인자의 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 유방암, 난소암, 또는 췌장암), 예를 들어 혈액 악성종양 (예를 들어, 다발성 골수종)을 치료하는데 사용된다.

[0965] 일부 실시양태에서, IAP 억제제는 (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(4-(4-플루오로벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-2-(메틸아미노)프로판아미드 (화합물 A21) 또는 미국 특허 번호 8,552,003에 개시된 화합물이다.

[0966] 일부 실시양태에서, IAP 억제제, 예를 들어 (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(4-(4-플루오로벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-2-(메틸아미노)프로판아미드 (화합물 A21) 또는 미국 특허 번호 8,552,003에 개

시킨 화합물은 대략 1800 mg의 용량으로, 예를 들어 매주 1회 투여된다.

- [0967] 예시적인 EGFR 억제제
- [0968] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)의 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암), 췌장암, 유방암 또는 결장암)을 치료하는데 사용된다.
- [0969] 일부 실시양태에서, EGFR 억제제는 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 (화합물 A40) 또는 PCT 공개 번호 WO 2013/184757에 개시된 화합물이다.
- [0970] 일부 실시양태에서, EGFR 억제제, 예를 들어 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 (화합물 A40) 또는 PCT 공개 번호 WO 2013/184757에 개시된 화합물은, 예를 들어 하루에, 150-250 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, EGFR 억제제, 예를 들어 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드 (화합물 A40) 또는 PCT 공개 번호 WO 2013/184757에 개시된 화합물은 약 150, 200, 또는 250 mg, 또는 약 150-200 또는 200-250 mg의 용량으로 투여된다.
- [0971] 일부 실시양태에서, EGFR 억제제는 에를로티닙, 게피티닙, 세특시맙, 파니투무맙, 네시투무맙, PF-00299804, 니모투주맙, 또는 R05083945 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0972] 예시적인 mTOR 억제제
- [0973] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 라파마이신의 표적 (mTOR)의 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 전립선암, 유방암, 뇌암, 방광암, 췌장암, 신암, 또는 간암, 폐암 (예를 들어, 소세포 폐암 또는 비소세포 폐암), 호흡기암/흉부암, 육종, 골암, 비소세포 폐암, 내분비 암, 성상세포종, 자궁경부암, 신경계암, 위암, 또는 흑색종), 예를 들어 혈액 악성종양 (예를 들어, 백혈병 (예를 들어, 림프구성 백혈병), 예를 들어, 림프종, 또는 예를 들어, 다발성 골수종)을 치료하는데 사용된다.
- [0974] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 닥톨리십 (화합물 A4) 또는 8-(6--메톡시-피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-피페라진-1-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-온 (화합물 A41), 또는 PCT 공개 번호 WO 2006/122806에 개시된 화합물이다.
- [0975] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 에베롤리무스 (또한 아피니토르®로 공지됨; 화합물 A36) 또는 PCT 공개 번호 WO 2014/085318에 개시된 화합물이다.
- [0976] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제, 예를 들어 에베롤리무스 (화합물 A36) 또는 PCT 공개 번호 WO 2014/085318에 개시된 화합물은 약 2.5-20 mg/일의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, TOR 억제제, 예를 들어 에베롤리무스 (화합물 A36) 또는 PCT 공개 번호 WO 2014/085318에 개시된 화합물은 약 2.5, 5, 10, 또는 20 mg/일, 예를 들어 약 2.5-5, 5-10, 또는 10-20 mg/일의 용량으로 투여된다.
- [0977] 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 하기 중 하나 이상으로부터 선택된다: 라파마이신, 템시롤리무스 (토리셀 (TORISEL)®), AZD8055, BEZ235, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, 팔로미드 529 (P529), PF-04691502, 또는 PKI-587, 리다포롤리무스 (이전에 테포롤리무스로 공지됨, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-디히드록시-19,30-디-메톡시-15,17,21,23, 29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥사-4-아자트리시클로[30.3.1.04,9] 헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2--메톡시시클로헥실 디메틸포스포네이트, 또한 AP23573 및 MK8669로 공지됨, 및 PCT 공개 번호 WO 03/064383에 기재됨); 에베롤리무스 (아피니토르® 또는 RAD001); 라파마이신 (AY22989, 시롤리무스(SIROLIMUS)®); 시마피모드 (CAS 등록 번호: 164301-51-3); (5-{2,4-비스[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일}-2--메톡시페닐)메탄올 (AZD8055); 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-히드록시에톡시)시클로헥실]-6-(6--메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (PF04691502, CAS 등록 번호: 1013101-36-4); N2-[1,4-디옥소-4-[[4-(4-옥소-8-페닐-4H-1-벤조피란-2-일)모르폴리늄-4-일]-메톡시]부틸]-L-아르기닐글리실-L-α-아스파르틸-L-세린 내부 염 (SF1126, CAS 등록 번호: 936487-67-1), 또는 XL765 (SAR245409).
- [0978] 다른 예시적인 mTOR 억제제는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 템시롤리무스; 리다포롤리무스

(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-디히드록시-19,30-디-메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥사-4-아자트리시클로[30.3.1.0^{4,9}]헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시시클로헥실 디메틸포스포네이트, 또한 AP23573 및 MK8669로 공지됨; 에베롤리루스 (RAD001); 라파마이신 (AY22989); 시마피모드; (5-{2,4-비스[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-메톡시페닐)메탄올 (AZD8055); 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-히드록시에톡시)시클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (PF04691502); 및 N²-[1,4-디옥소-4-[[4-(4-옥소-8-페닐-4H-1-벤조피란-2-일)모르폴리늄-4-일]-메톡시]부틸]-L-아르기닐글리실-L-α-아스파르틸-L-세린- (서열식별번호: 360), 내부 염 (SF1126); 및 XL765.

[0979] 예시적인 IL-15 효능제

[0980] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 인터류킨-15 (IL-15) 효능제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 불응성 고형 종양), (예를 들어, 흑색종 (예를 들어, 전이성 또는 진행성 흑색종), 신장암 (예를 들어, 신세포암), 비소세포 폐암, 편평 세포 두경부암, 또는 방광암 (예를 들어, 비-근육 침습성 방광암)), 예를 들어 혈액 악성종양 (예를 들어, 백혈병, 예를 들어 급성 골수 백혈병 (예를 들어, 불응성 또는 재발성 급성 골수 백혈병), 예를 들어 림프종, 예를 들어 비호지킨 림프종 (예를 들어, 재발성/불응성 무통성 B 세포 비호지킨 림프종), 예를 들어 또는 다발성 골수종 (예를 들어, 재발성 또는 불응성 다발성 골수종))을 치료하는데 사용된다.

[0981] 바이러스 감염 후에 일핵 식세포 (및 일부 다른 세포 유형)에 의해 분비된 IL-15가 T 및 자연 킬러 세포 활성화 및 증식을 조절한다. 이 시토카인은 비만 세포, T 세포 및 수지상 표피 T 세포에서 JAK 키나제 신호 전달 경로를 통해 전사 활성화제 STAT3, STAT5 및 STAT6의 활성화를 유도한다. IL-15 및 인터류킨-2 (IL-2)는 구조적으로 유사하고, 많은 생물학적 활성을 공유하고; 둘 다 공통 헤마토포이에틴 수용체 서브유닛에 결합하여, 서로의 활성을 음성적으로 조절할 수 있다. CD8+ 기억 T 세포 수는 IL-15와 IL-2 사이의 균형에 의해 조절될 수 있다.

[0982] 일부 실시양태에서, IL-15 효능제는 재조합 인간 IL-15 (rhIL-15), 예를 들어 CYP0150 (사이툰(Cytune))이다. CYP0150은 인간 알파 헤 수용체의 Sushi+ 도메인에 연결된 인간 IL-15로 이루어진 재조합 단백질이다 (트랜스프리젠테이션(transpresentation)).

[0983] CYP0150은 예를 들어 PCT 공개 번호 WO 2007/046006에 개시되어 있다. CYP0150은 하기 아미노산 서열을 갖는다:

```
MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGDYKDDDDKIEGRITCPPPMSVEHADIWVK
SYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPA
SGGSGGGSGGGSGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA
MKCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQ
SFVHIVQMFINTS
```

[0984]

[0985] (서열식별번호: 310) (WO 2007/046006에 서열식별번호: 60으로 개시됨) 또는

```
MDSKGSSQKAGSRLLLLLLVSNLLLCQGVVSTTRDYKDDDDKIEGRNWNVISDLKKIE
DLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA MKCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSL
SSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGSGGGSGGGSGGGSGGG
GGSLQITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVA
AHWTTPSLKCIRDPALVHQRPA
```

[0986]

[0987] (서열식별번호: 311) (WO 2007/046006에 서열식별번호: 62로 개시됨).

[0988] 일부 실시양태에서, IL-15 효능제는 ALT-803 (알토르 바이오사이언스(Altor BioScience))이다. ALT-803은 IL-15N72D 및 IL-15Rα Su/Fc 융합 단백질을 공동-발현하는 고수율 재조합 포유동물 세포주로부터 생산된 IL-15N72D:IL-15Rα Su/Fc 가용성 복합체이다. IL-15 돌연변이체 (N72D)는 증진된 IL-15 생물학적 활성을 갖는다 (Zhu et al. 2009, J Immunol. 183:3598). IL-15N72D 돌연변이체 및 IL-15Rα의 가용성 도메인은 용액 중에서 안정한 이중이량체 복합체를 형성할 수 있고, 이 복합체는 비-복합체화 IL-15에 비해 증가된 생물학적 활성을

나타낸다 (대략 25배 더 활성임). ALT-803은 예를 들어 PCT 공개 번호 WO 2012/040323 및 미국 특허 번호 8,507,222에 개시되어 있다.

[0989] 일부 실시양태에서, IL-15 효능제는 het IL-15 (애드뮴(Admune))이다. Het IL-15는 이중이량체 인간 IL-15 (IL-15/sIL-15Ra)이다. Het IL-15는 예를 들어 PCT 공개 번호 WO 2009/002562 및 WO 2014/066527에 개시되어 있다.

[0990] 예시적인 CD40 효능제

[0991] 한 실시양태에서, 조합은 CD40 효능제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 폐암, 식도 암종, 흑색종, 또는 신세포 암종), 예를 들어 혈액 악성종양 (예를 들어, 백혈병 (예를 들어, 만성 림프구성 백혈병 (CLL)), 예를 들어 림프종 (예를 들어, 비호지킨 림프종), 예를 들어 또는 다발성 골수종)을 치료하는데 사용된다.

[0992] 한 실시양태에서, CD40 효능제는 ADC-1013 (알리가토르(Alligator)/바이오인벤트(BioInvent))이다. ADC-1013은 인간 CD40에 대한 완전 인간 IgG 효능작용 모노클로날 항체이다. B 림프구의 표면 상에서 발현되는 내재성 막 단백질인 CD40은 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리의 구성원이고, 수많은 암, 예컨대 B-세포 악성종양에서 고도로 발현된다. CD40 효능제, 예를 들어 항-CD40 항체는 T 세포 헬퍼 활성을 효과적으로 대체할 수 있다 (Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478).

[0993] ADC-1013은 예를 들어 PCT 공개 번호 WO 2015/091853에 개시되어 있다. ADC-1013 클론은 예를 들어 1136/1137, 1132/1133, 1148/1149, 1140/1135, 1134/1135, 1107/1108, 1142/1135, 1146/1147, 및 1150/1151을 포함한다.

[0994] 1132/1133의 중쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIGSYGGGT
YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYVNF GMDYWGQGTLVTV
SS

[0995]

[0996] (서열식별번호: 312) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 65로 개시됨). 1132/1133의 경쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYGRNPPTFGQG TKLEIK

[0997]

[0998] (서열식별번호: 313) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 66으로 개시됨). 1132/1133의 중쇄 CDR1은 하기 아미노산 서열을 갖는다: GFTFSYA (서열식별번호: 314) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 13으로 개시됨). 1132/1133의 중쇄 CDR2는 하기 아미노산 서열을 갖는다: IGSYGGGT (서열식별번호: 315) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 14로 개시됨). 1132/1133의 중쇄 CDR3은 하기 아미노산 서열을 갖는다: ARYVNF GMDY (서열식별번호: 316) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 15로 개시됨). 1132/1133의 경쇄 CDR1은 하기 아미노산 서열을 갖는다: QSISSY (서열식별번호: 317) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 16으로 개시됨). 1132/1133의 경쇄 CDR2는 하기 아미노산 서열을 갖는다: AAS (서열식별번호: 289) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 17로 개시됨). 1132/1133의 경쇄 CDR3은 하기 아미노산 서열을 갖는다: QQYGRNPPT (서열식별번호: 318) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 18로 개시됨).

[0999] 1107/1108의 중쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRVWGF DYWGQGTLVTVSS

[1000]

[1001] (서열식별번호: 319) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 79로 개시됨). 1107/1108의 경쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다 (서열식별번호: 320):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQYGVYPPTFGQG TKLEIK

[1002]

[1003] (WO 2015/091853에 서열식별번호: 80으로 개시됨). 1107/1108의 중쇄 CDR1은 하기 아미노산 서열을 갖는다:

GFTFSSYA (서열식별번호: 314) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 55로 개시됨). 1107/1108의 중쇄 CDR2는 하기 아미노산 서열을 갖는다: ISGSGGST (서열식별번호: 321) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 56으로 개시됨). 1107/1108의 중쇄 CDR3은 하기 아미노산 서열을 갖는다: ARRVWGFYD (서열식별번호: 322) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 57로 개시됨). 1107/1108의 경쇄 CDR1은 하기 아미노산 서열을 갖는다: QSISSY (서열식별번호: 317) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 58로 개시됨). 1107/1108의 경쇄 CDR2는 하기 아미노산 서열을 갖는다: AAS (서열식별번호: 289) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 59로 개시됨). 1107/1108의 경쇄 CDR3은 하기 아미노산 서열을 갖는다: QQYGVYPFT (서열식별번호: 323) (WO 2015/091853에 서열식별번호: 60으로 개시됨).

- [1004] 일부 실시양태에서, CD40 효능제는 ISF35이다. ISF35는 키메라 CD154이다. ISF는 PCT 공개 번호 WO 2003/099340 및 WO 2008/070743에 개시되어 있다.
- [1005] 일부 실시양태에서, CD40 효능제는 다세투주맵이다. 다세투주맵은 또한 SGN-40 또는 huS2C6으로 공지되어 있다. 다세투주맵은 CD40을 표적화하는 인간화 모노클로날 항체이다. 다세투주맵은 예를 들어 문헌 [Advani et al. J Clin Oncol. 2009; 27(26):4371-7; 및 Khubchandani et al. Curr Opin Investig Drugs. 2009; 10(6):579-87]에 개시되어 있다.
- [1006] 일부 실시양태에서, CD40 효능제는 루카투주맵 (CAS 등록 번호: 903512-50-5)이다. 루카투주맵은 또한 CHIR-12.12 또는 HCD-122로 공지되어 있다. 루카투주맵은 CD40에 결합하여 이를 억제함으로써, CD40을 과다발현하는 세포에서 CD40 리간드-유도된 세포 증식을 억제하고, 항체-의존성 세포성 세포독성 (ADCC)을 통한 세포 용해를 촉발시킨다. 루카투주맵은 예를 들어 문헌 [Tai et al. Cancer Res. 2005;65(13):5898-906]에 개시되어 있다.
- [1007] 항-CD40 항체는 T 세포 헬퍼 활성을 효과적으로 대체할 수 있고 (Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478), PD-1 항체와 조합되어 사용될 수 있다 (Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40).
- [1008] 예시적인 OX40 효능제
- [1009] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 OX40 효능제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 유방암, 흑색종, 두경부암, 또는 전립선암), 예를 들어 혈액 악성종양 (예를 들어, 림프종 (예를 들어, B-세포 림프종))을 치료하는데 사용된다.
- [1010] OX40은 또한 CD134로 공지되어 있고, 이는 세포 표면 당단백질이며 종양 괴사 인자 (TNF) 수용체 슈퍼패밀리의 구성원이고, T-림프구 상에서 발현되고, 활성화된 T-세포의 증식 및 생존에 대한 공동-자극 신호를 제공한다. OX40 활성화는 이펙터 T-림프구의 증식을 유도할 수 있고, 이는 종양-연관 항원 (TAA)을 발현하는 종양 세포에 대한 면역 반응을 촉진한다.
- [1011] 일부 실시양태에서, OX40 효능제는 mAb 106-222, 인간화 106-222 (Hu106), mAb 119-122, 또는 인간화 119-122 (Hu119)로부터 선택된다.
- [1012] MAb 106-222, 인간화 106-222 (Hu106), mAb 119-122, 및 인간화 119-122 (Hu119)가 예를 들어 PCT 공개 번호 WO 2012/027328 및 미국 특허 번호 9,006,399에 개시되어 있다. mAb 106-222의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 WO 2012/027328에 서열식별번호: 4로 개시되어 있다. mAb 106-222의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 WO 2012/027328에 서열식별번호: 10으로 개시되어 있다. 인간화 106-222 (Hu106)의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 WO 2012/027328에 서열식별번호: 5로 개시되어 있다. 인간화 106-222 (Hu106)의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 WO 2012/027328에 서열식별번호: 11로 개시되어 있다. mAb 119-122의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 WO 2012/027328에 서열식별번호: 16으로 개시되어 있다. mAb 119-122의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 WO 2012/027328에 서열식별번호: 22로 개시되어 있다. 인간화 119-122 (Hu119)의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 WO 2012/027328에 서열식별번호: 17로 개시되어 있다. 인간화 119-122 (Hu119)의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 WO 2012/027328에 서열식별번호: 23으로 개시되어 있다.
- [1013] 일부 실시양태에서, OX40 효능제는 미국 특허 번호 7,959,925 및 PCT 공개 번호 WO 2006/121810에 개시된 인간화 모노클로날 항체이다.
- [1014] 일부 실시양태에서, OX40 효능제는 MEDI6469, MEDI0562, 또는 MEDI6383으로부터 선택된다. MEDI6469는 OX40에 대한 무린 모노클로날 항체이다. MEDI0562는 OX40에 대한 인간화 모노클로날 항체이다. MEDI6383은 OX40에 대한 모노클로날 항체이다.
- [1015] 일부 실시양태에서, OX40 효능제, 예를 들어 MEDI6469는 대략 0.4 mg/kg의 용량으로, 예를 들어 격일로 정맥내

로 투여된다.

- [1016] 다른 예시적인 항-OX-40 항체는 예를 들어 문헌 [Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169]]에 개시되어 있다.
- [1017] 예시적인 CD27 효능제
- [1018] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 CD27 효능제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 흑색종, 신세포 암종, 호르몬-불응성 전립선 선암종, 난소 암, 유방암, 결장직장 선암종, 또는 비소세포 폐암), 예를 들어 혈액 악성종양 (예를 들어, 림프종 (예를 들어, 호지킨 림프종, 버킷 림프종, 외투 세포 림프종, 중추 신경계의 원발성 림프종, 또는 변연부 B-세포 림프종), 또는 백혈병 (예를 들어, 만성 림프구성 백혈병 (CLL))을 치료하는데 사용된다.
- [1019] 한 실시양태에서, CD27 효능제는 바를리루맵 (CAS 등록 번호: 1393344-72-3)이다. 바를리루맵은 또한 CDX-1127 (셀렉스(Celldex)) 또는 1F5로 공지되어 있다. 바를리루맵은 림프구의 활성화 경로의 분자인 CD27을 표적화하는 완전 인간 모노클로날 항체 (mAb)이다. CDX-1127은 T 세포 수용체 자극의 측면에서 인간 T 세포를 활성화시킬 수 있고, 이에 따라 항-종양 효과를 매개하는 효능제 항-CD27 mAb이다. CDX-1127은 또한 CD27 발현을 갖는 종양에 대한 직접적인 치료 효과를 제공할 수 있다.
- [1020] 바를리루맵 예를 들어 문헌 [Vitale et al., Clin Cancer Res. 2012;18(14):3812-21], WO 2008/051424, 및 US 8,481,029에 개시되어 있다.
- [1021] 한 실시양태에서, CD27 효능제는 BION-1402 (바이오노비온(BioNovion))이다. BION-1402는 또한 hCD27.15로 공지되어 있다. BION-1402는 항-인간 CD27 모노클로날 항체이다. BION-1402는 CD27+ 세포의 증식 및/또는 생존을 자극할 수 있다. BION-1402는 인간 CD27을 그의 리간드 CD70보다 더 효과적으로 활성화시킬 수 있고, 이는 CD8+ 및 CD4+ T-세포의 증식에 대해 유의하게 증가된 효과를 발생시킨다.
- [1022] BION-1402는 예를 들어 WO 2012/004367에 hCD27.15로 개시되어 있다. 이 항체는 하이브리도마 hCD27.15에 의해 생산되고, 2010년 6월 2일에 ATCC에 번호 PTA-11008로 기탁되었다. hCD27.15의 중쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다:
- EVRLQQSGADLVKPGASVKLSCASGFIKATYMHVWRQRPEQGLEWIGRIDPANGE KY
DPKFQVKAITADTSSSTAYLQLNSLTSDDTAVYYCARYAWYFDVWGAGTTVTVSSAKT
TPPXVYPXXPGS
- [1023]
- [1024] (서열식별번호: 324) (WO 2012/004367에 서열식별번호: 3으로 개시됨). hCD27.15의 경쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다:
- DIQMTQSPASLSASVGDVTITCRASENIYSFLAWYHQKQGRSPQLLVYHAKTLAEGVP
SRFSGSGSGTQFSLKINSQAEDFGSYQCQHYYGSPITFGAGTKLEVKRADAAPTVSIFP
PSSEELSL
- [1025]
- [1026] (서열식별번호: 325) (WO 2012/004367에 서열식별번호: 4로 개시됨). hCD27.15의 중쇄 CDR1은 하기 아미노산 서열을 갖는다: GFIIKATYMH (서열식별번호: 326) (WO 2012/004367에 서열식별번호: 5로 개시됨). hCD27.15의 중쇄 CDR2는 하기 아미노산 서열을 갖는다: RIDPANGETKYDPKFQV (서열식별번호: 327) (WO 2012/004367에 서열식별번호: 6으로 개시됨). hCD27.15의 중쇄 CDR3은 하기 아미노산 서열을 갖는다: YAWYFDV (서열식별번호: 328) (WO 2012/004367에 서열식별번호: 7로 개시됨). hCD27.15의 경쇄 CDR1은 하기 아미노산 서열을 갖는다: RASENIYSFLA (서열식별번호: 329) (WO 2012/004367에 서열식별번호: 8로 개시됨). hCD27.15의 경쇄 CDR2는 하기 아미노산 서열을 갖는다: HAKTLAE (서열식별번호: 330) (WO 2012/004367에 서열식별번호: 9로 개시됨). hCD27.15의 경쇄 CDR3은 하기 아미노산 서열을 갖는다: QHYYGSPILT (서열식별번호: 331) (WO 2012/004367에 서열식별번호: 10으로 개시됨).
- [1027] 예시적인 CSF-1/1R 결합제
- [1028] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 CSF-1/1R 결합제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 전립선암, 유방암, 또는 색소성 용모결절성 활막염

(PVNS))을 치료하는데 사용된다.

- [1029] 일부 실시양태에서, CSF-1/1R 결합제는 대식세포 콜로니-자극 인자 (M-CSF)의 억제제이다.
- [1030] 또 다른 실시양태에서, CSF-1/1R 결합제는 CSF-1R 티로신 키나제 억제제, 4-((2-(((1R,2R)-2-히드록시시클로헥실)아미노)벤조[d]티아졸-6-일)옥시)-N-메틸피롤린아미드 (화합물 A15), 또는 PCT 공개 번호 WO 2005/073224에 개시된 화합물이다.
- [1031] 일부 실시양태에서, CSF-1/1R 결합제는 M-CSF 억제제, 화합물 A33, 또는 PCT 공개 번호 WO 2004/045532 또는 PCT 공개 번호 WO 2005/068503에 개시된 CSF-1에 대한 결합제 (RX1 또는 5H4 포함) (예를 들어, M-CSF에 대한 항체 분자 또는 Fab 단편)이다.
- [1032] 일부 실시양태에서, CSF-1/1R 결합제, 예를 들어 M-CSF 억제제, 화합물 A33, 또는 PCT 공개 번호 WO 2004/045532에 개시된 화합물 (예를 들어, M-CSF에 대한 항체 분자 또는 Fab 단편)은 약 10mg/kg의 평균 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CSF-1/1R 결합제는 CSF1R 억제제 또는 4-(2-((1R, 2R)-2-히드록시시클로헥실아미노)벤조티아졸-6-일옥시)-N-메틸피롤린아미드이다. 4-(2-((1R, 2R)-2-히드록시시클로헥실아미노)벤조티아졸-6-일옥시)-N-메틸피롤린아미드는 PCT 공개 번호 WO 2007/121484의 117 페이지에 실시예 157로 개시되어 있다.
- [1033] 일부 실시양태에서, CSF-1/1R 결합제는 펙시다르티닙 (CAS 등록 번호 1029044-16-3)이다. 펙시다르티닙은 또한 PLX3397 또는 5-((5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸)-N-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)피리딘-2-아민으로 공지되어 있다. 펙시다르티닙은 KIT, CSF1R 및 FLT3의 소-분자 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제이다. FLT3, CSF1R 및 FLT3은 많은 암 세포 유형에서 과다발현되거나 돌연변이되고, 종양 세포 증식 및 전이에서 주요 역할을 수행한다. PLX3397은 줄기 세포 인자 수용체 (KIT), 콜로니-자극 인자-1 수용체 (CSF1R) 및 FMS-유사 티로신 키나제 3 (FLT3)에 결합하여 그의 인산화를 억제할 수 있고, 이는 골용해성 전이성 질환에 관여하는 대식세포, 과골세포 및 비만 세포의 종양 세포 증식의 억제 및 하향-조정을 발생시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, CSF-1/1R 결합제, 예를 들어 펙시다르티닙은 PD-1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-1 항체 분자와 조합되어 사용된다.
- [1034] 일부 실시양태에서, CSF-1/1R 결합제는 에막투주맙이다. 에막투주맙은 또한 RG7155 또는 R05509554로 공지되어 있다. 에막투주맙은 CSF1R을 표적화하는 인간화 IgG1 mAb이다. 일부 실시양태에서, CSF-1/1R 결합제, 예를 들어 펙시다르티닙은 PD-L1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 사용된다.
- [1035] 일부 실시양태에서, CSF-1/1R 결합제는 FPA008이다. FPA008은 CSF1R을 억제하는 인간화 mAb이다. 일부 실시양태에서, CSF-1/1R 결합제, 예를 들어 FPA008은 PD-1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-1 항체 분자와 조합되어 사용된다.
- [1036] 예시적인 IL-17 억제제
- [1037] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 인터류킨-17 (IL-17) 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양, 예를 들어 유방암, 폐암, 또는 결장암을 치료하는데 사용된다.
- [1038] 일부 실시양태에서, IL-17 억제제는 세쿠키누맙 (CAS 등록 번호: 875356-43-7 (중쇄) 및 875356-44-8 (경쇄))이다. 세쿠키누맙은 또한 AIN457 및 코센티스(COSENTYX)®로 공지되어 있다. 세쿠키누맙은 IL-17A에 특이적으로 결합하는 재조합 인간 모노클로날 IgG1/κ 항체이다. 이는 재조합 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포주에서 발현된다.
- [1039] 세쿠키누맙은, 예를 들어 WO 2006/013107, US 7,807,155, US 8,119,131, US 8,617,552, 및 EP 1776142에 기재되어 있다. 세쿠키누맙의 중쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 332):
- EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSE
KYYVGSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDYYIHYWYFD
LWGRGTLVTVSS
- [1040]
- [1041] (WO 2006/013107에 서열식별번호: 8로 개시됨). 세쿠키누맙의 경쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 333):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSE
KYYVGSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDYYIHYYWYFD
LWGRGTLVTSS

[1042]

[1043]

(WO 2006/013107에 서열식별번호: 10으로 개시됨). 세쿠키누맵의 중쇄 CDR1은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - NYWMN (서열식별번호: 334) (WO 2006/013107에 서열식별번호: 1로 개시됨). 세쿠키누맵의 중쇄 CDR2는 하기 아미노산 서열을 갖는다 - AINQDGSEKYYVGSVKG (서열식별번호: 335) (WO 2006/013107에 서열식별번호: 2로 개시됨). 세쿠키누맵의 중쇄 CDR3은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - DYYDILTDYYIHYYWYFDL (서열식별번호: 336) (WO 2006/013107에 서열식별번호: 3으로 개시됨). 세쿠키누맵의 경쇄 CDR1은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - RASQSVSSSYLA (서열식별번호: 337) (WO 2006/013107에 서열식별번호: 4로 개시됨). 세쿠키누맵의 경쇄 CDR2는 하기 아미노산 서열을 갖는다 - GASSRAT (서열식별번호: 338) (WO 2006/013107에 서열식별번호: 5로 개시됨). 세쿠키누맵의 경쇄 CDR3은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - QQYGSSPCT (서열식별번호: 361) (WO 2006/013107에 서열식별번호: 6으로 개시됨).

[1044]

일부 실시양태에서, IL-17 억제제는 CJM112이다. CJM112는 또한 XAB4로 공지되어 있다. CJM112는 IL-17A를 표적화하는 완전 인간 모노클로날 항체이다.

[1045]

CJM112는 예를 들어 WO 2014/122613에 개시되어 있다. CJM112의 중쇄는 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 339):

EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSE
KYYVDSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRRAEDTAVYYCARDRGSLYYWGQGTLLTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVDFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

[1046]

[1047]

(WO 2014/122613에 서열식별번호: 14로 개시됨). CJM112의 경쇄는 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 340):

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRPSQGINWELAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLEQGVPS
RFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVCLLNFPYFPAKVKQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

[1048]

[1049]

(WO 2014/122613에 서열식별번호: 44로 개시됨).

[1050]

일부 실시양태에서, IL-17 억제제는 익세키주맵 (CAS 등록 번호: 1143503-69-8)이다. 익세키주맵은 또한 LY2439821로 공지되어 있다. 익세키주맵은 IL-17A를 표적화하는 인간화 IgG4 모노클로날 항체이다.

[1051]

익세키주맵은 예를 들어 WO 2007/070750, US 7,838,638, 및 US 8,110,191에 기재되어 있다. 익세키주맵의 중쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 341):

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYSTFDYHIHWVRQAPGGGLEWMGVINPMYGT
TDYNQRFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDYFTGTGVYWGQGTLLV
TVSS

[1052]

[1053]

(WO 2007/070750에 서열식별번호: 118로 개시됨). 익세키주맵의 경쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 342):

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSRGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFI
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHLPFTFGQGTKLEIK

[1054]

[1055]

(WO 2007/070750에 서열식별번호: 241로 개시됨).

[1056]

일부 실시양태에서, IL-17 억제제는 브로달루맙 (CAS 등록 번호: 1174395-19-7)이다. 브로달루맙은 또한 AMG 827 또는 AM-14로 공지되어 있다. 브로달루맙은 인터류킨-17 수용체 A (IL-17RA)에 결합하고, IL-17이 수용체를 활성화하지 못하도록 한다.

[1057]

브로달루맙은 예를 들어 WO 2008/054603, US 7,767,206, US 7,786,284, US 7,833,527, US 7,939,070, US 8,435,518, US 8,545,842, US 8,790,648, 및 US 9,073,999에 개시되어 있다. 브로달루맙의 중쇄 CDR1은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - RYGIS (서열식별번호: 343) (WO 2008/054603에 서열식별번호: 146으로 개시된 바와 같음). 브로달루맙의 중쇄 CDR2는 하기 아미노산 서열을 갖는다 - WISTYSGNTNYAQLQG (서열식별번호: 344) (WO 2008/054603에 서열식별번호: 147로 개시된 바와 같음). 브로달루맙의 중쇄 CDR3은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - RQLYFDY (서열식별번호: 345) (WO 2008/054603에 서열식별번호: 148로 개시된 바와 같음). 브로달루맙의 경쇄 CDR1은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - RASQSVSSNLA (서열식별번호: 346) (WO 2008/054603에 서열식별번호: 224로 개시된 바와 같음). 브로달루맙의 중쇄 CDR2는 하기 아미노산 서열을 갖는다 - DASTRAT (서열식별번호: 347) (WO 2008/054603에 서열식별번호: 225로 개시된 바와 같음). 브로달루맙의 중쇄 CDR3은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - QQYDNWPLT (서열식별번호: 348) (WO 2008/054603에 서열식별번호: 226으로 개시된 바와 같음).

[1058]

예시적인 IL-1 β 억제제

[1059]

한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 인터류킨-1 베타 (IL-1 β) 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 혈액 악성종양 (예를 들어, 림프종 (예를 들어, 호지킨 림프종), 백혈병 (예를 들어, 급성 또는 만성 백혈병), 또는 다발성 골수종)을 치료하는데 사용된다.

[1060]

일부 실시양태에서, IL-1 β 억제제는 카나키누맙이다. 카나키누맙은 또한 ACZ885 또는 일라리스(ILARIS)®로 공지되어 있다. 카나키누맙은 인간 IL-1 β 의 생물활성을 중화시키는 인간 모노클로날 IgG1/ κ 항체이다.

[1061]

카나키누맙은 예를 들어 WO 2002/16436, US 7,446,175, 및 EP 1313769에 개시되어 있다. 카나키누맙의 중쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 349):

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSVYGMNWVR
QAPGKGLEWVAIHWDGDNQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNGLR AEDTAVYY
CARDLRTGPFDYWGQGLTVTVSS

[1062]

[1063]

(US 7,446,175에 서열식별번호: 1로 개시됨). 카나키누맙의 경쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 350):

MLPSQLIGFLLLWVPASRGEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPD
QSPKLLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAAYYCHQSSSLPFTFGPGT
KVDIK

[1064]

[1065]

(US 7,446,175에 서열식별번호: 2로 개시됨).

[1066]

예시적인 CXCR2 억제제

[1067]

한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 케모카인 (C-X-C 모티프) 수용체 2 (CXCR2) 억제인자의 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양, 예를 들어 유방암, 전이성 육종, 횡단암, 흑색종, 신세포 암종 (RCC), 비소세포 폐암 (NSCLC), 또는 소아 종양 (예를 들어, 횡문근 육종)을 치료하는데 사용된다.

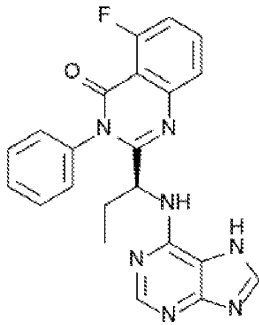
[1068]

일부 실시양태에서, CXCR2 억제제는 다니릭신 (CAS 등록 번호: 954126-98-8)이다. 다니릭신은 또한 GSK1325756 또는 1-(4-클로로-2-히드록시-3-피페리딘-3-일술폰닐페닐)-3-(3-플루오로-2-메틸페닐)우레아로 공지되어 있다. 다니릭신은 예를 들어 문헌 [Miller et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet (2014) 39:173-181;

및 Miller et al. BMC Pharmacology and Toxicology (2015), 16:18]에 개시되어 있다.

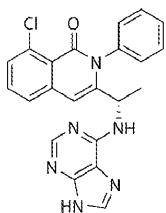
- [1069] 일부 실시양태에서, CXCR2 억제제는 레파릭신 (CAS 등록 번호: 266359-83-5)이다. 레파릭신은 또한 레페르탁신 또는 (2R)-2-[4-(2-메틸프로필)페닐]-N-메틸술포닐프로판아미드로 공지되어 있다. 레파릭신은 CXCR1/2의 비-경쟁적 알로스테릭 억제제이다. 레파릭신은 예를 들어 문헌 [Zarbock et al. British Journal of Pharmacology (2008), 1-8]에 개시되어 있다.
- [1070] 일부 실시양태에서, CXCR2 억제제는 나바릭신이다. 나바릭신은 또한 MK-7123, SCH 527123, PS291822, 또는 2-히드록시-N,N-디메틸-3-[[2-[[[(1R)-1-(5-메틸푸란-2-일)프로필]아미노]-3,4-디옥소시클로부텐-1-일]아미노]벤즈아미드로 공지되어 있다. 나바릭신은 예를 들어 문헌 [Ning et al. Mol Cancer Ther. 2012;11(6):1353-64]에 개시되어 있다.
- [1071] 예시적인 PI3K- γ , - δ 억제제
- [1072] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 (PI3K), 예를 들어 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 감마 및/또는 델타 (PI3K- γ , δ)의 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 전립선암, 유방암, 뇌암, 방광암, 췌장암, 신암, 고형 종양, 간암, 비소세포 폐암, 내분비계암, 난소암, 흑색종, 여성 생식기계암, 소화계/위장 암, 다형성 교모세포종, 두경부암, 또는 결장암), 예를 들어 혈액 악성종양 (예를 들어, 백혈병 (예를 들어, 림프구성 백혈병, 예를 들어 만성 림프구성 백혈병 (CLL) (예를 들어, 재발성 CLL)), 예를 들어, 림프종 (예를 들어, 비호지킨 림프종 (예를 들어, 재발성 여포성 B-세포 비호지킨 림프종 (FL) 또는 재발성 소림프구성 림프종 (SLL)), 또는 예를 들어, 다발성 골수종)을 치료하는데 사용된다.
- [1073] 일부 실시양태에서, PI3K 억제제는 PI3K의 델타 및 감마 이소형의 억제제이다. 조합에 사용될 수 있는 예시적인 PI3K 억제제는 예를 들어 WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, 사노피(Sanofi) XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886, 및 이중 PI3K 억제제 (예를 들어, 노파르티스 BEZ235)에 기재되어 있다.
- [1074] 일부 실시양태에서, PI3K- γ , δ 억제제는 이텔라리십 (CAS 등록 번호: 870281-82-6)이다. 이텔라리십은 또한 지델릭(ZYDELIG)[®], GS-1101, CAL-101, 또는 5-플루오로-3-페닐-2-[(1S)-1-(7H-퓨린-6-일아미노)프로필]-4(3H)-퀴나졸리논으로 공지되어 있다. 이텔라리십은 PI3K의 델타 이소형인 P110 δ 를 차단한다. 이텔라리십은 예를 들어 문헌 [Wu et al. Journal of Hematology & Oncology (2013) 6: 36]에 개시되어 있다.
- [1075] 일부 실시양태에서, PI3K- γ , - δ 억제제는 닥톨리십 (화합물 A4) 또는 8-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-피페라진-1-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-온 (화합물 A41), 또는 PCT 공개 번호 WO 2006/122806에 개시된 화합물이다.
- [1076] 일부 실시양태에서, PI3K- γ , - δ 억제제는 부파를리십 (화합물 A6) 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/084786에 개시된 화합물이다.
- [1077] 한 실시양태에서, PI3K- γ , δ 억제제, 예를 들어 부파를리십 (화합물 A6) 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/084786에 개시된 화합물은 약 100 mg의 용량으로 (예를 들어, 1일에) 투여된다.
- [1078] 조합에 사용될 수 있는 다른 예시적인 PI3K- γ , - δ 억제제는 하기를 포함한다: 예를 들어 픽틸리십 (GDC-0941), LY294002, 필라랄리십 (XL147), PI-3065, PI-103, VS-5584 (SB2343), CZC24832, 두벨리십 (IPI-145, INK1197), TG100-115, CAY10505, GSK1059615, PF-04691502, AS-605240, 복스탈리십 (SAR245409, XL765), IC-87114, 오미파를리십 (GSK2126458, GSK458), TG100713, 게다톨리십 (PF-05212384, PKI-587), PKI-402, XL147 유사체, PIK-90, PIK-293, PIK-294, 3-메틸아테닌 (3-MA), AS-252424, AS-604850, 또는 아피톨리십 (GDC-0980, RG7422).
- [1079] 일부 실시양태에서, PI3K 억제제는 화합물 A8 또는 PCT 공개 번호 WO2010/029082에 기재된 화합물이다.
- [1080] 일부 실시양태에서, PI3K 억제제는 범-PI3K 억제제, (4S,5R)-3-(2'-아미노-2-모르폴리노-4'-[(트리플루오로메틸)-[4,5'-비피리미딘]-6-일]-4-(히드록시메틸)-5-메틸옥사졸리딘-2-온 (화합물 A13) 또는 PCT 공개 번호 WO2013/124826에 개시된 화합물이다.
- [1081] 예시적인 PI3K- γ , - δ 억제제는 두벨리십 및 이텔라리십을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이텔라리십 (또한 GS-1101 또는 CAL-101로 지칭됨; 길리아드(Gilead))은 PI3K의 델타 이소형을 차단하는 소분자이다. 이텔라

리십 (5-플루오로-3-페닐-2-[(1S)-1-(7H-퓨린-6-일아미노)프로필]-4(3H)-퀴나졸리논)의 구조는 하기 제시된다.



[1082]

[1083] 두벨리십 (또한 IPI-145로 지칭됨; 인피니티 파마슈티칼스(Infinity Pharmaceuticals) 및 아브비(Abbvie))은 PI3K- δ , γ 를 차단하는 소분자이다. 두벨리십 (8-클로로-2-페닐-3-[(1S)-1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸]-1(2H)-이소퀴놀리논)의 구조는 하기 제시된다:



[1084]

[1085] 한 실시양태에서, 억제제는 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-히드록시에톡시)시클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (PF-04691502); N-[4-[[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]페닐]-N'-[4-(4,6-디-4-모르폴리닐-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아 (PF-05212384, PKI-587); 2-메틸-2-{4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐}프로판니트릴 (BEZ-235); 아피톨리십 (GDC-0980, RG7422); 2,4-디플루오로-N-{2-(메틸옥시)-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐}벤젠술폰아미드 (GSK2126458); 8-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-(피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2(3H)-온 말레산 (NVP-BGT226); 3-[4-(4-모르폴리닐피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-2-일)페놀 (PI-103); 5-(9-이소프로필-8-메틸-2-모르폴리노-9H-퓨린-6-일)피리미딘-2-아민 (VS-5584, SB2343); 또는 N-[2-[(3,5-디메톡시페닐)아미노]퀴녹살린-3-일]-4-[(4-메틸-3-메톡시페닐)카르보닐]아미노페닐술폰아미드 (XL765)로부터 선택된 이중 포스포티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 및 mTOR 억제제이다.

[1086]

예시적인 BAFF-R 억제제

[1087]

한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 B-세포-활성화 인자 수용체 (BAFF-R) 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 혈액 악성종양, 예를 들어 백혈병 (예를 들어, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 예를 들어 재발성 또는 불응성 만성 림프구성 백혈병)을 치료하는데 사용된다.

[1088]

한 실시양태에서, BAFF-R 억제제는 VAY736이다. VAY736은 BAFF-R을 표적화하는 완전 인간 조합 항체 라이브러리 (HuCAL)-유래된 모노클로날 항체이다. BAFF-R은 또한 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 13C로 공지되어 있고, 특정 종양 세포 유형 및 자가면역 질환에서 과다발현된다. VAY736은 항염증 및 항신생물성 활성 활성을 둘 다 갖는다. 암 세포에서, BAFF-R은 B-세포 증식 및 생존에 중요한 역할을 한다. VAY736은 BAFF-R을 표적화하여 이에 결합하고, 이에 따라 BAFF/BAFF-R 상호작용 및 BAFF-R-매개 신호전달을 둘 다 억제한다. 이는 BAFF-R을 발현하는 종양 세포에서 세포 성장을 감소시킬 수 있다.

[1089]

VAY736은 예를 들어 US 8,106,163에 개시되어 있다. VAY736의 중쇄 CDR1은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - GDSVSSNSAAWG (서열식별번호: 351) (US 8,106,163에 서열식별번호: 3으로 개시됨). VAY736의 중쇄 CDR2는 하기 아미노산 서열을 갖는다 - RIYYRSKWNSYAVSVKS (서열식별번호: 352) (US 8,106,163에 서열식별번호: 10으로 개시됨). VAY736의 중쇄 CDR3은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - YDWVPKIGVFDS (서열식별번호: 362) (US 8,106,163에 서열식별번호: 17로 개시됨). VAY736의 경쇄 CDR1은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - RASQFISSSYLS (서열식별번호: 353) (US 8,106,163에 서열식별번호: 24로 개시됨). VAY736의 경쇄 CDR2는 하기

아미노산 서열을 갖는다 - LLIYGSSSRAT (서열식별번호: 354) (US 8,106,163에 서열식별번호: 31로 개시됨). VAY736의 경쇄 CDR3은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - QQLYSSPM (서열식별번호: 355) (US 8,106,163에 서열식별번호: 38로 개시됨). VAY736의 중쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 356):

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKW
YNSYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGT
LVTVSS

[1090]

(US 8,106,163에 서열식별번호: 52로 개시됨). VAY736의 경쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 357):

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPA
RFGSGSGTDFTLTISLPEPDAVYYCQQLYSSPMFTFGQGTKVEIKRT

[1092]

(US 8,106,163에 서열식별번호: 45로 개시됨). VAY736의 중쇄는 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 358):

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKW
YNSYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[1094]

(US 8,106,163에 서열식별번호: 75로 개시됨). VAY736의 경쇄 가변 영역은 하기 아미노산 서열을 갖는다 - (서열식별번호: 359):

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPA
RFGSGSGTDFTLTISLPEPDAVYYCQQLYSSPMFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVCLLNNFYPRFAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1096]

(US 8,106,163에 서열식별번호: 71로 개시됨).

[1097]

예시적인 MALT-1/BTK 억제제

[1098]

한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 MALT-1 및/또는 BTK의 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암을 치료하는데 사용된다.

[1099]

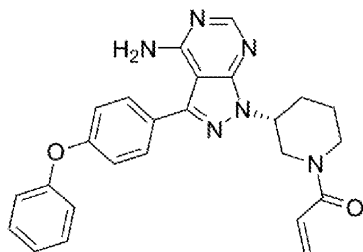
예시적인 MALT-1/BTK 억제제는 (S)-1-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-클로로-7-(1-메톡시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)우레아, (S)-1-(2-클로로-7-(1-메톡시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)우레아, (S)-1-(2-클로로-7-(1-메톡시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-(1-메틸-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로피리딘-3-일)우레아, (R)-1-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(2-클로로-7-(1-메톡시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)우레아, (R)-1-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-3-(2-클로로-7-(1-메톡시-2-메틸프로필)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)우레아, (S)-1-(7-(1-메톡시에틸)-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)우레아, (S)-1-(2-플루오로-7-(1-메톡시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)우레아, (S)-1-(2-클로로-7-(1-메톡시에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-3-(5-시아노피리딘-3-일)우레아를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1101]

예시적인 BTK 억제제는 이브루티닙 (PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292;

ONO-4059; CNX-774; 또는 LFM-A13을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, BTK 억제제는 인터류킨-2-유도성 키나제 (ITK)의 키나제 활성을 감소시키거나 억제하지 않고, 예를 들어 GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 또는 LFM-A13으로부터 선택된다.

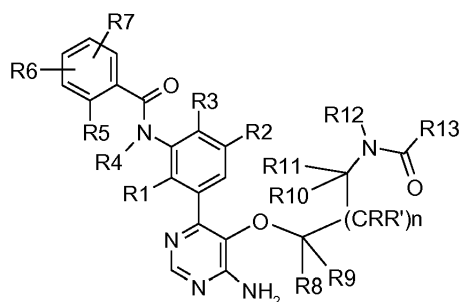
[1102] 한 실시양태에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어 이브루티닙 (PCI-32765)이다. 이브루티닙 (1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온)의 구조는 하기 제시된다.



[1103]

[1104] 다른 실시양태에서, BTK 억제제는 전체내용이 본원에 참조로 포함된 국제 출원 WO/2015/079417에 기재된 BTK 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, BTK 억제제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약성 허용되는 염이다:

[1105] <화학식 I>



[1106]

[1107] 여기서

[1108] R1은 수소, 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C1-C6 알킬이고;

[1109] R2는 수소 또는 할로젠이고;

[1110] R3은 수소 또는 할로젠이고;

[1111] R4는 수소이고;

[1112] R5는 수소 또는 할로젠이거나;

[1113] 또는 R4 및 R5는 서로 부착되고, 결합, -CH2-, -CH2-CH2-, -CH=CH-, -CH=CH-CH2-; -CH2-CH=CH-; 또는 -CH2-CH2-CH2-를 나타내고;

[1114] R6 및 R7은 서로 독립적으로 H, 히드록실에 의해 임의로 치환된 C1-C6 알킬, 할로젠 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C3-C6 시클로알킬, 또는 할로젠을 나타내고;

[1115] R8, R9, R, R', R10 및 R11은 서로 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알콕시에 의해 임의로 치환된 C1-C6 알킬을 나타내거나; 또는 R8, R9, R, R', R10 및 R11 중 임의의 2개는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 3 - 6원 포화 카르보시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1116] R12는 수소, 또는 할로젠 또는 C1-C6 알콕시에 의해 임의로 치환된 C1-C6 알킬이거나;

[1117] 또는 R12 및 R8, R9, R, R', R10 또는 R11 중 어느 하나는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 4, 5, 6 또는 7-원 아자시클릭 고리를 형성할 수 있고, 이 고리는 할로젠, 시아노, 히드록실, C1-C6 알킬 또는 C1-C6 알콕시에 의해 임의로 치환될 수 있고;

- [1118] n은 0 또는 1이고;
- [1119] R13은 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시 또는 N,N-디-C1-C6 알킬 아미노에 의해 임의로 치환된 C2-C6 알케닐; C1-C6 알킬 또는 C1-C6 알콕시에 의해 임의로 치환된 C2-C6 알키닐; 또는 C1-C6 알킬에 의해 임의로 치환된 C2-C6 알킬레닐 옥시이다.
- [1120] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 BTK 억제제는 하기로부터 선택된다:
N-(3-(5-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)옥시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (E)-N-(3-(6-아미노-5-((1-(부트-2-에노일)아제티딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-((1-프로피올로일아제티딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-((1-(부트-2-이노일)아제티딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(5-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (E)-N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸부트-2-엔아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸프로피올아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (E)-N-(3-(6-아미노-5-(2-(4-메톡시-N-메틸부트-2-엔아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸부트-2-인아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(2-((4-아미노-6-(3-(4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미도)-5-플루오로-2-메틸페닐)피리미딘-5-일)옥시)에틸)-N-메틸옥시란-2-카르복사아미드; N-(2-((4-아미노-6-(3-(6-시클로프로필-8-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)피리미딘-5-일)옥시)에틸)-N-메틸아크릴아미드; N-(3-(5-(2-아크릴아미도에톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-에틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-(2-플루오로에틸)아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(5-((1-아크릴아미도시클로프로필)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(5-(2-아크릴아미도프로폭시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(6-아미노-5-(2-(부트-2-인아미도)프로폭시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸아크릴아미도)프로폭시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸부트-2-인아미도)프로폭시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(3-(N-메틸아크릴아미도)프로폭시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(5-((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(6-아미노-5-((1-(부트-2-이노일)피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-2-(3-(5-((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-(히드록시메틸)페닐)-6-시클로프로필-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온; N-(2-((4-아미노-6-(3-(6-시클로프로필-1-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-5-플루오로-2-(히드록시메틸)페닐)피리미딘-5-일)옥시)에틸)-N-메틸아크릴아미드; N-(3-(5-(((2S,4R)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(((2S,4R)-1-(부트-2-이노일)-4-메톡시피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; 2-(3-(5-(((2S,4R)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-(히드록시메틸)페닐)-6-시클로프로필-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온; N-(3-(5-(((2S,4S)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(((2S,4S)-1-(부트-2-이노일)-4-메톡시피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(5-(((2S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(((2S,4R)-1-(부트-2-이노일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(5-((1-아크릴로일아제티딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(6-아미노-5-((1-프로피올로일아제티딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-2-(3-(5-((1-아크릴로일아제티딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로

-2-(히드록시메틸)페닐)-6-시클로프로필-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온; (R)-N-(3-(5-((1-아크릴로일아제티딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (R)-N-(3-(5-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(5-(((2R,3S)-1-아크릴로일-3-메톡시피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(5-(((2S,4R)-1-아크릴로일-4-시아노피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; 또는 N-(3-(5-(((2S,4S)-1-아크릴로일-4-시아노피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드.

[1121] 달리 제공되지 않는 한, 화학식 I의 BTK 억제제를 기재하는데 상기 사용된 화학 용어는 그 전체내용이 본원에 참조로 포함되는 국제 WO/2015/079417에 제시된 바와 같은 그의 의미에 따라 사용된다.

[1122] 예시적인 JAK 억제제

[1123] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 야누스 키나제 (JAK)의 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 결장암, 전립선암, 폐암, 유방암, 또는 췌장암), 예를 들어 혈액 악성종양 (예를 들어, 백혈병 (예를 들어, 골수성 백혈병 또는 림프구성 백혈병), 예를 들어, 림프종 (예를 들어, 비호지킨 림프종), 또는 예를 들어, 다발성 골수종을 치료하는데 사용된다.

[1124] 일부 실시양태에서, JAK 억제제는 2-플루오로-N-메틸-4-(7-(퀴놀린-6-일메틸)이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-2-일)벤즈아미드 (화합물 A17), 또는 그의 이염산 염, 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/070514에 개시된 화합물이다.

[1125] 일부 실시양태에서, JAK 억제제, 예를 들어 2-플루오로-N-메틸-4-(7-(퀴놀린-6-일메틸)이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-2-일)벤즈아미드 (화합물 A17), 또는 그의 이염산 염, 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/070514에 개시된 화합물은 약 400-600 mg (예를 들어, 1일에), 예를 들어 약 400, 500, 또는 600 mg, 또는 약 400-500 또는 500-600 mg의 용량으로 투여된다.

[1126] 일부 실시양태에서, JAK 억제제는 록솔리티닙 포스페이트 (또한 자카피로 공지됨; 화합물 A18) 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/070514에 개시된 화합물이다.

[1127] 한 실시양태에서, JAK 억제제, 예를 들어 록솔리티닙 포스페이트 (또한 자카피로 공지됨; 화합물 A18) 또는 PCT 공개 번호 WO 2007/070514에 개시된 화합물은 약 15-25 mg의 용량으로, 예를 들어 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 15, 20, 또는 25 mg, 또는 약 15-20 또는 20-25 mg의 용량이다.

[1128] 예시적인 CRTH2 억제제

[1129] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 T 헬퍼 2 세포에 상동성인 화학유인물질 수용체 (CRTH2)의 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암을 치료하는데 사용된다.

[1130] 일부 실시양태에서, CRTH2 억제제는 QAV680 (CAS 등록 번호: 872365-16-7)이다. QAV680은 또한 페비피프란트 및 2-[2-메틸-1-[(4-메틸술폰닐)페닐]메틸]피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]아세트산으로 공지되어 있다. QAV680은 예를 들어 문헌 [Sandham et al. Bioorg Med Chem. 2013;21(21):6582-91]에 개시되어 있다. QAW039는 또한 [1-(4-메탄술폰닐-2-트리플루오로메틸-벤질)-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-아세트산으로 공지되어 있다. QAW039는 예를 들어 문헌 [Sykes et al. European Respiratory Journal September 1, 2014 vol. 44 no. Suppl 58 P4074]에 개시되어 있다.

[1131] 일부 실시양태에서, CRTH2 억제제는 QAW039 (CAS 번호: 872365-14-5)이다.

[1132] 조합에 사용될 수 있는 다른 CRTH2 억제제는 예를 들어 AZD1981, ARRY-502, 세티피프란트 (ACT-453859), 및 ACT-129968을 포함한다.

[1133] 예시적인 PFKFB3 억제제

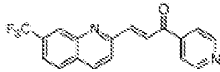
[1134] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조합은 6-포스포프룩토-2-키나제/프룩토스-2,6-비포스파타제 3 (PFKFB3)의 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 암, 예를 들어 본원에 기재된 암, 예를 들어 고형 종양 (예를 들어, 진행성 고형 종양)을 치료하는데 사용된다.

[1135] 일부 실시양태에서, PFKFB3 억제제는 PFK-158이다. PFK-158은 또한 ACT-PFK-158 또는 (E)-1-(피리딘-4-일)-3-

(7-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-일)-프로프-2-엔-1-온으로 공지되어 있다. PFK-158은 3-(3-피리디닐)-1-[4-피리디닐]-2-프로펜-1-온 (3P0)의 유도체이다. 프록토스-6-포스페이트에서 프록토스-2,6-비스포스페이트로의 전환을 촉매하는 PFKFB3은 인간 암 세포에서 고도 발현되며 활성이고, 암 세포에서의 당분해 유입 및 그의 증식을 둘 다 증가시키는데 중요한 역할을 한다. PFKFB3 억제제, 예를 들어 PFK-158은 PFKFB3에 결합하여 그의 활성을 억제할 수 있으며, 이는 암 세포에서의 당분해 경로 및 그에 의한 글루코스 흡수 둘 다의 억제로 이어진다. 이는 정상의 건강한 세포에 비해 암 세포에서 증진된 세포 증식을 유발하는 거대분자 및 에너지의 생산을 방지한다. 암 세포로부터 영양소 및 에너지를 박탈하는 것은 암 세포 성장의 억제로 이어진다.

[1136] PFK158은 예를 들어 WO 2013/148228의 5 페이지에 개시되어 있다.

[1137] 일부 실시양태에서, PFKFB3 억제제는 하기 구조를 갖는다:



[1138]

[1139] 면역계의 하향-조정제

[1140] 대안적 실시양태에서, 본원에 개시된 항-PD-L1 항체 분자는 B7-H1 또는 PD-1의 항-이디오타입 펩티드 또는 항체 (Wallmann, J. et al. (2010) "Anti-Ids in Allergy: Timeliness of a Classic Concept," World Allergy Organiz. J. 3(6):195-201; Nardi, M. et al. (2000) "Antiidiotype Antibody Against Platelet Anti-GpIIb/IIIa Contributes To The Regulation Of Thrombocytopenia In HIV-1-ITP Patients," J. Exp. Med. 191(12):2093-2100) 또는 모방체 (Zang, Y. C. et al. (2003) "Human Anti-Idiotypic T Cells Induced By TCR Peptides Corresponding To A Common CDR3Sequence Motif In Myelin Basic Protein-Reactive T Cells," Int. Immunol. 15(9):1073-1080; Loiarro, M. et al. (Epub 2010 Apr. 8) "Targeting TLR/IL-1R Signalling In Human Diseases," Mediators Inflamm. 2010:674363)를 생산하는데 사용된다.

[1141] 면역계의 하향-조정은 염증성 및 자가면역 질환, 및 이식편 대 숙주 질환 (GvHD)의 치료에서 바람직하다. 본 발명의 항체를 투여하는 치료될 수 있는 자가면역 장애의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 증후군, 자가면역 애디슨병, 부신의 자가면역 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 난소염 및 고환염, 자가면역 혈소판감소증, 베체트병, 수포성 유선포창, 심근병증, 복강 스프루-피부염, 만성 피로 면역 기능장애 증후군 (CFIDS), 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 처그-스트라우스 증후군, 반흔성 유선포창, CREST 증후군, 저온 응집소 질환, 크론병, 원판성 루푸스, 본태성 혼합 한랭글로불린혈증, 섬유근육통-섬유근염, 사구체신염, 그레이브스병, 길랑-바레, 하시모토 갑상선염, 특발성 폐 섬유증, 특발성 혈소판감소증 자반증 (ITP), IgA 신경병증, 소아 관절염, 편평 태선, 홍반성 루푸스, 메니에르병, 혼합 결합 조직 질환, 다발성 경화증, 시속 신경척수염 (NMO), 유형 1 또는 면역-매개 당뇨병, 중증 근무력증, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 결절성 다발동맥염, 다발연골염, 다선성 증후군, 류마티스성 다발근육통, 다발근염 및 피부근염, 원발성 무감마글로불린혈증, 원발성 담즙성 간경변증, 건선, 건선성 관절염, 레이노이드 현상, 라이터 증후군, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 경피증, 쇼그렌 증후군, 강직-인간 증후군, 전신 홍반성 루푸스, 홍반성 루푸스, 다카야스 동맥염, 일시적 동맥염/거대 세포 동맥염, 횡단성 척수염, 궤양성 결장염, 포도막염, 혈관염, 예컨대 포진성 피부염 혈관염, 백반증 및 베게너 육아종증.

[1142] 본 발명의 방법에 따라 예방, 치료 또는 관리될 수 있는 염증성 장애의 예는 천식, 너염, 염증성 장 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 알레르기성 장애, 패혈성 쇼크, 폐 섬유증, 미분화 척추관절병증, 미분화 관절병증, 관절염, 염증성 골용해, 및 만성 바이러스 또는 박테리아 감염으로 인한 만성 염증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1143] 따라서, 본 발명의 항체 및 항원-결합 단편은 염증성 및 자가면역 질환의 치료에서 유용성을 갖는다.

[1144] 진단 용도

[1145] 한 측면에서, 본 발명은 시험관내에서 (예를 들어, 생물학적 샘플, 예컨대 조직 생검, 예를 들어 암성 조직으로부터 조직 생검에서) 또는 생체내에서 (예를 들어, 대상체에서의 생체내 영상화) PD-L1 단백질의 존재를 검출하는 진단 방법을 제공한다. 방법은 하기를 포함한다: (i) 샘플을 본원에 기재된 항체 분자와 접촉시키거나, 또는 대상체에게 항체 분자를 투여하는 것; (임의적으로) (ii) 참조 샘플, 예를 들어 대조군 샘플 (예를 들어, 대조군 생물학적 샘플, 예컨대 혈장, 조직, 생검) 또는 대조군 대상체))을 접촉시키는 것; 및 (iii) 항체 분자와 샘플 또는 대상체, 또는 대조군 샘플 또는 대상체 사이의 복합체의 형성을 검출하는 것, 여기서 대조군 샘플 또는

는 대상체에 비해 샘플 또는 대상체에서의 복합체 형성의 변화, 예를 들어 통계적으로 유의한 변화는 샘플에서의 PD-L1의 존재를 나타낸다. 항체 분자를 직접적으로 또는 간접적으로 검출가능한 물질로 표지하여 결합된 항체 또는 결합되지 않은 항체의 검출을 용이하게 할 수 있다. 적합한 검출가능한 물질은 상기 기재된 바와 같은 다양한 효소, 보결분자단, 형광 물질, 발광 물질 및 방사성 물질을 포함하며, 하기에서 보다 상세하게 기재된다.

- [1146] 용어 "샘플"은, 폴리펩티드를 검출하는데 사용된 샘플을 지칭하며, 세포, 세포 용해물, 단백질 또는 세포의 막 추출물, 체액, 또는 조직 샘플을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [1147] 항체 분자와 PD-L1 사이의 복합체 형성은 PD-L1 항원에 결합된 결합 분자 또는 결합되지 않은 결합 분자를 측정하거나 시각화함으로써 검출될 수 있다. 통상적인 검출 검정, 예를 들어 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA), 방사선면역검정 (RIA) 또는 조직 면역조직화학이 사용될 수 있다. 항체 분자 표지에 대한 대안으로, PD-L1의 존재는 검출가능한 물질로 표지된 표준물 및 표지되지 않은 항체 분자를 사용하는 경쟁 면역검정에 의해 샘플에서 검정될 수 있다. 이 검정에서, 생물학적 샘플, 표지된 표준물 및 항체 분자가 조합되고, 표지되지 않은 결합 분자에 결합된 표지된 표준물의 양이 결정된다. 샘플에서의 PD-L1의 양은 항체 분자에 결합된 표지된 표준물의 양에 반비례한다.
- [1148] 대안적으로, 또는 본원에 기재된 방법과의 조합으로, 면역 세포 (예를 들어, T 세포) 활성화의 대상체 상태를 평가하는 (예를 들어, 대상체가 면역조절제 요법에 반응할 가능성을 평가하는) 방법이 개시된다. 방법은 대상체에서 T 세포 활성화의 수준 및/또는 분포를 결정하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, T 활성화의 수준 및/또는 분포는 하기 중 하나 이상의 수준 및/또는 분포의 척도를 포함한다: CD8, PD-L1, 또는 다른 체크포인트 억제인자 (예를 들어, PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), 또는 CTLA-4 중 하나 이상), 또는 그의 임의의 조합. 예를 들어, CD8-발현 세포의 수준 및/또는 분포는 활성화된 T 세포의 마커로서 평가될 수 있다. 다른 실시양태에서, PD-L1을 발현하는 세포, 또는 다른 체크포인트 억제인자의 수준 및/또는 분포가 평가될 수 있다. 대상체는 면역조절제 요법의 투여 전에, 그 동안 또는 그 후에 평가될 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 면역조절제 요법 (예를 들어, 체크포인트 분자 억제제 요법) 전에, 예를 들어 초기 치료 전에, 또는 치료 간격 후의 치료 전에 평가된다. 한 실시양태에서, (예를 들어, 참조물, 예를 들어 대조군에 비해) 대상체에서 CD8, PD-L1, 또는 다른 체크포인트 억제인자 중 하나 이상의 상승된 수준은 요법에 대한 대상체의 증가된 반응 (또한 본원에서 양성 면역 활성화 상태로 지칭됨)을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, (예를 들어, 참조물, 예를 들어 대조군에 비해) 대상체에서 CD8, PD-L1, 또는 다른 체크포인트 억제인자 중 하나 이상의 감소된 수준은 요법에 대한 대상체의 감소된 반응 (또한 본원에서 음성 면역 활성화 상태로 지칭됨)을 나타낸다. 방법은 임의적으로, 대상체가 양성 면역 활성화 상태를 갖는 것으로 결정된 경우 본원에 기재된 바와 같은 면역조절제 요법 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 체크포인트 분자 억제제 요법)의 투여를 포함할 수 있다.
- [1149] 한 실시양태에서, 면역조절제 요법은 공동자극 분자의 활성화제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 활성화제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 GITR 분자의 효능제)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 면역조절제 요법은 면역 체크포인트 분자의 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 체크포인트 억제인자의 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 PD-L1, PD-1, TIM-3, 또는 CTLA-4 중 하나 이상의 억제제)를 포함한다. 한 실시양태에서, 면역조절제 요법은 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 면역조절제 요법은 공동자극 분자의 활성화제 및 체크포인트 억제인자의 억제제의 조합을 포함한다.
- [1150] 일부 실시양태에서, CD8, PD-L1, 또는 다른 체크포인트 억제인자의 수준 및/또는 분포는 생체내에서, 예를 들어 비-침습적으로 (예를 들어, 적합한 영상화 기술, 예를 들어 양전자 방출 단층촬영 (PET) 스캔을 사용하여 검출 가능하게 표지된 T 세포 마커에 대한 항체를 검출함으로써) 결정된다. 예를 들어, 표적 항체-PET 또는 면역-PET (예를 들어, 항-CD8 PET 또는 항-PD-L1 PET)는 생체내에서 표적 CD8- 또는 PD-L1-발현 세포의 수준 및/또는 분포 (예를 들어, 중앙 국제화)를 검출하는데 사용될 수 있다. 항체 영상화 (예를 들어, 항체-PET 영상화)를 위한 기술은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 하기에 기재된 바와 같다: Lamberts, L. E. et al. (2015) J. Clin. Oncol. 33 (DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8278); Tavaré, R. et al. (2014) PNAS 111(3):1108-1113; Pampaloni et al., J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3084); 및 Boerman and Oyen (2011) The Journal of Nuclear Medicine 52 (8):1171-72; 미국 특허 번호 US 5,192,525, US 5,219,548, US 5,399,338, US 6,096,874, US 7,338,651, US 7,410,943, US 7,747,308, US 7,754,884, US 7,848,557, US 7,894,649, US 8,090,175, US 8,188,116, US 8,287,471, US 8,323,621, US 8,372,868, US 8,532,739, US

8,679,483, US 8,771,966, 및 US 8,841,320; 미국 특허 출원 공개 번호 US 2002/122806, US 2003/129579, US 2004/096915, US 2004/096915, US 2005/215883, US 2006/193773, US 2007/258888, US 2008/004521, US 2008/031823, US 2008/119718, US 2008/130825, US 2008/146914, US 2008/200806, US 2008/230703, US 2008/241074, US 2008/241873, US 2010/034735, US 2010/092384, US 2010/258138, US 2010/278739, US 2010/324130, US 2011/014120, US 2011/064652, US 2011/116703, US 2012/052010, US 2013/136688, US 2013/157289, US 2013/177502, US 2015/185204, US 2015/190534, 및 US 2015/217006; 국제 특허 출원 공개 번호 WO 92/19213, WO 9640616, WO 2002/035232, WO 2002/047537, WO 2003/020701, WO 2003/034068, WO 2005/012335, WO 2005/046733, WO 2005/077263, WO 2006/074129, WO 2006/100562, WO 2006/147379, WO 2007/092115, WO 2008/023251, WO 2008/057166, WO 2008/115854, WO 2008/143706, WO 2009/121631, WO 2010/127054, WO 2011/153346, WO 2015/085179, WO 2015/100498, WO 2015/103039, 및 WO 92/06068; 및 유럽 특허 번호 EP 0551434 B1, EP 1330652 B1, 및 EP 1861713 B1; 이들 모두는 본원에 참조로 포함됨.

[1151] 한 실시양태에서, CD8의 수준 및/또는 분포는 생체내에서, 예를 들어 PET 시약으로 검출가능하게 표시된, 예를 들어 ^{64}Cu 방사성표지의 경우 S-2-(4-이소티오시아네이트벤질)-1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리아세트산에 접합된 항-CD8 항체를 검출함으로써 결정된다 (예를 들어 문헌 [Tavare, R. et al. (2014) PNAS 111(3):1108-1113]에 기재된 바와 같음). 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 PD-L1의 수준 및/또는 분포는 생체내에서, 예를 들어 PET 시약, 예를 들어 ^{18}F -플루오로데옥시글루코스 (FDG)로 검출가능하게 표시된 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체를 검출함으로써 결정된다 (예를 들어 문헌 [Pampaloni et al., J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3084)]에 기재된 바와 같음). 또 다른 실시양태에서, CTLA-4의 수준 및/또는 분포는 생체내에서, 예를 들어 PET 시약으로 검출가능하게 표시된 항-CTLA-4 항체를 검출함으로써 결정된다 (예를 들어 WO 2009/121631에 기재된 바와 같음).

[1152] 다른 실시양태에서, CD8, PD-L1, 또는 다른 체크포인트 억제인자의 수준은 대상체로부터 (예를 들어, 면역조직 화학적 기술을 사용하여) 획득한 샘플 (예를 들어, 종양 생검)에서 결정된다.

[1153] 또한 본 발명의 범위 내에 검출 시약이 포함된다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자를 포함하는 면역-PET 시약. 예시적인 표지 시약은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 브로민-76 (^{76}Br), 칼슘-47 (^{47}Ca), 탄소-11 (^{11}C), 탄소-14 (^{14}C), 크로뮴-51 (^{51}Cr), 코발트-57 (^{57}Co), 코발트-58 (^{58}Co), 구리-64 (^{64}Cu), 에르븀-169 (^{169}Er), 플루오린-18 (^{18}F), 플루오로데옥시글루코스 (^{18}F -FDG), 갈륨-67 (^{67}Ga), 갈륨-68 (^{68}Ga), 수소-3 (^3H), 인듐-111 (^{111}In), 아이오딘-123 (^{123}I), 아이오딘-124 (^{124}I), 아이오딘-125 (^{125}I), 아이오딘-131 (^{131}I), 철-59 (^{59}Fe), 크립톤-81m ($^{81\text{m}}\text{Kr}$), 루테튬-177 (^{177}Lu), 질소-13 (^{13}N), 산소-15 (^{15}O), 인-32 (^{32}P), 사마륨-153 (^{153}Sm), 셀레늄-75 (^{75}Se), 스트론튬-89 (^{89}Sr), 탈륨-201 (^{201}Tl), 나트륨-22 (^{22}Na), 나트륨-24 (^{24}Na), 테크네튬 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), 크세논-133 (^{133}Xe), 이트륨-86 (^{86}Y), 이트륨-88 (^{88}Y), 이트륨-90 (^{90}Y), 및 지르코늄-89 (^{89}Zr). 면역-PET에서의 추가의 예시적인 표지 시약 및 그의 적용이 예를 들어 문헌 [Lamberts, L. E. et al. (2015) J. Clin. Oncol. 33 (DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8278) 및 Boerman and Oyen (2011) The Journal of Nuclear Medicine 52 (8):1171-72]에 기재되어 있다.

[1154] 핵산

[1155] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및 CDR 또는 초가변 루프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 특색으로 한다. 예를 들어, 본 발명은 본원에 개시된 항체 분자 중 하나 이상으로부터 선택된 항-PD-L1 항체 분자의 각각 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 제1 및 제2 핵산을 특색으로 한다. 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 또는 그에 대해 실질적으로 동일한 서열 (예를 들어, 표에 제시된 서열에 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 또는 그와 3, 6, 15, 30, 또는 45개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 서열)을 포함할 수 있다.

[1156] 특정 실시양태에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 그에 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 및/또는 1개 이상의 치환, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR 또는 초가변 루프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 그에 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그

초과 동일한 서열, 및/또는 1개 이상의 치환, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 또는 3개의 CDR 또는 초가변 루프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 그에 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 및/또는 1개 이상의 치환, 예를 들어 보존적 치환을 갖는 서열)을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR 또는 초가변 루프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다.

[1157] 특정 실시양태에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 그에 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 및/또는 본원에 기재된 엄격한 조건 하에 혼성화가 가능한 서열)을 갖는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR 또는 초가변 루프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 또는 그에 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 및/또는 본원에 기재된 엄격한 조건 하에 혼성화가 가능한 서열)을 갖는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR 또는 초가변 루프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 또는 그에 실질적으로 상동인 서열 (예를 들어, 그에 대해 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 동일한 서열, 및/또는 본원에 기재된 엄격한 조건 하에 혼성화가 가능한 서열)을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 CDR 또는 초가변 루프를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다.

[1158] 또 다른 측면에서, 본원은 본원에 기재된 핵산을 함유하는 숙주 세포 및 벡터를 특색으로 한다. 핵산은 하기에 서 보다 상세하게 기재되는 바와 같이, 동일한 숙주 세포 또는 별개의 숙주 세포에 존재하는 단일 벡터 또는 별개의 벡터에 존재할 수 있다.

[1159] 벡터

[1160] 본원에 기재된 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 벡터가 본원에 추가로 제공된다. 한 실시양태에서, 벡터는 본원에 기재된 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오타이드를 포함한다. 한 실시양태에서, 벡터는 본원에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 벡터는 바이러스, 플라스미드, 코스미드, 람다 파지 또는 효모 인공 염색체 (YAC)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1161] 수많은 벡터 시스템이 사용될 수 있다. 예를 들어, 벡터의 한 부류는 동물 바이러스, 예컨대, 예를 들어 소 유두종 바이러스, 폴리오마 바이러스, 아데노바이러스, 백시니아 바이러스, 마를로바이러스, 레트로바이러스 (라우스 육종 바이러스, MMTV 또는 MOMLV) 또는 SV40 바이러스로부터 유래된 DNA 요소를 사용한다. 벡터의 또 다른 부류는 RNA 바이러스, 예컨대 쉼리키 포레스트 바이러스, 동부 말 뇌염 바이러스 및 플라비바이러스로부터 유래된 RNA 요소를 사용한다.

[1162] 추가적으로, DNA를 염색체 내로 안정하게 통합시킨 세포는 형질감염된 숙주 세포의 선택을 허용하는 하나 이상의 마커를 도입함으로써 선택될 수 있다. 마커는 예를 들어 영양요구성 숙주에 대한 프로토포피, 살생물제 저항성 (예를 들어, 항생제) 또는 중금속, 예컨대 구리에 대한 저항성 등을 제공할 수 있다. 선택 마커 유전자는 발현시킬 DNA 서열에 직접 연결되거나, 또는 공동형질전환에 의해 동일한 세포 내로 도입될 수 있다. 추가의 요소가 또한 mRNA의 최적 합성을 위해 필요할 수 있다. 이들 요소는 스플라이스 신호, 뿐만 아니라 전사 프로모터, 인핸서 및 종결 신호를 포함할 수 있다.

[1163] 구축물을 함유하는 발현 벡터 또는 DNA 서열이 발현을 위해 제조되면, 발현 벡터는 적절한 숙주 세포 내로 형질감염되거나 도입될 수 있다. 이를 달성하기 위해 다양한 기술, 예컨대, 예를 들어 원형질체 융합, 인산칼슘 침전, 전기천공, 레트로바이러스 형질도입, 바이러스 형질감염, 유전자 총, 지질 기반 형질감염 또는 다른 통상적인 기술이 사용될 수 있다. 원형질체 융합의 경우에, 세포를 배지에서 성장시키고, 적절한 활성화에 대해 스크리닝한다.

[1164] 생성된 형질감염 세포를 배양하고 생산된 항체 분자를 회수하기 위한 방법 및 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있고, 본 명세서에 기초하여사용된 특정 발현 벡터 및 포유동물 숙주 세포에 따라 변경되거나 최적화될 수 있다.

[1165] 세포

[1166] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 항체 분자를 코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

- [1167] 한 실시양태에서, 숙주 세포는 항체 분자를 코딩하는 핵산을 포함하도록 유전자 조작된다.
- [1168] 한 실시양태에서, 숙주 세포는 발현 카세트를 사용함으로써 유전자 조작된다. 어구 "발현 카세트"는 뉴클레오타이드 서열로서, 이러한 서열에 상용성인 숙주 내의 유전자의 발현에 영향을 줄 수 있는 것을 지칭한다. 이러한 카세트는 프로모터, 인트론 존재 또는 부재 하의 오픈 리딩 프레임 및 종결 신호를 포함할 수 있다. 발현에 영향을 주는데 필요하거나 도움이 되는 추가의 인자, 예컨대, 예를 들어 유도성 프로모터가 또한 사용될 수 있다.
- [1169] 본 발명은 또한 본원에 기재된 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [1170] 세포는 진핵 세포, 박테리아 세포, 곤충 세포 또는 인간 세포일 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 진핵 세포는 Vero 세포, HeLa 세포, COS 세포, CHO 세포, HEK293 세포, BHK 세포 및 MDCKII 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 곤충 세포는 Sf9 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [1171] 표 1. 뮤린, 키메라 및 인간화 항체 분자에 대한 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열. 항체 분자는 뮤린 mAb BAP058, 키메라 mAb BAP058-chi, 및 인간화 mAb BAP058-hum01 내지 BAP058-hum17 및 BAP058-클론-K 내지 BAP058-클론-0를 포함한다. 중쇄 및 경쇄 CDR, 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및 중쇄 및 경쇄의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열이 제시된다.

BAP058 HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코타아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코타아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코타아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 6	VH	QVHLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWYVW KQGPGRGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNKATLTVDK SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTSTVTVSS
SEQ ID NO: 7	DNA VH	CAGGTCCACCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTGTA AGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG AAACAGGGGCTTGGACGAGGCTTGAGTGGATTGGAA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAAAGGCCACACTGACTGTAGACAAA TCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGA CATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA
BAP058 LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코타아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (코타아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코타아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 8	VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFLT ISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGAGSKLELK
SEQ ID NO: 15	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAATTCATGTCCA CATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTATCAA CAGAAACCAGGGCAATCTCCTAACTACTGATTACT

[1172]

		GGGCATCCACCCGGCACACTGGAGTCCCTGATCGCTT CACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTACTCTCACC ATTAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTGGCAGATTATT TCTGTGACAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG TGCTGGGTCCAAGCTGGAGCTGAAA
BAP058-chi HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 16	VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMYWV KQGPGRGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNKATLTVDK SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS
BAP058-chi LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코티아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코티아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 17	VL	DIMMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTA
BAP058-hum01-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMYWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS
SEQ ID NO: 19	DNA VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCACTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTG GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTATTACTGTGCAAGGGA

[1173]

		CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 20	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNLSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 21	DNA 중쇄	CAGGTTCACTGCTGCTGAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGAGATGAT TCAAGAACACGGCGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGT GGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTG ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCG AGGTCCAGTTCACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGAGACAACACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum01-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT

[1174]

SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코티아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코티아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 22	VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTA VAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 23	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 24	경쇄	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTA VAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 25	DNA 경쇄	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum02-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	DNA VH	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA

[1175]

		AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 20	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYWYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 21	DNA 중쇄	CAGGTTTCAGCTGGTGAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCTCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTG ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCTTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT

[1176]

		GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP058-hum02-IC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코터아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (코터아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코터아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 26	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 27	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGTCCCATCAAGGTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGCCAAGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 28	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 29	DNA 경쇄	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGTCCCATCAAGGTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGCCAAGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAATGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum03-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코터아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코터아)	HCDR2	DPNSGS

[1177]

SEQ ID NO: 3 (코타아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 31	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 32	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 33	DNA 중쇄	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC

[1178]

		CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGAGACAACATAAGACCACGCC TCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum03-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코타아)	LCDR1	SQDVGT
SEQ ID NO: 13 (코타아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코타아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 34	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSDFTLK ISRVEAEDVGVYCCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 35	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGAAA ATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 36	경쇄	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSDFTLK ISRVEAEDVGVYCCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	DNA 경쇄	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGAAA ATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAGTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum04-HC		

[1179]

SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코터아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코터아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코터아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWV RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTG GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 40	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWV RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 41	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTG GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCT GGAAGTCAAGCGCCCTGACCAAGCGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC

[1180]

		ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum04-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코타아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (코타아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코타아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA
SEQ ID NO: 43	DNA VL	WYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTFT ISSLPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 44	경쇄	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 45	DNA 경쇄	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTFT ISSLPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
		GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCCCAGG

[1181]

		AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum05-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코타아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코타아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코타아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 46	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWI RQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS
SEQ ID NO: 47	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGT GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCTTACAATGACCAACATGG ACCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 48	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWI RQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPFCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 49	DNA 중쇄	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGT GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCTTACAATGACCAACATGG ACCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCT GGAAGTCAAGCGCCCTGACAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC

		AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTT AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCCTCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACAGAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum05-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코타아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (코타아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코타아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLPEDIAITYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 44	경쇄	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLPEDIAITYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 45	DNA 경쇄	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT

[1183]

		ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCAGGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum06-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코터아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코터아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코터아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYWI RQPPGKLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTACTGGATGTAAGTGGATC CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 52	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYWI RQPPGKLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 53	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTACTGGATGTAAGTGGATC CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC

[1184]

		CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGAGAGAACACTACAAGACCAGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGCCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum06-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코타아)	LCDR1	SQDVGTAA
SEQ ID NO: 13 (코타아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코타아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 44	경쇄	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1185]

SEQ ID NO: 45	DNA 경쇄	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum07-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 54	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWYWI RQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 55	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTC TGGCTACACCTTCACCACTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 56	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWYWI RQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 57	DNA 중쇄	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTC

[1186]

		TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTT AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAA
BAP058-hum07-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코티아)	LCDR1	SQDVGTGA
SEQ ID NO: 13 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코티아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 58	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIIPRFSGSGYGTDFTLT INNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 59	DNA VL	GAAATTGTTGTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTT TGCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCACCTCGATT CAGTGGCAGCGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACT TCTGTGACAGTATAACAGCTATCCTCTCAGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA

[1187]

SEQ ID NO: 60	경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIIPRFSGSGYGTDFTLT INNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 61	DNA 경쇄	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTT TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCACCTCGATT CAGTGGCAGCGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACT TCTGTCTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum08-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 62	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYVW RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS
SEQ ID NO: 63	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAAGTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 64	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYVW RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE

[1188]

		KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFPLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 65	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCGCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTG GGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCACGATAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGAGAGAACACTACAAGACACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACAGAGAAGCCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum08-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코타아)	LCDR1	SQDVGTAA
SEQ ID NO: 13 (코타아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코타아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 66	VL	DVVMTQSPFLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCTGCCCG TCACCCCTGGACAGCCGCCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG

[1189]

		CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 68	경쇄	DVVMTQSPSLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAWAYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLOPDDFATYYCQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	DNA 경쇄	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCTGCCCCG TCACCCTTGGACACCCGGCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum09-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYWI RQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYWI RQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG

[1190]

		QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPFCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 53	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTG GGAACCTAGCGGCCCTGACCAAGCGCGTGACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCCTAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTG ACGTGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCAGGAAGACCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCAGGTACCGTGTGGTACGCTCCTCACCCTCC TGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAACAACATAAGACCACGCC TCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGACCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum09-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코타아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (코타아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코타아)	LCDR3	YNSYPL

[1191]

SEQ ID NO: 22	VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLT ISSLSQSEDFAVYYCQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 23	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 24	경쇄	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLT ISSLSQSEDFAVYYCQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 25	DNA 경쇄	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum10-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코터아)	HCDR1	GYTFSTY
SEQ ID NO: 5 (코터아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코터아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 70	VH	QITLKESGPTLVKPTQTLLTCTFSGYTFSTSYWYVW RQAPGKGLEWVSRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 71	DNA VH	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGA AACCACACAGACCCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTC TGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGAGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA

[1192]

		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 72	중쇄	QITLKESGPTLVKPTQTLLTCTFSGYTFTSYWMYVW RQAPGKLEWVSRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 73	DNA 중쇄	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGA AACCACACAGACCCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTC TGGCTACACCTTCAACAGTTACTGGATGTACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGAGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACACCTT CCCCGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTTCCCCCAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGAGAGAACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGACCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum10-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT

[1193]

SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코티아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코티아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 66	VL	DVVMTQSPSLSPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCAGGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 68	경쇄	DVVMTQSPSLSPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	DNA 경쇄	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCAGGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum11-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 31	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA

[1194]

		AGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 32	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFSTYWMYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 33	DNA 중쇄	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAAGCGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCTCCCCCAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTG ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTTT AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCACCGTCC TGCACCAGGACTGGTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGAGAGCAACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT

		GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP058-hum11-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코터아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (코터아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코터아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 66	VL	DVVMTQSPSLPVLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCATCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 68	경쇄	DVVMTQSPSLPVLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIKRTVA APSVFIFFPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	DNA 경쇄	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCATCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum12-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코터아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코터아)	HCDR2	DPNSGS

SEQ ID NO: 3 (코타아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYVW RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCCCGACAAAGGGCTTGAGTGGATGGGTG GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 40	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYVW RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPFCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYCKKVSNNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL LGK
SEQ ID NO: 41	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCCCGACAAAGGGCTTGAGTGGATGGGTG GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCTCCCCCAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTG ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC

		CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACATAAGACACAGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum12-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코타아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (코타아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코타아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLPEDIAITYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 75	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 76	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLPEDIAITYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFFPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 77	DNA 경쇄	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum13-HC		

[1198]

SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 78	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYTFTSYWMYWV RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS
SEQ ID NO: 79	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 247	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYTFTSYWMYWV RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 81	DNA 중쇄	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGATTGAGTCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCAAAC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC

		ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCAGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum13-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코타아)	LCDR1	SQDVGTAA
SEQ ID NO: 13 (코타아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코타아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 82	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 83	DNA VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCTCGAGGTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 84	경쇄	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 85	DNA 경쇄	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCTCGAGGTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCACTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG

[1200]

		AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum14-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	DNA VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 20	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 21	DNA 중쇄	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC

[1201]

		AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTG ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTT AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACACTACAAGACCACGCC TCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum14-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코타아)	LCDR1	SQDVGT
SEQ ID NO: 13 (코타아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코타아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 87	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCAGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 88	경쇄	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFFPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 89	DNA 경쇄	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT

[1202]

		ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum15-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYWI RQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGCG CAGGGCACCACTGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 52	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYWI RQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPCCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 53	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA

[1203]

		CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTG GGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGAGAGAACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGACCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum15-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코터아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (코터아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코터아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 87	DNA VL	GAAATTGTGTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTGACAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 88	경쇄	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREKVVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1204]

SEQ ID NO: 89	DNA 경쇄	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum16-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 54	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYWI RQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 55	DNA VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 56	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYWI RQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 57	DNA 중쇄	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC

[1205]

		TGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGCG CAGGGCACACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTT AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum16-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코타아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (코타아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코타아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGETFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 87	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCATCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGACCAAGGTGGAATCAAA

[1206]

SEQ ID NO: 88	경쇄	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDEFATYYCQQNSYPLTFGQGTKEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 89	DNA 경쇄	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCAGTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGACCAAGGTGGAATCAACAGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum17-HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 62	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYVW RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 63	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACTGTACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 64	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYVW RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE

[1207]

		KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFPLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 65	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCGCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGT GGAATCAGGCGCCCTGACAGCGCGGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCGCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCGCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCGAGCCGAGAGCAACTACAAGACCAAGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACAGAAGGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum17-LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코티아)	LCDR1	SQDVGTAA
SEQ ID NO: 13 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코티아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 87	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGAATCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG

[1208]

		CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 88	경쇄	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 89	DNA 경쇄	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCGTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-클론 K HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코터아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코터아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코터아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFSTSYWYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS
SEQ ID NO: 196	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGGTGTC CGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCA GAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTACAACGA GAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCCGACAAG TCCACCTCCACCGCTACATGGAAGTGTCTCCTGTC GGAGCGAGGACACCGCGCTGTACTACTGCGCCAGAGA CTACCGGAAGGGCCTGTACGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 197	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFSTSYWYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG

[1209]

		QGTTVTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPFCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ ID NO:198	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGGTGTC CGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCA GAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTACAACGA GAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCCGACAAG TCCACCTCCACCGCTACATGGAAGTGTCTCCCTGC GGAGCGAGGACACCGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGA CTACCGGAAGGGCTGTACGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCCACCA AGGGCCCAAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCTGCTCCAG AAGCACGAGCGAGACAGCGCCCTGGGCTGCCTG GTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCGCGCGTGCACACCTT CCCCGCGTGTGTCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTG AGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCA CCAAGACCTACACCTGTAACTGGACCAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTAC GGCCACCCCTGCCCCCTGCCAGCCCCGAGTTCC TGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTCCCCCAAGCC CAAGGACACCCGTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTG ACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTT AACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTG TAAGGTCTCCAACAAGGGCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGC CCCAGGTCTACACCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAG GGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAACGGCCAGCCGAGAACAATAACAAGACACCC CCCAGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTAC AGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGG GCAACGTCTTTAGCTGTCTCCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCC CTGGGCTGATGAATTC
BAP058-클론 K LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코티아)	LCDR1	SQDVGTGA
SEQ ID NO: 13 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코티아)	LCDR3	YNSYPL

[1210]

SEQ ID NO: 34	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAFAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK
SEQ ID NO:199	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCG TGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGGC CTCCCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCTTGGTATCTG CAGAAGCCTGGCCAGTCCCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACCAGACACACCGCGTGCCCGACAGATT CTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAG ATCTCCCGGGTGGAAGCCGAGGATGTGGGCGTGACT ACTGCCAGCAGTACAACCTCTACCCCTGACCTTCGG CCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAG
SEQ ID NO:36	경쇄	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAFAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:200	DNA 경쇄	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCG TGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGGC CTCCCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCTTGGTATCTG CAGAAGCCTGGCCAGTCCCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACCAGACACACCGCGTGCCCGACAGATT CTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAG ATCTCCCGGGTGGAAGCCGAGGATGTGGGCGTGACT ACTGCCAGCAGTACAACCTCTACCCCTGACCTTCGG CCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCC GCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCT GAACAACCTTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGTGAGGTGACCC ACCAGGCGCTGTCCAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGCTGATGAATTC
BAP058-클론 L HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYVW RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AGCCCGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTT AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCTGGAGTGGATGGGTA GAATCGACCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATTAGCGTGGACACC

[1211]

		TCTAAGAATCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGA CCGCCGCTGACACCGCCGCTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 91	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYVW RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ ID NO: 92	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AGCCCGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGTTTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCGAGTGGATGGGT GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAGAATAGAGTGAAGTATAGCGTGGACACC TCTAAGAATCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGA CCGCCGCTGACACCGCCGCTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCACTAGCAGT AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCG GAGCAC TAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTG GTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTT CCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTGCGTGGTCACGGTGCTTCATCTAGCCTGGGT CCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCAAGCCCTTC CAACACTAAGGTGGACAAGCGCTCGAATCGAAGTAC GGCCACCGTGCCCGCTTGTCCCGCGCGGAGTTCC TCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCACCGAAGCC CAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTG ACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGG AGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACCGCGCTGTGTCGTGACGGTGC TGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTCCAACAAGGACTTCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGACAGCCCCGGGAAC CCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAG GGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCGAAAACAATAACAAGACCACCCC TCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTCCTCTAC TCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGG GAAATGTGTTTCACTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCT GCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCC CTGGGA
BAP058-클론 L LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA

[1212]

SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코티아)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코티아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAFAVWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLPEDIAITYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 93	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGACTTTTCAGTCAG TGACCCCTAAAGAGAAAGTCACTATCACCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTG CAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTTCACTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 44	경쇄	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAFAVWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLPEDIAITYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCVLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 94	DNA 경쇄	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGACTTTTCAGTCAG TGACCCCTAAAGAGAAAGTCACTATCACCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTG CAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTTCACTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCC GCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACCTCTACCCCGGAGGCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGC
BAP058-클론 M HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYWI RQPPGKLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS

[1213]

SEQ ID NO:201	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGA AGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCTGCAAGGGGCTC CGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTACTGGATC CGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCA GAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTACAACGA GAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCCGACAAG TCCACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTGA GATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGA CTACCGGAAGGGCCTGTACGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO:260	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFSTSYWYWI RQPPGKLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ ID NO:202	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGA AGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCTGCAAGGGGCTC CGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTACTGGATC CGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCA GAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTACAACGA GAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCCGACAAG TCCACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTGA GATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGA CTACCGGAAGGGCCTGTACGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCA AGGGCCCCAAGCGTGTCCCTTGCGCCCCCTGCTCCAG AAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCTCG GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACAGCCTG AGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCTGGGCA CCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTAC GGCCACCCCTGCCCCCCTGCCCAGCCCCGAGTTCC TGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTCCCCCACAAGCC CAAGGACACCCGTATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG ACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTT AACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAGTG TAAGGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCTAGAGAGC CCCAGGTCTACACCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAG GGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCC CCCAGTGTGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTAC AGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGG

[1214]

		GCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGACCTGAGCCTGTCC CTGGGCTGATGAATTC
BAP058-클론 M LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코티아)	LCDR1	SQDVGTGA
SEQ ID NO: 13 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코티아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISLQPEDIAITYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 203	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCG TGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGGC CTCCCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCTTGGTATCTG CAGAAGCCTGGCCAGTCCCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCCTCCAGATT CTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCCACCTACT ACTGCCAGCAGTACAACCTCTACCCCTGACCTTCGG CCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAG
SEQ ID NO: 44	경쇄	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISLQPEDIAITYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 204	DNA 경쇄	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCG TGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGGC CTCCCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCTTGGTATCTG CAGAAGCCTGGCCAGTCCCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCCTCCAGATT CTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCCACCTACT ACTGCCAGCAGTACAACCTCTACCCCTGACCTTCGG CCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCC GCTCCCAGCGTGTTCATCTCCCCCAAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCT GAACAACCTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGCTGATGAATTC
BAP058-클론 N HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY

[1215]

SEQ ID NO: 4 (코타아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코타아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코타아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS
SEQ ID NO: 95	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAG TCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 96	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ ID NO: 97	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAG TCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCACTAGCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAAGCCG GAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCGTG GTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGACACCTT CCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTGCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTA CCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTC CAACACTAAGGTGGACAAGCGGTCGAATCGAAGTAC GGCCACCGTGCCCGCCTTGTCGCCGCCGGAGTTCC TCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCACCGAAGCC CAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTG ACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGG AGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACCGCGTCTGTCCGTGCTGACGGTGC TGCAATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTG

[1216]

		CAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAAC CCCAAGTGATACCCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAG GGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGCCAGCCGGAACCAACTACAAGACCACCCC TCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTCTCTCTAC TCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGG GAAATGTGTTTACAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCT GCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCC CTGGGA
BAP058-클론 N LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코티아)	LCDR1	SQDVGT
SEQ ID NO: 13 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코티아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 66	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 98	DNA VL	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCG TGACCCCTGGGGCAGCCCCCTCTATTAGCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCCAGGGCAAGCCCCCTAGACTGCTGATCTACT GGGCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCTGACT ATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 68	경쇄	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFFPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 99	DNA 경쇄	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCG TGACCCCTGGGGCAGCCCCCTCTATTAGCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCCAGGGCAAGCCCCCTAGACTGCTGATCTACT GGGCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCTGACT ATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCC GCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCACTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCATTAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCC ACCAGGCGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGC

[1217]

BAP058-클론 O HC		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (코티아)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 78	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYFTFSYWMYVW RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNRFITSRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 100	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATCGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAAGAAATAGGTTCACTATTAGTAGGGATAAC TCTAAGAACACCCGTGACCTGCAGATGAATAGCCTGA GAGCCGAGGACACCGCGCTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 80	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYFTFSYWMYVW RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNRFITSRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ ID NO: 101	DNA 중쇄	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATCGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAAGAAATAGGTTCACTATTAGTAGGGATAAC TCTAAGAACACCCGTGACCTGCAGATGAATAGCCTGA GAGCCGAGGACACCGCGCTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCACTAGCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCGCTGGCACCTTGAGCCG GAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTG GTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTT GGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGACACCTT CCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTCCGTGGTCACGGTGCCTTCACTAGCCTGGGTA CCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTC CAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTAC GGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGAGTTCC TCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCACCGAAGCC

		CAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTG ACATGCGTGGTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGG AGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACC CGTCGTGTCCGTGCTGACGGTG TGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTTCAACAAGGACTTCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCGGGAAC CCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATGACTTGCCTTGTGAAG GGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCGGAACAACTACAAGACCACCCC TCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTAC TCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGG GAAATGTGTTACAGTGTCTGTGATGCATGAAGCCCT GCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCC CTGGGA
BAP058-클론 O LC		
SEQ ID NO: 9 (카바트)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (카바트)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (카바트)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (코티아)	LCDR1	SQDVGT
SEQ ID NO: 13 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (코티아)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 82	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFFT ISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 102	DNA VL	GCTATTACAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCG CTAGTGTGGCGATAGAGTACTATCACCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTG CAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTACCTTCACT ATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 84	경쇄	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFFT ISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 103	DNA 경쇄	GCTATTACAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCG CTAGTGTGGCGATAGAGTACTATCACCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTG CAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTACCTTCACT ATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCC GCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG

[1219]

		AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGC
BAP058 HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gatacctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058 LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-chi HC		
SEQ ID NO: (카바트)	HCDR1	
SEQ ID NO: (카바트)	HCDR2	
SEQ ID NO: (카바트)	HCDR3	
SEQ ID NO: (코티아)	HCDR1	
SEQ ID NO: (코티아)	HCDR2	
SEQ ID NO: (코티아)	HCDR3	
BAP058-chi LC		
SEQ ID NO: (카바트)	LCDR1	
SEQ ID NO: (카바트)	LCDR2	
SEQ ID NO: (카바트)	LCDR3	
SEQ ID NO: (코티아)	LCDR1	
SEQ ID NO: (코티아)	LCDR2	
SEQ ID NO: (코티아)	LCDR3	
BAP058-hum01-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gatacctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac

[1220]

BAP058-hum01-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum02-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatacctaataagtgaggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gatacctaataagtgaggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum02-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum03-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatacctaataagtgaggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gatacctaataagtgaggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum03-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum04-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatacctaataagtgaggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac

[1221]

SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gacctaataagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum04-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum05-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgacctaataagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gacctaataagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum05-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum06-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgacctaataagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gacctaataagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum06-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc

[1222]

BAP058-hum07-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatacctaataagtgaggagactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gatacctaataagtgaggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum07-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum08-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatacctaataagtgaggagactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gatacctaataagtgaggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum08-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum09-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatacctaataagtgaggagactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gatacctaataagtgaggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum09-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact

[1223]

SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum10-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatacctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gatacctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum10-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum11-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatacctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gatacctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum11-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum12-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatacctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gatacctaatagtgggagt

[1224]

SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum12-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum13-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatacctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gatacctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum13-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum14-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatacctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gatacctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum14-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum15-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgatacctaatagtgggagtactaagtacaatg

[1225]

		agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gacctaataagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum15-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum16-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgacctaataagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gacctaataagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum16-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum17-HC		
SEQ ID NO: 104 (카바트)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (카바트)	HCDR2	aggattgacctaataagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (카바트)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (코티아)	HCDR2	gacctaataagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (코티아)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum17-LC		
SEQ ID NO: 245 (카바트)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (카바트)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
SEQ ID NO: 109 (카바트)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (코티아)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (코티아)	LCDR2	tgggcatcc

[1226]

SEQ ID NO: 112 (코티아)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-클론 K HC		
SEQ ID NO: 113 (카바트)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 205 (카바트)	HCDR2	agaatcgaccccaactccggctccaccaagtacaacg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 206 (카바트)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
SEQ ID NO: 207 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagctac
SEQ ID NO: 208 (코티아)	HCDR2	gaccccaactccggctcc
SEQ ID NO: 206 (코티아)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
BAP058-클론 K LC		
SEQ ID NO: 209 (카바트)	LCDR1	aaggcctcccaggacgtgggcaccgccgtggct
SEQ ID NO: 210 (카바트)	LCDR2	tgggcctctaccagacacacc
SEQ ID NO: 211 (카바트)	LCDR3	cagcagtacaactcctacccccctgacc
SEQ ID NO: 212 (코티아)	LCDR1	tcccaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 213 (코티아)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 214 (코티아)	LCDR3	tacaactcctacccccctg
BAP058-클론 L HC		
SEQ ID NO: 113 (카바트)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 114 (카바트)	HCDR2	agaatcgaccctaatacgggctctactaagtataacg agaagtttaagaat
SEQ ID NO: 115 (카바트)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 116 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 117 (코티아)	HCDR2	gaccctaatacgggctct
SEQ ID NO: 115 (코티아)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
BAP058-클론 L LC		
SEQ ID NO: 118 (카바트)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 119 (카바트)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 120 (카바트)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
SEQ ID NO: 121 (코티아)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 122 (코티아)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 123 (코티아)	LCDR3	tataatagctacccccctg
BAP058-클론 M HC		
SEQ ID NO: 113 (카바트)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 205 (카바트)	HCDR2	agaatcgaccccaactccggctccaccaagtacaacg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 206 (카바트)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
SEQ ID NO: 207 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcaccagctac
SEQ ID NO: 208 (코티아)	HCDR2	gaccccaactccggctcc
SEQ ID NO: 206 (코티아)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
BAP058-클론 M LC		
SEQ ID NO: 209 (카바트)	LCDR1	aaggcctcccaggacgtgggcaccgccgtggct

[1227]

SEQ ID NO: 210 (카바트)	LCDR2	tgggcctctaccagacacacc
SEQ ID NO: 211 (카바트)	LCDR3	cagcagtacaactcctaccccctgacc
SEQ ID NO: 212 (코티아)	LCDR1	tcccaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 213 (코티아)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 214 (코티아)	LCDR3	tacaactcctaccccctg
BAP058-클론 N HC		
SEQ ID NO: 113 (카바트)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 114 (카바트)	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggctctactaagtataacg agaagttaagaat
SEQ ID NO: 115 (카바트)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 116 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 117 (코티아)	HCDR2	gaccctaataagcggctct
SEQ ID NO: 115 (코티아)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
BAP058-클론 N LC		
SEQ ID NO: 118 (카바트)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 119 (카바트)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 120 (카바트)	LCDR3	cagcagtataatagctaccccctgacc
SEQ ID NO: 121 (코티아)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 122 (코티아)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 123 (코티아)	LCDR3	tataatagctaccccctg
BAP058-클론 O HC		
SEQ ID NO: 113 (카바트)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 114 (카바트)	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggctctactaagtataacg agaagttaagaat
SEQ ID NO: 115 (카바트)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 116 (코티아)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 117 (코티아)	HCDR2	gaccctaataagcggctct
SEQ ID NO: 115 (코티아)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
BAP058-클론 O LC		
SEQ ID NO: 118 (카바트)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 119 (카바트)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 120 (카바트)	LCDR3	cagcagtataatagctaccccctgacc
SEQ ID NO: 121 (코티아)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 122 (코티아)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 123 (코티아)	LCDR3	tataatagctaccccctg

[1228]

[1229]

표 2. 인간화 mAb BAP058-hum01 내지 BAP058-hum17 및 BAP058-클론-K 내지 BAP058-클론-O에 대한 중쇄 및 경쇄 프레임워크 영역의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열

	아미노산 서열	뉴클레오타이드 서열
VHFW1 (유형 a)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 124)	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT (SEQ ID NO: 125)
VHFW1 (유형 b)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGS (SEQ ID NO: 126)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAA GCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCT (SEQ ID NO: 127) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAAGCGCCGAAGTGAAGAA GCCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAGGTTCA (SEQ ID NO: 215) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA GCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCC (SEQ ID NO: 216)
VHFW1 (유형 c)	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS (SEQ ID NO: 128)	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCTACAGTGAATACTCCTGCAAGGTTTCT (SEQ ID NO: 129) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGGTGTCC (SEQ ID NO: 217) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAAGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAGTCTCA (SEQ ID NO: 218)
VHFW1 (유형 d)	QITLKESGPTLVKPTQTLLTCTFS (SEQ ID NO: 130)	CAGATCACCTGAAGGAGTCTGGTCTACGCTGGTGAA ACCCACACAGACCTCAGCGTGACCTGCACCTTCTCT (SEQ ID NO: 131)
VHFW2 (유형 a)	WVRQATGQGLEWMG (SEQ ID NO: 132)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 133) TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCTTGAATGGAT GGGC (SEQ ID NO: 219) TGGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCTTGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 220)
VHFW2 (유형 a')	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 134)	TGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 135) TGGGTCCGACAGGCCCCAGGGCAAGGCTTGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 221)
VHFW2 (유형 b)	WIRQPPKGLEWIG (SEQ ID NO: 136)	TGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCTTGAGTGGAT TGGT (SEQ ID NO: 137) TGGATCCGCCAGCCCCCTGGCAAGGGCTTGAATGGAT CGGC (SEQ ID NO: 222)
VHFW2 (유형 c)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 138)	TGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCT GGGT (SEQ ID NO: 139)
VHFW2 (유형 d)	WVRQARGQRLEWIG (SEQ ID NO: 140)	TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGAT AGGT (SEQ ID NO: 141) TGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTTGAGTGGAT CGGT (SEQ ID NO: 223)
VHFW2 (유형 e)	WVRQAPKGLEWVS (SEQ ID NO: 142)	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTTGAGTGGGT CAGT (SEQ ID NO: 143)

[1230]

VHFW3 (유형 a)	RFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVY YCAR (SEQ ID NO: 144)	AGATTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAGAACACGGC GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO: 145)
VHFW3 (유형 b)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVY YCAR (SEQ ID NO: 146)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO: 147) CGCGTGACCATCACCGCCGACAAAGTCCACCTCCACCGC CTACATGGAAGTGTCTCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGCGCCAGA (SEQ ID NO: 224) CGCGTGACCATCACCGCCGACAAAGTCCACCTCCACCGC CTACATGGAAGTGTCTCTCCCTGAGATCCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGCGCCAGA (SEQ ID NO: 225) AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGC CTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCG CCGTCTACTACTGCGCTAGA (SEQ ID NO: 226)
VHFW3 (유형 c)	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCAR (SEQ ID NO: 148)	AGAGTCACCATATCAGTAGACAGTCCAAAGAACAGTT CTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCGCGGACACGG CTGTGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO: 149) AGAGTGACTATTAGCGTGGACACCTCTAAGAATCAGTT TAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGACCGCGCTGACACCG CCGTCTACTACTGCGCTAGA (SEQ ID NO: 227)
VHFW3 (유형 d)	RLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDYATY YCAR (SEQ ID NO: 150)	AGACTACCATCTCCAAGGACACCTCCAAAAACAGGT GGTCTTACAATGACCAACATGGACCCCTGTGGACACAG CCACGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO: 151)
VHFW3 (유형 e)	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR (SEQ ID NO: 152)	AGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO: 153) AGGTTCACTATTAGTAGGGATAACTCTAAGAACACCT GTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCG CCGTCTACTACTGCGCTAGA (SEQ ID NO: 228)
VHFW4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 154)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC (SEQ ID NO: 155) TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCT (SEQ ID NO: 229) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA (SEQ ID NO: 230)
VLFW1 (유형 a)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO: 156)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGT GACTCCAAAGGAGAAAGTACCATCACCTGC (SEQ ID NO: 157) GAGATCGTGTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCGT GACCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGC (SEQ ID NO: 231) GAGATCGTCTGACTCAGTCACCCGACTTTCAGTCAGT GACCCCTAAAGAGAAAGTCACTATCACCTGT (SEQ ID NO: 232)
VLFW1 (유형 b)	DVVMTQSPPLSLPVTLGQPASISC (SEQ ID NO: 158)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCG CACCTTGACAGCCGCGCTCCATCTCCTGC

[1231]

		(SEQ ID NO: 159) GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCCGT GACCCCTGGGGCAGCCCGCTCTATTAGCTGT (SEQ ID NO: 233)
VLFW1 (유형 c)	DIVMTQTPLSLPVTPEPASISC (SEQ ID NO: 160)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 161)
VLFW1 (유형 d)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (SEQ ID NO: 162)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 163)
VLFW1 (유형 e)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 164)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGC (SEQ ID NO: 165)
VLFW1 (유형 f)	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITC (SEQ ID NO: 166)	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 167) GCTATTACAGTCAGTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC TAGTGTGGGCGATAGAGTACTATCACCTGT (SEQ ID NO: 234)
VLFW2 (유형 a)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 168)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTAT (SEQ ID NO: 169) TGGTATCAGCAGAAAGCCAGGGCAAGCCCTAGACTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 235)
VLFW2 (유형 c)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 170)	TGGTACCTGCAGAAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTAT (SEQ ID NO: 171) TGGTATCTGCAGAAAGCCTGGCCAGTCCCCCTAGCTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 236) TGGTATCTGCAGAAAGCCTGGTCAATCACCTAGCTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 237)
VLFW3 (유형 a)	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFA TYYC (SEQ ID NO: 172)	GGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGAGTGGATCTGGGAC AGAATTCAGTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATG ATTTTGCAACTTATTACTGT (SEQ ID NO: 173) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGAGTTCACCCTGACTATCTTCACTGCAGCCCGACG ACTTCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 238)
VLFW3 (유형 b)	GVPSRFSGSGSGTDFTTISSLQPEDIA TYYC (SEQ ID NO: 174)	GGGGTCCCATCAAGGTTACAGTGAAGTGGATCTGGGAC AGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATATTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 175) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTCACCTTCACTATCTTCACTGCAGCCCGAGG ATATCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 239) GGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCAC CGACTTTACCTTACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGG ATATCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 240)
VLFW3	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYC	GGGATCCAGCCAGGTTACAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCAGTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAG

[1232]

(유형 c)	(SEQ ID NO: 176)	ATTTTGCAGTTTATTACTGT (SEQ ID NO: 177)
VLFW3 (유형 d)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYC (SEQ ID NO: 178)	GGGGTCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATTTTGCAGTTTATTACTGT (SEQ ID NO: 179)
VLFW3 (유형 e)	GVPSRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYC (SEQ ID NO: 180)	GGGGTCCCAGACAGGTTGAGTGGCAGTGGGTGAGGCAC TGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGG ATGTTGGAGTTTATTACTGT (SEQ ID NO: 181) GGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCAC CGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGAAGCCGAGG ATGTGGGCGTGACTACTGC (SEQ ID NO: 241)
VLFW3 (유형 f)	GIPPRFSGSGYGTDFTLINNIESEDAA YYFC (SEQ ID NO: 182)	GGGATCCCACCTCGATTGAGTGGCAGCGGGTATGGAAC AGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGG ATGCTGCATATTACTTCTGT (SEQ ID NO: 183)
VLFW3 (유형 g)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDAA TYYC (SEQ ID NO: 184)	GGGGTCCCCTCGAGGTTGAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 185) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTCACCTTCACTATCTCTTCACTGGAAGCCGAGG ACGCCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 242)
VLFW4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 186)	TTCGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 187) TTCGCCAGGGCACCAGGTGGAAATCAAG (SEQ ID NO: 243) TTCGGTCAAGGCACTAAGGTGAGATTAAG (SEQ ID NO: 244)

[1233]

[1234]

표 3. 인간 IgG 중쇄 및 인간 카파 경쇄의 불변 영역 아미노산 서열

HC	IgG4 (S228P) 돌연변이체 불변 영역 아미노산 서열 (EU 넘버링) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPQSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSTIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 188)
LC	인간 카파 불변 영역 아미노산 서열 RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSL TLTLISKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 189)

[1235]

HC	C-말단 리신 (K) 레이싱된 IgG4 (S228P) 돌연변이체 불변 영역 아미노산 서열 (EU 넘버링)
	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPVAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVNHNKPS NTKVDRKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPKPKPD LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHAE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 190)
HC	IgG1 야생형
	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPVAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHNKPS NTKVDRKRVES KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVK LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 191)
HC	IgG1 (N297A) 돌연변이체 불변 영역 아미노산 서열 (EU 넘버링)
	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPVAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHNKPS NTKVDRKRVES KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVK LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 192)
HC	IgG1 (D265A, P329A) 돌연변이체 불변 영역 아미노산 서열 (EU 넘버링)
	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPVAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHNKPS NTKVDRKRVES KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVK LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 193)
HC	IgG1 (L234A, L235A) 돌연변이체 불변 영역 아미노산 서열 (EU 넘버링)
	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPVAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHNKPS NTKVDRKRVES KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVK LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 194)

[1236]

[1237]

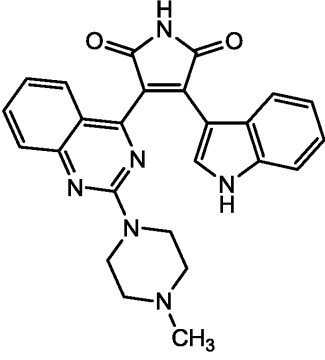
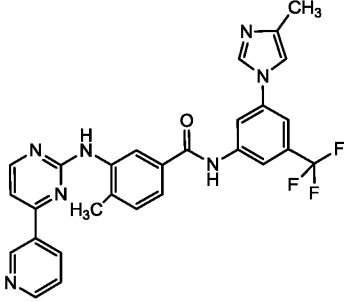
[1238]

[1239]

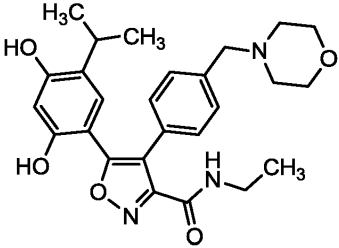
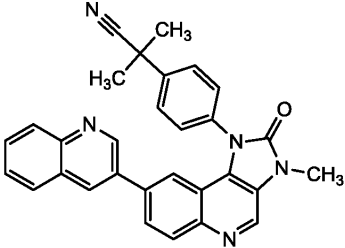
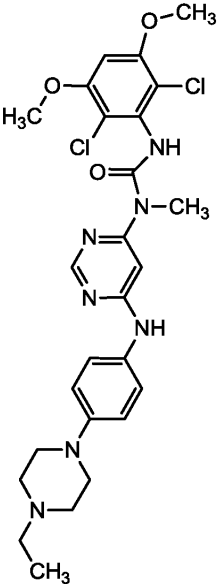
표 4. 실시예 참조.

표 5. 실시예 참조.

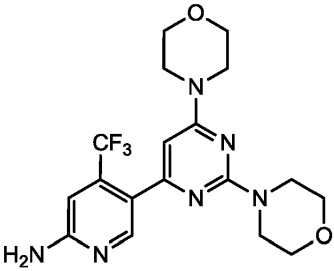
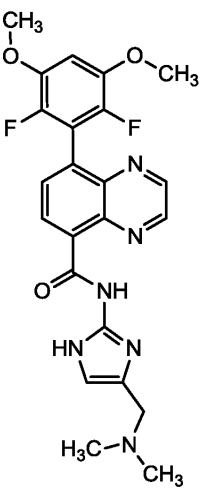
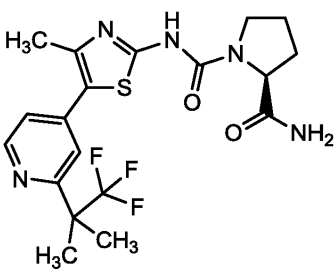
표 6. 예를 들어 단일 작용제로서의 또는 본원에 기재된 다른 면역조절제와 조합된 항-PD-L1 항체 분자와 조합되어 투여될 수 있는 선택된 치료제. 이 표에 열거된 각 공개는 그 내의 모든 구조식을 포함하여 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된다.

화합물 명칭	일반명 상표명	화합물 구조	특허 / 특허 출원 공개
A1	소트라스타우린		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	넬로티닙 HCl 일수화물 타시그나®	 HCl • H₂O	WO 2004/005281 US 7,169,791

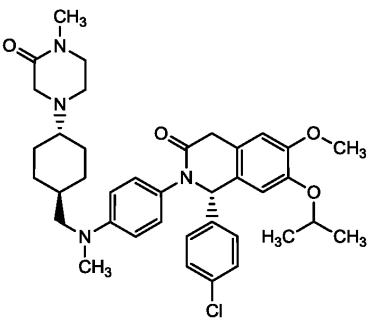
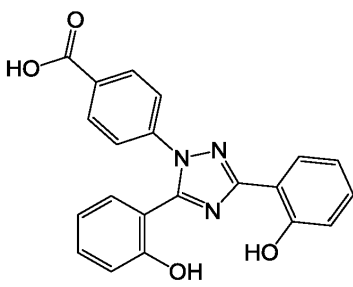
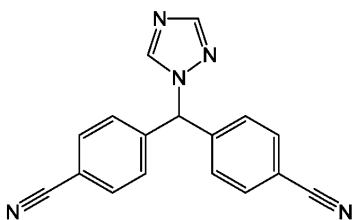
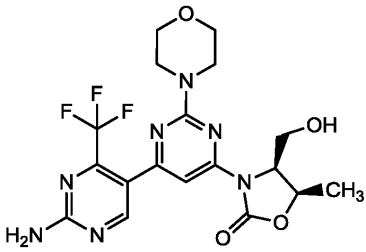
[1240]

A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310
A4	닥톨리집		WO 2006/122806
A5			US 8,552,002

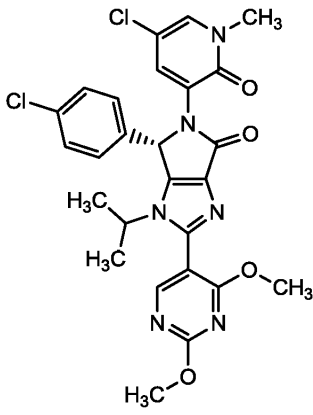
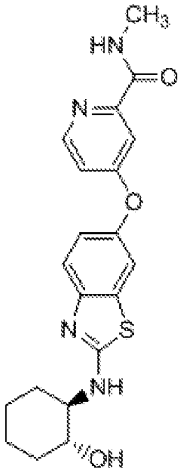
[1241]

A6	부파를리십		WO 2007/084786
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		CYP17 억제제	WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1

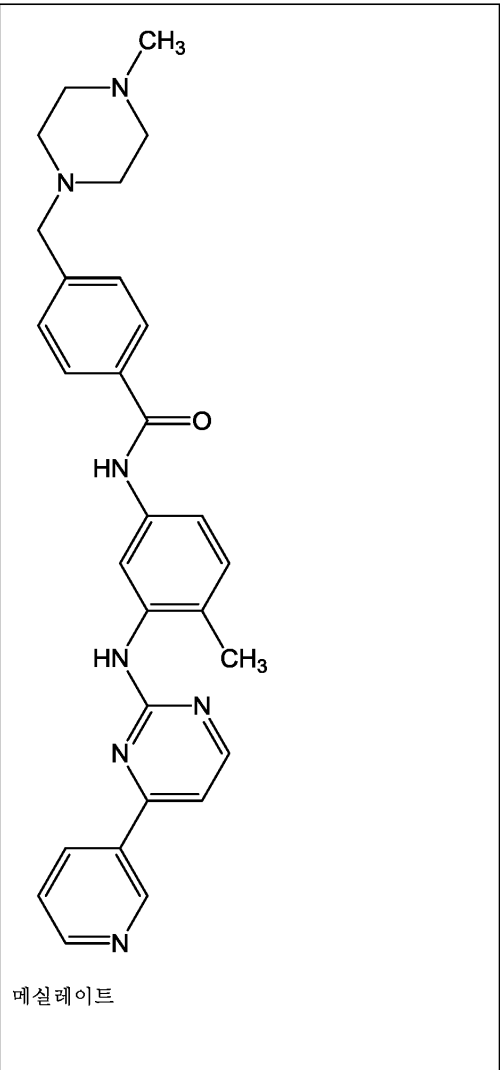
[1242]

A10			WO 2011/076786
A11	데페라시록스 엑스자이드®		WO 1997/049395
A12	레트로졸 페마라®		US 4,978,672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574

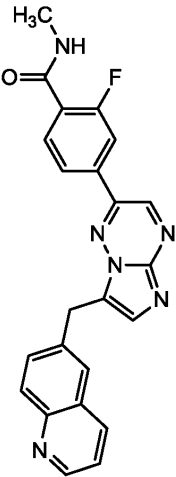
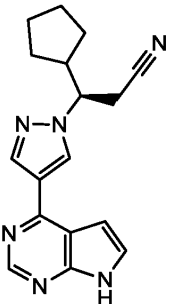
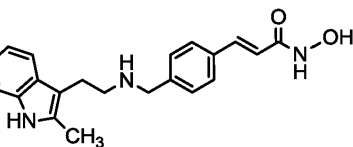
[1243]

A14			WO 2013/111105
A15			WO 2005/073224

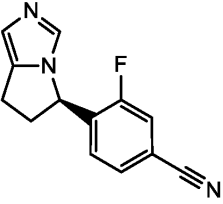
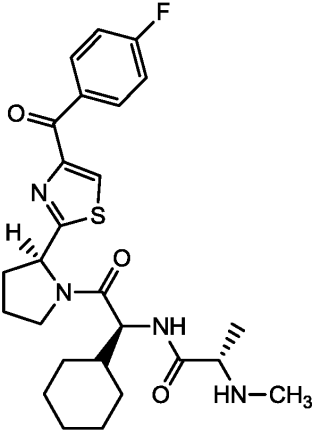
[1244]

A16	이마티닙 메실레이트 글리벡®	 메실레이트	WO 1999/003854
A17			EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645

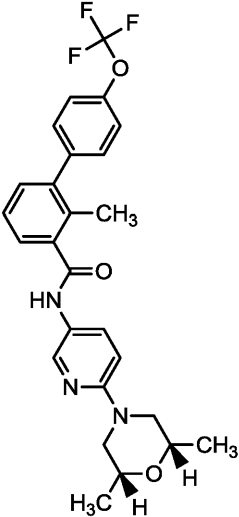
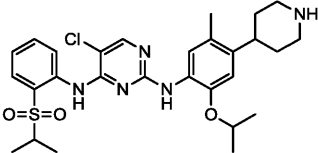
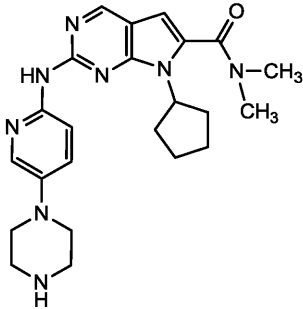
[1245]

		 이염산염	
A18	룩솔리티닙 포스페이트 자카피®	 H₃PO₄	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632
A19	파노비노스타트		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399

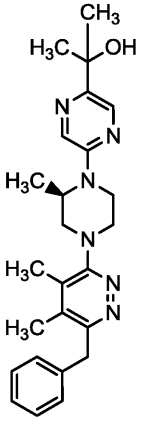
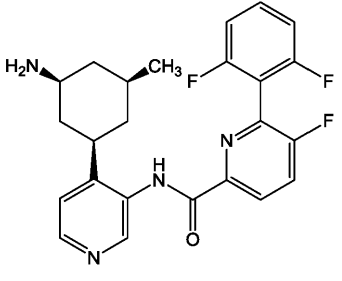
[1246]

A20	오실로드로스타트		WO 2007/024945
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,546,336

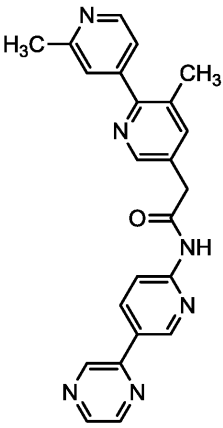
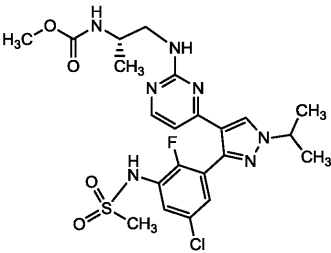
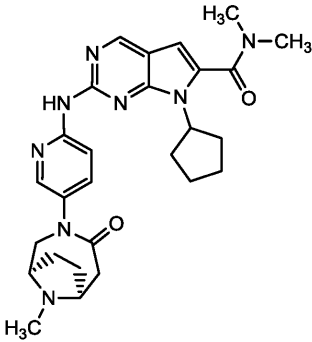
[1247]

A22	소니데깅 포스페이트		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8,178,563
A23	세라티닙 지카디아™		WO 2008/073687 US 8,039,479
A 2 4			US 8,415,355 US 8,685,980

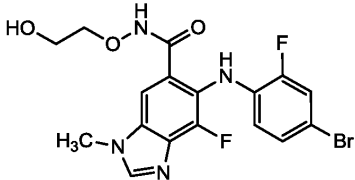
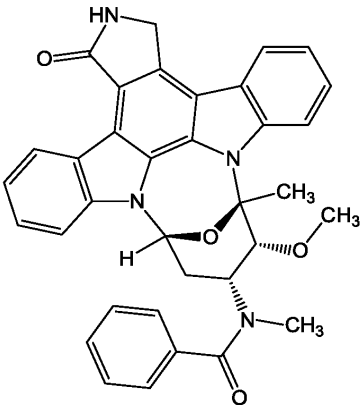
[1248]

A25			WO 2010/007120
A26		PRLR에 대한 인간 모노클로날 항체	US 7,867,493
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692

[1249]

A28			WO 2010/101849
A29	엔코라페넵		WO 2011/025927
A30			WO 2011/101409
A31		HER3에 대한 인간 모노클로날 항체	WO 2012/022814 EP 2606070

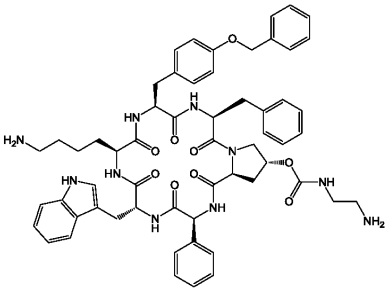
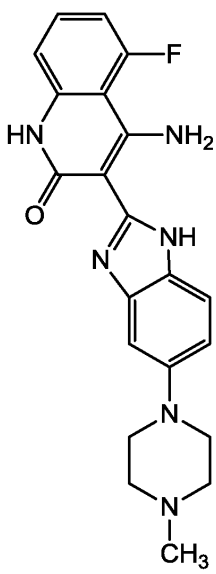
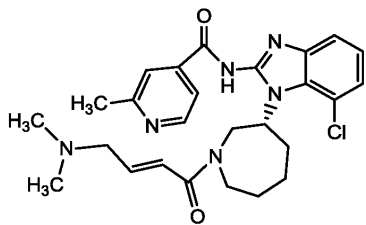
[1250]

A32		항체 약물 접합체 (ADC)	US 8,735,551 WO 2014/160160 Ab: 12425 (표 1, 단락 [00191] 참조) 링커: SMCC (단락 [00117] 참조) 페이로드: DM1 (단락 [00111] 참조) 또한 제29항 참조
A33		M-CSF에 대한 모노클로날 항체 또는 Fab	WO 2004/045532
A34	비니메타닙		WO 2003/077914
A35	미도스타우린		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785

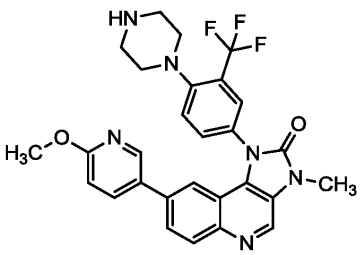
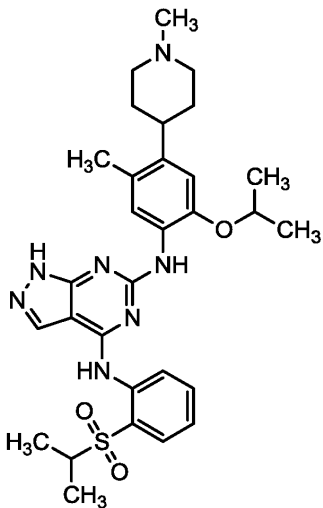
[1251]

A36	에베롤리무스 아피니토프®	The chemical structure of Everolimus (A36) is a complex macrocyclic molecule. It features a central 14-membered ring with multiple ester, ether, and ketone functional groups. The structure includes several side chains, including a long unsaturated alkyl chain with multiple double bonds and methyl groups, and a cyclohexyl ring with a hydroxymethyl and a methoxy group. The molecule is highly symmetrical and contains numerous stereocenters.	WO 2014/085318
A37		The chemical structure of the compound in row A37 is a pyrazole derivative. It consists of a central pyrazole ring substituted with a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)amino group and a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxy group. The pyrazole ring is also substituted with a methyl group and a trifluoromethyl group. The structure is highly symmetrical and contains several stereocenters.	WO 2007/030377 US 7,482,367

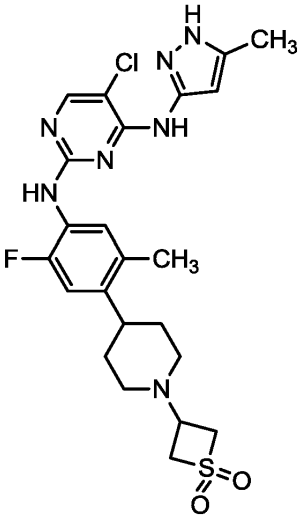
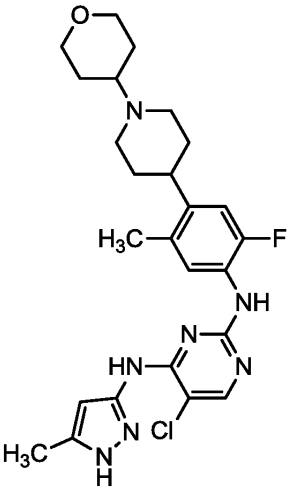
[1252]

A38	파시레오티드 디아스파르테이트 시그니포르®		WO2002/010192 US 7,473,761
A39	도비티닙		WO 2009/115562 US 8,563,556
A40			WO 2013/184757

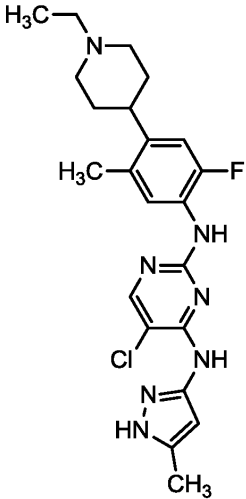
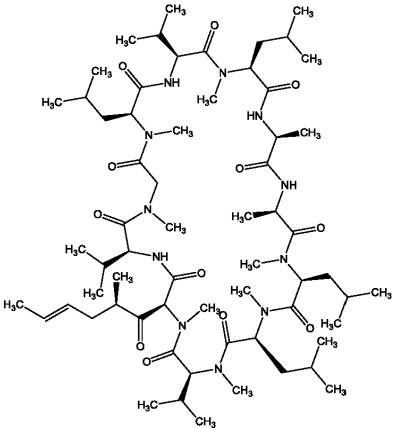
[1253]

A41			WO 2006/122806
A42			WO 2008/073687 US 8,372,858

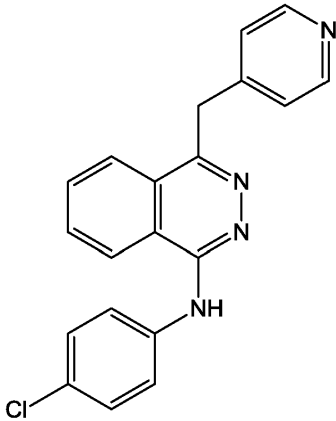
[1254]

A43			WO 2010/002655 US 8,519,129
A44			WO 2010/002655 US 8,519,129

[1255]

A45			WO 2010/002655
A46	발스포다르 암드레이™		EP 296122

[1256]

A47	바탈라넵 숙시네이트	 숙시네이트	WO 98/35958
A48		IDH 억제제	WO2014/141104
A49		BCR-ABL 억제제	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		cRAF 억제제	WO2014/151616
A51		ERK1/2 ATP 경쟁적 억제제	PCT/US2014/062913 WO2015066188 A1

[1257]

[1258]

실시예

[1259]

하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 제시되지만, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니며 이를 제한하는 것으로 간주되지 않아야 한다.

[1260]

실시예 1: 항-PD-L1 항체, BAP058의 인간화

[1261]

뮤린 항-PD-L1 모노클로날 항체 BAP058을 인간화하였다. 특유한 가변 영역 서열을 갖는 17개의 인간화 BAP058 클론의 서열 및 시험 샘플을 수득하였다. 이들 클론을 CHO 세포에서 그의 생물학적 기능 (예를 들어, 항원 결합 및 리간드 차단), 구조적 특색 및 일시적 발현에 대해 추가로 분석하였다.

[1262]

실시예 1.1: 인간화 기술 및 과정

[1263]

BAP058의 인간화를 인간 배선 가변 영역 프레임워크 (FW)의 조합 라이브러리를 사용하여 수행하였다. 기술은 인간 배선 FW1, FW2 및 FW3 서열을 무작위 조합함으로써 구축된 인간 가변 영역 (VR)의 라이브러리에 인 프레임으로 뮤린 CDR을 전달하는 것을 수반한다. 오직 하나의 FW4 서열을 사용하였으며, 이는 중쇄 (HC) (카바트 인간 HC 하위군 I, 번호 21)의 경우 WGQGTITVTVSS (서열식별번호: 154), 경쇄 (LC) (카바트 인간 κ 하위군 I, 번호 5)의 경우 FGQGTKVEIK (서열식별번호: 186)이다. VR 서열의 라이브러리는 인간 불변 영역 (CR) 서열, HC의 인간 IgG4(S228P) 및 LC의 인간 κ CR에 융합되고, 생성된 전체 IgG mAb 라이브러리를 스크리닝을 위해 CHO 세포에서 발현시켰다. 스크리닝은 전세포 ELISA 포맷 또는 FACS에서 항원-발현 세포에 대한 결합력을 측정하면서 조직 배양 상청액으로 수행하였다.

[1264]

인간화 과정은 적절한 키메라 mAb (뮤린 VR, IgG4(S228P), 인간 κ)의 구축 및 발현으로 시작하여 단계적 방식으로 수행하였으며, 이는 인간화 클론의 스크리닝을 위한 비교자의 역할을 할 수 있다. 인간 IgG4(S228P) 중쇄 및 인간 카파 경쇄에 대한 불변 영역 아미노산 서열을 표 3에 제시한다.

- [1265] LC 및 HC의 VR의 인간화를 2개의 독립적 단계로 수행하였다. 인간화 LC (huLC)의 라이브러리는 키메라 HC (뮤린 VR, IgG4(S228P))와 쌍을 형성하였고, "절반-인간화" mAb는 ELISA에 의해 결합 활성에 대해 스크리닝하였다. 적절한 결합 활성 ($\geq$ 키메라 mAb의 결합)을 갖는 클론의 huLC를 선택하였다. 유사하게, 인간화 HC (huHC)의 라이브러리는 키메라 LC (뮤린 VR, 인간 κ)와 쌍을 형성하였고, ELISA에 의해 결합 활성에 대해 스크리닝하였다. 적절한 결합 활성 ($\geq$ 키메라 mAb의 결합)을 갖는 클론의 huHC를 선택하였다.
- [1266] 이어서, 선택된 huLC 및 huHC의 가변 영역을 서열분석하여 특유한 서열을 갖는 huLC 및 huHC를 확인하였다 (초기 선택 과정으로부터의 일부 클론은 동일한 LC 또는 HC를 공유할 수 있다). 이어서, 특유한 huLC 및 huHC를 무작위로 조합하여 인간화 mAb (humAb)의 작은 라이브러리를 형성하였고, 이것을 CHO 세포 내에서 발현시키고, ELISA 및 FACS 포맷으로 항원-발현 세포 상에서 스크리닝하였다. 키메라 비교자 mAb의 결합과 동일하거나 그보다 우수한 결합 활성을 갖는 클론이 인간화 과정의 최종 산물이다.
- [1267] 실시예 1.2: 뮤린 mAb BAP058의 서열
- [1268] 뮤린 항-PD-L1 mAb의 LC 및 HC 가변 영역 서열을 결정하였다. 2가지 독립적인 분석으로부터 획득된 서열은 동일하였고, 도 1에 제시된다.
- [1269] 배선 분석을 수행하였으며, 결과의 일부가 아미노산 서열 정렬로서 도 2에 제시된다. 경쇄의 경우, V-유전자는 mIGKV6-23*01F에 대해 99.28% 동일하고 (277/279 nt), J-유전자는 mIGKJ5*01F에 대해 97.06% 동일하다 (33/34 nt). 중쇄의 경우, V-유전자는 mIGHV1-72*01F에 대해 96.88% 동일하고 (279/288 nt), J-유전자는 mIGHJ4*01F에 대해 92.45% 동일하고, D-유전자는 mIGHD2-5*01F이다.
- [1270] 실시예 1.3: 키메라 항체의 구축
- [1271] 키메라 항체는 분비 신호 및 인간 카파 불변 영역 (LC) 또는 분비 신호 및 인간 IgG4 불변 도메인 (HC)과 인 프레임으로 포유동물 발현 벡터에 HC 및 LC 가변 도메인을 클로닝함으로써 제조하였다. 생성된 항체를 공벡터에 클로닝하여 CHO-S 세포로 형질감염시켰다. 세포 배양 상청액은 형질감염 48시간 후에 수집하고, 상청액 중 재조합 클론의 농도를 정량화 ELISA에 의해 결정하였다. 세포 배양 상청액 중 IgG를 항-인간-IgG Fc 항체로 플레이트 상에 포획하였다. 결합된 IgG를 HRP와 접합된 항-인간-IgG로 검출하였다. IgG의 농도를 표준물질로서 상업적으로 입수가능한 인간 IgG4를 사용하여 계산하였다.
- [1272] 인간 PD-L1에 대한 재조합 클론의 결합을 세포 표면 및 FACS 분석 상에서 huPD-L1을 발현하는 300.19 세포주를 사용하여 시험하였다. 결과는 키메라가 항원에 잘 결합되었음을 나타내었다.
- [1273] 키메라 mAb BAP058-chi에 대한 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열이 표 1에 제시된다. 키메라 mAb BAP058-chi에 대한 중쇄 및 경쇄의 뉴클레오타이드 서열이 표 1에 제시된다.
- [1274] 실시예 1.4: 인간화 항체 클론
- [1275] 도 3에 나타난 바와 같이, 인간화의 과정은 키메라 항체의 것과 대등한 결합 친화도를 갖는 17개의 클론을 만들어내었다. 결합 데이터에 추가로, 각 클론에 대해, VR 서열을 mAb의 샘플과 함께 제공하였다. 샘플을 CHO 세포의 일시적 형질감염에 의해 제조하고, 조직 배양 상청액 중에 농축시켰다. 용액 중 항체 농도는 IgG4-특이적 ELISA에 의해 결정하였다.
- [1276] 도 4에 나타난 바와 같이, 17개의 특유한 클론은 9개의 특유한 HC 서열 및 9개의 특유한 LC 서열의 조합이다. HC 및 LC FW 영역의 경우, 4 내지 7개의 상이한 배선 서열이 17개의 인간화 클론에 의해 사용되었다. 인간화 BAP058 클론에 대한 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 표 1에 제시된다. 인간화 BAP058 클론의 중쇄 및 경쇄 CDR의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 또한 표 1에 제시된다.
- [1277] 도 4는 샘플이 0.5 μ g/mL 내지 47.6 μ g/mL의 범위로, mAb의 농도가 달라졌음을 나타낸다. 이들 수치는 여러 일시적 발현 실험을 대표하였다.
- [1278] 실시예 1.5: 인간화 클론의 분석
- [1279] 실시예 1.5.1: 결합 활성 및 결합 특이성의 분석
- [1280] 결합 활성 및 특이성을 일정한 농도의 알렉사 488-표지된 뮤린 BAP058, 시험 항체의 연속 희석물, 및 PD-L1-발현 300.19 세포를 사용하는 경쟁 결합 검정으로 측정하였다. 표지된 mAb에 대한 시험 mAb의 상이한 농도 비율을 갖는 mAb 혼합물과 4°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 결합된 표지된 뮤린 mAb를 FACS 기기를 사용

하여 정량화하였다. 실험을 2회 수행하였다. 그 결과를 도 5에 나타낸다. 형광 강도를 표지된 뮤린 BAP058에 대한 시험 mAb의 농도의 비로 플롯팅하였다. 도 6은 각 mAb에 대한 IC₅₀ 값에 대한 비를 열거한다. 뮤린 모 mAb에 대한 비는 1에 근접하였으며 (실제 값은 1.34임), 이는 표지된 뮤린 BAP058 mAb가 결합 친화도를 잃지 않았음을 나타낸다.

- [1281] 시험 mAb의 비는 1.3 내지 4.64의 범위였으며, 이는 결합 강도가 상이한 클론 사이에서 약 3배만큼 달라질 수 있음을 제안한다. 이들 결과는 도 3 및 5의 FACS 데이터로부터 유래된 반-정량적 등급화와 잘 상관되었다. 높은 등급 번호를 갖는 인간 BAP058 클론 (보다 불량한 결합제)은 경쟁 결합 검정에서 높은 비를 가졌다.
- [1282] 실시예 1.5.2: 서열 분석
- [1283] 구조적 특색을 기반으로, 17개의 인간화 mAb를 6개의 군으로 나누고, 1-17로 등급화하였다. 결과를 도 6에 나타낸다.
- [1284] 실시예 1.5.3: 인간화 클론의 선택
- [1285] 도 6은 인간화 클론의 선택을 위해 고려된 데이터를 요약한다. 발현 데이터 (제2 칼럼), 가변 영역의 조성의 다양성 (제3 칼럼), 결합 연구에서의 상대 등급화 (제4 및 제5 칼럼) 및 구조 분석 (제6 칼럼)을 고려하였다.
- [1286] 선택된 클론을 보다 많은 양 (0.5 mg; CHO 세포에서의 일시적 발현)으로 생산하고, 단백질 A 친화성 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 샘플은 내독소-무함유인 것으로 밝혀졌다.
- [1287] 실시예 1.5.4: PD-L1-형질감염된 300.19 세포에 대한 PD-1-Ig 결합의 차단
- [1288] 6개의 바람직한 인간 BAP058 mAb를 PD-L1-발현 300.19 세포에 대한 PD-1-Ig 결합을 차단하는 그의 능력에 대해 시험하였다. 경쟁 결합 실험에서, PD-L1-발현 300.19 세포를 일정한 농도의 PE-표지된 PD-1-Ig (0.7 µg/mL) 및 증가하는 농도의 시험 mAb의 혼합물과 4시간 동안 4°C에서 인큐베이션하였다. 이어서 결합된 형광을 FACS를 사용하여 측정하고, IC₅₀ 값을 프리즘 소프트웨어를 사용하여 결정하였다.
- [1289] 모든 인간 BAP058 mAb 및 뮤린 BAP058 mAb는 유사한 경쟁 결합 곡선을 생성하였다. IC₅₀ 값은 0.29 내지 0.33 nM의 좁은 범위에 걸쳐 달라진다. 뮤린 BAP058 모 mAb는 0.30 nM의 IC₅₀ 값을 나타낸다. 결과를 도 7에 나타낸다.
- [1290] 요약 및 결론
- [1291] 뮤린 항-PD-L1 모노클로날 항체, BAP058을 인간화하였다. 기술은 뮤린 CDR을 인간 배선 가변 영역 프레임워크의 정렬된 라이브러리 내에 인 프레임으로 클로닝하고, 클로닝된 가변 영역의 라이브러리를 CHO 세포에서 무손상 IgG4(S228P) 인간화 mAb로서 발현시키고, 표적에 대해 모 mAb와 대등하거나 그 보다 더 높은 친화도로 결합하는 클론을 선택하는 것을 수반한다. 따라서, 뮤린 CDR은 그의 입체형태를 보존하고, 따라서 모 뮤린 mAb의 결합 친화도 및 특이성을 보존하는 적합한 인간 배선 프레임워크 서열을 선택하도록 요청되었다. 특유한 가변 영역 서열을 갖는 17개의 인간화 mAb의 서열 및 시험 샘플을 수득하였고, PD-L1-형질감염된 300.19 세포를 사용하여 결합 시험을 통과시켰다. 이들 클론을 추가로 CHO 세포에서 그의 생물학적 기능 (예를 들면, PD-1과의 결합 및 그와의 상호작용의 차단), 구조적 특색 및 일시적 발현에 대해 분석하였다.
- [1292] 실시예 2: 인간화 항-PD-L1 항체, BAP058의 발현
- [1293] 실시예 1에 기재된 5종의 인간화 클론을 차이니스 햄스터 난소 (CHO) 세포에서의 발현의 평가를 위해 선택하였다.
- [1294] 단일 유전자 벡터 (SGV)를 론자(Lonza)의 GS 엑시드(Xceed) 벡터 (중쇄에 대해 IgG4proΔk 및 경쇄에 대해 카파)를 사용하여 구축하였다. SGV를 증폭시키고, 2.8 L의 부피로 발현을 위해 CHOK1SV GS-KO 세포 내로 일시적으로 공동-형질감염시켰다.
- [1295] 발현 배양물을 형질감염 후 제6일에 수거하고, 원심분리 및 멸균 여과에 의해 정제하였다. 정화된 세포 배양 상청액을 1-단계 단백질 A 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 대조군 샘플로서 항체를 포함하는 1 mg/ml의 농도의 정제된 물질을 사용하여 SE-HPLC, SDS-PAGE, IEF 및 LAL 형태의 산물 품질 분석을 수행하였다.
- [1296] 실시예 2.1: 벡터 구축
- [1297] 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 코딩 영역의 서열을 진아트 아게(GeneArt AG)에 의해 합성하였다. 경쇄 가변 도메인

코딩 영역을 N-말단 제한 부위 Hind III 및 C-말단 제한 부위 BsiWI (경쇄) 및 ApaI (중쇄)를 사용하여 각각 pXC-IgG4proΔK 벡터에 pXC-카파 및 중쇄 가변 도메인 코딩 영역으로 서브-클로닝하였다. 5 μg의 동결건조된 서플 벡터를 50 μl 내독수 무함유, 멸균수에 재현탁시켰다. 1 μg의 DNA를 적절한 제한 효소를 사용하여 50 μl의 총 부피에서 소화시키고, 샘플을 2시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 8.3 μl의 6x DNA 로딩 완충제를 첨가하고, 샘플을 브로민화에티듬으로 염색된 1% w/v 아가로스 겔 상에서 120 V에서 40 min 동안 전기영동시켰다. 10 μl 론자 심플리로드 탠덤(Lonza SimplyLoad Tandem) DNA 래더를 참조 래더로서 사용하였다.

[1298] 적절한 단편을 퀴아퀵(QIAquick) 겔 추출 키트 (퀴아젠(QIAGEN), 28704)를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 겔-추출하였다. 1:12 비의 벡터 백본 대 삽입 DNA, 1 μl T4 퀵 리가제, 10 μl의 2x T4 퀵 라이게이션 완충제, 필요시 내독소-무함유, 멸균수를 사용하여 21 μl로 조정된 반응 부피로 로슈 퀵 라이게이션 키트를 사용하여 라이게이션을 수행하고, 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 10 μl 분취액의 라이게이션 반응물을 사용하여, 원 샷 탑(One Shot Top) 10 화학적 컴피턴트 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*) 세포 (인비트로젠(Invitrogen), C404003)를 열-충격 방법을 제조업체의 지침에 따라 사용하여 형질전환시켰다. 세포를 암피실린-함유 (50 μg/ml) 루리아 베르타니 한천 플레이트 (셀렉트 APS LB 브로쓰 베이스(Select APS LB Broth base), BD 292438 및 박티올로지컬 아가(Bactiological Agar), 시그마 알드리치(Sigma Aldrich) A5306) 상에 스프레딩하고, 박테리아 콜로니가 명확히 보일 때까지 밤새 37°C에서 인큐베이션하였다.

[1299] 단일 박테리아 콜로니를 골라 50 μg/ml 암피실린을 함유하는 15 ml 루리아 베르타니 (LB) 배지 (셀렉트 APS LB 브로쓰 베이스, BD 292438)에 넣고, 진탕시키면서 37°C에서 6시간 동안 인큐베이션하였다. 벡터 DNA를 10 ml의 이들 성장 배양물로부터 퀴아젠 미니프랩 시스템을 사용하여 분리하고, 30 μl EB 완충제로 용리하였다. HindIII 및 EcoRI로 소화시켜 양성 클론을 확인하고, 뉴클레오티드 서열분석 및 관심 유전자의 뉴클레오티드 서열분석으로 검증하였다.

[1300] 실시예 2.2: DNA 증폭

[1301] 단일 박테리아 콜로니를 골라 50 μg/ml 암피실린을 함유하는 15 ml 루리아 베르타니 (LB) 배지에 넣고, 220 rpm에서 진탕시키면서 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 생성된 출발 배양물을 사용하여 50 μg/ml 암피실린을 함유하는 1 L 루리아 베르타니 (LB) 배지에 접종하고, 220 rpm에서 진탕시키면서 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 벡터 DNA를 퀴아젠 플라스미드 플러스 기가프렙(Plasmid Plus Gigaprep) 시스템 (퀴아젠, 12991)을 사용하여 분리하였다. 모든 경우에, DNA 농도를 나노드롭(Nanodrop) 1000 분광광도계 (써모-사이언티픽(Thermo-Scientific))를 사용하여 측정하고, EB 완충제 (10 mM 트리스-Cl, pH 8.5)를 사용하여 1 mg/ml로 조정하였다. 단일 유전자 벡터에 대한 DNA 품질을 흡광도 비 A260/A280을 측정함으로써 평가하고, 1.88 내지 1.90일 것으로 밝혀졌다. DNA 농도를 EB 완충제를 사용하여 1 mg/ml로 조정하였다.

[1302] 실시예 2.3: CHOK1SV GS-KO 세포의 배양

[1303] CHOK1SV GS-KO 세포를 6 mM 글루타민 (인비트로젠, 25030-123)이 보충된 CD-CHO 배지 (인비트로젠, 10743-029)에서 배양하였다. 세포를 36.5°C, 5% CO₂, 85% 습도, 140 rpm에서 진탕 인큐베이터에서 인큐베이션하였다.

세포를 3-4일마다 상용적으로 계대배양하고, 2 x 10⁵ 개 세포/ml로 시딩하고, 충분한 세포가 형질감염에 이용가능하도록 하기 위해 증식시켰다. 세포를 계대 20에서 폐기하였다.

[1304] 실시예 2.4: CHOK1SV GS-KO 세포의 일시적 형질감염

[1305] 일시적 형질감염을 최소 2주간 배양 중에 있었던 CHOK1SV GS-KO 세포를 사용하여 수행하였다. 세포를 형질감염 24시간 전에 계대배양하였으며, 세포 생존율은 형질감염 시에 >99%였다.

[1306] 모든 형질감염은 전기천공을 위한 플레이트 기반 시스템인 진 펄스 엠엑스셀(Gene Pulse MXCell) (바이오-라드(Bio-Rad))을 사용하여 전기천공을 통해 수행하였다. 각각의 형질감염을 위해, 생존 세포를 미리-가온된 배지 중에 2.86 x 10⁷ 개 세포/ml로 재현탁시켰다. 80 μg DNA (중쇄 및 경쇄 SGV의 1:1 비) 및 700 μl 세포 현탁액을 각각의 큐벳/웰 내로 분취하였다. 세포를 300 V, 1300 μF에서 전기천공하였다. 형질감염된 세포를 예들렌 마이어 플라스크 내 미리-가온된 배지로 옮기고, 큐벳/웰을 미리-가온된 배지로 2회 세정하고, 이를 또한 플라스크로 옮겼다. 형질감염된 세포 배양물을 36.5°C, 5% CO₂, 85% 습도, 140 rpm에서 6일 동안 진탕 인큐베이터에서 인큐베이션하였다. 세포 생존율 및 생존 세포 농도를 바이셀(Vicell) 자동화 세포 계수기를 사용하여 수거 시점에 측정하였다. 세포 배양물의 수거시에, 세포 밀도 및 생존율 (제6일에 >7.72 x 10⁶ 개 세포/ml;

>92.5%)은 전형적으로 관찰되던 범위 내인 것으로 밝혀졌다.

[1307] 실시예 2.5: 단백질 A 친화성 크로마토그래피

[1308] 세포 배양 상청액을 수거하고, 2000 rpm에서 10분 동안 원심분리에 의해 정제한 다음, 0.22 μ m PES 막 필터로 여과하였다. 정화된 상청액을 AKTA 정제기 상의 미리-패킹된 5 ml 하이트랩 맵셀렉트 슈어(HiTrap MabSelect SuRE) 칼럼 (지이 헬스케어(GE Healthcare), 11-0034-94)을 사용하여 정제하였다 (10 ml/min). 칼럼을 5 칼럼 부피 (CV)에 대해 50 mM 인산나트륨, 125 mM 염화나트륨 (pH 7.0) (평형 완충제)으로 평형화시켰다. 샘플을 로딩한 후에, 칼럼을 평형 완충제 2 CV, 이어서 50 mM 인산나트륨, 1 M 염화나트륨 (pH 7.0) 3 CV로 세척하고, 평형 완충제 2 CV로 반복 세척하였다. 생성물을 이어서 10 mM 포름산나트륨 (pH 3.5)로 5 내지 15 CV에 걸쳐 용리하였다. 단백질을 함유하는 용리된 분획을 즉시 pH 7.2로 pH 조정하고, 0.2 μ m 필터를 통해 여과하였다. 추출되면, 용리 분획의 pH를 pH 7.4로 조정하였다. 이어서 생성물을 아미콘 울트라-4 원심분리 필터 장치 (30k Da MWCO) (UFC903024)를 사용하여 5 내지 10 mg/ml로 농축시켰다.

[1309] 단일 단백질-함유 피크를 용리 상 동안 관찰하였다. 이 피크는 SE-HPLC 및 SDS-PAGE에 의해 분석하였을 때, mAb를 함유하는 것으로 나타났다. 농축후 단백질 수득량은 표 4에 나타낸다. 클론은 8.25 내지 13.21 mg/L 범위로 일시적으로 발현되었다. BAP058 항체 변이체는 표준 용리 조건 (10 mM 포름산나트륨, 5 칼럼 부피에 대해 pH 3.5) 하에 느린 용리 프로파일 (점감)을 나타내었으며, 이는 UV 신호를 50 mAU 아래로 떨어지도록 하기 위해 추가의 5 내지 10 칼럼 부피의 용리 완충제를 필요로 한다.

[1310] 표 4. 수득량, 역가, 단량체 함량 및 내독소 수준의 요약

생성물	수득량* (mg)	역가* (mg/L)	단량체 함량 (%)	내독소 수준 (EU/mg)
클론 K	37.0	13.21	86.23	0.191
클론 L	29.4	12.25	98.04	0.084
클론 M	25.0	8.92	84.57	0.193
클론 N	19.8	8.25	91.48	0.122
클론 O	25.74	9.19	93.70	<0.050
*단백질 A 정제 후				

[1311]

[1312] 실시예 2.6: SE-HPLC 분석

[1313] 단백질 A의 정제된 항체의 이중 샘플을 조르박스(Zorbax) GF-250 4 μ m 9.4 mm ID x 250 mm 칼럼 (애질런트(Agilent))를 사용하여, 애질런트 1200 시리즈 HPLC 시스템 상의 SE-HPLC에 의해 분석하였다. 1 mg/ml의 농도의 샘플의 분취물을 주입 전에 0.2 μ m 필터를 통해 여과하였다. 80 μ l 분취물을 각각 주입하고, 1 ml/min으로 15분 동안 러닝시켰다. 가용성 응집체 수준을 케스테이션(Chemstation) (애질런트) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[1314] 전체 검출된 피크 면적의 백분율을 보여주는 체류 시간을 갖는 크로마토그래피 프로파일을 시험된 항체 및 대조군 IgG4 항체에 대해 수득하였다. 생성물은 대략 9.05 내지 9.07 min에서 단일 단백질 피크를 나타내며, 이는 인간 IgG4 항체 대조군 (약 9.03 min)과 대등하고, 가용성 응집체와 일치하게 8.29 내지 8.45 min의 체류 시간에서 검출되는 보다 높은 분자량 불순물의 단량체 항체 가변 양 (최대 15.4%)과 일치한다. 모든 생성물은 유사한 체류 프로파일을 나타내었으나, 84.6 - 98.0% 범위의 총 단백질 함량에서 검출되는 가변 단량체 수준을 갖는다. 클론 K 및 M은 대략 15%의 이량체 항체 (가용성 응집체)에 대해 일치하는 체류 시간을 갖는 최고량의 불순물을 보여준 반면, 클론 L은 최저 (1.96%)를 보여주었다.

[1315] 실시예 2.7: SDS-PAGE 분석

[1316] 단백질 A 정제된 항체의 환원된 및 비-환원된 샘플을 분석을 위해 NuPage 4x LDS 샘플 완충제 (인비트로젠, NP0007) 및 NuPage 10x 샘플 환원제 (인비트로젠, NP0009)를 혼합하여 제조하고, 70°C에서 10 min 인큐베이션

하였다. 비-환원된 샘플의 경우, 환원제 및 열 인큐베이션을 생략하였다. 샘플을 변성 조건 하에서 NuPage MES SDS 러닝 완충제를 사용하여 1.5 mm NuPage 4-12% 비스-트리스 노박스 미리 주조된 겔 (인비트로젠, NP0335PK2) 상에서 전기영동시켰다. 시블루 플러스(SeeBlue Plus) 2 미리 염색된 분자량 표준물 (인비트로젠, LC5925) 및 대조군 IgG4 항체 (1 mg/ml)의 10 µl 분취물을 겔 상에 포함시켰다. 1 µl의 각 샘플 (1 mg/ml)을 겔 상에 로딩하였다. 전기영동 시에, 겔을 실온에서 30분 동안 인스턴트블루(InstantBlue) (트리플레드 (TripleRed), ISB01L)로 염색하였다. 염색된 겔의 영상을 바이오스펙트럼 영상화 시스템 (UVP) 상에서 분석하였다.

[1317] 분석으로 항체의 존재를 검증한다. 비-환원 조건 하에서, 98 kDa 초과와 우세한 단백질 밴드가 대조군 IgG4 항체와 대등하게 관찰된다. 대조군 IgG4 항체는 비-환원 조건 하에서 대략 70 kDa의 중쇄 플러스 경쇄 절반-항체에 해당하는 추가의 보다 희미한 밴드를 나타낸다. 이는 대조군 항체에 대한 것으로 예상된다. 2개의 밴드를 환원 조건 하에서 관찰하였으며, 이는 중쇄의 크기 (49 kDa 마커의 위치에 근접함) 및 경쇄의 크기 (28 kDa 마커의 위치에 근접함)와 일치하고, 대조군 IgG4 항체에 대해 발견된 밴드와 대등하다.

[1318] 실시예 2.8: 등전 포커싱 (IEF) 분석

[1319] 단백질 A 정제된 항체의 비-환원된 샘플을 하기 기재된 바와 같이 전기영동시켰다.

[1320] 5 µg의 단백질 A 정제된 샘플을 1.0 mm 노박스 pH 3-10 구배 겔 (인비트로젠, EC66552BOX) 상에서 제조업체 권고된 러닝 조건을 사용하여 전기영동시켰다. IEF pH 3-10 마커 (인비트로젠, 39212-01)의 10 µl 분취물을 겔 상에 포함시켰다. 전기영동 시에, 겔을 10% TCA 용액으로 30분 동안 고정시킨 다음, 인스턴트블루 (트리플레드 (TripleRed), ISB01L)를 사용하여 실온에서 밤새 염색하였다. 염색된 겔의 영상을 바이오스펙트럼 (BioSpectrum) 영상화 시스템 (UVP) 상에서 분석하였다.

[1321] 표 5에 나타난 바와 같이, 시험 클론은 pH 7.8 초과와 전하 이소형을 보여주었다. 검출되는 전하 이소형은 7.72 내지 8.21로 예측된 이들 항체에 대해 이론적으로 계산된 등전점 (pI)보다 약간 더 염기성이었다. 이러한 보다 더 염기성인 전하 이소형으로의 일반적 이동은 번역후 변형, 예컨대 분자 상의 글리코실화의 존재를 시사한다. 클론 K 및 M, L 및 N은, 양쪽 쌍에 대해 동일하게 이론적으로 계산된 pI (K 및 M의 경우 7.72, L 및 N의 경우 7.87)와 일치하게, 대등한 전하 이소형을 보여준다. 클론 O에 대한 pI는 정확하게 검출할 수 없었는데, 이것이 로딩된 웰로부터 내려가지 않았기 때문이었다. 클론 O에 대해 예측된 등전점은 본 검정의 검출 한계 (8.3)에 근접한 8.21이다. 일반적 경향이 예측 pI에 비교하였을 때 측정된 pI가 약간 증가한 것으로 보이므로, 이는 실제 pI가 검출 한계를 벗어나 대략 8.6일 수 있음을 시사할 것이다. 대조군 IgG4 항체는 예상된 대로 거동하였다.

[1322] 표 5. 노박스 IEF 분석에 의해 검출된 바와 같은 전하 이소형

생성물	우세한 전하 이소형의 pI*	산성 전하 이소형*	염기성 전하 이소형*
클론 K	8.0	2x; 7.8 내지 7.9	2x 8.2 내지 8.3
클론 L	8.2	2x; 7.9 내지 8.0	8.3
클론 M	8.0	2x 7.8 내지 7.9	8.1
클론 N	8.3	2x 8.1 내지 8.2	8.4
클론 O	>8.3	N/D	N/D
*pI 판독은 IEF 3-10 마커에 대해 상관된 염색 위치로부터 추정됨.			

[1323]

[1324] 실시예 2.9: 내독소 분석

[1325] 정제된 단백질의 내독소 수준을 엔도세이프(Endosafe)-PTS 기기, LAL 검정 (찰스 리버(Charles River))을 기반으로 하는 카트리지 기반 방법을 사용하여 (1 mg/ml에서) 측정하였다.

[1326] 표 4에 나타난 바와 같이, 내독소 함량은 0.05 내지 0.191 EU/mg 범위인 것으로 밝혀졌다.

[1327] 결론

- [1328] 선택된 인간화 항-PD-L1 mAb에 대한 GS 단일 유전자 발현 벡터를 구축하고, 이를 사용하여 CHOK1SV GS-KO 세포를 일시적으로 형질감염시켰다. 2.4 내지 2.8 리터의 발현 배양물을 6일 동안 표준 조건 하에 인큐베이션하고, 생성된 세포 배양 상청액을 단백질 A 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 정제후 및 농축 역가는 표 4에 나타내고, 8.25 내지 13.21 mg/L 범위인 것으로 밝혀졌다. 최종 수득량은 19.8 내지 37 mg 범위였다.
- [1329] SDS-PAGE 분석은 초기 단백질 A 정제 및 완충제 교환 후에 우수한 수준의 순도를 나타내었으며, SE-HPLC 분석은 이량체 항체와 우세하게 일치하는 생성물 중의 가용성 응집체의 존재 (최대 15.43%)를 나타내었다. 클론 M 및 K는 이들 보다 고분자량의 불순물의 상승된 양 (각각 15.4% 및 13.8%)을 보여주었다.
- [1330] 등전 포커싱은 모든 mAb에 대한 다수의 전하 이소형을 검출하였다. 클론 K 내지 N은 이소형이 이들 분자에 대해 이론적으로 계산된 pI에 기초하였을 때 보다 더 염기성임을 보여주었으며, 이는 약간의 번역후 변형 수준을 나타낸다. 클론 O에 대한 pI는 겔의 검출 범위를 초과하는 측정된 pI로 인해 정확하게 정량화될 수 없었다.
- [1331] 모든 샘플에 대한 내독소 수준은 샘플의 제공 전에 측정하고, 0.191 EU/mg 미만인 것으로 밝혀졌다.
- [1332] 실시예 3: 무린과 인간화 항-PD-L1 항체의 특징화
- [1333] 실시예 3.1: 인간화 항-PD-L1 항체의 특징화
- [1334] 결합 친화도 및 특이성
- [1335] 인간 PD-L1 단백질 상의 예시적인 인간화 항-PD-L1 항체의 결합을 비아코어 방법을 사용하여 측정하였다. 결과는 하기와 같다: $K_a = 3.07 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; $K_d = 4.55 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$; $K_D = 0.171 \text{ nM}$.
- [1336] 시노물구스 PD-L1 단백질 상의 예시적인 인간화 항-PD-L1 항체의 결합을 비아코어 방법을 사용하여 측정하였다. 결과는 하기와 같다: $K_a = 9.51 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; $K_d = 4.55 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$; $K_D = 0.124 \text{ nM}$.
- [1337] 마우스 PD-L1 단백질 상의 예시적인 인간화 항-PD-L1 항체의 결합을 비아코어 방법을 사용하여 측정하였다. 결과는 하기와 같다: $K_a = 8.30 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; $K_d = 1.67 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$; $K_D = 0.0202 \text{ nM}$.
- [1338] 래트 PD-L1 단백질 상의 예시적인 인간화 항-PD-L1 항체의 결합을 비아코어 방법을 사용하여 측정하였다. 결과는 하기와 같다: $K_a = 9.45 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; $K_d = 1.23 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$; $K_D = 0.168 \text{ nM}$.
- [1339] 인간 PD-L1-발현 300.19 세포 상의 동일한 인간화 항-PD-L1 항체의 결합을 FACS 분석을 사용하여 측정하였다. 결과는 항-PD-L1 항체 (인간 IgG4)가 인간 PD-L1에 0.285 nM의 K_D 로 결합한다는 것을 보여준다.
- [1340] 시노물구스 PD-L1-발현 300.19 세포 상의 동일한 인간화 항-PD-L1 항체의 결합을 FACS 분석을 사용하여 측정하였다. 결과는 항-PD-L1 항체 (인간 IgG4)가 인간 PD-L1에 1.29 nM의 K_D 로 결합한다는 것을 보여준다.
- [1341] 이들 결과는 예시적인 항-PD-L1 항체가 인간, 마우스, 래트 및 시노물구스 PD-L1에 고친화도로 결합한다는 것을 보여준다.
- [1342] PD-L1과 그의 리간드 사이의 상호작용의 차단
- [1343] PD-L1과 그의 공지된 리간드 PD-1 및 B7-1 중 둘 다 사이의 상호작용을 차단하는 예시적인 인간화 항-PD-L1 항체의 능력을 조사하였다. 결과는 항-PD-L1 항체가 인간 IgG4 이소형 대조군 및 무 항체 대조군과 비교하여 인간 PD-L1-발현 300.19 세포 상의 PD-1 및 B7-1의 결합을 차단하였다는 것을 보여준다. 항-PD-L1 항체는 300.19 세포 상의 PD-1 결합을 0.145 nM의 IC50으로 차단하였다. 동일한 항체가 300.19 세포 상의 B7-1 결합을 0.1 nM의 IC50으로 차단하였다.
- [1344] 세포 활성화
- [1345] IL-2 및 IFN γ 의 스태필로코쿠스 장독소 B (SEB)-자극된 발현을 증진시키는 예시적인 인간화 항-PD-L1 항체의 능력을 인간 전혈 생체의 검정에서 시험하였다. 희석된 인간 전혈을 IFN γ 및 IL-2 측정 전에 48시간 동안 37 °C에서 SEB의 존재 또는 부재 하에 항-PD-L1 항체와 인큐베이션하였다. 결과는 항-PD-L1 항체가 인간 IgG4 이소형 대조군에 비하여 SEB-자극된 IFN γ 발현을 2.72 ± 0.84 배만큼 증가시키고, IL-2 발현을 2.39 ± 0.96 배만큼 증가시킴을 보여준다 (25 $\mu\text{g/ml}$ SEB; n=5 공여자).

- [1346] 실시예 4: PD-L1/CD8/IFN- γ 상태에 기초한 환자 선택
- [1347] 각각의 여러 유형의 암에 대해, 다중 환자로부터의 샘플을 PD-L1/CD8/IFN- γ 상태에 대해 시험하였다. 각각 샘플은 다음과 같이 분류되었다: PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-음성, 이들 마커에 대해 단일 또는 이중 양성, 또는 이들 마커에 대해 삼중-양성. 도 10은 이러한 실험에서, 환자의 집단 내에서, 하기 유형의 암이 빈번하게 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-양성임을 보여준다: 폐암 (편평), 폐암 (선암종), 두경부암, 자궁경부암 (편평), 위암, 갑상선암, 흑색종 및 비인두암. 이들 유형의 암을 갖는 환자는 본원에 기재된 바와 같은 항 PD-1 항체를 사용한 요법 및 조합 요법을 위한 우수한 후보이다. 성공적 치료의 가능성은 추가로 어느 환자가 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-양성인지 결정하고, 항 PD-L1 항체 및 본원에 기재된 바와 같은 조합 요법을 사용하여 삼중-양성 환자를 치료하는 것에 의해 강화될 수 있다.
- [1348] 도 11은 환자의 집단 내에서, 하기 유형의 암이 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 드물게 삼중 양성임을 보여준다: ER+ 유방암 및 췌장암. 주목할만하게, 심지어는 일반적으로 PD-L1/CD8/IFN- γ 양성이지 않은 암에서, 어느 환자가 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-양성인지 결정하고, 항 PD-L1 항체 및 본원에 기재된 바와 같은 조합 요법을 사용하여 삼중-양성 환자를 치료하는 것에 의해 성공적 치료 가능성을 증가시킬 수 있다.
- [1349] 도 12는 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중 양성인 유방암 환자의 비율을 보여준다. 유방암을 고려하면 일반적으로 삼중-양성의 비율이 다소 낮다. 그러나, 단지 IM-TN 유방암에만 초점을 맞출 경우에, 훨씬 더 큰 백분율의 환자가 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중 양성임을 알 수 있다. IM-TN 유방암은 특히 통상적인 요법으로 치료하기가 어렵다. IM-TN 유방암이 종종 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중-양성이라는 발견은 본원에 기재된 바와 같은 항 PD-L1 항체 및 조합 요법을 사용하는 이 암을 위한 요법의 새로운 길을 열어준다.
- [1350] 도 13은 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중 양성인 결장암 환자의 비율을 보여준다. 결장암을 고려하면 일반적으로 삼중-양성의 비율이 다소 낮다. 그러나, 단지 MSI-고 (높은 미소위성체 불안정성) 유방암에만 초점을 맞출 경우에, 훨씬 더 큰 백분율의 환자가 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중 양성임을 알 수 있다. MSI 수준은, 예를 들어 상업적으로 입수가 가능한 PCR-기반 방법을 사용하여 검정할 수 있다.
- [1351] 위암 샘플을 PD-L1/CD8/IFN- γ 의 수준에 대해 시험하였다 (데이터는 제시되지 않음). MSI-고 또는 EBV+ 위암에서, 약 49%가 PD-L1에 대해 양성이고 높은 비율의 PD-L1-양성 세포가 PD-L1/CD8/IFN- γ 에 대해 삼중 양성인 것으로 밝혀졌다. 또한, 소정 비율의 PD-L1-양성 세포 및 PD-L1/CD8/IFN- γ 양성 세포가 또한 PIK3CA에 대해 양성인 것으로 밝혀졌다. 이러한 발견은 이들 암이 PD-1 항체를 사용하여, 임의적으로 PIK3 치료제와 조합되어, 치료될 수 있다는 것을 제안한다.
- [1352] MSI-고 CRC 샘플을 마커의 조합에 대해 시험하였다 (데이터는 제시되지 않음). MSI-고 CRC 샘플에서, 높은 비율의 PD-L1/CD8/IFN- γ 샘플이 또한 LAG-3, PD-1 (PDCD1로도 또한 불림), RNF43 및 BRAF에 대해 양성인 것으로 밝혀졌다. 이러한 발견은 이들 암이 PD-1 항체를 사용하여, 임의적으로 LAG-3, PDCD1, RNF43, 및 BRAF 중 하나 이상을 표적화하는 요법과 조합되어, 치료될 수 있다는 것을 제안한다.
- [1353] 편평 세포 폐암을 마커의 조합에 대해 시험하였다 (데이터는 제시되지 않음). 편평 세포 폐암 샘플에서, 높은 비율의 PD-L1/CD8/IFN- γ 샘플이 또한 LAG-3에 대해 양성인 것으로 밝혀졌다. 이러한 발견은 이들 암이 PD-1 항체를 사용하여, 임의적으로 LAG-3을 표적화하는 요법, 예를 들어 LAG-3 항체와 조합되어, 치료될 수 있다는 것을 제안한다.
- [1354] 유두상 갑상선암을 BRAF V600E 돌연변이를 포함한 마커의 조합에 대해 시험하였다 (데이터는 제시되지 않음). PD-L1에 대해 양성인 높은 비율의 갑상선암 샘플이 또한 BRAF V600E에 대해 양성인 것으로 밝혀졌다. 이러한 발견은 이들 암이 PD-L1 항체를 사용하여, 임의적으로 BRAF를 표적화하는 요법과 조합되어, 치료될 수 있다는 것을 제안한다.
- [1355] 실시예 5: PD-L1 상태에 기초한 환자 선택
- [1356] PD-1/PD-L1 기반 요법에 대한 암 적응증의 광범위한 검사를 가능하게 하기 위해, 본 발명자들은 폐 및 간 종양 둘 다를 포함한 인간 암에서 PD-L1 발현을 단백질 및 mRNA 수준 둘 다에서 평가하였다.
- [1357] PD-L1 단백질 발현을 일련의 포르말린-고정 파라핀-포매된 비소세포 폐 (NSCLC) 선암종 (ACA), NSCLC 편평 세포 암종 (SCC) 및 간세포성 암종 (HCC) 종양에서 면역조직화학 (IHC)에 의해 평가하였다. PD-L1 발현을 염색 강도 및 양성 종양 세포의 백분율에 기초하여 매뉴얼 조직학적-점수 (H-점수) 방법론에 의해 반-정량적으로 점수화하였다. 본 발명자들의 IHC 분석에서, PD-L1 양성 (PD-L1+)은 H-점수 ≥ 20 으로 규정하였다. 병행하여, PD-L1

mRNA 발현 데이터를 이들 동일한 적응증 (503개의 NSCLC ACA, 489개의 NSCLC SCC 및 191개의 HCC)에서 더 캔서 게놈 아틀라스(The Cancer Genome Atlas) (TCGA)로부터 검사하고, TCGA로부터 매칭된 정상 조직에서 발현을 비교함으로써 분석하였다.

- [1358] RNAseq 분석을 사용하여, 데이터를 RSEM 정규화 후에, TCGA 중앙 적응증에 걸쳐 오믹소프트(OmicSoft) RNAseq 파이프라인을 사용하여 $\log_2$ (RPKM+0.1)로서 계산하였다. PD-L1의 발현은 HCC에서의 경우에 비해 NSCLC ACA 및 SCC에서 상승한다. TCGA에서 모든 적응증에 걸쳐 분포를 겹쳐놓고 발현 수준을 비교함으로써, 본 발명자들은 PD-L1에 대한 과다발현 프로파일을 등급화하였고, TCGA HCC 코호트가 ACA에 대해 1.3 및 SCC에 대해 1.5인 것과 비교하여 -0.8의 중앙 수준으로 훨씬 감소된 PD-L1 mRNA 수준을 갖는다는 것을 발견하였으며, 이는 중앙 수준 발현의 2배 초과에 달한다. RNAseq를 사용하여, 본 발명자들의 분석은 NSCLC 선암종의 50%, NSCLC 편평 세포 암종의 54% 및 HCC의 6%를 PD-L1에 대한 높은 발현자로서 규정하였다.
- [1359] 중앙 세포 PD-L1 단백질 발현을 45개의 폐 선암종 (ACA) 샘플, 47개의 폐 편평 세포 암종 (SCC) 샘플 및 36개의 간세포성 암종 (HCC) 샘플에서 측정하였다. 16/45 (35.6%) 폐 ACA, 21/47 (44.7%) 폐 SCC는 PD-L1 양성이었다. 대조적으로, PD-L1 양성은 단지 2/36 (5.6%) HCC 샘플에서만 관찰되었다.
- [1360] 요약하면, 크고 독립적인 인간 NSCLC 및 HCC 샘플 세트에서 IHC 및 RNAseq 분석을 사용하여, 본 발명자들은 PD-L1 발현이 HCC에서보다 NSCLC에서 더 풍부하다는 것을 발견하였다. NSCLC 내에서, 선암종과 편평 세포 암종 사이에 대등한 발견이 존재한다. 중요하게는, 3종의 적응증에서 다수의 샘플 (IHC에 대해 128개 및 RNAseq에 대해 1183개) 사이에서, 단백질- 및 mRNA-기반 분석 사이에 매우 우수한 일치성이 관찰된다. 따라서, 본 발명의 발견은 PD-1/PD-L1-기반 면역 요법에 대한 반응에 대해 풍부해질 수 있는 적응증 및 환자 부분에 대한 TCGA에서 대규모 mRNA-기반 데이터 마이닝(mining)에 대한 기초를 확립한다.
- [1361] 실시예 6: PD-L1 조정에 대해 표적화된 작용제의 효과
- [1362] 본 실시예는 PD-L1 (CD274) 조정에 대한 선택된 치료제 (예를 들어, cMET 억제제, MEK 억제제, BRAF 억제제, 및 ALK 억제제)의 효과를 평가한다. 화합물 A17은 미국 특허 번호 8,420,645의 실시예 21에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다. 하기 화합물: 화합물 A18 (록솔리티닙 포스페이트), 화합물 A23 (세리티닙), 화합물 A34 (비니메티닙) 및 화합물 A29 (엔코라페닙)가 노파르티스 아게 (스위스 바젤)로부터 입수가능하다. 선택된 치료제를 PD-L1 수준에 대해 실시간 PCR 및 유동 세포측정법에 의해 조사하였다. 중앙 세포 상에서 화합물 A17, 화합물 A18, 화합물 A34, 화합물 A29, 및 화합물 A23에 의한 PD-L1의 유의한 억제가 관찰되었다.
- [1363] 화합물 A17은 비소세포 폐암 세포에서 PD-L1 단백질을 하향조절한다
- [1364] PD-L1 (CD274) 발현을 화합물 A17로 치료한 암 세포주에서 분석하였다. 세포를 ATCC로부터 입수하고 ATCC 지시에 따라 시험관내에서 배양하였다. 사용된 세포주를 이전에 암 세포주 백과사전 프로젝트 (Cancer Cell Line Encyclopedia Project) (<http://www.broadinstitute.org/ccle/home>)에 의해 특징화하였다.
- [1365] 6-웰 배양 플레이트 내에 플레이팅된 세포를 24, 48 및 72시간 동안 상이한 농도 (10 nM, 100 nM, 및 1000 nM)의 화합물 A17로 처리하였다. 동일량의 비히클 (DMSO)을 대조군으로 사용하였다. 세포를 PBS로 세척한 후, 세포 스크래퍼를 사용하여 수거하였다.
- [1366] 각 반응에서, 0.5×10^6 개 세포를 4°C에서 30-60분 동안 20 μ L의 항-인간 모노클로날 PD-L1-PE 항체, 클론 M1H1 (BD)로 염색하였다. 세포를 2회 세척하고, 팩스디바(FACSDiva) 소프트웨어를 사용하는 Canto II (비디 바이오사이언스(BD Bioscience))를 사용하여 데이터를 획득하였다. 데이터 분석은 플로우조(FlowJo) 소프트웨어 (트리 스타(Tree Star))를 사용하여 수행하였다. 평균 형광 강도 (MFI)는 단일 세포 상에 게이팅함으로써 결정하였다. 염색되지 않은 세포를 게이팅 대조군으로 사용하였다.
- [1367] EBC-1 세포 (cMET 증폭을 갖는 비소세포 폐암 (NSCLC))를 화합물 A17로 시험관내 처리하면 유동 세포측정법에 의해 관찰된 바와 같이 PD-L1의 표면 발현이 유의하게 하향조절되었다 (도 14). 본원에 제시된 결과는 화합물 A17이 PD-L1/PD-1 억제제로서 기능한다는 것을 제한한다.
- [1368] 화합물 A17, 화합물 A34, 화합물 A18, 화합물 A29, 및 화합물 A23은 PD-L1 mRNA를 하향조절한다
- [1369] 세포주 및 이중이식 중앙 내에서 PD-L1 (CD274)의 발현 수준의 변화를 검출하기 위해 택맨(TaqMan) RT PCR 검정을 개발하였다. 퀴아젠 RN이지(RNeasy) 미니 키트를 사용하여 동결 세포 펠렛 또는 중앙 단편으로부터 mRNA를 단리하였다. 단리된 RNA를 -80°C에서 냉동시켰다. RNA 품질을 확인하고, RNA를 애질런트 RNA 6000 나노 키트

에 대한 프로토콜에 따라 2100 애질런트 바이오애널리저(Bioanalyzer)를 사용하여 정량하였다. 고용량 RNA-to cDNA 키트 (어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems))를 사용하여 cDNA를 제조하였다.

[1370] 실시간 PCR 반응을 10 μ l의 범용 PCR 마스터 믹스 (어플라이드 바이오시스템즈), 1 μ l의 인간 PD-L1 (CD274) 프로브/프라이머 세트 (어플라이드 바이오시스템즈), 및 8 μ l의 cDNA를 포함하여, 20 μ l 총 부피로 수행하였다. 각 샘플을 3중으로 실행하였다. 역전사 반응에서 25-50 ng의 RNA로부터 생성된 cDNA의 양을 각 PCR 반응에서 사용하였다. PD-L1과 GAPDH 사이의 mRNA 수준의 차이 때문에, 2가지 실시간 PCR 반응을 동일한 양의 cDNA를 사용하여 별개의 튜브 내에서 수행하였다. 실시간 PCR 반응을 C1000 썬더 사이클(Thermal Cycle) (바이오라드) 상에서 하기와 같은 사이클 프로그램을 사용하여 실행하였다: 95°C에서 10분 인큐베이션, 이어서 95°C에서 15초 및 60°C에서 1분의 40 사이클. 반응이 완료된 후에, PD-L1 평균 Ct를 GAPDH 참조 반응으로부터의 각 Ct 값에 대해 정규화하였다. 이어서, 각 정규화된 대수 값을 선형 값으로 전환시켰다.

[1371] 화합물 A17에 의한 PD-L1 발현 (mRNA)의 억제제 Hs.746.T 종양 (cMET 증폭 및 돌연변이를 갖는 위암 세포) 이중 이식편에서 관찰되었다 (도 16). 화합물 A23에 의한 PD-L1 mRNA의 억제가 시험관내에서 H3122 (ALK 전위를 갖는 비소세포 폐암 (NSCLC))에서 관찰되었다 (도 17). 화합물 A29 및 화합물 A34에 의한 PD-L1 mRNA의 하향조절은 각각 LOXIMV1 (BRAF 돌연변이체 흑색종, 도 18) 및 HEYA8 (KRAF 돌연변이체 난소암, 도 19) 종양을 보유한 종양 이중이식편 모델에서 관찰되었다. 화합물 A18에 의한 PD-L1 mRNA의 하향조절은 UKE-1 (JAK2V617F 돌연변이를 갖는 골수증식성 신생물 (MPN) 세포주, 도 19)을 보유한 종양 이중이식편 모델에서 관찰되었다.

[1372] 본원에 제시된 결과는 암에 대한 면역체크포인트 분자의 조절에서 화합물 A17, 화합물 A34, 화합물 A18, 화합물 A29, 및 화합물 A23의 역할을 입증한다. 이들 작용제에 의한 PD-L1 발현의 관찰된 억제는 이들 표적화된 작용제가 암 신호전달에 대한 그의 효과에 추가로 면역-조정 활성을 가질 수 있음을 제안한다. 따라서, 본원에 제시된 결과는 면역체크포인트 억제인자, 예컨대 PD-1, PD-L1, LAG-3 및/또는 TIM-3의 억제제와 표적화된 작용제의 투여가 면역체크포인트-매개 면역 억제의 보다 강력한 반전을 달성할 것임을 제안한다.

[1373] 실시예 7: 단핵구 유래 수지상 세포 및 동종 CD4+T 세포와의 혼합 림프구 반응

[1374] 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 피콜 구배를 사용하여 표준 절차에 의해 백혈구 연층으로부터 분리하였다. PBMC의 CD14+ 단핵구 분획을 공급업체의 지침에 따라 스템셀(StemCell)로부터의 이지셉(EasySep) 단핵구 풍부화 키트를 사용하여 음성 선택에 의해 분리하였다. 단핵구를 수지상 세포 (DC)로 분화시키기 위해, 배지를 100ng/ml 인간 GM-CSF (노파르티스에서 생산되거나 또는 R&D로부터 상업적으로 입수가 가능한 BTP30538) 및 80ng/ml 인간 IL4 (노파르티스에 생산된 BTP30884)로 보충하고, 세포를 37°C 및 5% CO₂에서 7일 동안 인큐베이션하였다. 단핵구-유래 DC 배양의 제7일에, CD4+ T 림프구를 상이한 공여자 (즉, 동종이형)로부터 수득한 백혈구 연층으로부터 유래된 PBMC로부터 새로 풍부화시켰다. CD4+ T 세포 분획을 공급업체의 지침에 따라 스템셀로부터의 이지셉 CD4+ T 세포 풍부화 키트를 사용하여 음성 선택에 의해 분리하였다. 이어서 DC 및 동종이형의 풍부화된 CD4+ T 세포를 U-바닥 96-웰 플레이트에 1:10의 비 (10⁴개 DC 및 10⁵개 CD4 T 세포/웰)로 지시된 항체의 존재 하에 삼중으로 플레이트하였다. 시험된 항체는 대조군 항-닭 리소자임 huIgG4 (ACE14834)를 포함하였다. 이어서 공동 배양물을 37°C 및 5% CO₂에서 5일 동안 인큐베이션하였다. 제5일에, 100 μ l의 상청액을 수집하고, 후속 시토카인 분석을 위해 -20°C에 저장하였다. 각 실험에서 및 시험된 각 항체 농도에서의 증식 및 IFN γ 방출에 대한 자극 지수 (SI)를 시험 항체에 대해 측정된 각 판독값의 평균 값을 인간 IgG4 항-닭 리소자임 대조군 항체 ACE14834에 대해 측정된 평균 값으로 나누어 계산하였다. IFN γ 및 공동배양물 중 상청액을 상업적으로 입수가 가능한 ELISA 키트를 사용하여 표준 ELISA에 의해 측정하였다.

[1375] 예시적인 항-PD-L1 항체는 공동배양 제5일에 수집된 상청액에서 검출가능한 IFN γ 수준에 대해 명백한 효과를 나타내었다. 도 21에 나타난 바와 같이, 항체 처리는 IFN γ 방출을 0.04 μ g/ml 내지 20 μ g/ml 범위의 용량에서 이소형 대조군 항체에서 관찰된 수준의 ~4-7배의 평균 인자만큼 용량-의존적으로 증가시켰다.

[1376] 실시예 8: 초항원 T 세포 자극 검증

[1377] PBMC를 피콜 구배를 사용하여 표준 절차에 의해 백혈구 연층으로부터 분리하고, T-세포 배양 배지에 2x10⁶개 세포/mL로 재현탁시켰다. 200,000개 세포/웰을 96-웰 둥근 바닥 플레이트에 첨가하였다. 이어서 SEB (포도상구균 장독소 B)를 1ng/mL 최종 농도로 첨가하였다. 시험 항체 또는 인간 IgG4 이소형 대조군을 25ug/mL의 최종 농도로 첨가하고, 플레이트를 37°C, 5% CO₂에서 4일 동안 배양하였다. 상청액을 수집하여 제조업체의 프로토콜에 따라 MSD에 의해 IL-2 시토카인을 측정하였다. 5명의 인간 공여자로부터의 데이터를 나타낸다.

[1378] 도 22에 나타난 바와 같이, 예시적인 항-PD-L1 항체는 모든 공여자에서 이소형 대조군 Ab에 비하여 T 세포에 의한 SEB-유도된 IL-2 분비를 4.4 ± 2.0 (n=5)의 평균 자극 배수로 증진시켰다. 항-PD-1 항체를 본 검정에서 양성 대조군으로 사용하였고, 항-PD-L1 항체에 대해 유사한 효과를 나타내었다.

[1379] 실시예 9: 비아코어에 의해 평가된 바와 같은 항-PD-L1 항체의 교차 중 결합

[1380] 항-인간 Fab 특이적 항체를 CM5 칩 (GE Cat: 28-9583-25) 상에 고정시켰다. 고정화는 25°C에서 10 μ l/min의 유량을 사용하여 수행하였다. IgG를 2.5 μ g/ml에서 희석하고, 30sec 동안 10 μ l/min의 유량에서 포획하였다. 시험 항체를 유동 세포 FC2, FC3 및 FC4 상에 포획하였다. PD-L1 (랫, 인간, 마우스 또는 시노)을 유동시켰다: PD-L1의 출발 농도 - 100 nM 2-배 희석: 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56 및 0 nM. 비아코어 위저드 (Biacore Wizards) 동역학/친화도 러닝: 회합 시간 120 sec, 해리 600 sec. (러닝 완충제 HBS-EP + BSA 0.25 mg/ml, 재생 완충제: 10 mM 글리신 HCl pH 2.1). 데이터 분석을 비아코어 T-100 평가 소프트웨어 버전 2, 1:1 상의 핏팅으로 수행하였다. 결과를 표 8에 나타낸다.

[1381] 표 8: 비아코어에 의해 측정된 PD-L1에 대한 예시적인 항-PD-L1 항체의 결합 친화도

종	BAP058-hum13	BAP058-hum11	BAP058-hum04
인간 PD-L1	0.137 $\pm$.035 nM	0.931 $\pm$.477 nM	2.14 $\pm$.289 nM
원숭이 PD-L1	0.431 $\pm$.289 nM	0.735 $\pm$.126 nM	0.369 $\pm$.175 nM
마우스 PD-L1	0.040 $\pm$.007 nM	0.075 $\pm$.031 nM	77.4 $\pm$ 18.5 nM
랫 PD-L1	0.431 $\pm$.451 nM	1.36 $\pm$ 2.02 nM	6.14 $\pm$ 8.12 nM

[1382]

[1383] 참조로 포함

[1384] 본원에 언급된 모든 공개, 특허 및 수탁 번호는 각 개별 공개 또는 특허가 구체적이고 개별적으로 참조로 포함 되는 것으로 나타내어지는 바와 같이 그의 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[1385] 등가물

[1386] 본 발명의 구체적 실시양태가 논의되어 왔지만, 상기 명세서는 예시적인 것이며, 제한적이지 않다. 본 발명의 많은 변형은 본 명세서 및 하기 청구범위를 검토하는 경우 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명의 전체 범주는 청구범위를 그의 전체 등가물 범주와 함께, 및 명세서를 상기 변형과 함께 참조함으로써 결정되어야 한다.

도면

도면1

중쇄 (뮤린 IgG1)

FWH1	CDRH1	FWH2	CDRH2
QVHLQQPGAE	LVKPGASVKL	SCKASGYTFT	SYWMYWKQG
	PGRGLEWIGR	IDPNSGSTKY	
FWH3	CDRH3	FWH4	
NEKFKNKATL	TVDKSSSTAY	MQLSSLTSED	SAVYYCARDY
			RKGLYAMDYW
			GQGTSVTVSS

경쇄 (뮤린 κ)

FWL1	CDRL1	FWL2	CDRL2
DIVMTQSHKF	MSTSVGDRVS	ITCKASQDVG	TAVAWYQQKP
	GQSPKLLIYW	ASTRHTGVPD	
FWL3	CDRL3	FWL4	
RFTGSGSGTD	FTLTISNVQS	EDLADYFCQQ	YNSYPLTFGA
			GSKLELK

도면2

중쇄

GL QVQLQQPGAE LVKPGASVKL SCKAS**GYTFT** SYWMHWVKQR PGRGLEWIGR IDPNSGGTKY
 Mu mAb --H----- ----- ----- ---Y---G ----- -----S---

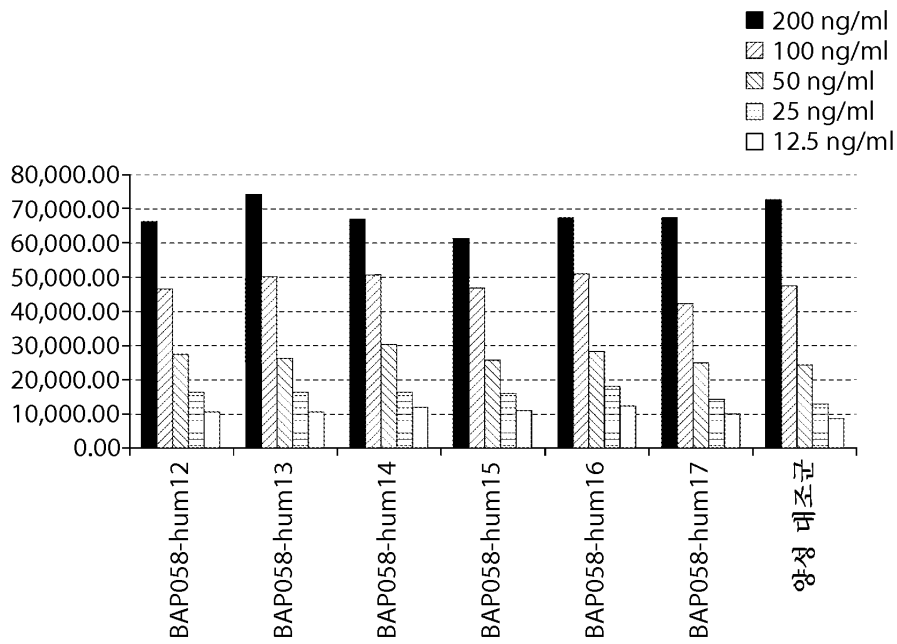
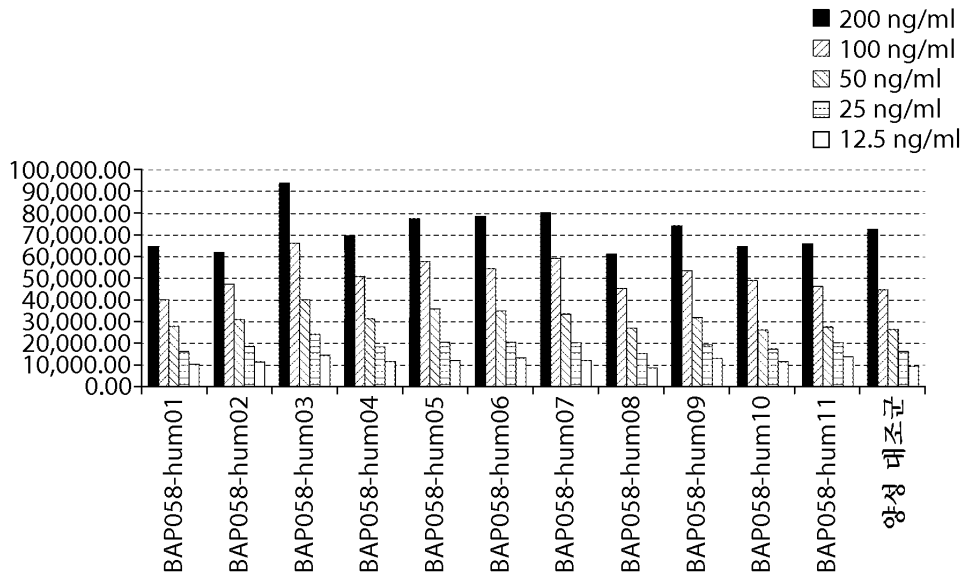
GL NEKFKSKATL TVDKPSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCAR
 Mu mAb -----N--- -----S--- ----- -----DY RKGLYAMDYW GQGTSVTVSS

경쇄

GL DIVMTQSHKF MSTSVGDRVS ITCKA**SQDVG** TAVAWYQQKP GQSPKLLIYW ASTRHTGVPD
 Mu mAb ----- ----- ----- ----- -----

GL RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFCQQ YSSYPLTFGA GSKLELK
 Mu mAb ----- ----- -----N----- -----

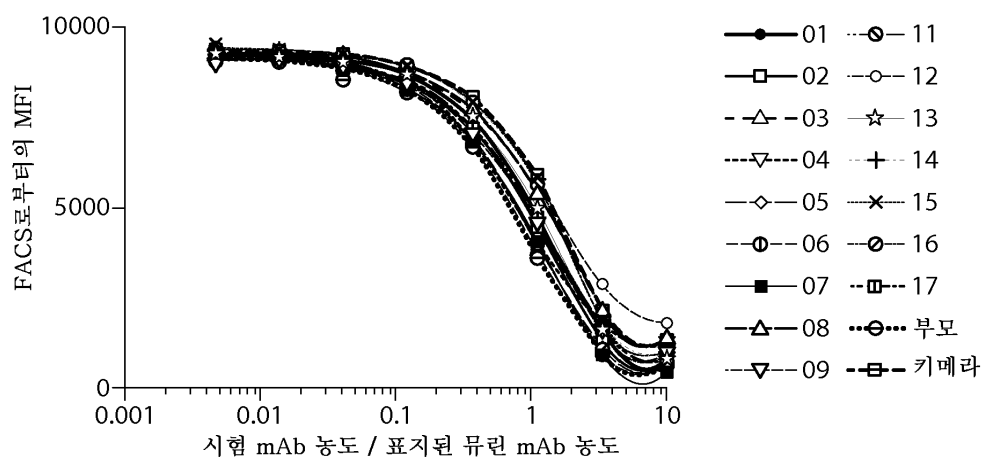
도면3



도면4

클론 번호	농도 μg/mL	서열					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		9개의 특유한 HC			9개의 특유한 LC		
1	22.0	a	a	a	c	c	c
2	21.2	a	a	a	d	c	d
3	16.8	c	a	b	a	c	e
4	30.5	b	a'	c	a	c	b
5	30.3	c	c	d	a	c	b
6	31.3	b	b	b	a	c	b
7	25.2	a	c	a	e	c	f
8	1.4	b	d	d	b	a	a
9	30.6	b	b	b	c	c	c
10	0.5	d	e	b	b	a	a
11	18.6	c	a	b	b	a	a
12	21.5	b	a'	c	d	a	b
13	47.6	c	d	e	f	c	g
14	33.5	a	a	a	a	a	a
15	20.1	b	b	b	a	a	a
16	31.7	a	c	a	a	a	a
17	44.7	b	d	d	a	a	a

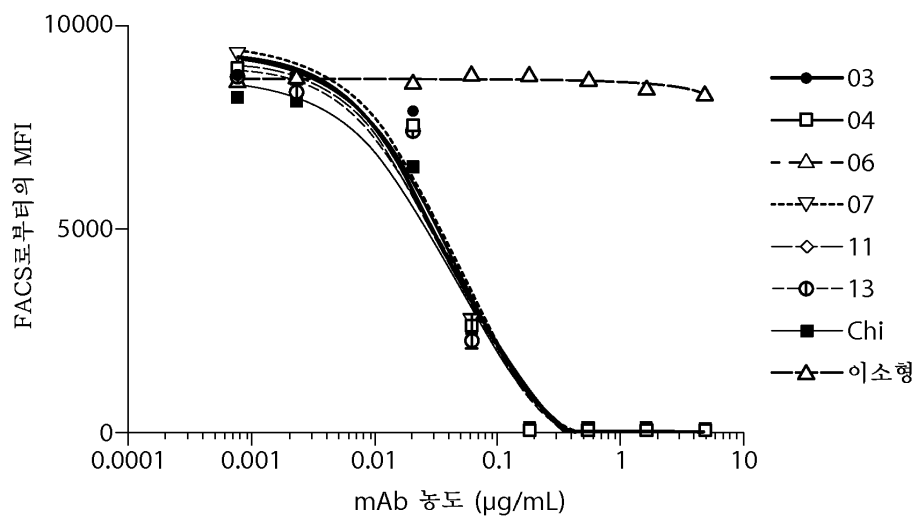
도면5



도면6

클론 번호	농도 μg/mL	서열						순위	화합물 결합
		HC			LC				
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3		
		9개의 특유한 HC			9개의 특유한 LC				
1	22.0	a	a	a	c	c	c	17	2.56
2	21.2	a	a	a	d	c	d	17	2.14
3	16.8	c	a	b	a	c	e	1	1.87
4	30.5	b	a'	c	a	c	b	3	1.13
5	30.3	c	c	d	a	c	b	2	1.71
6	31.3	b	b	b	a	c	b	2	1.39
7	25.2	a	c	a	e	c	f	2	1.8
8	1.4	b	d	d	b	a	a	17	3.38
9	30.6	b	b	b	c	c	c	3	1.96
10	0.5	d	e	b	b	a	a	4	n.b.
11	18.6	c	a	b	b	a	a	4	1.3
12	21.5	b	a'	c	d	a	b	4	2.27
13	47.6	c	d	e	f	c	g	2	2.91
14	33.5	a	a	a	a	a	a	4	4.59
15	20.1	b	b	b	a	a	a	17	4.64
16	31.7	a	c	a	a	a	a	4	2.47
17	44.7	b	d	d	a	a	a	4	2.16

도면7



도면8a

	10	20	30	40	50	60
BAP-chi HC		EVQLVQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWYVWVKGPGRGLEWIGRIDPNSGSTKY				
BAP058-hum01-HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYVWVROATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum02-HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYVWVROATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum14-HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYVWVROATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum06-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYVWVROPPGKLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum09-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYVWVROPPGKLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum15-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYVWVROPPGKLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum03-HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYVWVROATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum11-HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYVWVROATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum04-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYVWVROPPGKLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum12-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYVWVROPPGKLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum07-HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYVWVROPPGKLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum16-HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYVWVROPPGKLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum08-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYVWVROPPGKLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum17-HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYVWVROPPGKLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum05-HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYVWVROPPGKLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum10-HC	QITLKEGPTLVKPTQTLTLCTFSGYTFTSYWYVWVROPPGKLEWVSRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum13-HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYVWVROPPGKLEWIGRIDPNSGSTKY					

	70	80	90	100	110
BAP-chi HC		NEKFKNKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG			
BAP058-hum01-HC	NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNLSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum02-HC	NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNLSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum14-HC	NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNLSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum06-HC	NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDSTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum09-HC	NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDSTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum15-HC	NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDSTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum03-HC	NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDSTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum11-HC	NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDSTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum04-HC	NEKFKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum12-HC	NEKFKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum07-HC	NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNLSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum16-HC	NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNLSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum08-HC	NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNLSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum17-HC	NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNLSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum05-HC	NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNLSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum10-HC	NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDSTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum13-HC	NEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				

도면8b

	10	20	30	40	50	60
BAP-chi HC						
	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMYVVKQGPGRGLEWIGRIDPNSGSTKY					
BAP058-hum01-HC	Q...V.....VK.....V.....R.AT.Q....M.....					
BAP058-hum02-HC	Q...V.....VK.....V.....R.AT.Q....M.....					
BAP058-hum14-HC	Q...V.....VK.....V.....R.AT.Q....M.....					
BAP058-hum06-HC	...V.....VK...E.LRI...G.....IR.P..K.....					
BAP058-hum09-HC	...V.....VK...E.LRI...G.....IR.P..K.....					
BAP058-hum15-HC	...V.....VK...E.LRI...G.....IR.P..K.....					
BAP058-hum03-HC	...V.....VK...T..I...V.....R.AT.Q....M.....					
BAP058-hum11-HC	...V.....VK...T..I...V.....R.AT.Q....M.....					
BAP058-hum04-HC	...V.....VK...E.LRI...G.....R.A..Q....M.....					
BAP058-hum12-HC	...V.....VK...E.LRI...G.....R.A..Q....M.....					
BAP058-hum07-HC	Q...V.....VK.....V.....IR.S.S....L.....					
BAP058-hum16-HC	Q...V.....VK.....V.....IR.S.S....L.....					
BAP058-hum08-HC	...V.....VK...E.LRI...G.....R.AR.QR.....					
BAP058-hum17-HC	...V.....VK...E.LRI...G.....R.AR.QR.....					
BAP058-hum05-HC	...V.....VK...T..I...V.....IR.S.S....L.....					
BAP058-hum10-HC	QIT.KE..PT...TQTLT.T.TF.....R.A..K...VS.....					
BAP058-hum13-HC	...V.....VK...T..I...V.....R.AR.QR.....					

	70	80	90	100	110
BAP-chi HC					
	NEKFKNKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG				
BAP058-hum01-HC	RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....				
BAP058-hum02-HC	RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....				
BAP058-hum14-HC	RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....				
BAP058-hum06-HC	RV.I.A...T....E....R...T.....				
BAP058-hum09-HC	RV.I.A...T....E....R...T.....				
BAP058-hum15-HC	RV.I.A...T....E....R...T.....				
BAP058-hum03-HC	RV.I.A...T....E....R...T.....				
BAP058-hum11-HC	RV.I.A...T....E....R...T.....				
BAP058-hum04-HC	RV.IS..T.KNQFSLK...V.AA.T.....				
BAP058-hum12-HC	RV.IS..T.KNQFSLK...V.AA.T.....				
BAP058-hum07-HC	RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....				
BAP058-hum16-HC	RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....				
BAP058-hum08-HC	RL.ISK.T.KNQVVLMTNMDPV.T.T.....				
BAP058-hum17-HC	RL.ISK.T.KNQVVLMTNMDPV.T.T.....				
BAP058-hum05-HC	RL.ISK.T.KNQVVLMTNMDPV.T.T.....				
BAP058-hum10-HC	RV.I.A...T....E....R...T.....				
BAP058-hum13-HC	RF.ISR.N.KN.LYL.MN..RA..T.....				

도면 9a

BAP-chi LC

	10	20	30	40	50	60
BAP058-hum14-LC		DIMMTQSHKFMSTSVGDRVSI	TCKASQDVGTA	VAWYQQKPGQSP	PKLLIYWASTRHTG	VPD
BAP058-hum15-LC		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTIT	TCKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	VPD
BAP058-hum16-LC		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTIT	TCKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	VPD
BAP058-hum17-LC		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTIT	TCKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	VPD
BAP058-hum04-LC		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTIT	TCKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	VPD
BAP058-hum05-LC		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTIT	TCKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	VPD
BAP058-hum06-LC		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTIT	TCKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	VPD
BAP058-hum08-LC		DVVMTQSPPLSLPVTLGQPASIS	CKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	VPD
BAP058-hum10-LC		DVVMTQSPPLSLPVTLGQPASIS	CKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	VPD
BAP058-hum11-LC		DVVMTQSPPLSLPVTLGQPASIS	CKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	VPD
BAP058-hum01-LC		DIIVMTQTPLSLPVTLPGEPA	SICKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	IPD
BAP058-hum09-LC		DIIVMTQTPLSLPVTLPGEPA	SICKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	IPD
BAP058-hum02-LC		DIIVMTQSPSSLSASVGD	RVTITCKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	VPD
BAP058-hum03-LC		EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTIT	TCKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	VPD
BAP058-hum07-LC		EIVLTQSPATLSLSPGERAT	LSCKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	IPD
BAP058-hum13-LC		AIQLTQSPSSLSASVGD	RVTITCKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	VPD
BAP058-hum12-LC		DIIVMTQSPSSLSASVGD	RVTITCKASQDVGTA	VAWYQQKPGQAPRLLI	YWASTRHTG	VPD

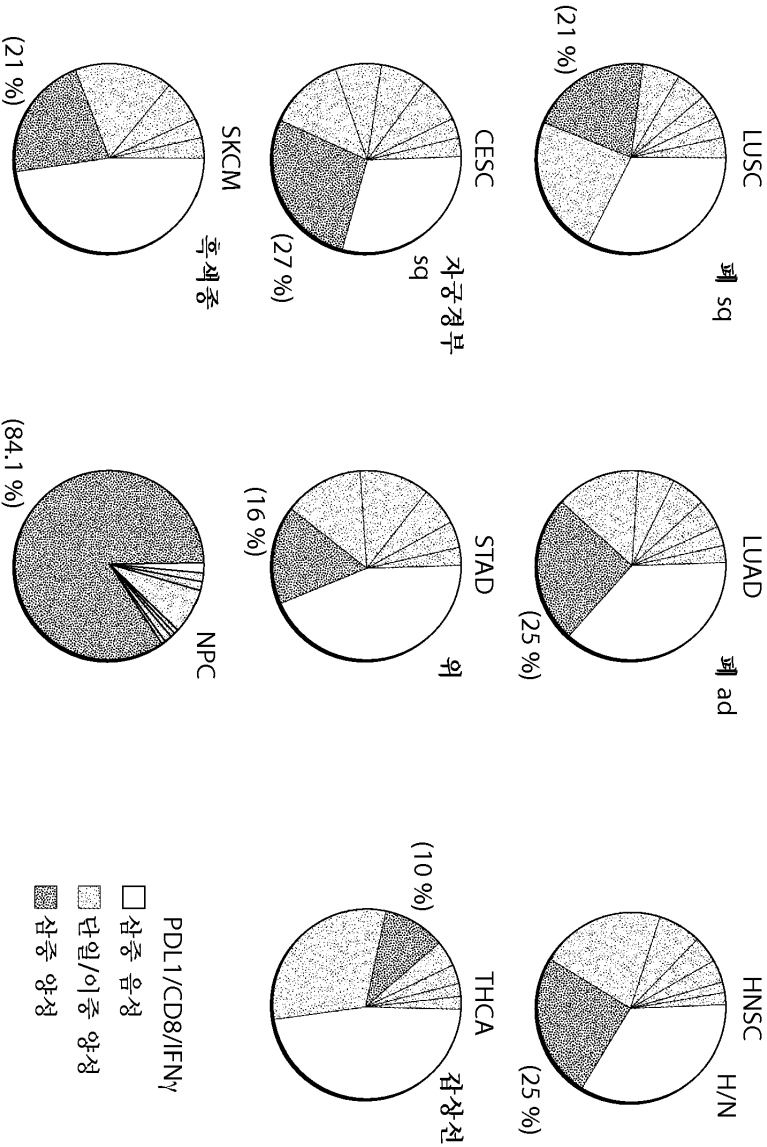
	70	80	90	100
BAP-chi LC				
BAP058-hum14-LC	RFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum15-LC	RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum16-LC	RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum17-LC	RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum04-LC	RFSGSGSGTDFTFITISSLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum05-LC	RFSGSGSGTDFTFITISSLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum06-LC	RFSGSGSGTDFTFITISSLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum08-LC	RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum10-LC	RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum11-LC	RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum01-LC	RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum09-LC	RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum02-LC	RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum03-LC	RFSGSGSGTDFTLKISRVAEEDVGYYVCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum07-LC	RFSGSGYGTDFTLTINNIEAEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum13-LC	RFSGSGSGTDFTFITISSLEAEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			
BAP058-hum12-LC	RFSGSGSGTDFTFITISSLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEVIK			

도면9b

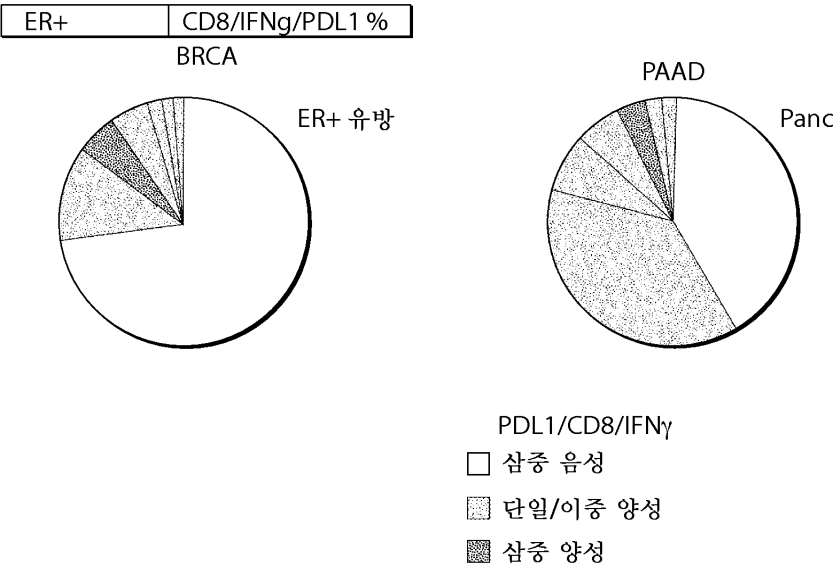
	10	20	30	40	50	60
BAP-chi LC						
	DIMMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQOKPGQSPKLLIYWASTRHTGVDP					
BAP058-hum14-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....					
BAP058-hum15-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....					
BAP058-hum16-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....					
BAP058-hum17-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....					
BAP058-hum04-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....					
BAP058-hum05-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....					
BAP058-hum06-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....					
BAP058-hum08-LC	.VV....PLSLPVTL.QPA..S.....					
BAP058-hum10-LC	.VV....PLSLPVTL.QPA..S.....					
BAP058-hum11-LC	.VV....PLSLPVTL.QPA..S.....					
BAP058-hum01-LC	.V...TPLSLPVTP.EPA..S.....					
BAP058-hum09-LC	.V...TPLSLPVTP.EPA..S.....					
BAP058-hum02-LC	.Q....PSSL.A.....T.....					
BAP058-hum03-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....					
BAP058-hum07-LC	E.VL...PATL.L.P.E.ATLS.....					
BAP058-hum13-LC	A.QL...PSSL.A.....T.....					
BAP058-hum12-LC	.Q....PSSL.A.....T.....					

	70	80	90	100
BAP-chi LC				
	RFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK			
BAP058-hum14-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....			
BAP058-hum15-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....			
BAP058-hum16-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....			
BAP058-hum17-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....			
BAP058-hum04-LC	..S.....F.....SL.P..I.T.Y.....			
BAP058-hum05-LC	..S.....F.....SL.P..I.T.Y.....			
BAP058-hum06-LC	..S.....F.....SL.P..I.T.Y.....			
BAP058-hum08-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....			
BAP058-hum10-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....			
BAP058-hum11-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....			
BAP058-hum01-LC	..S.....E.....SL.....F.V.Y.....			
BAP058-hum09-LC	..S.....E.....SL.....F.V.Y.....			
BAP058-hum02-LC	..S.....SL.P..F.T.Y.....			
BAP058-hum03-LC	..S.....K..R.EA..VGV.Y.....			
BAP058-hum07-LC	..S.....Y.....N.IE...A.Y.....			
BAP058-hum13-LC	..S.....F...SLEA..A.T.Y.....			
BAP058-hum12-LC	..S.....F...SL.P..I.T.Y.....			

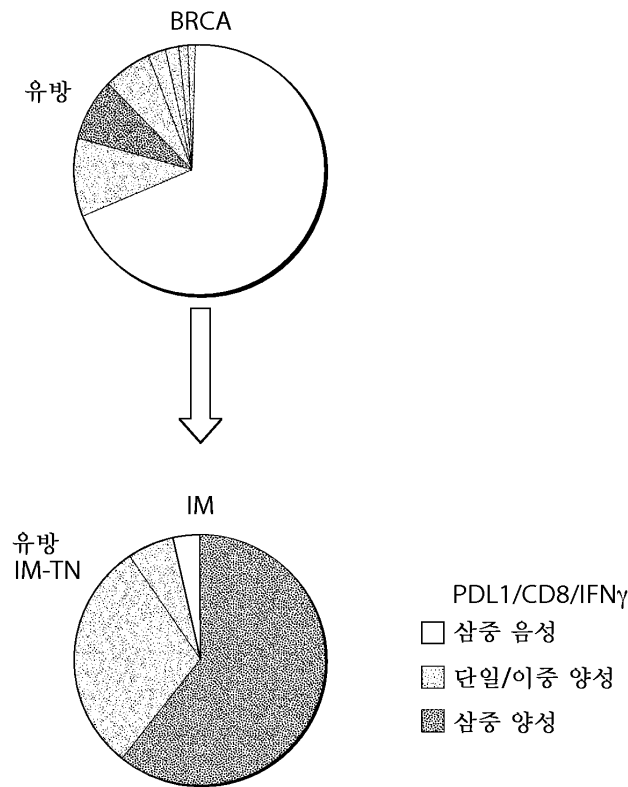
도면10



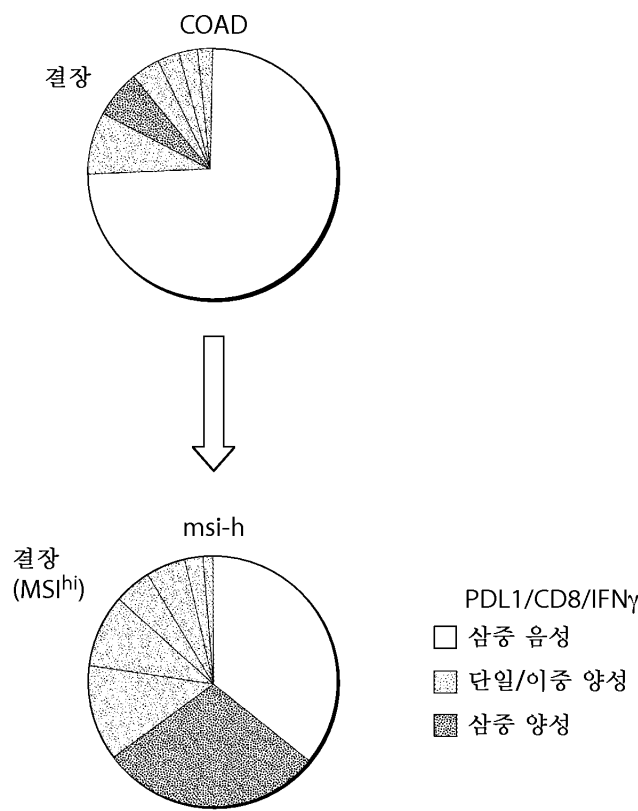
도면11



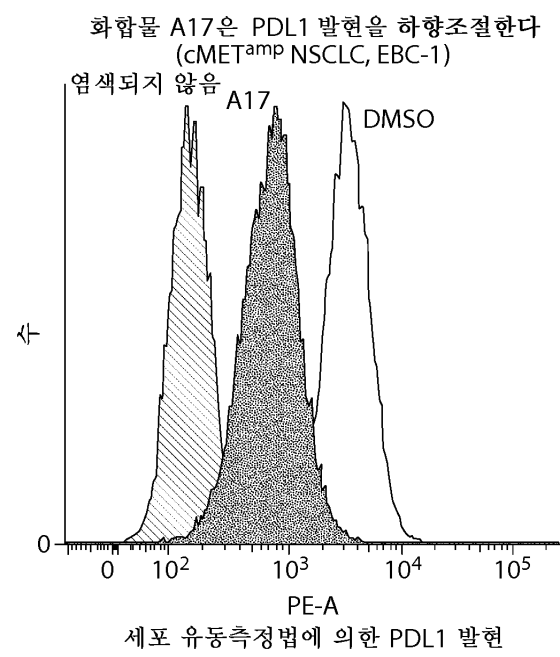
도면12



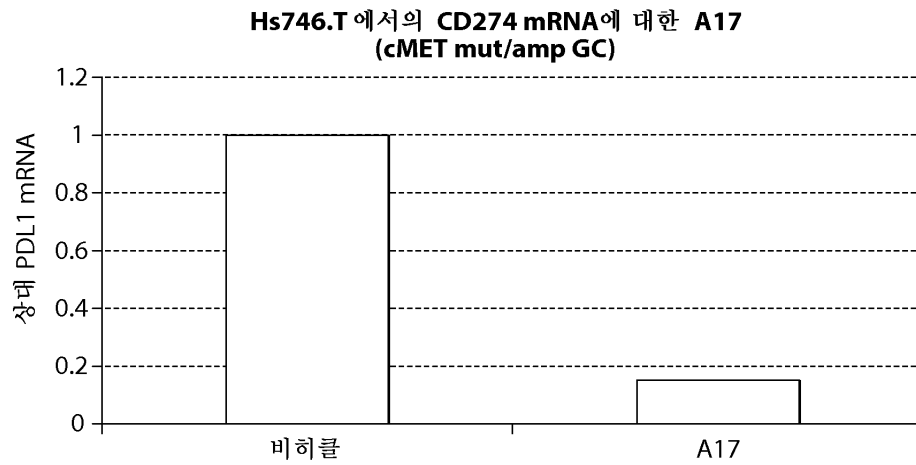
도면13



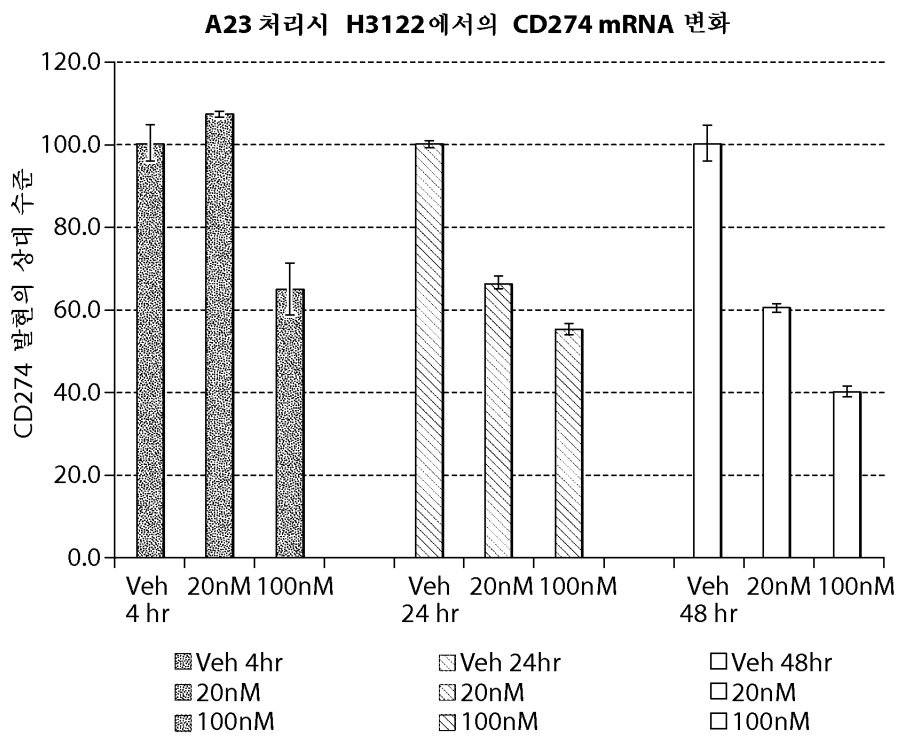
도면14



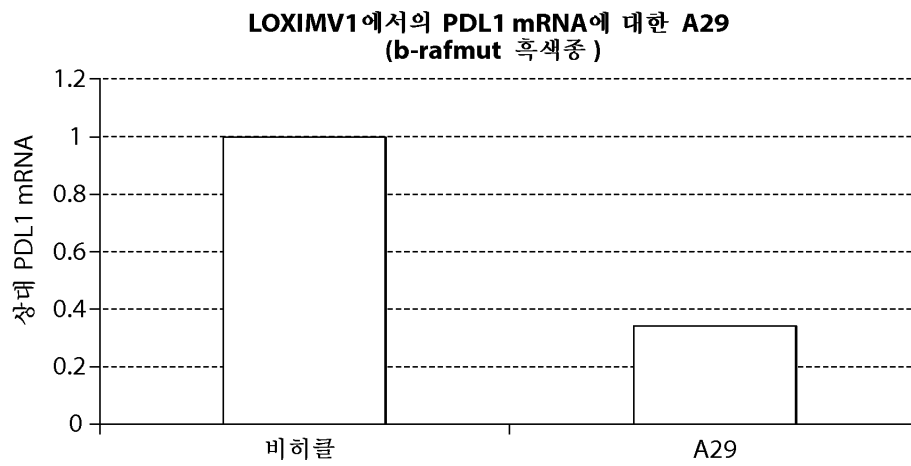
도면15



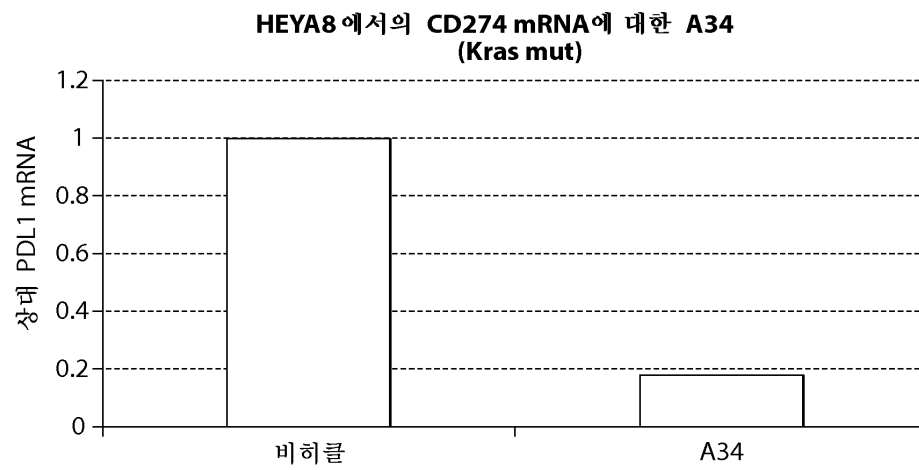
도면16



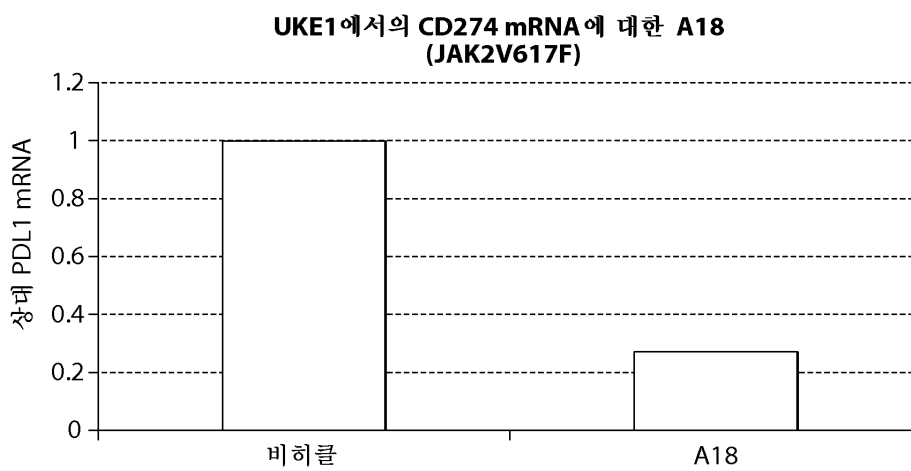
도면17



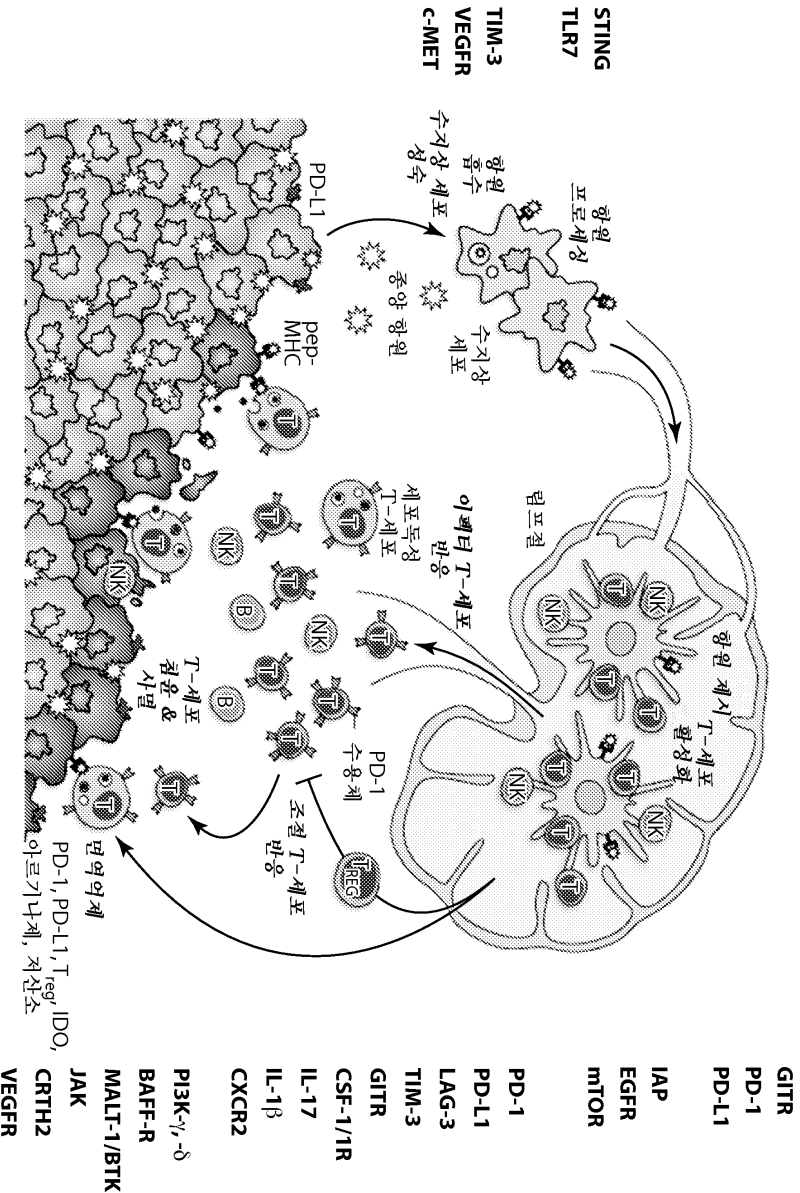
도면18



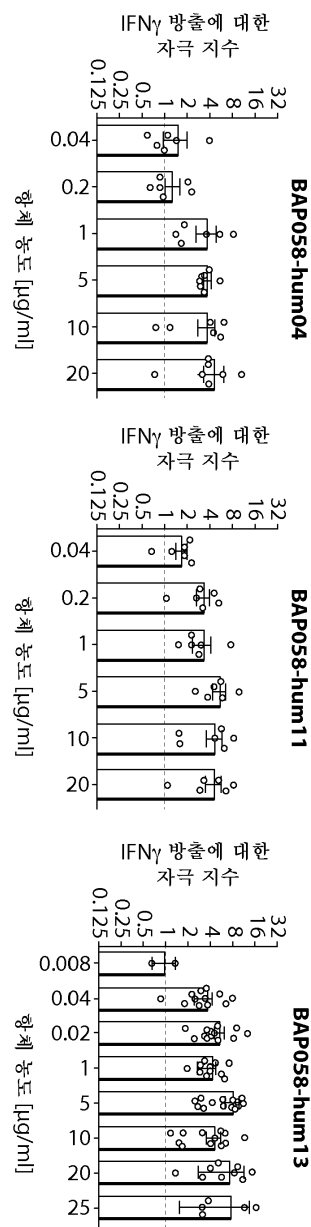
도면19



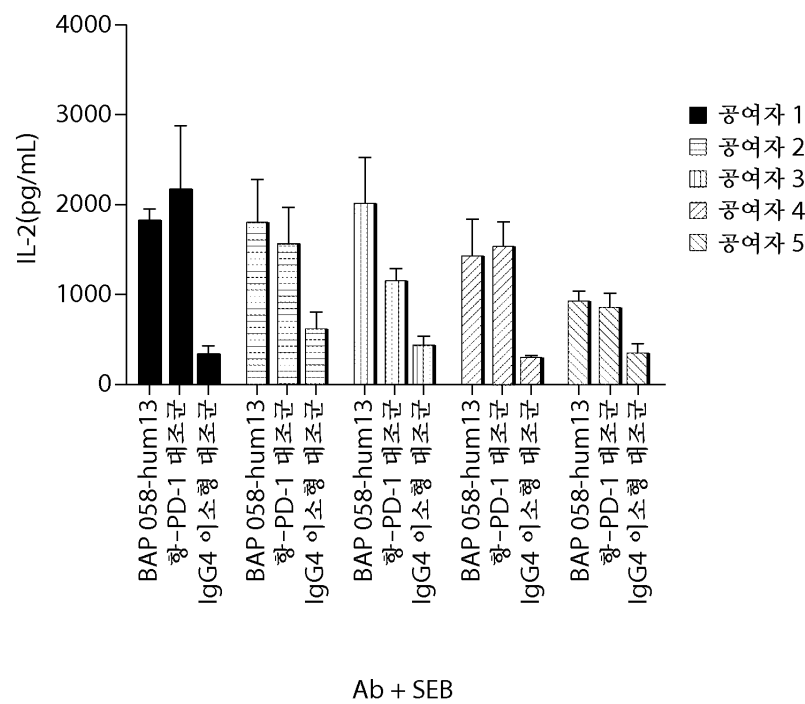
도면20



도면21



도면22



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.

PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE

<120> ANTIBODY MOLECULES TO PD-L1 AND USES THEREOF

<130> C2160-7003WO

<140><141><150> 62/213,076

<151> 2015-09-01

<150> 62/198,545

<151> 2015-07-29

<150> 62/094,847

<151> 2014-12-19

<150> 62/063,852

<151> 2014-10-14

<160> 362

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1
 Ser Tyr Trp Met Tyr
 1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 2
 Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Asn

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3
 Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 4

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 5

Asp Pro Asn Ser Gly Ser

1 5

<210> 6

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 7

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 7

caggtcacc tgcagcagcc tggggctgag cttgtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60
tcctgcaagg ctcttggtca caccttcacc agttactgga tgtactgggt gaaacagggg 120
cctggacgag gccttgagtg gattggaagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180

aatgagaagt tcaagaacaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attattgtgc aaggggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 8

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

1 5 10 15

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Ser Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 9

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala
 1 5 10

<210> 10

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 10

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
 1 5

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 11

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 12

Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

1 5

<210> 13

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 13

Trp Ala Ser

1

<210> 14

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 14

Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

1 5

<210> 15

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 15

gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgca aggccagtc ggatgtgggt actgctgtag cctggtatca acagaaacca 120

gggcaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccacc ggcaactgg agtcctgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccattagcaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagattatct ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcgggtgct 300

gggtccaagc tggagctgaa a 321

<210> 16

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20

25

30

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

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

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

<210> 17

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 17

Asp Ile Met Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 18

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 19

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 19

```
caggttcagc tggatgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgcaagg ctcttggeta caccttcacc agttactgga tgtactgggt ggcacaggcc      120
actggacaag ggcttgagtg gatgggtagg attgataccta atagtgggag tactaagtac      180
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagatg attcaaagaa cacggcgtat      240
ctgcaaatga acagcctgaa aaccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat      300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc      360
```

<210> 20

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 20

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

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

           115          120          125
```

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370	375	380	
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
385	390	395	400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
	405	410	415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
	420	425	430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
	435	440	445
<210> 21			
<211> 1341			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"			
<400> 21			
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60		
tcctgcaagg ctcttggtca caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggcc	120		
actggacaag ggcttgagtg gatgggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac	180		
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagatg attcaaagaa cacggcgtat	240		
ctgcaaatga acagcctgaa aaccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat	300		
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc	360		
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	420		
agcacagccg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	480		
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca	540		
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc	600		
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtc	660		
aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc	720		
ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	780		
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat	840		
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac	900		

cggtgtgggtca gcgtcctcac cgctcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgctcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080

aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctctta cagcaggcta accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 22

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 23

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 23

gatattgtga tgaccagac tccactctcc ctgccgtca cccctggaga gccggcctcc	60
atctcctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca	120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg gatcccagcc	180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct	240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa a	321

<210> 24

<211> 214

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 24

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

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 25

gatattgtga tgaccagac tccactctcc ctgccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120

gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg gatccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 27

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 27

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca aggccagtc ggaatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120

gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 28

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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> 29
<211> 642
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 29
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca aggccagtc ggaatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 30

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 31

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 31

gaggtccagc tgggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc

60

tcctgcaagg ttcttgcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagt gatgggtagg attgaccta atagtgggag tactaagtac 180

aatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300

agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 32

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130

135

140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 33

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 33

gaggtccagc tggtagctgc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaatac	60
tcctgcaagg tttctggcta caccctcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggcc	120
actggacaag ggcttgagtg gatggtagg attgaccta atagtgggag tactaagtac	180
aatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat	300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc	360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	420
agcacagccg ccttgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg	480
tggaaactcag gcgccctgac cagcgccgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca	540
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgcctcca gcagcttggg cacgaagacc	600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtc	660
aaatatggtc ccccatgccc accgtgcca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc	720
ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac	900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttctctta cagcaggcta accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 34

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 34

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 35

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 35

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca aggccagtc ggaatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120

gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccagac 180

aggttcagtg gcagtgggtc aggcactgat ttcacactga aaatcagcag ggtggaggct 240

gaggatgttg gaggttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 36

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 36

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

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> 37

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 37

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca aggccagtc ggaatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120

gggcagtcct cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcaactgg ggtcccagac 180

aggttcagtg gcagtgggtc aggcactgat ttacactga aaatcagcag ggtggaggct 240

gaggatgttg gagtttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 38

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 38

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 39

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 39

gaagtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtgaagg gtcttggtcaca cacttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggtagg attgaccta atagtgggag tactaagtac 180

aatgagaagt tcaagaacag agtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctga gctctgtgac cgccgcggac acggctgtgt attactgtgc aagggactat 300

agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 40

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 40

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

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

35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

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

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 41

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 41

gaagtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggtagg attgataccta atagtgggag tactaagtac 180

aatgagaagt tcaagaacag agtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagtcttcc 240

ctgaagctga gctctgtgac cgcccgccgac acggctgtgt attactgtgc aagggactat 300

agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccaggcca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

gcttcacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420

agcacagccg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480

tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660

aaatatggtc ccccatgccc accgtgccc gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720

ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
 tgcaaggtgt ccaacaaaagg cctcccgctcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
 aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggctttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg 1260
 aatgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
 ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 42

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 42

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 43

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 43

```

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc      60
atcacctgca aggccagtcg ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca      120

gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa      300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321

```

<210> 44

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 44

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

```

1             5             10             15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

             20             25             30
Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

             35             40             45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

             50             55             60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

             65             70             75             80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

```

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> 45
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 45
 gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
 atcacctgca aggccagtc ggaatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
 gggcagtcct cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gtteggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 46

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 47

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 47

gaggtccagc tggtagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaatac 60

tcctgcaagg tttctgcta caccctcacc agttactgga tgtactggat caggcagtc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtagg attgaccta atagtgggag tactaagtac 180

aatgagaagt tcaagaacag actcaccatc tccaaggaca cctccaaaaa ccaggtggc 240

cttacaatga ccaacatgga ccctgtggac acagccacgt attactgtgc aagggactat 300

agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccaggga ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 48

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 48

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

1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60
Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val

65 70 75 80
Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 49

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 49

gaggtccagc tggtagctc tgggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc	60
tcctgcaagg tttctggcta cacttcacc agttactgga tgtactggat caggcagtc	120
ccatcgagag gccttgagt gctgggtagg attgaccta atagtgggag tactaagtac	180
aatgagaagt tcaagaacag actcaccatc tccaaggaca cctccaaaaa ccagggtggtc	240
cttacaatga ccaacatgga ccctgtggac acagccacgt attactgtgc aagggactat	300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc	360
gcttcacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	420
agcacagccg ccctgggctg cctgttcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	480
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca	540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc	600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtc	660
aaatatggtc ccccatgccc accgtgcca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc	720

ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcattgatct cccggacccc tgaggtcacg 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgaggagg agcagttcaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 1260

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320

ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 50

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 50

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 51

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 51

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactggat ccgccagccc 120

ccaggggaagg ggctggagtg gattggtagg attgaccta atagtgggag tactaagtac 180

aatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300

agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 52

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 52

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115

120

125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130

135

140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145

150

155

160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165

170

175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180

185

190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195

200

205

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

210

215

220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225

230

235

240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245

250

255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260

265

270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275

280

285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 53

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 53

gaagtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc	60
tcctgtaagg gttctggcta caccctcacc agttactgga tgtactggat ccgccagccc	120
ccaggaagg ggctggagtg gattgtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac	180
aatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac	240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
 agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360
 gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
 agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 480
 tggaaactcag gcgccttgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 540
 ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
 tacacctga acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660

aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcacctgagt tctgggggg accatcagtc 720
 ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcagtatct cccggacccc tgaggtcacg 780
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
 ggcggtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
 tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgctc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctcta cagcaggcta accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg 1260
 aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
 ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 54

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

<210> 55

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 55

caggttcagc tggatgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactggat caggcagtc	120
ccatcgagag gccttgagtg gctgggtagg attgataccta atagtgggag tactaagtac	180
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagatg attcaaagaa cacggcgat	240
ctgcaaatga acagcctgaa aaccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat	300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc	360

<210> 56

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

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

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 57

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 57

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg ctcttgcta caccttcacc agttactgga tgtactggat caggcagtc	120
ccatcgagag gccttgagt gctgggtagg attgaccta atagtgggag tactaagtac	180
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagatg attcaaagaa cacggcgtat	240
ctgcaaatga acagcctgaa aaccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat	300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc	360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	420
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg	480
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtcttcct acagtcctca	540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc	600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtc	660
aaatatggtc ccccatgcc accgtgcca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc	720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgaggagg agcagttcaa cagcacgtac	900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgccccat cccaggagga gatgaccaag	1080
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg	1260
aatgtcttct catgtccgt gatgatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc	1320
ctctccctgt ctctgggtaa a	1341

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 59

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 59

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca aggccagtc ggaatgtgggt actgctgtag cctgggtacct gcagaagcca 120

gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccacc ggcacactgg gatccacct 180

cgattcagtg gcagcgggta tggaacagat ttaccctca caattaataa catagaatct 240

gaggatgctg catattactt ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 60

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser

65 70 75 80

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

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> 61

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 61

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120

gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg gatccacct 180

cgattcagtg gcagcgggta tggaacagat ttaccctca caattaataa catagaatct 240

gaggatgctg catattactt ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gticggccaa 300

gggaccaagg tggaatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcac cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 62

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 62

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

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

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

<210> 63

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 63

gaagtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaggatc 60
 tcctgtaagg gtcttggtc caccctcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggct 120
 cgtggacaac gccttgagtg gatagtagg attgaccta atagtgggag tactaagtac 180
 aatgagaagt tcaagaacag actcaccatc tccaaggaca cctccaaaaa ccagggtggtc 240
 cttacaatga ccaacatgga ccctgtggac acagccacgt attactgtgc aagggactat 300
 agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 64

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 64

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

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

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

 245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

 260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

 275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

 290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

 325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

 340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

 355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

 370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

 405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

 420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

 435 440 445

<210> 65

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 65

gaagtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc	60
tcctgtaagg gttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggct	120
cgtggacaac gccttgagtg gataggtagg attgaccta atagtgggag tactaagtac	180
aatgagaagt tcaagaacag actcaccatc tccaaggaca cctccaaaaa ccaggtggtc	240

cttacaatga ccaacatgga ccctgtggac acagccacgt attactgtgc aagggactat	300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc	360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	420
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg	480
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca	540
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc	600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtc	660

aaatatggtc ccccatgccc accgtgcca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc	720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac	900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag	1080

aaccaggatc gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcagggt gcaggagggg	1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc	1320
ctctccctgt ctctgggtaa a	1341

<210> 66

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 67

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 67

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattgg gcatccacc gccacactgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gtteggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 68

<211> 214

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 68

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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> 69

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 69

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccttgaca gccggcctcc 60

atctctgca aggccagta ggatgtgggt actgctgtag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattgg gcatccacc ggacactgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatattt caacttatta ctgtcagcag tataacagct atctctcac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacgggt gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 70

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 70

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 71

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 71

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt ccgccagget 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcagtagg attgaccta atagtgggag tactaagtac 180

aatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300

agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccaggga ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 72

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 72

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 73

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 73

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg	60
acctgcacct tctctggeta caccttcacc agttactgga tgtactgggt ccgccagget	120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtcagtagg attgaccta atagtgggag tactaagtac	180
aatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat	300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc	360
gtttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	420
agcacagccg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg	480
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	540
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc	600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc	660
aaatatggtc ccccatgccc accgtgcca gcacctgagt tcttgggggg accatcagtc	720
ttctgtttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac	900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag	1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctctta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg	1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc	1320
ctctccctgt ctctgggtaa a	1341

<210> 74

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 75

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 75

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 76
 <211> 214
 <212> PRT
 <213>
 Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 76

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 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> 77

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 77

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca aggccagtc ggaatgtggg actgctgtag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattgg gcacccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacgggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 78

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 79

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 79

gaggtccagc tggtagctgc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc	60
tcctgcaagg ttcttggeta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggct	120
cgtggacaac gccttgagtg gataggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac	180
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat	300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc	360

<210> 80

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180	185	190	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro			
210	215	220	
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val			
225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
245	250	255	
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu			
260	265	270	
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
275	280	285	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
290	295	300	
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
305	310	315	320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile			
325	330	335	
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
340	345	350	
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
355	360	365	
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
370	375	380	
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
385	390	395	400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
405	410	415	
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
420	425	430	

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

435	440	445	
<210> 81			
<211> 1341			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"			
<400> 81			
gaggtccagc	tggtacagtc	tggggctgag	gtgaagaagc
ctggggctac	agtgaataac	60	
tcctgcaagg	tttctggcta	caccttcacc	agttactgga
tgtactgggt	gcgacaggct	120	
cgtggacaac	gccttgagtg	gataggtagg	attgatccta
atagtgagg	tactaagtac	180	
aatgagaagt	tcaagaacag	attcaccatc	tccagagaca
attccaagaa	cacgctgtat	240	
cttcaaatga	acagccctgag	agccgaggac	acggccgtgt
attactgtgc	aagggactat	300	
agaaaggggc	tctatgctat	ggactactgg	ggccagggca
ccaccgtgac	cgtgtcctcc	360	
gcttccacca	agggcccatc	cgtcttcccc	ctggcgccct
gctccaggag	cacctccgag	420	
agcacagccg	ccctgggctg	cctgggtcaag	gactacttcc
ccgaaccggt	gacgggtgctg	480	
tggaaactcag	gcgccctgac	cagcggcgctg	cacaccttcc
cggctgtcct	acagtcctca	540	
ggactctact	ccctcagcag	cgtgggtgacc	gtgccctcca
gcagcttggg	cacgaagacc	600	
tacacctgca	acgtagatca	caagcccagc	aacaccaagg
tggacaagag	agttgagtcc	660	
aaatatggtc	ccccatgccc	accgtgccc	gcacctgagt
tcttgggggg	accatcagtc	720	
ttcctgttcc	ccccaaaacc	caaggacact	ctcatgatct
cccggacccc	tgaggtcacg	780	
tgcgtggtgg	tggacgtgag	ccaggaagac	cccgaggtcc
agttcaactg	gtacgtggat	840	
ggcgtggagg	tgcataatgc	caagacaaaag	ccgcgggagg
agcagttcaa	cagcacgtac	900	
cgtgtggtca	gcgtcctcac	cgtcctgcac	caggactggc
tgaacggcaa	ggagtacaag	960	
tgcaaggtgt	ccaacaaagg	cctcccgtcc	tccatcgaga
aaaccatctc	caaagccaaa	1020	
gggcagcccc	gagagccaca	ggtgtacacc	ctgcccccat
cccaggagga	gatgaccaag	1080	
aaccaggtea	gcctgacctg	cctgggtcaaa	ggcttctacc
ccagcgacat	cgccgtggag	1140	
tgggagagca	atgggcagcc	ggagaacaac	tacaagacca
cgctcccgt	gctggactcc	1200	
gacggctcct	tcttctcta	cagcaggcta	accgtggaca
agagcaggtg	gcaggagggg	1260	

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320

ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 82

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 83

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 83

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca aggccagtc ggaatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcaactgg ggtcccctcg 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240
gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 84

<211> 214

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala

65 70 75 80

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

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> 85

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 85

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca aggccagtc ggatgtgggt actgctgtag cctggtagct gcagaagcca 120

gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccctcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240

gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcac cttcccgcga 360

tctgatgagc agttgaaac tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 86

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 86

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 87

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 87

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca aggccagtc ggaatgtgggt actgctgtag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatattg caacttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a

321

<210> 88

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 88

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

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

65	70	75	80
Asp	Asp	Phe	Ala
Thr	Tyr	Tyr	Cys
Gln	Gln	Tyr	Asn
Ser	Tyr	Pro	Leu
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
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> 89

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 89

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca aggccagtcg ggatgtgggt actgctgtag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatTTTT caacttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat ctccccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 90

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 90

gaagtgcagc tggatgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc cggcgagtc actgagaatt 60
agctgtaaag gttcaggcta caccttact agctactgga tgtactgggt ccgacaggcc 120
ccagggaag gcctggagtg gatgggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180
aacgagaagt ttaagaatag agtgactatt agcgtggaca cctctaagaa tcagtttagc 240

ctgaagctgt ctacgtgac cgccgtgac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300
agaaagggcc tgtacgtat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360

<210> 91

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 91

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

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

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

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

385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

 405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

 420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

 435 440 445

<210> 92

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 92

gaagtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc cggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggcc 120

ccagggcaag gcctggagtg gatgggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180

aacgagaagt ttaagaatag agtgactatt agcgtggaca cctctaagaa tcagtttagc 240

ctgaagctgt ctacgtgac cgccgtgac accgccgtct actactgctc tagagactat 300

agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360

gctagcacta agggcccgctc cgtgttcccc ctggcacctt gtagccggag cactagcgaa 420

tccaccgctg ccctcggtcg cctgggtcaag gattacttcc cggagcccggt gaccgtgtcc 480

tggaacagcg gagccctgac ctccggagtg cacaccttcc ccgtgtgtct gcagagctcc 540

gggctgtact cgtgtctgct ggtggtcacg gtgccttcat ctacgctggg taccaagacc 600

tacacttgca acgtggacca caagccttcc aacactaagg tggacaagcg cgtcgaatcg 660

aagtacggcc caccgtgccc gccttgctcc gcgccggagt tctcggcgg tcctcggctc 720

tttctgttcc caccgaagcc caaggacact ttgatgattt cccgcacccc tgaagtgaca 780

tgcgtggtcg tggacgtgtc acaggaagat ccggagggtgc agttcaattg gtacgtggat 840

ggcgtcgagg tgcacaacgc caaaaccaag ccgagggagg agcagttcaa ctccacttac 900

cgctcgtgt ccgtgctgac ggtgtgtcat caggactggc tgaacgggaa ggagtacaag 960

tgcaaagtgt ccaacaaggg acttcctagc tcaatcgaaa agaccatctc gaaagccaag 1020
ggacagcccc gggaacccca agtgtatacc ctgccaccga gccaggaaga aatgactaag 1080
aaccaagtct cattgacttg ccttgtgaag ggcttctacc catcgatat cgccgtggaa 1140
tgggagtcca acggccagcc ggaaaacaac tacaagacca cccctccggt gctggactca 1200
gacggatcct tcttctctta ctgcggctg accgtggata agagcagatg gcaggaggga 1260
aatgtgttca gctgttctgt gatgcatgaa gccctgcaca accactacac tcagaagtec 1320

ctgtccctct ccctggga 1338

<210> 93

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 93

gagatcgccc tgactcagtc acccgacttt cagtcagtga cccctaaaga gaaagtcact 60
atcacctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatct gcagaagcct 120
ggccaatcac ctacagctgt gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180
aggttttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttacattca ctatctcttc actgcagccc 240

gaggatatcg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct accccctgac cttcggtcaa 300
ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 94

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 94

gagatcgccc tgactcagtc acccgacttt cagtcagtga cccctaaaga gaaagtcact 60
atcacctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatct gcagaagcct 120
ggccaatcac ctacagctgt gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180

aggttttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttacacctic ctatctcttc actgcagccc 240
gaggatatcg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct accccctgac cttcggtcaa 300
ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtea ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 95

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 95

gaagtgcagc tggcgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60
agctgtaaag tctcaggcta caccctcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct 120
accggtcaag gcctggagtg gatgggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180
aacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctacgctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300
agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360

<210> 96

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

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

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

<210> 97

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 97

gaagtgcagc tggatgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60

agctgtaaag tctcaggcta caccttcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct 120

accggtcaag gcctggagtg gatgggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180

aacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300

agaaagggcc tgtacgtat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360

gctagcacta agggcccgctc cgtgttcccc ctggcacctt gtagccggag cactagcgaa 420

tccaccgtg ccctcggtg cctggtcaag gattacttcc cggagcccggt gaccgtgtcc 480

tggaacagcg gagccctgac ctccggagtg cacaccttcc ccgtgtgtc gcagagctcc 540

gggctgtact cgtgtcgtc ggtgttcacg gtgccttcat ctagcctggg taccaagacc 600

tacacttgca acgtggacca caagccttcc aacactaagg tggacaagcg cgtcgaatcg 660

aagtacggcc caccgtgccc gccttgtccc gcgccggagt tcctcggcgg tccctcggtc 720

tttctgttcc caccgaagcc caaggacact ttgatgattt cccgcacccc tgaagtgaca 780

tgcgtggtcg tggacgtgtc acaggaagat ccggaggtgc agttcaattg gtacgtggat 840

ggcgtcgagg tgcacaacgc caaaaccaag ccgagggagg agcagttcaa ctccacttac 900

cgcgtcgtgt ccgtgtgac ggtgtgtcat caggactggc tgaacgggaa ggagtacaag 960

tgcaaagtgt ccaacaaggg acttcttagc tcaatcgaaa agaccatctc gaaagccaag 1020

ggacagcccc gggaacccca agtgtatacc ctgccaccga gccaggaaga aatgactaag 1080

aaccaagtct cattgacttg ccttgtgaag ggcttctacc catcgatat cgccgtggaa 1140

tgggagtcca acggccagcc ggaaaacaac tacaagacca cccctcgggt gctggactca 1200

gacggatcct tcttctcta ctgcggctg accgtggata agagcagatg gcaggaggga 1260

aatgtgttca gctgttctgt gatgcatgaa gccctgcaca accactacac tcagaagtec 1320

ctgtccctct ccctggga 1338

<210> 98

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 98

gacgtcgtga tgactcagtc acccctgagc ctgcccgtga ccctggggca gcccgcctct 60
 attagctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatca gcagaagcca 120
 gggcaagccc ctagactgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgcctct 180
 aggttttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcaccctga ctatctcttc actgcagccc 240

gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct accccctgac cttcggtcaa 300
 ggactaagg tcgagattaa g 321

<210> 99

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 99

gacgtcgtga tgactcagtc acccctgagc ctgcccgtga ccctggggca gcccgcctct 60
 attagctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatca gcagaagcca 120
 gggcaagccc ctagactgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgcctct 180

aggttttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcaccctga ctatctcttc actgcagccc 240
 gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct accccctgac cttcggtcaa 300
 ggactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360
 agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 100

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 100

gaagtgcagc tggatgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt	60
agctgtaaag tctcaggcta cacccttact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct	120
agagggcaaa gactggagtg gatcggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat	180
aacgagaagt ttaagaatag gttcactatt agtagggata actctaagaa caccctgtac	240

ctgcagatga atagcctgag agccgaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat	300
agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca	360

<210> 101

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 101

gaagtgcagc tggatgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt	60
agctgtaaag tctcaggcta cacccttact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct	120
agagggcaaa gactggagtg gatcggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat	180

aacgagaagt ttaagaatag gttcactatt agtagggata actctaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga atagcctgag agccgaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat	300
agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca	360
gctagcacta agggcccgctc cgtgttcccc ctggcacctt gtagccggag cactagcgaa	420
tccaccgctg ccctcggtcg cctgggtcaag gattacttcc cggagcccggt gaccgtgtcc	480
tggaaacacg gagccctgac ctccggagtg cacaccttcc ccgctgtgct gcagagctcc	540
gggctgtact cgtgtcgtc ggtggtcacg gtgccttcat ctagcctggg taccaagacc	600

tacacttgca acgtggacca caagccttcc aacactaagg tggacaagcg cgtcgaatcg	660
aagtacggcc caccgtgccc gccttgtccc gcgccggagt tcttcggcgg tccctcggtc	720
tttctgttcc caccgaagcc caaggacact ttgatgattt cccgcacccc tgaagtgaca	780
tgcgtggtcg tggacgtgtc acaggaagat ccggaggtgc agttcaattg gtacgtggat	840
ggcgtcgagg tgcacaacgc caaaaccaag ccgagggagg agcagttcaa ctccacttac	900
cgcgctcgtg ccgtgctgac ggtgctgcat caggactggc tgaacgggaa ggagtacaag	960

tgcaaagtgt ccaacaaggg acttcctagc tcaatcgaaa agaccatctc gaaagccaag 1020

ggacagcccc gggaacccca agtgtatacc ctgccaccga gccaggaaga aatgactaag 1080

aaccaagtct cattgacttg ccttgtgaag ggcttctacc catcgatat cgccgtggaa 1140

tgggagtcca acggccagcc ggaaaacaac tacaagacca cccctccggt gctggactca 1200

gacggatcct tcttctctta ctgcggctg accgtggata agagcagatg gcaggaggga 1260

aatgtgttca gctgttctgt gatgcatgaa gccctgcaca accactacac tcagaagtec 1320

ctgtccctct ccctggga 1338

<210> 102

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 102

gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatct gcagaagcct 120

ggtcaatcac ctgagctgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccttca ctatctcttc actggaagcc 240

gaggacgccg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct accccctgac cttcgggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 103

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 103

gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatct gcagaagcct 120

ggtcaatcac ctgagctgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccttca ctatctcttc actggaagcc 240

gaggacgccg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct accccctgac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gccgtctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 104

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 104

agttactgga tgtac 15

<210> 105

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 105

aggattgata ctaatagtgg gagtactaag tacaatgaga agttcaagaa c 51

<210> 106

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 106

gactatagaa aggggctcta tgctatggac tac 33

<210> 107

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 107

ggctacacct tcaccagtta c 21

<210> 108

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 108

gatacctaata gtgggagt 18

<210> 109

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 109

cagcagtata acagctatcc tctcacg 27

<210> 110

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 110

agtcaggatg tgggtactgc t

21

<210> 111

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 111

tgggcatcc

9

<210> 112

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 112

tataacagct atcctctc

18

<210> 113

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 113

agctactgga tgtac

15

<210> 114

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 114

agaatcgacc ctaatagcgg ctctactaag tataacgaga agtttaagaa t 51

<210> 115

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 115

gactatagaa agggcctgta cgctatggac tac 33

<210> 116

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 116

ggctacacct tcactagcta c 21

<210> 117

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 117

gaccctaata gcggctct 18

<210> 118

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 118

aaagcctctc aggacgtggg caccgccgtg gcc 33

<210> 119

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 119

tgggcctcta ctagacacac c 21

<210> 120

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 120

cagcagtata atagctaccc cctgacc 27

<210> 121

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 121

tctcaggacg tgggcaccgc c 21

<210> 122

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 122

tgggcctct 9

<210> 123

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 123

tataatagct accccctg 18

<210> 124

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 124

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

 20 25

<210> 125

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 125

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 126

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 126

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser

 20 25

<210> 127

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 127

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgggggagtc tctgaggatc 60
tcctgtaagg gttct 75

<210> 128

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 128

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser

20 25

<210> 129

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 129

gaggtccagc tggtagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttct 75

<210> 130

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 130

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser

 20 25

<210> 131

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 131

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctct 75

<210> 132

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 132

Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 133

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 133

tgggtgcgac aggccactgg acaagggtt gagggtgg gt 42

<210> 134

<211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 134
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10

<210> 135

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 135

tgggtgcgac aggccctgg acaagggtt gaggatgg gt 42

<210> 136

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 136

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 137

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 137

tggatccgcc agccccagg gaaggggctg gattggattg gt 42

<210> 138

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 138

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

1 5 10

<210> 139

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 139

tggatcaggc agtccccatc gagaggcctt gattggctgg gt 42

<210> 140

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 140

Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 141

<211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 141
 tgggtgcgac aggctcgtgg acaacgcctt gattggatag gt 42

<210> 142
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 142
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 1 5 10

<210> 143
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 143
 tgggtccgcc aggtccagg gaaggggtg gattgggtca gt 42

<210> 144
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 144

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 145

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 145

agattcacca tctccagaga tgattcaaag aacacggcgt atctgcaaat gaacagcctg 60

aaaaccgagg acacggccgt gtattactgt gcaagg 96

<210> 146

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 146

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 147

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 147
agagtcacga ttaccgcgga caaatccacg agcacagcct acatggagct gagcagcctg 60
agatctgagg acacggccgt gtattactgt gcaagg 96
<210> 148
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 148
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30
<210> 149
<211> 96
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 149
agagtcacca tatcagtaga cacgtccaag aaccagttct ccctgaagct gagctctgtg 60
accgccgcgg acacggctgt gtattactgt gcaagg 96
<210> 150
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 150

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

1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 151

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 151

agactcacca tctccaagga cacctccaaa aaccaggtgg tccttacaat gaccaacatg 60

gaccctgtgg acacagccac gtattactgt gcaagg 96

<210> 152

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 152

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 153

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 153

agattcacca tctccagaga caattccaag aacacgctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagccgagg acacggccgt gtattactgt gcaagg 96

<210> 154

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 154

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 155

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<

400> 155

tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tcc 33

<210> 156

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 156

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 157

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 157

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgc 69

<210> 158

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 158

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 159

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 159

gatgttgga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgc 69

<210> 160

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 160

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 161

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 161

gatattgtga tgaccagac tccactctcc ctgcccgta cccttggaga gccggcctcc 60

atctcctgc 69

<210> 162

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 162

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

20

<210> 163

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 163

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

<210> 164

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 164

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 165

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 165

gaaatttgtg tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgc 69

<210> 166

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 166

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 167

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 167

gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

<210> 168

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 168

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

1 5 10 15

<210> 169

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 169

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctat 45

<210> 170

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 170

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

1 5 10 15

<210> 171

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 171

tggtacctgc agaagccagg gcagctctcca cagctcctga tctat 45

<210> 172

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 172

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 173

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 173

ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgt 96

<210> 174

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 174

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 175

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 175

ggggtcccat caaggttcag tggaagtgga tctgggacag attttacttt caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatat tgcaacatat tactgt 96

<210> 176

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 176

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 177

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 177

gggatcccat ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag agttcactct caccatcagc 60

agcctgcagt ctgaagattt tgcagtttat tactgt 96

<210> 178

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 179

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 179

ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag attcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat tactgt 96

<210> 180

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 180

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

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 181

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 181

ggggtcccag acaggttcag tggcagtggg tcaggcactg atttcacact gaaaatcagc 60

agggtggagg ctgaggatgt tggagtttat tactgt 96

<210> 182

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 182

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

1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys

20 25 30

<210> 183

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 183

gggatccac ctcgattcag tggcagcggg tatggaacag attttaccct cacaattaat 60

aacatagaat ctgaggatgc tgcattattac ttctgt 96

<210> 184

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 184

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

1	5	10	15
Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys			
	20	25	30

<210> 185

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 185

ggggtccct cgaggttcag tggcagtgga tctgggacag attcacctt taccatcagt	60
agcctggaag ctgaagatgc tgcaacatat tactgt	96

<210> 186

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 186

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1	5	10

<210> 187

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 187

ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa

30

<210> 188

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 188

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 189

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 189

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

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

85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 190

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 190

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

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

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

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

 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 325
 <210> 191

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 191

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 192

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 192

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

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

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

 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 193

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 193

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 194

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 194

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

1	5	10	15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
	20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
	35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
	50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	100	105	110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
	130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
	165	170	175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
	180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
	195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
	210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
225	230	235	240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
	245	250	255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 195

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400>

> 195

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Tyr
 1 5 10

<210> 196

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 196

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac cggcgctac cgtgaagatc 60
 tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc agctactgga tgtactgggt gcgacaggct 120
 accggccagg gcctggaatg gatgggcaga atcgaccca actccggctc caccaagtac 180
 aacgagaagt tcaagaaccg cgtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcmc cagagactac 300
 cggaagggcc tgtacgcat ggactattgg ggccaggcca ccaccgtgac cgtgtcctct 360

<210> 197

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 197

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

20 25 30
 Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

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

85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

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

115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420	425	430	
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly			
435	440	445	
<210> 198			
<211> 1348			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"			
<400> 198			
gaagtgcagc tggatgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc			60
tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc agctactgga tgtactgggt gcgacaggct			120
accggccagg gcctggaatg gatgggcaga atcgacccca actccggctc caccaagtac			180
aacgagaagt tcaagaaccg cgtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac			240
atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagactac			300
cggaagggcc tgtacgcat ggactattgg ggccaggga ccaccgtgac cgtgtcctct			360
gcttcacca agggcccaag cgtgttcccc ctggccccct gctccagaag caccagcgag			420
agcacagccg cctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagcccg gaccgtgtcc			480
tggaacagcg gagccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc			540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgccagca gcagcctggg caccaagacc			600
tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag ggtggagagc			660
aagtacggcc caccctgccc cccctgccc gcccccagat tcctgggcgg acccagcgtg			720
ttcctgttcc ccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcagaacccc cgaggtgacc			780
tgtgtggtgg tggacgtgtc ccaggaggac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac			840
ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag ccagagagg agcagtttaa cagcacctac			900
cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgtgtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag			960
tgtaaggctt ccaacaagg cctgccaagc agcatcgaag agaccatcag caaggccaag			1020
ggccagccta gagagcccca ggtctacacc ctgccacca gccaagagga gatgaccaag			1080
aaccaggtgt cctgacctg tctgtgaag ggtttctacc caagcgacat cgccgtggag			1140
tggaagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccagat gctggacagc			1200
gacggcagct tcttctgta cagcaggctg accgtggaca agtccagatg gcaggagggc			1260

aacgtcttta gctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320

ctgagcctgt ccctgggctg atgaattc 1348

<210> 199

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 199

gagatcgtgc tgaccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaga aaaagtgacc 60

atcacatgca aggcctccca ggacgtgggc accgccgtgg cttggtatct gcagaagcct 120

ggccagtcct ctcagctgct gatctactgg gcctctacca gacacaccgg cgtgcccgcac 180

agattctccg gctctggctc tggcaccgac ttcacctga agatctcccg ggtggaagcc 240

gaggatgtgg gcgtgtacta ctgccagcag tacaactcct acccctgac cttcgccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 200

<211> 652

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 200

gagatcgtgc tgaccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaga aaaagtgacc 60

atcacatgca aggcctccca ggacgtgggc accgccgtgg cttggtatct gcagaagcct 120

ggccagtcct ctcagctgct gatctactgg gcctctacca gacacaccgg cgtgcccgcac 180

agattctccg gctctggctc tggcaccgac ttcacctga agatctcccg ggtggaagcc 240

gaggatgtgg gcgtgtacta ctgccagcag tacaactcct acccctgac cttcgccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgtccca gcgtgttcat cttccccca 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gctgatgaat tc 652
<210> 201
<211> 360
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 201

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
tcctgcaagg gctccggcta caccctcacc agctactgga tgtactggat ccggcagccc 120
cctggcaagg gcctggaatg gatcggcaga atcgacccca actccggctc caccaagtac 180
aacgagaagt tcaagaaccg cgtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagactac 300
cggaagggcc tgtacgcat ggactattgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctct 360

<210> 202
<211> 1348
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 202

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
tcctgcaagg gctccggcta caccctcacc agctactgga tgtactggat ccggcagccc 120
cctggcaagg gcctggaatg gatcggcaga atcgacccca actccggctc caccaagtac 180

aacgagaagt tcaagaaccg cgtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240
atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagactac 300
cggaagggcc tgtacgcat ggactattgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctct 360
gcttctacca agggcccaag cgtgttccc ctggcccct gctccagaag caccagcgag 420

agcacagccg ccctgggctg cctgggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480
 tggaacacgc gagccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540
 ggccctgtaca gcctgagcag cgtgggtgacc gtgcccagca gcagcctggg caccaagacc 600

tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag ggtggagagc 660
 aagtacggcc caccctgccc cccctgccc gcccccaggt tcctgggcgg acccagcgtg 720
 ttctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcagaacccc cgaggtgacc 780
 tgtgtggtgg tggacgtgtc ccaggaggac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
 ggctggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtttaa cagcacctac 900
 cgggtgggtg ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
 tgtaaggtct ccaacaaggg cctgccaagc agcatcgaaa agaccatcag caaggccaag 1020

ggccagccta gagagcccca ggtctacacc ctgccaccca gccaaagagga gatgaccaag 1080
 aaccaggtgt ccctgacctg tctgggtgaag ggcttctacc caagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccagt gctggacagc 1200
 gacggcagct tcttctgtga cagcaggtg accgtggaca agtccagatg gcaggagggc 1260
 aacgtcttta gctgctccgt gatgcacgag gcctgcaca accactacac ccagaagagc 1320
 ctgagcctgt ccctgggctg atgaattc 1348

<210> 203

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 203

gagatcgtgc tgacceagtc ccccgacttc cagtccgtga ccccacaaaga aaaagtgacc 60
 atcacatgca aggcctccca ggacgtgggc accgccgtgg cttggtatct gcagaagcct 120
 ggccagtcct ctcagctgct gatctactgg gcctctacca gacacaccgg cgtgccctcc 180
 agattctccg gctctggtc tggcaccgac ttacattca ccatctccag cctgcagccc 240
 gaggatatcg ccacctacta ctgccagcag tacaactcct acccctgac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 204

<211> 652

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 204

gagatcgtgc tgaccagtc ccccgacttc cagtcctga ccccaaaga aaaagtgacc	60
atcacatgca aggcctccca ggacgtgggc accgccgtgg cttggtatct gcagaagcct	120
ggccagtccc ctgagctgct gatctactgg gcctctacca gacacaccgg cgtgccctcc	180
agattctccg gctctggctc tggcaccgac ttacattca ccatctccag cctgcagccc	240
gaggatatcg ccacctacta ctgccagcag tacaactcct accccctgac cttcggccag	300
ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgtccca gcgtgttcac cttccccca	360
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caattctac	420
cccagggagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag	480
gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc	540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc	600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gctgatgaat tc	652

<210> 205

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 205

agaatcgacc ccaactccgg ctccaccaag tacaacgaga agttcaagaa c	51

<210> 206

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 206

gactaccgga agggcctgta cgccatggac tat 33

<210> 207

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 207

ggctacacct tcaccagcta c 21

<210> 208

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 208

gaccccaact ccggctcc 18

<210> 209

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 209

aaggcctccc aggacgtggg caccgccgtg gct 33

<210> 210

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 210

tgggcctcta ccagacacac c 21

<210> 211

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 211

cagcagtaca actcctaccc cctgacc 27

<210> 212

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 212

tcccaggacg tgggcaccgc c 21

<210> 213

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 213

tgggcctct 9

<210> 214
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 214
 tacaactcct accccctg 18
 <210> 215
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 215
 gaagtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60
 agctgtaaag gttca 75
 <210> 216
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 216
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
 tcctgcaagg gctcc 75
 <210> 217
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 217

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc	60
tcttgcaagg tgtcc	75

<210> 218

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 218

gaagtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt	60
agctgtaaaag tctca	75

<210> 219

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 219

tgggtgcgac aggctaccgg ccagggcctg gaatggatgg gc	42

<210> 220

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 220

tgggtccgac aggctaccgg tcaaggcctg gagtggatgg gt 42

<210> 221

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 221

tgggtccgac aggccccagg gcaaggcctg gagtggatgg gt 42

<210> 222

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 222

tggatccggc agccccctgg caagggcctg gaatggatcg gc 42

<210> 223

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 223

tgggtccgac aggctagagg gcaaagactg gagtggatcg gt 42

<210> 224

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 224

cgcgtagacca tcaccgccga caagtcacc tccaccgcct acatggaact gtcctccctg 60

cggagcgagg acaccgccgt gtactactgc gccaga 96

<210> 225

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 225

cgcgtagacca tcaccgccga caagtcacc tccaccgcct acatggaact gtcctccctg 60

agatccgagg acaccgccgt gtactactgc gccaga 96

<210> 226

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 226

agagtgacta tcaccgccga taagtctact agcaccgcct atatggaact gtctagcctg 60

agatcagagg acaccgccgt ctactactgc gctaga 96

<210> 227

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 227

agagtgacta ttagcgtgga cacctctaag aatcagttta gcctgaagct gtctagcgtg 60

accgccgctg acaccgccgt ctactactgc gctaga 96

<210> 228

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 228

aggttcacta ttagtaggga taactctaag aacaccctgt acctgcagat gaatagcctg 60

agagccgagg acaccgccgt ctactactgc gctaga 96

<210> 229

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 229

tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tct 33

<210> 230

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 230

tggggtcaag gcactaccgt gaccgtgtct tca 33

<210> 231

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 231

gagatcgtgc tgaccagtc ccccgacttc cagtcgtga cccccaaga aaaagtgacc 60

atcacatgc 69

<210> 232

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 232

gagatcgtcc tgactcagtc acccgacttt cagtcagtga cccctaaaga gaaagtcact 60

atcacctgt 69

<210> 233

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 233

gacgtcgtga tgactcagtc acccctgagc ctgccgtga ccctggggca gccgcctct 60

attagctgt 69

<210> 234

<211> 69

<

212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 234

gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60

atcacctgt 69

<210> 235

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 235

tggtatcagc agaagccagg gcaagcccct agactgctga tctac 45

<210> 236

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 236

tggtatctgc agaagcctgg ccagtcacct cagctgctga tctac 45

<210> 237

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 237

tggtatctgc agaagcctgg tcaatcacct cagctgctga tctac 45

<210> 238

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 238

ggcgtgccct ctaggttttag cggtagcggg agtggcaccg agttaccct gactatctct	60
tcactgcagc ccgacgactt cgctacctac tactgt	96

<210> 239

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 239

ggcgtgccct ctaggttttag cggtagcggg agtggcaccg acttcacctt cactatctct	60
tcactgcagc ccgaggatat cgctacctac tactgt	96

<210> 240

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 240

ggcgtgccct ccagattctc cggtcttggc tctggcaccg actttacctt caccatctcc	60
agcctgcagc ccgaggatat cgccacctac tactgc	96

<210> 241

<211> 96

<

212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 241

ggcgtgcccg acagattctc cggctctggc tctggcaccg acttcaccct gaagatctcc 60

cgggtggaag ccgaggatgt gggcgtgtac tactgc 96

<210> 242

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 242

ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggg agtggcaccg acttcacctt cactatctct 60

tcactggaag ccgaggacgc cgctacctac tactgt 96

<210> 243

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 243

ttcggccagg gcaccaaggt ggaaatcaag 30

<210> 244

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 244

ttcgggtcaag gcactaaggt cgagattaag 30

<210> 245
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 245
 aaggccagtc aggatgtggg tactgctgta gcc 33
 <210> 246
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 246
 tgggcatcca cccggcacac t 21
 <210> 247
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 247
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50	55	60	
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala			
130	135	140	
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
165	170	175	
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
180	185	190	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro			
210	215	220	
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val			
225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
245	250	255	
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu			
260	265	270	
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
275	280	285	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
290	295	300	

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 248

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 248

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro 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

<210> 249

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 249

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

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

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Ser Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 250

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 250

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly

<210> 251

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 251

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

1 5 10 15

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

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

Gly

<210> 252

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 252

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

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

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

<210> 253

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<

400> 253

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

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

<210> 254

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 254

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly

<210> 255

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 255

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

1 5 10 15

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

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

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

Gly

<210> 256

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 256

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

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

85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly

<210> 257

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 257

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

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

<210> 258

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 258

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly

<210> 259

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 259

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 260

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 260

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

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

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

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

340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 261
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 261
 Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 1 5

<210> 262
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 262
 Tyr Pro Gly Thr Gly Gly
 1 5

<210> 263

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 263

Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr

1 5

<210> 264

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 264

Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 265

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 265

Trp Ala Ser

1

<210> 266

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 266

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr

1 5

<210> 267

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 267

Thr Tyr Trp Met His

1 5

<210> 268

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 268

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

1 5 10 15

Asn

<210> 269

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 269

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 270

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 270

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 271

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 271

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 272

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 272

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 273

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 273

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 274

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 274

Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr

1 5

<210> 275

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 275

Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr Gly Met Asn

1 5 10

<210> 276

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 276

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

1 5 10 15

Gly

<210> 277

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 277

Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 278

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 278

Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 279
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 279
 Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu

1 5
 <210> 280
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 280
 Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp Thr

1 5
 <210> 281
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 281
 Asn Thr Asp Thr Gly Glu

1 5
 <210> 282

<211> 7
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 282

Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 283

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 283

Tyr Thr Ser

1

<210> 284

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 284

Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp

1 5

<210> 285

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 285

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 286

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 286

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp

1 5

<210> 287

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 287

Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr

1 5

<210> 288

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 288

Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu

1 5 10

<210> 289
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 289
 Ala Ala Ser
 1
 <210> 290
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 290
 Ser Arg Lys Asp Pro Ser
 1 5
 <210> 291
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223>
 /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 291
 Ser Tyr Asn Met His
 1 5
 <210> 292
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 292

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

1 5 10 15

Gly

<210> 293

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 293

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln

1 5 10 15

<210> 294

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 294

Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser

1 5

<210> 295

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 295

Gln Gln Ser Arg Lys Asp Pro Ser Thr

1 5

<210> 296

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 296

Tyr Pro Gly Ser Gly Asp

1 5

<210> 297

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 297

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

1 5 10 15

Gly

<210> 298

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 298

Tyr Pro Gly Gln Gly Asp

1 5

<210> 299

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 299

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

1 5 10 15

Gly

<210> 300

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 300

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

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

210 215 220

Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

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

325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 301

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 301

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

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Gly Ser Ser

20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Asp Ser Pro

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 302

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 302

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Leu Trp Glu Val Arg Ala Leu Pro Ser Val Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 303

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 303

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Ser

35 40 45

Glu Asp Ile Ile Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Ile Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

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

<210> 304

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 304

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

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

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

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

405 410 415
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

420 425 430
Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 305

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 305

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

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 306
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 306
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

 Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala			
130	135	140	
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
165	170	175	
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
180	185	190	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro			
210	215	220	
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val			
225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
245	250	255	
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu			
260	265	270	
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
275	280	285	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
290	295	300	
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
305	310	315	320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile			
325	330	335	
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
340	345	350	
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
355	360	365	

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

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 307

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 307

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
 20 25 30

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 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 Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95

Asp Leu Pro Leu 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> 308

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 308

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

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

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

Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 309

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 309

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 310

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 310

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Asp Tyr

20 25 30

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ile Glu Gly Arg Ile Thr Cys Pro Pro Pro

35 40 45

Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr

50 55 60

Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly

65 70 75 80

Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala

85 90 95

His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val

100 105 110

His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gln Asn Trp Val Asn Val

130 135 140

Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile

145 150 155 160

Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val

165 170 175

Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu

180 185 190

Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu

195 200 205

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

210 215 220
Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln
225 230 235 240
Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser

245 250
<210> 311
<211> 263
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 311

Met Asp Ser Lys Gly Ser Ser Gln Lys Ala Gly Ser Arg Leu Leu Leu

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

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

130 135 140
Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser

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

 195 200 205
 Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly
 210 215 220
 Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala
 225 230 235 240
 His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val
 245 250 255
 His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
 260

<210> 312

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 312

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

 Ser Gly Ile Gly Ser Tyr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 313

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 313

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

 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Asn Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 314

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 314
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5

<210> 315

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 315
 Ile Gly Ser Tyr Gly Gly Gly Thr
 1 5

<210> 316

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 316
 Ala Arg Tyr Val Asn Phe Gly Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 317

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 317

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 318

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 318

Gln Gln Tyr Gly Arg Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 319

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 319

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
Ala Arg Arg Val Trp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 320

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 320

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Val Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 321

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic


```

        peptide"
<400> 321
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1             5
<210> 322
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 322
Ala Arg Arg Val Trp Gly Phe Asp Tyr
1             5
<210> 323
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 323
Gln Gln Tyr Gly Val Tyr Pro Phe Thr
1             5
<210> 324
<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"
<220><221> MOD_RES
<222> (120)..(120)

```

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (124)..(125)

<223> Any amino acid

<400> 324

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ala Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Xaa Val Tyr Pro Xaa Xaa Pro Gly Ser

115 120 125

<210> 325

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 325

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

1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Ser Leu
 115 120 125

<210> 326

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 326

Gly Phe Ile Ile Lys Ala Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 327

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 327

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Glu Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Val

<210> 328

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 328

Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 329

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 329

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 330

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 330

His Ala Lys Thr Leu Ala Glu

1 5

<210> 331

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 331

Gln His Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 332

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 332

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp

100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 333

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 333

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp

100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 334

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 334

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 335

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 335

Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 336

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 336

Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp Tyr Phe

1 5 10 15

Asp Leu

<210> 337

<211> 12

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 337

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 338

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 338

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 339

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 339

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 340

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 340

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

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

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 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> 341

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 341

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 342

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 342

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

<210> 343
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 343
 Arg Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 344
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 344
 Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

1 5 10 15
 Gly

<210> 345
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 345
 Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 346
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 346
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 347
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 347
 Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 348
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 348
 Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 349
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 349

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Glu Trp Val Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Gln Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Arg Thr Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly

115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 350

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 350

Met Leu Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala

1 5 10 15

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

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

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

<210> 351

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 351

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly

1 5 10

<210> 352

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 352

Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 353

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 353

Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 354

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 354

Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr

1 5 10

<210> 355

<211> 8

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 355

Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro Met

1 5

<210> 356

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 356

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp

100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 357

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 357

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

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

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

<210> 358

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 358

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

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

	85		90		95										
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Tyr	Asp	Trp	Val	Pro	Lys	Ile	Gly	Val	Phe	Asp
	100						105						110		
Ser	Trp	Gly	Gln	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	Arg	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	Asn
	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> 359

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 359

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 360

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 360

Arg Gly Asp Ser

1

<210> 361

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 361

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr

1 5

<210> 362

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 362

Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp Ser

1 5 10