

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0065424

(43) 공개일자 2025년05월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7013451(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2019년03월05일
심사청구일자 2025년04월23일
- (62) 원출원 특허 10-2020-7027633
원출원일자(국제) 2019년03월05일
심사청구일자 2021년12월23일
- (85) 번역문제출일자 2025년04월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/020688
- (87) 국제공개번호 WO 2019/173291
국제공개일자 2019년09월12일
- (30) 우선권주장
62/640,955 2018년03월09일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
페인스 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 소렌토 밸리
로드 11535 스위트 400
- (72) 발명자
왕 멩한
미국 18902 펜실베이니아주 도일스타운 코빙턴 레
인 3672
저우 휘
미국 75205 텍사스주 댈러스 빈클리 애비뉴 3443
페이 편
미국 92131 캘리포니아주 샌디에고 카미니토 메모
색 10653
- (74) 대리인
특허법인코리어나

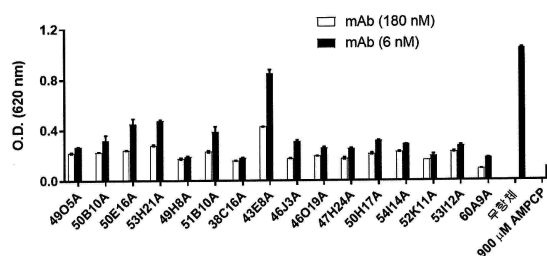
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 항-CD73 항체 및 이의 용도

(57) 요약

항-CD73 항체 및 이의 항원-결합 단편이 기재되어 있다. 또한, 항체를 인코딩하는 핵산, 항체를 포함하는 조성물, 및 항체를 생산하는 방법 및 항체를 이용하여 암과 같은 질환을 치료 또는 방지하는 방법이 기재되어 있다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/721,044 2018년08월22일 미국(US)

62/786,598 2018년12월31일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

각각 SEQ ID NO:47, 48, 49, 107, 108 및 109, 또는 각각 SEQ ID NO:167, 168, 169, 227, 228 및 229의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 부위 1 (HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 부위 1 (LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, CD73, 또는 인간 CD73에 특이적으로 결합하는 것인, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 2

제 1 항에 있어서, SEQ ID NO:5, 287, 288, 또는 289의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 또는 SEQ ID NO:6 또는 294의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 하기를 포함하는 것인, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

- SEQ ID NO:5의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:6의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- SEQ ID NO:287의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:294의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- SEQ ID NO:288의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:294의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는
- SEQ ID NO:289의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:294의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 가용성 CD73의 효소 활성 저해, 세포-표면 CD73의 효소 활성 저해, CD73의 이합체화 방지, 및 T 세포 활성화에서 선택되는 하나 이상의 특성을 갖는 것인, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 키메라 또는 인간 또는 인간화된 것인, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 이중 특이성 항체.

청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 이중 특이성 항체를 인코딩하는 단리된 핵산.

청구항 8

제 7 항에 따른 단리된 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 9

제 8 항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 10

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 이중 특이성 항체, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 암을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 이중 특이성 항체를 생산하는 방법으로서, 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이중 특이성 항체를 인코딩하는 핵산을 포함하는 세포를, 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이중 특이성 항체를 생산하기 위한 조건 하에서 배양시키는 것, 및 세포 또는 배양물로부터 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이중 특이성 항체를 회수하는 것을 포함하는 것인, 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이중 특이성 항체를 생산하는 방법.

청구항 12

단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이중 특이성 항체를 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 약학적 조성물을 수득하는 것을 포함하는, 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 이중 특이성 항체를 포함하는 약학적 조성물을 생산하는 방법.

청구항 13

하기를 포함하는, 대상체에서 CD73의 수준을 결정하거나 또는 CD73의 엑토-5' 뉴클레오티데이스 활성을 결정하는 방법:

- 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 대상체로부터 수득된 시료를 접촉시키는 것; 및
- 대상체에서 CD73의 수준을 결정하는 것 또는 CD73의 엑토-5' 뉴클레오티데이스 활성을 결정하는 것.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 시료는 조직 시료 또는 혈액 시료인, 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 조직 시료는 암조직 시료인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] [관련 출원에 대한 상호 참조]

[0002] 본 출원은 2018년 3월 9일에 제출된 미국 가출원 제 62/640,955 호; 2018년 8월 22일에 제출된 미국 가출원 제 62/721,044 호; 및 2018년 12월 31일에 제출된 미국 가출원 제 62/786,598 호를 우선권으로 주장한다. 각 개시는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] [기술분야]

[0004] 본 발명은 단일클론 항-CD73 항체, 항체를 인코딩하는 핵산 및 발현 벡터, 벡터를 함유하는 재조합 세포, 및 항체를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 또한, 항체를 제조하는 방법, 및 항체를 이용하여 암 및 염증성 질환과 같은 CD73과 연관된 질환 및/또는 연관 합병증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0005] [전자 제출된 서열 목록에 대한 참조]

[0006] 본 출원은 파일명이 "689204.10WO Sequence Listing"이고 생성일이 2019년 2월 24일이며 크기가 114 kb인 ASCII 포맷의 서열 목록으로서 EFS-Web을 통해 전자 제출된 서열 목록을 포함한다. EFS-Web을 통해 제출된 서열 목록은 본 명세서의 일부이고 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0007] CD73 - 또한, 엑토-5'-뉴클레오타제이스 (엑토-5'-NT 또는 EC 3.1.3.5) 로도 알려져 있음 - 은 세포 외 AMP의 탈인산화를 촉매하여 아데노신을 생산하는 세포 표면 포스파테이스이다. CD73이 글리코포스파티딜이노시톨 (GPI)-달형 단백질임에도, 이는 또한 떨어져서 (shed) 촉매 활성형을 수득할 수 있다 (Arias et al., J Cell Biol. 1997; 136(2):421-31). 생리학적으로, CD73은 저산소증에 의해 유도되어 손상 부위에서 염증을 제어한다 (Bours et al., Pharmacol Ther 2006; 112:358-404). 병리학적으로, CD73은 흔히 조절 T 세포 (Treg) 및 종양 세포 상에서 과발현된 채로 발견된다 (Paul et al., Trends Immunol 2012; 33:231-237). 상승된 CD73 활성은 종양 미세환경 (TME: tumor microenvironment) 에서 아데노신의 축적을 초래한다.

[0008] 축적되는 증거는 종양 부위의 CD73 활성이 종양 성장 및 생존에 중요한 친-종양 TME (pro-tumor TME) 를 형성하는 주요 요인들 중 하나임을 나타낸다 (Whiteside, Expert Rev. Anticancer Ther. 2017; 17(6):527-35). 세포 외 ATP-아데노신 항상성은, ATP를 AMP로 전환하는 CD39의 활성, 및 AMP를 이용해 아데노신을 생산하는 CD73의 활성에 의해 결정된다. 아데노신은 아데노신 수용체 A2a 및 A2b로의 결합을 통해, 대식세포 (Csoka et al., FASEB J 2012; 26:376-386), 수지상 세포 (Panther et al., Blood 2003; 101:3985-3990), 자연 살해 세포 (Hausler et al., Cancer Immunol Immunother 2011; 60:1405-1418), 및 T 이펙터 세포 (Hoskin et al., Int J Oncol 2008; 32:527-535) 와 같은 많은 면역 세포를 조절함으로써 선천 면역 및 적응 면역 모두를 억제한다. 그러므로, 아데노신에 의한 면역 억제는 TME에서 CD73의 효소 활성을 저해함으로써 완화될 수 있다는 가설이 세워졌다. 실로, 생체 내 동물 연구 (Jin et al., Cancer Res 2010; 70:2245-2255; Stagg et al., Cancer Res 2011; 71:2890-2900) 는 CD73의 효소 활성을 저해하는 것이 종양 형성 및 성장을 억제한다는 것을 나타내는데, 이는 CD73이 암 요법에 대한 유망한 표적이라는 것을 시사한다. CD73 효소 활성을 저해하고/하거나 세포 표면 상의 CD73 함량을 감소시키는 (즉, CD73 함입을 유도함으로써) 단일클론 항체가, 단일요법으로서 단독으로 암을 치료하거나 또는 다른 면역-항암 약물 및/또는 다른 유형의 항암 요법과 조합으로 암을 치료하는 데 있어서 효과적일 수 있다.

발명의 내용

[0009] 한 일반적 양태에서, 본 발명은 CD73에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다.

[0010] 하기 폴리펩티드 서열을 갖는, 중쇄 상보성 결정 부위 1 (HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 부위 1 (LCDR1), LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되며:

[0011] (1) SEQ ID NO:89, 90, 91, 149, 150, 및 151, 각각;

[0012] (2) SEQ ID NO:41, 42, 43, 101, 102, 및 103, 각각;

[0013] (3) SEQ ID NO:44, 45, 46, 104, 105, 및 106, 각각;

[0014] (4) SEQ ID NO:47, 48, 49, 107, 108, 및 109, 각각;

[0015] (5) SEQ ID NO:50, 51, 52, 110, 111, 및 112, 각각;

[0016] (6) SEQ ID NO:53, 54, 55, 113, 114, 및 115, 각각;

[0017] (7) SEQ ID NO:56, 57, 58, 116, 117, 및 118, 각각;

[0018] (8) SEQ ID NO:59, 60, 61, 119, 120, 및 121, 각각;

[0019] (9) SEQ ID NO:62, 63, 64, 122, 123, 및 124, 각각;

[0020] (10) SEQ ID NO:65, 66, 67, 125, 126, 및 127, 각각;

[0021] (11) SEQ ID NO:68, 69, 70, 128, 129, 및 130, 각각;

- [0022] (12) SEQ ID NO:71, 72, 73, 131, 132, 및 133, 각각;
- [0023] (13) SEQ ID NO:74, 75, 76, 134, 135, 및 136, 각각;
- [0024] (14) SEQ ID NO:77, 78, 79, 137, 138, 및 139, 각각;
- [0025] (15) SEQ ID NO:80, 81, 82, 140, 141, 및 142, 각각;
- [0026] (16) SEQ ID NO:83, 84, 85, 143, 144, 및 145, 각각;
- [0027] (17) SEQ ID NO:86, 87, 88, 146, 147, 및 148, 각각;
- [0028] (18) SEQ ID NO:92, 93, 94, 152, 153, 및 154, 각각;
- [0029] (19) SEQ ID NO:95, 96, 97, 155, 156, 및 157, 각각; 또는
- [0030] (20) SEQ ID NO:98, 99, 100, 158, 159, 및 160, 각각;
- [0031] 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 CD73, 바람직하게는 인간 CD73에 특이적으로 결합한다.
- [0032] 하기 폴리펩티드 서열을 갖는, 중쇄 상보성 결정 부위 1 (HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 부위 1 (LCDR1), LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공되며:
- [0033] (1) SEQ ID NO:209, 210, 211, 269, 270, 및 271, 각각;
- [0034] (2) SEQ ID NO:161, 162, 163, 221, 222, 및 223, 각각;
- [0035] (3) SEQ ID NO:164, 165, 166, 224, 225, 및 226, 각각;
- [0036] (4) SEQ ID NO:167, 168, 169, 227, 228, 및 229, 각각;
- [0037] (5) SEQ ID NO:170, 171, 172, 230, 231, 및 232, 각각;
- [0038] (6) SEQ ID NO:173, 174, 175, 233, 234, 및 235, 각각;
- [0039] (7) SEQ ID NO:176, 177, 178, 236, 237, 및 238, 각각;
- [0040] (8) SEQ ID NO:179, 180, 181, 239, 240, 및 241, 각각;
- [0041] (9) SEQ ID NO:182, 183, 184, 242, 243, 및 244, 각각;
- [0042] (10) SEQ ID NO:185, 186, 187, 245, 246, 및 247, 각각;
- [0043] (11) SEQ ID NO:188, 189, 190, 248, 249, 및 250, 각각;
- [0044] (12) SEQ ID NO:191, 192, 193, 251, 252, 및 253, 각각;
- [0045] (13) SEQ ID NO:194, 195, 196, 254, 255, 및 256, 각각;
- [0046] (14) SEQ ID NO:197, 198, 199, 257, 258, 및 259, 각각;
- [0047] (15) SEQ ID NO:200, 201, 202, 260, 261, 및 262, 각각;
- [0048] (16) SEQ ID NO:203, 204, 205, 263, 264, 및 265, 각각;
- [0049] (17) SEQ ID NO:206, 207, 208, 266, 267, 및 268, 각각;
- [0050] (18) SEQ ID NO:212, 213, 214, 272, 273, 및 274, 각각;
- [0051] (19) SEQ ID NO:215, 216, 217, 275, 276, 및 277, 각각; 또는
- [0052] (20) SEQ ID NO:218, 219, 220, 278, 279, 및 280, 각각;
- [0053] 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 CD73, 바람직하게는 인간 CD73에 특이적으로 결합한다.
- [0054] 특정 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 SEQ ID NO: 33, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 35, 37 또는 39에 대해서 적어도 95 %, 적어도 96 %, 적어도 97 %, 적어도 98 %, 또는 적어도 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 또는 SEQ ID NO: 34, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 36, 38 또는 40에 대해서 적어도 95 %, 적어도 96 %, 적어도

도 97 %, 적어도 98 %, 또는 적어도 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0055] 특정 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0056] (a) SEQ ID NO:33의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:34의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0057] (b) SEQ ID NO:1의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:2의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0058] (c) SEQ ID NO:3의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:4의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0059] (d) SEQ ID NO:5의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:6의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0060] (e) SEQ ID NO:7의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:8의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0061] (f) SEQ ID NO:9의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:10의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0062] (g) SEQ ID NO:11의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:12의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0063] (h) SEQ ID NO:13의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:14의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0064] (i) SEQ ID NO:15의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:16의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0065] (j) SEQ ID NO:17의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:18의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0066] (k) SEQ ID NO:19의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:20의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0067] (l) SEQ ID NO:21의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:22의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0068] (m) SEQ ID NO:23의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:24의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0069] (n) SEQ ID NO:25의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:26의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0070] (o) SEQ ID NO:27의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:28의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0071] (p) SEQ ID NO:29의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:30의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0072] (q) SEQ ID NO:31의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:32의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0073] (r) SEQ ID NO:35의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:36의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0074] (s) SEQ ID NO:37의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:38의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는
- [0075] (t) SEQ ID NO:39의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:40의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역.

- [0076] 특정 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 및/또는 세포-표면 CD73의 효소 활성을 저해한다.
- [0077] 특정 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CD73의 이합체화를 방지한다.
- [0078] 특정 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CD73의 합입을 유도한다.
- [0079] 특정 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 키메라이다.
- [0080] 특정 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 또는 인간화된다.
- [0081] 특정 구체예에서, 인간화 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0082] (1) SEQ ID NO:286의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:293의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0083] (2) SEQ ID NO:282의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0084] (3) SEQ ID NO:282의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0085] (4) SEQ ID NO:282의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0086] (5) SEQ ID NO:283의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0087] (6) SEQ ID NO:283의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0088] (7) SEQ ID NO:283의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0089] (8) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0090] (9) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0091] (10) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0092] (11) SEQ ID NO:285의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0093] (12) SEQ ID NO:285의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0094] (13) SEQ ID NO:285의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0095] (14) SEQ ID NO:283의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:293의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0096] (15) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:293의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0097] (16) SEQ ID NO:285의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:293의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0098] (17) SEQ ID NO:286의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;

- [0099] (18) SEQ ID NO:286의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0100] (19) SEQ ID NO:286의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0101] (20) SEQ ID NO:287의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:294의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0102] (21) SEQ ID NO:288의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:294의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0103] (22) SEQ ID NO:289의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:294의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0104] (23) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0105] (24) SEQ ID NO:295의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0106] (25) SEQ ID NO:296의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0107] (26) SEQ ID NO:297의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는
- [0108] (27) SEQ ID NO:298의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역.
- [0109] 특정 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 T 세포를 활성화시킬 수 있다.
- [0110] 또한, 본원에 개시된 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 단리된 핵산이 제공된다.
- [0111] 또한, 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 단리된 핵산을 포함하는 벡터가 제공된다.
- [0112] 또한, 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 단리된 핵산을 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다.
- [0113] 특정 구체예에서, 본 발명의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0114] 또한, 본 발명의 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, CD73의 뉴클레오티데이스 활성을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 CD73의 뉴클레오티데이스 활성을 저해하는 방법이 제공된다.
- [0115] 또한, 본 발명의 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, CD73의 이합체화를 방지하는 것을 필요로 하는 대상체에서 CD73의 이합체화를 방지하는 방법이 제공된다.
- [0116] 또한, 본 발명의 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, CD73의 함입을 유도하는 것을 필요로 하는 대상체에서 CD73의 함입을 유도하는 방법이 제공된다.
- [0117] 또한, 본 발명의 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 암은 임의의 액형 또는 고형암일 수 있으며, 이는 예를 들어 폐암, 위암, 결장암, 간세포 암종, 신세포 암종, 방광 요로 상피세포 암종, 전이성 흑색종, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 두경부암, 췌장암, 신경교종, 교모세포종, 및 기타 고형 종양, 및 비-호지킨 림프종 (NHL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 다발성 골수종 (MM), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 기타 액형 종양에서 선택될 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0118] 또한, 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 생산하는 방법으로서, 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 핵산을 포함하는 세포를, 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 생산하기 위한

조건 하에서 배양시키는 것, 및 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 세포 또는 배양물로부터 회수하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0119] 또한, 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약학적 조성물을 생산하는 방법으로서, 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 약학적 조성물을 수득하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0120] 또한, 대상체에서 CD73의 수준을 결정하는 방법이 제공된다. 방법은 (a) 대상체로부터 시료를 수득하는 것; (b) 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 시료를 접촉시키는 것; 및 (c) 대상체에서 CD73의 수준을 결정하는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 시료는 조직 시료이다. 조직 시료는, 예를 들어, 암 조직 시료일 수 있다. 특정 구체예에서, 시료는 혈액 시료이다.

[0121] 또한, 효소 활성은 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 완전히 저해될 수 있는, 대상체에서 CD73의 엑토-5'-뉴클레오티데이스 활성을 결정하는 방법이 제공된다. 방법은 (a) 대상체로부터 시료를 수득하는 것; (b) 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 시료를 접촉시키는 것; 및 (c) 대상체에서 CD73의 엑토-5'-뉴클레오티데이스 활성을 결정하는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 시료는 조직 시료이다. 조직 시료는, 예를 들어, 암 조직 시료일 수 있다. 특정 구체예에서, 시료는 혈액 시료이다.

도면의 간단한 설명

[0122] 본 출원의 기술한 발명의 내용, 뿐만 아니라 하기 바람직한 구체예의 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 읽는 경우에 보다 잘 이해될 것이다. 그러나, 본 출원이 도면에 나타난 정확한 구체예에 한정되지 않는다는 것을 이해해야 할 것이다.

도 1a 및 1b는 키메라 항-CD73 mAb에 의해 플레이트 상에 부동화된 인간 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해를 나타낸다. 무항체, 항체가 첨가되지 않은 효소 반응; AMPCP (아데노신 5'(α , β -메틸렌) 디포스페이트)가 효소 활성의 저해에 대한 대조군으로서 이용되었다.

도 2a-2e는 ELISA 검정에서 키메라 항-CD73 mAb가 인간 CD73에 결합하는 것을 나타낸다.

도 3은 키메라 mAb 60A9A/IgG4 및 39G8A/IgG4에 의한 가용성 인간 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해를 나타낸다. 무 mAb, 항체가 첨가되지 않은 효소 반응; 무 CD73, 항체도 CD73도 첨가되지 않은 음성 대조군 반응.

도 4a-4d는 인간화 mAb 60A9-H5L4/IgG4에 의한 인간 CD73에 결합하는 것 및 인간 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해를 나타낸다. 도 4a는 ELISA 검정에서 인간화 mAb 60A9-H5L4/IgG4가 인간 CD73에 결합하는 것을 나타내고; 키메라 mAb 60A9A/IgG4가 대조군으로 사용되었다. 도 4b는 인간화 mAb 60A9-H5L4/IgG4에 의한 가용성 인간 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해를 나타낸다. 무 mAb, 항체가 첨가되지 않은 효소 반응; 무 CD73, CD73이 첨가되지 않은 효소 반응. 도 4c는 인간화 mAb 60A9-H5L4/IgG4에 의해 A375 세포의 표면 상에서 발현된 인간 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해를 나타내고; 키메라 mAb 60A9A/IgG4가 대조군으로 이용되었다. 무 mAb, mAb가 첨가되지 않은 효소 반응; 무 AMP, AMP가 첨가되지 않은 효소 반응; 무세포, 세포가 첨가되지 않은 효소 반응. 도 4d는 인간화 mAb 60A9-H3L5/IgG4, 60A9-H5L5/IgG4, 60A9-H6L5/IgG4, 60A9-H7L5/IgG4, 60A9-H8L5/IgG4 및 60A9-H9L5/IgG4에 의한 A375 세포의 표면 상에서 발현된 인간 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해를 나타내고; 키메라 mAb 60A9A/IgG4가 대조군으로서 이용되었다. 무 mAb, mAb가 첨가되지 않은 효소 반응; 무 AMP, AMP가 첨가되지 않은 효소 반응; 무세포, 세포가 첨가되지 않은 효소 반응.

도 5는 인간화 항-CD73 mAb 60A9-H5L4/IgG4에 의한 환자 혈청 시료 중 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해를 나타낸다. 무 mAb, 항체가 첨가되지 않은 효소 반응; 검정 백그라운드, 100 μ M의 AMP 및 100 μ M의 ATP가 첨가된 효소 반응; 카운트/초 (cps: counts/second).

도 6은 인간화 항-CD73 mAb 60A9-H5L4/IgG4에 의한 T 세포 증식의 활성화를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0123] 다양한 간행물, 논문 및 특허가 배경기술에서 및 본 명세서 전반에 걸쳐 인용되거나 또는 기재되어 있으며; 이들 참고문헌 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 본 명세서에 포함된 문헌, 행위, 재료, 장치, 방법 등의 논의는 본 발명의 맥락을 제공하는 목적을 위한 것이다. 이러한 논한 것이 이들 내용들 중 임의의 내용 또는 전부가, 개시되어 있거나 또는 청구된 임의의 발명에 대한 종래 기술의 일부를 형성한다는 인정은 아니

다.

- [0124] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 이용된 모든 기술적 용어 및 과학적 용어는, 본 발명이 적용되는 기술분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 다르게는, 본원에서 이용된 특정 용어는 본 명세서에서 제시된 의미를 갖는다.
- [0125] 본원 및 첨부된 청구범위에서 이용된, 단수형 "부정 관사 (a, an)" 및 "정관사 (the)" 는, 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한, 복수의 대상을 포함한다는 것에 유의해야 한다.
- [0126] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 기재된 농도 또는 농도 범위와 같은 임의의 수치는 모든 경우에서 "약"이라는 용어에 의해 변형되는 것으로서 이해될 것이다. 따라서, 수치는 통상적으로, 인용된 값의 $\pm 10\%$ 를 포함한다. 예를 들어, 1 mg/mL의 농도는 0.9 mg/mL 내지 1.1 mg/mL를 포함한다. 마찬가지로, 1 % 내지 10 % (w/v)의 농도 범위는 0.9 % (w/v) 내지 11 % (w/v)를 포함한다. 본원에서 이용된, 수치 범위의 이용은 문맥이 명백히 달리 나타내지 않는 한, 모든 가능한 하위범위, 그러한 범위 내의 정수 및 값의 분수를 포함하는 그 범위 내의 모든 개별 수치를 명시적으로 포함한다.
- [0127] 달리 나타내지 않는 한, 일련의 요소에 선행하는 "적어도"라는 용어는 일련의 모든 요소를 나타내는 것으로 이해될 것이다. 당업자는 본원에 기재된 본 발명의 특정 구체예에 대한 많은 등가물을, 단지 통상적인 실험을 이용하여 인식하거나 또는 확인 가능할 것이다. 이러한 등가물은 발명에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.
- [0128] 본원에서 이용된, "포함하다 (comprise)", "포함하는 (comprising)", "포함하다 (include)", "포함하는 (including)", "갖다", "갖는", "함유하다" 또는 "함유하는"이라는 용어 또는 이의 임의의 다른 변형은, 언급된 정수 또는 정수의 군을 포함하나, 임의의 다른 정수 또는 정수의 군을 배제하지 않는 것을 시사하는 것으로 이해될 것이며, 비-배타적이거나 또는 개방형인 것으로 의도된다. 예를 들어, 요소의 목록을 포함하는 조성물, 혼합물, 공정, 방법, 물품 또는 장치가 반드시 이들 요소에만 한정되는 것이 아니라, 이러한 조성물, 혼합물, 공정, 방법, 물품 또는 장치에 고유하지 않거나 또는 명시적으로 열거되지 않은 다른 요소를 포함할 수 있다. 또한, 반대로 명시적으로 언급되지 않는 한, "또는"은 포괄적인 또는 (inclusive or)을 나타내고, 배타적인 또는 (exclusive or)을 나타내지 않는다. 예를 들어, 조건 A 또는 B는 다음 중 어느 하나에 의해 충족된다: A가 참 (또는 존재함)이고 B가 거짓 (또는 존재하지 않음), A가 거짓 (또는 존재하지 않음)이고 B가 참 (또는 존재함), 및 A와 B 둘 모두가 참 (또는 존재함).
- [0129] 본원에서 이용된, 복수의 인용된 요소 사이의 결합 용어 "및/또는"은 개별 및 조합된 옵션 둘 모두를 포함하는 것으로서 이해된다. 예를 들어, 두 요소가 "및/또는"으로 결합되는 경우, 제 1 옵션은 제 2 요소 없이 제 1 요소가 적용 가능한 것을 나타낸다. 제 2 옵션은 제 1 요소 없이 제 2 요소가 적용 가능한 것을 나타낸다. 제 3 옵션은 제 1 요소와 제 2 요소가 함께 적용 가능한 것을 나타낸다. 이들 옵션 중 임의의 한 옵션은 그 의미에 포함되는 것으로 이해되므로, 본원에서 이용된 "및/또는"이라는 용어의 요건을 충족시킨다. 또한, 옵션들 중 하나보다 많은 옵션이 동시에 적용 가능한 것이 그 의미에 속하는 것으로 이해되므로, "및/또는"이라는 용어의 요건을 충족시킨다.
- [0130] 본원에서 이용된, 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 이용된 "-로 이루어지다 (단수 주어)"라는 용어, 또는 "-로 이루어지다 (복수 주어)" 또는 "-로 이루어지는"과 같은 변형은 임의의 언급된 정수 또는 정수의 군을 포함하나, 추가의 정수 또는 정수의 군은 명시된 방법, 구조(체) 또는 조성(물)에 추가될 수 없다는 것을 나타낸다.
- [0131] 본원에서 이용된, 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 이용된 "-로 본질적으로 이루어지다 (단수 주어)"라는 용어, 또는 "-로 본질적으로 이루어지다 (복수 주어)" 또는 "-로 본질적으로 이루어지는"과 같은 변형은 임의의 언급된 정수 또는 정수의 군을 포함하고, 명시된 방법, 구조(체) 또는 조성(물)의 기본적인 특성 또는 신규한 특성을 실질적으로 변화시키지 않는 임의의 언급된 정수 또는 정수의 군을 임의로 포함한다는 것을 나타낸다. M.P.E.P. § 2111.03을 참고한다.
- [0132] 본원에서 이용된, "대상체"는 임의의 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다. 본원에서 이용된 "포유동물"이라는 용어는 임의의 포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 소, 말, 양, 돼지, 고양이, 개, 마우스, 랫트, 토끼, 기니피그, 원숭이, 인간 등을, 보다 바람직하게는 인간을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0133] "우", "좌", "하" 및 "상"이라는 단어는 참조되는 도면 내 방향을 지시한다.
- [0134] 바람직한 발명의 성분의 치수 또는 특징을 나타내는 경우에, 본원에서 이용된 "약", "대략", "일반적으로", "실

질적으로"라는 용어 및 유사한 용어는, 기재된 치수/특징이 엄격한 경계 또는 파라미터가 아니며 당업자가 이해하는 바와 기능적으로 동일하거나 또는 유사한 근소한 변형을 이로부터 배제하지 않는다는 것을 나타낸다는 것이 또한 이해되어야 한다. 최소한, 수치 파라미터를 포함하는 이러한 참조는 당업계에서 허용되는 수학적 및 산업적 원리 (예, 반올림, 측정 또는 다른 계통 오차, 제작 공차 등) 를 이용하여 최하위 숫자를 변화시키지 않는 변형을 포함할 것이다.

[0135] 둘 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열 (예, 항-CD73 항체 및 이를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, CD73 폴리펩티드 및 이를 인코딩하는 CD73 폴리뉴클레오티드) 의 맥락에서, "동일한" 또는 백분율 "일치도"라는 용어는 동일하거나 또는 명시된 백분율의 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드를 갖는 둘 이상의 서열 또는 하위서열을 나타내며, 최대 일치를 위해 비교 및 정렬되는 경우에, 하기의 서열 비교 알고리즘 중 하나를 이용하거나 또는 육안 검사에 의해 측정된다.

[0136] 서열 비교를 위해, 통상적으로 하나의 서열은 테스트 서열이 비교되는 참조 서열 역할을 한다. 서열 비교 알고리즘을 이용하는 경우, 테스트 서열 및 참조 서열이 컴퓨터에 입력되고, 하위서열 좌표가 지정되며, 필요한 경우에, 서열 알고리즘 프로그램 파라미터가 지정된다. 이어서, 서열 비교 알고리즘은 지정된 프로그램 파라미터에 기초하여, 참조 서열에 대한 테스트 서열(들) 의 백분율 서열 일치도를 계산한다.

[0137] 비교를 위한 최적의 서열 정렬은 예를 들어 다음에 의해 수행될 수 있다: Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981) 의 로컬 상동성 알고리즘 (local homology algorithm), Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970) 의 상동성 정렬 알고리즘, Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988) 의 유사성 검색 방법, 이들 알고리즘의 컴퓨터화된 실행 (computerized implementation) (Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI의 GAP, BESTFIT, FASTA, 및 TFASTA), 또는 육안 검사 (일반적으로, Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel et al., eds., Current Protocols, a joint venture between Greene Publishing Associates, Inc. and John Wiley & Sons, Inc., (1995 Supplement) (Ausubel) 을 참고).

[0138] 백분율 서열 일치도 및 서열 유사성을 결정하는 데 적합한 알고리즘의 예시는 BLAST 및 BLAST 2.0 알고리즘으로, Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410 및 Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402에 각각 기재되어 있다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 National Center for Biotechnology Information을 통해 공개적으로 입수 가능하다. 이 알고리즘은 먼저, 쿼리 서열 내 길이가 W인 짧은 워드 (word) 를 식별함으로써, 데이터베이스 서열 내 동일한 길이의 워드와 정렬되는 경우에, 매칭되거나 또는 어떤 양수인 임계 스코어 (threshold score) T를 충족시키는 고 스코어 서열 쌍 (HSP: high scoring sequence pair) 을 식별하는 것을 수반한다. T는 네이버후드 워드 스코어 임계값 (neighborhood word score threshold) 이라고 한다 (상기 Altschul et al.). 이들 초기 네이버후드 워드 히트 (neighborhood word hit) 는 이들을 함유하는 보다 긴 HSP를 찾기 위한 검색을 개시하기 위한 시드 (seed) 역할을 한다. 이어서, 워드 히트는 누적 정렬 스코어가 증가될 수 있는 한, 각 서열을 따라 양 방향으로 확장된다.

[0139] 누적 스코어는, 뉴클레오티드 서열의 경우, 파라미터 M (매칭 잔기의 쌍에 대한 리워드 스코어; 항상 > 0) 및 N (미스매칭 잔기에 대한 페널티 스코어; 항상 < 0) 을 이용하여 계산된다. 아미노산 서열의 경우, 스코어링 매트릭스 (scoring matrix) 가 누적 스코어를 계산하는 데 이용된다. 각 방향에서 워드 히트의 연장은 다음의 경우에서 중단된다: 누적 정렬 스코어가 이의 최대 달성 값으로부터 양 (quantity) X가 하락하는 경우; 하나 이상의 음수-스코어링 잔기 정렬의 축적으로 인해 누적 스코어가 0 이하가 되는 경우; 또는 어느 한 서열의 말단이 도달되는 경우. BLAST 알고리즘 파라미터 W, T 및 X는 정렬의 민감도와 속도를 결정한다. BLASTN 프로그램 (뉴클레오티드 서열용) 은 워드 길이 (W) 11, 기대값 (E) 10, M=5, N=-4, 및 두 가닥의 비교를 디폴트로 이용한다. 아미노산 서열을 위한, BLASTP 프로그램은 워드 길이 (W) 3, 기대값 (E) 10, 및 BLOSUM62 스코어링 매트릭스를 디폴트로 이용한다 (Henikoff & Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915 (1989) 를 참고).

[0140] 백분율 서열 일치도를 계산하는 것에 더하여, BLAST 알고리즘이 또한 두 서열 사이 유사성의 통계학적 분석을 수행한다 (예를 들어, Karlin & Altschul, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 90:5873-5877 (1993) 을 참고). BLAST 알고리즘에 의해 제공되는 유사성의 한 척도는 최소 확률 합 (P(N)) 이며, 이는 두 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열 사이의 매치가 우연히 일어날 확률을 나타낸다. 예를 들어, 테스트 핵산을 참조 핵산에 비교하는 것에서 최소 확률 합이 약 0.1 미만, 보다 바람직하게는 약 0.01 미만, 가장 바람직하게는 약 0.001 미만인

경우에, 핵산이 참조 서열과 유사한 것으로 간주된다.

[0141] 두 핵산 서열 또는 폴리펩티드가 실질적으로 동일하다는 것이 추가로 나타내는 것은, 제 1 핵산에 의해 인코딩된 폴리펩티드가 제 2 핵산에 의해 인코딩된 폴리펩티드와 면역학적 교차 반응성이라는 것이며, 이는 하기에 기재되어 있다. 따라서, 폴리펩티드는 통상적으로, 예를 들어 두 펩티드가 보존적 치환에 의해서만 상이한 제 2 폴리펩티드와 실질적으로 동일하다. 두 핵산 서열이 실질적으로 동일하다는 것이 또 달리 나타내는 것은, 두 분자가 엄격한 조건 하에서 서로 혼성화한다는 것이다.

[0142] 본원에서 이용된, "저해하다", "저해하는" 및 "저해"라는 용어는 활성, 반응, 병상, 질환 또는 기타 생물학적 파라미터를 감소시키는 것을 의미한다. 이는 활성, 반응, 병상 또는 질환의 완전한 제거를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 이는 예를 들어, 자연적인 수준 또는 대조군 수준에 비해서 활성, 반응, 병상 또는 질환의 10 %의 감소를 포함할 수 있다. 따라서, 감소는 자연적인 수준 또는 대조군 수준에 비해서 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 % 또는 그 사이의 임의의 양의 감소일 수 있다. 비-제한적인 예시로서, 본 발명의 항체는 CD73 단백질의 뉴클레오티데이스 활성을 저해할 수 있다. CD73 단백질의 활성은 자연적인 CD73 단백질 활성에 비해서 감소되거나 또는 제거될 수 있다. 또 다른 비-제한적인 예시로서, 본 발명의 항체는 대상체에서 CD73 단백질의 이합체화를 저해하거나 또는 방지할 수 있다. CD73의 이합체화는 자연적인 CD73 이합체화에 비해서 감소되거나 또는 제거될 수 있다.

[0143] **항체**

[0144] 본 발명은 일반적으로, 단리된 항-CD73 항체, 항체를 인코딩하는 핵산 및 발현 벡터, 벡터를 함유하는 재조합 세포, 및 항체를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 일반적으로 항체를 제조하는 방법 및 항체를 이용하여 암을 포함하는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 항체는 다음을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 하나 이상의 바람직한 기능적 특성을 보유한다: CD73에 결합하는 고-친화도, CD73에 대한 높은 특이성, CD73의 뉴클레오티데이스 활성을 저해하는 능력, CD73의 이합체화를 방지하는 능력, CD73의 세포 표면 함량을 감소시키는 CD73의 세포 내로의 함입을 유도하는 능력, 및 단독으로 또는 다른 항암 요법과 조합으로 투여되는 경우에 종양 성장의 저해를 필요로 하는 대상체 및 동물 모델에서 종양 성장을 저해하는 능력.

[0145] 일반적 양태에서, 본 발명은 CD73에 특이적으로 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다.

[0146] 본원에서 이용된, "항체"라는 용어는 넓은 의미로 이용되며, 단일클론 또는 다중클론인, 인간, 인간화, 복합 및 키메라 항체 및 항체 단편을 포함하는 면역글로불린 및 항체 분자를 포함한다. 대체로, 항체는 특이적인 항원에 대한 결합 특이성을 보이는 단백질 또는 펩티드 사슬이다. 항체 구조는 주지되어 있다. 면역글로불린은 중쇄 불변 도메인 아미노산 서열에 따라, 5 개의 주요 클래스 (즉, IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM) 로 지정될 수 있다. IgA 및 IgG는 동형 IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로 더 하위-분류된다. 따라서, 본 발명의 항체는 5 개의 주요 클래스 또는 상응하는 하위-클래스 중 임의의 클래스일 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4이다. 척추동물 종의 항체 경쇄는, 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 2 개의 명확히 구별되는 유형, 즉 카파 및 람다 중 하나로 지정될 수 있다. 따라서, 본 발명의 항체는 카파 또는 람다 경쇄 불변 도메인을 함유할 수 있다. 특정 구체예에 따르면, 본 발명의 항체는 랫트 또는 인간 항체로부터의 중쇄 및/또는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 및 경쇄 불변 도메인에 더하여, 항체는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역으로 구성된 항원-결합 영역을 함유하며, 이의 각각은 세 도메인 (즉, 상보성 결정 부위 1-3; CDR1, CDR2 및 CDR3) 을 함유한다. 경쇄 가변 영역 도메인은 대안적으로는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3이라고 하며, 중쇄 가변 영역 도메인은 대안적으로는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3이라고 한다.

[0147] 본원에서 이용된, "단리된 항체"라는 용어는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 나타낸다 (예를 들어, CD73에 특이적으로 결합하는 단리된 항체에는 CD73에 결합하지 않는 항체가 실질적으로 없음). 또한, 단리된 항체에는 다른 세포 물질 및/또는 화학 물질이 실질적으로 없다.

[0148] 본원에서 이용된, "단일클론 항체"라는 용어는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 획득되는 항체를 나타내며, 즉, 집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는, 자연적으로 발생 가능한 돌연변이를 제외하고는, 동일하다. 본 발명의 단일클론 항체는 하이브리도마 방법, 파지 디스플레이 기술, 단일 림프구 유전자 클로닝 기술 또는 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 단일클론 항체는 인간 중쇄 전이유

전자 및 경쇄 전이유전자를 포함하는 게놈을 갖는, 형질전환 마우스 또는 랫트와 같은 형질전환 비-인간 동물로부터 수득된 B 세포를 포함하는 하이브리도마에 의해 생산될 수 있다.

[0149] 본원에서 이용된, "항원-결합 단편"이라는 용어는 다음과 같은 항체 단편을 나타낸다: 예를 들어, 디아바디 (diabody), Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 단편, 다이설파이드 안정화 Fv 단편 (dsFv), (dsFv)₂, 이중 특이성 dsFv (dsFv-dsFv'), 다이설파이드 안정화 디아바디 (ds 디아바디), 단일-사슬 항체 분자 (scFv), 단일 도메인 항체 (sdab), scFv 이합체 (2가 디아바디), 하나 이상의 CDR을 포함하는 항체의 부분으로부터 형성된 다중 특이성 항체, 낙타화 (camelized) 단일 도메인 항체, 나노바디 (nanobody), 도메인 항체, 2가 도메인 항체, 또는 항원에 결합하나 완전한 항체 구조를 포함하지 않는 임의의 다른 항체 단편. 항원-결합 단편은 모 항체 또는 모 항체 단편이 결합하는 동일한 항원에 결합할 수 있다. 특정 구체예에 따르면, 항원-결합 단편은 경쇄 가변 영역, 경쇄 불변 영역 및 중쇄의 Fd 세그먼트를 포함한다. 다른 특정 구체예에 따르면, 항원-결합 단편은 Fab 및 F(ab')를 포함한다.

[0150] 본원에서 이용된, "단일-사슬 항체"라는 용어는 약 15 내지 약 20 개 아미노산의 짧은 펩티드에 의해 연결된 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는, 당업계의 통상적인 단일-사슬 항체를 나타낸다. 본원에서 이용된, "단일 도메인 항체"라는 용어는 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역을 포함하거나 또는 중쇄 가변 영역만 포함하는 당업계의 통상적인 단일 도메인 항체를 나타낸다.

[0151] 본원에서 이용된, "인간 항체"라는 용어는 당업계에 공지된 임의의 기법을 이용하여 제조된 인간에 의해 생산된 항체에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체, 또는 인간에 의해 생산된 항체를 나타낸다. 인간 항체의 이러한 정의는 온전한 또는 전장 항체, 이의 단편, 및/또는 적어도 하나의 인간 중쇄 및/또는 경쇄 폴리펩티드를 포함하는 항체를 포함한다.

[0152] 본원에서 이용된, "인간화 항체"라는 용어는 항체의 항원-결합 특성이 유지되나, 인체 내에서 이의 항원성이 감소되도록, 인간 항체에 대한 서열 상동성을 증가시키기 위해 변형되는 비-인간 항체를 나타낸다.

[0153] 본원에서 이용된, "키메라 항체"라는 용어는 면역글로불린 분자의 아미노산 서열이 둘 이상의 종으로부터 유래되는 항체를 나타낸다. 경쇄 및 중쇄 둘 모두의 가변 영역은 종종, 목적되는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 한 종의 포유동물 (예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼 등)로부터 유래된 항체의 가변 영역에 상응하는 한편, 불변 영역은 또 다른 종의 포유동물 (예를 들어, 인간)로부터 유래된 항체의 서열에 상응하여, 그 중에서 면역 반응을 유발하는 것을 방지한다.

[0154] 본원에서 이용된, "다중 특이성 항체"라는 용어는 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 항체를 나타내며, 여기서 복수의 제 1 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제 1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖고, 복수의 제 2 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제 2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는다. 구체예에서, 제 1 및 제 2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어, 동일한 단백질 (또는 다합체성 단백질의 하위단위) 상에 있다. 구체예에서, 제 1 및 제 2 에피토프는 중복되거나 실질적으로 중복된다. 구체예에서, 제 1 및 제 2 에피토프는 중복되지 않거나 실질적으로 중복되지 않는다. 구체예에서, 제 1 및 제 2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어, 상이한 단백질 (또는 다합체성 단백질의 상이한 하위단위) 상에 있다. 구체예에서, 다중 특이성 항체는 제 3, 제 4 또는 제 5 면역글로불린 가변 도메인을 포함한다. 구체예에서, 다중 특이성 항체는 이중 특이성 항체 분자, 삼중 특이성 항체 분자, 또는 사중 특이성 항체 분자이다.

[0155] 본원에서 이용된, "이중 특이성 항체"라는 용어는 2 개 이하의 에피토프 또는 2 개의 항원에 결합하는 다중 특이성 항체를 나타낸다. 이중 특이성 항체는 제 1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제 1 면역글로불린 가변 도메인 서열 및 제 2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제 2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다. 구체예에서, 제 1 및 제 2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어, 동일한 단백질 (또는 다합체성 단백질의 하위단위) 상에 있다. 구체예에서, 제 1 및 제 2 에피토프는 중복되거나 또는 실질적으로 중복된다. 구체예에서, 제 1 및 제 2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어, 상이한 단백질 (또는 다합체성 단백질의 상이한 하위단위) 상에 있다. 구체예에서, 이중 특이성 항체는 제 1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열, 및 제 2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 구체예에서, 이중 특이성 항체는 제 1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 반-항체 (half antibody) 또는 이의 단편, 및 제 2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 반-항체 또는 이의 단편을 포함한다. 구체예에서, 이중 특이성 항체는 제 1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 이의 단편, 및 제 2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 이의 단편을 포함한다. 구체예에서, 제 1 에피토프는 CD73 상에 위치하며, 제 2 에피토프는 PD-1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, CD47, CD3,

아펠린, 클라우딘 18.2, DLL3, 엽산 수용체 알파 (FR α), TIP-1, CTLA-4, EGFR, HER-2, CD19, CD20, CD33 및/또는 기타 종양 관련 면역 억제자 또는 표면 항원 상에 위치한다.

[0156] 본원에서 이용된, "CD73"이라는 용어는 세포 외 AMP의 탈인산화를 촉매하여 아데노신을 생산하는 세포 표면 포스파테이스인, 엑토-5'-뉴클레오티데이스 (엑토-5'-NT 또는 EC 3.1.3.5) 를 나타낸다. 생리학적으로, CD73은 저산소증에 의해 유도되어 손상 부위에서 염증을 제어한다 (Bours et al., Pharmacol Ther 2006; 112:358-404). 병리학적으로, CD73은 흔히 조절 T 세포 (Treg) 및 종양 세포 상에서 과발현된 채로 발견된다 (Paul et al., Trends Immunol 2012; 33:231-237). 상승된 CD73 활성은 종양 미세환경 (TME) 에서 아데노신의 축적을 초래한다. 아데노신은 아데노신 수용체 A2a 및 A2b로의 결합을 통해, 대식세포 (Csoka et al., FASEB J 2012; 26:376-386), 수지상 세포 (Panther et al., Blood 2003; 101:3985-3990), 자연 살해 세포 (Hausler et al., Cancer Immunol Immunother 2011; 60:1405-1418), 및 T 이펙터 세포 (Hoskin et al., Int J Oncol 2008; 32:527-535) 와 같은 많은 면역 세포를 조절함으로써 선천 면역 및 적응 면역 모두를 억제한다. 그러므로, 아데노신에 의한 면역 억제는 TME에서 CD73의 활성을 저해함으로써 완화될 수 있다는 가설이 세워졌다.

실로, 생체 내 동물 연구 (Jin et al., Cancer Res 2010; 70:2245-2255; Stagg et al., Cancer Res 2011; 71:2890-2900) 는 CD73의 활성을 저해하는 것이 종양 형성 및 성장을 저해한다는 것을 나타내는데, 이는 CD73이 암 요법에 대한 유망한 표적이라는 것을 시사한다. "인간 CD73"이라는 용어는 인간으로부터 유래된 CD73를 나타낸다. 인간 CD73 의 예시적인 아미노산은 GenBank Accession No. P21589.1 (SEQ ID NO:281) 로 제시된다.

[0157] 본원에서 이용된, "CD73에 특이적으로 결합하는" 항체는, CD73, 바람직하게는 인간 CD73에 1×10^{-7} M 이하, 바람직하게는 1×10^{-8} M 이하, 보다 바람직하게는 5×10^{-9} M 이하, 1×10^{-9} M 이하, 5×10^{-10} M 이하, 또는 1×10^{-10} M 이하의 KD로 결합하는 항체를 나타낸다. "KD"라는 용어는 해리 상수를 나타내고, 이는 Kd 대 Ka 의 비 (즉, Kd/Ka) 로부터 취득되며 몰 농도 (M) 로 표현된다. 항체에 대한 KD 값은 본 개시를 고려하여 당업계의 방법을 이용해 결정될 수 있다. 예를 들어, 항체의 KD는 표면 플라스몬 공명 (surface plasmon resonance) 을 이용함으로써, 예컨대 바이오센서 시스템, 예를 들어, Biacore® 시스템을 이용함으로써, 또는 생체-층 간섭계 기술 (bio-layer interferometry technology), 예컨대 Octet RED96 시스템을 이용함으로써 결정될 수 있다.

[0158] 항체의 KD 값이 작을수록, 항체가 표적 항원에 결합하는 친화도가 높아진다.

[0159] 특정 양태에 따르면, 본 발명은 하기의 폴리펩티드 서열을 갖는, 중쇄 상보성 결정 부위 1 (HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 부위 1 (LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이고:

[0160] (1) SEQ ID NO:89, 90, 91, 149, 150, 및 151, 각각;

[0161] (2) SEQ ID NO:41, 42, 43, 101, 102, 및 103, 각각;

[0162] (3) SEQ ID NO:44, 45, 46, 104, 105, 및 106, 각각;

[0163] (4) SEQ ID NO:47, 48, 49, 107, 108, 및 109, 각각;

[0164] (5) SEQ ID NO:50, 51, 52, 110, 111, 및 112, 각각;

[0165] (6) SEQ ID NO:53, 54, 55, 113, 114, 및 115, 각각;

[0166] (7) SEQ ID NO:56, 57, 58, 116, 117, 및 118, 각각;

[0167] (8) SEQ ID NO:59, 60, 61, 119, 120, 및 121, 각각;

[0168] (9) SEQ ID NO:62, 63, 64, 122, 123, 및 124, 각각;

[0169] (10) SEQ ID NO:65, 66, 67, 125, 126, 및 127, 각각;

[0170] (11) SEQ ID NO:68, 69, 70, 128, 129, 및 130, 각각;

[0171] (12) SEQ ID NO:71, 72, 73, 131, 132, 및 133, 각각;

[0172] (13) SEQ ID NO:74, 75, 76, 134, 135, 및 136, 각각;

[0173] (14) SEQ ID NO:77, 78, 79, 137, 138, 및 139, 각각;

- [0174] (15) SEQ ID NO:80, 81, 82, 140, 141, 및 142, 각각;
- [0175] (16) SEQ ID NO:83, 84, 85, 143, 144, 및 145, 각각;
- [0176] (17) SEQ ID NO:86, 87, 88, 146, 147, 및 148, 각각;
- [0177] (18) SEQ ID NO:92, 93, 94, 152, 153, 및 154, 각각;
- [0178] (19) SEQ ID NO:95, 96, 97, 155, 156, 및 157, 각각; 또는
- [0179] (20) SEQ ID NO:98, 99, 100, 158, 159, 및 160, 각각;
- [0180] 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 CD73, 바람직하게는 인간 CD73에 특이적으로 결합한다.
- [0181] 특정 양태에 따르면, 본 발명은 하기의 폴리펩티드 서열을 갖는, 중쇄 상보성 결정 부위 1 (HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 부위 1 (LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이고:
- [0182] (1) SEQ ID NO:209, 210, 211, 269, 270, 및 271, 각각;
- [0183] (2) SEQ ID NO:161, 162, 163, 221, 222, 및 223, 각각;
- [0184] (3) SEQ ID NO:164, 165, 166, 224, 225, 및 226, 각각;
- [0185] (4) SEQ ID NO:167, 168, 169, 227, 228, 및 229, 각각;
- [0186] (5) SEQ ID NO:170, 171, 172, 230, 231, 및 232, 각각;
- [0187] (6) SEQ ID NO:173, 174, 175, 233, 234, 및 235, 각각;
- [0188] (7) SEQ ID NO:176, 177, 178, 236, 237, 및 238, 각각;
- [0189] (8) SEQ ID NO:179, 180, 181, 239, 240, 및 241, 각각;
- [0190] (9) SEQ ID NO:182, 183, 184, 242, 243, 및 244, 각각;
- [0191] (10) SEQ ID NO:185, 186, 187, 245, 246, 및 247, 각각;
- [0192] (11) SEQ ID NO:188, 189, 190, 248, 249, 및 250, 각각;
- [0193] (12) SEQ ID NO:191, 192, 193, 251, 252, 및 253, 각각;
- [0194] (13) SEQ ID NO:194, 195, 196, 254, 255, 및 256, 각각;
- [0195] (14) SEQ ID NO:197, 198, 199, 257, 258, 및 259, 각각;
- [0196] (15) SEQ ID NO:200, 201, 202, 260, 261, 및 262, 각각;
- [0197] (16) SEQ ID NO:203, 204, 205, 263, 264, 및 265, 각각;
- [0198] (17) SEQ ID NO:206, 207, 208, 266, 267, 및 268, 각각;
- [0199] (18) SEQ ID NO:212, 213, 214, 272, 273, 및 274, 각각;
- [0200] (19) SEQ ID NO:215, 216, 217, 275, 276, 및 277, 각각; 또는
- [0201] (20) SEQ ID NO:218, 219, 220, 278, 279, 및 280, 각각;
- [0202] 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 CD73, 바람직하게는 인간 CD73에 특이적으로 결합한다.
- [0203] 또 다른 특정 양태에 따르면, 본 발명은 SEQ ID NO: 33, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 35, 37 또는 39 중 하나에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 또는 SEQ ID NO: 34, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 36, 38 또는 40 중 하나에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다. 한 바람직한 구체예에 따르면, 본 발명의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID

NO: 33, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 35, 37 또는 39에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 34, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 36, 또는 40에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 각각 포함한다.

- [0204] 또 다른 특정 양태에 따르면, 본 발명은 하기를 포함하는, 본 발명의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다:
- [0205] (1) SEQ ID NO:33의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:34의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0206] (2) SEQ ID NO:1의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:2의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0207] (3) SEQ ID NO:3의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:4의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0208] (4) SEQ ID NO:5의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:6의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0209] (5) SEQ ID NO:7의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:8의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0210] (6) SEQ ID NO:9의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:10의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0211] (7) SEQ ID NO:11의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:12의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0212] (8) SEQ ID NO:13의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:14의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0213] (9) SEQ ID NO:15의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:16의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0214] (10) SEQ ID NO:17의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:18의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0215] (11) SEQ ID NO:19의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:20의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0216] (12) SEQ ID NO:21의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:22의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0217] (13) SEQ ID NO:23의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:24의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0218] (14) SEQ ID NO:25의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:26의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0219] (15) SEQ ID NO:27의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:28의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0220] (16) SEQ ID NO:29의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:30의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0221] (17) SEQ ID NO:31의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:32의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0222] (18) SEQ ID NO:35의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:36의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;

- [0223] (19) SEQ ID NO:37의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:38의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는
- [0224] (20) SEQ ID NO:39의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:40의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역.
- [0225] 한 구체예에서, 본 발명은, 각각 SEQ ID NO:41, 42, 43, 101, 102 및 103의 폴리펩티드 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:1에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:2에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 바람직하게는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:1의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:2의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0226] 한 구체예에서, 본 발명은, 각각 SEQ ID NO:44, 45, 46, 104, 105 및 106의 폴리펩티드 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:3에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:4에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 바람직하게는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:3의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:4의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0227] 한 구체예에서, 본 발명은, 각각 SEQ ID NO:47, 48, 49, 107, 108 및 109의 폴리펩티드 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:5에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:6에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 바람직하게는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:5의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:6의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0228] 한 구체예에서, 본 발명은, 각각 SEQ ID NO:50, 51, 52, 110, 111 및 112의 폴리펩티드 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:7에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:8에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 바람직하게는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:7의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:8의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0229] 한 구체예에서, 본 발명은, 각각 SEQ ID NO: 53, 54, 55, 113, 114 및 115의 폴리펩티드 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:9에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:10에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 바람직하게는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:9의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:10의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0230] 한 구체예에서, 본 발명은, 각각 SEQ ID NO: 56, 57, 58, 116, 117 및 118의 폴리펩티드 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:11에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일

한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:32에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 바람직하게는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:31의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:32의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0261] 한 구체예에서, 본 발명은, 각각 SEQ ID NO:209, 210, 211, 269, 270 및 271의 폴리펩티드 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:33에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:34에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 바람직하게는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:33의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:34의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0262] 한 구체예에서, 본 발명은, 각각 SEQ ID NO:212, 213, 214, 272, 273 및 274의 폴리펩티드 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:35에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:36에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 바람직하게는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:35의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:36의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0263] 한 구체예에서, 본 발명은, 각각 SEQ ID NO:215, 216, 217, 275, 276 및 277의 폴리펩티드 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:37에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:38에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 바람직하게는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:37의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:38의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0264] 한 구체예에서, 본 발명은, 각각 SEQ ID NO:218, 219, 220, 278, 279 및 280의 폴리펩티드 서열을 갖는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:39에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:40에 대해서 적어도 85 %, 바람직하게는 90 %, 보다 바람직하게는 95 % 이상, 예컨대 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 또는 99 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 바람직하게는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:39의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO:40의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0265] 또 다른 특정 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 가용성 및/또는 세포 표면 CD73의 효소 활성을 저해한다. CD73은 세포 표면 상의 글리코포스파티딜이노시톨 (GPI)-맞형 단백질이고; 또한 이는 떨어져서 용액 중의 촉매 활성형을 수득할 수 있다 (Arias et al., J Cell Biol. 1997; 136(2):421-31). 여기서, 세포 표면 CD73은 GPI에 의해 고정된 (anchored) 세포 표면 상의 CD73을 나타내고; 가용성 CD73은 세포 표면으로부터 떨어져서 용액 중의 촉매 활성인 것을 나타낸다.

[0266] 또 다른 특정 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것으로서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 CD73의 이합체화를 방지한다. 본원에서 이용된, "이합체화"는 2 개의 하위 단위에 의한 CD73 이합체의 형성을 나타낸다. CD73의 이합체화를 방지하는 것은 CD73 이합체의 형성을 블로킹하거나 또는 저해하는 것을 나타낸다.

[0267] 또 다른 특정 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것으로서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 CD73의 함입을 유도한다. 본원에서 이용된, "CD73의 함입"은 CD73

단백질이 세포의 표면으로부터 세포의 내부 영역으로 이동하는 것을 나타낸다.

- [0268] 또 다른 특정 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것으로서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 CD73의 뉴클레오티데이스 활성을 저해시킴으로써 아데노신 수준을 감소시키므로 T 세포를 활성화시킬 수 있다.
- [0269] 또 다른 특정 양태에 따르면, 본 발명은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 키메라인, 본 발명의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다.
- [0270] 또 다른 특정 양태에 따르면, 본 발명은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 인간 또는 인간화된, 본 발명의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다.
- [0271] 또 다른 특정 양태에 따르면, 본 발명은 단리된 인간화 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 하기를 포함하는, 단리된 인간화 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다:
- [0272] (1) SEQ ID NO:286의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:293의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0273] (2) SEQ ID NO:282의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0274] (3) SEQ ID NO:282의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0275] (4) SEQ ID NO:282의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0276] (5) SEQ ID NO:283의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0277] (6) SEQ ID NO:283의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0278] (7) SEQ ID NO:283의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0279] (8) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0280] (9) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0281] (10) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0282] (11) SEQ ID NO:285의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0283] (12) SEQ ID NO:285의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0284] (13) SEQ ID NO:285의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0285] (14) SEQ ID NO:283의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:293의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0286] (15) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:293의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0287] (16) SEQ ID NO:285의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:293의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;

- [0288] (17) SEQ ID NO:286의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0289] (18) SEQ ID NO:286의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0290] (19) SEQ ID NO:286의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0291] (20) SEQ ID NO:287의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:294의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0292] (21) SEQ ID NO:288의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:294의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0293] (22) SEQ ID NO:289의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:294의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0294] (23) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0295] (24) SEQ ID NO:295의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0296] (25) SEQ ID NO:296의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0297] (26) SEQ ID NO:297의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는
- [0298] (27) SEQ ID NO:298의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역.
- [0299] 또 다른 일반적 양태에서, 본 발명은 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 단리된 핵산에 관한 것이다. 당업자는 단백질의 아미노산 서열을 변화시키지 않으면서 단백질의 코딩 서열이 변화 (예를 들어, 치환, 결실, 삽입 등) 될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 당업자는 단백질의 아미노산 서열을 변화시키지 않으면서 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 핵산 서열이 변경될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0300] 또 다른 일반적 양태에서, 본 발명은 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 단리된 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것이다. 본 개시에 비추어, 당업자에게 공지된 임의의 벡터, 예컨대 플라스미드, 코스미드, 파지 벡터 또는 바이러스 벡터가 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 벡터는 플라스미드와 같은 재조합 발현 벡터이다. 벡터는 발현 벡터의 통상적인 기능을 확립하기 위한 임의의 요소, 예를 들어 프로모터, 리보솜 결합 엘리먼트, 터미네이터, 인핸서, 선별 마커 및 복제 원점을 포함할 수 있다. 프로모터는 항시성, 유도성 또는 억제성 프로모터일 수 있다. 핵산을 세포에 전달할 수 있는 다수의 발현 벡터는 당업계에 공지되어 있으며, 세포에서 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 생산하기 위해 본원에서 이용될 수 있다. 통상적인 클로닝 기법 또는 인공 유전자 합성을 이용해, 본 발명의 구체예에 따른 재조합 발현 벡터를 생성할 수 있다.
- [0301] 또 다른 일반적 양태에서, 본 발명은 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 단리된 핵산을 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다. 본 개시에 비추어, 당업자에게 공지된 임의의 숙주 세포가 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 재조합 발현에 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 숙주 세포는 *E. 콜라이* TG1 또는 BL21 세포 (예를 들어, scFv 또는 Fab 항체의 발현의 경우), CHO-DG44 또는 CHO-K1 세포 또는 HEK293 세포 (예를 들어, 전장 IgG 항체의 발현의 경우) 이다. 특정 구체예에 따르면, 재조합 발현 벡터는 화학적 형질주입, 열 충격 또는 전기천공과 같은 통상적인 방법에 의해 숙주 세포에 형질전환되는데, 재조합 핵산이 효과적으로 발현되도록 발현 벡터가 숙주 세포 계놈에 안정적으로 통합된다.
- [0302] 또 다른 일반적 양태에서, 본 발명은 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 생산하는 방법으로서, 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 핵산을 포함하는 세포를, 본 발명의 단일클론 항체

또는 이의 항원-결합 단편을 생산하기 위한 조건 하에서 배양시키는 것, 및 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 세포 또는 배양물로부터 (예를 들어, 상청액으로부터) 회수하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 발현된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 당업계에 공지되어 있고 본원에 기재된 통상적인 기법에 따라 세포로부터 수확되고 정제될 수 있다.

[0303] **약학적 조성물**

[0304] 또 다른 일반적 양태에서, 본 발명은 본 발명의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본원에서 이용된 "약학적 조성물"이라는 용어는 본 발명의 항체를 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 생성물을 의미한다. 본 발명의 항체 및 이를 포함하는 조성물은 본원에서 언급된 치료학적 적용을 위한 약제의 제조에서 또한 유용하다.

[0305] 본원에서 이용된, "담체"라는 용어는 임의의 부형제, 희석제, 충전제, 염, 완충제, 안정화제, 가용화제, 오일, 지질, 지질 함유 소포, 미소구체, 리포솜 캡슐화, 또는 약학적 제형화에서 이용하기 위한 당업계에 주지된 기타 물질을 나타낸다. 담체, 부형제 또는 희석제의 특징이 특정 적용을 위한 투여 경로에 의존적이라는 것이 이해될 것이다. 본원에서 이용된, "약학적으로 허용가능한 담체"라는 용어는 본 발명에 따른 조성물의 효능 또는 본 발명에 따른 조성물의 생물학적 활성을 간섭하지 않는 비-독성 물질을 나타낸다. 특정 구체예에 따르면, 본 개시에 비추어, 항체 약학적 조성물에서 이용하기에 적합한 임의의 약학적으로 허용가능한 담체가 본 발명에서 이용될 수 있다.

[0306] 약학적으로 허용가능한 담체와의 약학적 활성 성분의 제형화는 당업계에, 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (예, 21 판 (2005), 및 임의의 이후 판) 에 공지되어 있다. 추가의 성분의 비-제한적 예시는 완충제, 희석제, 용매, 등장성 조절제, 보존제, 안정화제 및 킬레이트제를 포함한다. 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체가 본 발명의 약학적 조성물을 제형화하는 데 이용될 수 있다.

[0307] 본 발명의 한 구체예에서, 약학적 조성물은 액체 제형이다. 액체 제형의 바람직한 예시는 수성 제형, 즉 물을 포함하는 제형이다. 액체 제형은 용액, 현탁액, 에멀전, 마이크로에멀전, 겔 등을 포함할 수 있다. 수성 제형은 통상적으로 적어도 50 % w/w의 물, 또는 적어도 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % w/w 또는 적어도 95 % w/w의 물을 포함한다.

[0308] 한 구체예에서, 약학적 조성물은 예를 들어, 주사 장치 (예를 들어, 주사기 또는 주입 펌프) 를 통해 주사될 수 있는, 주사가 가능한 것으로 제형화될 수 있다. 주사는 예를 들어, 피하, 근육내, 복강내, 유리체강내 또는 정맥내로 전달될 수 있다.

[0309] 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 고체 제형, 예를 들어, 동결-건조 또는 분무-건조된 조성물이고, 이는 그대로 사용될 수 있거나, 또는 의사 또는 환자가 사용 전에 이에 용매 및/또는 희석제를 첨가하여 사용될 수 있다. 고체 투약 형태는 정제, 예컨대 압축 정제 및/또는 코팅 정제, 및 캡슐 (예를 들어, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐) 을 포함할 수 있다. 또한, 약학적 조성물은 예를 들어 향낭 (sachet), 드라제, 분말, 과립, 로젠지, 또는 재구성을 위한 분말의 형태일 수 있다.

[0310] 투약 형태는, 이들이 수용성 또는 수분산성 담체를 포함할 수 있는 경우인 즉방형일 수 있거나, 또는 이들이 위장관 또는 피하에서 투약 형태의 용해 속도를 조절하는 수불용성 중합체를 포함할 수 있는 경우인 지연 방출형, 서방형 또는 변형 방출형일 수 있다.

[0311] 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 비강내, 협내 또는 설하로 전달될 수 있다.

[0312] 수성 제형에서 pH 는 pH 3 내지 pH 10일 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 제형의 pH는 약 7.0 내지 약 9.5이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 제형의 pH는 약 3.0 내지 약 7.0이다.

[0313] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 완충제를 포함한다. 완충제의 비-제한적 예시는 아르기닌, 아스파르트산, 비신, 시트레이트, 디소듐 하이드로젠 포스페이트, 푸마르산, 글리신, 글리실글리신, 히스티딘, 리신, 말레산, 말산, 소듐 아세테이트, 소듐 카보네이트, 소듐 디하이드로젠 포스페이트, 소듐 포스페이트, 숙시네이트, 타르타르산, 트리신 및 트리스(히드록시메틸)-아미노메탄, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 완충제는 개별적으로 또는 합하여, 약 0.01 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 예를 들어, 약 0.1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml의 농도로 존재할 수 있다. 이러한 특정 완충제 중 각각을 포함하는 약학적 조성물은 본 발명의 대안적인 구체예를 구성한다.

[0314] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 보존제를 포함한다. 보존제의 비-제한적 예시는 벤즈에토

늄 클로라이드, 벤조산, 벤질 알코올, 브로노폴, 부틸 4-히드록시벤조에이트, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로헥시딘, 클로르페네신, o-크레졸, m-크레졸, p-크레졸, 에틸 4-히드록시벤조에이트, 이미드우레아, 메틸 4-히드록시벤조에이트, 페놀, 2-페녹시에탄올, 2-페닐에탄올, 프로필 4-히드록시벤조에이트, 소듐 데하이드로아세테이트, 티오메로살, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 보존제는 개별적으로 또는 합하여, 약 0.01 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 예를 들어 약 0.1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml의 농도로 존재할 수 있다. 이러한 특정 보존제 중 각각을 포함하는 약학적 조성물은 본 발명의 대안적인 구체예를 구성한다.

[0315] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 등장화제를 포함한다. 등장화제의 비-제한적 예시는 염(예컨대 소듐 클로라이드), 아미노산(예컨대 글리신, 히스티딘, 아르기닌, 리신, 이소류신, 아스파르트산, 트립토판 및 트레오닌), 알디톨(예컨대 글리세롤, 1,2-프로판디올 프로필렌글리콜), 1,3-프로판디올 및 1,3-부탄디올, 폴리에틸렌글리콜(예를 들어 PEG400), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 등장화제의 또 다른 예시는 당을 포함한다. 당의 비-제한적 예시는 단당류, 이당류 또는 다당류, 또는 수용성 글루칸일 수 있고, 예를 들어 다음을 포함한다: 프럭토오스, 글루코오스, 만노오스, 소르보오스, 자일로오스, 말토오스, 락토오스, 수크로오스, 트레할로오스, 텍스트란, 폴루란, 텍스트린, 사이클로텍스트린, 알파 및 베타-HPCD, 가용성 전분, 히드록시에틸 전분 및 소듐 카르복시메틸셀룰로오스. 등장화제의 또 다른 예시는 당 알코올이며, 여기서 "당 알코올"이라는 용어는 적어도 하나의 -OH 기를 갖는 C(4-8) 탄화수소로서 정의된다. 당 알코올의 비-제한적 예시는 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 갈락티톨, 들시톨, 자일리톨 및 아라비톨을 포함한다. 등장화제는 개별적으로 또는 합하여, 약 0.01 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 예를 들어 약 0.1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml의 농도로 존재할 수 있다. 이러한 특정 등장화제 중 각각을 포함하는 약학적 조성물은 본 발명의 대안적인 구체예를 구성한다.

[0316] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 킬레이트제를 포함한다. 킬레이트제의 비-제한적 예시는 시트르산, 아스파르트산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)의 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 킬레이트제는 개별적으로 또는 합하여, 약 0.01 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 예를 들어 약 0.1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml의 농도로 존재할 수 있다. 이러한 특정 킬레이트제 중 각각을 포함하는 약학적 조성물은 본 발명의 대안적인 구체예를 구성한다.

[0317] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 안정화제를 포함한다. 안정화제의 비-제한적 예시는 하나 이상의 응집 억제제, 하나 이상의 산화 억제제, 하나 이상의 계면활성제 및/또는 하나 이상의 프로테이스 억제제를 포함한다.

[0318] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 안정화제를 포함하는데, 여기서 상기 안정화제는 카르복시-/히드록시셀룰로오스 및 이의 유도체(예컨대 HPC, HPC-SL, HPC-L 및 HPMC), 사이클로텍스트린, 2-메틸티오에탄올, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대 PEG 3350), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐 피롤리돈, 염(예컨대 소듐 클로라이드), 황-함유 물질 예컨대 모노티오글리세롤, 또는 티오글리콜산이다. 안정화제는 개별적으로 또는 합하여, 약 0.01 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 예를 들어 약 0.1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml의 농도로 존재할 수 있다. 이러한 특정 안정화제 중 각각을 포함하는 약학적 조성물은 본 발명의 대안적인 구체예를 구성한다.

[0319] 본 발명의 추가 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 계면활성제, 바람직하게는 계면활성제, 적어도 하나의 계면활성제, 또는 2 개의 상이한 계면활성제를 포함한다. "계면활성제"라는 용어는 수용성(친수성) 부분 및 지용성(친유성) 부분으로 구성된 임의의 분자 또는 이온을 나타낸다. 계면활성제는 예를 들어, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및/또는 양쪽이온성 계면활성제로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 계면활성제는 개별적으로 또는 합하여, 약 0.1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml의 농도로 존재할 수 있다. 이러한 특정 계면활성제 중 각각을 포함하는 약학적 조성물은 본 발명의 대안적인 구체예를 구성한다.

[0320] 본 발명의 추가의 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 프로테이스 억제제, 예를 들어, EDTA, 및/또는 벤자미딘 염산(HCl)을 포함한다. 프로테이스 억제제는 개별적으로 또는 합하여, 약 0.1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml의 농도로 존재할 수 있다. 이러한 특정 프로테이스 억제제 중 각각을 포함하는 약학적 조성물은 본 발명의 대안적인 구체예를 구성한다.

[0321] 또 다른 일반적 양태에서, 본 발명은 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약학적 조성물을 생산하는 방법으로서, 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 약학적 조성물을 수득하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

- [0322] **이용 방법**
- [0323] 또 다른 일반적 양태에서, 본 발명은 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해를 필요로 하는 대상체에서 CD73의 뉴클레오티데이스 활성을 저해하는 방법에 관한 것으로, 방법은 CD73에 특이적으로 결합하는 본 발명의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0324] 또 다른 일반적인 양태에서, 본 발명은 CD73의 이합체화를 방지하는 것을 필요로 하는 대상체에서 CD73의 이합체화를 방지하는 방법에 관한 것으로, 방법은 CD73에 특이적으로 결합하는 본 발명의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0325] 또 다른 일반적 양태에서, 본 발명은 CD73의 함입을 유도하는 것을 필요로 하는 대상체에서 CD73의 함입을 유도하는 방법에 관한 것으로, 방법은 CD73에 특이적으로 결합하는 본 발명의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 세포 내로 CD73이 함입하는 것은 CD73의 세포 표면 함량을 감소시킨다. 세포 표면 상의 CD73의 수준은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어, 면역조직화학 방법에 의해 측정될 수 있다.
- [0326] CD73에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편의 기능적 활성은 당업계에 공지된 방법에 의해서 그리고 본원에 기재된 대로 특성화될 수 있다. CD73을 발현하는 세포를 항체와 함께 전-배양시킨 후, 항체의 존재 하에 세포 표면 상의 CD73 뉴클레오티데이스 활성을 측정할 수 있다. CD73에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편을 특성화하는 방법은 Biacore, ELISA, 및 OctetRed 분석을 포함하는 친화도 및 특이성 검정을 포함하나, 이들에 한정되지 않고; 또한, 항-CD73 mAb의 기능적 활성이 뉴클레오티데이스 활성 검정에서 평가될 수 있다. 특정 구체예에 따르면, CD73에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편을 특성화하는 방법은 하기 기재된 것들을 포함한다.
- [0327] 또 다른 일반적 양태에서, 본 발명은 본 발명의, CD73에 특이적으로 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 암은, 예를 들어, 폐암, 위암, 결장암, 간세포 암종, 신세포 암종, 방광 요로 상피세포 암종, 전이성 흑색종, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 두경부암, 췌장암, 신경교종, 교모세포종, 및 기타 고형 종양, 및 비-호지킨 림프종 (NHL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 다발성 골수종 (MM), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 기타 액형 종양으로부터 선택될 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.
- [0328] 또 다른 일반적인 양태에서, 본 발명은 대상체에 본 발명의, CD73에 특이적으로 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 염증성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0329] 본 발명의 구체예에 따르면, 약학적 조성물은 치료학적 유효량의 항-CD73 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 본원에서 이용된, "치료학적 유효량"이라는 용어는 대상체에서 목적되는 생물학적 또는 의학적인 반응을 이끌어내는 활성 성분 또는 성분의 양을 나타낸다. 언급된 목적과 관련하여, 치료학적 유효량은 경험적으로 그리고 통상적 방식으로 결정될 수 있다.
- [0330] 항-CD73 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 관련하여 본원에서 이용된, 치료학적 유효량은 종양 감소 반응을, 이를 필요로 하는 대상체에서 조절하는 항-CD73 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 양을 의미한다. 또한, 항-CD73 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 관련하여 본원에서 이용된 치료학적 유효량은 질환, 장애, 또는 병상의 치료를 야기하는 항-CD73 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 양을 의미하고; 질환, 장애 또는 병상의 진행을 방지 또는 지연시키며; 또는 질환, 장애, 또는 병상과 연관된 증상을 감소시키거나 또는 완전히 완화한다.
- [0331] 특정 구체예에 따르면, 치료될 질환, 장애 또는 병상은 암, 바람직하게는 폐암, 위암, 결장암, 간세포 암종, 신세포 암종, 방광 요로 상피세포 암종, 전이성 흑색종, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 두경부암, 췌장암, 신경교종, 교모세포종, 및 기타 고형 종양, 및 비-호지킨 림프종 (NHL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 다발성 골수종 (MM), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 기타 액형 종양으로 이루어지는 군에서 선택되는 암이다. 다른 특정 구체예에 따르면, 치료될 질환, 장애 또는 병상은 염증성 질환이다.
- [0332] 특정 구체예에 따르면, 치료학적 유효량은 다음 효과들 중 하나, 둘, 셋, 넷 이상을 달성하기에 충분한, 요법의 양을 나타낸다: (i) 치료될 질환, 장애 또는 병상, 또는 그와 연관된 증상의 중증도를 감소시키거나 완화시킴;

(ii) 치료될 질환, 장애 또는 병상, 또는 그와 연관된 증상의 지속기간을 감소시킴; (iii) 치료될 질환, 장애 또는 병상, 또는 그와 연관된 증상의 진행을 방지함; (iv) 치료될 질환, 장애 또는 병상, 또는 그와 연관된 증상의 퇴행을 유발함; (v) 치료될 질환, 장애 또는 병상, 또는 그와 연관된 증상의 발달 또는 발병을 방지함; (vi) 치료될 질환, 장애 또는 병상, 또는 그와 연관된 증상의 재발을 방지함; (vii) 치료될 질환, 장애 또는 병상, 또는 그와 연관된 증상을 갖는 대상체의 입원을 감소시킴; (viii) 치료될 질환, 장애 또는 병상, 또는 그와 연관된 증상을 갖는 대상체의 입원 길이를 감소시킴; (ix) 치료될 질환, 장애 또는 병상, 또는 그와 연관된 증상을 갖는 대상체의 생존을 증가시킴; (xi) 치료될 질환, 장애 또는 병상, 또는 그와 연관된 증상을 대상체에서 제거 또는 감소시킴; 및/또는 (xii) 또 다른 요법의 예방적 또는 치료학적 효과(들)를 향상 또는 개선시킴.

[0333] 치료학적 유효량 또는 투약량은 치료될 질환, 장애 또는 병상, 투여 수단, 표적 부위, 대상체의 생리학적 상태 (예를 들어, 연령, 체중, 건강을 포함), 대상체가 인간 또는 동물인지 여부, 투여되는 다른 약제, 및 치료가 예방적인지 또는 치료학적인지 여부와 같은 다양한 인자에 따라 가변적일 수 있다. 안전성 및 효능을 최적화하기 위해 치료 투약량이 최적으로 적정된다.

[0334] 특정 구체예에 따르면, 본원에 기재된 조성물은 대상체에 대한 의도된 투여 경로에 적합하도록 제형화된다. 예를 들어, 본원에 기재된 조성물은 정맥내, 피하 또는 근육내 투여에 적합하도록 제형화될 수 있다.

[0335] 본원에서 이용된, "치료하다", "치료하는" 및 "치료"라는 용어는 모두, 암 및/또는 염증성 질환, 장애 또는 병상과 관련된 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터의 개선 또는 반전을 나타내는 것으로 의도되며, 이는 대상체에서 반드시 인식할 수 있는 것은 아니나, 대상체에서 인식될 수 있다. "치료하다", "치료하는" 및 "치료"라는 용어는 또한, 퇴행을 일으키거나, 진행을 방지하거나, 또는 질환, 장애 또는 병상의 진행을 적어도 지연시키는 것을 나타낼 수 있다. 특정 구체예에서, "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 종양 또는 보다 바람직하게는 암과 같은 질환, 장애 또는 병상과 연관된 하나 이상의 증상의 경감, 발달 또는 발병의 방지, 또는 지속기간의 감소를 나타낸다. 특정 구체예에서, "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환, 장애 또는 병상의 재발의 방지를 나타낸다. 특정 구체예에서, "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환, 장애 또는 병상을 갖는 대상체의 생존의 증가를 나타낸다. 특정 구체예에서, "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 대상체에서의 질환, 장애 또는 병상의 제거를 나타낸다.

[0336] 특정 구체예에 따르면, 본 발명의 조성물은 암 및/또는 염증성 질환, 장애 또는 병상의 치료에 이용된다. 암 요법을 위해, 이는 다음을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아닌 또 다른 치료와 조합으로 사용될 수 있다: 화학요법, 항-CD20 mAb, 항-TIM-3 mAb, 항-LAG-3 mAb, 항-CD47 mAb, 항-아펠린 mAb, 항-클라우딘18.2 mAb, 항-DLL3 mAb, 항-FR α (엽산 수용체 알파) mAb, 항-TIP-1 mAb, 항-CTLA-4 항체, 항-PD-L1 항체, 항-PD-1 항체, PD-1/PD-L1 요법, 기타 면역-항암 약물, 항-혈관형성제, 방사능 요법, 항체-약물 컨쥬게이트 (ADC: antibody-drug conjugate), 표적화 요법, 또는 기타 항암 약물. 항-CD73 항체가 CD73과 특정한 종양 연관 항원 모두를 발현하는 암/종양을 치료하기 위한, PD-1, PD-L1, LAG3, TIM-3, CTLA-4, EGFR, HER-2, CD19, CD20, CD33, CD47, CD3, 아펠린, 클라우딘18.2, DLL3, TIP-1, 엽산 수용체 알파 (FR α), 및/또는 기타 종양 표면 항원에 대한 파트너 mAb와의 이중 특이성 항체를 제작하는 데 이용될 수 있다.

[0337] 본원에서 이용된, 대상체에 둘 이상의 요법을 투여하는 맥락에서의 "조합으로"라는 용어는 하나보다 많은 요법의 이용을 나타낸다. "조합으로"라는 용어의 이용은 요법이 대상체에 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 예를 들어, 제 1 요법 (예를 들어, 본원에 기재된 조성물)은 제 2 요법을 대상체에 투여하기 전 (예를 들어, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 16 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 또는 12 주 전), 제 2 요법을 대상체에 투여하는 것과 동시에, 또는 제 2 요법을 대상체에 투여한 후 (예를 들어, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 16 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 또는 12 주 후)에 투여될 수 있다.

[0338] 또 다른 일반적 양태에서, 본 발명은 대상체에서 CD73의 수준을 결정하는 방법에 관한 것이다. 방법은 (a) 대상체로부터 시료를 획득하는 것; (b) 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 시료를 접촉시키는 것; 및 (c) 대상체에서 CD73의 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0339] 또 다른 일반적 양태에서, 본 발명은 대상체에서 CD73의 엑토-5'-뉴클레오티데이스 활성을 결정하는 방법에 관한 것으로, 효소 활성은 본 발명의 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 완전히 저해될 수 있다. 방법은 (a) 대상체로부터 시료를 획득하는 것; (b) 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 시료를 접촉시키는 것; 및 (c) 대상체에서 CD73의 엑토-5'-뉴클레오티데이스 활성을 결정하는 것을 포함한다.

- [0340] 본원에서 이용된, "시료"는 대상체로부터 단리된 생물학적 시료를 나타내며, 전혈, 혈청, 혈장, 혈구, 내피 세포, 조직 생검 (예를 들어, 암 조직), 림프액, 복수액, 간질액, 골수, 뇌척수액, 타액, 점액, 객담, 땀, 소변, 또는 임의의 기타 분비물, 배설물, 또는 기타 체액을 포함할 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. "혈액 시료"는 혈구, 혈청 및 혈장을 포함하는, 전혈 또는 임의의 임의의 분획물을 나타낸다.
- [0341] 특정 구체예에서, 대상체에서의 CD73의 수준은 웨스턴 블롯 검정, ELISA 검정, 및/또는 면역조직화학 (IHC) 으로부터 선택되나, 이들에 한정되지 않는 검정을 활용하여 결정될 수 있다. 상대 단백질 수준은 웨스턴 블롯 분석 및 IHC를 활용하여 결정될 수 있고, 절대 단백질 수준은 ELISA 검정을 활용함으로써 결정될 수 있다. CD73의 상대 수준을 결정하는 경우에, CD73의 수준이 적어도 2 개의 시료 사이, 예를 들어, 상이한 시점에서 동일한 대상체로부터의 시료 사이, 동일한 대상체 내 상이한 조직으로부터의 시료 사이, 및/또는 상이한 대상체로부터의 시료 사이에서 결정될 수 있다. 대안적으로는, 예컨대 ELISA 검정에 의해 CD73의 절대 수준을 결정하는 경우에, 시료 중 CD73의 절대 수준이 시료를 테스트하기 전에 ELISA 검정에 대한 표준을 생성시킴으로써 결정될 수 있다. 당업자는 본 발명의 항체 또는 임의의 항원-결합 단편을 활용하여 대상체로부터의 시료 중 CD73의 수준을 결정하기 위해 어떤 분석 기법을 활용할지를 이해할 것이다.
- [0342] 특정 구체예에서, 대상체에서 CD73의 엑토-5'-뉴클레오타이드이스 활성이 당업계에 공지된 검정을 이용하여 결정될 수 있으며, 예를 들어 Geoghegan et al., MAbs 8:454-67 (2016) 및 Hay et al., Oncoimmunology Aug. 5(8):e1208875 (2016) 을 참고한다. 당업자는 어떤 분석 기법을 활용하여 대상체로부터의 시료 중 CD73의 엑토-5'-뉴클레오타이드이스 활성을 결정할 것인지를 이해할 것이다.
- [0343] 대상체로부터의 시료 중 CD73의 수준 또는 CD73의 엑토-5'-뉴클레오타이드이스 활성의 수준을 결정하는 방법을 활용하는 것은, 질환에서 비정상적 (상승된, 감소된, 또는 불충분한) CD73 수준 및/또는 활성의 진단으로 이어져, 적절한 치료학적 결정을 내리게 할 수 있다. 이러한 질환은 암 및/또는 염증성 질환으로부터 선택될 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 또한, 대상체에서 CD73의 수준 및/또는 활성을 모니터링함으로써, 상기 나타난 질환을 발달시킬 위험이 특정 질환에서 및/또는 특정 질환의 진행 동안의 CD73의 수준 및/또는 활성의 인식에 기초하여 결정될 수 있다.
- [0344] **구체예**
- [0345] 본 발명은 하기 비-제한적 구체예를 또한 제공한다.
- [0346] 구체예 1은 하기의 폴리펩티드 서열을 갖는, 중쇄 상보성 결정 부위 1 (HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 부위 1 (LCDR1), LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 단리된 단일클론 항체 또는 임의의 항원-결합 단편이며:
- [0347] a. SEQ ID NO:89, 90, 91, 149, 150, 및 151, 각각;
- [0348] b. SEQ ID NO:41, 42, 43, 101, 102, 및 103, 각각;
- [0349] c. SEQ ID NO:44, 45, 46, 104, 105, 및 106, 각각;
- [0350] d. SEQ ID NO:47, 48, 49, 107, 108, 및 109, 각각;
- [0351] e. SEQ ID NO:50, 51, 52, 110, 111, 및 112, 각각;
- [0352] f. SEQ ID NO:53, 54, 55, 113, 114, 및 115, 각각;
- [0353] g. SEQ ID NO:56, 57, 58, 116, 117, 및 118, 각각;
- [0354] h. SEQ ID NO:59, 60, 61, 119, 120, 및 121, 각각;
- [0355] i. SEQ ID NO:62, 63, 64, 122, 123, 및 124, 각각;
- [0356] j. SEQ ID NO:65, 66, 67, 125, 126, 및 127, 각각;
- [0357] k. SEQ ID NO:68, 69, 70, 128, 129, 및 130, 각각;
- [0358] l. SEQ ID NO:71, 72, 73, 131, 132, 및 133, 각각;
- [0359] m. SEQ ID NO:74, 75, 76, 134, 135, 및 136, 각각;
- [0360] n. SEQ ID NO:77, 78, 79, 137, 138, 및 139, 각각;
- [0361] o. SEQ ID NO:80, 81, 82, 140, 141, 및 142, 각각;

- [0362] p. SEQ ID NO:83, 84, 85, 143, 144, 및 145, 각각;
- [0363] q. SEQ ID NO:86, 87, 88, 146, 147, 및 148, 각각;
- [0364] r. SEQ ID NO:92, 93, 94, 152, 153, 및 154, 각각;
- [0365] s. SEQ ID NO:95, 96, 97, 155, 156, 및 157, 각각; 또는
- [0366] t. SEQ ID NO:98, 99, 100, 158, 159, 및 160, 각각;
- [0367] 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 CD73, 바람직하게는 인간 CD73에 특이적으로 결합한다.
- [0368] 구체예 2는 하기 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 부위 1 (HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 부위 1 (LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고:
- [0369] a. SEQ ID NO:209, 210, 211, 269, 270, 및 271, 각각;
- [0370] b. SEQ ID NO:161, 162, 163, 221, 222, 및 223, 각각;
- [0371] c. SEQ ID NO:164, 165, 166, 224, 225, 및 226, 각각;
- [0372] d. SEQ ID NO:167, 168, 169, 227, 228, 및 229, 각각;
- [0373] e. SEQ ID NO:170, 171, 172, 230, 231, 및 232, 각각;
- [0374] f. SEQ ID NO:173, 174, 175, 233, 234, 및 235, 각각;
- [0375] g. SEQ ID NO:176, 177, 178, 236, 237, 및 238, 각각;
- [0376] h. SEQ ID NO:179, 180, 181, 239, 240, 및 241, 각각;
- [0377] i. SEQ ID NO:182, 183, 184, 242, 243, 및 244, 각각;
- [0378] j. SEQ ID NO:185, 186, 187, 245, 246, 및 247, 각각;
- [0379] k. SEQ ID NO:188, 189, 190, 248, 249, 및 250, 각각;
- [0380] l. SEQ ID NO:191, 192, 193, 251, 252, 및 253, 각각;
- [0381] m. SEQ ID NO:194, 195, 196, 254, 255, 및 256, 각각;
- [0382] n. SEQ ID NO:197, 198, 199, 257, 258, 및 259, 각각;
- [0383] o. SEQ ID NO:200, 201, 202, 260, 261, 및 262, 각각;
- [0384] p. SEQ ID NO:203, 204, 205, 263, 264, 및 265, 각각;
- [0385] q. SEQ ID NO:206, 207, 208, 266, 267, 및 268, 각각;
- [0386] r. SEQ ID NO:212, 213, 214, 272, 273, 및 274, 각각;
- [0387] s. SEQ ID NO:215, 216, 217, 275, 276, 및 277, 각각; 또는
- [0388] t. SEQ ID NO:218, 219, 220, 278, 279, 및 280, 각각;
- [0389] 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 CD73, 바람직하게는 인간 CD73에 특이적으로 결합한다.
- [0390] 구체예 3은 SEQ ID NO:33, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 35, 37 또는 39에 대해서 적어도 95 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 또는 SEQ ID NO:34, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 36, 38 또는 40에 대해서 적어도 95 % 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 구체예 1 또는 2의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.
- [0391] 구체예 4는 하기를 포함하는 구체예 1-3 중 어느 한 구체예의 단리된 단일클론 항체 또는 항원-결합 단편이다:
- [0392] (a) SEQ ID NO:33의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:34의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0393] (b) SEQ ID NO:1의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:2의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가

변 영역;

- [0394] (c) SEQ ID NO:3의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:4의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0395] (d) SEQ ID NO:5의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:6의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0396] (e) SEQ ID NO:7의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:8의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0397] (f) SEQ ID NO:9의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:10의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0398] (g) SEQ ID NO:11의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:12의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0399] (h) SEQ ID NO:13의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:14의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0400] (i) SEQ ID NO:15의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:16의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0401] (j) SEQ ID NO:17의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:18의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0402] (k) SEQ ID NO:19의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:20의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0403] (l) SEQ ID NO:21의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:22의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0404] (m) SEQ ID NO:23의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:24의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0405] (n) SEQ ID NO:25의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:26의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0406] (o) SEQ ID NO:27의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:28의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0407] (p) SEQ ID NO:29의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:30의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0408] (q) SEQ ID NO:31의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:32의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0409] (r) SEQ ID NO:35의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:36의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0410] (s) SEQ ID NO:37의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:38의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는
- [0411] (t) SEQ ID NO:39의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:40의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역.
- [0412] 구체예 5는 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 가용성 및/또는 세포-표면 CD73의 효소 활성을 저해하는, 구체예 1-4 중 어느 한 구체예의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.
- [0413] 구체예 6은 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 CD73의 이합체화를 방지하는, 구체예 1-4 중 어느 한 구체예의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.
- [0414] 구체예 7은 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 CD73의 함입을 유도하는, 구체예 1-4 중 어느 한 구체예

의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

- [0415] 구체예 8은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 키메라인, 구체예 1-7 중 어느 한 구체예의 단리된 단일클론 항체 또는 항원-결합 단편이다.
- [0416] 구체예 9는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 인간 또는 인간화되는 것인, 구체예 1-8 중 어느 한 구체예의 단리된 단일클론 항체 또는 항원-결합 단편이다.
- [0417] 구체예 10은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 하기를 포함하는, 구체예 1-9 중 어느 한 구체예의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다:
- [0418] (1) SEQ ID NO:286의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:293의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0419] (2) SEQ ID NO:282의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0420] (3) SEQ ID NO:282의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0421] (4) SEQ ID NO:282의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0422] (5) SEQ ID NO:283의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0423] (6) SEQ ID NO:283의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0424] (7) SEQ ID NO:283의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0425] (8) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0426] (9) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0427] (10) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0428] (11) SEQ ID NO:285의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0429] (12) SEQ ID NO:285의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0430] (13) SEQ ID NO:285의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0431] (14) SEQ ID NO:283의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:293의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0432] (15) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:293의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0433] (16) SEQ ID NO:285의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:293의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0434] (17) SEQ ID NO:286의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:290의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0435] (18) SEQ ID NO:286의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:291의 폴리펩티드 서열을 갖는 경

쇄 가변 영역;

- [0436] (19) SEQ ID NO:286의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:292의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0437] (20) SEQ ID NO:287의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:294의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0438] (21) SEQ ID NO:288의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:294의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0439] (22) SEQ ID NO:289의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:294의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0440] (23) SEQ ID NO:284의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0441] (24) SEQ ID NO:295의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0442] (25) SEQ ID NO:296의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역;
- [0443] (26) SEQ ID NO:297의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는
- [0444] (27) SEQ ID NO:298의 폴리펩티드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO:299의 폴리펩티드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역.
- [0445] 구체예 11은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 T 세포를 활성화시킬 수 있는, 구체예 1-10 중 어느 한 구체예의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.
- [0446] 구체예 12는 구체예 1-11 중 어느 한 구체예의 단리클론 항체 또는 항원-결합 단편을 인코딩하는 단리된 핵산이다.
- [0447] 구체예 13은 구체예 12의 단리된 핵산을 포함하는 벡터이다.
- [0448] 구체예 14는 구체예 13의 벡터를 포함하는 숙주 세포이다.
- [0449] 구체예 15는 구체예 1-11 중 어느 한 구체예의 단리된 단일클론 항체 또는 항원-결합 단편, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0450] 구체예 16은 구체예 15의 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, CD73의 뉴클레오티데이스 활성을 저해하는 것을 필요로 하는 대상체에서 CD73의 뉴클레오티데이스 활성을 저해하는 방법이다.
- [0451] 구체예 17은 구체예 15의 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, CD73의 이합체화를 방지하는 것을 필요로 하는 대상체에서 CD73의 이합체화를 방지하는 방법이다.
- [0452] 구체예 18은 구체예 15의 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, CD73의 함입을 유도하는 것을 필요로 하는 대상체에서 CD73의 함입을 유도하는 방법이다.
- [0453] 구체예 19는 구체예 15의 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이다.
- [0454] 구체예 20은 단일클론 항체 또는 항원-결합 단편을 인코딩하는 핵산을 포함하는 세포를, 단일클론 항체 또는 항원-결합 단편을 생산하기 위한 조건 하에서 배양시키는 것, 및 세포 또는 배양물로부터 항체 또는 항원-결합 단편을 회수하는 것을 포함하는, 구체예 1-11 중 어느 한 구체예의 단일클론 항체 또는 항원-결합 단편을 생산하는 방법이다.
- [0455] 구체예 21은 단일클론 항체 또는 항원-결합 단편과 약학적으로 허용 가능한 담체를 조합하여 약학 조성물을 수득하는 것을 포함하는, 구체예 1-11 중 어느 한 구체예의 단일클론 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 약학 조성물을 생산하는 방법이다.

- [0456] 구체예 22는 하기를 포함하는, 대상체에서 CD73의 수준을 결정하는 방법이다:
- [0457] a. 대상체로부터 시료를 획득하는 것;
- [0458] b. 구체예 1-11 중 어느 한 구체예의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 시료를 접촉시키는 것; 및
- [0459] c. 대상체에서 CD73의 수준을 결정하는 것.
- [0460] 구체예 23은 시료가 조직 시료인, 구체예 22의 방법이다.
- [0461] 구체예 24는 조직 시료가 암 조직 시료인, 구체예 23의 방법이다.
- [0462] 구체예 25는 시료가 혈액 시료인, 구체예 22의 방법이다.
- [0463] 구체예 26은 하기를 포함하는, 대상체에서 CD73의 엑토-5'-뉴클레오티데이스 활성을 결정하는 방법이다:
- [0464] a. 대상체로부터 시료를 획득하는 것;
- [0465] b. 구체예 1-11 중 어느 한 구체예의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 시료를 접촉시키는 것; 및
- [0466] c. 대상체에서 CD73의 엑토-5'-뉴클레오티데이스 활성을 결정하는 것.
- [0467] 구체예 27은 시료가 조직 시료인, 구체예 26의 방법이다.
- [0468] 구체예 28는 조직 시료가 암 조직 시료인, 구체예 27의 방법이다.
- [0469] 구체예 29는 시료가 혈액 시료인, 구체예 26의 방법이다.
- [0470] **실시예**
- [0471] **실시예 1: 항-CD73 단일클론 항체의 동정**
- [0472] 마우스를 인간 CD73 (huCD73-HIS; 잔기 27-547을 함유함) 및 마우스 CD73 (mCD73-HIS; 잔기 29-549를 함유함) 융합 단백질 - 이들 모두 C-말단에서 HIS 태그를 지닌 - 의 혼합물로 면역화시켰다. 혈장 역가를 ELISA에 의해 결정했다. 안락사 후, 비장 및 림프절을 수집하여 하이브리도마를 생산했다. 하이브리도마를 384-웰 조직 배양 플레이트에서 성장시키고, 개별 웰로부터의 상청액을 huCD73-HIS를 이용한 ELISA 및 MDA-MB-231 세포를 이용한 형광 활성화 세포 분류 (FACS: fluorescence activated cell sorting) 에 의해 스크리닝했다. 양성 클론을 플레이트상에 부동화된 CD73으로, 뉴클레오티데이스 활성 검정에 의해 추가로 분석했다. 뉴클레오티데이스 활성의 저해를 나타낸 상위 양성 클론을 단리 및 시퀀싱했다.
- [0473] 항-CD73 단일클론 항체에 대한 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 서열이 표 1 및 2에 제공되고, 항-CD73 단일클론 항체에 대한 CDR 부위가 표 3-6에 제공된다.

[0474] 표 1: 항-CD73 mAb에 대한 중쇄 가변 영역의 서열

mAb 클론	VH	ID
37C7A	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTFGMGVTWIRQPSGKGLEWLAHI WWDDDDMYNPAKLSRLTISKDTSKNQVFLKIANVDTADTATYYCARSPITT VVADYWGQGSLTVSS	1
38C16A	QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSSYWIEWVKQRPGHGLEWIGEIL PGSGSTNYNEKFKGKATFTADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGDYFG SSYRGPYWGQGLTVTVSA	3
39G8A	QVQLQQPGAELVMPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGE IDPSGGYTNYNQKFKGKSTLTVDKSSSTAYMQLSRLTSEDSAVYYCARNYY YGSSGTM DYWGQGSVTVSS	5
43E8A	QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSNYWIEWVKQRPGHGLEWIGEIL LPGNVITNYNEKFKGKATFTADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGDD GYLYAMDYWGQGSVTVSS	7
46J3A	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYMHVVKQKPGQGLEWIGEIL YPGSGNTYYNEKFKGKATLTADRSSSTVYMLLSSLTSEDSAVYFCARYWDY YGSTYGYFDVWAGTTVTVSS	9
46O19A	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHVVKQSHGKSLEWIGY INPNNGGTSYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARDYF WYFDVWGTGTTVTVSS	11
47H24A	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSTCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIW SGGSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQANDTAIYYCASQYVAYWG QGTLTVTVST	13
49O5A	QVQLQQPGTELKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGN INPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSKSN YGYAMDYWGQGSVTVSS	15
50B10A	QVQLQQPGAELVMPGASVKLSCKSSGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEIL NPSNGRNTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSEGRV YYDYFYAMDYWGQGSVTVSS	17

[0475]

50H17A	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGYAFTNYLIEWVKQRPGQGLEWIGVI NPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARDYYW YFDVWGTGTTVTVSS	19
50E16A	ELARPWASVKISCAFYTFSSRMHFAIRDNTNYWMQWVKQRPGQGLEWIGAI YPGNGDTSYNQKFKVKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCATYYSN YGGAMDYWGQGSVTVSS	21
50F1A	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHVVKQAPGKGLKWMGW INTETGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNKNEDTATYFCARDIFWA MDYWGQGSVTVSS	23
54I14A	QAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPRQGLEWIGA IYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARYDY DAMDYWGQGSVTVSS	25
52K11A	EIQLQQSGAELVMPGASVKISCKASGYSTGYNMNHWVKQSHGKSLEWIGNIN PYYGSTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSKDSAVYYCAGSSYVD YAMDYWGQGSVTVSS	27
53H21A	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGY IIPYNDGTYNEKFEFGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARWGNW DYFDYWGQGTTLTVSS	29
53I12A	QVQLQQPGAELVMPGASVKLSCKAPGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNI YAGSSSNYNEKFKSKATLTVDTSSTAYMQLSSLTSDDSAVYYCARSGHGY DGFAYWGQGLTVTVSA	31
60A9A	QVQLQQSGAELVMPGASVKISCKASGYAFSSYWMNHWVKQRPGKGLEWIGQ IYPGDGDTYYSGKFKGKATLTAAKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAREAIY YGNYYFTYWGQGLTVTVSA	33
39J9A	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGYAFTNYLIEWIKQRPGQGLEWIGLIN PGSGGTNYIEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARRGDYYG NPFDYWGQGTTLTVSS	35
49H8A	QVQLQQPGAELVMPGASVKLSCKASGYTFTNYWMQWVRQRPGQGLEWIGE IDPSDNYTHYNQKFKGEATLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGYY GYSPSWFAYWGQGLTVTVSA	37
51B10A	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSTGYMHVVKQSHVKSLEWIGRI NPYSGATNSNQNFKDKASLTVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYYCARSYYG AMDYWGQGSVTVSS	39

[0476]

[0477] VH: 중쇄 가변 영역

[0478] 표 2: 항-CD73 mAb에 대한 경쇄 가변 영역의 서열

mAb	VL	ID
37C7A	DVVMQTQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQNLVHSYGNLYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFGVGPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQNTHPVWTFGGGTLKLEIQ	2
38C16A	DVVMQTQTPLTSLVLTIGQPASISCKSSQSLDSDGRTYLNWLLQRPQSPKRLIYLVSKLDSGVGPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHTFPTFGGGTKLEIK	4
39G8A	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRESGVGPDRFISGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPYTFGGGTLKLEIK	6
43E8A	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASEVDNYGISFMNWVQKPGQPPKLLIYAA SNQSGSGVPARFSGSGSGTDFTSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPFTFGSGTKLEIK	8
46J3A	DIQMTQSPSYLAASPGETITINCRASKNISKYLAWYQEIPGKTYNLLIYSGSTLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSELEDFAMYYCQQHNEYPTFGSGTKLEIK	10
46O19A	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNNGNQKNYLTWYQEKPGQPPKVL IYWASTRESGVGPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK	12
47H24A	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSRLTWLQEPDGTIKRLIYATSSLD SGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSELEDFVDYFCLQYASSPFTFGSGTKLEIK	14
49O5A	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCEASDHIDNWLAWYQQKPGNAPRLLISGATSL ETGVPSRFSGSGSGDKDYTLSTLSLTQTEDVATYYCQQYWSSPFTFGSGTKLEIK	16
50B10A	DIQMTQTSSLSASLGDRTVITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRL HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTLKLEIK	18
50H17A	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNNGNQKNYLTWYQQKPGQPPKVL IYWASTRESGVGPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK	20
50E16A	DIVMTQFHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWAST RHTGVGPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPYTFGGGTLKLEIK	22
50F1A	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNNGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLL IYWASTRESGVGPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK	24
54I14A	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYFAWYQQKQKSPQLLVYNATL AEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYQCQHHYGTPTFGSGTKLEIK	26
52K11A	DIVMTQAAISNPVTLGTSSASISCSNKSLLHSNDITYLYWYLQRPQSPQLLIYR MSNLAGVGPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGYYCAQMLERPWTFGGGTKLEIK	28
53H21A	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYLTSLN ASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSEAEADAATYYCQQWSSNPWTFGGGTLKLEIK	30
53I12A	DIQMTQTSSLSASLGDRTVITCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSSLH SGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYCQQYSKLPRTFGGGTKLEIK	32
60A9A	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLL VYFASTRDSGVGPDRFIGGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPLTFGAGTKLELK	34
39J9A	DIQMTQSPASLAASVGETVTITCRASENIYSLAWYQQKQKSPQLLIYNADTL EDGVPSRFSGSGSGTQYSMKINSMQPEDATYFCKQAYDVPLTFGAGTKLELK	36
49H8A	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYLTSLN ASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSEAEADAATYYCQQWSSNPPTFGSGTKLEIK	38
51B10A	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRL VDGVPSPRFSGSGSGQDYSLTISSEYEDMGIYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELK	40

[0479]

[0480] VL: 경쇄 가변 영역

[0481] 표 3: 항-CD73 mAb에 대한 중쇄의 CDR 부위 1-3

mAb	HC CDR1	ID	HC CDR2	ID	HC CDR3	ID
37C7A	GFSLSTFGMG	41	IWWDDDM	42	ARSPITTVVADY	43
38C16A	GYTFSSYW	44	ILPGSGST	45	ARGDYFGSSYRGPY	46
39G8A	GYTFTSYW	47	IDPSGGYT	48	ARNYYYGSSGTMDY	49
43E8A	GYTFSNYW	50	ILPGNVIT	51	ARRGDDGYLYAMDY	52
46J3A	GYTFTDYY	53	IYPGSGNT	54	ARYWDYYGSTYGYFDV	55
46O19A	GYTFTDYN	56	INPNNGGT	57	ARDYFWYFDV	58
47H24A	GFSLTSYG	59	IWSGGST	60	ASQYVAY	61
49O5A	GYTFTSYW	62	INPSNGGT	63	ARSKSNYGYAMDY	64
50B10A	GYTFTSYW	65	INPSNGRT	66	ARSEGRVYYDYFYAMDY	67
50H17A	GYAFTNYL	68	INPGSGGT	69	ARDYYWYFDV	70
50E16A	AIRDNYW	71	IYPNGGDT	72	ATYYSNYGGAMDY	73
50F1A	GYTFTDYS	74	INTETGEP	75	ARDIFWAMDY	76
54I14A	GYTFTSYN	77	IYPNGGDT	78	ARYDYDAMDY	79
52K11A	GYSTFGYN	80	INPYYGST	81	AGSSYVDYAMDY	82
53H21A	GYTFTSYV	83	IIPYNDGT	84	ARWGNWDYFDY	85
53I12A	GYTFTSYW	86	IYAGSSSS	87	ARSGHGYDGFAY	88
60A9A	GYAFSSYW	89	IYPGDGDT	90	AREAIYYGNYVFTY	91
39J9A	GYAFTNYL	92	INPGSGGT	93	ARRGDYYGNPFDY	94
49H8A	GYTFTNYW	95	IDPSDNYT	96	ARGYYGYSPSWFAY	97
51B10A	GYSFTGYY	98	INPYSGAT	99	ARSYYGAMDY	100

[0482]

[0483] HC: 중쇄; CDR: 상보성 결정 부위; ID: SEQ ID NO

[0484] 항-CD73 mAb에 대한 HC CDR을 IMGT 방법 (Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acids Res. 1999; 27:209-212) 을 활용하여 결정했다.

[0485] 표 4: 항-CD73 mAb에 대한 경쇄의 CDR 부위 1-3

mAb	LC CDR1	ID	LC CDR2	ID	LC CDR3	ID
37C7A	QNLVHSYGNTY	101	KVS	102	SQNTHPWT	103
38C16A	QSLDSDGRTY	104	LVS	105	WQGTHFPHT	106
39G8A	QSLNSSNQKNY	107	FAS	108	QQHYSTPYT	109
43E8A	ESVDNYGISF	110	AAS	111	QKSKEVPFT	112
46J3A	KNISKY	113	SGS	114	QQHNEYPFT	115
46O19A	QSLNNSGNQKNY	116	WAS	117	QNDYSYPLT	118
47H24A	QDIGSR	119	ATS	120	LQYASSPFT	121
49O5A	DHIDNW	122	GAT	123	QQYWSSPFT	124
50B10A	QDISNY	125	YTS	126	QQGNTLPWT	127
50H17A	QSLNNSGNQKNY	128	WAS	129	QNDYSYPLT	130
50E16A	QDVGTAVA	131	WAS	132	QQYSSYPYT	133
50F1A	QSLNNSGNQKNY	134	WAS	135	QNDYSYPLT	136
54I14A	ENIYSY	137	NAK	138	QHHYGTPT	139
52K11A	KSLHNSDITY	140	RMS	141	AQMLERPWT	142
53H21A	SSVSY	143	LTS	144	QQWSSNPWT	145
53I12A	QGISNY	146	YTS	147	QQYSKLPT	148
60A9A	QSLNNSNQKNY	149	FAS	150	QQHYSTPLT	151
39J9A	ENIYYS	152	NAD	153	KQAYDVPLT	154
49H8A	SSVSY	155	LTS	156	QQWSSNPPT	157
51B10A	QDINSY	158	RAN	159	LQYDEFPLT	160

[0486]

[0487] LC: 경쇄; CDR: 상보성 결정 부위

[0488] 항-CD73 mAb에 대한 LC CDR을 IMGT 방법 (Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acids Res. 1999; 27:209-212) 을 활용하여 결정했다.

[0489] 표 5: 항-CD73 mAb에 대한 중쇄의 CDR 부위 1-3

mAb	HC CDR1	ID	HC CDR2	ID	HC CDR3	ID
37C7A	GFSLSLTFGMGVT	161	HIWWDDDDMYNPAKLS	162	ARSPITTVVADY	163
38C16A	GYTFSSYWIE	164	EILPGSGSTNYNEKFKG	165	ARGDYFGSSYRGPY	166
39G8A	GYTFTSYWMH	167	EIDPSGGYTNYNQKFKG	168	ARNYYYGSSGTMDY	169
43E8A	GYTFSNYWIE	170	EILPGNVITNYNEKFKG	171	ARRGDDGYLYAMDY	172
46J3A	GYTFTDYMH	173	EIYPGSGNTYNEKFKG	174	ARYWDYYGSGTYGYFDV	175
46O19A	GYTFTDYNMH	176	YINPNNGGTSYNQKFKG	177	ARDYFWYFDV	178
47H24A	GFSLSYGVH	179	VIWSSGSDYNAAFISR	180	ASQYVAY	181
49O5A	GYTFTSYWMH	182	NINPSNGGTYNEKFKS	183	ARSKSNYGYAMDY	184
50B10A	GYTFTSYWMH	185	EINPSNGRTNYNEKFKS	186	ARSEGRVYDYFYAMDY	187
50H17A	GYAFTNYLIE	188	VINPGSGGTYNEKFKG	189	ARDYYWYFDV	190
50E16A	AIRDTNYWMQ	191	AIYPGNGDTSYNQKFKV	192	ATYYSNYGGAMDY	193
50F1A	GYTFTDYSMH	194	WINTETGEPTYADDFKG	195	ARDIFWAMDY	196
54I14A	GYTFTSYNMH	197	AIYPGNGDTSYNQKFKG	198	ARYDYDAMDY	199
52K11A	GYSFTGYNMN	200	NINPYYGSTSYNQKFKG	201	AGSSYVDYAMDY	202
53H21A	GYTFTSYVMH	203	YIIPYNDGTYNEKFEG	204	ARWGNWDYFDY	205
53I12A	GYTFTSYWIN	206	NIYAGSSSNYNEKFKS	207	ARSGHGYDGFAY	208
60A9A	GYAFSSYWMN	209	QIYPGDGDYYSKGFKG	210	AREAIYYGNYVFTY	211
39J9A	GYAFTNYLIE	212	LINPGSGGTYNEKFKG	213	ARRGDYGNPFDY	214
49H8A	GYTFTNYWMQ	215	EIDPSDNYTHYNQKFKG	216	ARGYYGYSPSWFAY	217
51B10A	GYSFTGYMH	218	RINPYSGATNSNQNFKD	219	ARSYYGAMDY	220

[0490]

[0491] HC: 중쇄; CDR: 상보성 결정 부위

[0492] 항-CD73 mAb에 대한 HC CDR을 IMGT (Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acids Res. 1999; 27:209-212) 및 Kabat (Elvin A. Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest 5th ed. (1991)) 방법의 조합을 활용하여 결정했다.

[0493] 표 6: 항-CD73 mAb에 대한 경쇄의 CDR 부위 1-3

mAb	LC CDR1	ID	LC CDR2	ID	LC CDR3	ID
37C7A	RSSQNLVHSYGNTYLH	221	KVSNRFS	222	SQNTHPWPT	223
38C16A	KSSQSLDSDGRTYLN	224	LVSKLDS	225	WQGFHPHT	226
39G8A	KSSQSLNSSNQKNYLA	227	FASTRES	228	QQHYSTPYT	229
43E8A	RASEVDNYGISFMN	230	AASNQGS	231	QQSKEVPFT	232
46J3A	RASKNISKYLA	233	SGSTLQS	234	QQHNEYPFT	235
46O19A	KSSQSLNLSGNQKNYLT	236	WASTRES	237	QNDYSYPLT	238
47H24A	RASQDIGSRLT	239	ATSSLDS	240	LQYASSPFT	241
49O5A	EASDHIDNWL	242	GATSLET	243	QQYWSSPFT	244
50B10A	RASQDISNYLN	245	YTSRLHS	246	QQGNTLPWT	247
50H17A	KSSQSLNLSGNQKNYLT	248	WASTRES	249	QNDYSYPLT	250
50E16A	KASQDVGTAVA	251	WASTRHT	252	QQYSSYPYT	253
50F1A	KSSQSLNLSGNQKNYLT	254	WASTRES	255	QNDYSYPLT	256
54I14A	RASENIYSYFA	257	NAKTLAE	258	QHHYGPFT	259
52K11A	SSNKSLHSNDITYLY	260	RMSNLAS	261	AQMLERPWT	262
53H21A	SASSSVSYMY	263	LTSNLAS	264	QQWSSNPWT	265
53I12A	SASQGISNYLN	266	YTSSLHS	267	QQYSKLPRT	268
60A9A	KSSQSLNSSNQKNYLA	269	FASTRDS	270	QQHYSTPLT	271
39J9A	RASENIYSLA	272	NADTLED	273	KQAYDVPLT	274
49H8A	SASSSVSYMY	275	LTSNLAS	276	QQWSSNPPT	277
51B10A	KASQDINSYLS	278	RANRLVD	279	LQYDEFPLT	280

[0494]

[0495] LC: 경쇄; CDR: 상보성 결정 부위

[0496] 항-CD73 mAb에 대한 LC CDR을 IMGT (Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acids Res. 1999; 27:209-212) 및 Kabat (Elvin A. Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest 5th ed. (1991)) 방법의 조합을 활용하여 결정했다.

[0497] 실시예 2: 형질주입된 293E 세포의 배양 배지로부터 mAb의 생산 및 정제

[0498] 재조합 항-CD73 키메라 mAb를 획득하기 위해, LALA 돌연변이 (L234A/L235A) 를 지닌 인간 IgG1 중쇄 및 카파

경쇄의 불변 영역에 각각 융합된 마우스 가변 영역 (VH 및 VL) 을 함유하는 발현 벡터를 293E 세포에 일시적으로 형질주입시켰다. 293E 세포의 현탁액에서 생산된 재조합 항체를 단백질 A 친화도 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다.

[0499] 실시예 3: 정제된 항-CD73 키메라 mAb에 의한, 부동화 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해

[0500] 검정 완충액 (25 mM Tris-HCl, pH7.5, 및 5 mM MgCl₂) 중 HIS-태깅된 인간 CD73 (huCD73-HIS, 0.15 µg/mL로 60 µL/웰) 을 니켈 코팅된 플레이트 (ThermoFisher Scientific, Cat#: 15242) 상에 4℃에서 밤새 코팅시켰다. 세척 후, 항-CD73 키메라 mAb를 첨가하고 실온에서 1 시간 동안 배양시켰다. 100 µM AMP를 플레이트에 첨가함으로써 CD73의 뉴클레오티데이스 활성을 측정하는 효소 반응을 개시했다. 반응을 37℃에서 20분 동안 진행시켰다. 유리 포스페이트를 말라카이트 그린 포스페이트 검출 키트 (R&D Systems, Cat#: DY996) 에 의해 검출 및 정량했다. 항-CD73 키메라 mAb에 의한, 부동화 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해는 도 1a 및 1b에 제시된다. 무항체, 억제제가 첨가되지 않은 효소 반응; AMPCP (아데노신 5' (α, β-메틸렌)디포스페이트) 를 효소 활성의 저해에 대한 대조군으로 이용했다.

[0501] 실시예 4: 키메라 mAb를 이용한 ELISA 결합 검정

[0502] 카보네이트 코팅 완충액 중 HIS-태깅된 인간 CD73 (huCD73-HIS, 5 µg/mL로 50 µL/웰 (85 nM)) (BPS Bioscience, Cat#: 71184) 을 ELISA 플레이트 상에 4℃에서 밤새 코팅시켰다. ELISA 플레이트를 TBST 완충액 (0.05 % Tween 20을 지닌 TBS 완충액) 에 의해 세척한 후, TBST 중 5% BSA에 의해 실온에서 1 시간 동안 블로킹하고 재차 세척했다. 키메라 항-CD73 항체를 첨가하고, 혼합하여 실온에서 1 시간 동안 배양시켰다. 플레이트를 세척하고, 항-CD73 항체가 부동화 huCD73-HIS에 결합하는 것을 겨자무 과산화효소에 컨쥬게이션된 항-인간 IgG (항-hIgG-HRP) (ThermoFisher Scientific, Cat#: H10007) 를 첨가하고 1 시간 동안 배양시킴으로써 검출했다. 플레이트를 세척하고, ELISA를 One-step 검출 용액 (ThermoFisher Scientific, Cat#: 34029) 을 이용하여 전개시키고 450 nm에서의 흡광도로써 측정했다. CD73에 항-CD73 mAb을 결합시키는 것에 대한 결과가 도 2a-2e에 제시된다.

[0503] 실시예 5: 항-CD73 mAb에 의한, 가용성 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해

[0504] 이 검정은, 플레이트 상에 부동화된 것보다는, 용액 중 재조합 인간 CD73을 이용하여 수행했다. 최종 농도가 0.5 nM인 HIS-태깅된 인간 CD73 (huCD73-HIS) (BPS Bioscience, Cat#: 71184) 및 다양한 농도의 항-CD73 항체를 검정 완충액 (25 mM Tris-HCl, pH7.5, 5 mM MgCl₂, 140 mM NaCl, 및 0.1 % BSA) 중에 37℃에서 20 분 동안 배양시켰다. 효소 반응을, AMP (Sigma Aldrich, Cat#: A2252) 를 최종 농도 400 µM로 추가함으로써 개시했다. 플레이트를 37℃에서 20 분 동안 배양시킨 후, 무기 포스페이트의 농도를 말라카이트 그린 포스페이트 검출 키트 (R&D Systems, Cat#: DY996) 에 의해 결정했다. 두 키메라 항-CD73 mAb 60A9A/IgG4 및 39G8A/IgG4를, 마우스 mAbs 60A9A 및 39G8A의 VH 및 VL 영역을 인간 IgG4 중쇄 및 카파 경쇄의 불변 영역에 각각 융합함으로써 제조했다. 키메라 항체를 CHO 세포에서 발현시키고 단백질 A 친화도 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 이 검정에서 테스트했다. 60A9A/IgG4 및 39G8A/IgG4에 의한 가용성 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해에 대한 결과가 도 3에 제시된다.

[0505] 실시예 6: 항-CD73 mAb의 인간화

[0506] 마우스 항-CD73 mAb 60A9A 및 39G8A를 인간화하여, 인간 환자에서 사용 시 면역원성의 가능성을 감소시켰다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역 (VH 및 VL) 의 서열을 Protein Data Bank (PDB) 데이터베이스 내 인간 항체 서열과 비교하고, 상동성 모델 (homology model) 을 구축했다. 마우스 mAb의 중쇄 및 경쇄 모두의 CDR을 항원 결합에 필요한 적절한 구조를 유지할 가능성이 가장 높은 인간 프레임 워크에 이식했다. 인간화 VH 및 VL 영역의 서열이 표 7 및 8에 제시된다.

[0507] 인간화 VH 및 VL 영역을 LALA 돌연변이 (L234A/L235A) 를 지닌 인간 IgG1 중쇄 및 카파 경쇄의 불변 영역에 각각 융합시켰다. mAb 서열에 상응하는 제작물을 293E 세포에서의 일시적 형질주입에 이용했고, 인간화 mAb를 단백질 A 친화도 크로마토그래피를 이용하여 정제했다. 인간화 mAb를 가용성 인간 CD73을 이용한 효소 활성 검정에서 테스트했다. 이 검정에서, AMP를 최종 농도 100 µM로 첨가함으로써 효소 반응을 개시하기 전에, 0.4 nM huCD73을 mAb와 함께 얼음 위에서 1 시간 동안 배양했다. 인간화 mAb에 대한 IC50 값이 표 9에 제시된다.

[0508] 인간 IgG4/카파 골격 상의 인간화 mAb 60A9-H5L4 (60A9-H5L4/IgG4) 를 ELISA 결합 검정에서 분석했고; IgG4 키

메라 버전의 60A9A (60A9A/IgG4) 를 대조군으로서 이용했다. ELISA 결합 결과는 도 4a에 제시된다. 또한, 실시예 5에서의 조건 하에서, 60A9-H5L4/IgG4를 가용성 CD73의 뉴클레오티데이스 활성을 저해하는 이의 능력에 대해서 분석했다. 결과는 도 4b에 제시된다.

[0509] 표 7: 항-CD73 mAb에 대한 인간화 중쇄 가변 영역의 서열

VH	서열	ID
60A9-H1	EVQLVESGGGLVQPGQSLKLSCKASGYAFSSYWMNWVRQAPGKGLEWMG QIYPGDGDTYYNPSVKGRFTISADTSKNTAYLQLNNLRAEDTAVYYCAREAI YYGNYVFITYWGQGTLLTVSS	282
60A9-H2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCKASGYAFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVG QIYPGDGDTYYNPSVKGRFTISADTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREAI YYGNYVFITYWGQGTLLTVSS	283
60A9-H3	EVQLVESGGGLVQPGQSLKLSCKASGYAFSSYWMNWVRQAPGKGLEWIGQ IYPGDGDTYYNPSVKGRATLSADKSKNTAYLQLNNLRAEDTAVYYCAREAI YYGNYVFITYWGQGTLLTVSS	284
60A9-H4	EVQLVESGGGLVQPGQSLKLSCKASGYAFSSYWMNWVRQAPGKGLEWIGQ IYPGDGDTYYSGSVKGRATLSADKSKNTAYLQLNNLRAEDTAVYYCAREAI YYGNYVFITYWGQGTLLTVSS	285
60A9-H5	EVQLVESGGGLVQPGQSLKLSCKASGYAFSSYWMNWVKRPGKGLEWIGQ IYPGDGDTYYSGKFKGRATLSADKSKNTAYLQLNNLRAEDTAVYYCAREAI YYGNYVFITYWGQGTLLTVSS	286
60A9-H6	QVQLVQSGAEVKRPGSSVTVSCASGYAFSSYWMNWVRQAPGRGLEWIGQ IYPGDGDTYYAPRFQGRATLTADKSTSTAYLELNSLRPEDTAVYFCAREAIY YGNYVFITYWGQGTLLTVSS	295
60A9-H7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVTVSCASGYAFSSYWMNWVRQAPGRGLEWIGQ IYPGDGDTYYAPKFQGRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCAREAIY YGNYVFITYWGQGTLLTVSS	296
60A9-H8	QVQLVQSGAEVKKPGSSVTVSCASGYAFSSYWMNWVRQAPGRGLEWIGQ IYPGDGDTYYSGKFQGRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCAREAIY YGNYVFITYWGQGTLLTVSS	297
60A9-H9	QVQLVQSGAEVKRPGSSVTVSCASGYAFSSYWMNWVRQAPGRGLEWIGQ IYPGDGDTYYSGKFKGRATLSADKSKNTAYLQLNNLRAEDTAVYYCAREAI YYGNYVFITYWGQGTLLTVSS	298
39G8-H1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGE IDPSGGYTNYAQKFQGRSTLTVDKSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARNYYY GSSGTMDYWGQGTLLTVSS	287
39G8-H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGE IDPSGGYTNYAQKFQGRSTLTVDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARNYYY GSSGTMDYWGQGTLLTVSS	288
39G8-H3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGE IDPSGGYTNYNQKFQGRSTLTVDKSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARNYYY GSSGTMDYWGQGTLLTVSS	289

[0510]

[0511] 표 8: 항-CD73 mAb에 대한 인간화 경쇄 가변 영역의 서열

VL	서열	ID
60A9-L1	DIQMTQSPSLLSASLGDRVTITCKSSQSLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKL LIYFASTRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATYYCQGHYSTPLTFGG GTKLEIK	290
60A9-L2	DIVMTQSPSLLSASLGDRVTITCKSSQSLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLL IYFASTRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATYYCQGHYSTPLTFGGG TKLEIK	291
60A9-L3	DIQMTQSPSLLSASLGDRVTITCKSSQSLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKL LVYFASTRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATYYCQGHYSTPLTFGG GTKLEIK	292
60A9-L4	DIVMTQSPSLLSASLGDRVTISCKSSQSLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLL VYFASTRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATYFCQGHYSTPLTFGAG TKLEIK	293
60A9-L5	EIVMTQSPGTQSLSPGERATLSCKSSQSLNSSNQKNYLAWYQQRPGQAPRL LVYFASTRDSGVADRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYFCQGHYSTPLTFG QGTKVEIK	299
39G8-L3	DIVMTQSPDSLAVSLGERATMSCKSSQSLNSSNQKNYLAWYQQKPGQPPK LLVYFASTRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQGHYSTPYTF GGGTKVEIK	294

[0512]

[0513] 표 9: 용액 중 huCD73 효소 검정에서 인간화 mAb에 대한 IC50 값

명칭	IC50 (nM)
60A9-H1L1	3.34
60A9-H1L2	6.17
60A9-H1L3	4.96
60A9-H2L1	4.13
60A9-H2L2	11.20
60A9-H2L3	4.57
60A9-H3L1	2.94
60A9-H3L2	4.97
60A9-H3L3	2.09
60A9-H4L1	3.10
60A9-H4L2	4.97
60A9-H4L3	2.74

[0514]

[0515] 60A9-H1L1이라는 명칭은 VH 60A9-H1 및 VL 60A9-L1을 이용하여 제작된 mAb를 나타낸다. 모든 다른 인간화 mAb는 동일한 명명 규칙을 채택한다.

[0516] 실시예 7: 항-CD73 mAb에 의한, 세포 표면 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해

[0517] A375 세포를 PBS-EDTA (PBS 중 2 mM EDTA) 로 수집하고 0.1 % BSA로 보충된 PBS 완충액 중에서 2회 세척하였다. 100,000 개의 세포를 다양한 농도의 항-CD73 항체의 존재 하에 플레이팅하고 37°C에서 20 분 동안 배양시켰다. 이어서, AMP (Sigma Aldrich, Cat#: A2252) 를 최종 부피 60 µL로, 125 µM의 최종 농도까지 첨가했고, 반응을 37°C에서 60 분 동안 유지했다. 이어서, 플레이트를 원심분리했고, 40 µL의 상청액을 새로운 플레이트에 옮겼다. ATP (Sigma Aldrich, Cat#: A9187) 를 최종 부피 50 µL로, 최종 농도가 100 µM 이 되도록 첨가했고, 혼합물을 37°C에서 15 분 동안 배양시켰다. CellTiter-Glo® 2.0 시약 (Promega, Cat#: G9242) 을 1:1 비로 첨가하여 혼합물 중 AMP를 결정했고, 주어진 반응에서의 효소 활성을 반응의 말에서의 AMP 농도에 기초하여 계산했다. 세포-기반 검정에서의 인간화 항-CD73 mAb (인간 IgG1 LALA/카파 골격 상의) 에 의한 CD73 활성의 저해에 대한 결과가 표 10에 제시된다.

[0518] 또한, 인간화 항-CD73 mAb 60A9-H5L4/IgG4, 60A9-H3L5/IgG4, 60A9-H5L5/IgG4, 60A9-H6L5/IgG4, 60A9-H7L5/IgG4, 60A9-H8L5/IgG4 및 60A9-H9L5/IgG4를 포스페이트 검출 방법을 이용하여 세포-기반 검정에서 테스트했다. 이 검정에서, 50,000 개의 A375 세포를 세척하여 검정 완충액 (25 mM Tris-HCl, pH7.5, 5 mM MgCl₂, 140 mM NaCl, 및 0.1 % BSA) 중에 플레이팅했고, 최종 AMP 농도 400 µM의 효소 반응을 37°C에서 20 분 동안 지속시켰다. AMP의 가수분해에 의해 생산된 유리 포스페이트를 말라카이트 그린 포스페이트 검출 키트 (R&D Systems, Cat#: DY996) 를 이용해 정량했다. 검정 결과는 도 4c 및 4d에 제시된다.

[0519] 표 10: 세포-기반 CD73 활성 검정에서 인간화 mAb에 대한 IC50 값

명칭	IC50 (nM)
60A9-H2L4	46.03
60A9-H3L4	133.67
60A9-H3L3	65.65
60A9-H4L4	134.67
60A9-H5L1	61.02
60A9-H5L2	57.31
60A9-H5L3	36.41
60A9-H5L4	30.12
39G8-H1L3	49.62
39G8-H2L3	66.33
39G8-H3L3	56.12

[0520]

[0521] 실시예 8: 항-CD73 mAb에 의한, 환자 혈청 시료 중 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해

[0522] 대장암을 앓고 있는 환자로부터의 혈청 시료를 인간화 항-CD73 mAb 60A9-H5L4/IgG4의 저해 활성을 평가하는 데 이용했다. 20 μ L의 혈청 및 0.1 % BSA로 보충된 PBS 완충액 중 10 μ L의 항-CD73 mAb를 37°C에서 30 분 동안 배양시켰다. 10 μ L의 500 μ M AMP (Sigma Aldrich, Cat#: A2252) 를 첨가했고, 반응 혼합물을 37°C에서 30 분 동안 배양시켰다. 이어서, ATP (Sigma Aldrich, Cat #: A9187) 를 최종 농도 100 μ M로 첨가했다. 25 μ L의 반응 혼합물을 흰색 하프-에어리어 96-웰 플레이트에 옮겼다. CellTiter-Glo® 2.0 시약 (Promega, Cat #: G9242) 을 혼합물에 1:1 비로 첨가했고, 잔류 AMP 수준을 ATP 검출에 대한 이의 저해 효과를 측정함으로써 결정했다. 100 μ M AMP 및 100 μ M ATP를 함유한 시료를 검정 백그라운드를 확립하는 데 이용했고, 100 μ M ATP만 함유한 시료를 양성 대조군으로 이용했다.

[0523] 인간화 항-CD73 mAb 60A9-H5L4/IgG4에 의한 환자 혈청 시료 중 CD73의 뉴클레오티데이스 활성의 저해를 1000 nM에서 분석했다. 결과는 도 5에 제시된다.

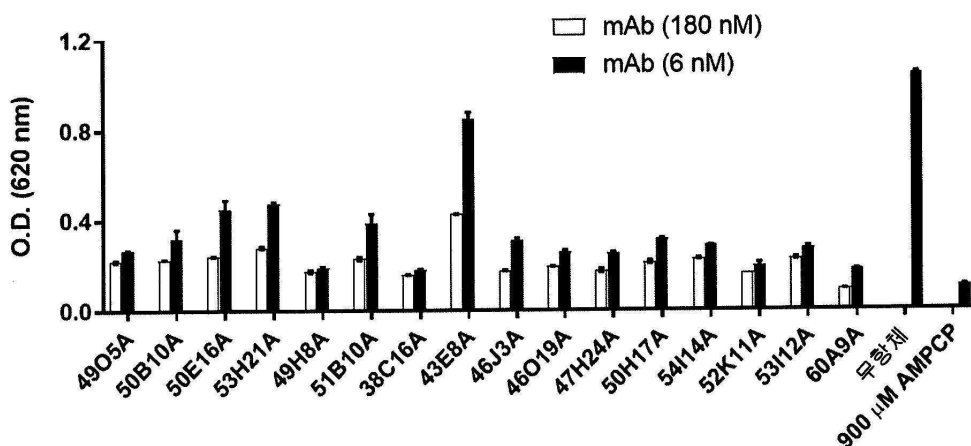
[0524] 실시예 9: 인간화 항-CD73 mAb 60A9-H5L4/IgG4에 의한 T 세포 증식의 활성화

[0525] 일차 인간 CD4+ T 세포를 동결된 말초 혈액 단핵 세포로부터 CD4+ T 세포 분리 키트 (Miltenyi Biotec, Cat#: 130-096-533) 를 이용해 분리했다. 밀도가 DPBS 중 1 mL 당 1,000,000 개의 세포인, 분리된 CD4+ T 세포를 CellTrace™ CFSE 세포 증식 키트 (Invitrogen, Cat#: C34554) 를 이용해 37°C에서 30 분 동안 표지시켰다. 세포를 차가운 DPBS로 3 회 세척하고 AIM V 배지 (Gibco, Cat#: 12055083) 에 재-현탁시켰다. 웰 당 100,000 개의 세포를 다양한 농도의 60A9-H5L4/IgG4와 함께 1 시간 동안 37°C에서 전-배양시켰다. 비드-대-세포 비가 1:1 인 Dynabeads human T-activator CD3/CD28 (Gibco, Cat#: 11131D) 및 인간 IL-2의 조합물인, T 세포 활성화 시약을 최종 농도 60 IU/mL로 첨가하여, T 세포를 활성화시켰다. 이후, AMP (Sigma Aldrich, Cat #: A2252) 를 최종 농도 100 μ M로 첨가했다. 37°C에서 72 시간 동안 배양시킨 후, 세포를 PE/Cy7 항-인간 CD4 항체 (BioLegend, Cat#: 357409) 로 염색했다. PE/Cy7 및 CFSE 신호 모두 Attune NxT 유세포 분석기 상에서 분석했다. 검정 창 (assay window) 에 대해서, T 세포 활성화 시약 없이 CFSE CD4+ 세포는 세포 분열을 겪지 않았으므로 기초선의 정의에 이용했고, 반면 AMP 없이 활성화된 CFSE CD4+ 세포 (T 세포 활성화 시약으로 처리됨) 는 저해되지 않은 세포 분열을 겪었으므로 최대 증식의 정의에 이용했다. T 세포 증식의 활성화에 대한 60A9-H5L4/IgG4의 효과는 도 6에 제시된다. AMP로 처리된 세포는 짐작하건대, 세포 표면 CD73에 의한 아데노신의 생산으로 인해 예상한 대로 억제되었고, 항-CD73 mAb 60A9-H5L4/IgG4를 75 nM로 첨가하는 것은 세포를 활성화시켰는데, 이는 mAb가 T 세포 활성화에서 기능적 활성을 갖는다는 것을 시사한다.

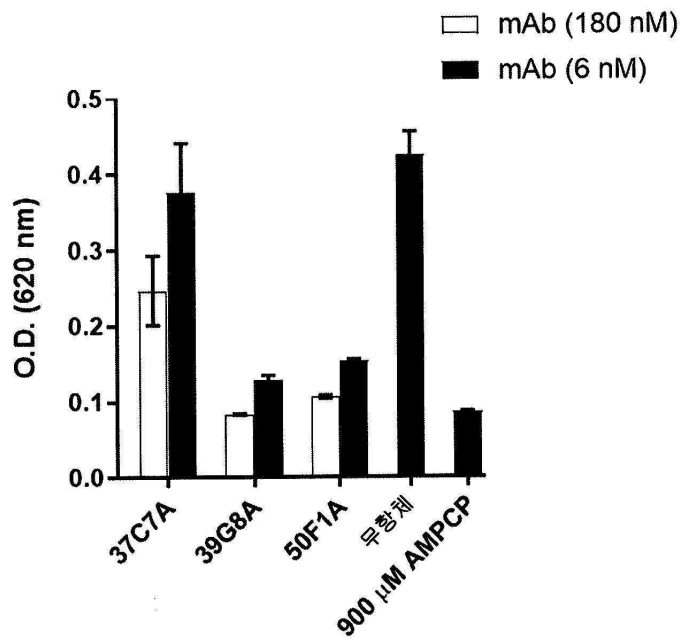
[0526] 당업자는 상기 기재된 구체예를, 이의 넓은 발명 개념으로부터 벗어나지 않고 변화시킬 수 있다는 것을 이해할 것이다. 그러므로, 개시된 특정한 구체예에 본 발명이 한정되지 않으나, 이것이 본 기재에 의해 정의된 본 발명의 사상 및 범위 내 변형을 다루도록 의도되었음이 이해된다.

도면

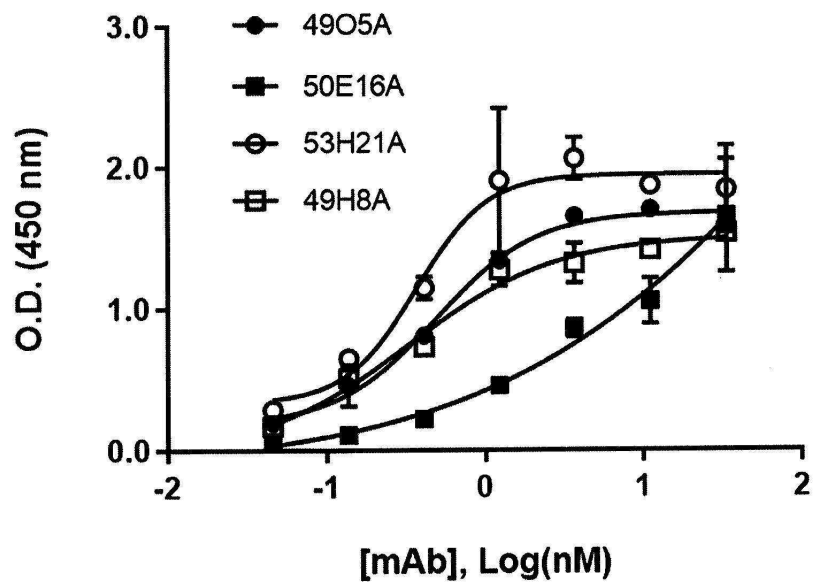
도면1a



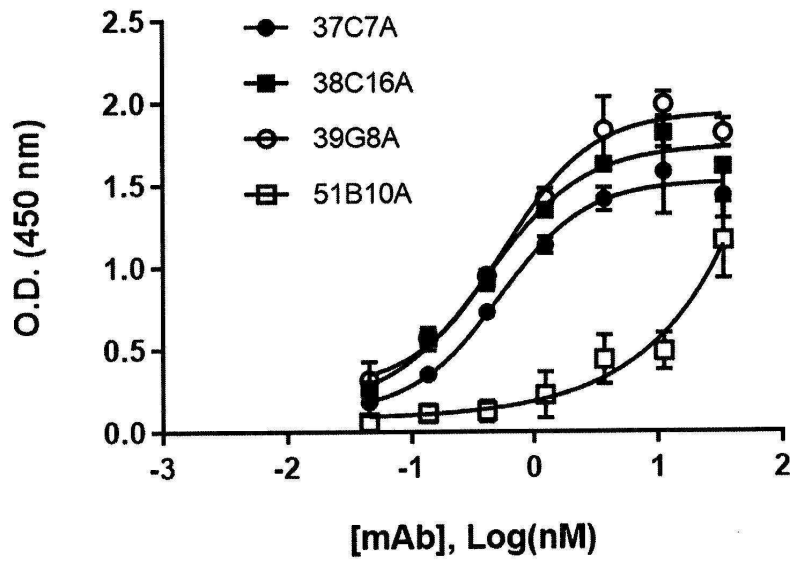
도면1b



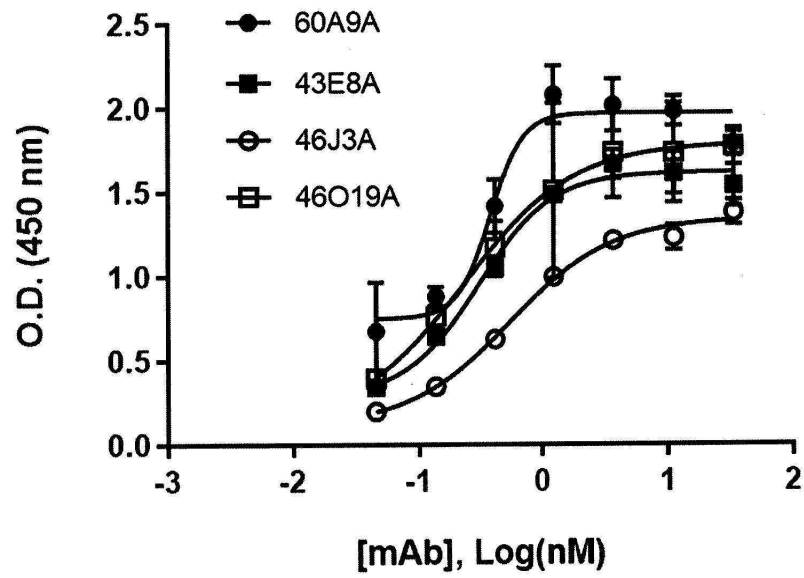
도면2a



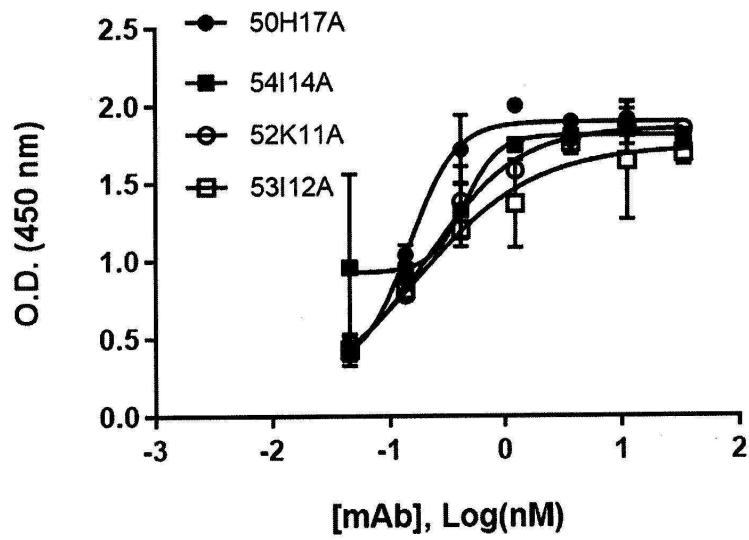
도면2b



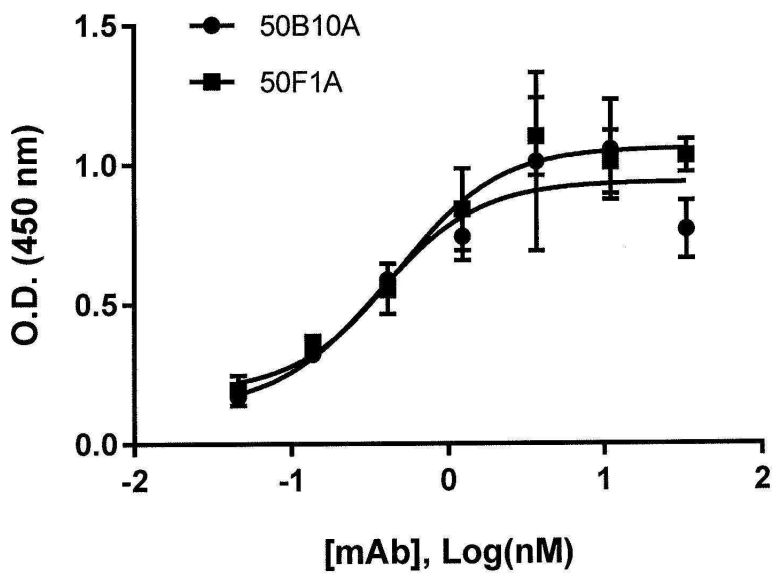
도면2c



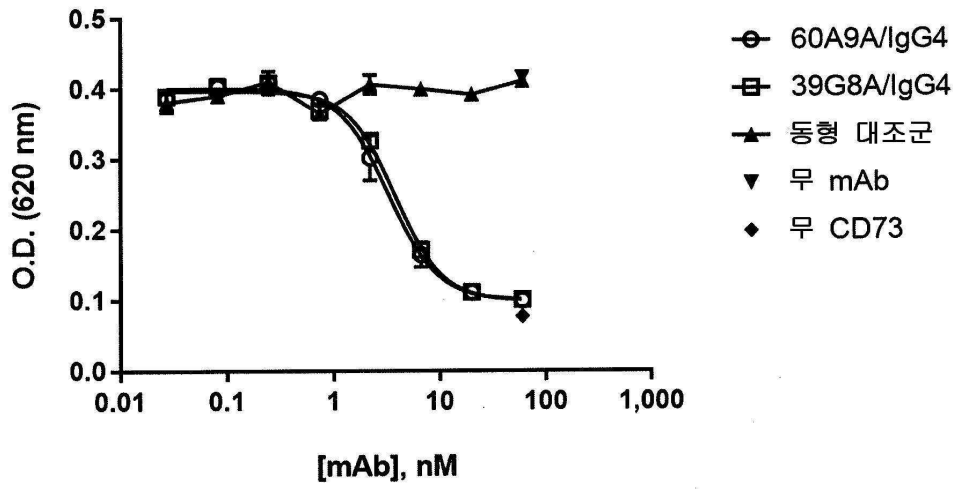
도면2d



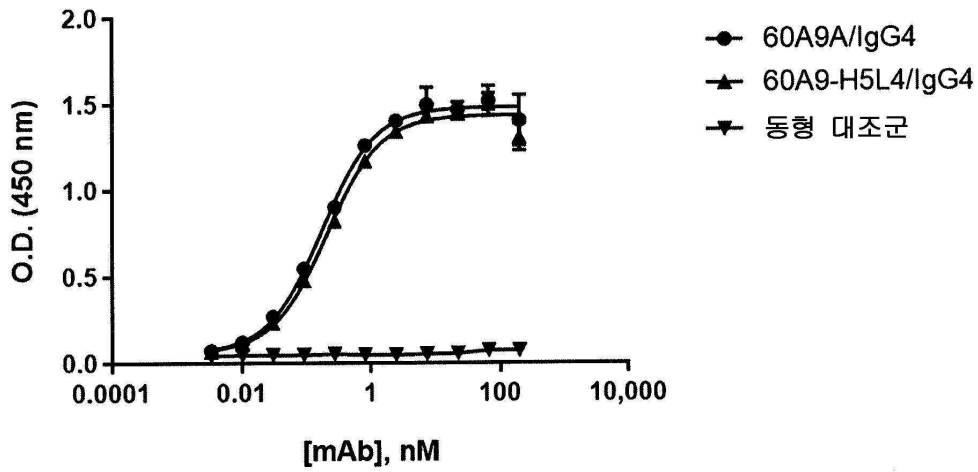
도면2e



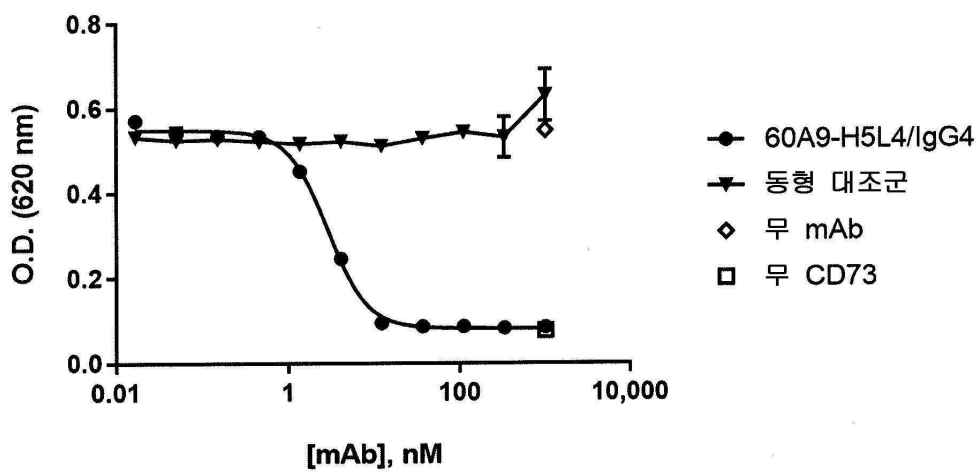
도면3



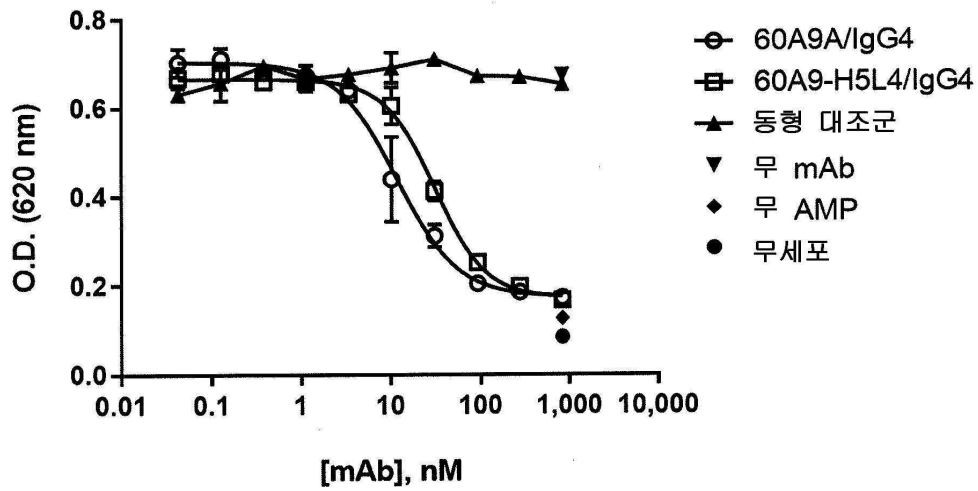
도면4a



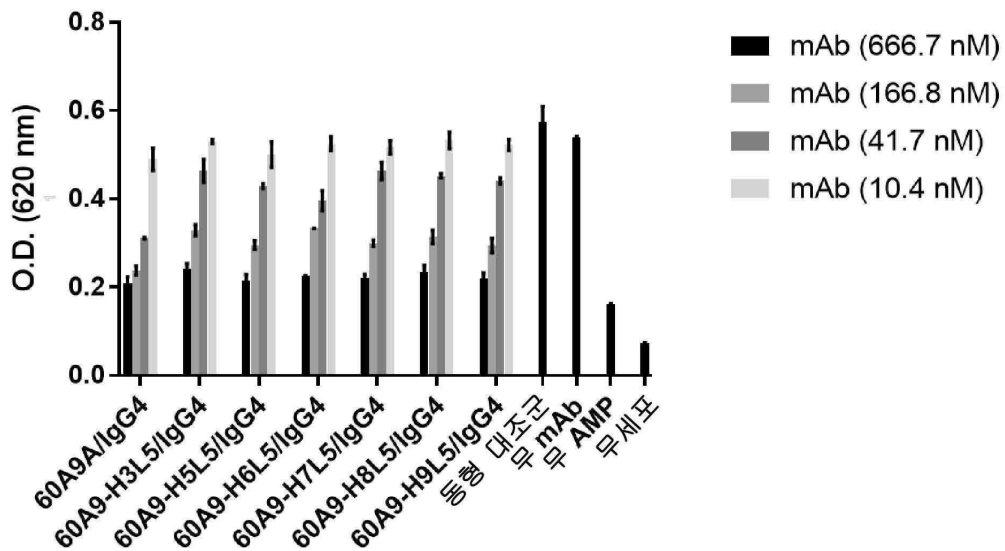
도면4b



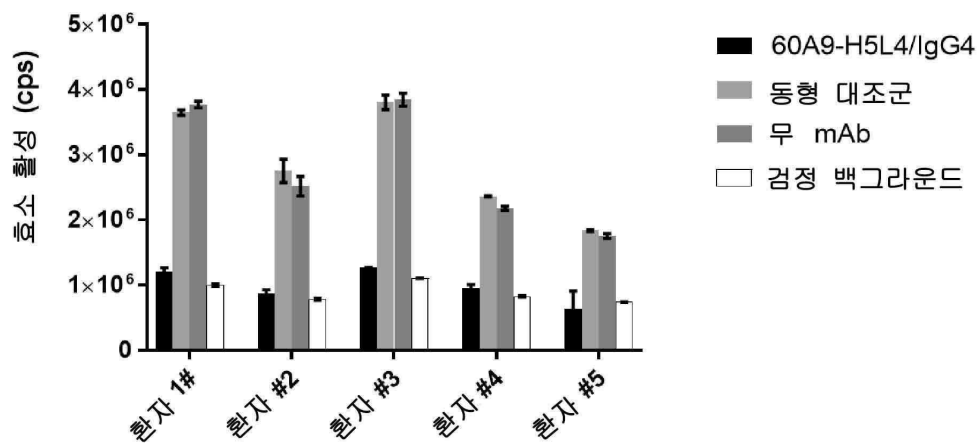
도면4c



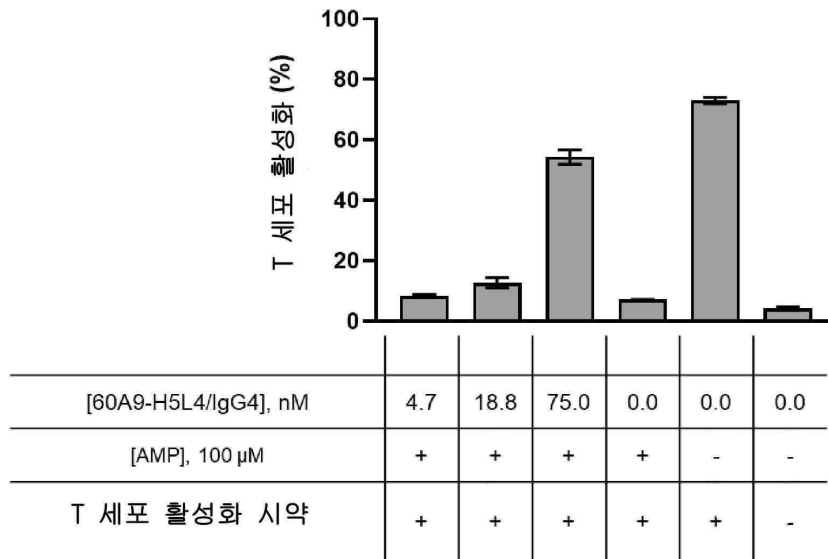
도면4d



도면5



도면6



서열 목록

<110> Phanes Therapeutics, Inc.
 <120> Anti-CD73 Antibodies and Uses Thereof
 <130> 689204.10W0
 <150> US62/640,955
 <151> 2018-03-09
 <150> US62/721,044
 <151> 2018-08-22
 <150> US62/786,598
 <151> 2018-12-31
 <160> 299
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 37C7A Heavy Chain Variable Region
 <400> 1
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe

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

85 90 95
 Cys Ala Arg Ser Pro Ile Thr Thr Val Val Ala Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Ser Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 2

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 37C7A Light Chain Variable Region

<400> 2

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

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 3

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 38C16A Heavy Chain Variable Region

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 4

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 38C16A Light Chain Variable Region

<400> 4

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

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

Thr His Phe Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 5

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8A Heavy Chain Variable Region

<400> 5

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met 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 Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Gly Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 6

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8A Light Chain Variable Region

<400> 6

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

1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 7

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 43E8A Heavy Chain Variable Region

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35	40	45	
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Asn Val Ile Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn 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 Arg Gly Asp Asp Gly Tyr Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly			
100	105	110	

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115	120
<210> 8	
<211> 111	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> 43E8A Light Chain Variable Region	
<400> 8	

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

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

100 105 110

<210> 9

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46J3A Heavy Chain Variable Region

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46J3A Light Chain Variable Region

<400> 10

Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Ser Lys Tyr

20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Ile Pro Gly Lys Thr Tyr Asn Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser 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 Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 11
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 46019A Heavy Chain Variable Region

<400> 11
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asn Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Phe Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 12
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 46019A Light Chain Variable Region
 <400> 12
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly

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

<210> 13
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 47H24A Heavy Chain Variable Region
 <400> 13
 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

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

85 90 95
 Ser Gln Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110
 Thr

<210> 14

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 47H24A Light Chain Variable Region

<400> 14

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

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 15

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4905A Heavy Chain Variable Region

<400> 15

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ser 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 Ser Lys Ser Asn Tyr Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 16

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4905A Light Chain Variable Region

<400> 16

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

1 5 10 15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Glu Ala Ser Asp His Ile Asp Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45
Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Ser Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 17
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 50B10A Heavy Chain Variable Region
<400> 17

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 Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60
Lys Ser 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 Ser Glu Gly Arg Val Tyr Tyr Asp Tyr Phe Tyr Ala Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 18

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50B10A Light Chain Variable Region

<400> 18

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 19

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50H17A Heavy Chain Variable Region

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala 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 Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser

115
<210> 20
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 50H17A Light Chain Variable Region
<400> 20

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

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110
Lys

<210> 21
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50E16A Heavy Chain Variable Region
 <400> 21

Glu Leu Ala Arg Pro Trp Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Gln Ala Phe
 1 5 10 15

Tyr Thr Phe Ser Arg Arg Met His Phe Ala Ile Arg Asp Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Val Lys Ala Thr Leu Thr Ala 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 Thr Tyr Tyr Ser Asn Tyr Gly Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 22
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50E16A Light Chain Variable Region
 <400> 22

Asp Ile Val Met Thr Gln Phe 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 Tyr

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 23
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 50F1A Heavy Chain Variable Region
<400> 23

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

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 24

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50F1A Light Chain Variable Region

<400> 24

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110

Lys

<210> 25

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 54I14A Heavy Chain Variable Region

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly 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 Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 54I14A Light Chain Variable Region

<400> 26

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

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

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

Tyr Asn 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 Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 27

<211> 119

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A Heavy Chain Variable Region

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 28

<211>

112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A Light Chain Variable Region

<400> 28

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

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Asn Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Asp Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Met
85 90 95

Leu Glu Arg Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 29

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> 53H21A Heavy Chain Variable Region

<400> 29

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

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

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

Gly Tyr Ile Ile Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Gly Asn Trp Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 30
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><223> 53H21A Light Chain Variable Region
 <400> 30
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 31
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 53I12A Heavy Chain Variable Region
 <400> 31
 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 Pro Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53I12A Light Chain Variable Region

<400> 32

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Arg
85 90 95

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

<210> 33

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A Heavy Chain Variable Region

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Ala 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Phe Thr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 34

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A Light Chain Variable Region

<400> 34

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

1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys

<210> 35

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39J9A Heavy Chain Variable Region

<400> 35

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

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

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 36
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 39J9A Light Chain Variable Region
 <400> 36
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Ser
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asn Ala Asp Thr Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Met Lys Ile Asn Ser Met Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 37
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 49H8A Heavy Chain Variable Region
 <400> 37
 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 Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

115 120
<210> 38
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 49H8A Light Chain Variable Region
<400> 38

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

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

<210> 39
<211> 117
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 51B10A Heavy Chain Variable Region

<400> 39

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

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

<210> 40

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

51B10A Light Chain Variable Region

<400> 40

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210>	41
<211>	10
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	37C7A HC CDR1
<400>	41

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Met Gly

1 5 10

<210>	42
<211>	7
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	37C7A HC CDR2
<400>	42

Ile Trp Trp Asp Asp Asp Met
1 5

<210>	43
<211>	12
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	37C7A HC CDR3
<400>	43

Ala Arg Ser Pro Ile Thr Thr Val Val Ala Asp Tyr
1 5 10

$\langle 210 \rangle$	44
$\langle 211 \rangle$	8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 38C16A HC CDR1

<400> 44

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5

<210> 45

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 38C16A HC CDR2

<400> 45

Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 46

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 38C16A HC CDR3

<400> 46

Ala Arg Gly Asp Tyr Phe Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Pro Tyr

1 5 10

<210> 47

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8A HC CDR1

<400> 47

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 48

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8A HC CDR2

<400> 48

Ile Asp Pro Ser Gly Gly Tyr Thr

1 5

<210> 49

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8A HC CDR3

<400> 49

Ala Arg Asn Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Gly Thr Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 43E8A HC CDR1

<400> 50

Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Trp

1 5

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 43E8A HC CDR2

<400> 51

Ile Leu Pro Gly Asn Val Ile Thr

1 5

<210> 52

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 43E8A HC CDR3

<400> 52

Ala Arg Arg Gly Asp Asp Gly Tyr Leu Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46J3A HC CDR1

<400> 53

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46J3A HC CDR2

<400> 54

Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 55

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46J3A HC CDR3

<400> 55

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

1 5 10 15

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46019A HC CDR1

<400> 56
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn
 1 5
 <210> 57
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 46019A HC CDR2

<400> 57
 Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr
 1 5
 <210> 58
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 46019A HC CDR3

<400> 58
 Ala Arg Asp Tyr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 <210> 59
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 47H24A HC CDR1

<400> 59
 Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly
 1 5
 <210> 60
 <211> 7
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> 47H24A HC CDR2
 <400> 60

Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 47H24A HC CDR3

<400> 61

Ala Ser Gln Tyr Val Ala Tyr

1 5

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4905A HC CDR1

<400> 62

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4905A HC CDR2

<400> 63

Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 64

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4905A HC CDR3

<400> 64

Ala Arg Ser Lys Ser Asn Tyr Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 65

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50B10A HC CDR1

<400

> 65

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50B10A HC CDR2

<400> 66

Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr

1 5

<210> 67

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50B10A HC CDR3

<400> 67

Ala Arg Ser Glu Gly Arg Val Tyr Tyr Asp Tyr Phe Tyr Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50H17A HC CDR1

<400> 68

Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu

1 5
 <210> 69
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50H17A HC CDR2
 <400> 69
 Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr

1 5
 <210> 70
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50H17A HC CDR3
 <400> 70

Ala Arg Asp Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10
 <210> 71
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50E16A HC CDR1
 <400> 71

Ala Ile Arg Asp Thr Asn Tyr Trp

1 5
 <210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50E16A HC CDR2
 <400> 72

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5
 <210> 73

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50E16A HC CDR3

<400> 73
 Ala Thr Tyr Tyr Ser Asn Tyr Gly Gly Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 74
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50F1A HC CDR1

<400> 74
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser
 1 5

<210> 75
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50F1A HC CDR2

<400> 75
 Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro
 1 5

<210> 76
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50F1A HC CDR3

<400> 76
 Ala Arg Asp Ile Phe Trp Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 77
 <211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 54I14A HC CDR1

<400> 77

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn

1 5

<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 54I14A HC CDR2

<400> 78

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 54I14A HC CDR3

<400> 79

Ala Arg Tyr Asp Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 80

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A HC CDR1

<400> 80

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn

1 5

<210> 81

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A HC CDR2

<400> 81

Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr

1 5

<210> 82

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A HC CDR3

<400> 82

Ala Gly Ser Ser Tyr Val Asp Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 83

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53H21A HC CDR1

<400> 83

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val

1 5

<210> 84

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

<220><223> 53H21A HC CDR2

<400> 84

Ile Ile Pro Tyr Asn Asp Gly Thr

1 5

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53H21A HC CDR3

<400> 85
 Ala Arg Trp Gly Asn Trp Asp Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 86

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53I12A HC CDR1

<400> 86

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5

<210>

> 87

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53I12A HC CDR2

<400> 87

Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Ser Ser
 1 5

<210> 88

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53I12A HC CDR3

<400> 88

Ala Arg Ser Gly His Gly Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr
 1 5 10

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A HC CDR1

<400> 89

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A HC CDR2

<400> 90

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr

1 5

<210> 91

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A HC CDR3

<400> 91

Ala Arg Glu Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Phe Thr Tyr

1 5 10

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39J9A HC CDR1

<400> 92

Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu

1 5

<210> 93

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39J9A HC CDR2

<400> 93

Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 94
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 39J9A HC CDR3

<400> 94

Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Asn Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 95
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 49H8A HC CDR1

<400> 95

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 96
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 49H8A HC CDR2

<400> 96

Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Thr

1 5

<210> 97
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 49H8A HC CDR3

<400> 97

Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Tyr Ser Pro Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 51B10A HC CDR1

<400> 98

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 99

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 51B10A HC CDR2

<400> 99

Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Ala Thr

1 5

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 51B10A HC CDR3

<400> 100

Ala Arg Ser Tyr Tyr Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 101

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 37C7A LC CDR1

<400> 101

Gln Asn Leu Val His Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 102

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 37C7A LC CDR2

<400> 102

Lys Val Ser

1

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 37C7A LC CDR3

<400> 103

Ser Gln Asn Thr His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 104

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 38C16A LC CDR1

<400> 104

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Arg Thr Tyr

1 5 10

<210> 105

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> 38C16A LC CDR2

<400> 105

Leu Val Ser

1

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 38C16A LC CDR3

<400> 106

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro His Thr

1 5

<210> 107

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8A LC CDR1

<400> 107

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 108

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8A LC CDR2

<400> 108

Phe Ala Ser

1

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8A LC CDR3

<400> 109

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 43E8A LC CDR1

<400> 110

Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe

1 5 10

<210> 111

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 43E8A LC CDR2

<400> 111

Ala Ala Ser

1

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 43E8A LC CDR3

<400> 112

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 113

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46J3A LC CDR1

<400> 113

Lys Asn Ile Ser Lys Tyr

1 5

<210> 114

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46J3A LC CDR2

<400> 114

Ser Gly Ser

1
 <210> 115
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 46J3A LC CDR3
 <400> 115
 Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Phe Thr

1 5
 <210> 116
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 46019A LC CDR1
 <400> 116
 Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10
 <210> 117
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 46019A LC CDR2
 <400> 117
 Trp Ala Ser

1
 <210> 118
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 46019A LC CDR3
 <400> 118
 Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5
 <210> 119

<211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 47H24A LC CDR1
 <400> 119

Gln Asp Ile Gly Ser Arg

1 5
 <210> 120
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 47H24A LC CDR2
 <400> 120

Ala Thr Ser

1
 <210> 121
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 47H24A LC CDR3
 <400> 121

Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe Thr

1 5
 <210> 122
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 4905A LC CDR1
 <400> 122

Asp His Ile Asp Asn Trp

1 5
 <210> 123
 <211> 3

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 4905A LC CDR2
 <400> 123
 Gly Ala Thr
 1
 <210> 124
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 4905A LC CDR3
 <400> 124
 Gln Gln Tyr Trp Ser Ser Pro Phe Thr
 1 5
 <210> 125
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50B10A LC CDR1
 <400> 125

 Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 1 5
 <210> 126
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50B10A LC CDR2
 <400> 126
 Tyr Thr Ser
 1
 <210> 127
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 50B10A LC CDR3

<400> 127

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 128

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50H17A LC CDR1

<400> 128

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 129

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50H17A LC CDR2

<400> 129

Trp Ala Ser

1

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50H17A LC CDR3

<400> 130

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 131

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50E16A LC CDR1

<400> 131

Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5

<210> 132

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50E16A LC CDR2

<400> 132

Trp Ala Ser

1

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50E16A LC CDR3

<400> 133

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 134

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50F1A LC CDR1

<400> 134

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 135

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50F1A LC CDR2

<400> 135

Trp Ala Ser

1
 <210> 136
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50F1A LC CDR3
 <400> 136
 Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 137
 <211> 6

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 54I14A LC CDR1
 <400> 137
 Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
 1 5
 <210> 138
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 54I14A LC CDR2
 <400> 138
 Asn Ala Lys
 1
 <210> 139
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 54I14A LC CDR3
 <400> 139
 Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe Thr
 1 5
 <210> 140

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A LC CDR1

<400> 140

Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Asp Ile Thr Tyr

1 5 10

<210> 141

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A LC CDR2

<400> 141

Arg Met Ser

1

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A LC CDR3

<400> 142

Ala Gln Met Leu Glu Arg Pro Trp Thr

1 5

<210> 143

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53H21A LC CDR1

<400> 143

Ser Ser Val Ser Tyr

1 5

<210> 144

<211> 3

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 53H21A LC CDR2
 <400> 144
 Leu Thr Ser
 1
 <210> 145
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 53H21A LC CDR3
 <400> 145
 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
 1 5
 <210>
 146
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 53I12A LC CDR1
 <400> 146
 Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 1 5
 <210> 147
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 53I12A LC CDR2
 <400> 147
 Tyr Thr Ser
 1
 <210> 148
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 53I12A LC CDR3

<400> 148

Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Arg Thr

1 5

<210

> 149

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A LC CDR1

<400> 149

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 150

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A LC CDR2

<400> 150

Phe Ala Ser

1

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A LC CDR3

<400> 151

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 152

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39J9A LC CDR1

<400> 152

Glu Asn Ile Tyr Tyr Ser

1 5

<210> 153

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39J9A LC CDR2

<400> 153

Asn Ala Asp

1

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39J9A LC CDR3

<400> 154

Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 155

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49H8A LC CDR1

<400> 155

Ser Ser Val Ser Tyr

1 5

<210> 156

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49H8A LC CDR2

<400> 156

Leu Thr Ser

1
 <210> 157
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 49H8A LC CDR3
 <400> 157
 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
 1 5

<210> 158
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 51B10A LC CDR1
 <400> 158
 Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
 1 5

<210> 159
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 51B10A LC CDR2
 <400> 159
 Arg Ala Asn

1
 <210> 160
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 51B10A LC CDR3
 <400> 160
 Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr
 1 5

<210> 161

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 37C7A HC CDR1

<400> 161

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Met Gly Val Thr

1 5 10

<210> 162

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 37C7A HC CDR2

<400> 162

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Met Tyr Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 163

<211> 12

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> 37C7A HC CDR3

<400> 163

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

1 5 10

<210> 164

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 38C16A HC CDR1

<400> 164

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile Glu

1 5 10

<210> 165

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 38C16A HC CDR2

<400> 165

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1	5	10	15
Gly			

<210> 166

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 38C16A HC CDR3

<400> 166

Ala Arg Gly Asp Tyr Phe Gly Ser Ser Tyr Arg Gly Pro Tyr

1	5	10
---	---	----

<210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8A HC CDR1

<400> 167

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His

1	5	10
---	---	----

<210> 168

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8A HC CDR2

<400> 168

Glu Ile Asp Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1	5	10	15
Gly			

<210> 169

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8A HC CDR3

<400> 169

Ala Arg Asn Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Gly Thr Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 170

<211>

> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 43E8A HC CDR1

<400> 170

Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Glu

1 5 10

<210> 171

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 43E8A HC CDR2

<400> 171

Glu Ile Leu Pro Gly Asn Val Ile Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 172

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 43E8A HC CDR3

<400> 172

Ala Arg Arg Gly Asp Asp Gly Tyr Leu Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46J3A HC CDR1

<400> 173

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 174

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46J3A HC CDR2

<400> 174

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

1 5 10 15

Gly

<210> 175

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46J3A HC CDR3

<400> 175

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

1 5 10 15

<210> 176

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46019A HC CDR1

<400> 176

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 177

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46019A HC CDR2

<400> 177

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

1 5 10 15

Gly

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46019A HC CDR3

<400> 178

Ala Arg Asp Tyr Phe Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 179

<211> 10

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> 47H24A HC CDR1

<400> 179

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His

1 5 10

<210> 180

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 47H24A HC CDR2

<400> 180

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

1 5 10 15

Arg

<210> 181

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 47H24A HC CDR3

<400> 181

Ala Ser Gln Tyr Val Ala Tyr

1 5

<210> 182

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4905A HC CDR1

<400> 182

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 183

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4905A HC CDR2

<400> 183

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

1 5 10 15

Ser

<210> 184

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4905A HC CDR3

<400> 184

Ala Arg Ser Lys Ser Asn Tyr Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 185

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50B10A HC CDR1

<400> 185

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 186

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50B10A HC CDR2

<400> 186

Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 187

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50B10A HC CDR3

<400> 187

Ala Arg Ser Glu Gly Arg Val Tyr Tyr Asp Tyr Phe Tyr Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 188
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 50H17A HC CDR1

<400> 188

Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu

1 5 10

<210> 189

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50H17A HC CDR2

<400> 189

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

1 5 10 15

Gly

<210> 190

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50H17A HC CDR3

<400> 190

Ala Arg Asp Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 191

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50E16A HC CDR1

<400> 191

Ala Ile Arg Asp Thr Asn Tyr Trp Met Gln

1 5 10
 <210> 192
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50E16A HC CDR2
 <400> 192
 Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15
 Val

<210>
 193
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50E16A HC CDR3
 <400> 193
 Ala Thr Tyr Tyr Ser Asn Tyr Gly Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10
 <210> 194
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50F1A HC CDR1
 <400> 194
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser Met His

1 5 10
 <210> 195
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 50F1A HC CDR2
 <400> 195

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

1 5 10 15

Gly

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50F1A HC CDR3

<400> 196

Ala Arg Asp Ile Phe Trp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 197

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 54I14A HC CDR1

<400> 197

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 198

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 54I14A HC CDR2

<400> 198

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

1 5 10 15

Gly

<210> 199

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 54I14A HC CDR3

<400> 199

Ala Arg Tyr Asp Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210>

200

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A HC CDR1

<400> 200

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn

1 5 10

<210> 201

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A HC CDR2

<400> 201

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

1 5 10 15

Gly

<210> 202

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A HC CDR3

<400> 202

Ala Gly Ser Ser Tyr Val Asp Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 203

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53H21A HC CDR1

<400> 203

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His

1 5 10

<210> 204

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53H21A HC CDR2

<400> 204

Tyr Ile Ile Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 205

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53H21A HC CDR3

<400> 205

Ala Arg Trp Gly Asn Trp Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 206

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53I12A HC CDR1

<400> 206

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Asn

1 5 10

<210> 207

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53I12A HC CDR2

<400> 207

Asn Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 208

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53I12A HC CDR3

<400> 208

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

1 5 10

<210> 209

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A HC CDR1

<400> 209

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn

1 5 10

<210> 210

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A HC CDR2

<400> 210

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

1 5 10 15

Gly

<210> 211

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A HC CDR3

<400> 211

Ala Arg Glu Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Phe Thr Tyr

1 5 10

<210> 212

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39J9A HC CDR1

<400> 212

Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu

1 5 10

<210> 213

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39J9A HC CDR2

<400> 213

Leu Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 214

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39J9A HC CDR3

<400> 214

Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Asn Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 215

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49H8A HC CDR1

<400> 215

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met Gln

1 5 10

<210> 216

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49H8A HC CDR2

<400> 216

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Asn Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 217

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49H8A HC CDR3

<400> 217

Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Tyr Ser Pro Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 218

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 51B10A HC CDR1

<400> 218

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 219

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 51B10A HC CDR2

<400> 219

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

1 5 10 15

Asp

<210> 220

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 51B10A HC CDR3

<400> 220

Ala Arg Ser Tyr Tyr Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 221

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 37C7A LC CDR1

<400> 221

Arg Ser Ser Gln Asn Leu Val His Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 222

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 37C7A LC CDR2

<400> 222

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 223

<211> 9

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> 37C7A LC CDR3

<400> 223

Ser Gln Asn Thr His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 224

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 38C16A LC CDR1

<400> 224

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Arg Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 225

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 38C16A LC CDR2

<400> 225

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 226

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 38C16A LC CDR3

<400> 226

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro His Thr

1 5
 <210> 227
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 39G8A LC CDR1
 <400> 227
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15

Ala

<210> 228
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 39G8A LC CDR2
 <400> 228

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5
 <210> 229
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 39G8A LC CDR3
 <400> 229

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr

1 5
 <210> 230
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 43E8A LC CDR1
 <400> 230

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 231

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 43E8A LC CDR2

<400> 231

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 43E8A LC CDR3

<400> 232

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 233

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> 46J3A LC CDR1

<400> 233

Arg Ala Ser Lys Asn Ile Ser Lys Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 234

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 46J3A LC CDR2

<400> 234

Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser

1 5
 <210> 235
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 46J3A LC CDR3
 <400> 235
 Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Phe Thr

1 5
 <210> 236
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 46019A LC CDR1
 <400> 236
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15
 Thr

<210> 237
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 46019A LC CDR2
 <400> 237
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5
 <210> 238
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 46019A LC CDR3
 <400> 238

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 239

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 47H24A LC CDR1

<400> 239

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Arg Leu Thr

1 5 10

<210> 240

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 47H24A LC CDR2

<400> 240

Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser

1 5

<210> 241

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 47H24A LC CDR3

<400> 241

Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 242

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4905A LC CDR1

<400> 242

Glu Ala Ser Asp His Ile Asp Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 243
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 4905A LC CDR2
 <400> 243
 Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr

1 5
 <210> 244
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 4905A LC CDR3
 <400> 244
 Gln Gln Tyr Trp Ser Ser Pro Phe Thr

1 5
 <210> 245
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50B10A LC CDR1
 <400> 245
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10
 <210> 246
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<
 220><223> 50B10A LC CDR2
 <400> 246
 Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5
 <210> 247

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50B10A LC CDR3
 <400> 247
 Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 248
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50H17A LC CDR1
 <400> 248

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15

Thr

<210> 249
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50H17A LC CDR2
 <400> 249

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 250
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50H17A LC CDR3
 <400> 250

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 251

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50E16A LC CDR1

<400> 251

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 252

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50E16A LC CDR2

<400> 252

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 253

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50E16A LC CDR3

<400> 253

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 254

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 50F1A LC CDR1

<400> 254

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 255
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50F1A LC CDR2

<400> 255
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 256
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 50F1A LC CDR3

<400> 256
 Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 257
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 54I14A LC CDR1

<400> 257
 Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Phe Ala
 1 5 10

<210> 258
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 54I14A LC CDR2

<400> 258
 Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu
 1 5

<210> 259
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 54I14A LC CDR3
 <400> 259

Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 260

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A LC CDR1

<400> 260

Ser Ser Asn Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Asp Ile Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 261

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A LC CDR2

<400> 261

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 262

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 52K11A LC CDR3

<400> 262

Ala Gln Met Leu Glu Arg Pro Trp Thr

1 5

<210> 263

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53H21A LC CDR1

<400> 263

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr

1 5 10

<210> 264

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53H21A LC CDR2

<400> 264

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 265

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53H21A LC CDR3

<400> 265

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr

1 5

<210> 266

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53I12A LC CDR1

<400> 266

Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 267

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53I12A LC CDR2

<400> 267

Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 268

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 53I12A LC CDR3

<400> 268

Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Arg Thr

1 5

<210> 269

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A LC CDR1

<400> 269

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 270

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A LC CDR2

<400> 270

Phe Ala Ser Thr Arg Asp Ser

1 5

<210> 271

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9A LC CDR3

<400> 271

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 272

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39J9A LC CDR1

<400> 272

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 273

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39J9A LC CDR2

<400> 273

Asn Ala Asp Thr Leu Glu Asp

1 5

<210> 274

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39J9A LC CDR3

<400> 274

Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 275

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49H8A LC CDR1

<400> 275
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
 1 5 10

<210> 276

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49H8A LC CDR2

<400> 276

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

<210> 277

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 49H8A LC CDR3

<400> 277

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
 1 5

<210> 278

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 51B10A LC CDR1

<400> 278

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser
 1 5 10

<210> 279

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 51B10A LC CDR2

<400> 279

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp

1 5
 <210> 280
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 51B10A LC CDR3
 <400> 280
 Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr

1 5
 <210> 281
 <211> 574
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 281
 Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu
 1 5 10 15
 Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu
 20 25 30
 His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser
 35 40 45
 Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu

50 55 60
 Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu
 65 70 75 80
 Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr
 85 90 95
 Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala
 100 105 110
 Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile
 115 120 125
 Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile
 130 135 140

Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro
 145 150 155 160
 Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr
 165 170 175
 Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val
 180 185 190
 Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys

 195 200 205
 Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu
 210 215 220
 Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val
 225 230 235 240
 Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys
 245 250 255
 Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly
 260 265 270

 Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly
 275 280 285
 Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His
 290 295 300
 Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile
 305 310 315 320
 Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr
 325 330 335
 Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser

 340 345 350
 Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met
 355 360 365
 Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val
 370 375 380
 Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu
 385 390 395 400

Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro
405 410 415

Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys
420 425 430

Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu
435 440 445

Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys
450 455 460

Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg
465 470 475 480

Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile

485 490 495

Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys
500 505 510

Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val
515 520 525

Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly
530 535 540

Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu
545 550 555 560

Ile Phe Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln
565 570

<210> 282

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9-H1 Heavy Chain Variable Region

<400> 282

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120
<210> 283
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 60A9-H2 Heavy Chain Variable Region
<400> 283

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

35 40 45
Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr 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 Glu Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Phe Thr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 284

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9-H3 Heavy Chain Variable Region

<400> 284

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Phe Thr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 285

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9-H4 Heavy Chain Variable Region

<400> 285

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 286

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9-H5 Heavy Chain Variable Region

<400> 286

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

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

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

85 90 95
Ala Arg Glu Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Phe Thr Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 287

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8-H1 Heavy Chain Variable Region

<400> 287

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Gly Thr Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 288

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8-H2 Heavy Chain Variable Region

<400> 288

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Gly Thr Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 289

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 39G8-H3 Heavy Chain Variable Region

<400> 289

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 290

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9-L1 Light Chain Variable Region

<400> 290

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 291

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9-L2 Light Chain Variable Region

<400> 291

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<

210> 292

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9-L3 Light Chain Variable Region

<400> 292

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

<

210> 293

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9-L4 Light Chain Variable Region

<400> 293

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

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

<

210> 294

<211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 39G8-L3 Light Chain Variable Region
 <400> 294
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

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

<
 210> 295
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 60A9-H6 Heavy Chain Variable Region
 <400> 295
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

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

	115	120
<210>	296	
<211>	121	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	60A9-H7 Heavy Chain Variable Region	
<400>	296	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
1 5 10 15		
Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr		
20 25 30		
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile		
35 40 45		

Gly	Gln	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Pro	Lys	Phe
50				55				60							
Gln	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	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	Phe	Cys
				85				90				95			
Ala	Arg	Glu	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Val	Phe	Thr	Tyr	Trp	Gly
100				105				110							

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 297

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9-H8 Heavy Chain Variable Region

<400> 297

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Ile Tyr Tyr Gly Asn Tyr Val Phe Thr Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 298

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9-H9 Heavy Chain Variable Region

<400> 298

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

1 5 10 15

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

115 120

<210> 299

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 60A9-L5 Light Chain Variable Region

<400> 299

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

His Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val
100 105 110
Lys