



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0040827
(43) 공개일자 2021년04월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61K 47/6849 (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2020-7028253
- (22) 출원일자(국제) 2019년07월25일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년09월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2019/097665
- (87) 국제공개번호 WO 2020/020281
국제공개일자 2020년01월30일
- (30) 우선권주장
201810823583.6 2018년07월25일 중국(CN)

- (71) 출원인
이노벤틱 바이오로지스 (쑤저우) 컴퍼니, 리미티드
중국 215123 장쑤 쑤저우 쑤저우 인터스트리얼 파크 동펑 스트리트 168
- (72) 발명자
시 신젠
중국, 지양수 215123, 쑤저우, 쑤저우 인터스트리얼 파크, 168 동펑 스트리트
- 장 판
중국, 지양수 215123, 쑤저우, 쑤저우 인터스트리얼 파크, 168 동펑 스트리트
- 리우 준지안
중국, 지양수 215123, 쑤저우, 쑤저우 인터스트리얼 파크, 168 동펑 스트리트
- (74) 대리인
특허법인한얼

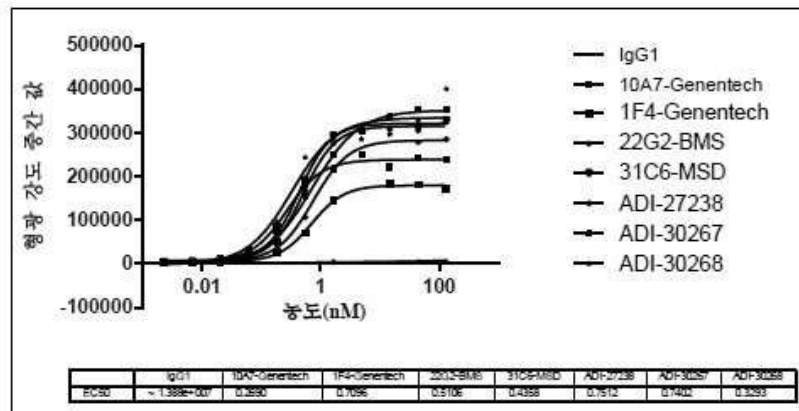
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **항 TIGIT 항체 및 그 용도**

(57) 요약

본 발명은 TIGIT에 특이적으로 결합하는 신규 항체 및 이의 항체 단편, 및 상기 항체 또는 항체 단편을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 항체 또는 이의 항체 단편을 암호화하는 핵산, 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포, 및 관련 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 항체 및 항체 단편의 치료 및 진단 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61P 31/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

G01N 33/6872 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/55 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/70 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

TIGIT에 결합하며,

- (i) 서열 번호 84, 85, 86 또는 87에 기재된 중쇄 가변 영역의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열, 및 서열 번호 104에 기재된 경쇄 가변 영역의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- (ii) 서열 번호 88, 89 또는 90에 기재된 중쇄 가변 영역의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3서열, 및 서열 번호 105 또는 106에 기재된 경쇄 가변 영역의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- (iii) 서열 번호 91, 92 또는 93에 기재된 중쇄 가변 영역의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열, 및 서열 번호 107에 기재된 경쇄 가변 영역의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- (iv) 서열 번호 94, 95, 96 또는 97에 기재된 중쇄 가변 영역의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열, 및 서열 번호 108에 기재된 경쇄 가변 영역의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- (v) 서열 번호 98, 99 또는 100에 기재된 중쇄 가변 영역의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열, 및 서열 번호 109에 기재된 경쇄 가변 영역의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열; 또는
- (vi) 서열 번호 101, 102 또는 103에 기재된 중쇄 가변 영역의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열, 및 서열 번호 110에 기재된 경쇄 가변 영역의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 2

TIGIT에 결합하고, 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함하며,

- (a) HCDR1은 서열 번호 1, 2, 3, 4 또는 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열 번호 6, 7, 8, 9 또는 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR3은 서열 번호 11, 12, 13, 14 또는 15에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR2는 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR3은 서열 번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하고;
- (b) HCDR1은 서열 번호 19, 20 또는 21에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열 번호 22, 23 또는 24에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR3은 서열 번호 25에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열 번호 26에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR2는 서열 번호 27에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR3은 서열 번호 28, 29 또는 30에 기재된 아미노산 서열을 포함하고;
- (c) HCDR1은 서열 번호 31, 32 또는 33에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열 번호 34, 35, 36 또는 37에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR3은 서열 번호 38, 39 또는 40에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR2는 서열 번호 42에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR3은 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하고;
- (d) HCDR1은 서열 번호 44, 45, 46 또는 47에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열 번호 48, 49, 50, 51 또는 52에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR3은 서열 번호 53, 54, 55 또는 56에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열 번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR2는 서열 번호 58에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR3은 서열 번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하고; 또는
- (e) HCDR1은 서열 번호 60, 61 또는 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열 번호 6, 63, 64 또는 65에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR3은 서열 번호 66, 67 또는 68에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열 번호 69에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR2는 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR3은 서열 번호 70에 기재된 아미노산 서열을 포함하고;
- (f) HCDR1은 서열 번호 71, 72, 73 또는 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열 번호 22, 75, 76 또는 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR3은 서열 번호 78, 79 또는 80에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열 번호 81에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR2는 서열 번호 82에 기재된 아미노산

서열을 포함하고, LCDR3은 서열 번호 83에 기재된 아미노산 서열을 포함하고;

(g) HCDR1은 서열 번호 178, 179, 180 또는 181에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열 번호 6, 7, 8 또는 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR3은 서열 번호 182, 183, 184 또는 185에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR2는 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR3은 서열 번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하고;

(h) HCDR1은 서열 번호 186 또는 187에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열 번호 22 또는 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR3은 서열 번호 188에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열 번호 26에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR2는 서열 번호 27에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR3은 서열 번호 28 또는 29에 기재된 아미노산 서열을 포함하고;

(i) HCDR1은 서열 번호 189 또는 190에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열 번호 34, 35 또는 36에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR3은 서열 번호 191 또는 192에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR2는 서열 번호 42에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR3은 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하고;

(j) HCDR1은 서열 번호 193, 194 또는 195에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열 번호 48, 49, 50 또는 51에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR3은 서열 번호 196, 197 또는 198에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열 번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR2는 서열 번호 58에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR3은 서열 번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하고;

(k) HCDR1은 서열 번호 199 또는 200에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열 번호 6, 63 또는 64에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR3은 서열 번호 201 또는 202에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열 번호 69에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR2는 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR3은 서열 번호 70에 기재된 아미노산 서열을 포함하고; 또는

(l) HCDR1은 서열 번호 203, 204 또는 205에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열 번호 22, 75 또는 76에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, HCDR3은 서열 번호 206 또는 207에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열 번호 81에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR2는 서열 번호 82에 기재된 아미노산 서열을 포함하고, LCDR3은 서열 번호 83에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

(i) 서열 번호 84, 85, 86 또는 87에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열 번호 104에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ii) 서열 번호 88, 89 또는 90에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열 번호 105 또는 106에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(iii) 서열 번호 91, 92 또는 93에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열 번호 107에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(iv) 서열 번호 94, 95, 96 또는 97에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열 번호 108에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(v) 서열 번호 98, 99 또는 100에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열 번호 109에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

(vi) 서열 번호 101, 102 또는 103에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열 번호 110에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-

결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

- (i) 서열 번호 84, 85, 86 또는 87에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 104에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- (ii) 서열 번호 88, 89 또는 90에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 105 또는 106에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- (iii) 서열 번호 91, 92 또는 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 107에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- (iv) 서열 번호 94, 95, 96 또는 97에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 108에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- (v) 서열 번호 98, 99 또는 100에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 109에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는
- (vi) 서열 번호 101, 102 또는 103에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 110에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로부터 선택되는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 IgG1, IgG2 또는 IgG4 형태의 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 바람직하게는, S228P, F234A 및 L235A 돌연변이를 포함하는 IgG4 Fc 영역인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 완전 인간화 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, scFv와 같은 단일-쇄 항체, (Fab')₂ 단편, 단일 도메인 항체, 디아바디(dAb), 또는 선형 항체로부터 선택된 항체 단편인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

- (i) 인간 TIGIT에 높은 친화도로 결합하는 능력;
- (ii) 원숭이 및/또는 쥐 TIGIT와의 교차면역반응의 활성;
- (iii) 세포 표면 상의 TIGIT에 효과적으로 결합;
- (iv) TIGIT의 리간드 CD155에 대한 결합 차단;
- (v) TIGIT의 CD155에 대한 결합의 다운스트림 IL-2 신호전달 경로에 대한 억제 효과 완화;
- (vi) T 세포에서 IL-2 생산 증가;
- (vii) 항종양 활성, 예를 들어, 종양 성장 억제;
- (viii) 항-PD-1 항체와 함께 향상된 종양 억제 효과 보유, 예를 들어, 향상된 종양 성장 억제 능력.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 암호화하는 단리된 핵산.

청구항 10

제9항에 따른 핵산을 포함하는 벡터로써, 바람직하게는, 상기 벡터는 발현 벡터인, 벡터.

청구항 11

제9항에 따른 핵산 또는 제10항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포로써, 바람직하게는, 상기 숙주 세포는 원핵 또는 진핵 세포이고, 더 바람직하게는, 효모 세포 또는 포유동물 세포(예를 들어, 293 세포 또는 CHO 세포)인, 숙주 세포.

청구항 12

항 TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법으로써, 제11항에 따른 숙주 세포를 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 항 TIGIT 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산의 발현에 적합한 조건에서 배양하는 단계, 및 선택적으로, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 단리하는 단계를 포함하고, 선택적으로, 상기 방법은 상기 항 TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 상기 숙주 세포로부터 단리하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 13

치료제 또는 진단제에 접합된 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 면역접합체.

청구항 14

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 다중특이적 항체로써, 바람직하게는, 상기 다중특이적 항체는 이중특이적 항체인, 다중특이적 항체.

청구항 15

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 선택적으로 제약 보조제(adjunct)를 포함하는 제약 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 제2 치료제를 포함하고, 바람직하게는, 상기 제2 치료제는 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체로부터 선택되는 것인, 제약 조성물.

청구항 17

대상체에서 종양 또는 감염성 질환을 예방 또는 치료하는 방법으로써, 유효량의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 제15항 또는 제16항에 따른 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 바람직하게는, 상기 종양은 위장관 암, 예컨대 결장암인, 방법.

청구항 18

대상체에서 TIGIT의 면역억제 효과를 감소 또는 제거하도록 CD155에 대한 TIGIT의 결합을 차단하는 방법으로써, 유효량의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 제15항 또는 제16항에 따른 제약 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 19

샘플에서 TIGIT를 검출하기 위한 방법으로써,

(a) 상기 샘플을 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉시키는 단계; 및

(b) 상기 항체 또는 항원- 결합 단편 및 TIGIT에 의해 형성된 복합체를 검출하는 단계를 포함하고, 선택적으로, 상기 항체는 검출가능하게 표지되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 TIGIT에 특이적으로 결합하는 신규 항체 및 이의 항체 단편, 및 상기 항체 또는 항체 단편을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 항체 또는 이의 항체 단편을 암호화하는 핵산, 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포, 및 관련 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 항체 및 항체 단편의 치료 및 진단 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] TIGIT(Ig 및 ITIM 도메인을 포함하는 T-세포 면역 수용체, 또한 WUCAM, Vstm3, 또는 Vsig9로 공지됨)는 원래 생물정보학에서의 비교에 의해 CD28 패밀리의 구성원으로써 발견된다. TIGIT는 다양한 면역 세포(천연 킬러 세포/활성화 T 세포/기억 T 세포/조절 T 세포들/여포성 T-헬퍼 세포 등)의 막 표면 상에서 발현되는 공동-억제 수용체이고 면역글로불린 슈퍼패밀리의 구성원이다. TIGIT 분자는 3가지 기전을 통해 면역계에 조절 효과를 발휘할 수 있다고 생각된다: 1) TIGIT는 수지상 세포 또는 암 세포의 표면 상에서 발현되는 공유 리간드 CD155/CD112에 결합하기 위해 공동-자극 수용체 CD226과 경쟁하고, TIGIT를 발현하는 세포에 억제 신호를 전달하여 이러한 세포의 활성화를 억제하며; 2) TIGIT는 CD226의 동종이량체화를 파괴하고, 하류로 전달되는 이의 활성화 신호를 차단하기 위해 상기 공동-스티뮬레이터 CD226과 직접 상호작용하고; 3) TIGIT가 수지상 세포에서 발현되는 CD155에 결합한 후, 세포 내 ITIM 서열은 억제 신호를 전달하고, 면역억제 시토킨을 발현하여 면역계의 활성화를 억제한다. TIGIT는 종양 미세환경에서 다양한 세포에서 역할을 할 수 있다. 이들 세포는 종양 침윤성 CD8⁺T 세포, 조절성 T 세포 및 NK 세포일 수도 있다. 전반적으로, 다수의 연구는 제1 메커니즘이 아마도 TIGIT가 그의 면역억제 효과를 발휘하는 가장 중요한 메커니즘이라는 것을 제안한다.

[0003] 인간 TIGIT에 결합하는 항체는 암을 치료하는 데 유용한 것으로 입증되었다. 예를 들어, WO 2006/124667을 참조한다. PD-L1 및 TIGIT의 항체 차단은 마우스 모델에서 상승적 방식으로 CD8⁺T 세포-매개 종양 거부를 증가시킬 수 있다. Grogan *et al.* (2014) *J. Immunol.* 192(1) Suppl. 203.15; Johnston *et al.* (2014) *Cancer Cell* 26:1-15. 흑색종의 동물 모델에서 유사한 결과가 수득된다. Inozume *et al.* (2014) *J. Invest. Dermatol.* 134:S121-Abstract 693.

[0004] 면역 반응에서의 역할의 관점에서, TIGIT는 매력적인 암 면역요법 표적으로 간주된다. 따라서, 질환 치료, 특히 암 치료를 위한 새로운 TIGIT 항체, 특히 TIGIT을 표적화하는 CD155/CD112 차단 항체, 보다 특히 인간 항-TIGIT 항체와 이들의 조합 요법을 개발할 필요가 당업계에 존재한다.

발명의 내용

[0005] 본 발명의 내용

[0006] 본 발명은 항-TIGIT 항체, 그의 암호화 유전자, 및 그의 용도를 제공한다. 본 발명자는, 유전자 조작 및 효모 디스플레이를 통해, 효모의 표면에 나타난 인간 항체 라이브러리로부터 완전 인간화 항-인간-TIGIT 항체를 스크리닝하고, 추가로 친화도-성숙 고친화성 항-사람 TIGIT 항체가 얻어졌다. 본 발명의 완전 인간화 항체 분자는 TIGIT의 리간드 CD155에 대한 결합을 효과적으로 차단하고, 세포에 전달되는 억제 신호를 감소시키거나 제거하고, IL-2의 생성을 증가시키고, 생체 내 투여 시 종양 성장을 억제할 수 있으며, 이의 종양 억제 효과는 항-PD-1 항체와 조합하여 투여 시 특히 우수하다. 따라서, 본 발명의 항체는 면역화 반응의 증진, 종양 성장의 억제, 감염에 대한 내성, 및 TIGIT 단백질의 검출을 포함하나 이에 제한되지 않는 다수의 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0007] 본 발명은 인간 TIGIT에 결합하는 신규한 완전 인간화 항체 및 그의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0008] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체는 하나 이상의 하기 특성을 갖는다:

- [0009] (i) 인간 TIGIT에 높은 친화도로 결합하는 능력;
 - [0010] (ii) 원숭이 및/또는 쥐 TIGIT와의 교차면역반응의 활성;
 - [0011] (iii) 세포 표면 상의 TIGIT에 효과적으로 결합;
 - [0012] (iv) TIGIT의 리간드 CD155에 대한 결합 차단;
 - [0013] (v) TIGIT의 다운스트림 IL-2 신호전달 경로 상에서 TIGIT에 대한 CD155 결합의 억제 효과 완화;
 - [0014] (vi) T 세포에서 IL-2 생산 증가;
 - [0015] (vii) 항종양 활성, 예를 들어, 종양 성장 억제;
 - [0016] (viii) 항-PD-1 항체와 함께 향상된 종양 억제 효과 보유, 예를 들어, 향상된 종양 성장 억제.
 - [0017] 일부 실시양태에서, 본 발명은 TIGIT에 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공하며, 이는 서열 번호 84 내지 103에 제시된 중쇄 가변 영역 중 하나의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 서열, 및/또는 서열 번호 104 내지 110에 제시된 경쇄 가변 영역의 LCDR1, LCDR2, 그리고 LCDR3 서열 또는 상기 기재된 CDR 서열의 조합의 변이체를 포함한다.
 - [0018] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한 항-TIGIT 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다. 본 발명의 항-TIGIT 항체 및 예시적인 항체(예를 들어, 표 B에 열거된 항체 VH 및 VL 서열의 조합을 갖는 항체)는 동일한 또는 중첩 에피토프에 결합하고/하거나 TIGIT에 대한 결합에 대해 경쟁하고/하거나 항-TIGIT 항체는 본 발명의 예시적인 항체를 억제(예를 들어, 경쟁적으로 억제)한다.
 - [0019] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산, 핵산을 포함하는 벡터, 및 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
 - [0020] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 제조 방법을 제공한다.
 - [0021] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 항체를 포함하는 면역접합체, 제약 조성물, 및 조합 생성물을 제공한다.
 - [0022] 본 발명은 또한 본 발명의 항체를 사용하여 대상체에서 CD155(예를 들어, 수지상 세포 또는 암 세포의 표면 상에서 발현되는 CD155)에 대한 TIGIT의 결합을 차단하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, TIGIT-매개 억제 신호전달은 T 세포 및 NK 세포의 활성화를 자극하기 위해, 방법에 의해 TIGIT를 발현하는 세포(특히 T 세포, 자연 살해 세포)에서 감소 또는 제거된다. 일부 실시양태에서, T 세포에서 IL-2의 생성은 방법에 의해 증가된다. 일부 실시양태에서, CD155-매개 억제 신호전달은 면역억제성 시토카인의 발현을 감소시키기 위해 방법에 의해 CD155를 발현하는 세포(예를 들어, 수지상 세포)에서 감소된다. 일부 실시양태에서, 면역계의 활성화는 방법에 의해 촉진된다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 항체를 사용하여 암 또는 감염을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
 - [0023] 본 발명은 또한 샘플 내의 TIGIT를 검출하는 방법에 관한 것이다.
 - [0024] 본 발명은 다음의 도면 및 특정 실시예에서 더 설명된다. 그러나, 이들 도면 및 특정 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안되며, 당업자에 의해 쉽게 착상되는 변형은 본 발명의 사상 및 첨부된 청구 범위의 보호 범위에 포함될 것이다.
- 도면의 간단한 설명**
- [0025] 도 1A-F는 친화도 성숙 전 및 후에 CHO 세포의 표면 상에서 발현되는 인간 TIGIT에 대한 효모에 의해 발현되는 항체의 결합을 나타낸다.
 - 도 2는 CHO 세포에 의해 발현된 7개의 후보 항체와 CHO 세포의 표면 상에서 발현된 인간 TIGIT의 결합을 나타낸다.
 - 도 3A-F는 친화도 성숙 전 및 후에 효모에 의해 발현된 항체의 CD155에 대한 차단 능력을 나타낸다.
 - 도 4는 CHO 세포에 의해 발현된 7개의 후보 항체의 CD155에 대한 차단 능력을 나타낸다.
 - 도 5A-E는 친화도 성숙 전후에 효모에 의해 발현된 항체에 대한 MOA 생물학적 활성 검정을 보여준다.

도 6은 CHO 세포에 의해 발현되는 7개의 후보 항체의 MOA 생물학적 활성 검정을 보여준다.

도 7은 인간 TIGIT 녹-인 MC38 마우스 모델에서 단독으로(10 mg/kg) 투여되는 후보 분자 ADI-30293 및 ADI-30278의 약력학적 연구를 보여준다.

도 8A-B는 인간 TIGIT 녹-인 MC38 마우스 모델에서 항-PD1 항체(항체 C, WO 2017133540A1)와 조합하여 투여된 (10+1 mg/kg) 후보 분자 ADI-30293 및 ADI 30278의 약력학적 연구를 보여준다.

도 9는 본 발명의 실시예에서 사용된 예시적인 인간 TIGIT 서열을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 정의

[0027] 달리 정의되지 않는 한, 본 출원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 발명의 목적을 위해, 하기 용어가 하기에 정의된다.

[0028] 수치와 함께 사용되는 용어 "약"은 명시된 수치 미만의 하한 5% 내지 명시된 수치 초과 상한 5% 범위의 수치를 포함하는 것으로 의도된다.

[0029] 용어 "및/또는"은 옵션 중 임의의 하나 또는 옵션 중 어느 둘 이상을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0030] 여기에 사용된 용어 "구성한다" 또는 "포함한다" 등의 용어는 요소 및 성분, 정수(integers) 또는 단계들을 포함하나, 다른 요소 및 성분, 정수 또는 단계들을 제외하지는 않는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하다" 또는 "포함하는"은, 달리 나타내지 않는 한, 전체가 설명된 요소, 정수 또는 단계로 구성되는 상황을 또한 포함한다. 예를 들어, 특정 서열의 항체 가변 영역을 "포함하다"라고 언급할 때, 이는 또한 특정 서열로 이루어진 항체 가변 영역도 포함하는 것으로 의도된다.

[0031] 본 출원에 사용된 용어 "항체"는 항원을 특이적으로 인식하고 결합하는 면역글로불린 경쇄 가변 영역 또는 중쇄 가변 영역을 적어도 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 용어 "항체"는 원하는 항원-결합 활성을 나타내는 한, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 단일-쇄 또는 다중-쇄 항체, 모노특이적 또는 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 완전 인간 또는 키메라 또는 인간화 항체, 및 전장 항체 및 항체 단편을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 항체 구조를 포함한다.

[0032] 당업자는 "전체 항체"(본 출원에서 "전장 항체", "완전 항체" 및 "항체"와 상호교환적으로 사용됨)가 적어도 2개의 중쇄(Hs) 및 2개의 경쇄(Ls)를 포함하는 것으로 이해할 것이다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역(약어 VH로 표시) 및 중쇄 불변 영역(heavy-chain constant region)으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인(CH1, CH2 및 CH3)으로 구성된다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역(약어 VL로 표시) 및 경쇄 불변 영역(light-chain constant region)으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인 CL로 구성된다. 가변 영역은 항체의 항원에 대한 항체의 결합에 참여하는 항체의 중쇄 또는 경쇄의 도메인이다. 불변 영역(constant regions)은 항체 및 항원의 결합과 직접적인 관련은 없지만 여러 가지의 이펙터 기능을 한다. 항체의 경쇄는 이의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기준으로 카파(κ) 및 람다(λ)로 불리는 2가지 유형 중 하나에 할당될 수 있다. 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열에 따라, 항체의 중쇄는 예를 들어, IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM의 5가지 주요 유형으로 나뉠 수 있고, 이들 중 몇 가지는 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2의 서브타입으로 더 나뉠 수 있다. 5개의 상이한 항체 유형에 상응하는 중쇄 불변 영역은 각각 α , δ , ϵ , γ 및 μ 로 지칭된다. 용어 "이소타입"은 항체의 중쇄 불변 영역에 의해 결정된 항체 타입을 지칭한다. 예를 들어, 모든 목적을 위해 그 전체가 본 출원에 참고로 포함된 *Fundamental Immunology*, Ch.7(Paul, w. Eds., 2nd edition, Raven Press, N.Y. (1989))를 참조한다.

[0033] 용어 항체의 "항원-결합 부분"(본 출원에서 "항체 단편" 및 "항원 결합 단편"과 상호교환적으로 사용됨)은 무손상 항체가 결합하는 항원에 결합하기 위한 무손상 항체의 부분을 포함하는 불완전한 항체 분자를 지칭한다. 항체의 항원-결합 부분은 일반적으로 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 항원 결합 단편은 제조할 DNA 기술, 또는 무손상 항체의 효소적 또는 화학적 클리비지(cleavage)를 사용하여 제조할 수 있다. 항원-결합 단편은 Fab, scFab, Fab', F(ab')₂, Fab'-SH, Fv, 단일-쇄 Fv, 디아바디, 트리야바디, 테트라바디, 미니바디 및 단일-도메인 항체(sdAb)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 항체 단편의 보다 상세한 설명을 위해, *Fundamental Immunology*, W.E. Paul eds., Raven Press, N.Y. (1993); Shao Rongguang *et al.* (eds.), *Antibody Drug Research and Application*, People's Medical

Publishing House(2013); Hollinger *et al.*, *PNAS USA* 90: 6444-6448(1993); Hudson *et al.*, *Nat. Med.* 9:129-134(2003)를 참조한다.

- [0034] 용어 "인간 항체" 및 "완전 인간화 항체"는 본 출원에서 상호교환적으로 사용되고 프레임워크 영역 및 CDR 영역 둘 다가 인간 생식세포계 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 또한, 항체가 불변 영역을 포함하는 경우, 불변 영역은 또한 인간 생식세포계 면역글로불린 서열로부터 유래된다. 본 출원에 개시된 인간 항체는 인간 생식세포계 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 서열(예를 들어, 시험관 내 랜덤 또는 부위-특이적 돌연변이유발 또는 생체 내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이), 예를 들어 CDR, 특히 CDR3을 포함할 수 있다. 그러나, 본 출원에 사용된 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 다른 포유동물 종(예를 들어, 마우스)의 생식세포계로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체를 포함하지 않는다.
- [0035] 본 출원에 사용된 바와 같이, 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 모든 인간 항체, 예를 들어(a) 인간 면역글로불린 유전자를 사용하여 트랜스제닉 또는 트랜스염색체 동물(예를 들어, 마우스)로부터 또는 인간 면역글로불린 유전자로부터 제조된 하이브리도마로부터 단리된 항체;(b) 인간 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포로부터 단리된 항체(예를 들어, 형질감염체종);(c) 재조합 및 조합 인간 항체 라이브러리(예를 들어, 효모 디스플레이 라이브러리)로부터 단리된 항체와;(d) 다른 DNA 서열에 인간 면역글로불린 유전자의 스플라이싱을 포함하는 임의의 다른 방식으로 제조, 발현되는, 생성되는 또는 단리된 항체를 포함한다. 이들 재조합 인간 항체는 프레임워크 영역 및 CDR 영역 둘 다가 인간 생식세포계 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 영역을 갖는다. 그러나, 특정 실시양태에서, 재조합 인간 항체는 시험관 내 돌연변이유발(또는 인간 Ig 서열을 사용하는 트랜스제닉 동물의 경우 생체 내 체세포 돌연변이유발)에 적용될 수 있고, 생성된 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 인간 생식세포계 VH 및 VL 서열로부터 유래되고 이와 관련되지만, 인간 항체 생식세포계의 라이브러리에서 자연적으로 발생하지 않는다.
- [0036] 용어 "키메라 항체"는 가변 영역 서열이 하나의 종으로부터 유래되고 불변 영역 서열이 다른 종으로부터 유래되는 항체, 예를 들어, 가변 영역 서열을 마우스 항체로부터 유래하고 불변 영역 서열을 인간 항체로부터 유래되는 항체를 지칭한다.
- [0037] 용어 "인간화된 항체"는 마우스와 같은 다른 포유동물 종으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 연결된 항체를 지칭한다. 추가의 프레임워크 영역 변형이 인간 프레임워크 서열에 도입될 수 있다.
- [0038] 단리된 항체는 그의 천연 환경의 성분으로부터 분리된 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는, 예를 들어 전기영동(예를 들어, SDS-PAGE, 등전 집속(IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예를 들어 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 결정 시 95% 또는 99% 이상의 순도로 정제된다. 항체 순도를 평가하기 위한 방법의 검토를 위해, 예를 들어, Flatman, S. *et al.*, *J. Chrom.B* 848 (2007) 79-87을 참조한다.
- [0039] 용어 "에피토프"는 항체가 결합하는 항원 영역이다. 에피토프는 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치된 인접 아미노산 또는 비인접 아미노산에 의해 형성될 수 있다.
- [0040] 본 출원에서, TIGIT는 Ig 및 ITIM 도메인을 포함하는 "T-세포 면역 수용체"를 지칭한다. 상기 용어는 또한 TIGIT의 변이체, 아이소타입, 상동체 및 종 상동체를 포함한다. 용어 "인간 TIGIT"는 인간 서열 TIGIT를 지칭한다. 하나의 특정 인간 TIGIT 서열은 서열 번호 208에 제시된다. 일부 실시양태에서, 인간 TIGIT 서열은 서열 번호 208에 제시된 인간 TIGIT 아미노산 서열과 적어도 95%, 심지어 적어도 96%, 97%, 98%, 또는 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. TIGIT 단백질은 또한 TIGIT의 단편, 예컨대 세포 외 도메인을 포함하는 단편, 예를 들어 본 출원에 개시된 임의의 항체에 대한 결합 능력을 보유하는 단편을 포함할 수 있다. 여기서, PVR(폴리오바이러스 수용체), PVS, HVED, CD155, NECL5, TAGE4 및 Nec1-5로도 알려진 CD155는 면역억제 신호를 유도하기 위해 TIGIT와 상호작용한다.
- [0041] 용어 "에 특이적으로 결합하는"은 항체가 항원에 선택적으로 또는 우선적으로 결합하는 것을 의미한다. 항체가 생물학적 광학 간섭법에 의해 측정된 약 5×10^{-7} M 이하, 약 1×10^{-7} M 이하, 5×10^{-8} M 이하, 1×10^{-8} M 이하 또는 약 5×10^{-9} M 이하의 K_D 로 인간 TIGIT에 결합하는 경우, 항체는 "인간 TIGIT"에 특이적으로 결합하는 항체이다. 그러나, 인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 종으로부터의 TIGIT 단백질과 교차-반응성을 가질 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 인간 TIGIT에 특이적인 항체는 비-인간 종으로부터의 TIGIT 단백질과 교차-반응할 수 있다. 다른 실시양태에서, 인간 TIGIT에 특이적인 항체는 다른 종에 대한 교차-반응성을 나

타내지 않거나, 또는 특정 종으로부터의 TIGIT에만 교차-반응을 나타내지 않으면서 인간 TIGIT에 완전히 특이적 일 수 있다.

- [0042] 본 출원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "교차-반응"은 상이한 종으로부터의 TIGIT에 결합하는 항체의 능력을 지칭한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 인간 TIGIT에 결합하는 항체는 또한 다른 종으로부터의 TIGIT(예를 들어, 원숭이 및/또는 마우스 TIGIT)에 결합할 수 있다. 교차-반응성을 결정하는 방법은 실시예에 기재된 방법 뿐만 아니라, 당업계에 공지된 표준 검정, 예컨대 생물학적 광학 간섭법 또는 유동 세포측정법을 포함한다.
- [0043] "친화성" 또는 "결합 친화성"의 용어는 결합 쌍의 멤버 간의 상호작용을 반영하는 고유의 결합 친화력을 지칭한다. 그의 짝인 Y에 대한 분자 X의 친화성은 일반적으로 평형 해리상수(K_D)로 표시한다. 이것은 결합 비율 상수 (k_{on})에 대한 해리 비율 상수(k_{dis})의 비율이다. 친화성은 기술분야에 알려진 일반적인 방법으로 측정할 수 있다. 친화성을 측정하는 하나의 특정 방법은 여기에 설명된 ForteBio kinetic binding assay 방법이다.
- [0044] IgG 항체의 경우, 용어 "높은 친화도"는 항체가 1×10^{-7} M 이하, 바람직하게는 5×10^{-8} M 이하, 더 바람직하게는 약 1×10^{-8} M 이하, 가장 바람직하게는 약 5×10^{-9} M 이하의 K_D 로 표적 항원에 결합하는 것을 의미한다. 그러나, "높은 친화도" 결합은 항체 아이소타입에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, IgM 아이소타입의 경우, "높은 친화도"는 항체가 1×10^{-6} M 이하, 바람직하게는 1×10^{-7} M 이하, 더 바람직하게는 약 1×10^{-8} M 이하의 K_D 를 가짐을 의미한다.
- [0045] 항원(예를 들어, TIGIT)에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항체는, 기준 항체와의 기준 항체의 항원(예를 들어, TIGIT)에의 결합을 경쟁 검정에서 50% 이상 차단하는 항체이고, 반대로, 기준 항체는 항체와의 항원(예를 들어, TIGIT)의 결합을 상기 경쟁 검정에서는 50% 이상 차단한다. 예시적인 경쟁적 검정은 "Antibodies", Harbor and Lane(Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY)에 기재되어 있다. 결합에 대해 경쟁하는 항체 및 참조 항체는 동일한 에피토프 영역, 예를 들어 동일한 에피토프, 인접한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합할 수 있다.
- [0046] 참조 항체와 이의 항원에 대한 결합을 억제(예를 들어, 경쟁적으로 억제)하는 항체는 참조 항체와 이의 항원에 대한 결합의 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 이상을 억제하는 항체를 지칭한다. 반대로, 참조 항체는 이의 항원에 대한 항체 결합의 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 이상을 억제한다. 항체의 항원에 대한 결합은 친화성(예를 들어, 평형 해리상수)에 의해 측정될 수 있다. 친화도를 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있다.
- [0047] 참조 항체와 동일하거나 유사한 결합 친화성 및/또는 특이성을 나타내는 항체는 참조 항체의 결합 친화성 또는 특이성의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 이상을 가질 수 있는 항체를 지칭한다. 이는 결합 친화성 및/또는 특이성을 결정하기 위해 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다.
- [0048] 용어 "Fc 영역"은 본 출원에서 불변 영역의 적어도 일부를 포함하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 사용된다. 상기 용어는 천연 서열의 Fc-영역 및 변이체 Fc-영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG 중쇄 Fc-영역은 중쇄의 Cys226 또는 Pro230으로부터 카르복실 말단으로 연장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 리신(Lys447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본 출원에서 달리 나타내지 않는 한, Fc-영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌 Kabat, E.A., et.al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th edition, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991), NIH Publication 91-3242에 기재된 바와 같이 EU 인덱스로도 알려진 EU 넘버링 시스템에 기초한다.
- [0049] 본 출원에서 항체와 관련된 용어 "변이체"는 참조 항체와 비교하여, 적어도 하나, 예를 들어, 1-30, 1-20 또는 1-10, 예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입에 의한 아미노산 변경을 갖는 표적 항체 영역을 포함하는 항체를 지칭하며, 여기서 변이체는 변경 전에 항체 분자의 적어도 하나의 생물학적 특성(예를 들어, 항원 결합 능력)을 실질적으로 보유한다. 표적 항체 영역은 항체의 전체 길이, 또는 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역, 또는 이들의 조합, 또는 하나 이상의 중쇄 CDR 영역 또는 하나 이상의 경쇄 CDR 영역, 및 이들의 조합일 수 있다. 본 출원에서, 참조 항체 영역에 비해 아미노산 변경을 갖는 항체 영역은 또한 참조 항체 영역의 "변이체"로써 지칭된다.
- [0050] 본 출원에서, 용어 "서열 동일성"은 서열이 비교 윈도우에서 뉴클레오티드 단위 또는 아미노산 단위 기준으로 동일한 정도를 지칭한다. % 서열 동일성은 하기 단계에 의해 계산될 수 있다: 비교 윈도우에서 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교하는 단계; 핵산 염기(예를 들어, A, T, C, G 및 I) 또는 아미노산 잔기(예를 들어, Ala,

Pro, Ser, Thr, Gly, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Lys, Arg, His, Asp, Glu, Asn, Gln, Cys 및 Met)가 2개의 서열에서 동일한 위치의 수를 결정하여 매칭된 위치의 수가 생성되는 단계; 매칭된 위치들의 수를 비교 윈도우 내의 위치들의 총 수(즉, 윈도우 크기)로 나누는 단계; 및 그 결과에 100을 곱하여 퍼센트 서열 동일성을 생성하는 단계. 서열 동일성 퍼센트를 결정하기 위한 최적 정렬은 당업계에 공지된 다양한 방식으로, 예컨대, BLAST, BLAST-2, ALIGN, 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 당업자는, 비교되는 전체-길이 서열 범위 또는 표적 서열 영역 내에서 최적 정렬을 생성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하는, 서열의 정렬을 위한 적합한 파라미터를 결정할 수 있다.

[0051] 여기서, 항체 서열과 관련하여, 퍼센트 아미노산 서열 동일성은 후보 항체 서열을 기준 항체 서열과 최적으로 정렬시킴으로써 결정되고, 바람직한 구현 예에서, 최적 정렬은 Kabat 넘버링 방식에 따라 수행된다. 여기서, 비교 윈도우(즉, 비교되는 표적 항체 영역)를 명시하지 않고, 이는 기준 항체 서열의 전체 길이에 걸쳐 정렬하는데 적용 가능할 것이다. 일부 실시양태에서, 항체와 관련하여, 서열 동일성은 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 통해 달성될 수 있거나, 또는 퍼센트 서열 동일성이 프레임워크 영역으로만 제한될 수 있는 반면, 상응하는 CDR 영역의 서열은 100% 동일하게 유지된다.

[0052] 유사하게, 항체 서열과 관련하여, 기준 항체에 비해 표적 항체 영역에서 아미노산 변경을 갖는 후보 항체가 정렬에 기초하여 결정될 수 있다.

[0053] 본 출원에서, "보존적 치환"은 아미노산을 화학적으로 유사한 아미노산으로 대체하는 아미노산 변경을 지칭한다. 아미노산 변형, 예컨대 치환은 당업계에 공지된 표준 방법, 예컨대 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개 돌연변이유발에 의해 본 발명의 항체 내로 도입될 수 있다.

[0054] 기능적으로 유사한 아미노산을 제공하는 보존적 대체 테이블은 기술 분야에 잘 알려져 있다. 바람직한 측면에서, 보존적으로 치환된 잔기는 하기 보존적 치환의 표 A로부터 유래되고, 바람직하게는 표 A에 나타난 바람직한 보존적 치환된 잔기이다.

표 A

원시 잔류물(primitive residue)	예시적인 치환	바람직한 보존적 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Nle	Leu
Leu (L)	Nle; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Nle	Leu

[0055] 본 발명의 모든 측면은 하기 섹션에서 추가로 상세히 설명된다.

[0057] **I. 본 발명의 항 TIGIT 항체**

[0058] 한 측면에서, 본 발명은 TIGIT, 바람직하게는 인간 TIGIT 단백질(예를 들어, 서열 208의 인간 TIGIT 서열)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 특히 완전 인간화 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항체의 항원-결합 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단쇄 항체, 예컨대 scFv, (Fab')₂ 단편, 단일-도메인 항체, 디아바디(dAb), 및 선형 항체로부터 선택된 항체 단편이다.

[0059] 항체의 유리한 생물학적 특성

- [0060] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 항-TIGIT 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 높은 친화도로, 예를 들어, 100×10^{-9} M 미만, 약 50×10^{-9} M 이하, 바람직하게는 약 1 내지 30×10^{-9} M, 더 바람직하게는 약 1×10^{-9} M, 보다 더 바람직하게는 1 내지 10×10^{-10} M의 해리 평형 상수(K_D)로 인간 TIGIT에 결합한다. 바람직하게는, K_D 는 생물학적 광학 간섭법(예를 들어, 포테바이오 친화도 검정)을 사용하여 결정된다. 일부 실시형태에서, K_D 는 인간 TIGIT에 대한 항체의 Fab (예를 들어, 효모에 의해 발현되는 Fab)의 1가 친화도를 측정함으로써 결정된다. 바람직하게는, 1가 K_D 는 1 내지 100×10^{-10} M, 더 바람직하게는 1 내지 50×10^{-10} M, 보다 더 바람직하게는 1 내지 10×10^{-10} M 또는 2 내지 5×10^{-10} M이다. 다른 실시양태에서, K_D 는 인간 TIGIT에 대한 온전한 항체(예를 들어, CHO 세포에 의해 발현되는 온전하지 않은 항체)의 1가 친화도를 측정함으로써 결정된다. 바람직하게는, 1가 K_D 는 1 내지 50×10^{-10} M, 더 바람직하게는 1 내지 30×10^{-10} M 또는 1 내지 10×10^{-10} M이다.
- [0061] 일부 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항-TIGIT 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 원숭이 TIGIT와의 교차 반응을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체는 높은 친화도로 원숭이 TIGIT에 결합하고, 여기서 K_D (예를 들어, 원숭이 TIGIT에 대한 온전한 항체의 1가 친화도를 측정함으로써 결정됨)는 약 0.1 내지 100×10^{-9} M, 더 바람직하게는 0.1 내지 50×10^{-9} M 또는 1 내지 30×10^{-10} M이다. 일부 실시양태에서, 항체는 마우스 TIGIT와의 교차 반응을 가지며, 여기서 K_D (예를 들어, 마우스 TIGIT에 대한 온전한 항체의 1가 친화도를 측정함으로써 결정됨)는 약 1 내지 100×10^{-9} M, 예를 들어, 1 내지 10×10^{-7} M 또는 1 내지 10×10^{-8} M, 또는 1 내지 10×10^{-9} M이다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체는 마우스 TIGIT와 교차 반응을 갖지 않는다.
- [0062] 일부 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 세포의 표면 상에서 발현되는 TIGIT에 높은 친화도로 결합한다. 한 실시양태에서, 표면 상에 인간 TIGIT를 발현하는 세포는 CHO 세포이다. 바람직하게는, 인간 TIGIT를 발현하는 세포에 결합하는 항체의 EC_{50} 은 유동 세포측정법(예를 들어, FACS)에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 항체는 약 10 nM 미만, 예를 들어 0.1 내지 1 nM, 바람직하게는 약 1 nM 이하, 더 바람직하게는 약 0.2 내지 0.9 nM, 예컨대 0.9 nM, 0.6 nM, 또는 0.4 nM의 EC_{50} 을 갖는 효모에 의해 발현되는 무손상 항체이다. 다른 실시양태에서, 항체는 약 10 nM 미만, 예를 들어, 0.1 내지 1 nM, 바람직하게는 약 0.1 내지 0.3 nM, 예컨대 약 0.3 nM, 0.2 nM 또는 0.1 nM의 EC_{50} 을 갖는 CHO 세포에 의해 발현되는 무손상 항체이다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 TIGIT의 관련 활성을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 TIGIT의 그의 리간드 CD155에 대한 결합을 차단한다. 바람직하게는, 인간 TIGIT(세포 상에서 발현된 TIGIT)의 인간 CD155(예를 들어, IC_{50})에 대한 결합을 차단하는 항체의 능력은 유세포측정법(예를 들어, FACS)에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 항체는 약 10 nM 미만, 예를 들어 0.1 내지 2 nM, 바람직하게는 약 0.1 내지 1.0 nM, 예컨대 0.8 nM, 0.6 nM, 0.4 nM 또는 0.2 nM의 IC_{50} 을 갖는 효모에 의해 발현되는 무손상 항체이다. 다른 실시양태에서, 항체는 약 1 nM 미만, 예를 들어 0.1 내지 0.5 nM, 바람직하게는 약 0.3 nM, 0.2 nM 또는 0.1 nM의 EC_{50} 을 갖는 CHO 세포에 의해 발현되는 무손상 항체이다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 TIGIT의 CD155에의 결합에 의해 야기되는 억제 신호전달을 감소시키거나 제거한다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에 개시된 항체 또는 단편은 TIGIT를 발현하는 세포(특히 T 세포)에서 TIGIT-매개 억제 신호전달을 감소시키거나 제거한다. 일부 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 T 세포에서 IL-2 프로모터의 하류에서 유전자의 발현을 유도하고, 일부 실시양태에서 T 세포에서의 IL-2의 생산을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, CD155(예를 들어, EC_{50})에 대한 TIGIT의 결합에 의해 야기되는 억제 신호전달을 감소시키거나 제거하는 항체의 능력은 형광 리포터 검정(예를 들어, 실시예 5의 MOA 검정)을 사용하여 검출된다. 일부 실시양태에서, 항체는 효모에 의해 발현되는 무손상 항체이고, EC_{50} 은 바람직하게는 약 10 nM 미만, 예를 들어, 0.1 내지 5 nM, 더 바람직하게는 약 0.1-3.0 nM 예컨대, 약 2.0 nM, 1.5 nM, 1.0 nM, 또는 0.5 nM이다. 다른 실시양태에서, 항체는 CHO 세포에 의해 발현되는 무손상 항체이고, EC_{50} 은 바람직하게는 5 nM 미만, 예컨대 약 0.1-3.0 nM, 예를 들어 약 1.6 nM, 1.2 nM,

1.0 nM, 또는 약 0.18 내지 0.5 nM이다.

[0065] 일부 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간 TIGIT를 발현하는 침윤 림프구를 포함하는 종양의 성장을 억제한다. 한 실시양태에서, 종양은 위장관 종양, 바람직하게는 결장직장암이다. 예를 들어, MC38 마우스와 같은 생체 내 이식된 종양 모델에서, 결장암 세포의 성장이 억제된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체와 항-PD-1 항체의 조합 요법은 단독으로 사용된 항체보다 훨씬 더 우수한 항종양 효과를 달성한다.

[0066] 바람직하게는, 본 출원에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 성질들 중 적어도 하나, 바람직하게는 적어도 2개, 더 바람직하게는 적어도 3개, 4개 또는 5개, 보다 더 바람직하게는 전부를 나타낸다.

[0067] 항체의 CDR 영역

[0068] "상보성 결정 영역", "CDR 영역" 또는 "CDR"(본 출원에서 초가변 영역 "HVR"과 상호교환적으로 사용됨)은 항원의 에피토프에 대한 결합을 주로 담당하는 항체의 가변 영역 내의 아미노산 영역이다. 중쇄 및 경쇄의 CDR은 일반적으로 CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 지칭되고, N-말단에서부터 순서대로 번호를 붙인다. 항체의 중쇄 가변 도메인에 위치한 CDR은 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3으로 지칭되고, 항체의 경쇄 가변 도메인 내에 위치한 CDR들은 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3으로 지칭된다.

[0069] 본 출원에 개시된 일부 예시적인 항체의 VH 및 VL 서열의 조합은 하기 표 B에 열거되어 있다:

항체	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 VH	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 VL
1	SEQ ID NO:84	SEQ ID NO:104
2	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:104
3	SEQ ID NO:86	SEQ ID NO:104
4	SEQ ID NO:87	SEQ ID NO:104
5	SEQ ID NO:88	SEQ ID NO:105
6	SEQ ID NO:89	SEQ ID NO:105
7	SEQ ID NO:90	SEQ ID NO:106
8	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:107
9	SEQ ID NO:92	SEQ ID NO:107
10	SEQ ID NO:93	SEQ ID NO:107
11	SEQ ID NO:94	SEQ ID NO:108
12	SEQ ID NO:95	SEQ ID NO:108
13	SEQ ID NO:96	SEQ ID NO:108
14	SEQ ID NO:97	SEQ ID NO:108
15	SEQ ID NO:98	SEQ ID NO:109
16	SEQ ID NO:99	SEQ ID NO:109
17	SEQ ID NO:100	SEQ ID NO:109
18	SEQ ID NO:101	SEQ ID NO:110
19	SEQ ID NO:102	SEQ ID NO:110
20	SEQ ID NO:103	SEQ ID NO:110

[0070]

[0071] 주어진 VH 또는 VL 아미노산 서열의 CDR 서열을 결정하기 위한 다양한 방식이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, Kabat 상보성 결정 영역(CDR)은 서열 가변성에 기초하여 결정되고 가장 일반적으로 사용된다(Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). Chothia 방식은 구조적 루프의 위치에 기초한다(Chothia and Lesk, *J. mol. biol.* 196:901-917(1987)). AbM HVR은 Kabat HVR과 Chothia 구조적 루프 사이의 절충안이며 Oxford Molecular's AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된다. "접촉" HVR은 이용가능한 복합 결정 구조의 분석에 기초한다. 상이한 CDR 결정 방식에 따르면, 이들 HVR들 중 각각의 HVR/CDR의 잔기는 다음과 같이 설명된다.

CDR	Kabat 방식	AbM 방식	Chothia 방식	Contact 방식
LCDR1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
LCDR2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
LCDR3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
HCDR1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B

[0072]

(Kabat 넘버링 시스템)				
HCDR1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35
(Chothia 넘버링 시스템)				
HCDR2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
HCDR3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101
(Kabat 넘버링 시스템)				

[0073]

[0074]

HVR은 또한 Kabat 넘버링 시스템에 따라 다음의 Kabat 잔기 위치에 위치한 HVR 서열일 수 있다:

[0075]

VL에서 위치 24-36 또는 24-34(LCDR1), 위치 46-56 또는 50-56(LCDR2), 및 위치 89-97 또는 89-96(LCDR3); 및 VH에서 위치 26-35 또는 27-35B(HCDR1); 위치 50-65 또는 49-65(HCDR2); 및 위치 93-102, 94-102 또는 95-102(HCDR3).

[0076]

한 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항체의 HVR은 Kabat 넘버링 시스템에 따라 하기 Kabat 잔기 위치에 위치한 HVR 서열이다:

[0077]

VL에서 위치 24-34(LCDR1), 50-56(LCDR2), 및 89-97(LCDR3), 그리고 VH에서 위치 27-35B(HCDR1) 50-65(HCDR2) 및 93-102(HCDR3).

[0078]

한 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항체의 HVR은 Kabat 넘버링 시스템에 따라 하기 Kabat 잔기 위치에 위치한 HVR 서열이다:

[0079]

VL에서 위치 24-34(LCDR1), 50-56(LCDR2), 및 89-97(LCDR3), 그리고 VH에서 위치 26-35B(HCDR1) 50-65(HCDR2) 및 95-102(HCDR3).

[0080]

HVR은 또한 참조 CDR 서열(예를 들어, 본 출원에 개시된 예시적인 CDR 중 임의의 하나)의 동일한 Kabat 넘버링 위치에 기초하여 결정될 수 있다.

[0081]

달리 언급하지 않는 한, 본 출원에 사용된 용어 "CDR", "CDR 서열", "HVR" 또는 "HVR 서열"은 상기 기재된 임의의 방식으로 결정된 HVR 또는 CDR 서열을 포함한다.

[0082]

달리 언급하지 않는 한, 항체 가변 영역(중쇄 가변 영역 잔기 및 경쇄 가변 영역 잔기를 포함)의 잔기 위치는 본 발명의 Kabat 넘버링 시스템에 따라 넘버링된다(Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)).

[0083]

바람직한 일 구현예에서, 본 출원에 개시된 CDR 서열은 표 2에 제시되며, 여기서 HCDR1은 AbM 방식에 의해 결정된 CDR 서열이고, 나머지 CDR은 Kabat 방식에 의해 결정되는 CDR 서열이다.

[0084]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 출원에 개시된 CDR 서열을 표 1에 나타낸다.

[0085] 본 출원에 개시된 일부 예시적인 CDR 서열의 조합은 하기 표 C에 열거된다:

조합	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 HCDR1	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 HCDR2	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 HCDR3	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 LCDR1	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 LCDR2	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 LCDR3
1	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:18
2	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:12	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:18
3	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:13	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:18
4	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:18
5	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:15	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:18
6	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:22	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:28
7	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:23	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:28
8	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:22	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:29
9	SEQ ID NO:21	SEQ ID NO:24	SEQ ID NO:25	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:30
10	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:38	SEQ ID NO:41	SEQ ID NO:42	SEQ ID NO:43
11	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:38	SEQ ID NO:41	SEQ ID NO:42	SEQ ID NO:43
12	SEQ ID NO:32	SEQ ID NO:36	SEQ ID NO:39	SEQ ID NO:41	SEQ ID NO:42	SEQ ID NO:43
13	SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:37	SEQ ID NO:40	SEQ ID NO:41	SEQ ID NO:42	SEQ ID NO:43
14	SEQ ID NO:44	SEQ ID NO:48	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:57	SEQ ID NO:58	SEQ ID NO:59
15	SEQ ID NO:45	SEQ ID NO:49	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:57	SEQ ID NO:58	SEQ ID NO:59
16	SEQ ID NO:46	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:54	SEQ ID NO:57	SEQ ID NO:58	SEQ ID NO:59
17	SEQ ID NO:46	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:55	SEQ ID NO:57	SEQ ID NO:58	SEQ ID NO:59
18	SEQ ID NO:47	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:56	SEQ ID NO:57	SEQ ID NO:58	SEQ ID NO:59
19	SEQ ID NO:60	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:66	SEQ ID NO:69	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:70

[0086]

20	SEQ ID NO:61	SEQ ID NO:63	SEQ ID NO:66	SEQ ID NO:69	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:70
21	SEQ ID NO:61	SEQ ID NO:64	SEQ ID NO:67	SEQ ID NO:69	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:70
22	SEQ ID NO:62	SEQ ID NO:65	SEQ ID NO:68	SEQ ID NO:69	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:70
23	SEQ ID NO:71	SEQ ID NO:72	SEQ ID NO:78	SEQ ID NO:81	SEQ ID NO:82	SEQ ID NO:83
24	SEQ ID NO:72	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:78	SEQ ID NO:81	SEQ ID NO:82	SEQ ID NO:83
25	SEQ ID NO:73	SEQ ID NO:76	SEQ ID NO:79	SEQ ID NO:81	SEQ ID NO:82	SEQ ID NO:83
26	SEQ ID NO:74	SEQ ID NO:77	SEQ ID NO:80	SEQ ID NO:81	SEQ ID NO:82	SEQ ID NO:83

[0087]

[0088] 본 출원에 개시된 일부 예시적인 CDR 서열의 조합은 하기 표 D에 열거된다:

조합	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 HCDR1	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 HCDR2	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 HCDR3	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 LCDR1	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 LCDR2	하기 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 LCDR3
1	SEQ ID NO:178	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:182	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:18
2	SEQ ID NO:179	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:183	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:18
3	SEQ ID NO:180	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:184	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:18
4	SEQ ID NO:181	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:185	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:18
5	SEQ ID NO:186	SEQ ID NO:22	SEQ ID NO:188	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:28
6	SEQ ID NO:187	SEQ ID NO:23	SEQ ID NO:188	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:28
7	SEQ ID NO:186	SEQ ID NO:22	SEQ ID NO:188	SEQ ID NO:26	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:29
8	SEQ ID NO:189	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:41	SEQ ID NO:42	SEQ ID NO:43
9	SEQ ID NO:189	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:191	SEQ ID NO:41	SEQ ID NO:42	SEQ ID NO:43
10	SEQ ID NO:190	SEQ ID NO:36	SEQ ID NO:192	SEQ ID NO:41	SEQ ID NO:42	SEQ ID NO:43
11	SEQ ID NO:193	SEQ ID NO:48	SEQ ID NO:196	SEQ ID NO:57	SEQ ID NO:58	SEQ ID NO:59

[0089]

12	SEQ ID NO:194	SEQ ID NO:49	SEQ ID NO:196	SEQ ID NO:57	SEQ ID NO:58	SEQ ID NO:59
13	SEQ ID NO:195	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:197	SEQ ID NO:57	SEQ ID NO:58	SEQ ID NO:59
14	SEQ ID NO:195	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:198	SEQ ID NO:57	SEQ ID NO:58	SEQ ID NO:59
15	SEQ ID NO:199	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:201	SEQ ID NO:69	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:70
16	SEQ ID NO:200	SEQ ID NO:63	SEQ ID NO:201	SEQ ID NO:69	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:70
17	SEQ ID NO:200	SEQ ID NO:64	SEQ ID NO:202	SEQ ID NO:69	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:70
18	SEQ ID NO:203	SEQ ID NO:22	SEQ ID NO:206	SEQ ID NO:81	SEQ ID NO:82	SEQ ID NO:83
19	SEQ ID NO:204	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:206	SEQ ID NO:81	SEQ ID NO:82	SEQ ID NO:83
20	SEQ ID NO:205	SEQ ID NO:76	SEQ ID NO:207	SEQ ID NO:81	SEQ ID NO:82	SEQ ID NO:83

[0090]

[0091]

다른 특수성들(즉, 각기 다른 항원들의 각기 다른 결합 부위)을 가지는 항체들은 다른 CDR을 가진다. 그러나, 비록 CDR이 항체에 대한 항체와 상이하지만, CDR 내의 제한된 수의 아미노산 위치만이 항원 결합과 직접 관련된다. 최소 중첩 영역은 Kabat, Chothia, AbM, 및 접촉 방식 중 적어도 2개를 사용하여 결정될 수 있고, 이에 의해 항원 결합을 위한 "최소 결합 유닛"을 제공한다. 최소 결합 유닛은 CDR의 서브-부분일 수 있다. 이 배경기술에 지식을 가진 기술자들은 잘 알듯이, 잔류 CDR 서열(rest CDR sequences)의 잔류물은 항체의 구조 및 단백질 접힘(protein folding)을 통해 결정할 수 있다. 따라서, 본 출원에 주어진 CDR의 임의의 변형 또한 본 발명에서 고려될 것이다. 예를 들어, CDR의 한 변형에서, 최소 결합 유닛의 아미노산 잔류물은 변하지 않지만, Kabat 또는 Chothia에서 정의된 다른 CDR 잔류물에서는 보존성(conservative) 아미노산 잔류물로 치환될 수 있다.

[0092]

일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 표 B에 열거된 임의의 항체의 가변 영역 서열 내의 상응하는 CDR과 동일하거나 그의 변이체인 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 표 B에 열거된 임의의 항체의 가변 영역 서열 내의 상응하는 중쇄 CDR과 동일하거나 그의 변이체인 적어도 1, 2 또는 3개의 HCDR을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 표 B에 열거된 임의의 항체의 가변 영역 서열 내의 상응하는 경쇄 CDR과 동일하거나 그의 변이체인 적어도 1, 2 또는 3개의 LCDR을 갖는다. 본원에서, "상응하는 CDR"은 최적 정렬 후에 참조 항체의 CDR이 위치하는 곳과 가장 유사한 후보 항체의 가변 영역의 아미노산 서열 내의 위치에 위치하는 CDR을 지칭한다. 여기서, CDR 변이체는 적어도 1개, 예를 들어 1개 또는 2개 또는 3개의 아미노산 치환, 결실, 및/또는 삽입에 의해 변형된 CDR이고, 여기서 CDR 변이체를 포함하는 항원 결합 분자는 비변형된 CDR을 포함하는 항원-결합 분자의 생물학적 특성을 실질적으로 보유하며, 예를 들어 생물학적 활성(예를 들어, 항원 결합 능력)의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%를 보유한다. 각각의 CDR은 독립적으로 또는 조합으로 변형될 수 있음이 이해된다. 바람직하게는, 아미노산 변형은 아미노산 치환, 특히 보존적 아미노산 치환(예: 표 A에 열거된 바람직한 보존적 아미노산의 치환)이다. 일부 실시양태에서, 아미노산 치환은 바람

직하게는 본 출원에 제공된 공통 CDR 서열(예를 들어, 서열 5, 10, 15, 21, 24, 30, 33, 37, 40, 47, 52, 56, 62, 65, 68, 74, 77, 및 80)의 X 잔기에 상응하는 아미노산 위치에서 일어난다.

- [0093] 또한, CDR1 및/또는 CDR2 영역과는 독립적인 CDR3 영역이 단독으로 관련 항원에 대한 항체의 결합 특이성을 결정할 수 있다는 것은 당업계에 공지되어 있다. 또한, 동일한 결합 특이성을 갖는 다양한 다른 항체가 공통 CDR3 서열에 기초하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호: 6,951,646; 6,914,128; 6,090,382; 6,818,216; 6,156,313; 6,827,925; 5,833,943; 5,762,905; 및 5,760,185를 참조한다. 이러한 모든 참고문헌은 본 출원에 참고문헌으로 포함된다.
- [0094] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 표 B에 나타난 항체 중 어느 하나의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역 서열로부터의 CDR3 서열을 포함하고, 여기서 항체는 인간 TIGIT에 특이적으로 결합할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 동일한 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역으로부터의 CDR2, 또는 상이한 TIGIT 항체의 중쇄 및/또는 중쇄 가변 영역으로부터 대한 CDR2를 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 동일한 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역으로부터의 CDR1, 또는 상이한 TIGIT 항체의 중쇄 및/또는 중쇄 가변 영역으로부터 CDR1을 추가로 포함할 수 있다. 인간 TIGIT에 대한 결합 활성, CD155 분자에 대한 TIGIT의 결합을 차단하는 활성, 및/또는 종양 성장을 억제하는 활성을 포함하는 이들 항체의 활성은 본 출원에 기재된 검정을 특징으로 할 수 있다.
- [0095] 또 다른 측면에서, 항원-결합 특이성이 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역에 주로 의존한다는 것을 고려하면, 일부 실시양태에서, VH CDR 1, 2, 및 3 서열 및 VL CDR 1, 2 및 3 서열은 "조합 및 쌍형성"될 수 있다(즉, 동일한 TIGIT 항원에 결합하는 상이한 항체로부터의 CDR이 조합 및 쌍형성된 것일 수 있고, 각각의 항체는 바람직하게는 VH CDR 1, 2 및 3 및 VL CDR 1, 2 및 3을 포함하여 TIGIT에 결합하는 본 발명의 다른 분자를 생성한다). TIGIT에 대한 이러한 "조합된 및 쌍을 이루" 항체의 결합은 당업계에 공지된 결합 검정(예를 들어, ELISA, SET, 및 비아코어) 및 실시예에 기재된 다른 검정에 의해 시험될 수 있다. VH CDR 서열이 조합되고 쌍을 이루는 경우, 특정 VH 서열로부터의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열은 바람직하게는 구조적으로 유사한 CDR 서열로 치환된다. 마찬가지로, VL CDR 서열이 조합되고 쌍을 이루는 경우, 특정 VL 서열로부터의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열은 바람직하게는 구조적으로 유사한 CDR 서열로 치환된다. CDR은 본 발명의 표 3에 나타난 항체들 사이에서 "조합 및 쌍형성"될 수 있다. 또한, 본 발명의 다른 항체는 또한 본 출원에 개시된 항체의 구조적으로 유사한 CDR 서열을 다른 상이한 항체로부터의 VH CDR 및/또는 VL CDR 서열 중 하나 이상으로 치환함으로써 생성될 수 있음이 당업자에 의해 인식될 것이다.
- [0096] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3), HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다:
- [0097] (i) 표 B에 열거된 항체 중 어느 하나의 중쇄 가변 영역의 HCDR3과 동일하고;
- [0098] (ii) 표 C 또는 D에 열거된 HCDR3 서열 중 임의의 것과 동일하거나; 또는
- [0099] (iii) (i) 또는 (ii)의 HCDR3에 비해 적어도 1개(바람직하게는 1-2개, 더 바람직하게는 1개의) 아미노산 변경(바람직하게는 치환, 및 더 바람직하게는 보존적 치환)을 포함한다.
- [0100] 일부 구현예에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 항체의 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3) 및 경쇄 상보성 결정 영역들 3(LCDR3)은:
- [0101] (i) 표 B에 열거된 항체 중 어느 하나의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열의 HCDR3 및 LCDR3과 동일하고;
- [0102] (ii) 표 C 또는 D에 열거된 임의의 조합으로 HCDR3 및 LCDR3 서열과 동일하거나; 또는
- [0103] (iii) (i) 또는 (ii)의 HCDR3 및 LCDR3에 대하여 총 적어도 1개(바람직하게는 1-2개, 더 바람직하게는 1개의) 아미노산 변경(바람직하게는 치환, 및 더 바람직하게는 보존적 치환)을 포함한다.
- [0104] 한 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 여기서 VH는
- [0105] (i) 표 B에 열거된 항체들 중 어느 하나의 VH 서열에 포함된 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열;
- [0106] (ii) 표 C 또는 D에 열거된 임의의 조합의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열; 또는
- [0107] (iii) (i) 또는 (ii)의 서열과 비교하여 총 3개의 CDR에서 적어도 하나 및 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노

산 변경(바람직하게는 아미노산 치환, 바람직하게는 보존적 치환)을 갖는 서열을 포함한다.

- [0108] 또 다른 구현예에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 여기서 VL은 하기를 포함한다:
- [0109] (i) 표 B에 나열된 항체들 중 어느 하나의 VL 서열에 포함된 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- [0110] (ii) 표 C 또는 D에 열거된 임의의 조합의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열; 또는
- [0111] (iii) (i) 또는 (ii)의 서열과 비교하여 총 3개의 CDR에서 적어도 하나 및 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 변경(바람직하게는 아미노산 치환, 바람직하게는 보존적 치환)을 갖는 서열을 포함한다.
- [0112] 또 다른 구현예에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 항체는 하기를 포함한다:
- [0113] (i) 표 B에 열거된 항체 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열에 함유된 6개의 CDR 서열;
- [0114] (ii) 표 C 또는 D에 열거된 임의의 조합의 6개의 CDR 서열; 또는
- [0115] (iii) (i) 또는 (ii)의 서열과 비교하여 총 6개의 CDR에서 적어도 하나 및 10, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 변경(바람직하게는 아미노산 치환, 바람직하게는 보존적 치환)을 갖는 서열.
- [0116] 한 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0117] (i) 서열 번호 84, 85, 86, 또는 87에 기재된 중쇄 가변 영역의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열, 및 서열 번호 104에 기재된 경쇄 가변 영역의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- [0118] (ii) 서열 88, 89, 또는 90에 기재된 중쇄 가변 영역의 HCDR1 및 HCDR2 및 HCDR3과 서열 번호 105 또는 106에 기재된 경쇄 가변 영역의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- [0119] (iii) 서열 번호 91, 92, 또는 93에 기재된 중쇄 가변 영역의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열, 및 서열 번호 107에 기재된 경쇄 가변 영역의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- [0120] (iv) 서열 번호 94, 95, 96, 또는 97에 기재된 중쇄 가변 영역의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열, 및 서열 번호 108에 기재된 경쇄 가변 영역의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열;
- [0121] (v) 서열 번호 98, 99, 또는 100에 기재된 중쇄 가변 영역의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열, 및 서열 번호 109에 기재된 경쇄 가변 영역의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열; 또는
- [0122] (vi) 서열 번호 101, 102, 또는 103에 기재된 중쇄 가변 영역의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열, 및 서열 번호 110에 기재된 경쇄 가변 영역의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열.
- [0123] 바람직한 구현예에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄 가변 영역(HCDR)의 3개의 상보성 결정 영역, 및 경쇄 가변 영역(LCDR)의 3개의 상보성결정 영역을 포함하고, 여기서
- [0124] (i) HCDR1은 서열 번호 1 내지 5 또는 178 내지 181로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, HCDR2는 서열 번호 6 내지 10으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되거나 이로 이루어지고; HCDR3은 서열 번호 11 내지 15 또는 182 내지 185로부터 선택된 산 서열로 구성되거나 이로 이루어지고; LCDR1은 서열 16의 아미노산 서열로 구성되거나 그로 이루어지고; LCDR2는 서열 17의 아미노산 서열로 구성되거나 이로 이루어지고 및 LCDR3은 서열 18의 아미노산 서열로 구성되거나 이를 포함하고;
- [0125] (ii) HCDR1은 서열 번호 19 내지 21 또는 186 내지 187로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, HCDR2는 서열 번호 22 내지 24로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되거나 이로 이루어지고; HCDR3은 서열 번호 25 및 188의 아미노산 서열로 구성되거나 이로 이루어지며; LCDR1은 서열 번호 26의 아미노산 서열로 구성되거나 이로 이루어지며, LCDR2는 서열 번호 27의 서열로 구성되거나 이로 이루어지고 및 LCDR3은 서열 28 내지 30으로부터 선택된 서열로 구성되거나 이로 이루어지고;
- [0126] (iii) HCDR1은 서열 번호 31 내지 33 또는 189 내지 190으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, HCDR2는 서열 번호 34 내지 37로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되거나 이로 이루어지고; HCDR3은 서열 번호 38 내지 40 또는 191 내지 192로부터 선택된 산 서열로 구성되거나 이로 이루어지고; LCDR1은 서열 41의 아미노산 서열로 구성되거나 그로 이루어지고; LCDR2는 서열 42의 아미노산 서열로 구성되거나 이로 이루어지며; 및 LCDR3은 서열 43의 아미노산 서열로 구성되거나 이것으로 이루어지고;

- [0127] (iv) HCDR1은 서열 번호 44 내지 47 또는 193 내지 195로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, HCDR2는 서열 번호 48 내지 52로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되거나 이로 이루어지고; HCDR3은 서열 번호 53 내지 56 또는 196 내지 198로부터 선택된 산 서열로 구성되거나 이로 이루어지고, LCDR1은 서열 57의 아미노산 서열로 구성되거나 그로 이루어지고, LCDR2는 서열 58의 아미노산 서열로 구성되거나 이로 이루어지며, 및 LCDR3은 서열 59의 아미노산 서열로 구성되거나 이것으로 이루어지고;
- [0128] (v) HCDR1은 서열 번호 60 내지 62 또는 199 내지 200으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, HCDR2는 서열 번호 6 또는 63 내지 65로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되거나 이로 이루어지고, HCDR3은 서열 번호 66 내지 68 또는 201 내지 202로부터 선택된 산 서열로 구성되거나, 또는 이로 이루어지며; LCDR1은 서열 69의 아미노산 서열로 구성되거나 그로 이루어지고; LCDR2는 서열 17의 산 서열을 포함하거나 그로 이루어지며; 및 LCDR3은 서열 70의 아미노산 서열 또는 이로 이루어지거나 이로 이루어지거나; 또는
- [0129] (vi) HCDR1은 서열 번호 71 내지 74 또는 203 내지 205로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, HCDR2는 서열 번호 22 또는 75 내지 77로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되거나 이로 이루어지고; HCDR3은 서열 번호 78 내지 80 또는 206 내지 207로부터 선택된 산 서열로 구성되거나, 또는 이로 이루어지며, LCDR1은 서열 81의 아미노산 서열로 구성되거나 그로 이루어지고, LCDR2는 서열 82의 아미노산 서열로 구성되고 또는 그로 구성되며, LCDR3은 서열 83의 아미노산 서열로 구성되거나 이것으로 이루어진다.
- [0130] 바람직한 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표 C에 열거된 조합 중 하나의 CDR 서열을 6개 포함한다.
- [0131] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 출원에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표 D에 열거된 조합 중 하나의 6개의 CDR 서열을 포함한다.
- [0132] 항체의 가변 영역
- [0133] "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 항원에 대한 항체의 결합에 참여하는 항체의 중쇄 또는 경쇄의 도메인이다. 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)은 더 보존적인 영역(즉, 프레임워크 영역(FR))이 그 사이에 삽입된 초가변 영역(HVR, 상보성 결정 영역(CDR)으로도 공지됨)으로 추가로 세분될 수 있다. 각 VH 및 VL은 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성되는데, 이것은 N-말단(N-terminus)에서부터 C-말단(C-terminus)에 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4의 순서대로 배열된다. 일부 경우에, 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원-결합 특성을 제공하기에 충분하다. 또한, 특정 항원에 결합하는 항체는 항원에 결합하는 항체로부터 VH 또는 VL 도메인에 의해 상보성 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다(예를 들어, Portolano, S. *et al.*, *J. Immunol.* 150(1993) 880-887; Clackson, T. *et al.*, *Nature* 352(1991) 624-628 참조).
- [0134] 가변 영역 중 하나 또는 둘 다에서의 하나 이상의 잔기(즉, VH 및/또는 VL)가 변형될 수 있고, 예를 들어 하나 이상의 CDR 및/또는 하나 이상의 프레임워크 영역이 잔기 변형, 특히 보존적 잔기 치환을 겪고, 변형된 항체가 여전히 변경 전에 항체 분자의 적어도 하나의 생물학적 특성(예를 들어, 항원-결합 능력)을 실질적으로 보유한다는 것이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, CDR 내의 잔기는 항체의 하나 이상의 결합 특성(예를 들어, 친화도)을 개선시키기 위해 돌연변이될 수 있다. 돌연변이된 항체의 항원-결합 특성 또는 다른 기능적 특성은 *시험관 내* 또는 *생체 내* 분석에서 평가될 수 있다. 바람직하게는, 보존적 치환이 도입된다. 바람직하게는, 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 잔기 변형이 CDR에 도입된다. 또한, 프레임워크 영역 내의 잔기는 예를 들어 항체의 특성을 개선시키기 위해 돌연변이될 수 있다. 예를 들어, 프레임워크 영역 내의 하나 이상의 잔기는 생식계열 서열의 상응하는 잔기로 "백 돌연변이"될 수 있다.
- [0135] CDR 이식은 당업계에 공지된 항체 가변 영역에 대한 또 다른 변형 방법이다. CDR 서열은 대부분의 항체-항원 상호작용에 책임이 있기 때문에, 공지된 항체의 특성을 시뮬레이션하는 재조합 항체 변이체가 구축될 수 있다. 항체 변이체에서, 공지된 항체로부터의 CDR 서열은 상이한 특성을 갖는 상이한 항체의 프레임워크 영역 상에 그라프팅된다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 항-TIGIT 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 여기서 항체는 표 B의 항체 중 하나로부터 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 CDR 서열을 포함하고, 상이한 프레임워크 영역 서열을 갖는다. 치환을 위한 프레임워크 영역 서열은 생식계열 항체 유전자 서열을 포함하는 공공 DNA 데이터베이스로부터, 또는 공개된 TIGIT 항체 서열로부터 취득될 수 있다. 예를 들어, 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역 유전자를 암호화하는 생식계열 DNA는 GenBank 데이터베이스로부터 취득될 수 있다. 항체 단백질 서열은 Gapped BLAST와 같은 서열 유사성 검색 도구를 사용하여 데이터베이스 내의 단백질 서열과 비교될 수 있다. 바람직하게는, 치환을 위한 프레임워크 영역 서열은 변경을 위해 선택된 본 발명의 항체의 프레임워크 서열, 예를 들어 적

어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 프레임워크 서열과 구조적으로 유사하다.

- [0136] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 예시적인 항체(표 B에 제시된 항체 중 하나) 및 다른 상이한 항-TIGIT 항체(바람직하게는, 표 B에 나타낸 또 다른 항체)로부터의 VH 및 VL 서열은 TIGIT에 결합하는 본 발명의 다른 항체를 생산하기 위해 "조합되고 짝지어질" 수 있다. 이들 사슬이 조합되고 쌍을 이루는 경우, 특정 VH/VL 쌍으로부터의 VH 서열은 구조적으로 유사한 VH 서열로 치환되는 것이 바람직하다. 마찬가지로, 특정 VH/VL 쌍으로부터의 VL 서열은 바람직하게는 구조적으로 유사한 VL 서열로 치환된다. TIGIT에 대한 이러한 "조합된 및 쌍을 이룬" 항체의 결합은 당업계에 공지된 결합 검정(예를 들어, ELISA, 및 실시예에 기재된 다른 검정)에 의해 시험될 수 있다.
- [0137] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 표 B에 열거된 항체 중 어느 하나의 중쇄 가변 영역(VH) 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체는 VH 서열의 변이체를 포함한다.
- [0138] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체는 표 B에 열거된 항체 중 어느 하나의 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체는 VL 서열의 변이체를 포함한다.
- [0139] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체는
- [0140] (i) 서열 번호 84, 85, 86 또는 87에 기재된 아미노산 서열 또는 그의 변이체를 포함하는 VH 서열, 및/또는 서열 번호 104에 기재된 아미노산 서열 또는 그 변이체를 포함하는 VL 서열,
- [0141] (ii) 서열 번호 88, 89 또는 90에 기재된 아미노산 서열 또는 그의 변이체를 포함하는 VH 서열, 및/또는 서열 번호 105 또는 106에 기재된 서열 또는 이들의 변이체를 포함하는 VL 서열,
- [0142] (iii) 서열 91, 92 또는 93에 기재된 아미노산 서열 또는 그의 변이체를 포함하는 VH 서열, 및/또는 서열 107에 기재된 서열 또는 그 변이체를 포함하는 VL 서열,
- [0143] (iv) 서열 번호 94, 95, 96 또는 97에 기재된 아미노산 서열 또는 그의 변이체를 포함하는 VH 서열, 및/또는 서열 번호 108에 기재된 아미노산 서열 또는 그 변이체를 포함하는 VL 서열,
- [0144] (v) 서열 번호 98, 99 또는 100에 기재된 아미노산 서열 또는 그의 변이체를 포함하는 VH 서열, 및/또는 서열 번호 109에 기재된 아미노산 서열 또는 그 변이체를 포함하는 VL 서열, 또는
- [0145] (vi) 서열 번호 101, 102 또는 103에 기재된 아미노산 서열 또는 그의 변이체를 포함하는 VH 서열, 및/또는 서열 번호 110 또는 그의 변이체에 기재된 아미노산을 포함하는 VL 서열.
- [0146] 한 실시양태에서, 아미노산 서열과 관련하여, VH 서열의 변이체는 참조 VH 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과와 동일성(바람직하게는, 전장, 또는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 측면에서)을 갖는다. 한 실시양태에서, 아미노산 서열과 관련하여, VH 서열의 변이체는 참조 VH 서열에 비해(바람직하게는, 전장, 또는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 측면에서) 적어도 하나 및 30, 10, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0개 이하의 아미노산 변경(바람직하게는 아미노산 치환, 및 더 바람직하게는 보존적 치환)을 포함한다. 바람직하게는, CDR에서 서열 차이가 발생하지 않는다.
- [0147] 바람직한 구현예에서, 아미노산 서열과 관련하여, VL 서열의 변이체는 참조 VL 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과와 동일성(바람직하게는, 전체 길이, 또는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 측면에서)을 갖는다. 바람직한 구현예에서, 아미노산 서열과 관련하여, VL 서열의 변이체는 참조 VH 서열에 비해(바람직하게는, 전장, 또는 CDR1, CDR2 및 CDR3의 측면에서) 적어도 하나 및 30, 10, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개 이하의 아미노산 변경(바람직하게는 아미노산 치환, 및 더 바람직하게는 보존적 치환)을 포함한다. 바람직하게는, CDR에서 서열 차이가 발생하지 않는다.
- [0148] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 표 B에 열거된 항체 중 어느 하나의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 VH/VL 서열 쌍을 포함하거나 이로 이루어진다. 본 발명은 또한 항체의 변이체, 예를 들어, 적어도 95-99% 동일성을 갖거나 VH, VL, 또는 VH 및 VL의 측면에서 10개 이하의 아미노산 변경을 포함하는 변이체를 제공한다.
- [0149] 상기 실시양태 중 임의의 것에서, 바람직하게는, 하나 이상의 CDR(바람직하게는 3개의 CDR 모두)의 측면에서, 항체 변이체의 중쇄 가변 영역은 참조 항체와 비교하여 10 이하, 바람직하게는 5 이하(예를 들어, 3, 2, 1 또는 0), 아미노산 변경(바람직하게는 아미노산 치환, 및 더 바람직하게는 보존적 치환)을 포함한다.

- [0150] 상기 실시양태 중 임의의 것에서, 바람직하게는 하나 이상의 CDR(바람직하게는 3개의 CDR 모두)의 측면에서, 항체 변이체의 경쇄 가변 영역(VL)은 참조 항체와 비교하여 10 이하, 바람직하게는 5 이하(예를 들어, 3, 2, 1 또는 0)의 아미노산 변경(바람직하게는 아미노산 치환, 및 더 바람직하게는 보존적 치환)을 포함한다.
- [0151] 항체의 중쇄 및 경쇄
- [0152] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 중쇄 Fc 영역, 예를 들어 IgG1, IgG2 또는 IgG4 아이소타입의 Fc 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 아미노산 잔기 위치 228(EU 넘버링)에 세린-대-프롤린 돌연변이(S228P)를 갖는 IgG4-Fc 영역을 포함한다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 IgG4-PAA Fc 부분을 포함한다. IgG4-PAA Fc 부분은 위치 228에서 세린-대-프롤린 돌연변이(S228P), 위치 234(EU 넘버링)에서 페닐알라닌-대 알라닌 돌연변이 및 위치 235(EU 넘버링)에서의 류신-대/알라닌 돌연변이를 갖는다. S228P 돌연변이는 중쇄간 이황화 가교의 이질성을 감소시키거나 제거할 수 있는 종양 불변 영역의 경첩 영역에서의 돌연변이이다. F234A 및 L235A 돌연변이는 인간 IgG4 아이소타입(이는 이미 낮은 이펙터 기능을 가짐)의 이펙터 기능을 추가로 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 중쇄 C-말단 리신(des-Lys)이 제거된 IgG4-PAA Fc 부분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 κ 경쇄 불변 영역, 예를 들어 인간 κ 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0153] 또 다른 바람직한 구현예에서, Fc 영역은 서열 번호 177의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 177의 상기 아미노산 서열에 비해 적어도 1, 2, 또는 3개이지만 20, 10 또는 5개 이하의 아미노산 변경을 포함하는 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 상기 아미노산 서열은 서열 번호 177의 아미노산 서열에 대해 적어도 95-99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0154] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 항체는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 경쇄 불변 영역은 인간 κ 경쇄 불변 영역이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 경쇄 불변 영역은 서열 번호 209의 아미노산 서열, 또는 서열 번호 209의 상기 아미노산 서열에 비해 적어도 1, 2, 또는 3개이지만 20, 10, 또는 5개 이하의 아미노산 변경을 갖는 아미노산 서열 또는 서열 번호 209의 상기 아미노산의 서열과 적어도 95-99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0155] 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 서열 111 내지 130으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 이에 대해 적어도 1, 2, 또는 3개 내지 20, 10, 또는 5개 이하의 아미노산 변경을 갖는 아미노산 서열 또는 이에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 초과와 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 바람직하게는, 아미노산 변경은 CDR에서 발생하지 않고, 더 바람직하게는 아미노산 변경은 가변 영역에서 발생하지 않는다.
- [0156] 일부 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 서열 137 내지 143으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 이에 대해 적어도 1, 2, 또는 3개 내지 20, 10 또는 5개 이하의 아미노산 변경을 갖는 아미노산 서열 또는 이에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 초과와 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 바람직하게는, 아미노산 변경은 CDR에서 발생하지 않고, 더 바람직하게는 아미노산 변경은 가변 영역에서 발생하지 않는다.
- [0157] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 항체는 하기로부터 선택되는 중쇄 서열 및/또는 경쇄 서열을 포함한다:
- [0158] (a) 서열 번호 111 내지 114 또는 이의 변이체로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 서열, 및/또는 서열 번호 137 또는 이의 변이체를 포함하는 경쇄 서열;
- [0159] (b) 서열 번호 115 내지 117 또는 이의 변이체로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 서열, 및/또는 서열 번호 138 또는 139 또는 이의 변이체를 포함하는 경쇄 서열;
- [0160] (c) 서열 번호 118 내지 120 또는 이의 변이체로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 서열, 및/또는 서열 번호 140 또는 이의 변이체를 포함하는 경쇄 서열;
- [0161] (d) 서열 번호 121 내지 124 또는 이의 변이체로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 서열, 및/또는 서열 번호 141 또는 이의 변이체를 포함하는 경쇄 서열;
- [0162] (e) 서열 번호 125 내지 127 또는 이의 변이체로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 서열, 및/또는 서열 번호 142 또는 이의 변이체를 포함하는 경쇄 서열; 및
- [0163] (f) 서열 번호 128 내지 130 또는 이의 변이체로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 서열, 및/또는

서열 번호 143 또는 이의 변이체를 포함하는 경쇄 서열,

- [0164] 상기 변이체는 적어도 1, 2, 또는 3개이지만 20, 10, 또는 5개 이하의 아미노산 변경을 포함하거나, 상응하는 참조 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 아미노산 변경은 CDR에서 발생하지 않고, 더 바람직하게는 아미노산 변경은 가변 영역에서 발생하지 않는다.
- [0165] 한 실시양태에서, 예를 들어, 이펙터 기능과 같은 항체의 특성을 변경하기 위해 항체의 불변 영역에서 잔기 변형이 이루어진다.
- [0166] 일부 실시양태에서, 본 출원에 개시된 항 TIGIT 항체 또는 이의 단편의 중쇄 및/또는 경쇄는 신호 펩티드 서열, 예컨대 METDTLLLWVLLLWVPGSTG를 추가로 포함한다.
- [0167] 예시적인 항체 서열
- [0168] 본 발명은 실시예에서 단리되고 특징화된 바와 같은 TIGIT(예를 들어, 인간 TIGIT)에 특이적으로 결합하는 완전 인간화 항체를 제공한다. 본 출원에 개시된 예시적인 항체의 가변 영역의 VH 및 VL 서열은 하기 표 3에 열거되어 있다. 항체의 예시적인 CDR 서열은 하기 표 1 및 2에 열거되어 있다. 서열 목록은 본 출원에 개시된 예시적인 항체의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열 및 본 출원에 개시된 예시적 항체의 가변 영역(VH 및 VL)의 암호화 뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.
- [0169] 항체 변이체
- [0170] 한 측면에서, 본 발명은 본 출원에 기재된 임의의 항체, 특히 표 B에 열거된 예시적인 항체의 변이체를 제공한다. 한 실시양태에서, 항체 변이체는 변경 전에 항체의 생물학적 활성(예를 들어, 항원-결합 능력)의 적어도 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%를 보유한다. 일부 실시양태에서, 변경은 항원에 대한 항체 변이체의 결합 능력의 손실을 야기하지 않고, 임의로 증가된 항원 친화도 및 상이한 이펙터 기능과 같은 특성을 부여할 수 있다.
- [0171] 항체의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 또는 모든 CDR은 독립적으로 또는 조합으로 변경될 수 있음이 이해될 것이다. 일부 실시양태에서, 3개의 중쇄 CDR 중 하나 이상 또는 전부에서 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 내지 9개, 또는 10개의 아미노산 변경이 존재한다. 바람직하게는, 아미노산 변경은 아미노산 치환, 바람직하게는 보존적 치환을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 3개의 경쇄 CDR 중 하나 이상 또는 전부에서 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 내지 9개, 또는 10개의 아미노산 변경이 존재한다. 일부 실시양태에서, 6개의 CDR 중 하나 이상 또는 전부에서 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 내지 9개, 또는 10개의 아미노산 변경이 존재한다. 바람직하게는, 아미노산 변경은 아미노산 치환, 바람직하게는 보존적 치환을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 항체 변이체는 표적 항체 서열 영역의 측면에서 참조 항체와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과 아미노산 동일성을 갖는다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 3개의 중쇄 CDR의 측면에서 기준 항체(예를 들어, 표 3에 열거된 항체 중 하나)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체는 3개의 경쇄 CDR의 측면에서 기준 항체(예를 들어, 표 3에 열거된 항체 중 하나)에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체는 6개의 CDR의 측면에서 기준 항체(예를 들어, 표 3에 열거된 항체 중 하나)에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체는 중쇄 가변 영역의 측면에서 기준 항체(예를 들어, 표 3에 열거된 항체 중 하나)와 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체는 경쇄 가변 영역에 관하여 기준 항체(예를 들어, 표 3에 열거된 항체 중 하나)와 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체는 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역의 측면에서 기준 항체(예를 들어, 표 3에 열거된 항체 중 하나)와 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 동일성을 갖는다.
- [0172] 또한, 항체의 Fc 영역에 대한 변경이 이루어질 수 있다. Fc 영역에 대한 변경은 단독으로 또는 상기 기재된 프레임워크 영역 및/또는 CDR에 대한 변경과 조합하여 이루어질 수 있다. Fc 영역은, 예를 들어, 항체의 하나 이상의 기능, 예컨대 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합, 및/또는 항원-의존성 세포독성을 변경하도록 변경될 수 있다. 또한, 본 발명의 항체는 화학적으로 변형(예를 들어, PEG에 결합)될 수 있거나, 또는 그의 글리코실화 패턴이 변경될 수 있다.
- [0173] 특정 실시양태에서, Fc-영역은 ADCC 활성을 개선시키는 하나 이상의 아미노산 대체, 예를 들어 Fc-영역의 위치

298, 333 및/또는 334(잔기의 EU 넘버링)에서의 대체를 갖는 Fc-영역을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc-영역은 또한 변경(즉, 증가 또는 감소)되어 C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성(CDC)을 초래할 수 있다 (예를 들어, US 6,194,551, WO 99/51642 및 Idusogie, E. E. *et al.*, *J. Immunol.* 164(2000) 4178-4184).

[0174] 다른 실시양태에서, Fc 영역은 그의 글리코실화 정도를 증가시키거나 감소시키거나 그의 글리코실화 패턴을 변경시키도록 변경될 수 있다. Fc 영역의 글리코실화 부위의 첨가 또는 결실은 아미노산 서열 변경을 통해 하나 이상의 글리코실화 부위를 생성 또는 제거함으로써 편리하게 달성될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 치환은 하나 이상의 글리코실화 부위를 제거함으로써 부위에서 글리코실화를 제거하도록 이루어질 수 있다. 감소된 양의 푸코실 잔기를 갖는 저-푸코실화 또는 비-푸코실화 항체 또는 증가된 이등분 GlcNac 구조를 갖는 항체와 같이, 변경된 유형의 글리코실화를 갖는 항체를 제조할 수 있다. 이러한 변경된 글리코실화 패턴은 항체의 ADCC를 증가시키는 능력을 나타내었다. 본 출원에서, Fc 영역에 연결된 올리고당에 적어도 하나의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 고려된다. 항체 변이체는 증가된 CDC 기능을 가질 수 있다.

[0175] 특정 실시양태에서, 본 발명은 또한 모든 이펙터 기능이 아닌 일부 이펙터 기능을 갖는 항체 변이체를 고려하며, 이는 이들이 *생체 내*에서 항체의 반감기가 중요하지만 특정 이펙터 기능(예컨대 보체 및 ADCC)이 불필요하거나 유해한 일부 적용에 대해 바람직한 후보가 되게 한다. 예를 들어, Fc 영역은 이펙터 기능을 제거 또는 감소시키는 돌연변이, 예컨대 돌연변이 P329G 및/또는 L234A 및 L235A를 갖는 인간 IgG1 Fc 영역, 또는 돌연변이 P329G 및(또는) S228P 및 L235E를 갖는 사람 IgG4 Fc 영역을 포함할 수 있다.

[0176] 특정 실시양태에서, 시스테인 조각으로 변형된 항체, 예컨대 "술포-MAB"가 생성될 필요가 있을 수 있으며, 여기서 항체의 하나 이상의 잔기는 시스테인 잔기로 치환된다. 예를 들어, 항체의 경첩 영역에서 시스테인 잔기의 수는 예를 들어 경쇄 및 중쇄의 조립을 용이하게 하거나 항체의 안정성을 증가시키거나 감소시키기 위해 변경될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호. 5677425를 참조한다.

[0177] 특정 실시양태에서, 본 출원에 제공된 항체는 다른 비 단백질 부분을 함유하도록 추가로 변형될 수 있다. 항체 유도체화에 적합한 부분은 수용성 중합체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 수용성 중합체의 비제한적인 예는, 예를 들어, 항체의(예를 들어, 혈청) 반감기를 증가시키는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 단백질 PEG화 방법은 당업계에서 공지되어 있으며, 본 발명의 항체에 적용될 수 있다. 예를 들어, EP 0154316 및 EP 0401384을 참조한다.

[0178] **II. 폴리뉴클레오티드, 벡터 및 숙주**

[0179] 본 발명은 상기 항 TIGIT 항체 또는 그의 단편을 암호화하는 핵산, 및 상기 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 한 실시양태에서, 벡터는 발현 벡터이다. 또한, 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 한 실시양태에서, 숙주 세포는 진핵 세포이다. 또 다른 실시양태에서, 숙주 세포는 효모 세포, 및 포유동물 세포(예를 들어, CHO 세포 또는 293 세포)로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 숙주 세포는 원핵생물이다.

[0180] 한 측면에서, 본 발명은 상기 항-TIGIT 항체 또는 그의 단편 중 어느 하나를 암호화하는 핵산을 제공한다. 핵산은 항체의 경쇄 가변 영역 및/또는 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산, 또는 항체의 경쇄 및/또는 중쇄의 아미노산 서열을 인암호화하는 핵산을 포함할 수 있다. 항체의 중쇄 가변 영역을 암호화하는 예시적인 핵산 서열은 서열 번호 150 내지 169로부터 선택된 핵산 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호 150 내지 169로부터 선택된 핵산 서열을 포함한다. 항체의 경쇄 가변 영역을 암호화하는 예시적인 핵산 서열은 서열 번호 170 내지 176으로부터 선택된 핵산 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나, 또는 서열 번호 170 내지 176으로부터 선택된 핵산 서열을 포함한다. 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 폴리펩티드는 적합한 발현 벡터에서 발현되는 경우 항원-결합(TIGIT-결합) 능력을 나타낼 수 있다.

[0181] 본 발명은 또한 상기 기재된 TIGIT에 결합하는 항체의 중쇄(VH) 서열 또는 경쇄(VL) 서열로부터의 적어도 하나의 CDR 및 전형적으로 3개의 CDR 모두를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 일부 추가 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 상기 기재된 TIGIT에 결합하는 항체의 중쇄 및/또는 경쇄의 완전한 또는 실질적으로 완전한 가변 영역 서열을 암호화한다.

[0182] 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 각각의 항체 또는 폴리펩티드 아미노산 서열은 코돈 축퇴성 때문에 다양한 핵산 서열에 의해 암호화될 수 있다.

[0183] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 항체를 암호화하는 핵산은 중쇄 Fc 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열,

예를 들어, 서열 177에 제시된 Fc 영역 서열 또는 이와 실질적으로 동일한 서열을 추가로 포함한다.

[0184] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 항체를 인암호화하는 핵산은 경쇄 불변 영역 서열을 인암호화하는 뉴클레오티드 서열, 예를 들어, 서열 번호 209에 제시된 서열 또는 이와 실질적으로 동일한 서열을 추가로 포함한다.

[0185] 당업계에서 잘 알려진 방법에 의해, 폴리뉴클레오타이드 서열은 TIGIT 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항체를 인암호화하는 기존의 서열(예를 들어, 서열 번호 150 내지 169에 제시된 VH DNA 서열 및 서열 번호 170 내지 176에 제시된 VL DNA 서열)의 드 노보(*de novo*) 고체상 DNA 합성 또는 PCR 돌연변이 유발에 의해 생성될 수 있다.

[0186] 한 구체예에서, 본 발명의 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터가 제공된다. 한 실시양태에서, 벡터는 발현 벡터, 예컨대 진핵 발현 벡터이다. 벡터는 바이러스, 플라스미드, 코스미드, 람다 파지, 또는 효모 인공 염색체(YAC)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 발현 벡터는 pTT5 발현 벡터이다.

[0187] 한 실시양태에서, 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 항체를 암호화하는 벡터를 클로닝 또는 발현하는데 적합한 숙주 세포는 본 출원에 기재된 원핵세포 또는 진핵세포를 포함한다. 예를 들어, 항체는 특히 글리코실화 및 Fc 이펙터 기능이 요구되지 않을 때 박테리아에서 생성될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현은 예를 들어, 미국 특허 번호 5648237, 5789199 및 5840523에 기재되어 있고, 또한 *E. coli*에서 항체 단편의 발현을 기술하는 Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003) 245-254 페이지에도 기술되어 있다. 발현 후, 가용성 분획의 항체는 박테리아 세포 페이스트로부터 분리될 수 있고 추가로 정제될 수 있다.

[0188] 한 실시양태에서, 숙주 세포는 진핵 세포이다. 다른 구현예에서, 숙주 세포는 효모 세포, 포유동물 세포 및 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하기에 적합한 다른 세포로부터 선택된다. 예를 들어, 진핵 미생물, 예컨대 사상 진균 또는 효모는 항체를 암호화하는 벡터에 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 예를 들어, 글리코실화 경로가 "인간화된" 진균 및 효모 균주는 부분적 또는 완전한 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체의 생산을 야기한다. Gerngross, *Nat. Biotech.* 22: 1409-1414 (2004), 및 Li *et al.*, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)에 보다 상세히 기재되어 있다. 글리코실화된 항체를 발현시기에 적합한 숙주 세포는 또한 다세포 유기체(척추동물 및 척추동물)로부터 유래될 수 있다. 척추동물 세포는 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 현탁액 성장에 적합하도록 조작된 포유동물 세포주가 사용될 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 일부 예는 SV40으로 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주(COS-7), 인간 배아 신장 세포주(293 HEK 또는 293 세포, 예를 들어, Graham *et al.*, *J. Gen Virol.* 36:59(1977)) 등을 들 수 있다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR⁻CHO 세포를 포함하는 차이나이즈 햄스터 난소(CHO) 세포를 포함한다(Urlaub *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 216 (1980)), 및 YO, NS0, 및 Sp2/0과 같은 골수종 세포주를 포함한다. 항체 생산에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 리뷰는 예를 들어, Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), 255-268페이지(2003)에서 확인할 수 있다.

[0189] **III. 항체의 제조**

[0190] 한 실시양태에서, 항-TIGIT 항체를 제조하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 방법은 상기 제공된 바와 같이 항체 발현에 적합한 조건 하에 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 임의로 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 분리하는 단계를 포함한다. 항-TIGIT 항체의 재조합 생산을 위해, 항체(예를 들어, 상기 기재된 항체)를 암호화하는 핵산을 분리하고 숙주 세포에서 추가의 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터 내로 삽입한다. 이러한 핵산은 통상적인 절차를 사용하여(예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용하여) 용이하게 분리되고 시퀀싱될 수 있다.

[0191] **IV. 분석**

[0192] 본 출원에 제공된 항-TIGIT 항체는 당업계에 공지된 다양한 검정을 통해 그의 물리적/화학적 특성 및/또는 생물 활성에 대해 확인, 스크리닝 또는 특성화될 수 있다.

[0193] 한 측면에서, 본 발명의 항체는 항원-결합 활성에 대해 시험된다. 예를 들어, 인간 TIGIT에 대한 결합은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 ELISA, 웨스턴 블롯 등에 의해, 또는 본 출원의 실시예에 개시된 예시적인 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 검정은 유동 세포측정법을 사용하여 수행될 수 있으며, 여기서 항체는 인간 TIGIT를 발현하는 세포주, 예를 들어 세포 표면 상에 인간 TIGIT를 발현하도록 형질감염된 CHO 세포와 반응한다. 유

세포분석법은 또한 천연 TIGIT를 발현하는 T 세포를 포함하는 다른 세포에 적용 가능하다. 대안적으로, 결합 동역학(예를 들어, K_D)을 포함하는 항체의 결합은 제조항 TIGIT 단백질을 사용하는 생물학적 광학 간섭측정 검정에서 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, 포테바이오 친화도 검정이 채택된다.

[0194] 또 다른 측면에서, 경쟁 검정은 TIGIT에 대한 결합에 대해 본 출원에 개시된 항-TIGIT 항체 중 임의의 항체와 경쟁하는 항체를 확인하는데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 경쟁적 항체는 본 출원에 개시된 항-TIGIT 항체 중 임의의 것과 동일하거나 중복되는 에피토프(예를 들어, 선형 또는 입체형태적 에피토프)에 결합한다. 항체에 결합하는 에피토프를 배치하기 위한 상세한 예시적인 방법은 Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols", *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)에 기재되어 있다.

[0195] 본 발명은 또한 생물활성을 갖는 항-TIGIT 항체를 확인하기 위한 검정을 제공한다. 생물활성은, 예를 들어, TIGIT(예를 들어, 인간 TIGIT)에 대한 결합, TIGIT(예를 들어, 인간의 TIGIT)의 CD155 분자에 대한 결합을 차단하는 것, TIGIT-매개 억제 신호전달을 차단하는 것과, T 세포에서 IL2의 생산을 증가시키는 것, 및/또는 종양 성장을 억제하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 종양 성장을 억제하는 항체의 능력은 *생체 내* 종양 억제 모델에서 시험된다(예를 들어, 실시예 6 참조). *생체 내* 및/또는 *생체 외*에서 이러한 생물활성을 갖는 항체가 또한 본 출원에 제공된다.

[0196] 상기 분석 중 임의의 것은 항-TIGIT 항체를 대체하거나 보충하기 위해 본 발명의 면역접합체 또는 다중특이적 항체를 사용하여 수행될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0197] V. 다중특이적 항체

[0198] 추가의 측면에서, 본 발명은 TIGIT, 바람직하게는 인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 다중특이적(이중특이적 포함) 항체 분자를 제공한다. 한 실시양태에서, 다중특이적 항체 중에서, 본 발명의 항체(또는 그의 항원-결합 단편)는 TIGIT에 대한 제1 결합 특이성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 다중특이적 항체는 추가로 제2 결합 특이성을 갖거나, 또는 또 다른 실시양태에서는 제2결합 특이성 및 제3결합 특이성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 다중특이적 항체는 이중특이적 항체이다.

[0199] 한 실시양태에서, 결합 특이성은 항체의 "결합 부위" 또는 "항원-결합 부위"(항원에 실제로 결합하는 항체 분자의 영역)에 의존한다. 바람직한 구현예에서, 항원-결합 부위는 항체의 경쇄 가변 도메인(VL) 및 중쇄 가변 도메인(VH)으로 이루어진 VH/VL 쌍에 의해 형성된다. 따라서, 한 실시양태에서, "다중특이적" 항체는 적어도 2개의 항원-결합 부위를 가지며, 이들 각각은 동일한 항원의 상이한 에피토프 또는 상이한 항원의 다른 에피토프에 결합할 수 있다.

[0200] 다중특이성 항체 및 그의 제조에 대해서는, 예를 들어 WO 2009/080251, WO 2009/080252, WO 2009/080253, WO 2009/080254, WO 2010/112193, WO 2010/115589, WO 2010/136172, WO 2010/145792, 및 WO 2010/145793에 기재되어 있다.

[0201] VI. 면역접합체

[0202] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 항체를 이중 분자에 접합시킴으로써 제조된 면역접합체를 제공한다. 한 실시양태에서, 면역접합체에서, 본 발명의 항체(또는 그의 항원-결합 단편)는 치료제 또는 진단제에 접합된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 전장 항체 또는 항체 단편의 형태로 이중 분자에 접합될 수 있다. 예를 들어, 항체는 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab)'₂ 단편, 단일쇄 scFab 항체, 단일쇄 scFv, 또는 다른 단편의 형태로 접합된다.

[0203] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 치료 분자에 접합된다. 링커는 항체를 치료 분자에 공유적으로 연결하는데 사용될 수 있다. 적합한 링커는 화학적 링커 또는 펩티드 링커를 포함한다.

[0204] 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체는 진단제 또는 검출제에 접합될 수 있다. 이러한 접합체는 질환 또는 장애의 발병, 형성, 진행 및/또는 중증도를 모니터링 또는 예측하기 위한 임상 시험 방법의 일부로써(예를 들어, 특정 요법의 효능을 결정하기 위해) 사용될 수 있다. 이러한 진단 및 검출은 항체를 검출가능한 작용제에 커플링 시킴으로써 달성될 수 있다.

[0205] VII. 제약 조성물 및 제약 제제

[0206] 본 발명은 또한 항-TIGIT 항체 또는 이의 면역접합체 또는 다중특이적 항체를 포함하는 조성물(제약 조성물 또는 제약 제제를 포함함), 및 항-TIGIT 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 또는 이의 항원접합체, 또는 다중

특이적 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 완충제를 포함하는, 당업계에 공지된 제약 담체, 제약 부형제 등과 같은 적합한 제약 보조제(adjutant)를 임의로 추가로 포함할 수 있다.

- [0207] 한 실시양태에서, 조성물은 제2 치료제를 추가로 포함한다. 제2 치료제는 항-PD-1 항체 및 항-PD-L1 항체를 포함하나 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 제2 치료제는 PD-1 길항제, 특히 항-PD-1 항체이다.
- [0208] 본 발명에 적용 가능한 제약 담체는 멸균 액체, 예컨대 물 및 오일, 예컨대 석유, 동물, 식물 또는 합성으로부터 유래된 것, 예컨대 땅콩유, 대두유, 광유, 참깨유 등 일 수 있다. 제약 조성물이 정맥 내로 투여되는 경우 물이 바람직한 담체이다. 식염수, 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액은 또한 특히 주사 가능한 용액을 위한 액체 담체로써 사용될 수 있다. 적합한 제약 부형제는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 부형제의 사용 및 적용을 위해, *Handbook of Pharmaceutical Excipients, the fifth edition*, R. C. Rowe, P. J. Seskey and S. C. Owen, Pharmaceutical Press, London, Chicago를 참조한다. 조성물은 필요에 따라 소량의 습윤제 또는 유향제, 또는 pH 완충제를 추가로 포함할 수 있다. 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 환제, 캡슐, 분말, 서방 제제와 같은 형태를 취할 수 있다. 경구 제제는 표준 담체, 예컨대 제약 등급 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 사카린을 포함할 수 있다.
- [0209] 본 발명을 포함하는 제약 제제는 원하는 순도의 본 발명의 항-TIGIT 항체, 면역접합체 또는 다중특이적 항체를 바람직하게는 동결건조 제제 또는 수용액의 형태로 하나 이상의 선택적인 제약 보조제(adjutant)와 혼합함으로써 제조될 수 있다(*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th edition, Osol, A. eds. (1980)).
- [0210] 예시적인 동결 건조된 항체 제제는 미국 특허 번호 6,267,958에 기재되어 있다. 수성 항체 제제는 미국 특허 번호 6,171,586 및 WO 2006/044908에 기술되어 있으며, 후자의 제제는 히스티딘-아세테이트 완충제를 포함한다.
- [0211] 본 발명의 제약 조성물 또는 제제는 치료되는 특정 징후에 필요한 하나 이상의 다른 활성 성분, 바람직하게는 서로 불리한 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 갖는 활성 성분을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, PD-1 결합 길항제 또는 PD-L1 결합 길항물질, 예를 들어 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체와 같은 다른 항암 활성 성분을 추가로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 활성 성분은 의도된 목적에 효과적인 양으로 적절하게 조합된다.
- [0212] 서방형 제제를 제조할 수 있다. 서방형 제제의 적합한 예는 항체를 포함하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함한다. 매트릭스는 필름 또는 마이크로캡슐과 같은 성형품의 형태이다.
- [0213] 제약 제제의 다른 성분에 대해서는, WO 2015/153513에 개시된 것들이 또한 참조된다.
- [0214] **VIII. 조합 제품**
- [0215] 한 측면에서, 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 이중특이적 항체 또는 면역접합체, 및 하나 이상의 다른 치료제(예를 들어, 화학요법제, 다른 항체, 세포독성제, 백신, 항-감염 활성제)를 포함하는 조합 생성물을 제공한다. 본 발명의 조합 생성물은 본 출원에 개시된 치료 방법에 사용될 수 있다.
- [0216] 일부 실시양태에서, 조합 생성물이 제공되고, 여기서 다른 치료제는 예를 들어, 대상체에서 면역 반응을 자극하여 면역 반응을 추가로 증진, 자극 또는 상향조절하는데 효과적인 치료제, 예컨대 항체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 다른 항체는 예를 들어 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체를 지칭한다.
- [0217] 일부 실시양태에서, 조합 생성물은 종양을 예방 또는 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 종양은 암, 예를 들어 위장암(예컨대 위암, 직장암, 결장암 및 결장직장암), 또는 피부암(예컨대 악성 흑색종)이다. 일부 실시양태에서, 조합 제품은 감염, 예컨대 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염, 원생동물 감염 등을 예방 또는 치료하기 위해 사용된다.
- [0218] **IX. 치료 방법 및 항체의 용도**
- [0219] 본 명세서에서, 용어 "개체" 및 "대상체"는 상호교환적으로 사용될 수 있고 포유동물을 지칭한다. 포유동물은 가축화된 동물(예를 들어, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류(예를 들어, 인간 및 원숭이와 같은 인간 이외의 영장류), 토끼류 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트) 등을 포함하고 이에 한정되지 않는다. 특히, 대상은 인간이다.
- [0220] 본 출원에서, 용어 "치료하는"은 치료되는 개체에서 질환의 자연적 진행을 변경하고자 하는 임상적 개입을 지칭한다. 원하는 치료적 효과(Desired therapeutic effects)란 질병의 발병 또는 재발을 예방하는 것, 증상 완화,

질병의 직접적 또는 간접적인 병리학적 효과를 감소시키는 것, 전이 예방, 질병의 진행을 늦추는 것, 조건을 항상 또는 완화시키는 것 및 예후를 향상시키는 것을 포함하고 이에 한정되지 않는다.

- [0221] 한 측면에서, 본 발명은 대상체의 신체의 면역 반응을 증진시키는 방법에 관한 것으로, 여기서 상기 방법은 대상체에게 유효량의 본 출원에 기재된 항-TIGIT 항체 단편 중 임의의 것, 면역접합체 또는 상기 항체 또는 그의 단편을 포함하는 다중특이적 항체, 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 항-종양 면역 반응을 자극하기 위해 종양을 갖는 대상체에게 투여된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 항-감염 면역 반응을 자극하기 위해 감염을 갖는 대상체에게 투여된다.
- [0222] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체에서 종양, 예를 들어 암을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 상기 방법은 대상체에게 유효량의 본 출원에 기재된 항-TIGIT 항체 또는 그의 단편, 상기 항체 또는 그 단편을 포함하는 면역접합체 또는 다중특이적 항체, 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 암은 조기, 중기 또는 진행 단계 또는 전이성 암에 있을 수 있다.
- [0223] TIGIT는 인간 종양 침윤성 CD8⁺ T 세포의 표면 상에서 고도로 발현되는 것으로 입증되었다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 암, 특히 TIGIT를 발현하는 종양 침윤 림프구가 침윤된 고형 종양을 치료하기 위해 사용된다.
- [0224] 한 실시양태에서, 암은 위장관 암, 예컨대 결장암이다.
- [0225] 일부 실시양태에서, 종양 또는 종양 세포는 결장직장 신생물, 난소 신생물, 췌장 신생물, 폐 신생물, 간 신생물, 유방 신생물, 신장 신생물, 전립선 신생물, 위장관 신생물, 흑색종, 자궁경부 신생물, 방광 신생물, 교모세포종, 및 두경부 종양으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암은 결장직장암, 난소암, 췌장암, 폐암, 간암, 유방암, 신장암, 전립선암, 위장암, 흑색종, 자궁경부암, 방광암, 교모세포종, 및 두경부 암으로부터 선택될 수 있다.
- [0226] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체 및 길항성 항-PD-1 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양(예를 들어, 암)을 치료하는 방법이 본 출원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 종양 공동-발현 TIGIT 및 PD-1, 예를 들어 흑색종 공동- 발현 TIGIT 및 PD-1(Chauvin *et al.* (2015) *J. Clin. Invest.* 125:2046), 비소세포 폐암(NSCLC), 및 신세포 암종(RCC)을 치료하기 위해 사용된다.
- [0227] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체에서 감염성 질환, 예를 들어, 만성 감염을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 상기 방법은 대상체에게 유효량의 본 출원에 기재된 항-TIGIT 항체 또는 그의 단편, 상기 항체들 또는 그의 단편을 포함하는 면역접합체 또는 다중특이적 항체, 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 감염은 바이러스 감염이다.
- [0228] 한 실시양태에서, 감염성 질환은 바이러스 감염으로부터 유래한다. 병원성 바이러스의 일부 예는 간염 바이러스(A, B, 및 C), 인플루엔자 바이러스(A,B, 및 C), HIV, 헤르페스 바이러스(예를 들어 VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, CMV, 및 엡스타인 바 바이러스), 아데노바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 측삭바이러스, 코로나바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 뎀프스 바이러스, 로타아, 홍역 바이러스, 루벨라 바이러스, 파보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 뎅기 바이러스, 유두 암종, 연체동물 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스, 및 절지동물-매개 뇌염 바이러스를 포함한다.
- [0229] 일부 실시양태에서, 본 출원에 기재된 방법은 대상체에게 하나 이상의 요법(예를 들어, 치료 양식 및/또는 다른 치료제)을 조합하여 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 방식은 외과적 치료 및/또는 방사선 요법을 포함한다.
- [0230] 일부 실시양태에서, T 세포 반응은 본 발명의 항-TIGIT 항체와 하나 이상의 치료제의 조합에 의해 자극될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체를 투여하는 것 이외에, 본 발명에 따른 방법은 적어도 하나의 추가의 면역자극성 항체, 예를 들어 항-PD-1 항체 및 예를 들어 완전 인간화, 키메라 또는 인간화될 수 있는 항-PD-L1 항체를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0231] 다른 실시양태에서, 본 발명의 항체와 조합하여 사용될 수 있는 다른 치료제는 PD-1 결합 길항제 및 PD-L1 결합 길항물질이다. "PD-1"에 대한 대안적인 명칭은 CD279 및 SLEB2를 포함한다. PD-L1에 대한 대안적인 명칭은 B7-H1, B7-4, CD274 및 B7-H를 포함한다. 일부 실시양태에서, PD-1 및 PD-L1은 각각 인간 PD-1 및 인간 PD-L1이다. 일부 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 이의 리간드/결합 파트너에의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 측면에서, PD-1 리간드/결합 파트너는 PD-L1이다. 또 다른 실시양태에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-

L1의 그의 결합 파트너로의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 측면에서, PD-L1 결합 파트너는 PD-1이다. 길항제는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 면역억제제, 융합 단백질 또는 올리고펩티드일 수 있다. 일부 실시양태에서, PD-1 결합 길항제는 항 PD-1 항체(예를 들어, 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체)이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 IBI308(신틸리맵 모노클로날 항체, WO2017/025016A1), MDX-1106(니볼루맵, OPDIVO), Merck 3475(MK-3475, 캄브롤리주맵, KEYTRUDA) 및 CT-011(피딜리주맵)로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항 PD-1 항체는 MDX-1106이다. 일부 실시양태에서, 항 PD-1 항체는 니볼루맵(CAS 등록 번호: 946414-94-4)이다. 바람직한 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 본 출원에 기재된 "항체 C"이다.

[0232] 일부 추가 실시양태에서, 항-TIGIT 항체 또는 그의 단편은 단독으로 또는 PD-1/PD-L1 결합 길항제와 조합하여 하나 이상의 다른 요법, 예를 들어 치료 양식 및/또는 치료제와 조합하여 투여될 수도 있다. 일부 실시양태에서, 치료 양식은 수술(예를 들어, 종양 절제), 방사선 요법(예를 들어, 조사 영역이 설계되는 3차원 등각 방사선 요법을 수반하는 외부 빔 요법), 부분 조사(예를 들어, 미리 선택된 표적 또는 기관으로 향하는 조사), 집중 조사 등을 포함한다.

[0233] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 화학요법 또는 화학요법제와 조합하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 방사선 요법 또는 방사선 요법제와 조합하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 표적화된 요법 또는 표적화된 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 면역요법 또는 면역요법제, 예를 들어, 모노클로날 항체와 조합하여 투여될 수 있다.

[0234] 본 발명의 항체(그를 포함하는 제약 조성물 또는 면역접합체, 및 임의의 다른 치료제)는 비경구 투여, 폐내 투여, 비강 내 투여 및 국소 치료에 필요한 경우 병변 내 투여를 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육 내, 정맥 내, 동맥 내, 복강 내 또는 피하 투여를 포함한다. 약물은 주사, 예를 들어 정맥 내 또는 피하 주사와 같은 임의의 적합한 수단에 의해 단기간 또는 장기간 치료에 따라 어느 정도 투여될 수 있다. 단일 투여 또는 다중 투여, 볼루스 주사, 및 다중 시점에서의 펄스 주입을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 투여 스케줄이 본 출원에 포함된다.

[0235] 질환을 예방 또는 치료하기 위해, 본 발명의 항체의 적절한 투여량(단독으로 또는 하나 이상의 다른 추가의 치료제와 조합하여 사용되는 경우)은 치료될 질환의 유형, 항체의 유형, 질환의 중증도 및 진행, 투여 목적(예방 또는 치료), 이전 치료, 환자의 임상적 이력, 항체에 대한 반응, 및 주치의의 판단에 따라 달라질 것이다. 항체는 단일 치료 또는 일련의 치료를 통해 환자에게 적절하게 투여된다.

[0236] 상기 기재된 방법에서, 본 발명의 조성물, 다중특이적 항체 또는 면역접합체는 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편 대신에 투여될 수 있다. 대안적으로, 방법에서, 본 발명의 조성물, 다중특이적 항체, 또는 면역접합체는 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 투여된 후에 추가로 투여될 수 있다.

[0237] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 방법에 사용되는(예를 들어, 치료에 사용되는) 약물의 제조에서 본 발명의 항-TIGIT 항체, 조성물, 면역접합체, 및 다중특이적 항체의 용도를 제공한다.

[0238] **X. 진단 및 검출을 위한 방법 및 조성물**

[0239] 또 다른 측면에서, 본 발명은 샘플에서 TIGIT를 검출하기 위한 방법 및 키트에 관한 것으로, 상기 방법은 (a) 샘플을 본 출원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 면역접합체와 접촉시키는 단계; 및(b) 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 상기 면역접합체의 TIGIT 단백질과의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 샘플은 암 환자, 예를 들어 피부암 환자로부터 유래된다. 검출은 시험관 내 또는 생체 내일 수 있다.

[0240] 본 출원에서 사용되는 용어 "검출"은 정량적 또는 정성적 검출을 포함하고, 예시적인 검출은 면역조직화학, 면역세포화학, 유세포 분석법(예를 들어, FACS), 항체 분자와 복합체화된 자기 비드, ELISA, 및 PCR 기술(예를 들어, RT-PCR)을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 혈액, 혈청, 또는 생물학적 기원의 다른 액체 샘플이다. 특정 실시양태에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직을 포함한다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 증식성 또는 암성 병변으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 검출될 TIGIT는 인간 TIGIT이다.

[0241] 한 실시양태에서, 항-TIGIT 항체는 항-TIGIT 항체로 치료하기에 적합한 대상체를 선택하기 위해 사용되고, 예를 들어, TIGIT는 대상체를 선택하기 위한 바이오마커이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 암 또는 종양을 진단하는데, 예를 들어 대상체에서 본 출원에 기재된 질환(예를 들어, 과증식성 또는 암성 질환)의 치료 또는

진행, 진단 및/또는 병기를 평가(예를 들어, 모니터링)하는데 사용될 수 있다.

[0242] 특정 실시양태에서, 표지된 항-TIGIT 항체가 제공된다. 표지는 직접적으로 검출되는 표지 또는 모이어티(예를 들어, 형광 표지, 발색단 표지, 전자-밀도 표지, 화학발광 표지, 및 방사성 표지), 뿐만 아니라 예컨대 효소 또는 리간드, 예를 들어 효소 반응 또는 분자 상호작용에 의해 간접적으로 검출되는 모이어티를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예시적인 표지는 ³²P, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³H 및 ¹³¹I의 방사성 동위원소, 형광단(예컨대 희토류 킬레이트 또는 플루오레세인) 및 그의 유도체, 로다민 및 그 유도체, 단질, 움벨리페론, 루세리페라제(예컨대 반딧불이 루시페라제 및 박테리아 루시페라제(미국 특허 번호 4,737,456)), 플루오레세인, 2,3-디히드로프탈라진디온, 양 고추냉이 피옥시다제(HR), 알칼리성 포스포타제, β-갈락토시다제, 글루코아밀라제, 리소자임, 탄수화물 옥시다제(예를 들어, 글루코스 옥시다아제, 갈락토스 옥시다제 및 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제), 헤테로사이클릭 옥시다제(예를 들어 요산분해효소 및 크산틴 옥시다제), 염료 전구체를 과산화수소로 산화시키는 효소(예를 들어, HR, 락토펜옥시다제, 또는 마이크로페옥시다제 등), 비오틴/아비딘, 스핀 표지, 파지 표지, 안정한 자유 라디칼 등을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

[0243] 다음 예시들은 본 발명의 이해를 돕기 위해 설명되어 있다. 실시에는 본 발명의 보호 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않으며 어떠한 방식으로든 해석되지 않아야 한다.

표 1

표 1: 본 발명의 예시적인 항체의 CDR 서열

항체	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR 2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
Esbat 항체 영 위키	H27-31B		H30-65		H93-102		L24-34		L50-56		L89-97	
AD2-17238	YTFPSYYMS	1	INDPSGGSTSYAQRFQG	6	ARARYPSGWPGMDV	11	RASQSDNSYLN	16	AASS LQS	17	QQSLITPF T	18
AD2-30263	YTFPSYYMN	2	IDPSSGGRTSYAQRFQG	7	ARARYPSGWPGMDV	12	RASQSDNSYLN	16	AASS LQS	17	QQSLITPF T	18
AD2-30267	YTFPSYYMS	3	IDPSSGGRTSYAQRFQG	8	ARARYPSGWPGMDV	13	RASQSDNSYLN	16	AASS LQS	17	QQSLITPF T	18
AD2-30268	YTFPSYYMG	4	IDPSSGGRTSYAQRFQG	9	ARARYPSGWPGMDV	14	RASQSDNSYLN	16	AASS LQS	17	QQSLITPF T	18
변형 서열	YTFXSYTMYK (의 중, X는 T, L, R G 및 이들의 부분적 치환 잔기로부터 선택 되고, Y는 S, N, G 또는 이들의 부분적 으로 치환 잔기로부터 선택됨)	5	IDXPSGGX,TSX,AX,KFQG (의 중, X는 N, D 및 이들의 부분적 치환 잔기로부터 선택 되고, X는 S, R 및 이들의 보 수적 치환 잔기로부터 선택 됨으로서 치환되고, X는 Y, F 및 이들의 부분적 치환 잔 기를 나타내고, X는 Q, R 또는 이들의 부분적으로 치환 잔기 를 나타냄)	10	ARARY,PSGWPGX,MDV (의 중, X는 Y, T 및 이 들의 부분적 치환 잔기로부터 선택되고, X는 M, T 또는 이들의 부분적으로 치환된 잔기로부터 선택 됨)	15	RASQSDNSYLN	16	AASS LQS	17	QQSLITPF T	18
AD2-17245	GSISSSKYYTWG	19	SYYSGGTYTNPSLKS	22	ARDGLYHTPEYFQH	25	RASQSVSSYLA	26	DASN RAT	27	QORFAPP YT	28
AD2-30302	GSIGSSQYYTWG	20	SYYSGGTYTNPSLKS	23	ARDGLYHTPEYFQH	25	RASQSVSSYLA	26	DASN RAT	27	QORFAPP YT	28
AD2-30336	GSISSSKYYTWG	19	SYYSGGTYTNPSLKS	22	ARDGLYHTPEYFQH	25	RASQSVSSYLA	26	DASN RAT	27	QORFAPP YT	29
변형 서열	GSIX,SSX,YYTWG (의 중, X는 S, G 및 이들의 부분적 치환 잔기로부터 선택되 고, X는 R, Q 및 이 들의 부분적 치환 잔기로부터 치환되는 것으로서 치환됨)	31	SITX,SGX,TYYNPSELS (의 중, X는 Y, R 및 이들의 부분적 치환 잔기로부터 선택 되고, X는 S, G 및 이들의 보 수적 치환 잔기로부터 치환 됨으로서 치환됨)	34	ARDGLYHTPEYFQH	25	RASQSVSSYLA	26	DASN RAT	27	QORFAX,P YT (의 중, X 는 F, H 및 이들의 보 수적으로 치환된 잔 기로부터 선택됨)	30
AD2-17278	FTFSSYSDN	31	YISGSSITVYADSVKGG	34	ARHRIADSPSRAPDI	38	KSSQVLFSSNN KNYLA	41	WAST RES	42	QQSYFFPT	43

[0244]

항제	HCDR1	SEQ ID NO :	HCDR2	SEQ ID NO :	HCDR3	SEQ ID NO :	LCDR1	SEQ ID NO :	LCDR 2	SEQ ID NO :	LCDR3	SEQ ID NO :
ADI-30293	FTFSSYSMN	31	YI-SSGDTNYADSVKVG	35	ARHRADSPSRAFDI	38	KSSQVLFSSNNINYLE	41	WASTRES	42	QQSYFFPT	43
ADI-30296	FTFGYSMN	32	YI-SSSITHYADSVKVG	36	ARHRGSRPSRAFDI	39	KSSQVLFSSNNINYLE	41	WASTRES	42	QQSYFFPT	43
원형자수 서열	FTFX.X.YSDM	33	YFX.X.SSX.TDYADSVKVG (4차 상, X는 F, I 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되고, X는 S, G 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되는 경우로부터 선택되고, 또한 X는 S 및 G 및 그의 보존적 치환 잔기로부터 선택되는 경우에서 선택됨)	37	ARHRX.X.SPSRAFDI (4차 상, X는 A, G 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되고, X는 D, R 또는 이질리 보존적으로 치환된 잔기로부터 선택됨)	40	KSSQVLFSSNNINYLE	41	WASTRES	42	QQSYFFPT	43
ADI-17281	FTFSSYAMS	44	AISGGGSTYYADSVKVG	46	AKDPGTDSSGYIYTWRY	53	RASQSVSSNLA	57	SASTRAI	58	QQVPHPPFT	59
ADI-30283	FTFSPYAMS	45	SISGGGRTYYADSVKVG	49	AKDPGTDSSGYIYTWRY	53	RASQSVSSNLA	57	SASTRAI	58	QQVPHPPFT	59
ADI-30286	FTFGPYAMS	46	AISGGGASTWYADSVKVG	50	AKDPGTHYSGYIYTWRY	54	RASQSVSSNLA	57	SASTRAI	58	QQVPHPPFT	59
ADI-30288	FTFGPYAMS	46	AISGGGASTWYADSVKVG	51	AKDPGTDSTGYIYTWRY	55	RASQSVSSNLA	57	SASTRAI	58	QQVPHPPFT	59
원형자수 서열	FTFX.X.YXMS	47	XI.SGGGX.X.TX.ADSVKEG (4차 상, X는 A, S 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되고, X는 G, A 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되는 경우로부터 선택되고, 또한 X는 S, R 및 이질리 보존적 치환 잔기를 나타내고, X는 Y, W 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되고, 또한 X는 A, G 및 이질리 치환 잔기로부터 선택되는 경우로부터 선택됨)	52	AKDPGTX.X.X.GYIYTWRY (4차 상, X는 D, H 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되고, X는 S, Y 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되는 경우로부터 선택되고, 또한 X, S 및 T 및 이질리 치환 잔기로부터 선택되는 경우로부터 선택됨)	56	RASQSVSSNLA	57	SASTRAI	58	QQVPHPPFT	59
ADI-17297	YTFISYMH	60	INPSGGSTSYAQRFQG	6	ARDHDAAGRLADY	66	RASQGISSWLA	69	AASSLQS	17	QQAVALPIT	70

[0245]

항제	HCDR1	SEQ ID NO :	HCDR2	SEQ ID NO :	HCDR3	SEQ ID NO :	LCDR1	SEQ ID NO :	LCDR 2	SEQ ID NO :	LCDR3	SEQ ID NO :
ADI-30272	YTFEYMH	61	ISPSAGSTSYAQRFQG	63	ARDHDAAGRLADY	66	RASQGISSWLA	69	AASSLQS	17	QQAVALPIT	70
ADI-30278	YTFEYMH	61	ISPSAGSTSYAQRFQG	64	ARDHDLRAGRLADY	67	RASQGISSWLA	69	AASSLQS	17	QQAVALPIT	70
원형자수 서열	YTFIX.YYMH	62	IX.PX.GSTX.YAQRFQG (4차 상, X는 N, S 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되고, X는 G, A 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되는 경우로부터 선택되고, 또한 X는 S, D 및 이질리 치환 잔기로부터 선택되는 경우로부터 선택됨)	65	ARDHDX.X.AGRADY (4차 상, X는 A, R 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되고, X는 A, L 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되는 경우로부터 선택됨)	68	RASQGISSWLA	69	AASSLQS	17	QQAVALPIT	70
ADI-17301	GSISSSYYWG	71	SIYSGSTYYNPSLKS	22	AREAGRTGGLFDY	76	RASQSISSWLA	81	RASSLES	82	QQYGLPRT	83
ADI-30306	GSISSLYYWG	72	SIYSGSTYYNPSLKS	75	AREAGRTGGLFDY	78	RASQSISSWLA	81	RASSLES	82	QQYGLPRT	83
ADI-30311	GSIASSYYWG	73	SIYSGSTWYNPSLKS	76	AREAGRTGGLFDY	79	RASQSISSWLA	81	RASSLES	82	QQYGLPRT	83
원형자수 서열	GSIX.SSX.YYWG	74	SIYSGSTX.YNPSLKS (4차 상, X는 A, S 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되고, X는 L, F 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되는 경우로부터 선택됨)	77	AREAGRX.X.TGLFDY (4차 상, X는 G, T 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되고, X는 T, G 및 이질리 보존적 치환 잔기로부터 선택되는 경우로부터 선택됨)	80	RASQSISSWLA	81	RASSLES	82	QQYGLPRT	83

[0246]

표 2

표 2: 본 발명의 예시적인 항체의 CDR 서열

항제	HCDR1-Ahm	SEQ	HCDR2-Kabat	SEQ	HCDR3-Kabat	SEQ	LCDR1-Kabat	SEQ	LCDR2-Kabat	SEQ	LCDR3-Kabat	SEQ
ADI-17238	GYFTSYMS	178	INPSGGSTSYAQRFQG	6	ARYPSWVPGMDV	182	RASQSDSYLN	16	AASSLQS	17	QQSLTPPT	18
ADI-30263	GYFTSYMN	179	IDPSGGRTSYAQRFQG	7	ARYPSWVPGMDV	183	RASQSDSYLN	16	AASSLQS	17	QQSLTPPT	18
ADI-30267	GYFTSYMS	180	IDPSGGRTSYAQRFQG	8	ARYPSWVPGMDV	184	RASQSDSYLN	16	AASSLQS	17	QQSLTPPT	18
ADI-30268	GYFTSYMG	181	IDPSGGRTSYAQRFQG	9	ARTPSWVPGMDV	185	RASQSDSYLN	16	AASSLQS	17	QQSLTPPT	18
ADI-17243	GSISSSYYWG	186	SIYSGSTYYNPSLKS	22	DGLYHTPEYFQH	188	RASQSVSSYLA	26	DASNRAI	27	QQRFAFPYT	28
ADI-30302	GSISGSSYYWG	187	SIYSGSTYYNPSLKS	23	DGLYHTPEYFQH	188	RASQSVSSYLA	26	DASNRAI	27	QQRFAFPYT	28
ADI-30336	GSISSSYYWG	186	SIYSGSTYYNPSLKS	22	DGLYHTPEYFQH	188	RASQSVSSYLA	26	DASNRAI	27	QQRFAFPYT	29
ADI-17278	GFTFSSYMN	189	YISGSSITHYADSVKVG	34	HRIADSPSRAFDI	191	KSSQVLFSSNNINYLE	41	WASTRES	42	QQSYFFPT	43
ADI-30293	GFTFSSYMN	189	YI-SSGDTNYADSVKVG	35	HRIADSPSRAFDI	191	KSSQVLFSSNNINYLE	41	WASTRES	42	QQSYFFPT	43
ADI-30296	GFTFGYMN	190	YI-SSSITHYADSVKVG	36	HRIADSPSRAFDI	192	KSSQVLFSSNNINYLE	41	WASTRES	42	QQSYFFPT	43
ADI-17291	GFTFSSYAMS	193	AISGGGSTYYADSVKVG	46	DPGTDSSGYIYTWRY	196	RASQSVSSNLA	57	SASTRAI	58	QQVPHPPFT	59
ADI-30283	GFTFSPYAMS	194	SISGGGRTYYADSVKVG	49	DPGTDSSGYIYTWRY	196	RASQSVSSNLA	57	SASTRAI	58	QQVPHPPFT	59
ADI-30286	GFTFGPYAMS	195	AISGGGASTWYADSVKVG	50	DPGTHYSGYIYTWRY	197	RASQSVSSNLA	57	SASTRAI	58	QQVPHPPFT	59
ADI-30288	GFTFGPYAMS	195	AISGGGASTWYADSVKVG	51	DPGTDSTGYIYTWRY	198	RASQSVSSNLA	57	SASTRAI	58	QQVPHPPFT	59
ADI-17297	GYTFISYMH	199	INPSGGSTSYAQRFQG	6	DHDAAGRLADY	201	RASQGISSWLA	69	AASSLQS	17	QQAVALPIT	70
ADI-30272	GYTFEYMH	200	ISPSAGSTSYAQRFQG	63	DHDAAGRLADY	201	RASQGISSWLA	69	AASSLQS	17	QQAVALPIT	70
ADI-30278	GYTFEYMH	200	ISPSAGSTSYAQRFQG	64	DHDLRAGRLADY	202	RASQGISSWLA	69	AASSLQS	17	QQAVALPIT	70
ADI-17301	GSISSSYYWG	203	SIYSGSTYYNPSLKS	22	EAGRGTGGLFDY	206	RASQSISSWLA	81	RASSLES	82	QQYGLPRT	83
ADI-30306	GSISSLYYWG	204	SIYSGSTYYNPSLKS	75	EAGRGTGGLFDY	206	RASQSISSWLA	81	RASSLES	82	QQYGLPRT	83
ADI-30311	GSIASSYYWG	205	SIYSGSTWYNPSLKS	76	EAGRTGGLFDY	207	RASQSISSWLA	81	RASSLES	82	QQYGLPRT	83

[0247]

표 3

표 3: 본 발명의 예시적인 형태의 가변 영역의 VH 및 VL 서열

예시적인 형태의 VH 서열		
항제	VH	SEQ ID NO.
ADI-27238	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTISYYMSWVRQAPGQGLEWMGHNPSGGSTSYAQKFGQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARARYPSSWPYGMDEVWGGQGITLVTS	84
ADI-30263	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTISYYMNVWRQAPGQGLEWMGHDPSGGRTSYAQKFGQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS SLRSEDTAVYYCARARYPSSWPYGTIDVWGGQGITLVTS	85
ADI-30267	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTISYYMSWVRQAPGQGLEWMGHDPSGGRTSFAQKFGQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARARYPSSWPYGMDEVWGGQGITLVTS	86
ADI-30268	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTISYYMGWVRQAPGQGLEWMGHDPSGGRTSYARQKFGQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS SLRSEDTAVYYCARARTPSSWPYGMDEVWGGQGITLVTS	87
ADI-27243	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSSRYYWGWRQPPGKLEWIGSIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTA ADTAVYYCARDGLYHTPEYFQHWGQGITLVTS	88
ADI-30302	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSSRYYWGWRQPPGKLEWIGSIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTA ADTAVYYCARDGLYHTPEYFQHWGQGITLVTS	89
ADI-30336	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSSRYYWGWRQPPGKLEWIGSIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTA ADTAVYYCARDGLYHTPEYFQHWGQGITLVTS	90
ADI-27278	EVQLVESGGGLVQPQGSRLRSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKLEWVSYISGSSSTIYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARHRIADSPSRAFDIWGQGITMVTVS	91
ADI-30293	EVQLVESGGGLVQPQGSRLRSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKLEWVSYISGSSSTIYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHRIADSPSRAFDIWGQGITMVTVS	92
ADI-30296	EVQLVESGGGLVQPQGSRLRSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKLEWVSYISGSSSTIYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHRIADSPSRAFDIWGQGITMVTVS	93
ADI-27291	EVQLVESGGGLVQPQGSRLRSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKLEWVSYISGSSSTIYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDPGTDSSGYYIWRVWGGQGITLVTS	94
ADI-30283	EVQLVESGGGLVQPQGSRLRSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKLEWVSYISGSSSTIYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDPGTDSSGYYIWRVWGGQGITLVTS	95

[0248]

예시적인 형태의 VH 서열		
ADI-30286	EVQLLESGGGLVQPQGSRLRSCAASGFTFPGYGMWVRQAPGKLEWVSYISGSSSTIYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNNS LRAEDTAVYYCAKDPGTDSTGYYIWRVWGGQGITLVTS	96
ADI-30288	EVQLLESGGGLVQPQGSRLRSCAASGFTFPGYGMWVRQAPGKLEWVSYISGSSSTIYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNNS LRAEDTAVYYCAKDPGTDSTGYYIWRVWGGQGITLVTS	97
ADI-27297	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTISYYMHWVRQAPGQGLEWMGHNPSGGSTSYAQKFGQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS SLRSEDTAVYYCARDHDAAGRLADYWGQGITLVTS	98
ADI-30272	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTISYYMHWVRQAPGQGLEWMGHNPSAGSTSYAQKFGQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARDHDAAGRLADYWGQGITLVTS	99
ADI-30278	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTISYYMHWVRQAPGQGLEWMGHNPSAGSTSYAQKFGQGRVTMTRDTSTSTVYMELSS SLRSEDTAVYYCARDHDLRAGRLADYWGQGITLVTS	100
ADI-27301	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSSRYYWGWRQPPGKLEWIGSIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTA ADTAVYYCAREAGRITGLLFDYWGQGITLVTS	101
ADI-30306	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSSRYYWGWRQPPGKLEWIGSIYSGSTYYNPSFKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTA ADTAVYYCAREAGRITGLLFDYWGQGITLVTS	102
ADI-30311	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSIASSVYYWGWRQPPGKLEWIGSIYSGSTWYVPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTA AADTAVYYCAREAGRITGLLFDYWGQGITLVTS	103
예시적인 형태의 VL 서열		
ADI-27238	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSDNSYLNWYQKPKGAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQ QSLLPFTFGGGTVEIK	104
ADI-30263	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSDNSYLNWYQKPKGAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQ QSLLPFTFGGGTVEIK	104
ADI-30267	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSDNSYLNWYQKPKGAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQ QSLLPFTFGGGTVEIK	104
ADI-30268	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSDNSYLNWYQKPKGAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQ QSLLPFTFGGGTVEIK	104

[0249]

예시적인 항체의 VH 서열		
ADI-27243	EVVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSDTFTLTISLQEDFAVYYCQ QRFAPYTFGGGKVEIK	105
ADI-30302	EVVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSDTFTLTISLQEDFAVYYCQ QRFAPYTFGGGKVEIK	105
ADI-30336	EVVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSDTFTLTISLQEDFAVYYCQ QRFAPYTFGGGKVEIK	106
ADI-27278	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCSSQSVLFSNNKNYLAWYQQKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSDTFTLTISLQAEED VAVYYCQSYFFTFGGGKVEIK	107
ADI-30293	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCSSQSVLFSNNKNYLAWYQQKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSDTFTLTISLQAEED VAVYYCQSYFFTFGGGKVEIK	107
ADI-30296	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCSSQSVLFSNNKNYLAWYQQKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSDTFTLTISLQAEED VAVYYCQSYFFTFGGGKVEIK	107
ADI-27291	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYASSTRATGIPARFSGSGSDEFTLTISLQSEDFAVYYCQ QYVPHPPFTFGGGKVEIK	108
ADI-30283	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYASSTRATGIPARFSGSGSDEFTLTISLQSEDFAVYYCQ QYVPHPPFTFGGGKVEIK	108
ADI-30286	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYASSTRATGIPARFSGSGSDEFTLTISLQSEDFAVYYCQ QYVPHPPFTFGGGKVEIK	108
ADI-30288	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYASSTRATGIPARFSGSGSDEFTLTISLQSEDFAVYYCQ QYVPHPPFTFGGGKVEIK	108
ADI-27297	DIQMTQSPSSVSAVSGDRVTTTCRASQGISWLAWYQQKPKGAPKLLISAASSLQSGVPSRFSGSGSDTFTLTISLQPEDFATYYCQ QAVLPITFGGGKVEIK	109
ADI-30272	DIQMTQSPSSVSAVSGDRVTTTCRASQGISWLAWYQQKPKGAPKLLISAASSLQSGVPSRFSGSGSDTFTLTISLQPEDFATYYCQ QAVLPITFGGGKVEIK	109
ADI-30278	DIQMTQSPSSVSAVSGDRVTTTCRASQGISWLAWYQQKPKGAPKLLISAASSLQSGVPSRFSGSGSDTFTLTISLQPEDFATYYCQ QAVLPITFGGGKVEIK	109

[0250]

예시적인 항체의 VH 서열		
ADI-27301	DIQMTQSPSSVSAVSGDRVTTTCRASQGISWLAWYQQKPKGAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSDEFTLTISLQPDFFATYYCQ QYGLPRTFGGGKVEIK	110
ADI-30306	DIQMTQSPSSVSAVSGDRVTTTCRASQGISWLAWYQQKPKGAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSDEFTLTISLQPDFFATYYCQ QYGLPRTFGGGKVEIK	110
ADI-30311	DIQMTQSPSSVSAVSGDRVTTTCRASQGISWLAWYQQKPKGAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSDEFTLTISLQPDFFATYYCQ QYGLPRTFGGGKVEIK	110

[0251]

표 4

표 4: 본 발명에 관여하는 모든 항체의 관련 서열의 서열 번호

항체	HCDR1	HCDR2	HCDR3	VH	HC	VH DNA	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VL	LC	VL DNA
ADI-27238	1	6	11	84	111	150	16	17	18	104	137	170
ADI-30263	2	7	12	85	112	151	16	17	18	104	137	170
ADI-30267	3	8	13	86	113	152	16	17	18	104	137	170
ADI-30268	4	9	14	87	114	153	16	17	18	104	137	170
컨센서스 서열	5	10	15									
ADI-27243	19	22	25	88	115	154	26	27	28	105	138	171
ADI-30302	20	23	25	89	116	155	26	27	28	105	138	171
ADI-30336	19	22	25	90	117	156	26	27	29	106	139	172
컨센서스 서열	21	24	25						30			
ADI-27278	31	34	38	91	118	157	41	42	43	107	140	173
ADI-30293	31	35	38	92	119	158	41	42	43	107	140	173
ADI-30296	32	36	39	93	120	159	41	42	43	107	140	173
컨센서스 서열	33	37	40									
ADI-27291	44	48	53	94	121	160	57	58	59	108	141	174
ADI-30283	45	49	53	95	122	161	57	58	59	108	141	174

[0252]

ADI-30286	46	50	54	96	123	162	57	58	59	108	141	174
ADI-30288	46	51	55	97	124	163	57	58	59	108	141	174
컨센서스 서열	47	52	56									
ADI-27297	60	6	66	88	125	164	69	17	70	109	142	175
ADI-30272	61	63	66	99	126	165	69	17	70	109	142	175
ADI-30278	61	64	67	100	127	166	69	17	70	109	142	175
컨센서스 서열	62	65	68									
ADI-27301	71	22	78	101	128	167	81	82	83	110	143	176
ADI-30306	72	75	78	102	129	168	81	82	83	110	143	176
ADI-30311	73	76	79	103	130	169	81	82	83	110	143	176
컨센서스 서열	74	77	80									

주의: HC는 서열 번호 177의 IgG4 PAA 부분에 VH 서열을 융합시킴으로써 형성되었고; LC는 서열 209의 Cx 프레임에 VL 서열을 융합함으로써 형성되었다.

[0253]

[0254]

하기 기재된 본 발명의 실시예에 수반되는 20개의 예시적인 항체(ADI-27238, ADI-30263, ADI-30267, ADI-30268, ADI-27243, ADI-30302, ADI-30336, ADI-27278, ADI-30293, ADI-30296, ADI-27291, ADI-30283, ADI-30286, ADI-30288, ADI-27297, ADI-30272, ADI-30278, ADI-27301, ADI-30306, 및 ADI-30311), 이들 항체의 CDR의 아미노산 서열, 경쇄 및 중쇄 가변 영역, 및 경쇄 및 중쇄, 뿐만 아니라 상응하는 뉴클레오타이드 서열은 표 1 내지 3 및 본 출원의 서열 목록에 열거된다. 상응하는 서열 번호는 표 4에 요약되어 있다.

- [0255] **실시예**
- [0256] **실시예 1: 항체의 제조**
- [0257] *효모 디스플레이에 의한 항-TIGIT 완전 인간화 항체의 스크리닝*
- [0258] 효모-기반 항체 제시 라이브러리를 선행 기술(WO 2009036379, WO 2010105256, 및 WO 2012009568에 기재됨)에 따라, 라이브러리 당 1×10^9 의 다양성으로 증폭시켰다. 간단히 말해서, 스크리닝의 처음 2회 라운드는 Miltenyi로부터 입수가 가능한 MACS 시스템을 사용하여 자기 비드 세포 분류를 사용하였다. 먼저, 라이브러리로 부터의 효모 세포(약 1×10^{10} 세포/라이브러리)를 FACS 완충액(포스페이스트 완충액, 0.1% 소 혈청 알부민 및 100 nM 비오틴-표지된 인간 TIGIT 항원(아크로 바이오시스템스, TIT-H52H3)을 함유함)에서 15분 동안 실온에서 배양하였다. 세포를 50 mL의 사전-냉각된 FACS 완충액으로 1회 세척하고 동일한 완충액 40 mL로 재현탁한 후, 500 μ L의 스트렙타비딘 마이크로비드(Miltenyi LS)를 첨가하고 4° C에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 혼합물을 1000 rpm에서 5분 동안 원심분리하였다. 상청액을 폐기한 후, 세포를 5 mL의 FACS 완충액으로 재현탁시켰다. 생성된 세포 현탁액을 Miltenyi LS 컬럼에 로딩하였다. 로딩 후, 컬럼을 매번 3 mL의 FACS 완충액으로 3회 세척하였다. Miltenyi LS 컬럼을 자기장으로 부터 제거하고 5mL의 성장 배지로 용리시켰다. 용출된 효모 세포를 수집하고 37° C에서 밤새 인큐베이션하였다.
- [0259] 다음 라운드의 선별은 유동 세포측정기를 사용하여 수행하였으며, 여기서 MACS 시스템에 의해 스크리닝된 대략 1×10^8 효모 세포를 FACS 완충액으로 3회 세척하고 실온에서 낮은 농도의 비오틴(100-1 nM)에 의해 표지된 TIGIT 항원과 함께 공동배양하였다. 상청액을 폐기하였다. 세포를 FACS 완충액으로 2회 세척하고, LC-FITC(FITC-표지된 항-인간 면역글로불린 카파 경쇄 항체, 서던 바이오테크(Southern Biotech))(1:100 희석) 및 SA-633(스트렙타비딘-633, Molecular Probes)(1:500 희석) 또는 SA-PE(스트렙타비딘-PE, Sigma)(1:50 희석) 시약과 혼합하고, 혼합물을 4° C에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 예비-냉각된 FACS 완충액으로 2회 용출시키고, 0.4 mL의 완충액에 재현탁시키고, 필터를 사용하여 분리기 튜브로 옮겼다. FACS ARIA(BD Biosciences)를 사용하여 세포를 분류하였다.
- [0260] 스크리닝에 의해 얻어진 항 TIGIT 항체를 발현하는 효모 세포를 30° C에서 48시간 진탕함으로써 유도하여 항 TIGIT 항체를 발현시켰다. 유도 후, 효모 세포를 1300 rpm에서 10분 동안 원심분리하여 제거하고, 상청액을 수집하였다. 상청액 중의 항-TIGIT 항체를 단백질 A를 사용하여 정제하고, 수확 전에 pH 2.0의 아세트산 완충액을 사용하여 용출시켰다. 항체의 순도는 95% 초과였다. 항체를 파편으로 소화시키고 카파셀렉트(GE Healthcare)로 정제하여 상응하는 Fab 단편을 제조하였다. 항-TIGIT 항체(ADI-27301, ADI-27238, ADI-27278, ADI-27243, ADI-27297, 및 ADI-27291)를 이러한 스크리닝으로부터 획득하였다.
- [0261] *항-인간 TIGIT 항체에 대한 친화도 최적화*
- [0262] 보다 친화성이 높은 항인간 TIGIT 항체를 얻기 위해, 이하의 방법에 의해 항체(ADI-27301, ADI-27238, ADI-27278, ADI-27243, ADI-27297, 및 ADI-27291)를 최적화하였다.
- [0263] *VHmut 스크리닝*
- [0264] 이 방법은 통상적인 미스매치 PCR에 의해 항체 중쇄 영역에 돌연변이를 도입하는 것이었다. PCR 공정에서, 염기 쌍 미스매치의 확률은 1 μ M의 고도로 돌연변이된 염기 유사체 dPTP 및 8-옥소-dGTP를 첨가함으로써 약 0.01 bp 로 상승하였다.
- [0265] 생성된 미스매치 PCR 생성물을 상동성 재조합에 의해 중쇄 불변 영역을 함유하는 벡터로 구성하였다. 이 방법에 의해, TIGIT 항원 역가, 비표지된 항원 경쟁, 및 모 항체와의 경쟁을 포함하는 스크리닝 압력 하에 1×10^7 의 용량을 갖는 2차 라이브러리를 획득하였다. 스크리닝의 3회 라운드를 FACS에 의해 성공적으로 수행하였다.
- [0266] *CDRH1/CDRH2 스크리닝*
- [0267] VHmut에 의해 획득된 자손 항체의 CDRH3 유전자를 다양성 1×10^8 인 CDRH1/CDRH2 유전자 풀로 구축하고, 3 라운드의 스크리닝을 유전자에 대해 수행하였다. 제1 라운드의 스크리닝은 MACS를 채택하였고, 제2 및 제3 라운드는 FACS를 채택하였다. 항체-항원 접합체를 가장 높은 친화도로 항체를 스크리닝하기 위해 가장 스크리닝하였다.

- [0268] 6개의 모 항체의 상기 친화도 성숙 과정을 통해, 개선된 친화도를 갖는 14개의 항-인간 TIGIT 모노클로날 항체 ADI-30263/ADI-30267/ADI-30268 (ADI-27238 자손), ADI-30302/ADI-30336 (ADI-27243 자손), ADI-30293/ADI-30296 (ADI-27278 자손), ADI-30283/ADI-30286/ADI-30288 (ADI-27291 자손), ADI-30272/ADI-30278 (ADI-27297 자손), and ADI-30306/ADI-30311 (ADI-27301 자손)을 획득하였다.
- [0269] 스크리닝에 의해 얻어진 항 TIGIT 항체를 발현하는 효모 세포를 30° C에서 48시간 진탕함으로써 유도하여 항 TIGIT 항체를 발현시켰다. 유도 후, 효모 세포를 1300 rpm에서 10분 동안 원심분리하여 제거하고, 상청액을 수집하였다. 상청액 중의 항-TIGIT 항체를 단백질 A를 사용하여 정제하고, 수확 전에 pH 2.0의 아세트산 완충액을 사용하여 용출시켰다. 항체의 순도는 95% 초과였다. 항체를 파편으로 소화시키고 카파셀렉트(GE Healthcare)로 정제하여 상응하는 Fab 단편을 제조하였다.
- [0270] **항체의 발현 및 정제**
- [0271] 본 발명에 관련된 항-인간 TIGIT 항체의 서열 정보 및 수를 표 1 내지 9에 나타내고, 여기서 모 항체 및 친화도-성숙 자손 항체는 모두 상기 기재된 방법으로 효모에 의해 발현 및 정제되었다.
- [0272] 실시예에서 사용된 하기 참조 항체를 HEK293 세포에서 발현 및 정제하였다: 22G2는 HEK293 세포에서 일시적으로 발현된 BMS로부터의 항-인간 TIGIT 항체이고, 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열은 특허 출원 번호 WO 2016/106302A1의 항체 "22G2"의 것과 동일하다. 31C6은 특허 출원 WO 2016/028656A1에서 항체 "31C6"의 것과 동일한 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 갖는, HEK293 세포에서 일시적으로 발현되는 Merck로부터의 항-인간 TIGIT 항체이고; 10A7 및 1F4는 모두 각각 특허 출원 WO2015009856A2에서 항체 "10A7" 및 "1F4"의 것과 동일한 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 갖는, HEK293 세포에서 일시적으로 발현되는 Genentech로부터의 항-인간 TIGIT 항체였다. 4개의 참조 항체의 불변 영역은 모두 야생형 IgG4 서열을 채택하였다.
- [0273] HEK293 세포에서 항체의 일시적 발현을 위해, 벡터 pTT5을 사용하였다. 항체의 중쇄 및 경쇄를 먼저 별개의 pTT5 벡터 내로 클로닝하였다. 항체 분자의 중쇄 및 경쇄를 운반하는 pTT5 벡터를 화학적 형질감염 방법에 의해 HEK293 세포로 옮겼다. 배양된 HEK293 세포를 제조업자에 의해 제공된 방식에 따라 화학적 형질감염 시약 PEI (폴리사이언스로부터 구입)를 사용하여 일시적으로 형질감염시켰다. 플라스미드 DNA 및 형질감염 시약을 층류 후드에서 제조하고, 이어서 F17 배지(Gibco)(용적은 형질감염 부피의 1/5임)를 2개의 50-mL 원심분리 튜브로 분취하였다. 여과된 플라스미드(130 µg/100 mL)를 하나의 튜브에 첨가하고, 여과된 PEI(1 g/L, 폴리사이언스)(질량비(플라스미드:PEI) = 1:3)를 다른 튜브에 첨가하였다. 두 혼합물을 각각 5분 동안 잘 혼합한 다음, 두 혼합물을 잘 혼합하고 20회 동안 부드럽게 함께 혼합한 다음 15 내지 30분(30분 이하) 동안 정치시켰다. DNA/PEI 혼합물을 HEK293 세포에 부드럽게 붓고 잘 혼합하였다. 세포를 37° C, 8% CO₂에서 7일 동안 배양하고, 신선한 배지를 매 48시간마다 공급하였다. 7일 후, 또는 세포가 세포 생존력으로 연속적으로 배양되었을 때 ≤60%이고, 혼합물을 13000 rpm에서 20분 동안 원심분리하였다. 상청액을 취하여 단백질 A로 정제하여 95% 초과 항체 순도를 달성하였다.
- [0274] 또한, 온전한 항체(ADI-30268, ADI-30278, ADI-30286, ADI-30288, ADI-30293, ADI-30306, 및 ADI-30336)를 CHO 세포에서 발현 및 정제하였다.
- [0275] CHO 세포에서의 발현 및 정제: 항체를 발현하는 CHO 세포주를 제조자의 지침에 따라 Horizon으로부터의 HD-BIOP1(GS Null CHO-K1)을 사용하여 제조하였다. 항체 분자의 중쇄 및 경쇄의 DNA 서열을 먼저 ATUM으로부터의 pD2531 플라스미드에 삽입하였다. 이어서, 구축된 플라스미드를 전기트랜스펙션에 의해 CHO 세포주로 옮기고, ForteBio에 의해 항체 생산을 검출하여 24시간 동안 형질감염 후 형질감염 효율을 측정하였다. 형질감염된 세포를 가압 스크리닝하여 고발현된 항체의 세포 풀을 획득하였다. 이어서, 세포 풀을 증폭시켜 다량의 항체를 발현시켰다. 세포 상청액을 수집하고 단백질 A 및 겔 여과에 의해 정제하여 95% 초과 항체 순도를 달성하였다.
- [0276] **실시예 2. 항체의 친화도 측정**
- [0277] 본 발명의 상기 20개의 예시적인 항체의 인간 TIGIT에 대한 결합에 대한 평형 해리상수(K_D)를 생물학적 광학 간섭법(ForteBio)에 의해 측정하였다.
- [0278] ForteBio 친화도 측정용 선행 기술에 따라 수행하였다(Estep, P, *et al.*, High throughput solution based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning. *MAbs*, 2013.5(2): p. 270-8).
- [0279] TIGIT-FC에 대한 후보 항체 Fab의 1가 친화도의 측정: 센서를 분석 완충액에서 20분 동안 오프라인으로 평형화

시킨 후, 120초 동안 온라인으로 검출하여 기준선을 확립하였다. 인간 TIGIT-FC를 ForteBio 친화도 검정을 위해 AHQ 센서(ForteBio) 상에 로딩하였다. 로딩된 항원을 갖는 센서를 플레이트까지 100 nM Fab를 함유하는 용액에 노출시킨 다음, 해리 속도를 측정하기 위해 적어도 2분 동안 해리를 위한 검정 완충액으로 옮겼다. 1:1 결합 모델을 사용하여 동역학 분석을 수행하였다.

[0280] 인간(ACRO, TIT-H52H3), 마우스(ACRO, TIT-M52E6), 및 원숭이 TIGIT-his(ACRO, TIT-C5223)에 대한 온전한 후보 항체의 1가 친화도의 측정: 센서를 분석 완충액에서 20분 동안 오프라인으로 평형화시킨 후, 120초 동안 온라인으로 검출하여 기준선을 확립하였다. 정제된 항체를 AHQ 센서(ForteBio) 상에 ForteBio 친화성 분석을 위해 1 나노미터의 두께로 로딩하였다. 로딩된 항체를 갖는 센서를 플레이트까지 100 nM TIGIT-his 항원에 노출시킨 다음, 해리 속도를 측정하기 위해 적어도 2분 동안 해리를 위한 검정 완충액으로 옮겼다. 1:1 결합 모델을 사용하여 동역학 분석을 수행하였다.

[0281] 상기 검정에 기재된 바와 같이 수행된 실험에서, 20개의 효모-발현된 후보 항체(Fab)의 K_D 값을 표 5에 나타내었다.

표 5

표 5. 인간 TIGIT-FC에 대한 20 효모-발현된 후보 항체(Fab)의 1가 K_D 값

후보	자손		
ADI-27238 1.38E-08	ADI-30263 7.95E-10	ADI-30267 1.66E-09	ADI-30268 5.71E-10
ADI-27243 9.47E-09	ADI-30302 3.29E-10	ADI-30336 5.66E-10	
ADI-27278 1.09E-08	ADI-30293 3.49E-09	ADI-30296 2.43E-09	
ADI-27291 6.48E-09	ADI-30283 5.53E-10	ADI-30286 4.36E-10	ADI-30288 5.47E-10
ADI-27297 3.21E-08	ADI-30272 1.19E-09	ADI-30278 2.43E-10	
ADI-27301 8.01E-09	ADI-30306 7.29E-10	ADI-30311 8.07E-10	

[0282]

[0283] 상기 검정에 기재된 바와 같이 수행된 실험에서, 인간, 마우스 및 원숭이 TIGIT에 대한 CHO 세포에 의해 발현된 7개의 온전한 후보 항체의 1가 K_D 값을 표 6에 나타내었다.

표 6

표 6. CHO 세포에 의해 발현되는 7개의 후보 항체의 1가 K_D 값 및 인간, 마우스 및 원숭이 TIGIT에 대한 참조 항체

번호	KD(인간)	KD(원숭이)	KD(마우스)
ADI-30268	3.29E-09	6.23E-08	4.64E-08
ADI-30278	1.75E-09	4.53E-09	N.B.
ADI-30286	1.76E-09	1.06E-08	1.34E-07
ADI-30288	1.31E-09	7.19E-09	5.70E-09
ADI-30293	7.89E-10	3.49E-08	1.30E-08
ADI-30306	2.70E-09	3.44E-09	N.B.
ADI-30336	1.46E-09	5.56E-10	N.B.
22G2(BMS)	3.50E-09	4.20E-09	N.B.
31C6(MSD)	2.34E-09	4.72E-10	N.B.

[0284]

[0285] 상기 표로부터, (1) 친화도 성숙 후, 각각의 자손 항체는 그의 모 항체와 비교하여 인간 TIGIT에 대해 유의하게 개선된 친화도를 갖고; (2) 친화도 숙성 후, 인간 TIGIT에 대한 CHO 세포에 의해 발현되는 선택된 7개의 항체의 친화도는 참조 항체의 친화도와 유사하거나 더 높았으며; 7개 후보 항체 모두는 원숭이 TIGIT와 교차-반응할 수 있고; 4개(ADI-30268/ADI-30286/ADI-30288/ADI-30293)의 7가지 후보 항체는 마우스와 교차 반응할 수 있음을 알 수 있다.

[0286] 실시예 3. 세포 상에서 발현되는 인간 TIGIT에 대한 항-TIGIT 항체의 결합

[0287] CHO 세포의 표면 상에 발현된 인간 TIGIT에 대한 본 발명의 상기 20개의 예시적인 항체의 결합 능력을 유세포측정-기반 검정으로 측정하였다. 상이한 항체의 결합 능력은 그의 결합 곡선을 CHO 세포의 표면 상에서 발현된 인간 TIGIT와 비교함으로써 결정되었다.

[0288] 구체적으로, 친화도 성숙 후, 효모를 사용하여 모 및 자손 항체 둘 모두를 발현시켰다. 수확 후(약 70%의 항체 순도로), CHO 세포의 표면에서 발현된 인간 TIGIT에 대한 이들 항체의 결합 실험을 수행하였다. 구체적인 실험 과정은 다음과 같다: (1) CHOS 세포를 pCH01.0에서 구축된 인간 TIGIT 플라스미드로 형질감염시킨 다음, 메토틱렉세이트 및 푸로마이신을 사용하여 안정한 세포 풀에 대해 스크리닝하였다. (2) 상이한 농도의 후보 항체를 안정한 세포 풀과 함께 4° C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. PBS로 3회 세척한 후, 세포를 4° C에서 30분 동안 PE-표지된 마우스 항-인간 2차 항체와 함께 배양하였다. PBS로 3회 더 세척한 후, 세포를 100 μL의 PBS로 재현탁시켰다. (3) 유동 세포측정법을 사용하여 세포에 대한 2개의 채널에서 중간 형광 값을 측정하였다. EC₅₀ 및 곡선의 피크 값을 가로축에 항체 농도의 염기-10 로그 및 세로축에 2개의 채널에 중앙 형광 값을 플롯팅함으로써 비교하였다. 결과를 하기 표 및 도 1에 나타낸다. 1 (EC₅₀: nM).

항체	IgG1	10A7	1F4	22G2	31C6	
EC50	-1.388e+007	0.2690	0.7096	0.5106	0.4358	
항체	ADI-27238	ADI-30267	ADI-30268	ADI-27243	ADI-30302	ADI-30336
EC50	0.7512	0.7402	0.3293	0.5873	0.3262	0.6291
항체	ADI-27278	ADI-30293	ADI-30296	ADI-27291	ADI-30286	ADI-30288
EC50	0.9682	0.9003	0.3714	0.8522	0.4459	0.4755
항체	ADI-27297	ADI-30272	ADI-30278	ADI-27301	ADI-30306	ADI-30311
EC50	0.4958	0.6098	0.4086	0.8990	0.7634	0.7566

[0289] 상기 실험 결과로부터, 하기 결론이 도출될 수 있다: (1) 친화도 성숙 후, 각각의 자손 항체는 그의 모 항체에 비해 CHO 세포의 표면 상에서 발현되는 인간 TIGIT에 대한 향상된 결합 능력을 갖는다(결합 곡선에서 더 높은 플래토로 나타냄);(2) CHO 세포 표면 상에서 발현된 인간 TIGIT에 대한 친화도 성숙된 자손 항체의 결합 능력은 Genetech로부터의 2개의 분자 10A7 및 1F4의 결합 능력보다 우수하고, BMS로부터의 분자 22G2 및 Merck로부터의 분자 31C6의 결합 능력에 필적한다.

[0291] 또한, 친화도 성숙 후, 선택된 7개의 분자를 발현시키고 CHO 시스템을 사용하여 정제하여 고순도의 항체를 수득하였다. CHO 세포의 표면에서 발현된 인간 TIGIT에 대한 고순도 항체의 결합 실험을 수행하였다. 상기 검정에서 기재된 바와 같이 수행된 실험에서, ADI-30268, ADI-30336, ADI-30293, ADI-30286, ADI-30288, ADI-30278, aIc ADI-30306은 각각 0.1392 nM, 0.1300 nM, 0.2288 nM, 0.1758 nM, 0.1860 nM, 0.1321 nM 및 0.1999 nM의 EC₅₀ 값을 갖는 CHO 세포 상에서 과발현된 인간 TIGIT에 결합하고, 그의 결합 능력은 CHO 세포에서 과발현되는 인간 TIGIT에 비해 참조 항체 22G2 및 1F4의 결합 능력보다 우수하고(각각 0.7249 nM 및 0.6073 nM의 EC₅₀ 값), CHO 세포에 과발현되는 인간의 TIGIT에 비해(0.1846 nM의 EC₅₀ 값임), 참조 항체 31C6의 결합 능력은 유사하다. 참조 항체 10A7은 7개의 후보 항체와 유사한 EC₅₀ 값(0.1949nM)을 갖지만, 이 항체의 결합 곡선으로부터 그의 곡선의 플래토가 7개 후보 항체의 것보다 낮다는 것을 알 수 있다. 이는 일반적으로 그의 더 빠른 해리 특성에 기인하는 것으로 생각된다(도 2 참조). 따라서, CHO 세포의 표면에서 발현되는 인간 TIGIT에 대한 7개의 후보 항체의 결합 능력은 10A7 보다 우수하다고 생각된다.

[0292] **실시예 4. 리간드 CD155에 대한 항-TIGIT 항체의 차단**

[0293] 리간드를 차단하는 후보 항체의 능력을 유세포분석법에 의해 측정하였다. 상기 방법은 구체적으로 다음과 같다: 인간 TIGIT를 안정적으로 과발현하는 CHOS 세포 풀을 구축하고, 마우스 IgG2aFc 단편 및 상이한 농도의 항체를 갖는 50 nM 인간 CD155 단백질(ACRO, TIT-H5253-1MG)을 4° C에서 30분 동안 세포와 함께 배양하였다. PBS로 3회 세척한 후, 세포 상에 남아있는 리간드 CD155을 염소 항-마우스 FC(1% 농도) 및 APC 플루오레세인으로 표지된 2차 항체를 사용하여 변형시켰다(Biolegend, 405308). PBS로 3회 더 세척한 후, 상응하는 채널(C6, 채널 4)에서의 중앙 형광 값을 유동 세포 측정기에 의해 측정하였다. 항체 농도(nM)의 염기-10 로그를 가로축에 플롯하고, 각 항체 농도점에 대응하는 중앙 형광값을 세로축에 플롯하였다. CD155에 대한 상이한 항체의 차단 능력은 곡선의 IC₅₀ 값을 분석함으로써 구별되었다.

[0294] IgG1을 음성 대조군으로써 사용하고, 10A7, 22G2 및 31C6을 양성 대조군으로써 사용하여 친화도 성숙 전 및 후에 CD155에 대한 후보 분자의 차단 능력을 시험하였다. 도 3 및 하기 표는 친화도 성숙 전 및 후에 CD155(IC₅₀: nM)에 대한 효모-발현된 항체의 차단 능력을 보여준다.

항체	IgG1	10A7	22G2	31C6		
IC50	~0.03904	0.7408	0.1786	0.1536		
항체	ADI-27238	ADI-30267	ADI-30268	ADI-27243	ADI-30302	ADI-30336
IC50	0.4181	0.2775	0.2209	0.8188	0.2808	0.4093
항체	ADI-27278	ADI-30293	ADI-30296	ADI-27291	ADI-30286	ADI-30288
IC50	0.5859	0.8586	0.2781	1.614	0.2965	0.6677
항체	ADI-27297	ADI-30272	ADI-30278	ADI-27301	ADI-30306	ADI-30311
IC50	0.6029	0.4036	0.2175	0.6411	0.5281	0.5313

[0295]

[0296]

실험 결과로부터, 대부분의 친화도 성숙된 자손 항체는 참조 항체 22G2 및 31C6의 차단 능력과 유사하게, 그의 모 항체에 비해 CD155에 대해 개선된 차단 능력을 가지며 참조 항체 10A7의 차단 능력에 비해 더 강하다고 결론 지을 수 있다.

[0297]

TIGIT에 대한 CD155의 결합을 차단하기 위해 CHO 세포에 의해 발현되는 7개의 고순도 항체를 사용하였다. 상기 분석에서 기술된 바와 같이 수행된 실험에서, IgG4을 음성 대조군으로 사용하고, 22G2, 31C6 및 10A7을 양성 대조군으로 사용하였다. 실험 결과로부터, 항체 ADI-30268, ADI-30336, 및 ADI-30278의 IC₅₀은 각각 0.1402 nM, 0.1219 nM 및 0.1164 nM이고, 이는 참조 항체 22G2(0.6069 nM), 31C6(0.1659 nM) 및 10A7(0.3252 nM)의 것들보다 낮으며, 이는 세 항체가 참조 항체보다 더 강한 리간드(CD155) 차단 능력을 갖는다는 것을 나타내고; 다른 4개의 후보 항체(ADI-30293, ADI-30286, ADI-30288, 및 ADI-30306)는 각각 0.2510 nM, 0.1893 nM, 0.2238 nM, 및 0.2420 nM의 IC₅₀을 가지며, 이들은 모두 참조 항체 22G2 및 10A7의 것들보다는 낮지만 참조 항체 31C6보다 더 높으며, 이는 이들 네 개의 항체가 참조 항체인 22G2와 10A7 보다 더 강력한 리간드(CD155) 블로킹 능력을 갖지만 31C6보다는 더 약한 리간드(CD155) 블로킹 능력을 갖는다는 점을 나타낸다. 결과를 하기 표 및 도 4(IC₅₀: nM)에 나타낸다.

항체	IgG1	22G2	31C6	10A7
IC50	~1.152	0.6069	0.1659	0.3252
항체	ADI-30268	ADI-30336	ADI-30293	ADI-30286
IC50	0.1402	0.1219	0.2510	0.1893
항체	ADI-30288	ADI-30278	ADI-30306	
IC50	0.2238	0.1164	0.2420	

[0298]

[0299]

실시예 5. 후보 항체의 MOA-기반 생물학적 활성 검증

[0300]

항-TIGIT 항체는 TIGIT의 CD155에 대한 결합을 차단함으로써 다운스트림 IL2 신호전달 경로에 대한 CD155의 억제 효과를 완화시킬 수 있다. 이 실시예에서, 프로메가(Promega)에 의해 제공된 MOA-기반 분석 세포주(J2201)를 사용하여 형광 리포터 유전자의 발현을 검출하고 IL2 신호전달의 활성화를 반영하여, TIGIT의 CD155에 대한 결합에 대한 항체의 억제 효과를 검출하였다. 검증은 Promega의 표준 방법에 따라 수행하였다. IL2 프로모터의 제어 하에 인간 TIGIT 및 루시페라아제 리포터 유전자를 안정적으로 발현하는 Jurkat 세포, 인간 CD155 및 T 세포 활성화 요소를 안정적으로 발현하는 CHO-K1 세포, 및 농도 구배가 상이한 항-인간 TIGIT 항체를 이산화탄소 인큐베이터에서 37° C에서 6시간 동안 공배양한 후, 형광 신호를 검출하였다.

[0301]

실험 결과는 친화도-성숙된 자손 분자(약 70%의 순도를 갖는, 효모에 의해 직접 발현됨)가 이들의 모 분자에 비해 **시험관 내** 생물학적 활성이 상당히 개선되었고, 대부분 2개의 참조 항체 22G2 및 31C6과 유사한 수준에 도달함을 나타냈다. 결과를 하기 표 및 도 1에 나타낸다. 5 (EC₅₀: nM).

항체	IgG1	10A7	22G2	31C6
EC50	~272.8	~77.84	2.113	0.8383
항체	ADI-27238	ADI-30267	ADI-30268	
EC50	68.70	2.064	1.224	
항체	ADI-27243	ADI-30302	ADI-30336	
EC50	297.1	0.9831	3.334	
항체	ADI-27278	ADI-30293	ADI-30296	
EC50	~1.405e+008	1.559	1.088	
항체	ADI-27297	ADI-30272	ADI-30278	
EC50	~25059	1.489	0.5228	
항체	ADI-27301	ADI-30306	ADI-30311	
EC50	~1.085e+012	1.645	1.824	

[0302]

[0303]

MOA-기반 생물학적 활성 검증은 CHO 세포에 의해 발현된 7개의 고순도 항체를 사용하여 수행되었다. 상기 기재된 검증에서, IgG4을 음성 대조군으로써 사용하고, 31C6을 양성 대조군으로써 사용하였다. 실험 결과로부터, 후보 항체 ADI-30278은 실험에서 0.1856 nM의 EC₅₀을 가지며, 이는 다른 후보 항체 및 참조 항체 31C6(0.3424 nM)보다 낮았으며, 이는 더 강한 **시험관 내** 생물학적 활성을 나타내고; 항체 ADI-30268, ADI-30286, ADI-30288,

및 ADI-30306은 각각 0.5065 nM, 0.3963 nM, 0.3844 nM, 및 0.3984 nM의 EC₅₀을 가지고, 참조 항체 31C6과 유사한 생물학적 활성을 나타내며; 항체 ADI-30336 및 ADI-30293은 각각 1.274 nM 및 1.624 nM의 EC₅₀을 가진다는 것이 결론지어질 수 있다. 결과를 하기 표 및 도 6 (EC₅₀: nM)에 나타낸다.

항체	IgG4	31C6	ADI-30268
EC50	0.0	0.3424	0.5065
항체	ADI-30336	ADI-30293	ADI-30286
EC50	1.274	1.624	0.3963
항체	ADI-30288	ADI-30278	ADI-30306
EC50	0.3844	0.1856	0.3984

[0304]

실시예 6. 동물의 생체 내 효능 분석

[0305]

이 분석에서, 항-TIGIT 항체의 항종양 활성을 인간 TIGIT 녹-인 MC38 마우스 종양 모델에서 조사하였다.

[0306]

인간 TIGIT 녹-인 MC38 마우스 모델에 단독으로(10 mg/kg) 투여된 후보 분자 ADI-30293 및 ADI 30278의 약력학을 조사하였다. 마우스 결장암 MC38 세포(OBiO Technology (Shanghai) Co., Ltd., HYC0116)를 여성 TIGIT 트랜스제닉 마우스(Biocytogen Beijing Co., Ltd.)에 이식하였다. 각 군의 마우스를 이식 후 6, 10, 13 및 17일에 피하로 항체와 함께 주사하였다. 이식 후 6, 10, 13, 17, 21 및 25일에 종양 부피를 측정하고, 그 후 마우스를 안락사시켰다. 그 결과들은 도 7에 나타낸다.

[0307]

[0308]

도 7의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 항-TIGIT 모노클로날 항체 ADI-30293 및 ADI-30278은 단독으로 사용되는 경우 음성 대조군 Ig4에 비해 종양의 성장에 대해 특정 억제 효과를 갖는다. 단독으로 사용된 2개의 후보 항체의 종양 억제 효과는 양성 대조군 31C6의 종양 억제 효과와 유의하게 상이하지 않았다.

[0309]

인간 TIGIT 녹-인 MC38 마우스 모델에 항-PD1 항체(항체 C, W02017133540A1)와 조합하여 투여된(10 + 1 mg/kg) 후보 분자 ADI-30293 및 ADI 30278의 약력학을 추가로 연구하였다.

[0310]

마우스 결장암 세포 MC38(OBiO Technology(Shanghai) Co., Ltd., HYC0116)을 DMEM 배지에서 배양하였다. DMEM 기본 배지 현탁액 0.2 mL 중 1×10^6 MC38 세포를 암컷 TIGIT 트랜스제닉 마우스(SHANGHAI MODEL ORGANISMS)의 우측에 이식하였다. 종양 부피 및 체중을 연구 전반에 걸쳐 주 2회 측정하였다. 종양 세포 이식 후 8일째에 버니어 캘리퍼를 사용하여 종양 길이 및 폭을 측정하였다. 종양 부피는 하기 식에 따라 계산되었다: 폭² x 길이 / 2(mm³). 약 71 mm³의 평균 종양 부피를 갖는 마우스를 그룹당 6마리의 마우스로 무작위로 그룹화하고, 종양 부피가 검출 종점에 도달했을 때 또는 마우스가 체중의 20% 초과를 손실했을 때 안락사시켰다. 세포 이식 후 8, 12, 15 및 19일째에, 각 군의 마우스에 h-IgG(10 mg/kg), 항체 C(1 mg/kg), 및 항-TIGIT 항체 또는 그의 이소형 항체(10mg/kg)를 각각 피하 주사하였다. 종말점에서의 평균 종양 부피를 세포 이식 후 29일째에 측정하고, 그 후 마우스를 안락사시켰다. 그 결과들은 도 8에 나타낸다.

[0311]

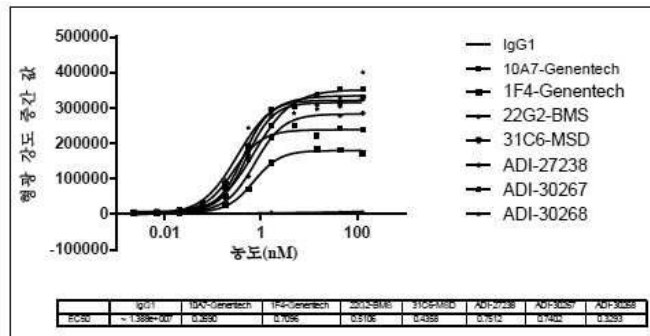
도 8의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 항-PD1 항체(항체 C)와 조합하여 사용되는 항-TIGIT 항체(ADI-30293)는 단독으로 사용되는 것보다 더 강한 종양 억제 효과를 나타내고; ADI- 30293 및 항- PD1 항체의 조합 효과는 31C6 및 항/또는 항/PD1 항체의 것보다 더 우수하다. 마찬가지로, ADI-30278 및 항-PD1 항체의 조합 효과는 31C6 및 항/PD1 항체(항체 C)보다 양호하였다.

[0312]

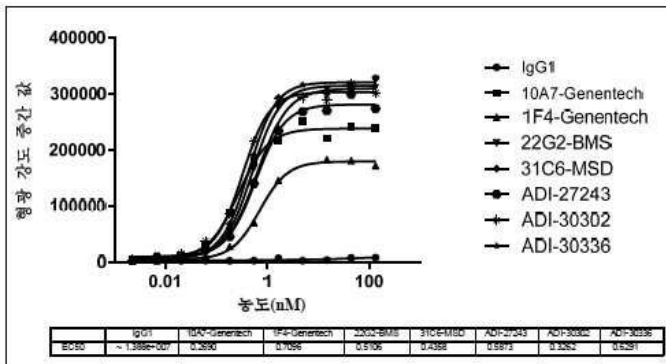
이 연구에서, 이식 후 29일째에 모든 군의 마우스에 대한 체중의 유의한 변화는 없었다.

도면

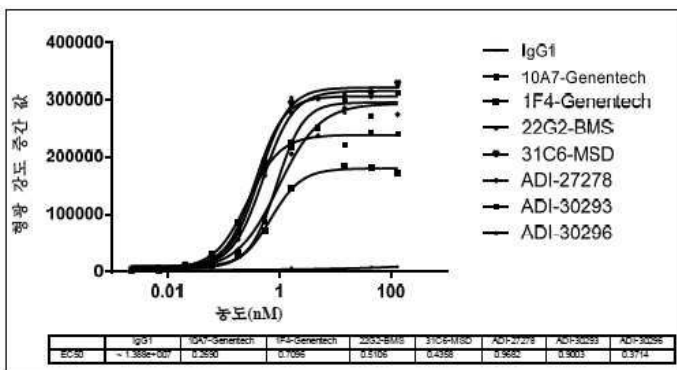
도면1a



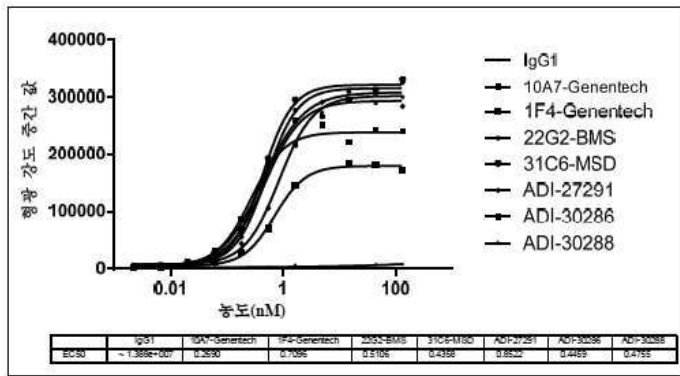
도면1b



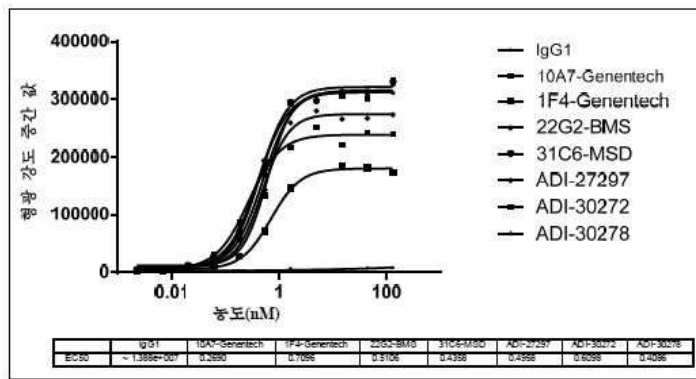
도면1c



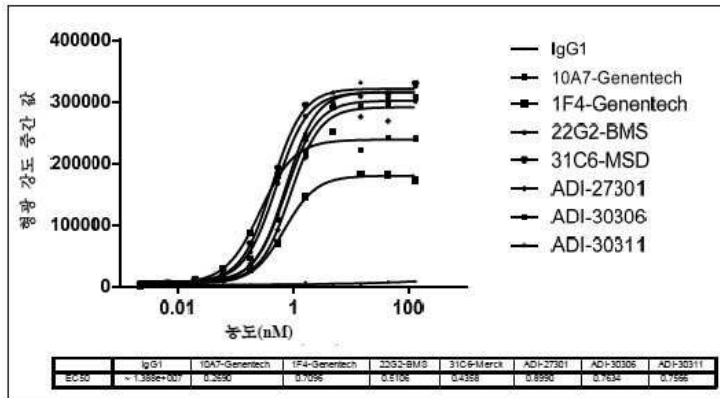
도면1d



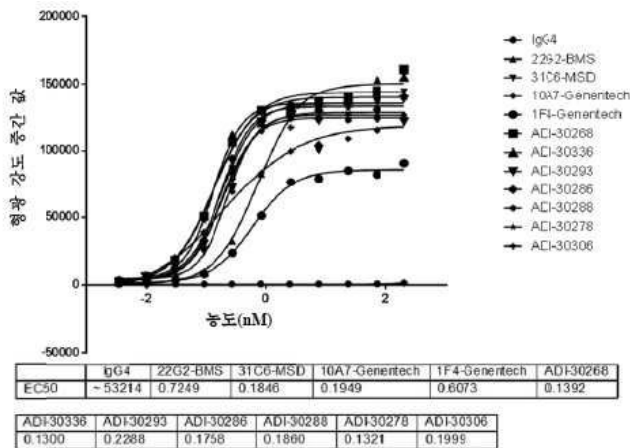
도면1e



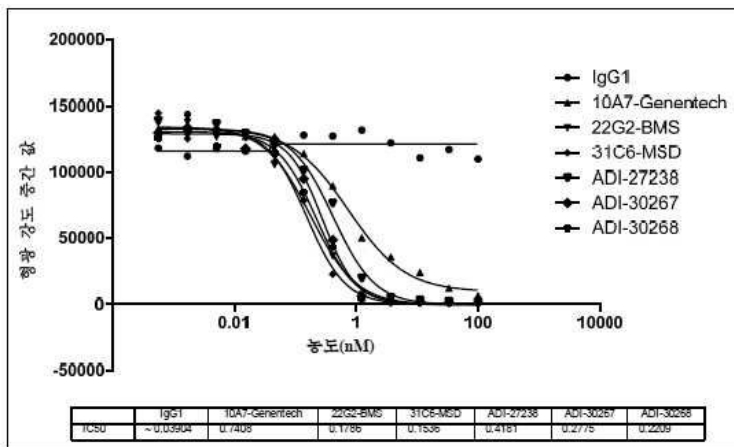
도면1f



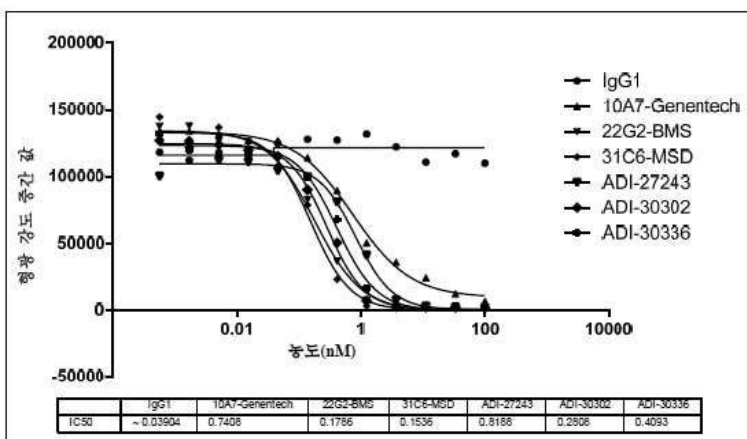
도면2



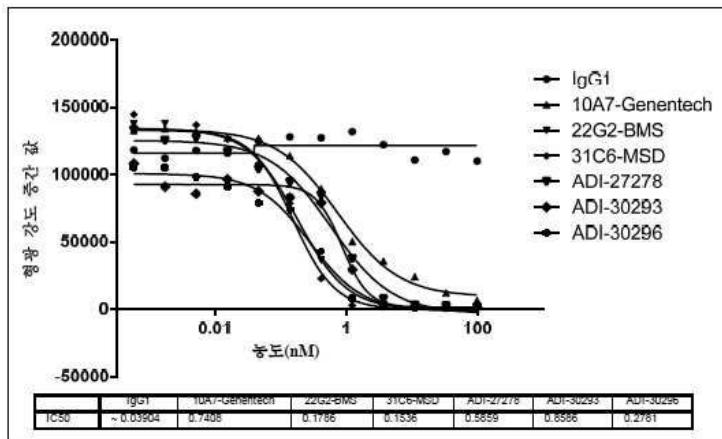
도면3a



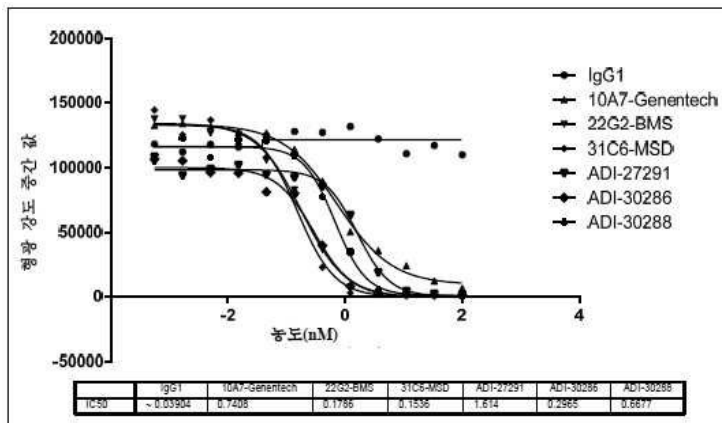
도면3b



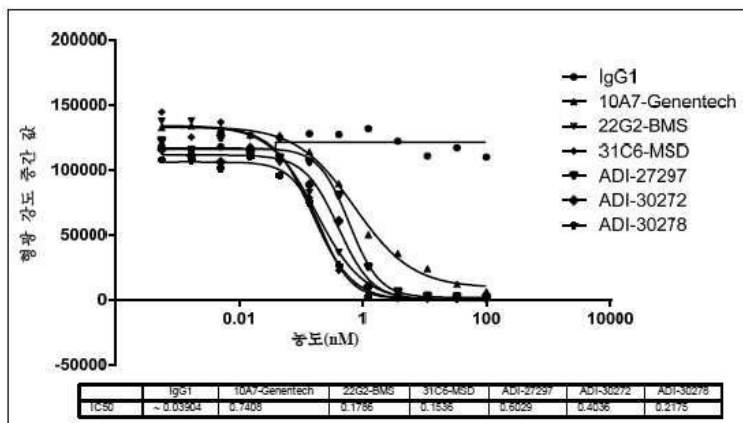
도면3c



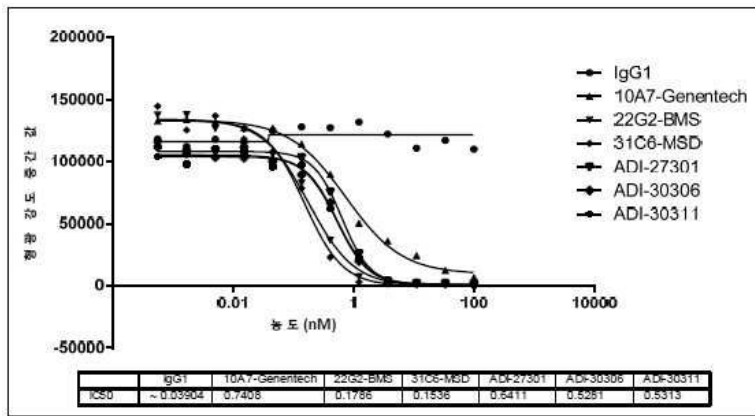
도면3d



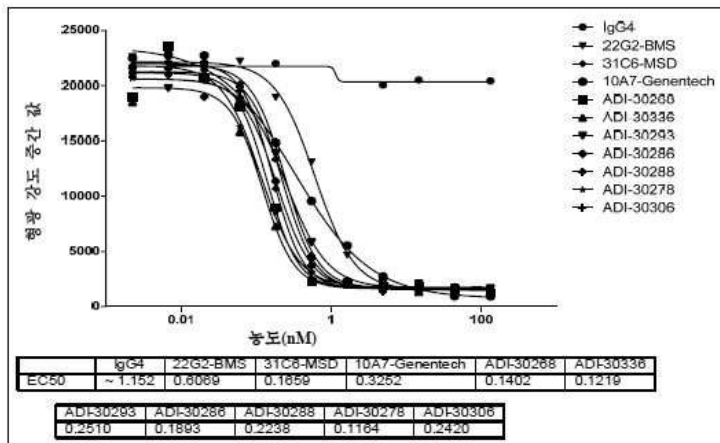
도면3e



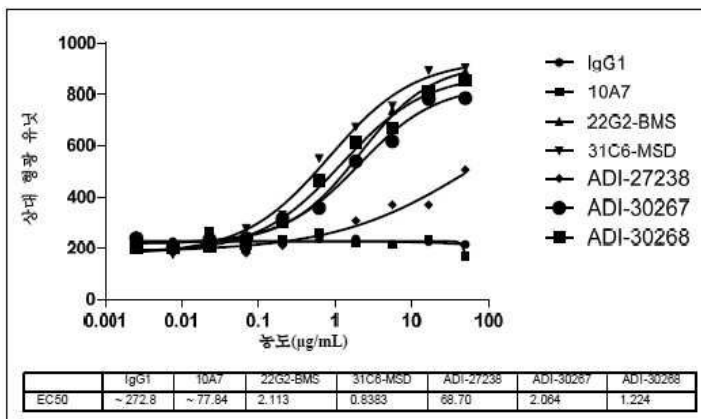
도면3f



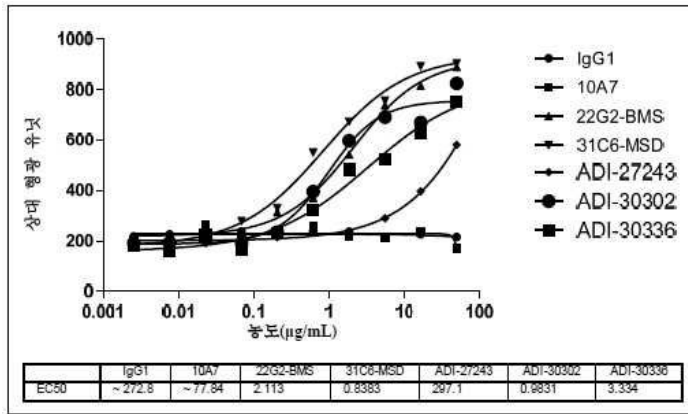
도면4



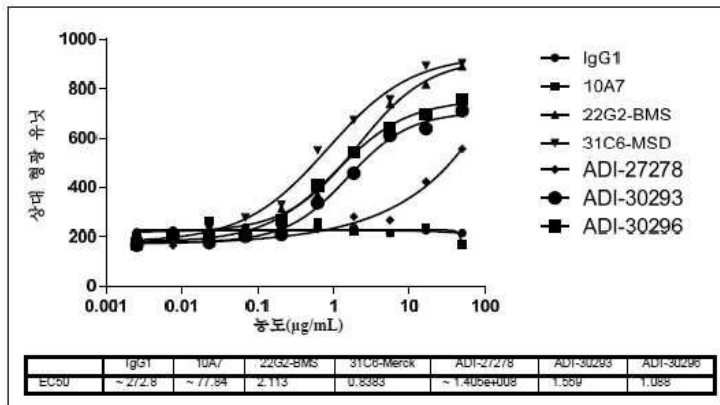
도면5a



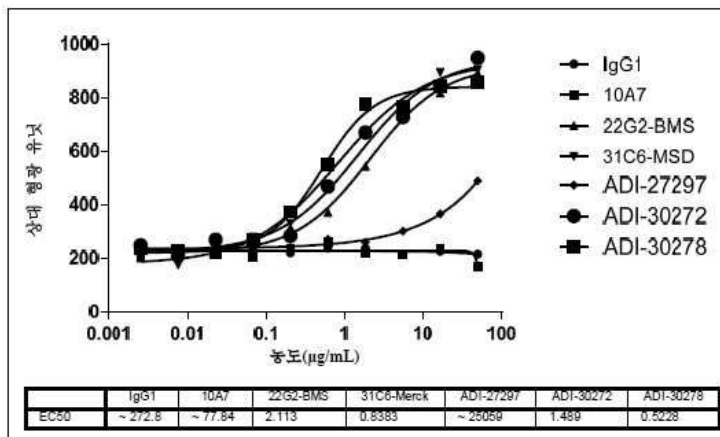
도면5b



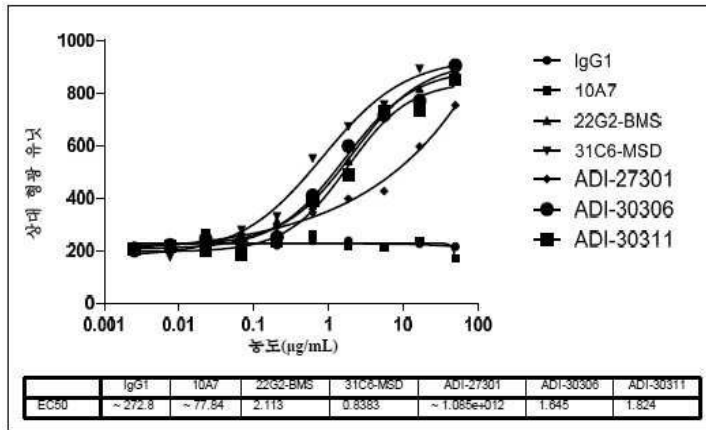
도면5c



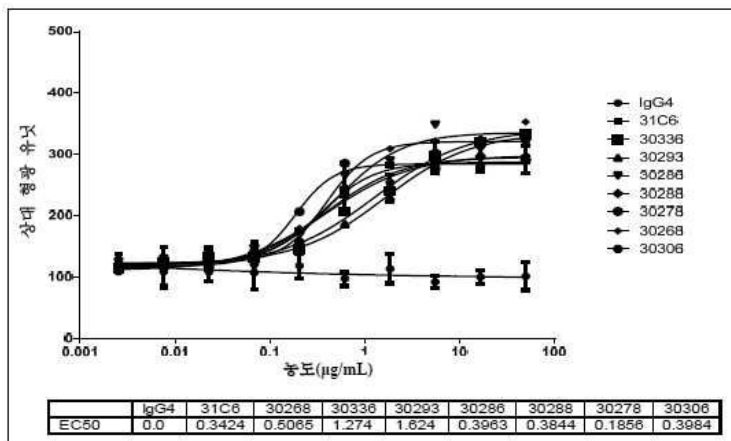
도면5d



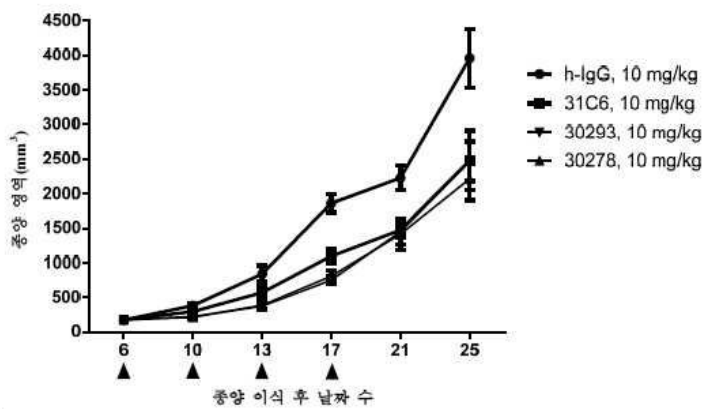
도면5e



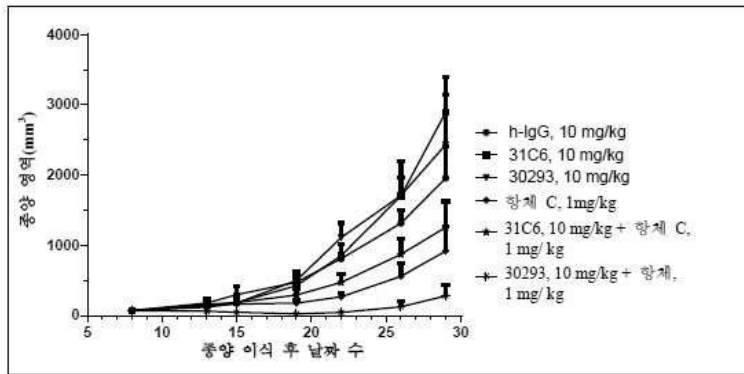
도면6



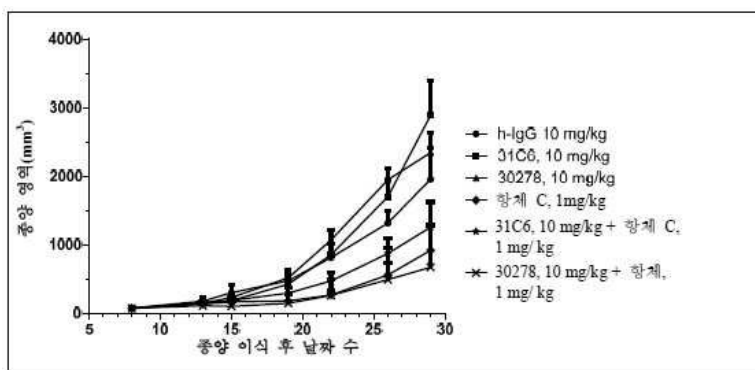
도면7



도면8a



도면8b



도면9

인간 TIGIT 서열

MRWCLLLIWAQGLRQAPLASGMMTGTIETTGNISAEGKGSIIQLCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAIC
 NADLGWHISPSFKDRVAPGPGGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQI
 PLLGAMAATLVVICTAVIVVVALTRKKKALRIHSVEGDLRRKSAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAPAG
 LCGEQRGEDCAELHDYFNVLVSYRSLGNCSFFTETG (SEQ ID NO: 208)

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Innovent Biologics (Suzhou) Co., Ltd.

<120> Anti-TIGIT Antibody and Use thereof

<130> PF190269PCT

<160> 209

<170> Patent In version 3.3

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 1 ADI-27238 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 1

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 2 ADI-30263 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 2

Tyr Thr Phe Leu Ser Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 3 ADI-30267 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 3

Tyr Thr Phe Arg Ser Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 4 ADI-30268 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 4

Tyr Thr Phe Gly Ser Tyr Tyr Met Gly

1 5

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 5 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from T, L, R, G and a conservatively substituted residue thereof

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from S, N, G and a conservatively substituted residue thereof

<400> 5

Tyr Thr Phe Xaa Ser Tyr Tyr Met Xaa

1 5

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 6 ADI-27238, ADI-27297 HCDR2 KABAT numbering positions H50-65

<400> 6

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

1 5 10 15

Gly

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 7 ADI-30263 HCDR2 KABAT H50-65

<400> 7

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

1 5 10 15

Gly

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 8 ADI-30267 HCDR2 KABAT H50-65

<400> 8

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

1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220

><223> Antibody Sequence 9 ADI-30268 HCDR2 KABAT H50-65

<400> 9

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

1 5 10 15

Gly

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 10 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from N, D and a conservatively substituted residue thereof

<220><221

> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from S, R and a conservatively substituted residue thereof

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from Y, F and a conservatively substituted residue thereof

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from Q, R and a conservatively substituted residue thereof

<400> 10

Ile Ile Xaa Pro Ser Gly Gly Xaa Thr Ser Xaa Ala Xaa Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 11 ADI-27238 HCDR3 Kabat H93-102

<400> 11

Ala Arg Ala Arg Tyr Pro Ser Ser Trp Pro Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 12

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 12 ADI-30263 HCDR3 Kabat H93-102

<400> 12

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

1 5 10 15

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 13 ADI-30267 HCDR3 Kabat H93-102

<400> 13

Ala Arg Ala Arg Tyr Pro Glu Ser Trp Pro Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 14 ADI-30268 HCDR3 Kabat H93-102

<400> 14

Ala Arg Ala Arg Thr Pro Ser Ser Trp Pro Tyr Gly Met Asp Val

1

5

10

15

<210> 15

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 15 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from Y, T and a conservatively substituted residue thereof

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from M, T and a conservatively substituted residue thereof

<400> 15

Ala Arg Ala Arg Xaa Pro Ser Ser Trp Pro Tyr Gly Xaa Asp Val

1

5

10

15

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 16 ADI-27238, ADI-30263, ADI-30267, ADI-30268 LCDR1 Kabat L24-34

<400> 16

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn

1

5

10

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 17 ADI-27238, ADI-30263, ADI-30267, ADI-30268, ADI-27297, ADI-30272, ADI-30272 LCDR2 Kabat L50-56

<400> 17

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 18 ADI-27238, ADI-30263, ADI-30267, ADI-30268 LCDR3 Kabat L89-97

<400> 18

Gln Gln Ser Leu Leu Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 19 ADI-27243, ADI-30336 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 19

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Arg Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 20 ADI-30302 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 20

Gly Ser Ile Gly Ser Ser Gln Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 21 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from S, G and a conservatively substituted residue thereof

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from R, Q and a conservatively substituted residue thereof

<400> 21

Gly Ser Ile Xaa Ser Ser Xaa Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 22

<211> 16

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 22 ADI-27243, ADI-30336, ADI-27301 HCDR2 KABAT H50-65

<400> 22

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

1 5 10 15

<210> 23

<211> 16

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 23 ADI-30302 HCDR2 KABAT H50-65

<400> 23

Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 24 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from Y, R and a conservatively substituted residue thereof

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from S, G and a conservatively substituted residue thereof

<400> 24

Ser Ile Tyr Xaa Ser Gly Xaa Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 25

<211> 14

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 25 ADI-27243, ADI-30302, ADI-30336 HCDR3 Kabat H93-102

<400> 25

Ala Arg Asp Gly Leu Tyr His Thr Pro Glu Tyr Phe Gln His

1 5 10

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 26 ADI-27243, ADI-30302, ADI-30336 LCDR1 Kabat L24-34

<400> 26

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 27 ADI-27243, ADI-30302, ADI-30336 LCDR2 Kabat L50-56

<400> 27

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 28 ADI-27243, ADI-30302 LCDR3 Kabat L89-97

<400> 28

Gln Gln Arg Phe Ala Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 29 ADI-30336 LCDR3 Kabat L89-97

<400> 29

Gln Gln Arg Phe Ala His Pro Tyr Thr

1 5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 30 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from F, H and a conservatively substituted residue thereof

<400> 30

Gln Gln Arg Phe Ala Xaa Pro Tyr Thr

1 5

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 31 ADI-27278, ADI-30293 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 31

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 32 ADI-30296 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 32

Phe Thr Ile Gly Gly Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 33 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(5)

<223> Xaa may be any natural amino acid, and preferably, Xaa at position 3 is selected from F, I and a conservatively substituted residue thereof, Xaa at position 4 is selected from S, G and a conservatively substituted residue thereof, and Xaa at position 5 is selected from S, G and a conservatively substituted residue thereof

<400> 33

Phe Thr Xaa Xaa Xaa Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 34 ADI-27278 HCDR2 KABAT H50-65

<400> 34

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

1 5 10 15

Gly

<210> 35

<211> 16

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 35 ADI-30293 HCDR2 KABAT H50-65

<400

> 35

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

1 5 10 15

<210> 36

<211> 16

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 36 ADI-30296 HCDR2 KABAT H50-65

<400> 36

Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile His Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 37 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> Xaa may be any natural amino acid, and preferably, Xaa at position 3 is selected from deletion, S and a conservatively substituted residue thereof, and Xaa at position 4 is selected from G, S and a conservatively substituted residue thereof

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from S, G and a conservatively substituted residue thereof

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223

> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from Y, N, H and a conservatively substituted residue thereof

<400> 37

Tyr Ile Xaa Xaa Ser Ser Xaa Thr Ile Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 38

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 38 ADI-27278, ADI-30293 HCDR3 Kabat H93-102

<400> 38

Ala Arg His Arg Ile Ala Asp Ser Pro Ser Arg Ala Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 39

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 39 ADI-30296 HCDR3 Kabat H93-102

<400> 39

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

1 5 10 15

<210> 40

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 40 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> Xaa may be any natural amino acid, and preferably, Xaa at position 6 is selected from A, G and a conservatively substituted residue thereof, and Xaa at position 7 is selected from D, R and a conservatively substituted residue thereof

<400> 40

Ala Arg His Arg Ile Xaa Xaa Ser Pro Ser Arg Ala Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 41

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 41 ADI-27278, ADI-30293, ADI-30296 LCDR1-Kabat L24-34

<400> 41

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 42 ADI-27278, ADI-30293, ADI-30296 LCDR2-Kabat L50-56

<400> 42

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 43 ADI-27278, ADI-30293, ADI-30296 LCDR3 Kabat L89-97

<400> 43

Gln Gln Ser Tyr Phe Phe Pro Thr

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 44 ADI-27291 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 44

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 45 ADI-30283 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 45

Phe Thr Phe Ser Pro Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 46 ADI-30286, ADI-30288 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 46

Phe Thr Phe Gly Pro Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 47 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> Xaa may be any natural amino acid, and preferably, Xaa at position 4 is selected from S, G and a conservatively substituted residue thereof, and Xaa at position 5 is selected from S, P and a conservatively substituted residue thereof

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from A, G and a conservatively substituted residue thereof

<400> 47

Phe Thr Phe Xaa Xaa Tyr Xaa Met Ser

1 5

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 48 ADI-27291 HCDR2 KABAT H50-65

<400> 48

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

1 5 10 15

Gly

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 49 ADI-30283 HCDR2 KABAT H50-65

<400>

> 49

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

1 5 10 15

Gly

<210> 50

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 50 ADI-30286 HCDR2 KABAT H50-65

<400> 50

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

1 5 10 15

Gly

<210> 51

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220

><223> Antibody Sequence 51 ADI-30288 HCDR2 KABAT H50-65

<400> 51

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ala Ser Thr Trp His Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 52

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 52 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from A, S and a conservatively substituted residue thereof

<220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(8)

<223> Xaa may be any natural amino acid, and preferably, Xaa at position 7 is selected from G, A and a conservatively substituted residue thereof, and Xaa at position 8 is selected from S, R and a conservatively substituted residue thereof

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> Xaa may be any natural amino acid, and preferably, Xaa at position 10 is selected from Y, W and a conservatively substituted residue thereof, and Xaa at position 11 is selected from Y, H and a conservatively substituted residue thereof

<400> 52

Xaa Ile Ser Gly Ser Gly Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 53

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 53 ADI-27291, ADI-30283 HCDR3 Kabat H93-102

<400> 53

Ala Lys Asp Pro Gly Thr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ile Trp Arg

1 5 10 15

Tyr

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 54 ADI-30286 HCDR3 Kabat H93-102

<400> 54

Ala Lys Asp Pro Gly Thr His Tyr Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ile Trp Arg

1 5 10 15

Tyr

<210> 55

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 55 ADI-30288 HCDR3 Kabat H93-102

<400> 55

Ala Lys Asp Pro Gly Thr Asp Ser Thr Gly Tyr Tyr Tyr Ile Trp Arg

1 5 10 15

Tyr

<210> 56

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 56 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(9)

<223> Xaa may be any natural amino acid, and preferably, Xaa at position 7 is selected from D, H and a conservatively substituted residue thereof, Xaa at position 8 is selected from S, Y and a conservatively substituted residue thereof, and Xaa at position 9 is selected from S, T and a conservatively substituted residue thereof

<400> 56

Ala Lys Asp Pro Gly Thr Xaa Xaa Xaa Gly Tyr Tyr Tyr Ile Trp Arg

1	5	10	15
Tyr			

<210> 57

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 57 ADI-27291, ADI-30296, ADI-30286, ADI-30288 LCDR1 Kabat L24-34

<400> 57

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

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

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 58 ADI-27291, ADI-30283, ADI-30286, ADI-30288 LCDR2 Kabat L50-56

<

<400> 58

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1	5
---	---

<210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 59 ADI-27291, ADI-30283, ADI-30286, ADI-30288 LCDR3 Kabat L89-97

<400> 59

Gln Gln Tyr Val Pro His Pro Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 60 ADI-27297 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 60

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 61 ADI-30272, ADI-30278 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 61

Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 62 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from S, E and a conservatively substituted residue thereof

<400> 62

Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 63

<211> 17
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 63 ADI-30272 HCDR2 KABAT H50-65
 <400> 63
 Ile Ile Ser Pro Ser Ala Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 64
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 64 ADI-30278 HCDR2 KABAT H50-65
 <400>
 > 64
 Ile Ile Ser Pro Ser Ala Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 65
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 65 Consensus sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from N, S and a conservatively substituted residue thereof
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from G, A and a conservatively substituted residue thereof
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from S, K and a conservatively substituted residue thereof

<400> 65

Ile Ile Xaa Pro Ser Xaa Gly Ser Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 66

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 66 ADI-27297, ADI-30272 HCDR3 Kabat H93-102

<400> 66

Ala Arg Asp His Asp Ile Ala Ala Ala Gly Arg Leu Ala Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 67

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 67 ADI-30278 HCDR3 Kabat H93-102

<400> 67

Ala Arg Asp His Asp Ile Arg Leu Ala Gly Arg Leu Ala Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 68

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 68 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(8)

<223> Xaa may be any natural amino acid, and preferably, Xaa at position 7 is selected from A, R and a conservatively substituted residue thereof, and Xaa at position 8 is selected from A, L and a conservatively substituted residue thereof

<400> 68

Ala Arg Asp His Asp Ile Xaa Xaa Ala Gly Arg Leu Ala Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 69 ADI-27297, ADI-30272, ADI-30278 LCDR1-Kabat L24-34

<400> 69

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 70 ADI-27297, ADI-30272, ADI-30278 LCDR3 Kabat L89-97

<400> 70

Gln Gln Ala Val Ile Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 71

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 71 ADI-27301 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 71

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 72 ADI-30306 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 72

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Leu Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 73 ADI-30311 HCDR1 KABAT numbering positions H27-35B

<400> 73

Gly Ser Ile Ala Ser Ser Val Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 74 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from A, S and a conservatively substituted residue thereof

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from S, L, V and a conservatively substituted residue thereof

<400> 74

Gly Ser Ile Xaa Ser Ser Xaa Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 75

<211> 16

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 75 ADI-30306 HCDR2 KABAT H50-65

<400> 75

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

1 5 10 15

<210> 76

<211> 16
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 76 ADI-30311 HCDR2 KABAT H50-65
 <400> 76
 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Trp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 77
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 77 Consensus sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from Y, F, W and a conservatively substituted residue thereof

<220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa may be any natural amino acid, preferably selected from L, F and a conservatively substituted residue thereof

<400> 77
 Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Xaa Tyr Asn Pro Ser Xaa Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 78
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 78 ADI-27301, ADI-30306 HCDR3 Kabat H93-102
 <400> 78
 Ala Arg Glu Ala Gly Arg Gly Thr Thr Gly Leu Leu Phe Asp Tyr

1 5 10 15
 <210> 79
 <211> 15
 <212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 79 ADI-30311 HCDR3 Kabat H93-102

<400> 79

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

1 5 10 15

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 80 Consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(8)

<223> Xaa may be any natural amino acid, and preferably, Xaa at position 7 is selected from G, T and a conservatively substituted residue thereof, and Xaa at position 8 is selected from T, G and a conservatively substituted residue thereof

<400> 80

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

1 5 10 15

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 81 ADI-27301, ADI-30306, ADI-30311 LCDR1 Kabat L24-34

<400> 81

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 82 ADI-27301, ADI-30306, ADI-30311 LCDR2-Kabat L50-56

<400> 82

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 83 ADI-27301, ADI-30306, ADI-30311 LCDR3 Kabat L89-97

<400> 83

Gln Gln Tyr Gly Ile Leu Pro Arg Thr

1 5

<210> 84

<211> 122

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 84 ADI-27238 VH

<400> 84

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Arg Ala Arg Tyr Pro Ser Ser Trp Pro Tyr Gly Met Asp Val Trp

 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 85

<211> 122

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 85 ADI-30263 VH

<400> 85

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 Leu Ser Tyr

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

 35 40 45
Gly Ile Ile Asp Pro Ser Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

 50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

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

 85 90 95
Ala Arg Ala Arg Tyr Pro Ser Ser Trp Pro Tyr Gly Thr Asp Val Trp

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

 115 120

<210> 86

<211> 122

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 86 ADI-30267 VH

<400> 86

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 Arg Ser Tyr

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

 35 40 45
Gly Ile Ile Asp Pro Ser Gly Gly Arg Thr Ser Phe Ala Gln Lys Phe

<210> 88

<211> 122

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 88 ADI-27243 VH

<400> 88

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 89

<211> 122

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 89 ADI-30302 VH

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 90

<211> 122

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 90 ADI-30336 VH

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Arg His Arg Ile Ala Asp Ser Pro Ser Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly

 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 93

<211> 121

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 93 ADI-30296 VH

<400> 93

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

 50 55 60

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

65 70 75 80

<220><223> Antibody Sequence 95 ADI-30283 VH
 <400> 95
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 96

<211> 124

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 96 ADI-30286 VH
 <400> 96
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Pro Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 98 ADI-27297 VH

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp His Asp Ile Ala Ala Ala Gly Arg Leu Ala Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 99

<211> 122

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 99 ADI-30272 VH

<400> 99

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 Glu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asp His Asp Ile Ala Ala Ala Gly Arg Leu Ala Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 100

<211> 122

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 100 ADI-30278 VH

<400> 100

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 Glu Tyr
 20 25 30

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

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

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

65 70 75 80

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

Ala Arg Asp His Asp Ile Arg Leu Ala Gly Arg Leu Ala Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 101

<211> 123

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 101 ADI-27301 VH

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 102

<211> 123

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 102 ADI-30306 VH

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

<210> 103

<211> 123

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 103 ADI-30311 VH

<400> 103

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

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 104
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 104 ADI-27238, ADI-30263, ADI-30267, ADI-30268 VL
 <400> 104

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

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

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

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

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

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

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

<210> 105
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 105 ADI-27243, ADI-30302 VL
 <400> 105

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Ala Phe Pro Tyr

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 106

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 106 ADI-30336 VL

<400> 106

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Ala His Pro Tyr
 85 90 95

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

<210> 107

<211> 112

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 107 ADI-27278, ADI-30293, ADI-30296 VL

<400> 107

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

<210> 108

<211> 108

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 108 ADI-27291, ADI-30283, ADI-30286, ADI-30288 VL

<400> 108

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

 20 25 30

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

 35 40 45

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

<210> 109

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 109 ADI-27297, ADI-30272, ADI-30278 VL

<400> 109

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

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

<210> 110

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 110 ADI-27301, ADI-30306, ADI-30311 VL

<400> 110

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ile Leu Pro Arg

 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105

<210> 111

<211> 448

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 111 ADI-27238 HC

<400> 111

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Arg Tyr Pro Ser Ser Trp Pro Tyr Gly Thr Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

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

355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 113

<211> 448

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 113 ADI-30267 HC

<400> 113

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 Arg Ser Tyr

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

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

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Arg Tyr Pro Glu Ser Trp Pro Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

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

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

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445
 <210> 116
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 116 ADI-30302 HC
 <400> 116
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gly Ser Ser
 20 25 30
 Gln Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

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

340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

<210> 117

<211> 448

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 117 ADI-30336 HC

<400> 117

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

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

20 25 30
 Arg Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

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

85 90 95

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

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

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

<210> 118

<211> 448

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 118 ADI-27278 HC

<400> 118

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

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

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

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445
 <210> 119
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

 <220><223> Antibody Sequence 119 ADI-30293 HC
 <400> 119
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Thr Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

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

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

355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

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

435 440 445

<210> 120

<211> 447

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 120 ADI-30296 HC

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg His Arg Ile Gly Arg Ser Pro Ser Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

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

355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 121

<211> 450

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 121 ADI-27291 HC

<400> 121

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

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

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

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Gly
 450
 <210> 122
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 122 ADI-30283 HC
 <400> 122
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Pro Gly Thr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ile Trp Arg
 100 105 110

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Gly
 450
 <210> 124
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 124 ADI-30288 HC
 <400> 124
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Pro Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ala Ser Thr Trp His Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp His Asp Ile Ala Ala Ala Gly Arg Leu Ala Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

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

Ala Arg Asp His Asp Ile Ala Ala Ala Gly Arg Leu Ala Asp Tyr Trp
 100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445
 <210> 128
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 128 ADI-27301 HC
 <400> 128
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

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

340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445
 Gly

<210> 129

<211> 449

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 129 ADI-30306 HC

<400> 129

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

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

20 25 30
 Leu Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

50 55 60
 Phe Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Glu Ala Gly Arg Gly Thr Thr Gly Leu Leu Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445
 Gly

<210> 130

<211> 449

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 130 ADI-30311 HC

<400> 130

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

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ala Ser Ser

20 25 30
 Val Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45
 Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Trp Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

 435 440 445
 Gly

<210> 131

<211> 441

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 131 Positive control antibody 10A7-IgG4 (Genentech) HC

<400> 131

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

 20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 35 40 45

Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
 115 120 125

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 180 185 190

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 195 200 205

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 245 250 255

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 275 280 285

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Val Ser Gly Asn Tyr Tyr Asn Val Asp Tyr
 100 105 110
 Tyr Phe Phe Gly Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 115 120 125
 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
 130 135 140
 Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 145 150 155 160
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 165 170 175
 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 180 185 190
 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 195 200 205
 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 210 215 220
 Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 245 250 255
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 260 265 270
 Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 275 280 285
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300
 Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 305 310 315 320
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 325 330 335
 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 340 345 350
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

355 360 365
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 370 375 380
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 385 390 395 400
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 405 410 415
 Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val

420 425 430
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 435 440 445
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 450 455

<210> 133

<211> 446

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 133 Positive control antibody 31C6--IgG4(MSD) HC

<400> 133

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

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

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

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

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

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

<210> 134

<211> 446

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 134 Positive control antibody 1F4 HC

<400> 134

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

Gly Leu Ile Ile Pro Tyr Asn Gly Gly 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 Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

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

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

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

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

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

 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 245 250 255
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 260 265 270
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 275 280 285
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

Val Leu Ser Glu Val Arg Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Pro Gly Trp Tyr Ala Ala Asp Val Trp
 115 120 125

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 165 170 175

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 195 200 205

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 210 215 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 225 230 235 240

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

<220><223> Antibody Sequence 137 ADI-27238, ADI-30263, ADI-30267, ADI-30268 LC

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 138

<211> 214

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 138 ADI-27243, ADI-30302 LC

<400> 138

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

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Ala Phe Pro Tyr

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 139

<211> 214

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 139 ADI-30336 LC

<400> 139

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Ala His Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 141

<211> 215

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 141 ADI-27291, ADI-30283, ADI-30286, ADI-30288 LC

<400> 141

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Pro His Pro Pro

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

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

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

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

 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 142
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 142 ADI-27297, ADI-30272, ADI-30278 LC
 <400> 142
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

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

 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 144

<211> 220

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 144 Positive control antibody 10A7-IgG4 LC

<400> 144

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln

85 90 95
 Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 145

<211> 214

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 145 Positive control antibody 22G2-IgG4(BMS) LC

<400> 145

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

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

Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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 Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Phe Gly Ser Pro Leu

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 147

<211> 219

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 147 Positive control antibody 1F4 LC

<400> 147

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

1 5 10 15

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

20 25 30
 Tyr Gly Asn Thr Phe Leu Ser Trp Tyr Leu His Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Phe Gly Ile 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 Thr Ile Lys Pro Glu Asp Leu Gly Met Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Gln Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 148

<211> 236

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 148 Negative control IgG1 LC

<400> 148

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Ile Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15
 Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110
 Ala Asp Leu Pro Ala Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 115 120 125
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235
 <210> 149
 <211> 236

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 149 Negative control IgG4 LC

<400> 149

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Ile Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Ile Met Ser Arg Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110
 Ala Asp Leu Pro Ala Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 115 120 125
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

<220><223> Antibody Sequence 152 ADI-30267 VH DNA
 <400> 152
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg catctggata caccttccgg agctactata tgagttgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcgatccta gtggtggtcg tacaagcttc 180

 gcacaaaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcbc aagggtctaga 300
 taccagagt cttggccata cggaatggac gtatggggcc agggaacaac tgtcaccttc 360
 tcctca 366

<210> 153

<211> 366

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 153 ADI-30268 VH DNA
 <400> 153
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg catctggata caccttccgg agctactata tggggtgggt gcgacaggcc 120

 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcgacccta gtggtggtag gacaagttac 180
 gcacggaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcbc aagggtctct 300
 acgcatcaa gctggccata cggaatggac gtatggggcc agggaacaac tgtcaccttc 360
 tcctca 366

<210> 154

<211> 366

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 154 ADI-27243 VH DNA
 <400> 154
 cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtcctc 60

 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtcgct actactgggg ctggatccgc 120
 cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtg gagcacctac 180
 tacaaccctg ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtcaa gaaccagttc 240

tcctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagat 300
 gggttgacc acacccaga atacttcaa cactggggac aggttacatt ggtcacctc 360
 tcctca 366

<210> 155

<211> 366

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 155 ADI-30302 VH DNA

<400> 155

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcggg agtagtcagt actactgggg ctggatccgc 120
 cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct atcgtagtgg ggggacctac 180
 tacaaccctg ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtcaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagat 300
 gggttgacc acacccaga atacttcaa cactggggac aggttacatt ggtcacctc 360

tcctca 366

<210> 156

<211> 366

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 156 ADI-30336 VH DNA

<400> 156

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtcgct actactgggg ctggatccgc 120
 cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180
 tacaaccctg ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtcaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagat 300

gggttgacc acacccaga atacttcaa cactggggac aggttacatt ggtcacctc 360

tcctca 366

<210> 157

<211> 366

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 157 ADI-27278 VH DNA

<400> 157

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt cggccaggct 120

ccaggaagg ggcctggagtg ggtttcatac attagtggaa gtagtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcacatc tccagagaca atgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc cagacaccgc 300

atagcagact caccaagcag agccttcgat atatggggtc aggggtacaat ggtcacctc 360

tcctca 366

<210> 158

<211> 363

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 158 ADI-30293 VH DNA

<400> 158

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt cggccaggct 120

ccaggaagg gactggagtg ggtttcatac attagtagta gtgggacat aaattacgca 180

gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc actgtatctg 240

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gcggtgtact actgcgccag acaccgcata 300

gcagactcac caagcagagc cttcgatata tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 159

<211> 363

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 159 ADI-30296 VH DNA

<400> 159

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccatcggg ggttatagca tgaactgggt cggccaggct 120

ccaggaagg ggcctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagtaccat acattacgca 180

gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc actgtatctg 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacacg gcggtgtact actgcccag acaccgcata 300
 gggcgttcac caagcagagc cttcgatata tggggtcagg gtacaatggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 160

<211> 372

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 160 ADI-27291 VH DNA

<400> 160

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctctgagcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt cgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcbc caaggacccc 300

ggaacagaca gcagcggcta ctactacata tggcgatact ggggacaggg tacattggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 161

<211> 372

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 161 ADI-30283 VH DNA

<400> 161

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctctgagcag cctctggatt cacctttagc ccgtatggga tgagctgggt cgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcaagt attagtggaa gtggtgtag gacatactac 180

gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcbc caaggacccc 300

ggaacagaca gcagcggcta ctactacata tggcgatact ggggacaggg tacattggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 162

<211> 372

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 162 ADI-30286 VH DNA

<400> 162

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttggc ccgtatggta tgagctgggt ccgccaggct      120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggaa gtggtgcgag cacatggtac      180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc caaggacccc      300

ggaacacatt atagcggcta ctactacata tggcgatact ggggacaggg tacattggtc      360
accgtctcct ca                                                                372
    
```

<210> 163

<211> 372

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 163 ADI-30288 VH DNA

<400> 163

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttggc ccgtatggta tgagctgggt ccgccaggct      120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggaa gtggtgcgag cacatggcac      180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc caaggacccc      300
ggaacagaca gcactgggta ctactacata tggcgatact ggggacaggg tacattggtc      360
accgtctcct ca                                                                372
    
```

<210> 164

<211> 366

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 164 ADI-27297 VH DNA

<400> 164

```

caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt      60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcaactgggt gcgacaggcc      120
    
```

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtgtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc aagagaccac 300

gacatagcag cagcaggaag attggctgat tactggggac aggttacatt ggtcacctgc 360

tcctca 366

<210> 165

<211> 366

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 165 ADI-30272 VH DNA

<400> 165

caggtgcagc tggatgcagtc tgggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacg gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atctcgcta gtgcggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc aagagaccac 300

gacatagcag cagcaggaag attggctgat tactggggac aggttacatt ggtcacctgc 360

tcctca 366

<210> 166

<211> 366

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 166 ADI-30278 VH DNA

<400> 166

caggtgcagc tggatgcagtc tgggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacg gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atctcgcta gtgcggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc aagagaccac 300

gacatacgtc tggcaggaag attggctgat tactggggac aggttacatt ggtcacctgc 360

tcctca 366

<210> 167

<211> 369

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 167 ADI-27301 VH DNA

<400> 167

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120
 cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gacacctac 180
 tacaaccctg cctcaagag tcgagtcacc ataccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa 300
 gccggacgcg gcaccactgg tctcttggtc gactactggg gacagggtac attggtcacc 360

gtctctca 369

<210> 168

<211> 369

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 168 ADI-30306 VH DNA

<400> 168

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtcttt actactgggg ctggatccgc 120
 cagccccag ggaaggggct ggagtggatt ggtctatct attatagtgg gacaccttt 180
 tacaaccctg cctcaagag tcgagtcacc ataccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cgccagagaa 300

gccggacgcg gcaccactgg tctcttggtc gactactggg gacagggtac attggtcacc 360

gtctctca 369

<210> 169

<211> 369

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 169 ADI-30311 VH DNA

<400> 169

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcaactg tcctctgggtg ctccatcgcg agtagtggtt actactgggg ctggatccgc 120
 cagccccag ggaagggct ggagtgatt gggagtatct attatagtg gagcacctgg 180
 tacaaccct cctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtcca gaaccagttc 240

tcctgaagc tgagtctgt gaccgccga gacacggcg tgtactactg gccagagaa 300
 gccggacga ctgggactgg tcctctgttc gactactggg gacagggtac attggtcacc 360
 gtctctca 369

<210> 170

<211> 321

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 170 ADI-27238, ADI-30263, ADI-30267, ADI-30268 VL DNA

<400> 170

gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgc gggcaagtc gagcattaac agctatata attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagatcttg caacttacta ctgtcagcaa agcctctca ctcctttcac ttttggcgga 300
 gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 171

<211> 321

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 171 ADI-27243, ADI-30302 VL DNA

<400> 171

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtcttctg ctccagggga aagagccacc 60

ctctctgca gggccagtc agtggttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
 gccaggtc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagaccct 240
 gaagatcttg cagtttatta ctgtcagcag agattcgct tcccttacac ttttggcgga 300
 gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 172

<211> 321

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 172 ADI-30336 VL DNA

<400> 172

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggctc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agattcggcc atccttacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 173

<211> 336

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 173 ADI-27278, ADI-30293, ADI-30296 VL DNA

<400> 173

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcca gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagggtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtagcagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctaccgg 180

gaatccgggg tcctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagtc ctacttcttc 300

cctacttttg gcggaggac caaggttgag atcaaa 336

<210> 174

<211> 324

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 174 ADI-27291, ADI-30283, ADI-30286, ADI-30288 VL DNA

<400> 174

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatagc gcatccaaca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tacgtccccc accctccttt cacttttggc 300
 ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 175

<211> 321

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 175 ADI-27297, ADI-30272, ADI-30278 VL DNA

<400> 175

gacatccaga tgaccagtc tccatcttc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcagatca gggatttagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctccgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcagtcatcc tccctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 176

<211> 321

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 176 ADI-27301, ADI-30306, ADI-30311 VL DNA

<400> 176

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagatca gaggatttagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag tacggcatcc tccctaggac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 177

<211> 327

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody 177 Heavy chain constant region (IgG4_PAA)

<220><221> misc_feature

<222> (327)..(327)

<223> Xaa may be any natural amino acid, and preferably Xaa is lysine or is deleted

<400> 177

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

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

 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45

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

 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

 100 105 110

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

 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

 165 170 175

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

 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 180 ADI-30267 HCDR1-AbM

<400> 180

Gly Tyr Thr Phe Arg Ser Tyr Tyr Met Ser

1 5 10

<210> 181

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 181 ADI-30268 HCDR1-AbM

<400> 181

Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Tyr Tyr Met Gly

1 5 10

<210> 182

<211> 13

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 182 ADI-27238 HCDR3-Kabat

<400> 182

Ala Arg Tyr Pro Ser Ser Trp Pro Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 183

<211> 13

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 183 ADI-30263 HCDR3-Kabat

<400> 183

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

1 5 10

<210> 184

<211> 13

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 184 ADI-30267 HCDR3-Kabat

<400> 184

Ala Arg Tyr Pro Glu Ser Trp Pro Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 185

<211

> 13

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 185 ADI-30268 HCDR3-Kabat

<400> 185

Ala Arg Thr Pro Ser Ser Trp Pro Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 186

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 186 ADI-27243, ADI-30336 HCDR1-AbM

<400> 186

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Arg Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 187

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 187 ADI-30302 HCDR1-AbM

<400> 187

Gly Gly Ser Ile Gly Ser Ser Gln Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 188

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 188 ADI-27243, ADI-30302, ADI-30336 HCDR3-Kabat

<400> 188

Asp Gly Leu Tyr His Thr Pro Glu Tyr Phe Gln His

1 5 10

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 189 ADI-27278, ADI-30293 HCDR1-AbM

<400> 189

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn

1 5 10

<210> 190

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 190 ADI-30296 HCDR1-AbM

<400> 190

Gly Phe Thr Ile Gly Gly Tyr Ser Met Asn

1 5 10

<210> 191

<211> 13

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 191 ADI-27278, ADI-30293 HCDR3-Kabat

<400> 191

His Arg Ile Ala Asp Ser Pro Ser Arg Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 192

<211> 13

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 192 ADI-30296 HCDR3-Kabat

<400> 192

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

1 5 10

<210> 193

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 193 ADI-27291 HCDR1-AbM

<400> 193

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 194

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 194 ADI-30283 HCDR1-AbM

<400> 194

Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 195

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 195 ADI-30286, ADI-30288 HCDR1-AbM

<400> 195

Gly Phe Thr Phe Gly Pro Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 196

<211>

> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 196 ADI-27291, ADI-30283 HCDR3-Kabat

<400> 196

Asp Pro Gly Thr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ile Trp Arg Tyr
 1 5 10 15

<210> 197

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 197 ADI-30286 HCDR3-Kabat

<400> 197

Asp Pro Gly Thr His Tyr Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ile Trp Arg Tyr
 1 5 10 15

<210> 198

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 198 ADI-30288 HCDR3-Kabat

<400> 198

Asp Pro Gly Thr Asp Ser Thr Gly Tyr Tyr Tyr Ile Trp Arg Tyr
 1 5 10 15

<210> 199

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 199 ADI-27297 HCDR1-AbM

<400> 199

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10

<210> 200

<211> 10

<212>

> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 200 ADI-30272, ADI-30278 HCDR1-AbM

<400> 200

Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 201

<211> 13

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 201 ADI-27297, ADI-30272 HCDR3-Kabat

<400> 201

Asp His Asp Ile Ala Ala Ala Gly Arg Leu Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 202

<211> 13

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 202 ADI-30278 HCDR3-Kabat

<400> 202

Asp His Asp Ile Arg Leu Ala Gly Arg Leu Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 203

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 203 ADI-27301 HCDR1-AbM

<400> 203

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 204

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 204 ADI-30306 HCDR1-AbM

<400> 204

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Leu Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10
 <210> 205
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 205 ADI-30311 HCDR1-AbM
 <400> 205

Gly Gly Ser Ile Ala Ser Ser Val Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10
 <210> 206
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 206 ADI-27301, ADI-30306 HCDR3-Kabat
 <400> 206

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

1 5 10
 <210> 207
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Antibody Sequence 207 ADI-30311 HCDR3-Kabat
 <400> 207

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

1 5 10
 <210> 208
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> artificial sequence
 <220><223> Sequence 208 Human TIGIT sequence
 <400> 208

Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala

1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
 20 25 30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
 35 40 45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
 50 55 60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser
 65 70 75 80

Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln
 85 90 95

Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr
 100 105 110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu
 115 120 125

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
 130 135 140

Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val
 145 150 155 160

Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu
 165 170 175

Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser
 180 185 190

Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala
 195 200 205

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
 210 215 220

Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
 225 230 235 240

Thr Glu Thr Gly

<210> 209

<211> 107

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Antibody Sequence 209 Light chain constant region (? light chain)

<400> 209

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

1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

 20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

 35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

 50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

 85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

 100 105