



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0074246
(43) 공개일자 2017년06월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) C12Q 1/68 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2878 (2013.01)
C12Q 1/6886 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7014849
- (22) 출원일자(국제) 2015년11월02일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년05월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/058677
- (87) 국제공개번호 WO 2016/073380
국제공개일자 2016년05월12일
- (30) 우선권주장
62/074,612 2014년11월03일 미국(US)

- (71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (72) 발명자
후세니, 마루크
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

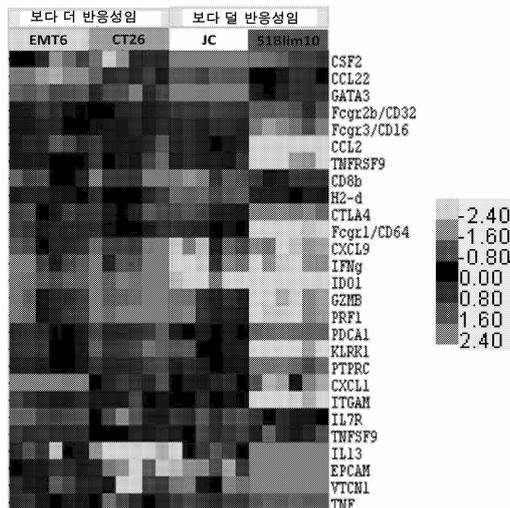
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 **OX40 효능제 치료의 효능 예측 및 평가용 방법 및 바이오마커**

(57) 요약

본 개시내용은 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준의 측정에 의해 OX40 효능제 치료에 대한, 암을 갖는 대상체의 반응성을 예측하는 방법을 제공한다. 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준을 측정함으로써 OX40 효능제 치료에 대한 반응성 또는 이의 약력학적 활성을 모니터링하기 위한 방법이 또한 제공된다. 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여함으로써 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 관련 방법이 추가로 제공된다. 상기 모든 방법을 위한 특이적 바이오마커가 본원에서 기재된다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

G01N 33/57484 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/75 (2013.01)

C12Q 2600/106 (2013.01)

C12Q 2600/158 (2013.01)

G01N 2800/52 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

OX40 효능제 치료에 대한, 암을 갖는 대상체의 반응성을 예측하는 방법으로서, 하기를 포함하는, 방법:

(a) 상기 대상체로부터 수득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 상기 하나 이상의 마커 유전자는 CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFN γ , IDO1, GZMA, GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, 및 IL7R로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및

(b) 참조와 비교될 경우, 상기 대상체로부터 수득된 상기 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준에 기반한 반응성 또는 비-반응성 대상체로서 상기 대상체를 분류하는 단계 (여기서 상기 참조와 비교될 경우 상기 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현 수준은 상기 대상체가 OX40 효능제 치료에 반응성일 수 있음을 나타냄).

청구항 2

대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서, 하기를 포함하는, 방법:

(a) 상기 대상체로부터 수득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 상기 하나 이상의 마커 유전자는 CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFN γ , IDO1, GZMA, GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, 및 IL7R로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및

(b) 상기 대상체로부터 수득된 상기 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준이 참조 수준보다 더 높을 경우, 상기 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여하는 단계.

청구항 3

암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서,

상기 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여하는 단계를 포함하고,

상기 대상체로부터 수득된 백혈구를 포함한 샘플이, 참조와 비교될 경우 CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFN γ , IDO1, GZMA, GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, 및 IL7R로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현을 갖는, 방법.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 마커 유전자가 CD8a, CD8b, IFN γ , GZMA, GZMB, PRF1, 및 PDCA1로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 5

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 마커 유전자가 H2-d, CTLA4, CXCL9, PTPRC, IL7R, KLRK1, 및 CXCL1로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 마커 유전자가 CD64, IDO1, 및 ITGAM으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 7

OX40 효능제 치료에 대한, 암을 갖는 대상체의 반응성을 예측하는 방법으로서, 하기를 포함하는, 방법:

(a) 상기 대상체로부터 수득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 상기 하나 이상의 마커 유전자는 CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및 VTCN1로 이루어진 군

으로부터 선택됨); 및

(b) 참조와 비교될 경우, 상기 대상체로부터 수득된 상기 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준에 기반한 반응성 또는 비-반응성 대상체로서 상기 대상체를 분류하는 단계(여기서 상기 참조와 비교될 경우 상기 하나 이상의 마커 유전자의 감소된 발현 수준은 상기 대상체가 OX40 효능제 치료에 반응성일 수 있음을 나타냄).

청구항 8

대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서, 하기를 포함하는, 방법:

(a) 상기 대상체로부터 수득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 상기 하나 이상의 마커 유전자는 CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및 VTCN1로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및

(b) 상기 대상체로부터 수득된 상기 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준이 참조 수준보다 더 낮으면, 상기 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여하는 단계.

청구항 9

대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서,

상기 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여하는 단계를 포함하고,

상기 대상체로부터 수득된 백혈구를 포함한 샘플이 참조와 비교될 경우, CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및 VTCN1로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 마커 유전자의 감소된 발현을 갖는, 방법.

청구항 10

OX40 효능제 치료의 약력학적 활성 모니터링 방법으로서,

(a) 상기 대상체로부터 수득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 상기 대상체는 OX40 효능제로 치료되었고, 여기서 상기 하나 이상의 마커 유전자는 ARG1, CCL2, CCL22, CCL5, CCR5, CD226, CD27, CD274, CD28, CD3E, CD40, CD8A, CD8b, CXCL10, CXCL9, EOMES, FasL, Fcgr1/CD64, FOXP3, GZMA, GZMB, HAVCR2, ICAM1, IDO1, IFN γ , IL10, IL12A (TDO2), IL13, IL2, IL7R, ITGAM, KLRK1, LAG3, MAP4K1, MS4A1, PDCD1, PDCD1LG2, PRF1, PTPRC, TNF, TNFRSF14, TNFRSF9, 및 TNFSF4로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및

(b) 참조와 비교될 경우, 상기 대상체로부터 수득된 상기 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준에 기반한 약력학적 활성을 예측하는 것으로서 상기 치료를 결정(determining)하는 단계 (여기서 상기 참조와 비교될 경우 상기 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현 수준은 상기 OX40 효능제 치료에 약력학적 활성을 나타냄).

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 하나 이상 마커 유전자는 CD3, CD8, IFN γ , GZMA, GZMB, PRF1, TNF α , PDCD1, 및 CD274로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 12

OX40 효능제 치료에 대한, 대상체의 반응성을 모니터링하는 방법으로서, 하기를 포함하는, 방법:

(a) 상기 대상체로부터 수득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 상기 대상체는 OX40 효능제로 치료되었고, 여기서 상기 하나 이상의 마커 유전자는 BTLA, CD4, CD69, CD80, CD83, CD86, CSF2, CTLA4, CXCR3, Fcgr2b/CD32, Fcgr3/CD16, H2-aa, H2-d, H2-k, ICOS, IL10, PDCA1, 및 TNFRSF18로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및

(b) 참조와 비교될 경우, 상기 대상체로부터 수득된 상기 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준에 기반한 상기 치료에 대한 반응성 또는 비-반응성으로서 상기 대상체를 분류하는 단계 (여기서 상기 참조와 비교될 경우 상기 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현 수준은 반응성 대상체임을 나타냄).

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 하나 이상 마커 유전자는 CD80, CD86, ICOS, H2-aa, 및 CXCR3로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 14

청구항 12 또는 청구항 13에 있어서, 반응성이 면역 활성화 및/또는 치료 효능을 포함하는, 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백혈구가 상기 대상체로부터 수득된 종양 샘플 내의 것인, 방법.

청구항 16

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백혈구가 상기 대상체로부터 수득된 말초 혈액 샘플 내의 것인, 방법.

청구항 17

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준이 상기 샘플 내 참조 유전자의 발현 수준까지 정규화되는, 방법.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 참조 유전자가 하우스키핑(housekeeping) 유전자인, 방법.

청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준이 mRNA 발현 수준인, 방법.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 mRNA 발현 수준이 정량적 PCR, 반(semi)-정량적 PCR, 뉴클레오티드 마이크로어레이, RNA-seq, 동일계내 혼성화, 및 노던 블랏팅으로 이루어진 군으로부터 선택되는 검정에 의해 측정되는, 방법.

청구항 21

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 마커 유전자의 상기 발현 수준이 단백질 발현 수준인, 방법.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 상기 단백질 발현 수준이 웨스턴 블랏팅, 펩티드 마이크로어레이, 면역조직화학, 유세포측정, 또는 질량 분광분석법으로 측정되는, 방법.

청구항 23

청구항 1 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 결장직장암, 비-소세포 폐암, 신장 세포 암종, 방광암, 난소암, 교모세포종, 신경교세포종, 흑색종, 유방 암종, 위암, 및 간세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 유방 암종이 삼중-음성 유방 암종인, 방법.

청구항 25

청구항 1 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제가 항체인, 방법.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 항체가 단클론성 항체인, 방법.

청구항 27

청구항 25에 있어서, 상기 항체가 인간화 항체 또는 인간 항체인, 방법.

청구항 28

청구항 25에 있어서, 상기 항체가 IgG1 Fc 영역을 포함하는, 방법.

청구항 29

청구항 25에 있어서, 상기 항체가 IgG4 Fc 영역을 포함하는, 방법.

청구항 30

청구항 25에 있어서, 상기 항체가 Fc 수용체에 결합을 감소시키는 돌연변이를 포함한 Fc 영역을 포함하는, 방법.

청구항 31

청구항 25에 있어서, 상기 항체는 하기를 포함하는, 방법: (a) 서열 번호: 2, 8, 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13, 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4, 15 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 32

청구항 25에 있어서, 상기 항체는 하기를 포함하는, 방법: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 33

청구항 25에 있어서, 상기 항체는 하기를 포함하는, 방법: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 26로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 34

청구항 25에 있어서, 상기 항체는 하기를 포함하는, 방법: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 27로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 35

청구항 25에 있어서, 상기 항체가 MEDI6469 또는 MEDI0562인, 방법.

청구항 36

청구항 1 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제가 OX40L의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 37

청구항 1 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제가 MEDI6383인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본원은 2014년 11월 3일에 출원된 미국 가출원 시리즈 번호 62/074,612의 우선권 이점을 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 편입되어 있다.
- [0003] ASCII 텍스트 파일 상에서의 서열목록 제출
- [0004] ASCII 텍스트 파일 상에서의 하기 제출된 내용은 이들의 전문가가 본원에 참조로 인용된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독가능 형태 (CRF) (파일명: 146392028940SEQLIST.TXT, 기록된 날짜: 2015년 11월 2일 월요일, 크기: 185 KB).
- [0005] 본 개시내용은 OX40 효능제를 이용한 치료에 대한 반응성의 예측 또는 모니터링 방법, 뿐만 아니라 이에 관련된 암의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0006] (또한 CD34, TNFRSF4 및 ACT35로서 공지된) OX40은 종양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리의 구성원이다. OX40은 비처리 T 세포에서 구성적으로 발현되지 않지만, T 세포 수용체 (TCR)의 참여 이후 유도된다. OX40용 리간드, OX40L은 항원 제시 세포에 우세하게 발현된다. OX40은 활성화된 CD4+ T 세포, 활성화된 CD8+ T 세포, 기억 T 세포, 및 조절 T 세포에 의해 크게 발현된다. OX40 신호전달은 CD4 및 CD8 T 세포에 공동자극 신호를 제공할 수 있어서, 향상된 세포 증식, 생존, 효과기 기능 및 이주를 초래한다. OX40 신호전달은 또한 기억 T 세포 발달 및 기능을 향상시킨다.
- [0007] 조절 T 세포 (Treg) 세포는, 흑색종, NSCLC, 신장, 난소, 결장, 췌장, 간세포, 및 유방 암을 포함한, 다중 암 징후로부터 유도된 종양 및 종양 배출 림프절에서 매우 풍부하다. 이들 징후의 서브셋에서, 증가된 종양내 Treg 세포 밀도는 좋지 못한 환자 예측과 관련되어, 이들 세포가 항종양 면역력 억제에서 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다. OX40 양성 종양 침투하는 림프구는 기재되어 있다.
- [0008] 명백하게는, OX40 활성을 조절하는 항-종양 치료로부터 더욱 유익할 것 같은 환자를 확인하기 위한 진단, 예측, 및 예측의 방법이 계속해서 필요하다. 본원에서 기재된 본 발명은 이들 필요성을 충족시키고 다른 이점을 제공한다.
- [0009] 특허 출원, 특허 공개, 및 UniProtKB/Swiss-Prot 수탁 번호를 포함하는, 본 명세서에서 인용된 모든 참조문헌은, 각 개별 참조가 참고로 편입될 수 있도록 구체적으로 그리고 개별적으로 지적된 바와 같이 그 전체가 참고로 본 명세서에 편입되어 있다.

발명의 내용

- [0010] 본 개시내용은, 반응성의 예측 방법, 약력학적 활성 또는 반응성의 모니터링 방법, 및 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법을 포함한, OX40 효능제 치료의 효능 및 평가 예측용 방법 및 바이오마커를 기재한다.
- [0011] 특정 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, OX40 효능제 치료에 대한, 암을 갖는 대상체의 반응성을 예측하는 방법을 제공한다: (a) 대상체로부터 획득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 상기 하나 이상의 마커 유전자는 CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFNg, IDO1, GZMA, GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, 및 IL7R로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 (b) 참조와 비교될 경우, 대상체로부터 획득된 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준에 기반한 반응성 또는 비-반응성 대상체로서 상기 대상체를 분류하는 단계 (여기서 참조로서 비교된 경우 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현 수준은 대상체가 OX40 효능제 치료에 반응성일 수 있음을 나타냄).
- [0012] 특정 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연하는 방법을 제공한다: (a) 대상체로부터 획득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 상기 하나 이상의 마커 유전자는 CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFNg, IDO1, GZMA,

GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, 및 IL7R로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 (b) 대상체로부터 획득된 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준이 참조보다 더 높으면, 상기 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여하는 단계.

[0013] 특정 양태에서, 본 개시내용은 상기 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서, 상기 대상체로부터 획득된 백혈구를 포함한 샘플이 참조와 비교될 경우 CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFNg, IDO1, GZMA, GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, 및 IL7R로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현을 갖는, 방법을 제공한다.

[0014] 일부 구현예에서, 상기 하나 이상 마커 유전자는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: CD8a, CD8b, IFNg, GZMA, GZMB, PRF1, 및 PDCA1. 일부 구현예에서, 상기 하나 이상 마커 유전자는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: H2-d, CTLA4, CXCL9, PTPRC, IL7R, KLRK1, 및 CXCL1. 일부 구현예에서, 상기 하나 이상 마커 유전자는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: CD64, IDO1, 및 ITGAM.

[0015] 특정 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, OX40 효능제 치료에 대한, 암을 갖는 대상체의 반응성을 예측하는 방법을 제공한다: (a) 대상체로부터 획득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 상기 하나 이상의 마커 유전자는 CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및 VTCN1로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 (b) 참조와 비교될 경우, 대상체로부터 획득된 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준에 기반한 반응성 또는 비-반응성 대상체로서 상기 대상체를 분류하는 단계 (여기서 참조로서 비교된 경우 하나 이상의 마커 유전자의 감소된 발현 수준은 대상체가 OX40 효능제 치료에 반응성일 수 있음을 나타냄).

[0016] 특정 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연하는 방법을 제공한다: (a) 대상체로부터 획득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 상기 하나 이상의 마커 유전자는 CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및 VTCN1로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 (b) 대상체로부터 획득된 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준이 참조보다 더 낮으면, 상기 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여하는 단계.

[0017] 특정 양태에서, 본 개시내용은 상기 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서, 상기 대상체로부터 획득된 백혈구를 포함한 샘플이 참조와 비교될 경우, CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및 VTCN1로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 마커 유전자의 감소된 발현을 갖는, 방법을 제공한다.

[0018] 특정 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, OX40 효능제 치료의 약력학적 활성을 모니터링하기 위한 방법을 제공한다: (a) 대상체로부터 획득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 상기 대상체는 OX40 효능제로 치료되었고, 여기서 하나 이상의 마커 유전자는 ARG1, CCL2, CCL22, CCL5, CCR5, CD226, CD27, CD274, CD28, CD3E, CD40, CD8A, CD8b, CXCL10, CXCL9, EOMES, FasL, Fcgr1/CD64, FOXP3, GZMA, GZMB, HAVCR2, ICAM1, IDO1, IFNg, IL10, IL12A (TD02), IL13, IL2, IL7R, ITGAM, KLRK1, LAG3, MAP4K1, MS4A1, PDCD1, PDCD1LG2, PRF1, PTPRC, TNF, TNFRSF14, TNFRSF9, 및 TNFSF4로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 (b) 참조와 비교될 경우, 대상체로부터 획득된 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준에 기반한 약력학적 활성을 예측하는 것으로서 치료를 결정(determining)하는 단계 (여기서 참조로서 비교된 경우 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현 수준은 OX40 효능제 치료에 대한 약력학적 활성을 나타냄). 일부 구현예에서, 상기 하나 이상 마커 유전자는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: CD3, CD8, IFNg, GZMA, GZMB, PRF1, TNFa, PDCD1, 및 CD274.

[0019] 특정 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, OX40 효능제 치료에 대한, 대상체의 반응성을 모니터링하는 방법을 제공한다: (a) 대상체로부터 획득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 대상체는 OX40 효능제로 치료되었고, 여기서 하나 이상의 마커 유전자는 BTLA, CD4, CD69, CD80, CD83, CD86, CSF2, CTLA4, CXCR3, Fcgr2b/CD32, Fcgr3/CD16, H2-aa, H2-d, H2-k, ICOS, IL10, PDCA1, 및 TNFRSF18으로 구성된 군으로부터 선택됨); 및 (b) 참조와 비교될 경우, 대상체로부터 획득된 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준에 기반한 상기 치료에 반응성 또는 비-반응성으로서 대상체를 분류하는 단계(여기서 참조와 비교될 경우 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현 수준은 반응성 대상체를 나타냄). 일부 구현예에서, 상기 하나 이상 마커 유전자는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: CD80, CD86, ICOS, H2-aa, 및 CXCR3. 일부 구현예에서, 반응성은 면역 활성화 및 치료 효능을 포함한다.

[0020]

일부 구현예에서, 백혈구를 포함하는 샘플은 대상체로부터 수득된 종양 샘플 유래의 것이다. 일부 구현예에서, 백혈구를 포함하는 샘플은 대상체로부터 수득된 말초 혈액 샘플 유래의 것이다. 일부 구현예에서, 상기 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준은 상기 샘플에서 참조 유전자의 상기 발현 수준까지 정규화된다. 일부 구현예에서, 참조 유전자는 "하우스키핑(housekeeping) 유전자"이다. 일부 구현예에서, 상기 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준은 mRNA 발현 수준이다. 일부 구현예에서, 상기 mRNA 발현 수준이 정량적 PCR, 반(semi)-정량적 PCR, 뉴클레오타이드 마이크로어레이, RNA-seq, 동일계내 혼성화, 및 노던 블랏팅으로 이루어진 군으로부터 선택되는 검정에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 상기 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준은 단백질 발현 수준이다. 일부 구현예에서, 단백질 발현 수준은 웨스턴 블랏팅, 펩티드 마이크로어레이, 면역조직화학, 유세포측정, 또는 질량 분광분석법으로 측정된다. 일부 구현예에서, 상기 암이 결장직장암, 비-소세포 폐암, 신장 세포 암종, 방광암, 난소암, 교모세포종, 신경교세포종, 흑색종, 유방 암종, 위암, 및 간세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 유방 암종은 삼중-음성 유방 암종이다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 효능제 항-인간 OX40 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 단클론성 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 인간화 또는 인간 항체이다. 일부 구현예에서, 상기 항체는 IgG1 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항체는 IgG4 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 Fc 수용체에 대한 결합을 감소시키는 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 2, 8, 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13, 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4, 15 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 26로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 27로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항체는 MEDI6469 또는 MEDI0562이다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 OX40L의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 MEDI6383이다.

[0021]

상기 본원에 기재된 다양한 구현예의 특징 중 하나, 일부 또는 모두는 조합되어 본 발명의 다른 구현예를 형성할 수 있음이 이해되어야 한다. 본 발명의 이들 및 다른 양태는 당해기술의 숙련자에게 분명할 것이다. 본 발명의 이들 및 다른 구현예는 후술하는 상세한 설명에 의해 추가로 기재된다.

도면의 간단한 설명

[0022]

도 1A & 1B는 T 세포 기능에 관한 항-OX40 치료의 효과를 보여준다. 그래프는 하기를 도시한다: T 세포 증식 (**도 1A**) 및 IFN γ 생산 (**도 1B**) (항-CD3 및 항-OX40 치료에 의한 활성화에 반응하여).

도 2는, 대조군 치료에 비교된 바와 같이, 시험관내 Treg 억제 검정에서 Treg 활성화에 관한 항-OX40 치료의 효과를 보여준다.

도 3A-3C는 동계의 마우스 종양 모델에서 종양 용적에 관한 항-OX40 치료의 효과를 보여준다. 하기로부터의 결과가 나타난다: EMT6 유방 (**도 3A**), 클라우드맨(Cloudman) 흑색종 (**도 3B**), 및 CT26 CRC (**도 3C**) 종양 모델.

도 4A-4C는 동계의 마우스 종양 모델에서 종양 용적에 관한 항-OX40 치료의 효과를 보여준다. 하기로부터의 결과가 나타난다: MC38 CRC (**도 4A**), 5B11m10 CRC (**도 4B**), 및 JC 유방 (**도 4C**) 종양 모델.

도 5는 항-OX40 치료에 앞서 (표지된 바와 같이) 마우스 종양 모델에서 유전자 발현의 열-지도를 제공한다.

도 6A & 6B는 EMT6 종양-보유 마우스에서 말초 혈액 세포에 관한 항-OX40 치료의 용량-의존적 효과를 입증한다. 하기의 백분율이 보여진다: Treg (**도 6A**) 및 CD8 T 세포 (**도 6B**) (항-OX40 항체의 표지된 농도를 이용한 치료 이후 말초 혈액내).

도 7A & 7B는 하기의 항-OX40 치료의 효과를 보여준다: 다수의 Treg (도 7A) 및 CD8 (도 7B) 세포 침윤물 (EMT6 종양 내, 대조 치료와 비교하여).

도 8A & 8B는 하기의 항-OX40 치료의 효과를 보여준다: 다수의 Treg (도 8A) 및 CD8 (도 8B) 세포 침윤물 (JC 종양 내, 대조 치료와 비교하여).

도 9A-9D는, 양쪽 EMT6 및 JC 종양 모델에서, 대조군 치료에 비교된, 항-OX40 치료 이후 상향조절되는 유전자를 보여준다. 하기의 상대적 발현 수준이 보여진다: IFN γ (도 9A), 그란자임 A (도 9B), 페르포린 (도 9C) 및 TNF α (도 9D).

도 10A-10D는, EMT6 및 종양 모델에서, 대조군 치료에 비교된, 항-OX40 치료 이후 상향조절되는 유전자를 보여준다. 하기의 상대적 발현 수준이 보여진다: H2-aa (도 10A), CD86 (도 10B), ICOS (도 10C) 및 CXCR3 (도 10D).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 일반적인 기술

[0024] 본원에 기술 또는 참조된 기술 및 절차는, 본 분야의 숙련가에 의하여 기존의 방법, 예컨대 예를 들어, 하기 기술된 널리 이용되는 방법들을 사용하여 잘 이해되고, 통상적으로 채용될 것이다: Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, et al. eds., (2003)); the series *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1987)); *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait, ed., 1984); *Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney), ed., 1987); *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis et al., eds., 1994); *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan et al., eds., 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999); *Immunobiology* (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); *Antibodies* (P. Finch, 1997); *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); *The Antibodies* (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); and *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita et al., eds., J.B. Lippincott Company, 1993).

[0025] II. 정의

[0026] 본 발명을 상세히 기재하기 전에, 본 발명은 특정한 조성물 또는 생물학적 시스템에 제한되지 않으며, 그것은 물론 가변적일 수 있음이 이해되어야 한다. 본원에 사용된 용어는 단지 특정한 구현예를 기재하기 위한 것이며 제한하는 것으로 의도되지 않음이 또한 이해되어야 한다.

[0027] 본 명세서에서 그리고 첨부되는 청구범위에서, 단수 형태는 달리 명확하게 표시되지 않는 한 복수의 대상을 포함한다.

[0028] 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 지칭은 상기 값 또는 파라미터 그 자체에 관한 변이를 포함한다 (그리고 기재한다). 예를 들면, "약 X"를 지칭하는 기술은 "X"의 지칭을 포함한다.

[0029] 본원에 기재된 발명의 양태 및 구현예는 "구성되는(consisting) 및/또는 "~로 본질적으로 구성되는"의 양태 및 구현예를 포함하는 것으로 이해된다.

[0030] 면역 기능이상(immunosuppression)의 맥락에서의 용어 "기능이상"은 항원성 자극에 대한 감소된 면역 반응성의 상태를 지칭한다.

[0031] 용어 "기능이상"은, 본원에 사용된 바와 같이, 또한 항원 인식에 대한 내화성 또는 비반응성, 특히 항원 인식을 다운-스트림 T 세포 효과기 작용, 예컨대 증식, 시토카인 생산 (예컨대, 감마 인터페론) 및/또는 표적 세포

사멸로 번역하는 능력의 손상을 포함한다.

- [0032] "T 세포 기능 향상"은 갱신된, 지속된 또는 증폭된 생물학적 기능을 갖기 위해 효과기 또는 기억 T 세포를 유도, 유발 또는 자극시키는 것을 의미한다. T-세포 기능 향상의 예는 하기를 포함한다: 개입 이전 상기 수준에 비해, CD8⁺ 효과기 T 세포로부터 γ -인터페론의 증가된 분비, CD4⁺ 기억 및/또는 효과기 T-세포로부터 γ -인터페론의 증가된 분비, CD4⁺ 효과기 및/또는 기억 T 세포의 증가된 증식, CD8⁺ 효과기 T-세포의 증가된 증식, 증가된 항원 반응성 (예를 들면, 청소능). 일 구현예에서, 증진의 수준은 적어도 50%, 대안적으로 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 150%, 200%이다. 이러한 증진을 측정하는 방식은 본 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다.
- [0033] "중양 면역성"은 중양이 면역 인식 및 청소율에 대해 회피되는 과정을 지칭한다. 따라서, 치료 개념으로서, 중양 면역성은, 상기 회피가 약화되고, 상기 중양이 면역계에 의하여 인식되고 공격될 경우 "치료된" 것이다. 중양 인식의 예시는 중양 결합, 중양 수축, 및 중양 청소를 포함한다.
- [0034] "면역원성"은 면역 반응을 일으키는 특정 물질의 능력을 지칭한다. 중양은 면역원성이며, 면역 반응에 의한 중양 세포의 청소를 보조하는 중양 면역원성을 증진시킨다.
- [0035] 본원의 목적을 위해 "수용체 인간 프레임워크"는 아래에 정의된 바와 같은 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크로부터 유도된 경쇄 가변 도메인(VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인(VH) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크"로부터 유도된" 수용체 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 또는 이것은 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다. 일부 구현예에서, VL 수용체 인간 프레임워크는 서열에 있어서 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열과 동일하다.
- [0036] "친화도"는 분자(예컨대, 항체)의 단일 결합 부위와 이의 결합 상대(예컨대, 항원) 간의 비공유 상호작용의 총합의 강도를 나타낸다. 다르게 명시되지 않으면, 본원에서 사용된 바와 같이, "결합 친화성"은 결합 쌍 (예를 들면, 항체 및 항원)의 구성원 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화성을 지칭한다. 그 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화성은 일반적으로 해리 상수 (Kd)로 나타낼 수 있다. 친화성은 본원에서 기재된 것을 포함하여 당해분야에서 공지된 공통의 방법으로 측정될 수 있다. 결합 친화도를 측정하기 위한 특정의 구체적인 예시적인 구현예들이 아래에 기재되어 있다.
- [0037] "효능제 항체"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 결합하는 항원의 생물학적 활성을 활성화시키는 항체이다.
- [0038] "항-혈관형성제"는 어느 정도까지 혈관의 발달을 차단, 또는 방해하는 화합물을 지칭한다. 항-혈관형성제는, 예를 들어, 혈관신생 촉진에 관여된 성장 인자 또는 성장 인자 수용체에 결합하는 소분자 또는 항체일 수 있다. 일 구현예에서, 항-혈관형성제는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 예컨대 베바시주맙 (AVASTIN)에 결합하는 항체이다.
- [0039] "항체-의존적 세포-매개된 세포독성" 또는 "ADCC"는 특정 세포독성 세포 (예를 들면 NK 세포, 중성구, 및 대식 세포)에 존재한 Fc 수용체 (FcR) 상에서 결합된 분비된 면역글로불린이 이들 세포독성 효과기 세포를 항원-보유 표적 세포에 특이적으로 결합시킬 수 있고 그 뒤에 표적 세포를 세포독소로 사멸시킬 수 있는 세포독성의 형태를 지칭한다. ADCC, NK 세포 매개용 1차 세포는 Fc γ RIII 만을 발현하고, 반면에 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII을 발현한다. 조혈 세포상의 FcR 발현은 다음 문헌의 464 페이지 상의 표 3에 요약되어 있다: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991). 해당 분자의 ADCC 활성을 측정하기 위해, 예컨대 미국 특허 번호 5,500,362 또는 5,821,337 또는 미국 특허 번호 6,737,056 (Presta)에 기재된, 시험관내 ADCC 검정이 수행될 수 있다. 상기 검정을 위한 유용한 효과기 세포는 PBMC 및 NK 세포를 포함한다. 대안적으로, 또는 부가적으로, 해당 분자의 ADCC 활성은 하기와 같이 *생체내* 측정된다: 예를 들면, 하기에 기술된 바와 같은 동물 모델: Clynes *et al. PNAS (USA)* 95:652-656 (1998). ADCC 활성 측정을 위한 예시적 검정은 본원에서 실시예에 제공된다.
- [0040] 용어 "항-OX40 항체" 및 "OX40에 결합하는 항체"는 항체가 OX40를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 OX40에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 일 구현예에서, 비관련, 비-OX40 단백질에 대한 항-OX40 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사성면역검정 (RIA)에 의해 측정된 것으로 OX40에 대한 항체의 약 10% 미만의 결합이다. 특정 구현예에서, OX40에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예컨대, 10^8 M 이하, 예를 들면 10^8 M 내지 10^{13} M , 예를 들

면 10^9 M 내지 10^{13} M)의 해리 상수 (Kd)를 갖는다. 특정 구현예에서, 항-OX40 항체는 상이한 종 유래의 OX40 중 보존되어 있는 OX40의 에피토프에 결합한다.

- [0041] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 “결합하는”, “이에 특이적으로 결합하는” 또는 “이에 특이적인” 은, 표적 및 항체 간의 결합과 같은 측정가능하고 재생가능한 상호작용을 지칭하며, 이는 생물학적 분자를 포함하는 분자의 이중성 집단의 존재 하에서의 표적의 존재에 대한 결정요인이다. 예를 들면, 표적 (에피토프일 수 있음)에 결합하거나, 또는 특이적으로 결합하는 항체는 다른 표적에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합능으로, 더욱 쉽게, 및/또는 더 긴 지속시간으로 상기 표적에 결합하는 항체이다. 일 구현예에서, 비관련 단백질에 대한 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정 시, 약 10% 미만의 항체의 결합이다. 특정 구현예에서, 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 $\leq 1\mu\text{M}$, $\leq 100\text{ nM}$, $\leq 10\text{ nM}$, $\leq 1\text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1\text{ nM}$ 의 해리 상수 (Kd)를 갖는다. 특정 구현예에서, 항체는 상이한 종으로부터의 단백질 중에서 보존된 단백질의 에피토프에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 특이적 결합은 필연적으로 (비록 포함할 수 있어도) 배타적인 결합을 요구하지 않는다.
- [0042] 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은의미로 사용되고 이들이 원하는 항원-결합 활성을 나타내는 동안, 비제한적으로 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중특이적 항체 (예를 들면, 이중특이적 항체)를 포함하여, 다양한 항체 구조, 및 항체 단편을 포함한다.
- [0043] "항체 절편"은 온전한 항체가 결합하는 항원과 결합하는 온전한 항체의 일부분을 포함하는 온전한 항체가 아닌 분자를 가리킨다. 항체 단편들의 예시들은 비제한적으로 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 단일-쇄 항체 분자 (예컨대, scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다가특이적 항체를 포함한다.
- [0044] 표준 항체와 “동일한 에피토프에 결합하는 항체”는 경쟁 검정에서 표준 항체의 이의 항원으로서의 결합을 50% 이상 차단하는 항체를 지칭하고, 역으로, 표준 항체는 경쟁 검정에서 50% 이상으로 항체의 이의 항원으로서의 결합을 차단한다. 예시적 경쟁 검정이 본원에 제공된다.
- [0045] 용어 "결합 도메인"은 또 하나의 분자에 결합하는 폴리펩티드 영역을 나타낸다. FcR의 경우, 결합 도메인은 Fc 영역의 결합에 관여되는 이들의 폴리펩티드 사슬 부분(예를 들면 이들의 알파 사슬)을 포함할 수 있다. 하나의 유용한 결합 도메인은 FcR 알파 사슬의 세포외 도메인이다.
- [0046] "변경된" FcR, ADCC 또는 식균작용 활성을 이용한 변이체 IgG Fc를 갖는 폴리펩티드는 천연 서열 Fc 영역을 포함한 폴리펩티드 또는 친계 폴리펩티드에 비교된 향상된 또는 줄어든 FcR 결합 활성 (예를 들면, FcγR) 및/또는 ADCC 활성 및/또는 식균작용 활성을 갖는 것이다.
- [0047] 본원에서 사용되는 용어 "OX40"는, 달리 나타내지 않는 한, 영장류 (예컨대, 인간) 및 설치류 (예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 OX40를 나타낸다. 용어는 "전장" 비가공된 OX40 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 OX40의 임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 OX40의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 OX40의 아미노산 서열은 서열 번호: 1에 제공된다.
- [0048] "OX40 활성화"는 OX40 수용체의 활성화를 지칭한다. 일반적으로, OX40 활성화는 신호 전달을 초래한다.
- [0049] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 조절되지 않은 세포 성장에 의해 특징되는 포유동물의 생리 조건을 지칭하거나 설명한다. 암의 예는, 비제한적으로, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 림프성 악성종양을 포함한다. 상기 암의 더욱 특정한 예는 하기를, 비제한적으로, 포함한다: 편평상피 세포 암 (예를 들면, 상피성 편평상피 세포 암), 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평상피 암종을 포함한 폐암, 복막의 암, 간세포암, 위장암 및 위장 기질 암을 포함한 위 또는 위암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 요로의 암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액샘 암종, 신장 또는 신장암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 흑색종, 표재 확장성 흑색종, 악성 흑자 흑색종, 선단 흑자성 흑색종, 결절성 흑색종, 다발성 골수종 및 B-세포 림프종; 만성적 림프구성 백혈병 (CLL); 급성 림프아구성 백혈병 (ALL); 모발 세포 백혈병; 만성적 골수아세포 백혈병; 및 이식후 림프증식성 장애 (PTLD), 뿐만 아니라 모반종과 관련된 비정상 혈관 증식, 부종 (예컨대 뇌 종양과 관련된 것), 메이그스 증후군, 뇌, 뿐만 아니라 두경부 암, 및 관련된 전이. 특정 구현예에서, 본 발명의 항체에 의한 치료를 잘 받아들이는 암은 하기를 포함한다: 유방암, 결장직장암, 직장암, 비소세포 폐암, 교모세포종, 비-호지킨 림프종 (NHL), 신장 세포 암, 전립선암, 간암, 췌장암, 연조직 육종, 카포시 육종, 카르시노이드 암종, 두경부

암, 난소암, 중피종, 및 다발성 골수종. 일부 구현예에서, 암은 하기로부터 선택된다: 비소세포 폐암, 교모세포종, 신경교세포종, 흑색종, 유방 암종 (예를 들면 삼중-음성 유방암), 위암, 결장직장암 (CRC), 및 간세포 암종. 추가의, 일부 구현예에서, 암은 하기로부터 선택된다: 상기 암의 전이성 형태를 포함한, 비소세포 폐암, 결장직장암, 교모세포종 및 유방 암종 (예를 들면 삼중-음성 유방암).

- [0050] 용어 "종양"은 악성이든 양성이든, 모든 신생물성 세포 성장 및 증식, 그리고 모든 전-암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 용어들 "암", "암성", "세포 증식성 장애", "증식성 장애" 및 "종양"은 본원에서 상호 배타적인 것이 아니다.
- [0051] 용어 "세포 증식성 장애" 및 "증식성 장애"는 일정 정도의 비정상 세포 증식과 연관된 장애를 지칭한다. 일 구현예에서, 세포 증식성 장애는 암이다.
- [0052] 용어 "키메라" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부는 특정 공급원 또는 종으로부터 유도되는 반면 나머지 중쇄 및/또는 경쇄는 상이한 공급원 또는 종으로부터 유도되는 항체를 나타낸다.
- [0053] 항체의 "부류"는 이의 중쇄가 소유하는 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 지칭한다. 5개 주요 부류의 항체가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있으며, 이들 중 몇몇은 하위부류(이소형), 예를 들면 IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂ 로 추가 구분될 수 있다. 면역글로불린의 상이한 클래스에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, δ, ε, γ, 및 μ로 불린다.
- [0054] "보체의존적 세포독성" 또는 "CDC"는 보체의 존재하에 표적 세포의 용해를 지칭한다. 고전적 보체 경로의 활성화는, 그의 동족 항원에 결합되는, (적절한 하위부류의) 항체에 보체 시스템 (C1q)의 제1 구성요소의 결합에 의해 개시된다. 보체 활성화를 측정하기 위해, 예를 들면 [Gazzano-Santoro *et al.*, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)]에 기재된 CDC 분석을 수행할 수 있다. 변경된 Fc 영역 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드 변이체 (변이체 Fc 영역을 갖는 폴리펩티드) 및 증가된 또는 감소된 C1q 결합 능력은, 예를 들면, 미국 특허 번호 6,194,551 B1 및 WO 1999/51642에 기재된다. 참고: 또한, 예를 들면, Idusogie *et al.* *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).
- [0055] 용어 "세포증식억제제"는 시험관내 또는 생체내 세포의 성장을 정지시키는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 따라서, 세포증식억제제는 S 상에서 세포의 백분율을 유의미하게 감소시키는 것일 수 있다. 세포증식억제제의 추가 예는 G0/G1 정지 또는 M-상 정지를 유도함으로써 세포 주기 진행을 차단하는 제제를 포함한다. 인간화된 항-Her2 항체 트라스투주맵 (HERCEPTIN®)은 G0/G1 정지를 유도하는 세포증식억제제의 예이다. 고전적 M-상 차단제는 빈카 (빈크리스틴 및 빈블라스틴), 탁산 및 토포이소머라제 II 억제제 예컨대 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 에토포시드, 및 블레오마이신을 포함한다. G1을 정지시키는 제제, 예를 들면, DNA 알킬화제, 예컨대 타목시펜, 프레드니손, 다카르바진, 메클로르에타민, 시스플라틴, 메토티렉세이트, 5-플루오로우라실, 및 ara-C 또한 S-상 정지와 관계된다. 추가 정보는 하기에서 발견될 수 있다: Mendelsohn and Israel, eds., *The Molecular Basis of Cancer*, Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami *et al.* (W.B. Saunders, Philadelphia, 1995), 예컨대, p. 13. 탁산(파클리탁셀 및 도세탁셀)은 둘 다 주목(yew tree)에서 유도된 항암 약물이다. 유럽 주목에서 유도된 도세탁셀(TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer)은 파클리탁셀의 반합성 유사체(TAXOL®, Bristol-Myers Squibb)이다. 파클리탁셀 및 도세탁셀은 튜블린 이량체로부터 미세소관의 어셈블리를 촉진하고, 탈중합 방지에 의해 미세소관을 안정화하여 세포에서 유사분열의 억제를 야기한다.
- [0056] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "세포독성제"는 세포성 기능을 억제 또는 예방하고/하거나 세포사 또는 파괴를 일으키는 물질을 지칭한다. 세포독성제는, 비제한적으로, 방사성 동위원소 (예를 들면, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학치료제 또는 약물 (예를 들면, 메토티렉세이트, 아드리아마이신, 빈카 알카로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 멜팔란, 미토마이신 C, 클로르암부실, 다우노루비신 또는 다른 개재 약물); 성장 억제성 제제; 효소 및 그 단편 예컨대 핵산분해 효소; 항생제; 독소 예컨대 작은 분자 독소 또는 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적으로 활성 독소, 단편 및/또는 그 변이체 포함; 및 아래 개시된 다양한 항종양 또는 항암제를 포함한다.
- [0057] "항-OX40 항체 고갈"은 OX40-발현 세포를 사멸 또는 고갈시키는 항-OX40 항체이다. OX40 발현 세포의 고갈은 다양한 기전, 예컨대 항체-의존적 세포-매개된 세포독성 및/또는 식균작용에 의해 달성될 수 있다. OX40-발현 세포의 고갈은 시험관내 분석될 수 있고, 시험관내 ADCC 및 식균작용 검정을 위한 예시적 방법은 본원에서 제공된

다. 일부 구현예에서, OX40-발현 세포는 인간 CD4+ 효과기 T 세포이다. 일부 구현예에서, OX40-발현 세포는 인간 OX40을 발현시키는 형질전환 BT474 세포이다.

[0058] "효과기 기능"은 항체의 Fc 영역에 기인할 수 있는 생물학적 활성을 나타내며, 이것은 항체 동형에 따라 변한다. 항체 효과기 기능의 예는 하기를 포함한다: 항체 효과기 기능의 예는 하기를 포함한다: C1q 결합 및 보체의 존적 세포독성 (CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개된 세포독성 (ADCC); 식균작용; 세포 표면 수용체의 하향 조절 (예를 들면, B 세포 수용체); 및 B 세포 활성화.

[0059] 제제, 예를 들면, 약제학적 제형의 "효과적인 양"은 원하는 치료 또는 예방 결과를 달성하기 위해 필요한 복용량에서 시간의 기간동안 효과적인 양을 지칭한다.

[0060] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기술한다. 일부 구현예에서, FcR은 천연 인간 FcR이다. 일부 구현예에서, FcR은 IgG 항체 (감마 수용체)를 결합하고 대립유전자 변이체를 포함한 Fc γ RI, Fc γ RII, 및 Fc γ RIII 하위부류의 수용체 및 대안적으로 상기 수용체의 스플라이싱된 형태를 포함하는 것이다. Fc γ RII 수용체는 Fc γ RIIA ("활성화 수용체") 및 Fc γ RIIB ("억제 수용체")를 포함하고, 이는 이의 세포질 도메인 내에서 주로 상이한 유사한 아미노산 서열을 갖는다. 활성화 수용체 Fc γ RIIA는 그 세포질 도메인에 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)를 함유한다. 억제 수용체 Fc γ RIIB는 그 세포질 도메인에 면역수용체 티로신계 억제 모티프(ITIM)를 함유한다. (참고: 예를 들면, Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997)). FcR은 하기에 검토된다: 예를 들어, Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991); Capel *et al.*, *Immunomethods* 4:25-34 (1994); 및 de Haas *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995). 향후 확인될 것들을 포함하는 다른 FcR이 본원에서 용어 "FcR"에 포괄된다. 용어 "Fc 수용체" 또는 "FcR"에는 또한 신생아 수용체, FcRn이 포함되며, 이는 하기에 관여한다: 모계 IgG의 태아로의 전달 (Guyer *et al.*, *J. Immunol.* 117:587 (1976) 및 Kim *et al.*, *J. Immunol.* 24:249 (1994)) 및 면역글로불린의 항상성 조절. FcRn로의 결합을 측정하는 방법이 공지된다 (예를 들어, 참고: Ghetie and Ward., *Immunol. Today* 18(12):592-598 (1997); Ghetie *et al.*, *Nature Biotechnology*, 15(7):637-640 (1997); Hinton *et al.*, *J. Biol. Chem.* 279(8):6213-6216 (2004); WO 2004/92219 (Hinton *et al.*)). 생체내 인간 FcRn로의 결합 및 인간 FcRn 고-친화도 결합 폴리펩티드의 혈청 반감기가 하기에 검토될 수 있다: 예컨대, 인간 FcRn를 발현하는 형질전환 마우스 또는 형질감염 인간 세포주에서, 또는 변이체 Fc 영역을 갖는 폴리펩티드가 투여되는 영장류에서. WO 2000/42072 (Presta)는 FcRn로의 개선되거나 감소된 결합을 갖는 항체 변이체를 기술한다. 참고: 또한, 예를 들면, Shields *et al.* *J. Biol. Chem.* 9(2):6591-6604 (2001).

[0061] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 적어도 불변 영역의 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 상기 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 중쇄의 Cys226 또는 Pro230으로부터 카복실-말단까지 연장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 라이신 (Lys447)은 존재할 수 있거나 또는 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 달리 특정되지 않으면, Fc 영역 또는 불변 영역 내에 아미노산 잔기의 넘버링은 하기에 설명된 바와 같이, EU 인덱스로 불리는 EU 넘버링 시스템에 따른다: Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991.

[0062] "기능적 Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역의 "효과기 기능"을 갖는다. 예시적 "효과기 작용"은 하기를 포함한다: C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식균작용; 세포 표면 수용체의 하향 조절 (예컨대 B 세포 수용체; BCR), 등. 상기 효과기 기능은 일반적으로 결합 도메인 (예를 들면, 항체 가변 도메인)과 조합되는 Fc 영역을 필요로 하고, 예를 들어, 본원에서 정의된 바와 같이 다양한 검정을 이용하여 측정될 수 있다.

[0063] "인간 효과기 세포"는 하나 이상의 FcR을 발현하고 효과기 기능을 수행하는 백혈구를 지칭한다. 특정 구현예에서, 세포는 적어도 Fc γ RIII를 발현시키고 ADCC 효과기 기능(들)을 수행한다. ADCC를 매개하는 인간 백혈구의 예에는 말초 혈액 단핵구(PBMC), 자연 살해(NK) 세포, 단핵구, 세포독성 T 세포 및 중성구가 포함된다. 효과기 세포는 천연 공급원으로부터, 예를 들면, 혈액으로부터 분리될 수 있다.

[0064] "프레임워크" 또는 "FR"은 초가변 영역(HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 나타낸다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4가지 FR 도메인으로 구성된다: FR1, FR2, FR3, 및 FR4. 따라서 HVR과 FR 서열은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 하기 순서로 출현한다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

[0065] 용어 "전장 항체", "무손상 항체" 및 "전체 항체"는 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 본원에 정의된 바와 같은 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 나타내기 위해 상호교환 가능하게 본원에서

사용된다.

- [0066] 용어 “숙주 세포”, “숙주 세포주” 및 “숙주 세포 배양물”은 상호교환적으로 사용되고 상기 세포의 후손을 포함하는, 외인성 핵산이 도입된 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 1차 형질전환된 세포 및 계대 횡수와 상관없이 이로부터 유래된 후손을 포함하는 “형질전환체” 및 “형질전환된 세포”를 포함한다. 자손은 핵산 함량에 있어서 모 세포와 완전히 동일하지 않을 수 있지만, 돌연변이를 함유할 수 있다. 원래 형질전환된 세포에 대해 선별되거나 선택된 바와 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이 자손이 본원에 포함된다.
- [0067] “인간 항체”는 인간 또는 인간 세포에 의해 생산되거나 인간 항체 레퍼토리 또는 기타의 인간 항체-암호화 서열을 사용하는 비-인간 공급원으로부터 유도되는 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 보유하는 것이다. 인간 항체의 이러한 정의는 특이적으로 비인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 배제한다.
- [0068] “인간 공통 프레임워크”는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에서 가장 통상적으로 존재하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위그룹 유래의 것이다. 일반적으로, 서열의 하위그룹은 하기에서의 것과 같다: Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3. 일 구현예에서, VL에 대해, 하위그룹은 Kabat et al., *상기*에서와 같이 하위그룹 카파 I이다. 일 구현예에서, VH에 대해, 하위그룹은 Kabat et al., *상기*에서와 같이 하위그룹 III이다.
- [0069] “인간화” 항체는 비인간 HVR로부터 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터 아미노산 잔기를 포함하는 키메라성 항체를 지칭한다. 특정 구현예에서, 인간화 항체는 적어도 1개, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인의 실질적으로 모두를 포함할 것이고, 여기서 HVR (예를 들면, CDR)의 실질적으로 모두는 비인간 항체의 것에 일치하고, 그리고 FR의 모두 또는 실질적으로 모두는 인간 항체의 것에 일치한다. 인간화 항체는 임의로 인간 항체로부터 유도된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체, 예를 들면, 비인간 항체의 “인간화 형태”는 인간화처리되는 항체를 지칭한다.
- [0070] 본원에서 사용되는 용어 “초가변 영역” 또는 “HVR”은 서열(상보성 결정 영역 또는 “CDR”)에서 초가변이고/이거나 구조적으로 정의된 루프(“초가변 루프”)를 형성하고/하거나 항원-접촉 잔기(“항원 접촉”)을 함유하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역을 나타낸다. 일반적으로, 항체는 6 개의 HVR: VH에 3 개(H1, H2, H3), 및 VL에 3 개(L1, L2, L3)를 포함한다. 본원에서 예시적인 HVR은 다음을 포함한다:
- [0071] (a) 아미노산 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), 및 96-101 (H3)에서 발생하는 초가변 루프 (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));
- [0072] (b) 아미노산 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2), 및 95-102 (H3)에서 발생하는 CDR (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));
- [0073] (c) 아미노산 잔기 27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (H1), 47-58 (H2), 및 93-101 (H3)에서 발생하는 항원 접촉부 (MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)); 및
- [0074] (d) HVR 아미노산 잔기 46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3), 및 94-102 (H3)을 포함하는, (a), (b), 및/또는 (c)의 조합.
- [0075] 다르게 명시되지 않으면, 가변 도메인 (예를 들면, FR 잔기)에서 HVR 잔기 및 다른 잔기는 Kabat et al., *상기*에 따라 본원에서 넘버링된다.
- [0076] “면역콘주게이트”는 세포독성제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 이종성 분자(들)에 콘주게이트된 항체이다.
- [0077] “개체” 또는 “대상체”는 포유동물이다. 포유동물에는 가축 (가령, 소, 양, 고양이, 개, 그리고 말), 영장류 (가령, 인간과 비-인간 영장류, 예를 들면, 원숭이), 토끼, 그리고 설치류 (가령, 마우스 및 랫트)가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 특정 구현예에서, 개체 또는 대상체는 인간이다.
- [0078] “세포 성장 또는 증식 촉진”은 세포의 성장 또는 증식을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%만큼 증가를 의미한다.
- [0079] “단리된” 항체는 이의 자연 환경의 성분으로부터 단리된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는, 예를 들면, 전기영동(예컨대, SDS-PAGE, 등전점 전기영동 (IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예컨대, 이온 교환 또는

역상 HPLC)에 의해 측정되는 바와 같이 95% 또는 99% 이상의 순도로 정제된다. 항체 순도의 측정 방법의 검토를 위해, 참고: 예를 들면, Flatman et al., *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007).

- [0080] "단리된" 핵산은 이의 천연 환경의 성분으로부터 단리된 핵산 분자를 지칭한다. 단리된 핵산은 핵산 분자를 원래 함유하는 세포에 함유된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체 외에 또는 이의 자연 염색체 위치와는 다른 염색체 위치에 존재한다.
- [0081] "항-OX40 항체를 암호화하는 단리된 핵산"은 항체 중쇄 및 경쇄 (또는 이의 단편)를 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자를 이러한 핵산 분자(들)를 단일 벡터 또는 별도의 벡터로 포함하여 나타내며, 이러한 핵산 분자(들)는 숙주 세포의 하나 이상의 위치에 존재한다.
- [0082] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 균질 항체의 동원단으로부터 획득된 항체를 지칭한다, 즉, 동원단을 포함하는 개별 항체는, 예를 들면, 천연 발생 돌연변이를 함유하거나 또는 단클론성 항체 제조의 생산 동안 발생하는 가능한 변이체 항체 (상기 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다)를 제외하고, 동일하고/하거나 동일한 에피토프를 결합한다. 전형적으로 상이한 결정인자 (에피토프)에 대하여 유도된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체와 대조로, 단클론성 항체 제조의 각각의 단클론성 항체는 항원에서 단일 결정인자에 대해서 유도된다. 따라서, 형용사 "단클론성"은 항체가 실질적으로 균일한 항체 집단에서 획득된 것이라는 속성을 명시하고, 어떤 특정한 방법에 의한 상기 항체의 생산을 요구하는 것으로 간주되지 않는다. 예를 들면, 본 발명에 따라 사용되는 단클론성 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지-디스플레이 방법, 및 인간 면역글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유하는 유전자도입 동물을 사용하는 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 각종 기술들에 의해 제조될 수 있으며, 이러한 방법 및 단클론성 항체를 제조하기 위한 기타의 예시적인 방법들이 본원에 기재되어 있다.
- [0083] "네이키드 항체(naked antibody)"는 이중 잔기(예컨대, 세포독성 모이어티) 또는 방사성 표지에 콘주게이트되지 않은 항체를 지칭한다. 네이키드 항체는 약제학적 제형에 존재할 수 있다.
- [0084] "천연 항체"는 다양한 구조를 갖는 자연 발생 면역글로불린 분자를 지칭한다. 예를 들면, 천연 IgG 항체는 디설파이드 결합된 두 개의 동일한 경쇄 및 두 개의 동일한 중쇄로 이루어진, 약 150,000 달톤의 이중사량체성 당단백질이다. N-말단에서 C-말단으로, 각 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역(VH)에 이어 세 개의 불변 도메인(CH1, CH2, 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-말단에서 C-말단으로, 각 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역(VL)에 이어 불변(CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는, 이의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, (κ) 및 람다 (λ)라고 불리는 두 가지 타입 중의 하나에 할당될 수 있다. "천연 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역에는 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역(비-A 및 A 동종이형); 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역 뿐만 아니라 이들의 천연 발생 변이체가 포함된다.
- [0085] 용어 "팍키지 삽입물"은 치료학적 제품의 상업 팍키지에 통상적으로 포함되는 지침서를 지칭하기 위해 사용되고 이는 상기 치료학적 제품의 사용에 관한 지적사항, 용도, 투여량, 투여, 조합 치료요법, 사용금지 사항 및/또는 경고에 관한 정보를 함유한다.
- [0086] 표준 폴리펩티드 서열과 관련하여 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성"은 서열을 정렬하고 필요한 경우 최대 퍼센트 서열 동일성을 성취하기 위해 갭을 도입한 후 표준 폴리펩티드 서열내 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 아미노산 잔기의 %로서 정의되고 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존성 치환을 고려하지 않는다. 아미노산 서열 동일성 퍼센트를 측정하기 위한 목적으로의 정렬은, 예를 들면, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 역량 내에 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업계의 숙련가들은 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대의 정렬을 달성하는데 필요한 알고리즘을 포함하여, 서열을 정렬하기 위한 적합한 파라미터를 측정할 수 있다. 그러나, 본원의 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 제조사 (Genentech, Inc.)에 의해 개발되었고, 소스 코드는 사용자 기록문서와 함께 하기와 같이 제출되었다: 미국 저작권 청, 워싱턴 D.C., 20559, 하기 하에서 등록됨: 미국 저작권 등록 번호 TXU510087. ALIGN-2 프로그램은 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코에 소재하는 Genentech, Inc.로부터 공개적으로 이용 가능하거나, 또는 소스 코드로부터 편집될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함한 UNIX 운영 체제에서 사용하기 위해 편집되어야 한다. 모든 서열 비교 매개변수는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되어 바뀌지 않는다.

- [0087] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 사용되는 상황에서, 소정의 아미노산 서열 A 내지, 및, 또는 소정의 아미노산 서열 B(이것은 소정의 아미노산 서열 B에 대해 특정의 아미노산 서열 동일성 %를 갖거나 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있음)의 아미노산 서열 동일성 %는 다음과 같이 계산된다:
- [0088] 분수 X/Y의 100배
- [0089] 여기서, X는 A 및 B의 프로그램 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의한 동일한 매치로서 스코어링되는 아미노산 잔기의 수이고 Y는 B에서의 아미노산 잔기의 총 수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우, A 대 B의 % 아미노산 서열 동일성은 B 대 A의 % 아미노산 서열 동일성은 동일하지 않음을 인식할 것이다. 달리 구체적으로 기재하지 않은 경우, 본원에 사용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용하여 바로 직전의 문단에 기재된 바와 같이 수득한다.
- [0090] 용어 "약제학적 제형"은 그안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이도록 하기 위한 형태인, 그리고 제형이 투여되는 대상체에 허용불가능하게 독성인 추가의 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다.
- [0091] "약제학적으로 허용가능한 담체"는 활성 성분을 제외한, 개체에 비독성인, 약제학적 제형 중 성분을 가리킨다. 약제학적으로 허용가능한 담체에는 비제한적으로, 완충제, 부형제, 안정제 또는 보존제가 포함된다.
- [0092] 본원에서 사용되는 "치료"(및 "치료하다" 또는 "치료하는"과 같은 이의 문법적 변형)는 치료되는 개체의 자연적인 과정을 변경하려는 임상적 개입을 나타내며, 예방을 위해 또는 임상 병리학의 과정 동안 수행될 수 있다. 바람직한 치료 효과는 질환의 발병 또는 재발 방지, 증상의 완화, 질환의 임의의 직접적 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 전이 방지, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 차도 또는 개선된 예후를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 질환의 발병을 지연시키거나 또는 질환의 진행을 느리게 하는데 사용된다.
- [0093] 용어 "종양"은 악성이든 양성이든, 모든 신생물성 세포 성장 및 증식, 그리고 모든 전-암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 용어들 "암", "암성", "세포 증식성 장애", "증식성 장애" 및 "종양"은 본원에서 상호 배타적인 것이 아니다.
- [0094] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체를 항원에 결합시키는데 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 나타낸다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄(각각 VH 및 VL)의 가변 도메인은 일반적으로 유사한 구조를 갖고, 각각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역(FR) 및 3개의 초가변 영역(HVR)을 포함한다. (참고, 예를 들면, Kindt et al. *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007).) 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원 결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 더욱이, 특정 항원에 결합하는 항체는 항원에 결합하여 각각 상보성 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 선별하는 항체로부터 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 단리될 수 있다. 참고: 예를 들면, Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991).
- [0095] "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형, 바람직하게는 하나 이상의 아미노산 치환(들)로 인하여 천연 서열 Fc 영역의 그것과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역에 또는 친계 폴리펩티드의 Fc 영역에 비교된 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들면 천연 서열 Fc 영역에서 또는 친계 폴리펩티드의 Fc 영역에서 약 1 내지 약 10 아미노산 치환, 및 바람직하게는 약 1 내지 약 5 아미노산 치환을 갖는다. 본원의 변이체 Fc 영역은 바람직하게는 친계 폴리펩티드의 Fc 영역 및/또는 천연 서열 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성을 가질 것이고, 가장 바람직하게는 이들과 적어도 약 90%의 상동성을, 더욱 바람직하게는 이들과 적어도 약 95%의 상동성을 가질 것이다.
- [0096] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "백터,"는 연결되는 또 다른 핵산을 전파시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 용어는 자가-복제 핵산 구조로서의 백터 뿐만 아니라 이것이 도입되는 숙주 세포의 게놈에 삽입되는 백터를 포함한다. 특정 백터는 이들이 작동적으로 연결되는 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 상기 백터는 본원에서 "발현 백터"로서 지칭된다.
- [0097] "VH 하위그룹 III 공통 프레임워크"는 하기를 포함한다: 가변 중쇄 하위그룹 III (Kabat et al.) 내의 아미노산 서열로부터 수득된 공통 서열. 일 구현예에서, VH 하위그룹 III 공통 프레임워크 아미노산 서열은 하기 서열 중 전체 또는 각각의 적어도 부분을 포함한다:
- [0098] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열 번호: 214)-H1-WVRQAPGKGLEWV (서열 번호: 215)-H2-

RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC (서열 번호: 216)-H3-WGQGLVTVSS (서열 번호: 217).

- [0099] “VL 하위그룹 I 공통 프레임워크” 는 하기를 포함한다: 가변 경쇄 하위그룹 I (Kabat et al.) 내의 아미노산 서열로부터 취득된 공통 서열. 일 구현예에서, VH 하위그룹 I 공통 프레임워크 아미노산 서열은 하기 서열 중 전체 또는 각각의 적어도 부분을 포함한다:
- [0100] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (서열 번호: 218)-L1-WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 219)-L2-GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (서열 번호: 220)-L3-FGQGTKVEIK (서열 번호: 221).
- [0101] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "세포독성제"는 세포성 기능을 억제 또는 예방하고/하거나 세포사 또는 파괴를 일으키는 물질을 지칭한다. 세포독성 제제는 하기를, 비제한적으로, 포함한다: 방사성 동위원소 (예를 들면, At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학치료제; 성장 저해된 제제; 효소 및 이의 단편 예컨대 핵산분해 효소; 및 이의 단편 및/또는 변이체를 포함한, 독소 예컨대 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 소분자 독소 또는 효소적으로 활성 독소. 예시적 세포독성 제제는 하기로부터 선택될 수 있다: 항-미세소관 제제, 백금 배위 착물, 알킬화제, 항생제 제제, 토포이소머라제 II 억제제, 항대사물질, 토포이소머라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 티로신 키나아제 혈관신생 억제제, 면역치료제, 세포자멸유도 제제, LDH-A의 억제제; 지방산 생합성의 억제제; 세포 주기 신호전달 억제제; HDAC 억제제, 프로테아솜 억제제; 및 암 대사의 억제제.
- [0102] 일 구현예에서 세포독성 제제는 하기로부터 선택된다: 항-미세소관 제제, 백금 배위 착물, 알킬화제, 항생제 제제, 토포이소머라제 II 억제제, 항대사물질, 토포이소머라제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 티로신 키나아제 혈관신생 억제제, 면역치료제, 세포자멸유도 제제, LDH-A의 억제제, 지방산 생합성의 억제제, 세포 주기 신호전달 억제제, HDAC 억제제, 프로테아솜 억제제, 및 암 대사의 억제제. 일 구현예에서, 세포독성제는 탁산이다. 일 구현예에서 탁산은 파클리탁셀 또는 도세탁셀이다. 일 구현예에서, 세포독성제는 백금 제제이다. 일 구현예에서 세포독성 제제는 EGFR의 길항제이다. 일 구현예에서 EGFR의 길항제는 N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (예를 들면, 에를로티닙)이다. 일 구현예에서 세포독성 제제는 RAF 억제제이다. 일 구현예에서, RAF 억제제는 BRAF 및/또는 CRAF 억제제이다. 일부 구현예에서, RAF 억제제는 베무라페닙이다. 일 구현예에서 세포독성 제제는 PI3K 억제제이다.
- [0103] “화학치료제”는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학치료제의 예는 하기를 포함한다: 에를로티닙 (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), 보르테조미 (VELCADE®, Millennium Pharm.), 디설피람, 에피갈로카테킨 갈레이트, 살리노스포라미드 A, 카필조미, 17-AAG (겔다나마이신), 라디시콜, 락테이트 탈수소효소 A (LDH-A), 풀베스트란트 (FASLODEX®, AstraZeneca), 서니팁 (SUTENT®, Pfizer/Sugen), 레트로졸 (FEMARA®, Novartis), 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Novartis), 피나서네이트 (VATALANIB®, Novartis), 옥살리플라틴 (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시롤리무스, RAPAMUNE®, Wyeth), 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파미 (SCH 66336), 소라페닙 (NEXAVAR®, Bayer Labs), 제피티닙 (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, 알킬화제 예컨대 티오테파 및 CYTOXAN® 사이클로포스파마이드; 알킬실포네이트 예컨대 부셀판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민 (알트레타민, 트리에틸렌멜라민 포함), 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리에틸로멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (토포테칸 및 이리노테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC1065 (이의 아도켈레신, 카르켈레신 및 바이켈레신 합성 유사체 포함); 크립토파이신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 아데노코르티코이드 (포함 프레드니손 및 프레드니솔론); 시프로테론 아세테이트; 5 α -환원효소 포함 피나스테라이드 및 두타스테라이드; 보리노스타트, 로미렘신, 파노비노스타트, 발프로산, 모세티노스타트 둘라스타틴; 알데스류킨, 탈크 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘뤼테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로르암부실, 클로마프진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노뎀비친, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님무스틴; 항생제 예컨대 엔디인 항생제 (예컨대, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 γ II 및 칼리키아마이신 ω II (Angew Chem. Int'l. Ed. Engl. 1994 33:183-186); 다이네마이신 (다이네마이신 A 포함); 비스포스포네이트, 예컨대 클로드르네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 엔디인 항생 발색단), 아클라시노마이신, 약티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN® (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-

독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 예소루비신, 아이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질 예컨대 메토틱렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체 예컨대 테노프테린, 메토틱렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스탄올, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항-부신제 예컨대 아미노글루테티마이드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레벨린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트랙세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 쉐타닌; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피담놀; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK® 다당류 착물 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 락죽산; 라이죽신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라바이노사이드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예컨대, 탁솔(TAXOL) (파클리탁셀; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (크레모포어-없음), 파클리탁셀의 알부민-가공 나노입자 제형 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), 및 TAXOTERE® (도세탁셀, 독세탁셀; Sanofi-Aventis); 클로르람부실; GEMZAR® (젬시타빈); 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토틱렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 에토포사이드 (VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE® (비노렐빈); 노반트론; 테니포사이드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (XELODA®); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 및 상기 중 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0104] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: (i) 하기를 포함하는, 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절인자 (SERM)와 같이 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제: 예를 들어, 타목시펜 (NOLVADEX®; 타목시펜 시트레이트 포함), 랄록시펜, 드롤록시펜, 아이오독시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON® (토레미핀 시트레이트); (ii) 하기와 같은, 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제: 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티마이드, MEGASE® (메게스트롤 아세테이트), AROMASIN® (엑세메스탄; Pfizer), 포르메스타니, 파드로졸, RIVISOR® (보로졸), FEMARA® (레트로졸; Novartis), 및 ARIMIDEX® (아나스트로졸; AstraZeneca); (iii) 항-안드로겐 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 부세렐린, 트립테렐린, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 디에틸스틸베스트롤, 프레마린, 플루옥시메스테론, 모든 트랜스레티온산, 펜레티나이드, 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나아제 억제제; (v) 지질 키나아제 억제제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 비정상적인 세포 증식에서 연루된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것들, 예컨대, 예를 들어, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras; (vii) 리보자임 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예컨대, ANGIOZYME®) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, 및 VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제 예컨대 LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; 및 (ix) 상기 중 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0105] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 알렘투주맙(캄파스(Campath)), 베바시주맙(AVASTIN®, Genentech); 세톡시맙(ERBITUX®, Imclone); 파니투무맙(VECTIBIX®, Amgen), 리톡시맙(RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), 퍼투주맙(OMNITARG®, 2C4, Genentech), 트라스투주맙(HERCEPTIN®, Genentech), 토시투모맙(Bexxar, Corixia) 및 항체 약물 컨쥬게이트, 겐투주맙 오조가미신(MYLOTARG®, Wyeth). 본 발명의 화합물과 조합된 제제로서 치료적 잠재력을 갖는 추가의 인간화된 단클론성 항체는 하기를 포함한다: 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피뉴주맙, 비바투주맙 메르탄신, 칸투주맙 메르탄신, 세렐리주맙, 세르톨리주맙 페골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 다클리주맙, 에콜리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에를리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 쟈투주맙 오조가미신, 이노투주맙 오조가미신, 이필리무맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 펙투주맙, 펙셀리주맙, 랄리비주맙, 라니비주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 루벨리주맙, 루플리주맙, 시브로투주맙, 시플리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트라세탄, 타도시주맙,

달리주맵, 테피바주맵, 토실리주맵, 토랄리주맵, 트라스투주맵, 투코투주맵 셀모류킨, 투쿠시투주맵, 우마비주맵, 유르톡사주맵, 및 비실리주맵, 항-인터류킨-12 (예컨대, ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories (인터류킨-12 p40 단백질을 인식하기 위하여 유전적으로 변형된 재조합 배타적 인간-서열, 전장 IgG1 λ 항체)).

[0106] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: “EGFR 억제제,” (EGFR에 결합하거나, 달리는 이에 직접 상호작용하고, 이의 신호전달 활성을 예방 또는 감소시키는 화합물로 지칭되고, 대안적으로 “EGFR 길항제”로 지칭됨). 상기 제제의 예시는 EGFR에 결합하는 항체 및 소분자를 포함한다. EGFR에 결합하는 항체의 예시는 하기를 포함한다: Mab 579 (ATCC CRL HB 8506), Mab 455 (ATCC CRL HB8507), Mab 225 (ATCC CRL 8508), Mab 528 (ATCC CRL 8509) (참고: 미국 특허 번호 4,943, 533, Mendelsohn et al.) 및 이의 변이체, 예컨대 키메라화된 225 (C225 또는 세톡시맵; ERBUTIX®) 및 재형상화된 인간 225 (H225) (참고: WO 96/40210, Imclone Systems Inc.); IMC-11F8, 완전 인간, EGFR-표적 항체 (Imclone); 유형 II 돌연변이체 EGFR에 결합하는 항체 (미국 특허 번호 5,212,290); 미국 특허 번호 5,891,996에 기재된, EGFR에 결합하는 인간화되고 키메라성인 항체; 및 EGFR에 결합하는 인간 항체, 예컨대 파니투무맵의 ABX-EGF (참고: WO98/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto et al. Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EMD7200 (마투주맵) EGFR 결합 (EMD/Merck)을 위하여 EGF 및 TGF-알파 둘 모두와 경쟁하는 EGFR에 대하여 지향된, 인간화된 EGFR 항체; 및 인간 EGFR 항체, HuMax-EGFR (GenMab); 완전 인간 항체 (하기로 공지됨: E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6. 3 및 E7.6 3 그리고 하기에 기술됨: US 6,235,883); MDX-447 (Medarex Inc); 및 mAb 806 또는 인간화된 mAb 806 (Johns et al., J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004)). 항-EGFR 항체는 세포독성 제제와 콘주게이트되어 이로써 면역콘주게이트를 생성할 수 있다 (참고: 예를 들어 EP659,439A2, Merck Patent GmbH). EGFR 길항제는 하기를 포함한다: 하기에 기술된 화합물과 같은 소분자: 5,616,582, 5,457,105, 5,475,001, 5,654,307, 5,679,683, 6,084,095, 6,265,410, 6,455,534, 6,521,620, 6,596,726, 6,713,484, 5,770,599, 6,140,332, 5,866,572, 6,399,602, 6,344,459, 6,602,863, 6,391,874, 6,344,455, 5,760,041, 6,002,008, 및 5,747,498, 뿐만 아니라 하기의 PCT 공보: WO98/14451, WO98/50038, WO99/09016, 및 WO99/24037. 특정한 소분자 EGFR 길항제는 하기를 포함한다: OSI-774 (CP-358774, 에를로티닙, 타르세바 Genentech/OSI의약품); PD 183805 (CI 1033, 2-프로펜아미드, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모폴리닐)프로폭시]-6-퀴나졸리닐]-, 디하이드로클로라이드, Pfizer Inc.); ZD1839, 게피티닙 (IRESSA®) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-N2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,8-디아민, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-페닐에틸)아미노]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀); (R)-6-(4-하이드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘); CL-387785 (N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸리닐]-2-부틴아미드(butynamide); EKB-569 (N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드) (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); 이중 EGFR/HER2 티로신 키나아제 억제제 예컨대 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016 또는 N-[3-클로로-4-[(3 플루오로페닐)메톡시]페닐]-6[[[2메틸설포닐)에틸]아미노]메틸]-2-푸라닐]-4-퀴나졸린아민).

[0107] 화학치료제는 또한 하기를 포함할 수 있다: 티로신 키나아제 억제제 (선행 단락에 주지된 EGFR-표적화된 약물 포함); 소분자 HER2 티로신 키나아제 억제제 예컨대 TAK165 (Takeda로부터 이용가능함); CP-724,714, ErbB2 수용체 티로신 키나아제의 경구 선택적 억제제 (Pfizer 및 OSI); 이중-HER 억제제 예컨대 EKB-569 (Wyeth로부터 이용가능함) (EGFR에 우선적으로 결합하지만 HER2 및 EGFR-과발현 세포 둘 모두를 억제함); 라파티닙 (GSK572016; Glaxo-SmithKline로부터 이용가능함), 경구 HER2 및 EGFR 티로신 키나아제 억제제; PKI-166 (Novartis로부터 이용가능함); 3세대(pan)-HER 억제제 예컨대 카네르티닙 (CI-1033; Pharmacia); Raf-1 억제제 예컨대 안티센스 제제 ISIS-5132 (Raf-1 신호전달을 억제하는 ISIS 의약품으로부터 이용가능함); 비-HER 표적화된 TK 억제제 예컨대 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Glaxo SmithKline로부터 이용가능함); 다중-표적화된 티로신 키나아제 억제제 예컨대 수니티닙 (SUTENT®, Pfizer로부터 이용가능함); VEGF 수용체 티로신 키나아제 억제제 예컨대 바탈라닙 (PTK787/ZK222584, Novartis/Schering AG로부터 이용가능함); MAPK 세포외 조절된 키나아제 I 억제제 CI-1040 (Pharmacia로부터 이용가능함); 퀴나졸린, 예컨대 PD 153035, 4-(3-클로로아닐리노) 퀴나졸린; 피리도피리미딘; 피리미도피리미딘; 피롤로피리미딘, 예컨대 CGP 59326, CGP 60261 및 CGP 62706; 피라졸로피리미딘, 4-(페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘; 쿠르쿠민 (디페롤로일 메탄, 4,5-비스 (4-플루오로아닐리노)프탈이미드); 타이르포스틴 (니트로티오펜 모이어티 함유); PD-0183805 (Warner-Lamber); 안티센스 분자 (예를 들면, HER-암호화 핵산에 결합하는 것들); 퀴녹살린 (미국 특허 번호 5,804,396); 트리포스틴 (미국 특허 번호 5,804,396); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); 3세대(pan)-HER 억제제 예컨대

대 CI-1033 (Pfizer); 아피니탁 (ISIS 3521; Isis/Lilly); 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); 세막시닙 (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), 라파마이신 (시롤리무스, RAPAMUNE®); 또는 하기 특허 공보 중 임의의 것에 기재된 것들: 미국 특허 번호 5,804,396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca) 및 WO 1996/33980 (Zeneca).

[0108] 화학요법제로는 텍사메타손, 인터페론, 콜히친, 메토프린, 사이클로스포린, 암포테리신, 메트로니다졸, 알레투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 아미포스틴, 삼산화비소, 아스파라기나제, BCG 생균, 베바쿠지맙, 베사로틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 다베포에틴 알파, 데니류킨, 텍스라족산, 에포에틴 알파, 엘로티닙, 필그라스티م, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 레날리도미드, 레바미졸, 메스나, 메톡살렌, 난드롤론, 넬라라빈, 노페투모맙, 오프렐베킨, 팔리페르민, 파미드로네이트, 페가데마제, 페가스파가제, 페그필그라스티م, 페메트렉세드 디소듐, 플라카마이신, 포르피머 소듐, 퀴나크린, 라스부리카제, 사르그라모스탐, 테모졸로미드, VM-26, 6-TG, 토레미펜, 트레티노인, ATRA, 발루비신, 졸레드로네이트 및 졸레드론산 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0109] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 텍소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 알코올, 모메타손, 암시노나이드, 부테소나이드, 데소나이드, 플루오시노나이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 베타메타손, 베타메타손 나트륨 포스페이트, 텍사메타손, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 플루오코르톨론, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-발레레이트, 아클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 프레드니카르베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타솔-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트 및 플루프레드니텐 아세테이트; 면역 선택적 항-염증성 펩티드 (ImSAID) 예컨대 페닐알라닌-글루타민-글리신 (FEG) 및 이의 D-이성질체 형태 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); 항-류마티스성 약물 예컨대 아자티오프린, 사이클로스포린 (사이클로스포린 A), D-페니실아민, 금 염, 하이드록시콜로로퀸, 레플루노마이드미노사이클린, 설파살라진, 종양 괴사 인자 알파 (TNF α) 차단제 예컨대 에타네르셉트 (엔브렐), 인플릭시맙 (레미케이드), 아달리무맙 (휴미라), 세르톨리주맙 페골 (심지아), 골리무맙 (심포니), 인터류킨 1 (IL-1) 차단제 예컨대 아나킨라 (Kineret), T 세포 상호작용 차단제 예컨대 아바타셉트 (Orencia), 인터류킨 6 (IL-6) 차단제 예컨대 토실리주맙 (ACTEMERA®); 인터류킨 13 (IL-13) 차단제 예컨대 레브리키주맙; 인터페론 알파 (IFN) 차단제 예컨대 론탈리주맙; 베타 7 인테그린 차단제 예컨대 rhuMAb 베타7; IgE 경로 차단제 예컨대 항-M1 prime; 분비된 동형삼량체 LTa3 및 막 결합된 헤테로트리머 LTa1/β2 차단제 예컨대 항-림프독소 알파 (LTa); 방사성 동위원소 (예를 들면, At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 및 Lu의 방사성 동위원소); 여러 종류의 조사 제제 예컨대 티오플라틴, PS-341, 페닐부티레이트, ET-18-OCH3, 또는 파르네실 전달효소 억제제 (L-739749, L-744832); 폴리페놀 예컨대 쿠에르세틴, 레스베라트롤, 피세아탄놀, 에피갈로카테킨(epigallocatechine) 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아니딘, 베틀린산 및 이의 유도체; 자가포식 억제제 예컨대 클로로퀸; 텔타-9-테트라하이드로칸나비놀 (드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파론; 라파론; 콜히친; 베틀린산; 아세틸캅토테신, 스크폴렉틴, 및 9-아미노캅토테신); 포도필로톡신; 테가푸르 (UFTORAL®); 백사로텐 (TARGRETIN®); 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트 (예를 들면, BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티드로네이트 (DIDROCAL®), NE-58095, 졸레드론산/졸레드로네이트 (ZOMETA®), 알렌드로네이트 (FOSAMAX®), 팔미드로네이트 (AREDIA®), 틸루드로네이트 (SKELID®), 또는 리센드로네이트 (ACTONEL®); 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신 예컨대 THERATOPE® 백신; 페리포신, COX-2 억제제 (예를 들면 셀레콕싹 또는 에토리콕싹), 프로테오솜 억제제 (예를 들면 PS341); CCI-779; 티피파르닙 (R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 억제제 예컨대 오블리메르센 나트륨 (GENASENSE®); 픽산트론; 파르네실전달효소 억제제 예컨대 로나파르닙 (SCH 6636, SARASARTM); 및 상기 중 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기 중 2종 이상의 조합 예컨대 CHOP, 하기의 병용요법에 대한 약어: 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론; 및 폴폭스(FOLFOX), 하기를 갖는 치료 레지멘에 대한 약어: 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (ELOXATINTM).

[0110] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 진통, 해열 및 항-염증성 효과를 갖는 비-스테로이드 항-염증성 약물. NSAID는 효소 사이클로옥시게나제의 비-선택적 억제제를 포함한다. NSAID의 구체적인 예는 하기를 포함한다: 아스피린, 프로피온산 유도체 예컨대 이부프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루르바이프로펜, 옥사프로진 및 나프록센, 아세트산 유도체 예컨대 인도메타신, 설린당, 에토돌락, 디클로페낙, 에놀산 유도체 예컨대 피록시캅,

멜록시카ם, 테녹시카ם, 드록시카ם, 로르녹시카ם 및 이속시카ם, 페남산 유도체 예컨대 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 툴페남산, 및 COX-2 억제제 예컨대 셀레콕싯, 에토리콕싯, 루미라콕싯, 파레콕싯, 로페콕싯, 로페콕싯, 및 발데콕싯. NSAID는 하기 병태의 증상 완화에 대해 표지될 수 있다: 예컨대 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 관절병증, 강직 척추염, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 급성 통풍, 월경이상증, 전이성 골 통증, 두통 및 편두통, 수술후 통증, 염증 및 조직 부상으로 인한 경도-내지-중간 정도 통증, 열증, 장폐색증, 및 신장 산통.

[0111] 용어 “시토카인”은 세포간 매개체로서 또 다른 세포 상에서 작용하는 하나의 세포 집단에 의해 방출된 단백질에 대한 일반적인 용어이다. 상기 시토카인의 예는 하기이다: 림포카인, 모노카인; 인터류킨 (IL) 예컨대 IL-1, IL-1a, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-15; 종양 괴사 인자 예컨대 TNF- α 또는 TNF- β ; 및 LIF 및 키트 리간드 (KL) 및 감마 인터페론을 포함한 다른 폴리펩티드 인자. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 시토카인은, 합성으로 생산된 소분자 독립체 및 이들의 약학적으로 허용가능한 유도체 및 염을 포함한, 천연 공급원으로부터 또는 재조합 세포 배양으로부터 단백질 및 천연-서열 시토카인의 생물학적 활성 동등물을 포함한다.

[0112] 용어 “PD-1 축 결합 길항제”는, T-세포 작용 (예컨대, 증식, 시토카인 생산, 표적 세포 사멸)을 복구하거나 증진하는 결과를 갖는, PD-1 신호전달 축 상의 신호전달로부터 유발된, T-세포 기능이상을 제거하기 위하여, 이의 결합 상대 중 하나 또는 그 이상과의 PD-1 축 결합 상대의 상호작용을 억제하는 분자이다. 본원에 사용된 바와 같이, PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제를 포함한다.

[0113] 용어 “PD-1 결합 길항제”는, PD-1의, 이의 결합 상대 예컨대 PD-L1, PD-L2 중 하나 이상과의 상호작용으로부터 유발된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 저해하는 분자이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 이의 결합상대로의 PD-1 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-L1 및/또는 PD-L2로의 PD-1 결합을 억제한다. 예를 들어, PD-1 결합 길항제는 하기를 포함한다: PD-L1 및/또는 PD-L2와의 PD-1의 상호작용으로 유발된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 저해하는, 항PD-1 항체, 이의 항원-결합 단편, 면역콘주게이트, 융합 단백질, 올리고펩티드, 및 기타 분자. 일 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1을 통한 T 림프구 매개된 신호전달에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개된 음성 공통 자극 신호를 감소시켜서 기능이상 T-세포에 기능이상을 경감시킨다 (예를 들면, 항원 인식에 대한 효과기 반응을 향상함). 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체이다. 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기술된 MDX- 1 106이다. 또 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기술된 Merck 3745이다. 또 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기술된 CT-011이다.

[0114] 용어 “PD-L1 결합 길항제”는, PD-L1의, 이의 결합 상대 예컨대 PD-1, B7-1 중 하나 이상과의 상호작용으로부터 유발된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 저해하는 분자이다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 이의 결합상대로의 PD-L1 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-1 및/또는 B7-1로의 PD-L1 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 하기를 포함한다: PD-L1의, 이의 결합 상대 예컨대 PD-1 및/또는 B7-1 중 하나 또는 그 이상과의 상호작용으로부터 유발된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 저해하는, 항PD-L1 항체, 이의 항원-결합 단편, 면역콘주게이트, 융합 단백질, 올리고펩티드, 및 기타 분자. 일 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1을 통한 T 림프구 매개된 신호전달에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 통해 매개된 음성 공통자극 신호를 감소시켜서 기능이상 T-세포에 기능이상을 덜게 한다 (예를 들면, 항원 인식에 대한 효과기 반응을 향상함). 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 특정 양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기술된 YW243.55.S70이다. 또 다른 특정 양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기술된 MDX- 1 105이다. 한편 또 다른 특정 양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기술된 MPDL3280A이다.

[0115] 용어 “PD-L2 결합 길항제”는, PD-L2의, 이의 결합 상대 예컨대 PD-1 중 하나 이상과의 상호작용으로부터 유발된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 저해하는 분자이다. 일부 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 이의 결합상대로의 PD-L2 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-1로의 PD-L2 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L2 길항제는 하기를 포함한다: PD-L2의, 이의 결합 상대 예컨대 PD-1 중 하나 이상과의 상호작용으로부터 유발된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 저해하는, 항-PD-L2 항체, 이의 항원-결합 단편, 면역콘주게이트, 융합 단백질, 올리고펩티드, 및 기타 분자. 일 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2을 통한 T 림프구 매개된 신호전달에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 통해 매개된 음성 공통자극 신호를 감소시켜서 기능이상 T-세포에 기능이상을 덜게 한다 (예를 들면, 항원 인식에 대한 효과기 반응을 향상함). 일부 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 면역콘주게이트이다.

- [0116] 용어 "식균작용"은 세포에 의한 세포 또는 미립자 물질의 내재화를 의미한다. 일부 구현예에서, 식세포 세포 또는 식균세포는 대식세포 또는 중성구이다. 일부 구현예에서, 세포는 인간 OX40을 발현시키는 세포이다. 식균작용의 검정 방법은 당해 기술에서 공지되어 있고 또 다른 세포내에 내재화된 세포의 존재를 검출하기 위한 현미경검사의 사용을 포함한다. 다른 구현예에서, 식균작용은, 예를 들면, (검출가능하게 표지될 수 있는, 예를 들면, 제1 세포보다 상이한 표지를 갖는) 또 다른 세포내에 검출가능하게 표지된 세포의 존재 검출에 의해 FACS를 이용하여 검출된다.
- [0117] 항체와 관련하여 본원에 사용된 문구 "실질적인 활성을 갖지 않는" 또는 "실질적으로 활성이 없는"은 상기 항체가 바탕 수치를 초과하는 발현 수치(일부 구현예에서, 통계학적으로 유의미한 바탕 수치를 초과하는 것)를 보이지 않는 것을 의미한다. 항체와 관련하여 본원에 사용된 문구 "거의 없거나 전혀 없는 활성"은 상기 항체가 생물학적으로 의미 있는 양의 작용을 나타내지 않음을 의미한다. 상기 작용은 당해 기술에 알려진 모든 분석법 또는 기법, 예를 들면, 예컨대, 본원에 기술된 것들에 따라 측정되거나 검출될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 기능은 효과기 T 세포 증식 및/또는 시토카인 분비의 자극이다.
- [0118] 본원에 사용되는 용어 "바이오마커" 또는 "표지자"는 일반적으로 분자, 예를 들면 유전자, mRNA, 단백질, 탄수화물 구조체, 또는 당지질을 가리키고, 조직 또는 세포에서 분비되는 것의 발현이 알려진 방법(또는 본원에 개시된 방법)에 의해 검출될 수 있거나, 예측되거나 또는 세포, 조직, 또는 치료 요법에 대한 환자의 반응성에 대한 예측(또는 예측의 보조)을 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 바이오마커는 유전자 또는 단백질, 예를 들면, 하나 이상의 세포에서 검출된 유전자 또는 단백질의 발현 수준을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 바이오마커는 해당 세포 유형, 예를 들면, 하나 이상의 샘플에서 검출된 해당 세포 유형의 수를 지칭할 수 있다.
- [0119] "환자 샘플"이란 암 환자에서 취득된 세포 또는 체액의 집합체를 의미한다. 조직 또는 세포 샘플의 공급원은 신선, 냉동 및/또는 보존 장기 또는 조직 샘플 또는 생검 또는 흡입액에서 유래된 것과 같은 고체 조직; 혈액 또는 모든 혈액 구성성분; 체액, 예컨대 뇌척수액, 양수, 복막액 또는 세포간질액; 개체의 임신 또는 발달 중 어느 시점에서 유래된 세포일 수 있다. 상기 조직 샘플은 자연적으로 상기 조직과 혼합되지 않는 화합물, 예컨대 보존제, 항응고제, 완충용액, 고정액, 영양분, 항생제 등을 함유할 수 있다. 본원의 종양 샘플의 예에는, 비제한적으로, 종양 생검, 미세바늘 흡입액, 세기관지 세척액, 흉수, 객담, 소변, 수술 시료, 순환하는 종양 세포, 혈청, 혈장, 순환하는 혈장 단백질, 복수액, 종양에서 유도되었거나 또는 종양과 같은 특성을 보이는 1차 세포 배양액 또는 세포주뿐만 아니라, 보존된 종양 샘플, 예컨대 포르말린-고정, 파라핀-포매 종양 샘플 또는 냉동 종양 샘플이 포함될 수 있다.
- [0120] 본원에서 사용될 때 어구 "의 발현에 기반한"은 본원에서 하나 이상의 바이오마커의 (예를 들면, 표시 세포의 백분율)의 발현 수준 또는 발현의 존재 또는 부재 (예를 들면, 존재 또는 부재 또는 유병률 (예를 들면, FcR-발현 세포의 존재 또는 부재 또는 이의 양 또는 유병률, 또는 예를 들면, 인간 효과기 세포의 존재 또는 부재 또는 양 또는 유병률)에 대한 정보가 치료 결정, 포장 삽입물 상에 제공된 정보, 또는 마케팅/판촉 지침 등을 통지하기 위해 사용된다는 것을 의미한다.
- [0121] "인간 효과기 세포를 갖는" 암 또는 생물학적 샘플은, 진단 시험에서, 샘플에 존재하는 인간 효과기 세포 (예를 들면, 침투하는 인간 효과기 세포)를 갖는 것이다.
- [0122] "FcR-발현 세포를 갖는" 암 또는 생물학적 샘플은, 진단 시험에서, 샘플에서 존재하는 FcR-발현 (예를 들면, 침투하는 FcR-발현 세포)를 갖는 것이다. 일부 구현예에서, FcR 은 Fc γ R이다. 일부 구현예에서, FcR 은 활성화 Fc γ R이다.
- [0123] 본원에 사용된 구문 "치료를 권장하는"은 환자의 샘플에서의 c-met의 수치 또는 존재와 관련하여 생성된 정보 또는 데이터를 사용하여 상기 환자가 치료법으로 적절히 치료될 것인지 또는 적절히 치료되지 않을 것인지 식별하는 것을 가리킨다. 일부 구현예에서 상기 치료법은 c-met 항체(예컨대, 오나투주맵)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 치료법은 VEGF 길항제(예컨대, 베바시주맵)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 요법은 항-인간 OX40 효능제 항체를 포함할 수 있다. 상기 정보 또는 데이터는 모든 형태, 서면, 구두 또는 전자 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 생성된 정보 또는 데이터를 사용하는 것에는 소통, 제공, 보고, 저장, 발송, 이전, 공급, 송신, 전달, 분배 또는 이들의 조합이 포함된다. 일부 구현예에서, 소통, 제공, 보고, 저장, 전송, 이송, 공급, 송신, 전달, 배분 또는 이들의 조합은 전자 장치, 분석기 또는 이들의 조합에 의해 수행된다. 일부 추가 구현예에서, 소통, 제공, 보고, 저장, 발송, 이전, 공급, 송신, 배분 또는 이들의 조합은 개인(예컨대, 실험실 또는 의료 전문가)에 의해 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 정보 또는 데이터에는 참조 수준에 대한, FcR 발현 세포의 양 또는 유병률의 비교가 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 정보 또는 데이터에는 참조 수준에 대

한, 인간 효과기 세포의 양 또는 유병률의 비교가 포함된다. 일부 구현예에서, 정보 또는 데이터는 인간 효과기 세포 또는 FcR-발현 세포가 샘플에서 존재 또는 부재인 징후를 포함한다. 일부 구현예에서, 정보 또는 데이터는 FcR-발현 세포 및/또는 인간 효과기 세포가 세포의 특정한 백분율 (예를 들면, 높은 유병률)로 존재하는 징후를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 정보 또는 데이터에는 항-인간 OX40 효능제 항체를 포함하는 치료법으로 충분히 치료된다거나 또는 충분히 치료되지 않는다는 명시가 포함된다.

- [0124] 용어 “검출”은 직접 및 간접 검출을 포함하는, 검출의 임의의 수단을 포함한다.
- [0125] 개체에 증가된 임상 이득과 관련된 바이오마커의 “양” 또는 “수준”은 생물학적 샘플에서 검출가능한 수준이다. 이들은 당해 기술의 숙련자에게 알려지고 본원에 의해 개시된 방법들에 의해 측정될 수 있다. 측정된 바이오마커의 발현 수치 또는 양은 상기 치료에 대한 반응을 확인하는 데 사용될 수 있다.
- [0126] “상승된 발현”, “상승된 발현 수준”, 또는 “상승된 수준”은 대조군에 비하여 개체, 예컨대 질환 또는 장애 (예를 들면, 암), (예를 들면, OX40 효능제를 이용한) 치료에 공지된 반응성을 갖는 종양, 내부 대조군 (예를 들면, 하우스킵핑 바이오마커), 또는 참조 번호 (예를 들면, 세트 역치 양, 예컨대 임상 결과 데이터에 기반한 역치)를 앓지 않는 개체 또는 개체들에서 바이오마커의 증가된 발현 또는 증가된 수준을 지칭한다.
- [0127] “감소된 발현”, “감소된 발현 수준”, 또는 “감소된 수준”은 대조군에 비하여 개체, 예컨대 질환 또는 장애 (예를 들면, 암), (예를 들면, OX40 효능제를 이용한) 치료에 공지된 반응성을 갖는 종양, 내부 대조군 (예를 들면, 하우스킵핑 바이오마커), 또는 참조 번호 (예를 들면, 세트 역치 양, 예컨대 임상 결과 데이터에 기반한 역치)를 앓지 않는 개체 또는 개체들에서 바이오마커의 감소 발현 또는 감소된 수준을 지칭한다. 일부 구현예에서, 저하된 발현은 발현이 거의 없거나 아예 없는 것이다.
- [0128] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 “하우스킵핑 유전자” 또는 “하우스킵핑 바이오마커”는 정상 및/또는 병리적 상태에서 구성적으로 발현되는 것으로 여겨지는 임의의 유전자 또는 유전자들을 지칭할 수 있다. 그의 발현이 상이한 생리적 조건을 거쳐 일치된 양에서 검출가능하기 때문에 그와 같은 유전자는, 예를 들어, 참조로서, 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 하우스킵핑 유전자는 기본적 세포성 기능 및/또는 유지에 요구된 단백질을 암호화할 수 있다.
- [0129] 용어 “진단”은, 본원에서 분자적 또는 병리학적 상태, 질환 또는 병태 (예컨대, 암)의 식별 또는 분류를 지칭하는데 사용된다. 예를 들어, “진단”은 암의 특정 유형의 식별을 지칭할 수 있다. “진단”은, 또한, 예를 들어 조직병리학적 기준에 의한, 또는 분자적 특징 (예컨대, 일 바이오마커 또는 이의 조합의 발현에 의해 특성화된 하위유형 (예컨대, 상기 유전자에 의하여 암호화된 특정 유전자 또는 단백질))에 의한 암의 특정 하위유형의 분류를 지칭할 수 있다.
- [0130] 용어 “진단 보조”는 질환 또는 장애 (예를 들면, 암)의 증상 또는 병태의 특정한 유형의 존재, 또는 성질에 관하여 임상 결정에 보조하는 방법을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 예를 들어, 질환 또는 병태 (예를 들면, 암)의 진단 보조 방법은 개체 유래의 생물학적 샘플에서 특정 바이오마커를 측정하는 것을 포함할 수 있다.
- [0131] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “샘플,”은 예를 들어, 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리학적 특성을 기준으로 특성 분석되고/되거나 식별되어야만 하는 세포 및/또는 다른 분자 실체를 함유하는 목적하는 대상체 및/또는 개체로부터 획득되거나 유래된 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 어구 “질환 샘플” 및 이의 변화는 특성화되는 세포성 및/또는 분자 독립체를 함유하기 위해 공지된 또는 예상될 해당 대상체로부터 획득된 임의의 샘플을 지칭한다. 샘플은 하기를, 비제한적으로, 포함한다: 1차 또는 배양된 세포 또는 세포주, 세포 상청액, 세포 용해물, 혈소판, 혈청, 혈장, 유리체 유체, 림프액, 활막 유체, 여포성 유체, 정액, 양수, 밀크, 전체의 혈액, 혈액-유도된 세포, 소변, 뇌척수액, 타액, 가래, 눈물, 땀, 점액, 종양 용해물, 및 조직 배양 배지, 조직 추출물 예컨대 균질화된 조직, 종양 조직, 세포성 추출물, 및 이들의 조합.
- [0132] “조직 샘플” 또는 “세포 샘플”은 대상체 또는 개체의 조직으로부터 획득된 유사한 세포의 수집을 의미한다. 조직 또는 세포 샘플의 공급원은 신선, 냉동 및/또는 보존 장기, 조직 샘플, 생검 또는 흡입액에서 유래된 것과 같은 고체 조직; 혈액 또는 모든 혈액 구성성분 예컨대 혈장; 체액, 예컨대 뇌척수액, 양수, 복막액 또는 세포 간질액; 개체의 임신 또는 발달 중 어느 시점에서 유래된 세포일 수 있다. 조직 샘플은 또한 원발성 또는 배양된 세포 또는 세포주일 수 있다. 임의로, 조직 또는 세포 샘플은 질환 조직/장기로부터 획득된다. 상기 조직 샘플은 자연적으로 상기 조직과 혼합되지 않는 화합물, 예컨대 보존제, 항응고제, 완충용액, 고정액, 영양분, 항생제 등을 함유할 수 있다.
- [0133] 본원에 사용된 바와 같이, 조직 샘플의 “분획”은 조직 샘플의 단일부 또는 조각, 예를 들어, 조직 샘플로부터

절단된 조직 또는 세포의 얇은 슬라이스를 의미한다. 조직 샘플의 다중 섹션이 취해질 수 있고 본 발명에 따라 분석 처리될 수 있음이 이해되고, 단, 본 발명이 조직 샘플의 동일한 섹션이 양쪽 형태적 및 분자 수준에서 분석되거나, 또는 단백질 또는 핵산에 관하여 분석된다고 하는 방법을 포함하는 것이 이해된다.

[0134] "상관관계가 있다" 또는 "상관관계가 있는"은 모든 방식으로 첫 번째 분석 또는 프로토콜의 성과 및/또는 결과를 두 번째 분석 또는 프로토콜의 성과 및/또는 결과와 비교하는 것을 의미한다. 예를 들어, 두 번째 프로토콜을 수행할 때 첫 번째 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용하거나 및/또는 두 번째 분석 또는 프로토콜이 수행되어야 하는지 여부를 결정하기 위해 첫 번째 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다. 폴리펩티드 분석 또는 프로토콜의 구현예와 관련하여, 특정 치료 요법이 수행되어야 하는지 여부를 결정하기 위해 폴리펩티드 발현 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 분석 또는 프로토콜의 구현예와 관련하여, 특정 치료 요법이 수행되어야 하는지 여부를 결정하기 위해 폴리뉴클레오티드 발현 분석 또는 프로토콜의 결과를 사용할 수 있다.

[0135] "개체 반응" 또는 "반응"은 상기 개체에 대한 이점을 표시하는 임의의 종료점을 사용하여 측정될 수 있으며, 이는 비제한적으로 하기를 포함한다: (1) 지연 및 완전한 정지를 포함하는, 장애 진행 (예컨대, 암 진행)의, 일정 정도까지의, 억제; (2) 종양 크기의 감소; (3) 인접 말초 기관 및/또는 조직으로 암 세포 침윤의 억제 (즉, 감소, 지연, 또는 완전한 정지); (4) 전이의 억제 (즉, 감소, 지연 또는 완전한 정지); (5) 질환 또는 장애 (예컨대, 암)과 연관된 하나 이상의 증상의, 일정 정도까지의, 완화; (6) 전체 생존 및 진행 무생존의 길이 증가 또는 연장; 및/또는 (9) 치료 후 소정의 시간에서 감소된 사망률.

[0136] 약제로의 치료에 환자의 "효과적인 반응" 또는 환자의 "반응성" 및 유사한 문구는 질환 또는 장애 예컨대 암 발병 위험이 있거나 또는 암을 앓는 환자에게 주어진 임상적 또는 치료적 이점을 지칭한다. 일 구현예에서, 상기 이점에는 하기 중 하나 이상이 포함된다: 연장된 생존 (전체 생존 및 무진행 생존 포함); 객관적 반응의 유발 (완전한 반응 또는 부분적 반응 포함); 또는 암의 징후 또는 증상의 개선.

[0137] "생존율 확장"이란 미치료 환자 대비(즉, 상기 약제로 치료받지 않은 환자 대비), 또는 지정된 수치로 또는 바이오마커를 발현하지 않는 환자 대비, 및/또는 승인된 항-종양 제제로 치료 받은 환자 대비, 치료 받은 환자에서 전체 또는 무진행 생존을 증가를 의미한다. "객관적 반응"은 측정가능한 반응, 예를 들면 완전한 반응(CR) 또는 부분적 반응(PR)을 가리킨다.

[0138] **III.OX40 효능제**

[0139] OX40 효능제 치료에 대한 암을 갖는 대상체의 반응성을 예측하는 방법이 본원에서 제공된다. 이들 방법은 특이적 바이오마커의 발현 수준이 OX40 효능제 치료에 대한 반응성과 상관한다는 본원에서 기재된 발견에 부분적으로 기반된다. 예를 들어, 유전자 예컨대 CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFNg, IDO1, GZMA, GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, 및 IL7R의 증가된 발현 수준은 OX40 효능제 치료에 대한 반응성과 상관한다. 추가로, 유전자 예컨대 CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및 VTCN1의 감소된 발현 수준은 또한 OX40 효능제 치료에 대한 반응성과 상관한다는 것이 발견되었다.

[0140] 대상체로부터 수득된 백혈구를 함유한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 대상체는 OX40 효능제로 치료되었고, 여기서 하나 이상의 마커 유전자는 ARG1, CCL2, CCL22, CCL5, CCR5, CD226, CD27, CD274, CD28, CD3E, CD40, CD8A, CD8b, CXCL10, CXCL9, EOMES, FasL, Fcgr1/CD64, FOXP3, GZMA, GZMB, HAVCR2, ICAM1, IDO1, IFNg, IL10, IL12A (TD02), IL13, IL2, IL7R, ITGAM, KLRK1, LAG3, MAP4K1, MS4A1, PDCD1, PDCD1LG2, PRF1, PTPRC, TNF, TNFRSF14, TNFRSF9, 및 TNFSF4로부터 선택됨); 및 참조와 비교될 경우, 대상체로부터 수득된 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준에 기반한 약력학적 활성을 예측하는 것으로서 치료를 결정하는 단계 (여기서 참조와 비교될 경우 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현 수준은 OX40 효능제 치료에 대한 약력학적 활성을 나타냄)에 의해 OX40 효능제 치료의 약력학적 활성 모니터링 방법이 본원에서 추가로 제공된다. 이들 방법은 특이적 바이오마커의 발현 수준이 OX40 효능제 치료시 상향조절되는 본원에서 기재된 발견에 부분적으로 기반된다.

[0141] 대상체로부터 수득된 백혈구를 함유한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 대상체는 OX40 효능제로 치료되었고, 여기서 하나 이상의 마커 유전자는 BTLA, CD4, CD69, CD80, CD83, CD86, CSF2, CTLA4, CXCR3, Fcgr2b/CD32, Fcgr3/CD16, H2-aa, H2-d, H2-k, ICOS, IL10, PDCA1, 및 TNFRSF18로부터 선택됨); 및 참조와 비교될 경우, 대상체로부터 수득된 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준에 기반한 상기 치료에 반응성 또는 비-반응성으로서 대상체를 분류하는 단계 (여기서 참조와 비교될 경우 하나 이

상의 마커 유전자의 증가된 발현 수준은 반응성 대상체를 나타냄)에 의해 OX40 효능제 치료에 대한 대상체의 반응성을 모니터링하는 방법이 본원에서 추가로 제공된다. 이들 방법은 특이적 바이오마커의 발현 수준이 상기 치료에 종양 반응성으로 특이적으로 OX40 효능제 치료시 상조향절되는 본원에서 기재된 발견에 부분적으로 기반된다.

- [0142] 당해 기술에서 공지된 임의의 OX40 효능제는 본원에서 기재된 방법에서 사용될 수 있다. 일 양태에서, OX40 효능제는 인간 OX40에 결합하는 단리된 항체이다. 본 발명의 방법에서 사용에 적합한 항체는 인간 OX40에 결합하는 항체를 포함한다. 항-OX40 항체 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)의 설명은, 각각 전체적으로 본원에서 참고로 편입된, US PG 공보 번호 US2015/0307617 및 국제 공보 번호 WO/2015/153513에서 발견될 수 있다.
- [0143] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 약 0.45 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 항체는 약 0.4 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 항체는 약 0.5 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, 결합 친화도는 방사성면역검정을 이용하여 측정된다.
- [0144] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 인간 OX40 및 시노물구스 OX40을 결합시킨다. 일부 구현예에서, 결합은 FACS 검정을 이용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 인간 OX40에 대한 결합은 약 0.2 ug/ml의 EC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 인간 OX40에 대한 결합은 약 0.3 ug/ml 이하의 EC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 시노물구스 OX40에 대한 결합은 약 1.5 ug/ml의 EC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 시노물구스 OX40에 대한 결합은 약 1.4 ug/ml의 EC50을 갖는다.
- [0145] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 랫트 OX40 또는 마우스 OX40에 결합하지 않는다.
- [0146] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 (예를 들면, 인간 OX40을 발현하는 세포를 고갈시키는) 고갈 (depleting) 항-인간 OX40 항체이다. 일부 구현예에서, 인간 OX40 발현 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이다. 일부 구현예에서, 인간 OX40 발현 세포는 Treg 세포이다. 일부 구현예에서, 고갈은 ADCC 및/또는 식균작용이다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 효과기 세포에 의해 발현된 Fc γ R의 결합 및 인간 효과기 세포 기능의 활성화에 의해 ADCC를 매개한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 효과기 세포에 의해 발현된 Fc γ R의 결합 및 인간 효과기 세포 기능의 활성화에 의해 식균작용을 매개한다. 예시적 인간 효과기 세포는, 예를 들면, 대식세포, 자연 살해 (NK) 세포, 단핵구, 중성구를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포는 대식세포이다. 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포는 NK 세포이다. 일부 구현예에서, 고갈은 세포자멸사가 아니다.
- [0147] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 기능성 Fc 영역을 갖는다. 일부 구현예에서, 기능성 Fc 영역의 효과기 기능은 ADCC이다. 일부 구현예에서, 기능성 Fc 영역의 효과기 기능은 식균작용이다. 일부 구현예에서, 기능성 Fc 영역의 효과기 기능은 ADCC 및 식균작용이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 인간 IgG1이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 인간 IgG4이다.
- [0148] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40-발현 세포 (예를 들면, Treg)에서 세포자멸사를 유도하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포자멸사는 30ug/ml의 항체 농도를 이용하여, 예를 들면, 세포자멸사가 아넥신 V 및 프로프로도움 아이오다이드 염색된 Treg를 이용하여 발생되었는지를 측정함으로써 분석된다.
- [0149] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예를 들어, CD4+ 효과기 T 세포 증식을 증가시킴으로써 및/또는 (예를 들어, 항-인간 OX40 효능제 항체를 이용한 치료에 앞서 증식 및/또는 시토카인 생산에 비교된 경우) CD4+ 효과기 T 세포에 의한 감마 인터페론 생산을 증가시킴으로써 CD4+ 효과기 T 세포 기능을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 시토카인은 감마 인터페론이다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예컨대 항-인간 OX40 효능제 항체로의 치료 전에, 종양내 (침윤) CD4+ T 세포의 수와 비교하여, 종양내 (침윤) CD4+ 효과기 T 세포의 수 (예컨대, CD4+ 효과기 T 세포의 총 개수, 또는 CD45+ 세포 내 CD4+ 세포의 백분율)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예컨대, 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료 전 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD4+ T 세포의 수와 비교하여, 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD4+ 효과기 T 세포의 수(예컨대, 총 감마 인터페론 발현 CD4+ 세포, 또는 예컨대, 총 CD4+ 세포 내 감마 인터페론 발현 CD4+ 세포의 백분율)를 증가시킨다.
- [0150] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예컨대 항-인간 OX40 효능제 항체로의 치료 전에, 종양내 (침윤) CD8+ T 효과기 세포의 수와 비교하여, 종양내 (침윤) CD8+ 효과기 T 세포의 수 (예컨대, CD8+ 효과기 T 세포의 총 개수, 또는 CD45+ 세포 내 CD8+의 백분율)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예컨대, 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료 전 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD8+ T 세포

의 수와 비교하여, 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD8+ 효과기 T 세포의 수 (예컨대, 총 CD8+ 세포 내 감마 인터페론을 발현하는 종양내 (침윤) CD8+ 세포의 백분율)를 증가시킨다.

- [0151] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예를 들어 기억 T 세포 증식을 증가시킴으로써 및/또는 기억 세포에 의한 시토카인 생산을 증가시킴으로써 기억 T 세포 기능을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 시토카인은 감마 인터페론이다.
- [0152] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예를 들어, 효과기 T 세포 기능의 Treg 억제 (예를 들면, 효과기 T 세포 증식 및/또는 효과기 T 세포 시토카인 분비)를 감소시킴으로써 Treg 기능을 저해한다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 종양내 (침윤) Treg의 총 수 (예컨대, Treg의 총 개수 또는 예컨대, CD4+ 세포 내 Fox3p+ 세포의 백분율)을 감소시킨다.
- [0153] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 효과기 작용을 증가시키도록 가공된다 (예컨대, 야생형 IgG1 내 효과기 작용과 비교하여). 일부 구현예에서, 항체는 Fc γ 수용체에 증가된 결합을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코오스가 부족하다. 예를 들면, 이러한 항체 중의 푸코오스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 이등분한 올리고당을 포함하고, 예를 들면, 여기서 항체의 Fc 영역에 부착된 2분지 올리고당은 GlcNAc에 의해 이등분된다. 일부 구현예에서, 항체는 ADCC를 향상시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, Fc 영역의 위치 298, 333 및/또는 334에서의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다 (잔기의 EU 넘버링).
- [0154] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40을 발현하는 표적 세포에서 OX40 신호 전달을 증가시킨다. 일부 구현예에서, OX40 신호 전달은 NFkB 다운스트림 신호전달의 모니터링에 의해 검출된다.
- [0155] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 2 주 동안 40C에서 치료 이후 안정하다.
- [0156] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 인간 효과기 세포를 결합, 예를 들면, 인간 효과기 세포에 의해 발현된 Fc γ R (예를 들면, 활성화 Fc γ R)을 결합시킨다. 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포는 ADCC 효과기 기능을 수행한다 (수행할 수 있다). 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포는 식균작용 효과기 기능을 수행한다 (수행할 수 있다).
- [0157] 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포에 결합을 제거하는 돌연변이 (예를 들면, DANA 돌연변이)를 포함한 변이체 IgG1 Fc 폴리펩티드를 포함한 항-인간 OX40 효능제 항체는, 천연 서열 IgG1 Fc부를 포함한 항-인간 OX40 효능제 항체에 비하여, 줄어든 활성 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포 기능, 예를 들면, 증식)을 갖는다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 실질적 활성 (예컨대, CD4+ 효과기 T 세포 작용, 예컨대, 증식)을 갖지 않는, 인간 효과기 세포로의 결합을 제거하는 돌연변이 (예컨대, DANA 돌연변이)를 포함하는 변이체 IgG1 Fc 폴리펩티드.
- [0158] 일부 구현예에서, 항체 가교는 항-인간 OX40 효능제 항체 기능을 위하여 요구된다. 일부 구현예에서, 기능은 CD4+ 효과기 T 세포 증식의 자극이다. 일부 구현예에서, 항체 가교는 고체 표면 (예를 들면, 세포 배양판)에 부착된 항-인간 OX40 효능제 항체의 제공에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 항체 가교는 항체의 IgG1 Fc부에서 돌연변이 (예를 들면, DANA 돌연변이)의 도입 및 돌연변이체 항체의 기능 시험에 의해 측정된다.
- [0159] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40L과 인간 OX40에 대한 결합을 위하여 경쟁한다. 일부 구현예에서, OX40L의 부가는 시험관내 검정에서 항-인간 OX40 항체 기능을 향상시키지 않는다.
- [0160] 또 다른 구현예에 따라, 항-인간 OX40 효능제 항체는 임의의 하나, 임의의 조합, 또는 모든 하기 특성을 포함한다: (1) 약 0.45 nM 미만 또는 동등의 친화도로 인간 OX40을 결합시키고, 일부 구현예에서, 약 0.4 nM 미만 또는 동등의 친화도로 인간 OX40을 결합시키고, 일부 구현예에서, 약 0.5nM 미만 또는 동등의 친화도로 인간 OX40을 결합시키고, 일부 구현예에서, 결합 친화도는 방사성면역검정을 이용하여 측정되고; (2) 인간 OX40 및 시노몰구스 OX40을 결합시키고, 일부 구현예에서, 결합은 FACS 검정을 이용하여 측정되고, (3) 약 0.2 ug/ml의 EC50으로 인간 OX40을 결합시키고, 일부 구현예에서, 약 0.3 ug/ml 이하의 EC50을 갖는 인간 OX40에 결합시키고, 일부 구현예에서, 약 1.5 ug/ml의 EC50을 갖는 시노몰구스 OX40에 결합시키고, 일부 구현예에서, 약 1.4 ug/ml의 EC50을 갖는 시노몰구스 OX40에 결합시키고, (4) 랫트 OX40 또는 마우스 OX40에 실질적으로 결합하지 않고, (6) (예를 들면, 인간 OX40을 발현하는 세포를 고갈시키는) 고갈 항-인간 OX40 항체이고, 일부 구현예에서, 세포는 CD4+ 효과기 T 세포 및/또는 Treg 세포이고, (7) 예를 들어, CD4+ 효과기 T 세포 증식의 증가 및/또는 (예를 들어, 항-인간 OX40 효능제 항체를 이용한 치료에 앞서 증식 및/또는 시토카인 생산에 비교된 경우) CD4+ 효과기 T 세포에 의한 감마 인터페론 생산 증가에 의해 CD4+ 효과기 T 세포 기능을 향상시키고, (8) 예를 들어 기억 T

세포 증식의 증가 및/또는 기억 세포에 의한 시토카인 생산 증가에 의해 기억 T 세포 기능을 향상시키고, (9) 예를 들어, 효과기 T 세포 기능 (예를 들면, 효과기 T 세포 증식 및/또는 효과기 T 세포 시토카인 분비)의 Treg 억제 감소에 의해 Treg 기능을 저해한다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이고, (10) OX40을 발현하는 표적 세포에서 OX40 신호 전달을 증가시키고 (일부 구현예에서, OX40 신호 전달은 NFκB 다운스트림 신호전달의 모니터링에 의해 검출됨), (11) 2 주 동안 40C에서 치료 이후 안정하고, (12) 인간 효과기 세포를 결합, 예를 들면, 인간 효과기 세포에 의해 발현된 FcγR을 결합시키고, (13) 인간 효과기 세포 (예를 들면, N297G)에 결합을 제거하는 돌연변이를 포함한 변이체 IgG1 Fc 폴리펩티드를 포함한 항-인간 OX40 효능제 항체가 천연 서열 IgG1 Fc 부분을 포함한 항-인간 OX40 효능제 항체에 비하여 줄어든 활성 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포 기능, 예를 들면, 증식)을 갖고, 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포 (예를 들면, N297G)에 결합을 제거하는 돌연변이를 포함한 변이체 IgG1 Fc 폴리펩티드를 포함한 항-인간 OX40 효능제 항체가 실질적인 활성 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포 기능, 예를 들면, 증식)을 소유하지 않고, (14) (예를 들면, Fc 수용체 결합에 의한) 항체 가교가 항-인간 OX40 효능제 항체 기능에 요구된다.

[0161] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0162] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다.

[0163] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함한다.

[0164] 또 다른 양태에서, 본 발명의 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0165] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0166] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0167] 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는

HVR-H3, 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다.

- [0168] 또 다른 양태에서, 본 발명의 항체는 (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0169] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및, (f) 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0170] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0171] 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다.
- [0172] 또 다른 양태에서, 본 발명의 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 4의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0173] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및, (f) 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0174] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0175] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 서열 번호: 4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 4, 15 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는

HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

- [0176] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0177] 또 다른 양태에서, 본 발명의 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열 번호: 4, 15, 또는 19로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0178] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0179] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, HVR-H2는 DMYPDAAAASYNQKFRE (서열 번호: 222)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 APRWAAAA (서열 번호: 223)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 QAAAAAAAT (서열 번호: 224)가 아니다.
- [0180] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다. 일부 구현예에서, HVR-H2는 DMYPDAAAASYNQKFRE (서열 번호: 222)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 APRWAAAA (서열 번호: 223)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 QAAAAAAAT (서열 번호: 224)가 아니다.
- [0181] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, HVR-L3은 QAAAAAAAT (서열 번호: 224)가 아니다.
- [0182] 또 다른 양태에서, 본 발명의 항체는 (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 174의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0183] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 172의 아미노산 서열을 포함하

는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, (d) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (e) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및, (f) 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, HVR-H2는 DMYPDAAAASYNQKFRE (서열 번호: 222)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 APRWAAAA (서열 번호: 223)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 QAAAAAAT (서열 번호: 224)가 아니다.

- [0184] 상기 치환의 모든 가능한 조합은 서열 번호: 172, 173, 174 및 175의 공통 서열에 의해 포함된다.
- [0185] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0186] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다.
- [0187] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열 번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함한다.
- [0188] 또 다른 양태에서, 본 발명의 항체는 (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0189] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, (d) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (e) 서열 번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및, (f) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0190] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0191] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열 번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함한다.
- [0192] 또 다른 양태에서, 본 발명의 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서

열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0193] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, (d) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (e) 서열 번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및, (f) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0194] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30, 31, 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0195] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30, 31 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 42, 43 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2. 추가 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 30, 31, 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다.

[0196] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열 번호: 39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0197] 또 다른 양태에서, 본 발명의 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 30, 31, 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열 번호: 33으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 번호: 42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0198] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 30, 31, 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0199] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0200] 일 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 175의 아미노산

서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열 번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열 번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함한다.

[0201] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (b) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열 번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함한다.

[0202] 또 다른 양태에서, 본 발명의 항체는 (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및, (iii) 서열 번호: 33의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3, 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0203] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, (d) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (e) 서열 번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및, (f) 서열 번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0204] 임의의 상기 구현예에서, 항-OX40 효능제 항체는 인간화된 것이다. 일 구현예에서, 항-OX40 항체는 도 11 내의 구현예의 임의의 것에 대하여, 또는 임의의 상기 구현예에서와 같이 HVR를 포함하고, 그리고 추가로, 수용체 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-OX40 항체는 임의의 상기 구현예에서와 같이 HVR을 포함하고, 도 11에서 나타난 FR 서열을 포함한 VH 및/또는 VL을 추가로 포함한다.

[0205] 또 다른 양태에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 108, 114 또는 116의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10 아미노산은 서열 번호: 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 108, 114 또는 116에서 치환, 삽입 및/또는 결실된다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, 항-OX40 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 108, 114 또는 116 내의 VH 서열 (상기 서열의 번역-후 변형 포함). 특정 구현예에서, VH 는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0206] 또 다른 양태에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 상기 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 109, 115 또는 117의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL) 서열. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 양태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기 서열 번호에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 109, 115 또는 117. 특정 구현예에서, 상기 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는

하기를 포함한다: 서열 번호: 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 109, 115 또는 117 내의 VL 서열 (상기 서열의 번역-후 변형 포함). 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0207] 또 다른 양태에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 56의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 양태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 56에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 56 에서의 VH 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0208] 또 다른 양태에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 여기서, 상기 항체는 서열 번호: 57의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 양태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 57에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 상기 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 57의 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VL 은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0209] 또 다른 양태에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 94의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 양태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 94에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 94 에서의 VH 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0210] 또 다른 양태에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 여기서, 상기 항체는 서열 번호: 95의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 양태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 95에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 상기 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 95 에서의 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VL 은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0211] 또 다른 양태에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 96의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 양태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열

번호: 96에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 96 에서의 VH 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0212] 또 다른 양태에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 여기서, 상기 항체는 서열 번호: 97의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 양태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 97에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 상기 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 97 에서의 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VL 은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0213] 또 다른 양태에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 양태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, 항-OX40 항체는 서열 번호: 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148 내의 VH 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0214] 또 다른 양태에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 여기서, 상기 항체는 서열 번호: 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 양태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열 번호: 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 구현예에서, 상기 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열 번호: 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149 내의 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VL 은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0215] 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 56 및 서열 번호: 57 각각의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 58 및 서열 번호: 59의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 각각, 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 60 및 서열 번호: 61의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 각각, 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 62 및 서열 번호: 63의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 각각, 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 64 및 서열 번호: 65의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 각각, 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 66 및 서열 번호: 67의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 각각, 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열 번호: 68 및 서열 번호: 69의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 이는 각각, 상기 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 항체

[0220] 본 발명의 추가 양태에서, 임의의 상기 구현예에 따른 항-OX40 항체는, 키메라성, 인간화, 또는 인간 항체를 포함하여, 단클론성 항체이다. 일 구현예에서, 항-OX40 항체는 항체 단편, 예를 들면, Fv, Fab, Fab', scFv, 2중체, 또는 F(ab')₂ 단편이다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 전장 항체, 예컨대, 온전한 IgG1 항체 또는 본원에서 정의된 기타 항체 부류 또는 이소형이다. 일부 구현예에서, 항체는 전장 무손상 IgG4 항체이다.

[0221] OX40 폴리펩티드 및 OX40 항체에 상응하는 예시적 아미노산 서열은 아래 제공된다.

표 2

아미노산 서열

[0222]

명칭	서열	서열 번호:
인간 OX40 (신호 펩티드 결핍)	LHCVGDYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSSKPKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQD TVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPGHPSPGDNQACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPATQPQETQ GPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGGLPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGG GSFRTPIQEEQADAHSTLAKI	1
HVR-H1- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.A1a.1 1A7.A1a.2 1A7.A1a.3 1A7.A1a.4 1A7.A1a.5 1A7.A1a.6 1A7.A1a.7 1A7.A1a.8 1A7.A1a.9 1A7.A1a.10 1A7.A1a.11 1A7.A1a.12 1A7.A1a.13 1A7.A1a.14 1A7.A1a.15 1A7.A1a.16	2	

<p>HVR-H2-</p> <p>1A7.gr.1</p> <p>1A7.gr.2</p> <p>1A7.gr.3</p> <p>1A7.gr.4</p> <p>1A7.gr.5</p> <p>1A7.gr.6</p> <p>1A7.gr.7</p> <p>1A7.gr.DA</p> <p>1A7.gr.ES</p> <p>1A7.A1a.1</p> <p>1A7.A1a.2</p> <p>1A7.A1a.3</p> <p>1A7.A1a.4</p> <p>1A7.A1a.5</p> <p>1A7.A1a.6</p> <p>1A7.A1a.7</p> <p>1A7.A1a.8</p> <p>1A7.A1a.9</p> <p>1A7.A1a.10</p> <p>1A7.A1a.11</p> <p>1A7.A1a.12</p> <p>1A7.A1a.13</p> <p>1A7.A1a.14</p> <p>1A7.A1a.15</p> <p>1A7.A1a.16</p>	<p>DMYPDNGDSSYNQKFRE</p>	<p>3</p>
<p>HVR-H3-</p> <p>1A7.gr.1</p> <p>1A7.gr.2</p> <p>1A7.gr.3</p> <p>1A7.gr.4</p> <p>1A7.gr.5</p> <p>1A7.gr.6</p> <p>1A7.gr.7</p> <p>1A7.gr.DA</p> <p>1A7.gr.ES</p> <p>1A7.gr.NADS</p> <p>1A7.gr.NADA</p> <p>1A7.gr.NGDA</p> <p>1A7.gr.SGDS</p> <p>1A7.gr.NGSS</p> <p>1A7.gr.DANADA</p> <p>1A7.A1a.1</p> <p>1A7.A1a.2</p> <p>1A7.A1a.3</p> <p>1A7.A1a.4</p> <p>1A7.A1a.5</p> <p>1A7.A1a.6</p> <p>1A7.A1a.7</p> <p>1A7-A1a.15</p> <p>1A7.A1a.16</p>	<p>APRWYFSV</p>	<p>4</p>

HVR-L1- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANADA 1A7.A1a.1 1A7.A1a.2 1A7.A1a.3 1A7.A1a.4 1A7.A1a.5 1A7.A1a.6 1A7.A1a.7 1A7.A1a.8 1A7.A1a.9 1A7.A1a.10 1A7.A1a.11 1A7.A1a.12 1A7.A1a.13 1A7.A1a.14 1A7.A1a.15 1A7.A1a.16	RASQDISNYLN	5
--	-------------	---

HVR-L2- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANADA 1A7.A1a.1 1A7.A1a.2 1A7.A1a.3 1A7.A1a.4 1A7.A1a.5 1A7.A1a.6 1A7.A1a.7 1A7.A1a.8 1A7.A1a.9 1A7.A1a.10 1A7.A1a.11 1A7.A1a.12 1A7.A1a.13 1A7.A1a.14 1A7.A1a.15 1A7.A1a.16	YTSRLRS	6
--	---------	---

HVR-L3- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANADA 1A7.A1a.8 1A7.A1a.9 1A7.A1a.10 1A7.A1a.11 1A7.A1a.12 1A7.A1a.13 1A7.A1a.14 1A7.A1a.15 1A7.A1a.16	QQGHTLPPT	7
HVR-H1- 1A7.gr.DA	DAYMS	8
HVR-H1- 1A7.gr.ES 1A7.gr.DANADA	ESYMS	9
HVR-H2- 1A7.gr.NADS	DMYPDNADSSYNQKFRE	10
HVR-H2- 1A7.gr.NADA 1A7.gr.DANADA	DMYPDNADASYNQKFRE	11
HVR-H2- 1A7.gr.NGDA	DMYPDNGDASYNQKFRE	12
HVR-H2- 1A7.gr.SGDS	DMYPDSGDSSYNQKFRE	13
HVR-H2- 1A7.gr.NGSS	DMYPDNGSSSYNQKFRE	14
HVR-H3- 1A7.A1a.8	APRWYFSA	15
HVR-H3- 1A7.A1a.9	APRWYASV	16
HVR-H3- 1A7.A1a.10	APRWAFSV	17

HVR-H3- 1A7.A1a.11	APAWYFSV	18
HVR-H3- 1A7.A1a.12	APRWYFAV	19
HVR-H3- 1A7.A1a.13	APRAYFSV	20
HVR-H3- 1A7.A1a.14	AARWYFSV	21
HVR-L3- 1A7.A1a.1	QQGHTLPAT	22
HVR-L3- 1A7.A1a.2	QQGHTAPPT	23
HVR-L3-1A7.A1a.3	QQGATLPPT	24
HVR-L3-1A7.A1a.4	QQGHALPPT	25
HVR-L3-1A7.A1a.5	QQAHTLPPT	26
HVR-L3-1A7.A1a.6	QQGHTLAPT	27
HVR-L3-1A7.A1a.7	QAGHTLPPT	28

<p>HVR-H1-</p> <p>3C8.gr.1</p> <p>3C8.gr.2</p> <p>3C8.gr.3</p> <p>3C8.gr.4</p> <p>3C8.gr.5</p> <p>3C8.gr.5.SG</p> <p>3C8.gr.5.EG</p> <p>3C8.gr.5.QG</p> <p>3C9.gr.5.DQ</p> <p>3C8.gr.5.DA</p> <p>3C8.gr.6</p> <p>3C8.gr.7</p> <p>3C8.gr.8</p> <p>3C8.gr.9</p> <p>3C8.gr.10</p> <p>3C8.gr.11</p> <p>3C8.A.1</p> <p>3C8.A.2</p> <p>3C8.A.3</p> <p>3C8.A.4</p> <p>3C8.A.5</p> <p>3C8.A.6</p> <p>3C8.A.7</p> <p>3C8.A.8</p> <p>3C8.A.9</p> <p>3C8.A.10</p>	<p>NYLIE</p>	<p>29</p>
<p>HVR-H2-</p> <p>3C8.gr.1</p> <p>3C8.gr.2</p> <p>3C8.gr.3</p> <p>3C8.gr.4</p> <p>3C8.gr.5</p> <p>3C8.gr.5.SG</p> <p>3C8.gr.5.EG</p> <p>3C8.gr.5.QG</p> <p>3C8.gr.6</p> <p>3C8.gr.7</p> <p>3C8.gr.8</p> <p>3C8.gr.9</p> <p>3C8.gr.10</p> <p>3C8.gr.11</p> <p>3C8.A.1</p> <p>3C8.A.2</p> <p>3C8.A.3</p> <p>3C8.A.4</p> <p>3C8.A.5</p> <p>3C8.A.6</p> <p>3C8.A.7</p> <p>3C8.A.8</p> <p>3C8.A.9</p> <p>3C8.A.10</p>	<p>VINPGSGDTYYSEKFKG</p>	<p>30</p>

HVR-H2- 3C8.gr.5.DA	VINPGSGDAYYSEKFKG	31
HVR-H2- 3C8.gr.5.DQ	VINPGSGDQYYSEKFKG	32
HVR-H3- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7	DRLDY	33
HVR-H3- 3C8.A.8	ARLDY	34
HVR-H3- 3C8.A.9	DALDY	35
HVR-H3- 3C8.A.10	DRADY	36

<p>HVR-L1-</p> <p>3C8.gr.1</p> <p>3C8.gr.2</p> <p>3C8.gr.3</p> <p>3C8.gr.4</p> <p>3C8.gr.5</p> <p>3C8.gr.5.SG</p> <p>3C8.gr.5.EG</p> <p>3C8.gr.5.QG</p> <p>3C8.gr.5.DA</p> <p>3C8.gr.5.DQ</p> <p>3C8.gr.6</p> <p>3C8.gr.7</p> <p>3C8.gr.8</p> <p>3C8.gr.9</p> <p>3C8.gr.10</p> <p>3C8.gr.11</p> <p>3C8.A.1</p> <p>3C8.A.2</p> <p>3C8.A.3</p> <p>3C8.A.4</p> <p>3C8.A.5</p> <p>3C8.A.6</p> <p>3C8.A.7</p> <p>3C8.A.8</p> <p>3C8.A.9</p> <p>3C8.A.10</p>	<p>HASQDISSYIV</p>	<p>37</p>
<p>HVR-L2-</p> <p>3C8.gr.1</p> <p>3C8.gr.2</p> <p>3C8.gr.3</p> <p>3C8.gr.4</p> <p>3C8.gr.5</p> <p>3C8.gr.5.DA</p> <p>3C8.gr.5.DQ</p> <p>3C8.gr.6</p> <p>3C8.gr.7</p> <p>3C8.gr.8</p> <p>3C8.gr.9</p> <p>3C8.gr.10</p> <p>3C8.gr.11</p> <p>3C8.A.1</p> <p>3C8.A.2</p> <p>3C8.A.3</p> <p>3C8.A.4</p> <p>3C8.A.5</p> <p>3C8.A.6</p> <p>3C8.A.7</p> <p>3C8.A.8</p> <p>3C8.A.9</p> <p>3C8.A.10</p>	<p>HGTNLED</p>	<p>38</p>

HVR-L2-3C8.gr5.SG	HGTNLES	39
HVR-L2-3C8.gr.5.EG	HGTNLEE	40
HVR-L2-3C8.gr.5.QG	HGTNLEQ	41
HVR-L3 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	VHYAQFPYT	42
HVR-L3-3C8.A.1	AHYAQFPYT	43
HVR-L3-3C8.A.2	VAYAQFPYT	44
HVR-L3-3C8.A.3	VHAAQFPYT	45
HVR-L3-3C8.A.4	VHYAAFPTY	46
HVR-L3-3C8.A.5	VHYAQAPYT	47
HVR-L3-3C8.A.6	VHYAQFAYT	48
HVR-L3-3C8.A.7	VHYAQFPAT	49
HVR-H1-1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	DYGVL	50

HVR-H2-1D2 . gr . 1 1D2 . gr . 2 1D2 . gr . 3	MIWSGGTTDYNAAFIS	51
HVR-H3-1D2 . gr . 1 1D2 . gr . 2 1D2 . gr . 3	EEMDY	52
HVR-L1- 1D2 . gr . 1 1D2 . gr . 2 1D2 . gr . 3	RASQDISNFLN	53
HVR-L2- 1D2 . gr . 1 1D2 . gr . 2 1D2 . gr . 3	YTSRLHS	54
HVR-L3- 1D2 . gr . 1 1D2 . gr . 2 1D2 . gr . 3	QQGNTLPWT	55
1A7 . gr . 1 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	56
1A7 . gr . 1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	57
1A7 . gr . 2 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	58
1A7 . gr . 2 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	59
1A7 . gr . 3 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	60
1A7 . gr . 3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	61
1A7 . gr . 4 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	62
1A7 . gr . 4 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKGKTKVLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	63
1A7 . gr . 5 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	64
1A7 . gr . 5 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKGKTKVLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	65
1A7 . gr . 6 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	66
1A7 . gr . 6 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKGKTKVLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGKDYTLTIS SLQPEDFATYFCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	67
1A7 . gr . 7 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	68
1A7 . gr . 7 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPKGKTKVLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGKDYTLTIS SLQPEDFATYFCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	69
1A7 . gr . DA V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDAYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	70

1A7.gr.DA V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	71
1A7.gr.ES V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	72
1A7.gr.ES V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	73
1A7.gr.NADS V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNADSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	74
1A7.gr.NADS V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	75
1A7.gr.NADA V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNADASYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	76
1A7.gr.NADA V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	77
1A7.gr.NGDA V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDASYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	78
1A7.gr.NGDA V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	79
1A7.gr.SGDS V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	80
1A7.gr.SGDS V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	81
1A7.gr.NGSS V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	82
1A7.gr.NGSS V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	83
1A7.gr.DANADA V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDAYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNADASYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	84
1A7.gr.DANADA V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	85
1A7.A1a.1 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	86
1A7.A1a.1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPATFGQGTKVEIK	87
1A7.A1a.2 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	88
1A7.A1a.2 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTAPPTFGQGTKVEIK	89
1A7.A1a.3 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	90
1A7.A1a.3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGATLPPTFGQGTKVEIK	91
1A7.A1a.4 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	92

1A7.A1a.4 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHALPPTFGQGTKVEIK	93
1A7.A1a.5 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	94
1A7.A1a.5 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAHTLPPTFGQGTKVEIK	95
1A7.A1a.6 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	96
1A7.A1a.6 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLAPPTFGQGTKVEIK	97
1A7.A1a.7 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	98
1A7.A1a.7 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQAGHTLPPTFGQGTKVEIK	99
1A7.A1a.8 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSAWGQGLVTVSS	100
1A7.A1a.8 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	101
1A7.A1a.9 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYASVWGQGLVTVSS	102
1A7.A1a.9 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	103
1A7.A1a.10 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWAFVSWGQGLVTVSS	104
1A7.A1a.10 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	105
1A7.A1a.11 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPAWYFSVWGQGLVTVSS	106
1A7.A1a.11 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	107
1A7.A1a.12 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFAVWGQGLVTVSS	108
1A7.A1a.12 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	109
1A7.A1a.13 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAPRAYFSVWGQGLVTVSS	110
1A7.A1a.13 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	111
1A7.A1a.14 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCVLAARWYFSVWGQGLVTVSS	112
1A7.A1a.14 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	113
1A7.A1a.15 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLESSLRSEDTAVYYCALAPRWYFSVWGQGLVTVSS	114

1A7.A1a.15 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	115
1A7.A1a.16 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCAAPRWYFSVWGQGLVTVSS	116
1A7.A1a.16 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	117
3C8.gr.1 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITRDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	118
3C8.gr.1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAPKLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	119
3C8.gr.2 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	120
3C8.gr.2 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAPKLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	121
3C8.gr.3 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	122
3C8.gr.3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAPKLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	123
3C8.gr.4 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	124
3C8.gr.4 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	125
3C8.gr.5 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	126
3C8.gr.5 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	127
3C8.gr.5.SG V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	128
3C8.gr.5.SG V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	129
3C8.gr.5.EG V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	130
3C8.gr.5.EG V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEEGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	131
3C8.gr.5.QG V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	132
3C8.gr.5.QG V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEQGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	133
3C8.gr.6 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	134
3C8.gr.6 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	135
3C8.gr.7 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	136

3C8.gr.7 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	137
3C8.gr.8 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTRDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	138
3C8.gr.8 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	139
3C8.gr.9 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTRDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	140
3C8.gr.9 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSPKLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	141
3C8.gr.10 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTRDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	142
3C8.gr.10 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAFKLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	143
3C8.gr.11 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTRDTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	144
3C8.gr.11 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAPKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	145
3C8.A.1 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	146
3C8.A.1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCAHYAQFPYTFGQGTKVEIK	147
3C8.A.2 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	148
3C8.A.2 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVAYAQFPYTFGQGTKVEIK	149
3C8.A.3 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	150
3C8.A.3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHAAQFPYTFGQGTKVEIK	151
3C8.A.4 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	152
3C8.A.4 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAAFPYTFGQGTKVEIK	153
3C8.A.5 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	154
3C8.A.5 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQAPYTFGQGTKVEIK	155
3C8.A.6 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	156
3C8.A.6 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCVHYAQFAYTFGQGTKVEIK	157
3C8.A.7 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTST STAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	158

3C8.A.7 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFLTLS SLQPEDFATYYCVHYAQFPATFGQGTKVEIK	159
3C8.A.8 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTST STAYLESSLRSEDTAVYYCARARLDYWGQGLVTVSS	160
3C8.A.8 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFLTLS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	161
3C8.A.9 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTST STAYLESSLRSEDTAVYYCARDALDYWGQGLVTVSS	162
3C8.A.9 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFLTLS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	163
3C8.A.10 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTST STAYLESSLRSEDTAVYYCARDRADYWGQGLVTVSS	164
3C8.A.10 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFLTLS SLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	165
1D2.gr.1 V _H	EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTDYGLVWIRQPPGKGLEWIGMIWSSGTTDYNAAFISRVTISVDTSKN QFSLKLSVTAADTAVYYCVREEMDYWGQGLVTVSS	166
1D2.gr.1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDISNFLNWIYQQKPGKAPKLLIYYTSRSLHSGVPSRFSGSGSGTDFLTLS SLQPEDFATYYCQNGTLPWTFGQGTKVEIK	167
1D2.gr.2 V _H	EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTDYGLVWIRQPPGKGLEWIGMIWSSGTTDYNAAFISRVTISKDTSKN QVSLKLSVTAADTAVYYCVREEMDYWGQGLVTVSS	168
1D2.gr.2 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDISNFLNWIYQQKPGKAPKLLIYYTSRSLHSGVPSRFSGSGSGTDFLTLS SLQPEDFATYYCQNGTLPWTFGQGTKVEIK	169
1D2.gr.3 V _H	EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTDYGLVWVRQPPGKGLEWIGMIWSSGTTDYNAAFISRLTISKDTSKN QVSLKLSVTAADTAVYYCVREEMDYWGQGLVTVSS	170
1D2.gr.3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDISNFLNWIYQQKPGKAPKLLIYYTSRSLHSGVPSRFSGSGSGTDFLTLS SLQPEDFATYYCQNGTLPWTFGQGTKVEIK	171
CON1 (1A7)HVR-H1	X ₁ X ₂ YMS (여기서 X ₁ 은 D 또는 E이고, 그리고 X ₂ 는 S 또는 A임)	172
CON1 (1A7) HVR-H2	DMYPDX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ SYNQKFRE (여기서 X ₁ 은 N 또는 S이고, X ₂ 은 A 또는 G이며, X ₃ 는 D 또는 S이고, 그리고 X ₄ 는 A 또는 S임)	173
CON1 (1A7) HVR-H3	APRWX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ (여기서 X ₁ 는 Y 또는 A이고, X ₂ 는 A 또는 F이고, X ₃ 은 S 또는 A이며, 그리고 X ₄ 는 A 또는 V임).	174
CON1 (1A7) HVR-L3	QX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ T (여기서 X ₁ 는 A 또는 Q이고, X ₂ 는 A 또는 G이고, X ₃ 는 A 또는 H 이고, X ₄ 는 A 또는 T이고, X ₅ 는 A 또는 L이고, X ₆ 는 A 또는 P이며, 그리고 X ₇ 는 A 또는 P임).	175
CON2 (3C8) HVR-H2	VINPGSGDX ₁ YYSEKFKG (여기서 X ₁ 는 T, A 또는 Q임).	176
CON2 (3C8) HVR-L2	HGTNLEX ₁ (여기서 X ₁ 은 S, E, 또는 Q임).	177
CON2 (3C8) HVR-L3	X ₁ X ₂ YAQFPYX ₃ (여기서 X ₁ 은 V 또는 A이고, X ₂ 는 H 또는 A이며, 그리고 X ₃ 은 Y 또는 A임).	178
1A7 V _L	DIQMTQTSSLSASLGDRTVITCRASQDISNFLNWIYQQKPDGTVKLLIYYTSRSLRSGVPSRFSGSGSGKDYFLTIS NLEQEDVAAYFCQQGHTLPPTFGGGTKLEIK	179
1A7 V _H	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYFTDSYMSWVKQSHGKTLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFKREKVTITVDKSS TTAYMEFRSLTSEDSAVYYCVLAPRWYFSVWGTTGTVTVSS	180
3C8 V _L	DILMTQSPSSMSVSLGDTVSIITCHASQDISSYIVWLQQKPGKSFGRGLIYHGTNLEDGIPSRFSGSGSGADYSLTIS SLESEDFADYYCVHYAQFPYTFGQGTKLEIK	181
3C8 V _H	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGYAFTNYLIEWVKRPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGKVTITADKSS STAYMQLSLSLSEDSAVYFCARDRLDYWGQGTTLTVSS	182

1A7.gr.5' V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMPDNGDSSYNQKFRERVILTVDSTSTAYLESSLRSEDTAIVYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	225
1A7.gr.7' V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMPDNGDSSYNQKFRERVILTVDSTSTAYLESSLRSEDTAIVYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	226

[0223] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 US7550140에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYTMNWRQAPGKGLEWVSAISGSGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIVYCAKDRYSQVHYALDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSTLTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 183)

[0224] 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄: DIVMTQSPDSLPTVTPGEPASISCRSSQSLHLSNGYNYLDWYLQKAGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSDTFLTKISRVEAEDVGVYCCQQYNNHPTTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 184). 일부 구현예에서, 항체는 US7550140에 기재된 바와 같이 항체 008의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 추가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 US7550140에 기술된 항체 008의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0225] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 US7550140에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열: MAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYTMNWRQAPGKGLEWVSAISGSGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIVYCAKDRYSQVHYALDYWGQGLVTVLEGTGGSGGTGSGTGTSELDIQMTQSPDSLPTVTPGEPASISCRSSQSLHLSNGYNYLDWYLQKAGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSDTFLTKISRVEAEDVGVYCCQQYNNHPTTFGGQTKLEIKRAA (서열 번호: 185). 일부 구현예에서, 항체는 US7550140에 기재된 바와 같이 항체 SC02008의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 추가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 US7550140에 기술된 항체 SC02008의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0226] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 US7550140에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄: EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIGTGGTYADSVMGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIVYCCARYDNVMGLYWFYDYGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSTLTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 186) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄: EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSDTFLTISSLEPEDFAVYCCQQRSNWPPAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 187). 일부 구현예에서, 항체는 US7550140에 기재된 바와 같이 항체 023의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 추가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 US7550140에 기술된 항체 023의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0227] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 US7960515에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSMNWRQAPGKGLEWVSYISSSSTIDYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDEDTAVYCCARESGWYLFYDYGQGLVTVSS (서열 번호: 188) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDTFLTISSLPEDFATYCCQQYNSYPPTFGGGTKVEIK (서열 번호: 189). 일부 구현예에서, 항체는 US7960515에 기재된 바와 같이 항체 11D4의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 추가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 US7960515에 기술된 항체 11D4의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0228] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 US7960515에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄:

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIQYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTALYYCAKQSTADYYFYFGMDVWVGQGTITVTVSSASTKGPSVFLPAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDPKPKNTKVDKTKVERKCCVECPAPPPVAGPSVFLPFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 190) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄: EIVVTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 191). 일부 구현예에서, 항체는 US7960515에 기재된 바와 같이 항체 18D8의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 US7960515에 기술된 항체 18D8의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0229] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 W02012/027328에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGSELKPKGASVKVCSKASGYTFDYSMHWVRQAPGQGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFVSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCANPYDYVSYAYMDYWGQGTITVTVSS (서열 번호: 192) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGRVITCKASQDVSTAVAWYQQKPKGAPKLLIYSASYLYTGVPSRFSGSGSGTDFTITSSLPEDIATYYCQQHYSTPRTFGQGTKLEIK (서열 번호: 193). 일부 구현예에서, 항체는 W02012/027328에 기재된 바와 같이 항체 hu106-222의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 W02012/027328에 기술된 항체 hu106-222의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0230] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 W02012/027328에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASEYEFPSHDMSWVRQAPGKLELVAAINSDDGGSTIYPTDMERRFTISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARHYDDYYAWFAYWGQGTITVTVSS (서열 번호: 194) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQAPRLLIYLSANLESGVPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQHSRELPLTFGGGKTKVEIK (서열 번호: 195). 일부 구현예에서, 항체는 W02012/027328에 기재된 바와 같이 항체 Hu119-122의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 W02012/027328에 기술된 항체 Hu119-122의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0231] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 W02013/028231에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄: MYLGLNYVFI VFLNGVQSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSAASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVaeIRSKANNHATYYAESVNGRFTISRDDSKSSVYLQMNLSRAEDTGIIYCTWGEVYFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYITCNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNSTYRVSIVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 196) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄: MRPSIQFLGLLLFWLHGAQCIDIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKSSQDINKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYSFISINLEPEDIATYYCLQYDNLNFTGAGTKLELKRITVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 197). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: MYLGLNYVFI VFLNGVQSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSAASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRSKANNHATYYAESVNGRFTISRDDSKSSVYLQMNLSRAEDTGIIYCTWGEVYFDYWGQGTITVTVSS (서열 번호: 198) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: MRPSIQFLGLLLFWLHGAQCIDIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKSSQDINKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYSFISINLEPEDIATYYCLQYDNLNFTGAGTKLEL (서열 번호: 199). 일부 구현예에서, 항체는 W02013/028231에 기재된 바와 같이 항체 Mab CH 119-43-1의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 W02013/028231에 기술된 항체 Mab CH 119-43-1의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0232] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 W02013038191에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFSTSYVMHWVKQPKGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCANYYGSLSMDYWGQGTITVTVSS (서열 번호: 200) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:

DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFRSGSGSDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGT
KLEIKR (서열 번호: 201). 일부 구현예에서, 항체는 WO2013038191에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적어도
1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:
WO2013038191에 기술된, 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0233] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 WO2013038191에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서, 효
능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:
EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFKDYTMHWVKQSHGKSLLEWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMEFRSLTSEDSAVYYCARMGYH
GPHLDFDVGAGTITVTVSP (서열 번호: 202) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:
DIVMTQSHKFMSTSLGDRVSIITCKASQDVGAaWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGGGSGTDFTLTISNVQSEDLTDYFCQQYINYPITFGGGT
KLEIKR (서열 번호: 203). 일부 구현예에서, 항체는 WO2013038191에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적어도
1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:
WO2013038191에 기술된, 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0234] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 WO2014148895A1에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서,
효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIMGYINPYNDGTYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGS
SLSMDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 204) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFRSGSGSDYTLTISLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGGGT
KVEIKR (서열 번호: 205). 일부 구현예에서, 항체는 WO2014148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적
어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:
WO2014148895A1에 기술된, 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0235] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 WO2014148895A1에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서,
효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIMGYINPYNDGTYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGS
SLSMDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 204) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFRSGSGSDYTLTISLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGGGT
KVEIKR (서열 번호: 206). 일부 구현예에서, 항체는 WO2014148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적
어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:
WO2014148895A1에 기술된, 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0236] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 WO2014148895A1에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서,
효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIMGYINPYNDGTYNEKFKGRATITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGS
SLSMDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 207) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFRSGSGSDYTLTISLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGGGT
KVEIKR (서열 번호: 205). 일부 구현예에서, 항체는 WO2014148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적
어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:
WO2014148895A1에 기술된, 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0237] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 WO2014148895A1에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서,
효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIMGYINPYNDGTYNEKFKGRATITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGS
SLSMDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 207) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFRSGSGSDYTLTISLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGGGT
KVEIKR (서열 번호: 206). 일부 구현예에서, 항체는 WO2014148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적
어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:
WO2014148895A1에 기술된, 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0238] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 WO2014148895A1에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서,
효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIMGYINPYNDGTYNEKFKGRATITSDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGS
SLSMDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 208) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:

DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGGGT
KVEIKR (서열 번호: 205). 일부 구현예에서, 항체는 WO2014148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적
어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:
WO2014148895A1에 기술된, 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0239] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 WO2014148895A1에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서,
효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFSYVMHWVRQAPGQRLIEWIGYINPYNDGTYNEKFKGRATLTSKASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGS
SLSMDYWGQGLTVTVSS (서열 번호: 208) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:
DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGGGT
KVEIKR (서열 번호: 206). 일부 구현예에서, 항체는 WO2014148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 20E5의 적
어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:
WO2014148895A1에 기술된, 항체 클론 20E5의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0240] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 WO2014148895A1에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서,
효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWMGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYH
GPHLDFDVGQGTITVTVSS (서열 번호: 209) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:
DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCKASQDVGAaVWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYINYLPTFGGGT
KVEIKR (서열 번호: 210). 일부 구현예에서, 항체는 WO2014148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적
어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:
WO2014148895A1에 기술된, 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0241] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 WO2014148895A1에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서,
효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWMGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYH
GPHLDFDVGQGTITVTVSS (서열 번호: 209) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:
DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCKASQDVGAaVWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYINYLPTFGGGT
KVEIKR (서열 번호: 211). 일부 구현예에서, 항체는 WO2014148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적
어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:
WO2014148895A1에 기술된, 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0242] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 WO2014148895A1에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서,
효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYH
GPHLDFDVGQGTITVTVSS (서열 번호: 212) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:
DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCKASQDVGAaVWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYINYLPTFGGGT
KVEIKR (서열 번호: 210). 일부 구현예에서, 항체는 WO2014148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적
어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:
WO2014148895A1에 기술된, 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0243] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 WO2014148895A1에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서,
효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYH
GPHLDFDVGQGTITVTVSS (서열 번호: 212) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:
DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCKASQDVGAaVWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYINYLPTFGGGT
KVEIKR (서열 번호: 211). 일부 구현예에서, 항체는 WO2014148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적
어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다:
WO2014148895A1에 기술된, 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0244] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 WO2014148895A1에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서,
효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역:
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYH
GPHLDFDVGQGTITVTVSS (서열 번호: 213) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDVGAaVwYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQYINYPITFGGGT KVEIKR (서열 번호: 210). 일부 구현예에서, 항체는 WO2014148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: WO2014148895A1에 기술된, 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0245] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 WO2014148895A1에 기술된 항-OX40 항체이다. 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 하기를 포함한다: 하기 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYH GPHLDFDVGQGTITVSS (서열 번호: 213) 및/또는 하기 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDVGAaVwYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQYINYPITFGGGT KVEIKR (서열 번호: 211). 일부 구현예에서, 항체는 WO2014148895A1에 기재된 바와 같이 항체 클론 12H3의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: WO2014148895A1에 기술된, 항체 클론 12H3의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열.

[0246] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 L106 BD이다 (Pharmingen 제품 # 340420). 일부 구현예에서, 항체는 항체 L106 (BD Pharmingen 제품 # 340420)의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 L106 (BD Pharmingen 제품 # 340420)의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0247] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 ACT35이다 (Santa Cruz Biotechnology, 카탈로그 # 20073). 일부 구현예에서, 항체는 항체 ACT35 (Santa Cruz Biotechnology, 카탈로그 # 20073)의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 ACT35 (Santa Cruz Biotechnology, 카탈로그 # 20073)의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0248] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 MEDI6469이다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 MEDI6469의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 MEDI6469의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0249] 일부 구현예에서, 효능제 항-인간 OX40 항체는 MEDI0562이다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 MEDI0562의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 초가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 MEDI0562의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0250] **기타 OX40 효능제**

[0251] 본원에서 기재된 방법에 유용한 OX40 효능제는 항체에 제한된의도는 결코 아니다. 비-항체 OX40 효능제는 본 분야에 잘 알려져 있고 고려된다.

[0252] 상기 기재된 바와 같이, (또한 CD134L로서 공지된) OX40L은 OX40에 대한 리간드로서 작용한다. 이와 같이, OX40L의 일부 또는 전부를 나타내는 효능제는 OX40 효능제로서 작용할 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 OX40L의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함할 수 있다. OX40L의 세포외 도메인의 예는 OX40-결합 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 OX40L의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함하는 OX40L의 가용성 형태일 수 있지만 단백질의 다른, 불용성 도메인, 예를 들면, 막통과 도메인이 부족하다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 OX40L를 결합시킬 수 있는 OX40L의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함하는 가용성 단백질이다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는, 예를 들면, 그의 유효성, 반감기, 또는 다른 원하는 특징을 증가시키기 위해 또 다른 단백질 도메인에 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 면역글로불린 Fc 도메인에 연결된 OX40L의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함할 수 있다.

[0253] 일부 구현예에서, OX40 효능제는 미국 특허 번호 7,696,175에 기재된 OX40 효능제의 임의의 하나일 수 있다.

[0254] 일부 구현예에서, OX40 효능제는 올리고머성 또는 다량체 분자일 수 있다. 예를 들어, OX40 효능제는 단백질을 올리고머화시키는 하나 이상의 도메인 (예를 들면, 류신 지퍼 도메인)을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 하나 이상의 류신 지퍼 도메인에 연결된 OX40L의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함할 수 있다.

[0255] 일부 구현예에서, OX40 효능제는 유럽 특허 번호 EP0672141 B1에 기재된 OX40 효능제의 임의의 하나일 수 있다.

[0256] 일부 구현예에서, OX40 효능제는 삼량체 OX40L 융합 단백질일 수 있다. 예를 들어, OX40 효능제는 (제한 없이 이소류신 지퍼 도메인을 포함한) 면역글로불린 Fc 도메인 및 삼량체화 도메인에 연결된 OX40L의 하나 이상의 세

포의 도메인을 포함할 수 있다.

[0257] 일부 구현예에서, OX40 효능제는 국제 공보 번호 WO2006/121810에 기재된 OX40 효능제의 임의의 하나일 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 MEDI6383이다.

[0258] 추가의 양태에서, 상기 임의의 양태에 따른 항-OX40 효능제 및/또는 항체는 하기에 기재된 바와 같이 단독으로 또는 조합적으로 임의의 특징을 혼입할 수 있다.

[0259] **항체 친화도**

[0260] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예컨대, 10-8 M개 이하, 예컨대, 10-8 M 내지 10-13 M, 예컨대, 10-9 M 내지 10-13 M)의 해리 상수 (Kd)를 갖는다.

[0261] 일 구현예에서, Kd는 방사표지된 항원 결합 검정(RIA)에 의해 측정된다. 일 구현예에서, RIA는 관심의 대상인 항체의 Fab 버전 및 이의 항원으로 수행된다. 예를 들어, 항원에 대한 Fab의 용액 결합 친화성은 일련의 적정된 비표지된 항원의 존재하에 최소 농도의 (125I)-표지된 항원으로 Fab를 평형화시키고 이어서 결합된 항원을 항-Fab 항체 코팅된 플레이트로 포획함에 의해 측정된다 (예를 들어, 참고: Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999)). 검정용 조건을 수립하기 위해, MICROTITER® 다중-웰 플레이트 (Thermo Scientific)는 50 mM 탄산 나트륨 (pH 9.6)에서 포착 항-Fab 항체 (Cappel Labs)의 5 $\mu\text{g/ml}$ 로 밤새 코팅되고, 그리고 그 뒤에 2 내지 5 시간동안 실온 (대략 23°C)에서 PBS내 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 차단된다. 비-흡착제 플레이트 (Nunc #269620)에서, 100 pM 또는 26 pM [125I]-항원은 해당 Fab의 연속 희석으로 혼합된다 (예를 들면, 하기에의 항-VEGF 항체, Fab-12의 측정과 일치함: Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)). 그 다음 해당 Fab는 밤새 항온처리되지만; 그러나, 항온처리는 평형이 달성됨을 확인하기 위해 더 오랜 기간 (예를 들면, 약 65 시간)동안 계속할 수 있다. 그 후에, 혼합물은 실온에서 (예를 들면, 1 시간 동안) 항온처리를 위해 포착 플레이트로 이동된다. 이어서, 상기 용액을 제거하고 플레이트는 PBS 중에서 0.1% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20®)으로 8회 세척하였다. 플레이트가 건조되었을 때, 150 μl /웰의 신틸런트(scintillant)(MICROSCINT-20TM; Packard)를 가하고, 플레이트를 TOPCOUNT™ 감마 카운터(Packard) 상에서 10분 동안 계수한다. 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각각의 Fab의 농도는 경쟁 결합 검정에 사용하기 위해 선택한다.

[0262] 또 다른 구현예에 따르면, Kd는 BIACORE® 표면 플라즈몬 공명 검정을 사용하여 측정된다. 예를 들면, BIACORE®-2000 또는 BIACORE®-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 사용한 검정은 25°C에서 고정화된 항원 CM5 칩으로 ~10 응답 단위(RU)로 수행한다. 일 구현예에서, 카복시메틸화 텍스트란 바이오센서 칩(CM5, BIACORE, Inc.)을 공급체의 지침에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC) 및 N-하이드록시석신이미드(NHS)로 활성화시킨다. 항원은 pH 4.8, 10 mM 아세트산나트륨으로 5 $\mu\text{g/ml}$ (~0.2 μM)까지 희석되고, 그 다음 5 μl /분의 유속으로 주입되어 커플링된 단백질의 대략 10 반응 유닛 (RU)를 달성한다. 항원 주사 후, 1 M 에탄올아민을 주사하여 미반응된 그룹을 차단시킨다. 역학적 측정을 위해, 2배 연속 희석된 Fab (0.78 nM 내지 500 nM)를 대략 25 $\mu\text{l}/\text{min}$ 의 유속으로 25° C 에서 PBS 중에서 0.05% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20TM) 계면활성제 (PBST)와 함께 사용한다. 결합율 (kon) 및 해리율 (koff)은 결합 및 해리 센서그램을 동시에 피팅함에 의해 단순한 1 대 1 랑무어 결합 모델 (BIACORE® Evaluation Software version 3.2)을 사용하여 계산한다. 평형 해리 상수 (Kd)는 비율 koff/kon로서 계산한다. 참고, 예를 들면, Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999). 만일 가역속도(on-rate)가 상기 표면 플라즈몬 공명 검정에 의해 106 M-1 s-1를 초과하면, 분광기, 예컨대 정지-유동 구비된 분광광도계 (Aviv Instruments) 또는 교반된 큐벳을 갖춘 8000-시리즈 SLM-AMINCO™ 분광광도계 (ThermoSpectronic)에서 측정된 바와 같이 항원의 증가 농도의 존재하에 25°C에서 pH 7.2, PBS내 20 nM 항-항원 항체 (Fab 형태)의 형광 방출 세기 (여기 = 295 nm; 방출 = 340 nm, 16 nm 대역통과)에서의 증가 또는 감소를 측정하는 형광성 쉐칭 기술을 이용함으로써 가역 속도는 측정될 수 있다.

[0263] **2. 항체 단편**

[0264] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 및 scFv 단편, 및 하기에 다른 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 항체 단편의 검토를 위해, 다음을 참고한다: Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003). scFv 단편의 검토를 위하여, 예를 들면, 다음을 참고하

며: Pluckthün, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994); 또한 다음을 참고한다: WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 5,571,894 및 5,587,458. 셀비지 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및

F(ab')₂ 단편의 검토를 위해서는, U.S. 특허 제5,869,046호를 참조한다.

[0265] 디아바디는 2가 또는 이특이적일 수 있는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 참고: 예를 들면, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993). 트리아바디 및 테트라바디가 또한 하기에 기술된다: Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003).

[0266] 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 구현예에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체 (Domantis, Inc., Waltham, MA; 참고, 예를 들면, 미국 특허 번호 6,248,516 B1)이다.

[0267] 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같이 무손상 항체의 단백질 가수분해 소화 뿐만 아니라 재조합 숙주 세포(예컨대, 이. 콜라이 또는 파지)에 의한 생산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 기술들로 제조될 수 있다.

[0268] **3. 키메라성 및 인간화 항체**

[0269] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 항체는 키메라 항체이다. 특정 키메라성 항체는, 예를 들면, 하기에 기재되어 있다: 미국 특허 번호 4,816,567 및 Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)). 일 예에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역(예컨대, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이에서 유도된 가변 영역)과 인간 불변영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라 항체는 부류 또는 하위부류가 친계 항체의 부류로부터 변화된 “부류 스위칭된” 항체이다. 키메라 항체는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0270] 특정 구현예에서, 키메라 항체는 인간화된 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 인간화되어 인간에 대한 면역 원성이 감소되어 있고 모 비-인간 항체의 특이성 및 친화성을 보유한다. 일반적으로, 인간화 항체는, HVR, 예를 들면, CDR, (또는 그 일부)가 비인간 항체로부터 유도되고, FR (또는 그 일부)가 인간 항체 서열로부터 유도되는 하나 또는 그 초과 가변 도메인을 포함한다. 인간화된 항체는 임의로 또한 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항체에서 일부 FR 잔기는 비인간 항체 (예를 들면, HVR 잔기가 유도되는 항체)로부터 상응하는 잔기로 치환되어, 예를 들면, 항체 특이성 또는 친화성을 회복 또는 개선한다.

[0271] 인간화 항체 및 이의 제조 방법은, 예를 들면, 하기에 고찰되고: Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008), 그리고 추가로 하기에 기재된다: 예를 들면, Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); 미국 특허 번호 5,821,337, 7,527,791, 6,982,321, 및 7,087,409; Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (특이성 결정 영역 (SDR) 그래프팅 기재); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) ("재표면화" 기재); Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) ("FR 서플링" 기재); 및 Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (FR 서플링에 대한 "유도된 선택" 접근법을 기재함).

[0272] 인간화를 위해 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: “베스트-피트” 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (참고: 예를 들어, Sims et al. J. Immunol. 151:2296 (1993)); 특정 하위그룹의 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (참고: 예를 들어, Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); 및 Presta et al. J. Immunol., 151:2623 (1993)); 인간 성숙(체세포적으로 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역 (예를 들면, 참고: Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역 (참고: 예를 들어, Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)).

[0273] **4. 인간 항체**

[0274] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당해기술에 공지된 다양한 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 다음 문헌에 기재되어 있다: van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008).

[0275] 인간 항체는 항원성 유발(antigenic challenge)에 응답하여 무손상 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 무손상 항체를 제조하도록 변형된 유전자도입 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 상기 동물은 전형적으로 내인성 면역글로불린 유전자좌를 대체하거나 염색체외적으로 존재하거나 동물의 염색체에 무작위로 통합된 인간 면역글로불린 유전자좌 모두 또는 일부를 함유한다. 상기 유전자전이 마우스에서, 내인성 면역글로불린 유

전자좌는 일반적으로 불활성화되어 있다. 형질전환 동물로부터 인간 항체를 수득하는 방법의 검토를 위해, 하기를 참조한다: Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005). 참고: 또한, 예를 들면, XENOMOUSE™ 기술을 기재하는 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584; HuMab® 기술을 기재하는 미국 특허 번호 5,770,429; K-M MOUSE® 기술을 기재하는 미국 특허 번호 7,041,870, 및 VelociMouse® 기술을 기재하는 미국 특허 출원 공보 번호 US 2007/0061900). 이와 같은 동물에 의해 생성된 무손상 항체의 인간 가변 영역은, 예컨대 상이한 인간 불변 영역과 조합함으로써, 추가로 변형될 수 있다. 인간 항체는 또한 혼성세포 기반 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0276] 인간 항체는 또한 하이브리도마 기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 단클론성 항체의 제조를 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 기재되었다. (참고: 예를 들어, Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); and Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991).) 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 제조된 인간 항체가 또한 다음 문헌에 기재되어 있다: Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006). 추가의 방법은, 예를 들면, 미국 특허 번호 7,189,826 (하이브리도마 세포주로부터 단클론성 인간 IgM 항체의 생산 기재) 및 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (인간-인간 하이브리도마 기재)에 기재된 것을 포함한다. 인간 혼성세포 기술 (Trioma technology)은 다음 문헌에 기재되어 있다: Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005).

[0277] 인간 항체는 또한 인간 유래된 파아지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인서열을 단리시킴에 의해 제조될 수 있다. 상기 가변 도메인 서열은 이어서 목적하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하기 위한 기술은 하기에 기재되어 있다.

[0278] **5. 라이브러리-유래 항체**

[0279] 본 발명의 항체는 목적하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대해 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 예를 들면, 파지 디스플레이 라이브러리를 생산하고 목적하는 결합 특징을 갖는 항체에 대해 이러한 라이브러리를 스크리닝하기 위한 각종 방법들이 당업계에 공지되어 있다. 그러한 방법은 하기에 검토되며: Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O' Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001) 추가로 하기에 검토된다: 예를 들어, the McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004).

[0280] 일부 파아지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자 레퍼토리는 폴리머라제 연쇄 반응(PCR)에 의해 별도로 클로닝되고 파아지 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, 이후 하기에 기술된 바와 같이 항원-결합 파아지에 대해 스크리닝될 수 있다: Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994). 파아지는 전형적으로 단일쇄 Fv (scFv) 단편 또는 Fab 단편으로서 항체 단편을 디스플레이한다. 면역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 작제할 필요 없이 면역원에 대한 고친화성 항체를 제공한다. 대안적으로, 단순 레퍼토리는 (예를 들면, 인간으로부터) 클로닝되어 하기에 기재된 바와 같이 임의의 면역화 없이 광범위한 비자가 및 또한 자가 항원에 항체의 단일 공급원을 제공할 수 있다: Griffiths et al., *EMBO J.*, 12: 725-734 (1993). 최종적으로, 순수 라이브러리는 또한 줄기 세포로부터 비-재배열된 V-유전자 분절을 클로닝하고 고도의 가변성 CDR3 영역을 암호화하고 시험관내 재배열을 성취하기 위해 무작위 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용함에 의해 합성적으로 제조될 수 있고, 이는 다음 문헌에 기재된 바와 같다: Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992). 인간 항체 파아지 라이브러리를 기재하는 특허 공보는 예를 들어, 다음의 문헌을 포함한다: 미국 특허 번호 5,750,373, 및 미국 특허 공보 번호 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936, 및 2009/0002360.

[0281] 인간 항체 라이브러리에서 단리된 항체 또는 항체 절편은 본원의 인간 항체 또는 인간 항체 절편으로 간주된다.

[0282] **6. 다중특이적 항체**

[0283] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 다중특이적 항체, 예를 들면 이중특이적 항체이다. 다중특이성 항체는 최소한 두 개의 상이한 자리에 대해 결합 특이성을 갖는 단클론 항체이다. 특정 구현예에서, 결합 특이

성 중 하나는 OX40에 대한 것이고, 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 특정 구현예에서, 이중특이적 항체는 OX40의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체는 또한 OX40를 발현하는 세포에 세포 독성제를 국소화하는데 사용될 수 있다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편으로 제조될 수 있다.

[0284] 다중특이적 항체를 제조하기 위한 기술은 하기를 비제한적으로 포함한다: 상이한 특이성을 갖는 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 제조함 동시 발현 (참고: Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983)), WO 93/08829, 및 Traunecker et al., EMBO J. 10: 3655, 1991), 및 "크롭-인-홀" 가공 (참고: 예를 들면, 미국 특허 번호 5,731,168). 다중 특이적 항체는 또한 다음과 같이 제조될 수 있다: 항체 Fc-이종이량체 분자를 제조하기 위한 정전기 스티어링 효과를 가공함에 의해 (WO 2009/089004A1); 2개 이상의 항체 또는 단편을 가교 결합시킴에 의해 (참고: 예를 들면, 미국 특허 번호 4,676,980, 및 Brennan et al., Science, 229: 81 (1985)); 이중특이적 항체를 생산하기 위하여 류신 지퍼(leucine zipper)를 사용함으로써 (참고: 예를 들어, Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)); 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 "디아바디" 기술을 사용함으로써 (참고: 예를 들어, Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)); 및 단일쇄 Fv(sFv) 이량체를 사용함에 의해(참고: 예를 들어, Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994)); 및 다음 문헌에 기재된 바와 같이 3특이적 항체를 제조함에 의해, 예를 들어, Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991).

[0285] "옥토퍼스 항체"를 포함하는, 3개 이상의 기능성 항원 결합 부위를 갖는 가공된 항체는 또한 본원에 포함된다 (문헌참조: 예를 들어 US 2006/0025576A1).

[0286] 본원에서 항체 또는 단편은 또한 OX40 및 또 다른 상이한 항원에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이원 작용 Fab" 또는 "DAF"를 포함한다(참고: 예를 들어 US 2008/0069820).

[0287] **7. 항체 변이체**

[0288] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들어, 상기 항체의 결합 친화도 및/또는 기타 생물학적 특성들을 향상시키는 것이 바람직한 일일 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 암호화하는 뉴클레오티드 서열로 적당한 변형을 도입하거나 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 상기 변형은 예를 들어, 항체의 아미노산 서열내 잔기들로부터의 결실 및/또는 이들로의 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 결실, 삽입, 및 치환의 임의의 조합이 만들어져서 최종 작제물에 도달할 수 있다, 단, 최종 작제물은 원하는 특성, 예를 들면, 항원-결합을 보유한다.

[0289] **치환, 삽입 및 결실 변이체**

[0290] 특정 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환적 돌연변이 유발을 위한 목적하는 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환은 "바람직한 치환."의 제목하에 표 A에서 보여준다. 보다 실질적 변화는 "예시적 치환"의 표제하에 표 A에 제공되고, 추가로 아미노산 측쇄 부류를 참조로 하기에 기재된 바와 같다. 아미노산 치환은 목적하는 활성, 예컨대, 보유된/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC를 위해 선별된 제품 및 관심 항체에 도입될 수 있다.

[0291] [표 A]

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

[0292]

[0293] 아미노산은 통상의 측쇄 성질에 따라 분류될 수 있다:

[0294] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0295] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0296] (3) 산성: Asp, Glu;

[0297] (4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0298] (5) 쇠 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro;

[0299] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0300] 비-보존적 치환은 이들 부류 중의 하나의 구성원을 다른 부류로 교체함을 수반할 것이다.

[0301] 치환 변이체의 일 유형은 친계 항체 (예컨대, 인간화 또는 인간 항체)의 하나 이상의 초가변 영역 잔기를 치환함을 포함한다. 일반적으로, 추가의 연구를 위해 선택되는 생성된 변이체(들)는 친계 항체에 비해 특정 생물학적 특성(예컨대, 증가된 친화도, 감소된 면역원성)에 있어서 변형(예컨대, 개선)을 갖고/갖거나 친계 항체의 특정 생물학적 특성을 실질적으로 보유할 것이다. 예시적인 치환 변이체는 친화도 성숙 항체이며, 이것은, 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같은 파지 디스플레이-기반 친화도 성숙 기술을 사용하여 통상적으로 생성될 수 있다. 간단히, 하나 또는 그 초과 HVR 잔기는 돌연변이화되고 파아지에서 변이체 항체 표시되고 특정한 생물학적 활성 (예를 들면, 결합 친화성)을 위해 스크리닝된다.

[0302] 변형(예컨대, 치환)은 HVR에서, 예컨대, 항체 친화도를 개선시키기 위해 이루어질 수 있다. 상기 변경은 HVR " 핫스팟," 즉, 체세포 성숙 공정 동안 높은 빈도로 돌연변이화하는 코돈에 의해 암호화된 잔기 (참고: 예를 들면, Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)), 및/또는 항원과 접촉하는 잔기에서 이루어질 수 있으며, 이때 생성된 변이체 VH 또는 VL가 결합 친화도에 대해 시험된다. 2차 라이브러리로부터 작제하고 재선택함에 의한 친화성 성숙화가 예를 들어, 다음 문헌에 기재되어 있다: Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O' Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).) 친화성 성숙화의 일부 양태에서, 다양성이 임의의 다양한 방법 (예를 들어, 오류 발생 경향 PCR, 쇠 서플링 또는 올리고뉴클레오티드 지시된 돌연변이유발)에 의한 성숙화를 위해 선택되는 가변 유전자에 도입된다. 이후 2차 라이브러리가 형성된다. 이후 라이브러리를 스크리닝하여 목적하는 친화도를 갖는 임의의 항체 변이체를 식별한다. 다양성을 도입하는 또 다른 방법은 HVR-지시된 접근법을 포함하며, 여기서 몇몇 HVR 잔기(예컨대, 한번에 4-6개 잔기)가 무작위화된다. 항원 결합에 관련된 HVR 잔기는 특히, 예컨대, 알려진 주사 돌연변이유발(alanine scanning mutagenesis) 또는 모델링을 사용하여 식별할 수 있다. 특히, CDR-H3 및 CDR-L3이 흔히 표적화된다.

[0303] 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 이러한 변형이 항체가 항원에 결합하는 능력을 실질적으로 감소시키

지 않는 한 하나 이상의 HVR 내에서 일어날 수 있다. 예를 들면, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변형(예컨대, 본원에 제공된 바와 같은 보존적 치환)은 HVR에서 이루어질 수 있다. 상기 변형은, 예를 들면, HVR에서 항원 접촉 잔기의 외부일 수 있다. 상기 제공된 변이체 VH 및 VL 서열의 특정 구현예에서, 각각의 HVR는 변경되지 않거나, 또는 하나 이상, 두 개 또는 세 개의 아미노산 치환을 함유하지 않는다.

[0304] 돌연변이생성을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기들 또는 영역들의 식별을 위해 유용한 방법은 다음 문헌에 기재된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이생성"로 불리운다: Cunningham and Wells (1989) Science, 244:1081-1085. 이 방법에서는, 표적 잔기들(예컨대, Arg, Asp, His, Lys, 및 Glu 와 같은 하전된 잔기)의 잔기 또는 그룹을 식별하고 중성 또는 음으로 하전된 아미노산(예컨대, 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 대체하여 항체와 항원의 상호작용이 영향을 받는지를 측정한다. 추가의 치환은 초기 치환에 대한 기능적 감도를 입증하는 아미노산 위치에서 도입될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 항체와 항원 간의 접촉 지점을 식별하기 위한 항원-항체 복합체의 결정 구조. 상기 접촉 잔기 및 인접 잔기가 치환을 위한 후보물질로서 표적화되거나 제거될 수 있다. 변이체는 이들이 목적하는 특성을 함유하는지 측정하기 위해 스크리닝될 수 있다.

[0305] 아미노산 서열 삽입은 1 잔기 내지 100 이상 잔기를 함유하는 폴리펩티드 길이 범위의 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열간 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 또 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩티드 또는 효소(예컨대, ADEPT에 대한)에 대한 항체의 N- 또는 C-말단에 융합을 포함한다.

[0306] **b) 글리코실화 변이체**

[0307] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 항체가 글리코실화되는 정도를 증가시키거나 감소시키도록 변형된다. 항체에 대한 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 아미노산 서열을 변경시킴으로써 편리하게 달성될 수 있어서 하나 또는 그 초과 글리코실화 부위는 제조 또는 제거된다.

[0308] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 여기에 부착된 탄수화물은 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 천연 항체는 전형적으로 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 대한 N-연결부에 의해 일반적으로 부착되는 분지형, 2 분지형 올리고당을 포함한다. 예를 들면, 참고: Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997). 올리고당은 다양한 탄수화물, 예를 들면, 만노스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토오스, 및 시알산, 뿐만 아니라 2분지형 올리고당 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코오스를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체에서 올리고당의 변형은 특정 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 제조하기 위해 실시될 수 있다.

[0309] 한 구현예에서, Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코오스가 부족한 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들면, 상기 항체에서 푸코오스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코오스의 양은, 예를 들어, WO 2008/077546에 기술된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분광계에 의하여 측정 시, Asn 297에 부착된 모든 당구조(glycostructure) (예를 들어, 복합체, 혼성체 및 고만노스 구조)의 총합과 비교하여, Asn297에서의 당 쇄 내의 푸코오스의 평균 양을 산출함으로써 측정될 수 있다. Asn297은 Fc 영역에서의 대략 위치 297 (Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링)에 배치된 아스파라긴 잔기를 지칭하지만; 그러나, Asn297은, 항체내 작은 서열 변이로 인해, 위치 297의 약 ± 3 아미노산 업스트림 또는 다운스트림, 즉, 위치 294 와 300 사이에 또한 배치될 수 있다. 이와 같은 푸코실화 변종은 ADCC 작용을 향상시킬 가능성이 있다. 예를 들면, 미국 특허 공보 제US 2003/0157108호(Presta, L.); US 제2004/0093621호(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)를 참조한다. “탈푸코실화된” 또는 “푸코오스-결핍” 항체 변이체와 관련된 공보의 예는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004). 탈푸코실화 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포(Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)); 미국 특허 출원 번호 US 2003/0157108 A1, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Adams et al., 특히 실시예 11), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실전달효소 유전자, FUT8, 녹아웃 CHO 세포 (참고, 예를 들면, Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107).

[0310] 항체 변이체는 이등분한 올리고당으로 추가 제공되고, 예를 들면, 여기서 항체의 Fc 영역에 부착된 2분지형 올리고당은 GlcNAc에 의해 이등분된다. 상기 항체 변이체는 푸코실화를 감소시킬 수 있고/있거나 ADCC 기능을 개선시킬 수 있다. 이러한 항체 변이체의 예는, 예를 들면, WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); 미국 특허

6,602,684 (Umana et al.); 및 US 2005/0123546 (Umana et al.)에 기재되어 있다. Fc 영역에 부착된 올리고당에서 적어도 하나의 갈락토오스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 상기 항체 변이체는 CDC 기능을 개선시킬 수 있다. 상기 항체 변이체는, 예를 들면, WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.)에 기재된다.

[0311] **c) Fc 영역 변이체**

[0312] 특정 구현예에서, 1종 이상의 아미노산 변형은 본 명세서에서 제공된 항체의 Fc 영역 안으로 도입될 수 있고, 그렇게 함으로써 Fc 영역 변이체를 생성한다. Fc 영역 변이체는 1종 이상의 아미노산 위치에 아미노산 변형 (예를 들면 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (예를 들면, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0313] 특정 구현예에서, 본 발명은 모든 반응기 작용은 아니지만 일부 반응기 작용을 지니는 항체 변이체를 고려하며, 이 기능은 상기 항체 변이체를 생체내 항체 반감기가 중요하지만 특정 반응기 기능(예컨대 보완 및 ADCC)은 불필요하거나 해로운 용도에 바람직한 후보로 만든다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정을 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인하기 위해 수행할 수 있다. 예를 들면, Fc 수용체 (FcR) 결합 검정은 항체가 Fc γ R 결합이 부족하지만 (따라서 유사하게 ADCC 활성 부족), FcRn 결합 능력을 보유하는 것을 확보하기 위해 수행될 수 있다. ADCC, NK 세포 매개용 1차 세포는 Fc γ RIII 만을 발현하고, 반면에 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII를 발현한다. 조혈 세포상의 FcR 발현은 다음 문헌의 464 페이지 상의 표 3에 요약되어 있다: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). 관심 분자의 ADCC 활성을 측정하기 위한 시험관내 검정의 비-제한적인 예는 하기에 기술된다: 미국 특허 번호 5,500,362 (예를 들면 Hellstrom, I. *Proc. Nat' l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 및 Hellstrom, I et al., *Proc. Nat' l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (참고: Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)). 대안적으로, 하기와 같은 비-방사능활성 검정 방법이 사용될 수 있다: 예를 들어, 유동 세포측정을 위한 ACTI™ 비-방사능활성 세포독성 검정 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA); 및 CytoTox 96® 비 방사성 세포독성 검정 (Promega, Madison, WI). 그와 같은 분석을 위해 유용한 효과기 세포에는 말초 혈액 단핵구(PBMC) 및 자연 살해(NK) 세포가 포함된다. 대안적으로, 또는 추가로, 관심 있는 분자의 ADCC 활성은 생체내, 예를 들면, 하기에 개시된 것과 같은 동물 모델에서 측정될 수 있다: Clynes et al. *Proc. Nat' l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998). C1q 결합 검정은 또한 항체가 C1q를 결합할 수 없음에 따라서 CDC 활성이 부재임을 확인하기 위해 수행될 수 있다. 참고, 예를 들면, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q 및 C3c 결합 ELISA. 보체 활성화를 측정하기 위해, CDC 검정이 수행될 수 있다 (참고: 예를 들면, Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., *Blood* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). FcRn 결합 및 생체내 청소능/반감기 측정은 또한 당해분야에서 공지된 방법을 이용하여 수행될 수 있다 (참고: 예를 들면, Petkova, S.B. et al., *Int' l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

[0314] 일부 구현예에서, 항체는 Fc 수용체에 대한 결합을 감소시키는 돌연변이가 있는 Fc 영역을 포함한다. 감소된 효과기 기능을 가진 항체는 하나 이상의 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329의 치환을 갖는 것들을 비제한적으로 포함한다 (미국 특허 제6,737,056호). 상기 Fc 돌연변이체는, 알라닌에 대해 잔기 265 및 297의 치환을 갖는 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함하여, 2 또는 그 초과 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다 (미국 특허 번호 7,332,581).

[0315] FcR로의 개선되거나 감소된 결합을 갖는 특정 항체 변이체가 기재되어 있다. (예를 들어, 하기 참고: 미국 특허 번호 6,737,056; WO 2004/056312, 및 Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).)

[0316] 특정 구현예에서, 항체 변이체는 ADCC를 향상시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, Fc 영역의 위치 298, 333 및/또는 334에서의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다 (잔기의 EU 넘버링).

[0317] 일부 구현예에서, 변형은 예를 들어 하기에 기술된 바와 같이, 변경된 (즉, 개선되거나 감소된) C1q 결합 및/또는 보체의존적 세포독성 (CDC)을 유발하는 Fc 영역 내에서 제조된다: 미국 특허 번호 6,194,551, WO 99/51642, 및 Idusogie et al. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).

[0318] 증가된 반감기 및 태아로의 모체 IgG의 이동에 원인으로 작용하는, 신생아 Fc 수용체 (FcRn)로의 개선된 결합을 갖는 항체 (Guyer et al., *J. Immunol.* 117:587 (1976) 및 Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994))가 US2005/0014934A1 (Hinton et al.)에 기재된다. 상기 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선하는 그안에 하나 또는 그 초과 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역 잔기: 238, 256, 265, 272,

286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434의 하나 이상에서 치환, 예를 들면, Fc 영역 잔기 434의 치환을 갖는 것을 포함한다 (미국 특허 번호 7,371,826).

[0319] Fc 영역 변이체의 다른 예에 관하여 또한 하기 하기를 참고한다: Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988); 미국 특허 번호 5,648,260; 미국 특허 번호 5,648,260; 미국 특허 번호 5,624,821; 및 WO 94/29351.

[0320] **d) 시스테인 가공된 항체 변이체**

[0321] 특정 구현예에서, 시스테인이 가공된 항체, 예컨대, "thioMAbs"(항체의 하나 이상의 잔기가 시스테인 잔기로 치환된 것임)를 형성하는 것이 바람직할 수 있다. 특정 구현예에서, 치환된 잔기는 항체의 접근가능한 부위에서 발생한다. 상기 잔기를 시스테인으로 치환시킴으로써, 반응성 티올기는 그렇게 함으로써 항체의 접근가능한 부위에 배치되고, 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 중간체에 항체를 공주게이트하는데 사용되어, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이, 면역공주게이트를 제조할 수 있다. 특정 양태에서, 하기의 잔기들 중 임의의 하나 이상은 시스테인으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205 (카뱃 넘버링); 중쇄의 A118 (EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400 (EU 넘버링). 시스테인 가공된 항체는, 예를 들면, U.S. 특허 제7,521,541호에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.

[0322] **e) 항체 유도체**

[0323] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 당업계에 공지되어 있고 쉽게 이용 가능한 추가의 비단백질성 모이어티를 함유하도록 추가로 변형될 수 있다. 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 비제한적으로 수용성 폴리머를 포함한다. 수용성 폴리머의 비-제한적인 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 코폴리머, 카복시메틸셀룰로오스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 비닐피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 코폴리머, 폴리아미노산 (호모폴리머 또는 랜덤 코폴리머), 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 비닐피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 단독중합체, 프롤리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 코-폴리머, 폴리옥시에틸화된 폴리올 (예를 들면, 글리세롤), 폴리비닐 알코올, 및 이들의 혼합물. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데하이드는 물에서 그 안정성 때문에 제조시 이점을 가질 수 있다. 폴리머는 임의의 분자량일 수 있고, 그리고 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 항체에 부착된 폴리머의 수는 다양할 수 있고, 만일 1 초과 폴리머가 부착되면, 이들은 동일 또는 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용된 폴리머의 수 및/또는 유형은, 만일 항체 유도체가 한정된 조건하에서의 요법 등에서 사용된다면, 비제한적으로, 개선되는 항체의 특정한 특성 또는 기능을 포함하는 고려사항에 기반하여 측정될 수 있다.

[0324] 또 다른 구현예에서, 방사선에 노출에 의해 임의로 가열될 수 있는 비단백질성 모이어티 및 항체의 복합체가 제공된다. 일 구현예에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다 (Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605 (2005)). 방사선은 임의의 과장일 수 있으며, 보통의 세포에는 유해하지 않지만 비단백질성 모이어티를 항체-비단백질성 모이어티에 근접한 세포가 사멸하는 온도로 가열시키는 과장을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0325] **제조법 방법 및 조성물**

[0326] 항체는, 예를 들면, 미국 특허 제4,816,567호에 기재된 바와 같이 제조법 방법 및 조성물을 사용하여 제조할 수 있다. 한 구현예에서, 본원에서 기재된 항-OX40 항체를 암호화하는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 포함하는 아미노산 서열(예컨대, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)를 암호화할 수 있다. 추가 구현예에서, 상기 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (예를 들면, 발현 벡터)가 제공된다. 추가 구현예에서, 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 상기 일 구현예에서, 숙주 세포는 하기를 포함한다 (예를 들면, 하기로 형질전환됨): (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제2 벡터. 일 구현예에서, 숙주 세포는 진핵 세포, 예컨대, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프모양 세포(예컨대, YO, NS0, Sp20 세포)이다. 일 구현예에서, 항-OX40 항체를 제조하는 방법이 제공되고, 여기서, 상기 방법은 항체의 발현을 위해 적합한 조건 하에서 상기 제공된 바와 같이 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하고 임의로 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

[0327] 항-OX40 항체의 제조법 생산을 위해, 예를 들면, 상기에서 기재된 바와 같이, 항체를 암호화하는 핵산은 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 또는 그 초과 벡터에 단리 및 삽입된다. 이러한 핵산은 통상의

과정들(예컨대, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용함으로써)을 사용하여 쉽게 분리하고 서열분석할 수 있다.

[0328] 항체-암호화 백터의 클로닝 및 발현에 적합한 숙주 세포는 본원에 기재된 원핵 세포 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들면, 항체는, 특히 글리코실화 및 Fc 효과기 기능이 필요하지 않은 경우, 박테리아에서 생산될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현에 대해, 하기를 참고한다: 예를 들면, 미국 특허 번호 5,648,237, 5,789,199, 및 5,840,523. (또한 참고: Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254, (이. 콜라이에서의 항체 단편의 발현을 기술)). 발현 후, 상기 항체는 가용성 분획에서 세균 세포 페이스트로부터 분리되고 추가로 정제될 수 있다.

[0329] 발현 후, 항체를 가용성 단편의 박테리아 세포 페이스트로부터 분리할 수 있고 추가로 정제할 수 있다. 원핵생물 이외에, 글리코실화 경로가 "인간화"되어 일부 또는 전부 인간 글리코실화된 패턴을 갖는 항체를 생성할 수 있는 진균 및 효모 균주를 포함한 사상균 또는 효모균과 같은 진핵 미생물이 항체-암호화 백터를 위한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 참고: Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), 및 Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006).

[0330] 글리코실화된 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한 다중세포 유기체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유도된다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 곤충 세포와 함께, 특히 스포도프테라 프루지페르다 세포의 형질감염에 사용될 수 있는 수많은 바칼로바이러스 균주가 확인된다.

[0331] 식물 세포 배양물이 또한 숙주로서 이용될 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 제5,959,177호, 제6,040,498호, 제6,420,548호, 제7,125,978호, 및 제6,417,429호 (유전자도입 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIESTM 기술을 기재함)를 참조한다.

[0332] 척추동물 세포는 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 현탁액에서 성장하도록 적응되는 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 하기이다: SV40 (COS-7)에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주; 인간 배아 신장 세포주 (예를 들면, Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)에 기재된 바와 같은 293 또는 293 세포); 어린 햄스터 신장 세포 (BHK); 마우스 세르틀리 세포 (예를 들면, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251, 1980); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 그린 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 인간 자궁암종 세포 (HELA); 개 신장 세포 (MDCK); 버팔로 랫트 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 마우스 유방 종양 (MMT 060562); 예를 들면, Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에 기재된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포를 포함하고, 이는 DHFR- CHO 세포 (참고: Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))를 포함하는 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포; 및 골수종 세포주 예컨대 Y0, NS0 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생산에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위해, 다음을 참고한다: 예를 들면, Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003).

[0333] **검정**

[0334] 본원에서 제공된 항-OX40 항체는 당해기술에서 공지된 다양한 검정에 의해 그 물리적/화학 특성 및/또는 생물학적 활성으로 확인, 스크리닝, 또는 특징화될 수 있다.

[0335] **1. 결합 검정 및 기타 검정**

[0336] 일 양태에서, 본 발명의 항체는, 예를 들면, 공지된 방법 예컨대 ELISA, 웨스턴 블랏 등에 의해 그 항원 결합 활성에 대해 시험된다. OX40 결합은 당해 기술에서 공지된 방법을 이용하여 측정될 수 있고 예시적 방법은 본원에서 개시된다. 일 구현예에서, 결합은 방사성면역검정을 이용하여 측정된다. 예시적 방사성면역검정은 실시예에서 예시된다. OX40 항체는 아이오딘화되고, 아이오딘화된 항체의 고정된 농도 및 연속으로 희석된, 비표지된 OX40 항체의 감소 농도를 함유한 경쟁 반응 혼합물이 제조된다. OX40을 발현하는 세포 (예를 들면, 인간 OX40으로 안정되게 형질감염된 BT474 세포)는 반응 혼합물에 부가되었다. 항온처리 이후, 세포는 세정되어 세포에 결합된 OX40 항체로부터 유리 아이오딘화된 OX40 항체를 분리시켰다. 결합된 아이오딘화된 OX40 항체의 수준은, 예를 들면, 세포와 관련된 방사능, 및 표준 방법을 이용하여 측정된 결합 친화도 계수에 의해 측정된다. 또 다른 구현예에서, (예를 들면, T 세포 서브셋 상에서) 표면-발현된 OX40에 결합하기 위한 OX40 항체의 능력은 유세포측정을 이용하여 측정된다. 말초 백색 혈액 세포는 (예를 들면, 인간, 시노물구스 원숭이, 랫트 또는 마우스로부터) 수득되고 세포는 혈청으로 차단된다. 표지된 OX40 항체는 연속 희석으로 부가되고, T 세포는 (당해

기술에서 공지된 방법을 이용한) T 세포 서브셋을 확인하기 위해 또한 염색된다. 샘플의 항온처리 및 세정 이후, 세포는 흐름 세포측정기를 이용하여 분류되고, 당해 기술에서 잘 알려진 방법을 이용하여 데이터 분석된다. 또 다른 구현예에서, OX40 결합은 표면 플라즈몬 공명을 이용하여 분석될 수 있다. 예시적 표면 플라즈몬 공명 방법은 실시예에서 예시된다.

[0337] 또 다른 양태에서, 경쟁 검정은 본원에서 기재된 OX40에의 결합을 위해 본원에 기술된 임의의 항-OX40 항체와 경쟁하는 항체를 확인하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 경쟁 항체는 OX40 항체 중 임의의 것에 의해 결합된 동일한 에피토프 (예를 들어, 선형 또는 형태적 에피토프)에 결합한다. 항체가 결합하는 에피토프를 맵핑하기 위한 세부적인 예시적 방법은 다음 문헌에 제공되어 있다: Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ). 경쟁 검정은 실시예에서 예시된다.

[0338] 예시적인 경쟁 검정에서, 고정화된 OX40은, OX40 (예를 들면, mab 1A7.gr.1, mab 3C8.gr5)에 결합하는 제1 표지된 항체 및 OX40으로의 결합을 위해 제1 항체와 경쟁하는 그 능력에 대해 시험되는 제2 비표지된 항체를 포함하는 용액에서 항온처리된다. 제2 항체는 혼성세포 상정액 중에 존재할 수 있다. 대조군으로서, 고정화된 OX40은 제2 비표지된 항체가 아닌 제1 표지된 항체를 포함하는 용액에서 항온처리된다. OX40으로의 제1 항체의 결합에 허용된 조건 하에서 항온처리 이후, 과잉의 미결합된 항체는 제거되고, 고정된 OX40에 관련된 표지의 양이 측정된다. 만일 고정된 OX40에 관련된 표지의 양이 대조군 샘플에 비하여 시험 샘플에서 실질적으로 감소되면, 그러면 그것은 제2 항체가 OX40에 결합을 위해 제1 항체와 경쟁하는 것을 나타낸다. 다음 문헌을 참조한다: Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

[0339] **2. 활성 검정**

[0340] 일 양태에서, 검정은 생물학적 활성을 갖는 항-OX40 항체를 식별하기 위해 제공된다. 생물학적 활성은, 예를 들면, 하기를 포함할 수 있다: OX40 결합 (예를 들면, 결합 인간 및/또는 시노물구스 OX40), OX40-매개된 신호 전달 증가 (예를 들면, NFkB-매개된 전사 증가), 인간 OX40을 발현하는 세포 (예를 들면, T 세포) 고갈, ADCC 및/또는 식균작용에 의해 인간 OX40을 발현시키는 세포 고갈, 예를 들면, 효과기 T 세포 증식 증가 및/또는 효과기 T 세포에 의한 시토카인 생산 (예를 들면, 감마 인터페론) 증가에 의한, T 효과기 세포 기능 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포) 향상, 예를 들면, 기억 T 세포 증식 증가 및/또는 기억 T 세포 (예를 들면, 감마 인터페론)에 의한 시토카인 생산 증가에 의한, 기억 T 세포 기능 (예를 들면, CD4+ 기억 T 세포) 향상, (예를 들면, 효과기 T 세포 기능의 Treg 억제 감소에 의한 조절 T 세포 기능 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포 기능) 저해, 인간 효과기 세포 결합. 생체내 및/또는 시험관내에서 이러한 생물학적 활성을 갖는 항체가 또한 제공된다.

[0341] 특정 구현예에서, 본 발명의 항체는 상기 생물학적 활성에 대해 시험된다.

[0342] T 세포 상호작용은 당해 기술에서 공지된 방법을 이용하여 분석될 수 있고 예시적 방법은 본원에서 개시된다. 예를 들어, T 세포 (예를 들면, 기억 또는 효과기 T 세포)는 말초 백색 혈액 세포로부터 수득될 수 있다 (예를 들면, 피골 구배 원심단리를 이용하여 인간 전체의 혈액으로부터 단리될 수 있다). 기억 T 세포 (예를 들면, CD4+ 기억 T 세포) 또는 효과기 T 세포 (예를 들면 CD4+ Teff 세포)는 당해 기술에서 공지된 방법을 이용하여 PBMC로부터 단리될 수 있다. 예를 들어, Miltenyi CD4+ 기억 T 세포 단리 키트 또는 Miltenyi 비처리 CD4+ T 세포 단리 키트는 사용될 수 있다. 단리된 T 세포는 항원 제시 세포 (예를 들면, CD32 및 CD80을 발현시키는 조사된 L 세포)의 존재하에 배양되고, OX40 효능제 항체의 존재 또는 부재 하에 항-CD3 항체의 부가로 활성화된다. T 세포 증식의 효능제 OX40 항체의 효과는 당해 기술에서 잘 알려진 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, CellTiter Glo 키트 (Promega)는 사용될 수 있고, 결과는 다중표지 측정장치 (Perkin Elmer) 상에서 판독한다. T 세포 기능에 관한 효능제 OX40 항체의 효과는 또한 T 세포에 의해 생산된 시토카인의 분석으로 측정될 수 있다. 일 구현예에서, CD4+ T 세포에 의한 인터페론 감마의 생산은, 예를 들면, 세포 배양 상정액에서 인터페론 감마의 측정으로 측정된다. 인터페론 감마의 측정 방법은 당해 기술에서 공지된다.

[0343] Treg 세포 기능은 당해 기술에서 공지된 방법을 이용하여 분석될 수 있고 예시적 방법은 본원에서 개시된다. 하나의 예에서, 효과기 T 세포 증식을 억제하기 위한 Treg의 능력은 분석된다. T 세포는 당해 기술에서 공지된 방법 (예를 들면, 기억 T 세포 또는 비처리 T 세포의 단리)을 이용하여 인간 전체의 혈액으로부터 단리된다. 정제된 CD4+ 비처리 T 세포는 (예를 들면, CFSE로) 표지되고 정제된 Treg 세포는 상이한 시약으로 표지된다. 조사된 항원 제시 세포 (예를 들면, CD32 및 CD80을 발현시키는 L 세포)는 표지된 정제된 비처리 CD4+ T 세포 및 정제된 Tregs로 공-배양된다. 공-배양은 항-CD3 항체를 이용하여 활성화되고 효능제 OX40 항체의 존재 또는 부재하

에 시험된다. 적합한 시간 (예를 들면, 공동배양의 6 일) 이후, CD4+ 비처리 T 세포 증식의 수준은 FACS 분석을 이용하여 감소된 표지 염색 (예를 들면, 감소된 CFSE 표지 염색)에서 염료 희석으로 추적된다.

[0344] OX40 신호전달은 당해 기술에서 잘 알려진 방법을 이용하여 분석될 수 있고 예시적 방법은 본원에서 개시된다. 일 구현예에서, 리포터 유전자 (예를 들면, 베타 루시페라아제)에 융합된 NFκB 프로모터를 포함한 리포터 유전자 및 인간 OX40을 발현시키는 형질전환 세포는 생성된다. 세포에 OX40 효능제 항체의 부가는, 리포터 유전자에 대한 검정을 이용하여 검출되는, 증가된 NFκB 전사를 초래한다.

[0345] 식균작용은, 예를 들면, 단핵구-유도된 대식세포, 또는 U937 세포 (성숙한 대식세포의 형태학 및 특징을 갖는 인간 조직구성 림프종 세포주)를 이용함으로써 분석될 수 있다. OX40 발현 세포는 항-OX40 효능제 항체의 존재 또는 부재하에 단핵구-유도된 대식세포 또는 U937 세포에 부가된다. 적합한 기간 동안 세포의 배양 이후, 식균작용의 백분율은 1) 대식세포 또는 U937 세포 및 2) OX40 발현 세포의 마커에 대하여 이중 염색하는 세포의 백분율 시험, 및 OX40 발현 세포 (예를 들면, GFP)의 마커를 보여주는 세포의 총 수로 이의 분할에 의해 측정된다. 분석은 유세포측정으로 실시될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 분석은 형광성 현미경검사 분석으로 실시될 수 있다.

[0346] ADCC는, 예를 들면, 당해 기술에서 잘 알려진 방법을 이용하여 분석될 수 있다. 예시적 방법은 정의 섹션에서 기재되고 예시적 검정은 실시예에서 개시된다. 일부 구현예에서, OX40의 수준은 ADCC 검정에서 시험에 사용되는 OX40 발현 세포를 특징으로 한다. 세포는 검출가능하게 표지된 (예를 들면, PE 표지된) 항-OX40 항체로 염색될 수 있고, 그 다음 형광의 수준은 유세포측정을 이용하여 측정될 수 있고, 결과는 중앙 형광 세기 (MFI)로서 나타낼 수 있다. 또 다른 구현예에서, ADCC는 CellTiter 글로우 검정 키트로 분석될 수 있고 세포 생존력/세포독성은 화학발광으로 측정될 수 있다.

[0347] FcγRIA, FcγRIIA, FcγRIIB에 대한 다양한 항체, 및 FcγRIIIA의 2개 동종이인자형 (F158 및 V158)의 결합 친화도는 각각의 재조합 Fcγ 수용체를 이용한 ELISA-기반 리간드-결합 검정에서 측정될 수 있다. 정제된 인간 Fcγ 수용체는 C-말단에서 Gly/6xHis/글루타민은 S-전달효소 (GST) 폴리펩티드 태그에 연결된 수용체 γ 사슬의 세포외 도메인을 함유한 융합 단백질로서 표현된다. 상기 인간 Fcγ 수용체에 대한 항체의 결합 친화도는 아래와 같이 분석된다. 낮은-친화도 수용체, 즉 FcγRIIA (CD32A), FcγRIIB (CD32B), 및 FcγRIIIA (CD16), F-158 및 V-158의 2개 동종이인자형에 대하여, 항체는 1:3 항체:가교 F(ab')₂의 근사 물비로 염소 항-인간 카파 사슬 (ICN Biomedical; Irvine, CA)의 F(ab')₂ 단편으로 가교에 의해 다량체로서 시험될 수 있다. 플레이트는 항-GST 항체 (Genentech)로 코팅되고 소 혈청 알부민 (BSA)으로 차단된다. ELx405™ 플레이트 세정기 (Biotek Instruments; Winooski, VT)를 이용하여 0.05% Tween-20을 함유한 포스페이트-완충된 염수 (PBS)로 세정 이후, Fcγ 수용체는 25 ng/웰로 플레이트에 부가되고 실온에서 1시간 동안 항온처리된다. 플레이트가 세정된 이후, 시험 항체의 연속 희석액은 다량체 복합체로서 부가되고 플레이트는 실온에서 2시간 동안 항온처리된다. 미결합된 항체를 제거하기 위해 플레이트 세정 이후, Fcγ 수용체에 결합된 항체는 염소 항-인간 F(ab')₂의 홀스래디쉬 페록시다아제 (HRP)-접합된 F(ab')₂ 단편 (Jackson ImmunoResearch Laboratories; West Grove, PA) 그 다음 기질, 테트라메틸벤지딘 (TMB) (Kirkegaard & Perry Laboratories; Gaithersburg, MD)의 부가로 검출된다. 플레이트는 색상 발달을 허용하기 위해 시험된 Fcγ 수용체에 따라 5-20 분 동안 실온에서 항온처리된다. 반응은 1 M H3PO4로 종결되고 450 nm에서 흡광도는 마이크로플레이트 판독기 (SpectraMax®190, Molecular Devices; Sunnyvale, CA)로 측정되었다. 용량-반응 결합 곡선은 항체의 농도에 대한 항체 희석의 이중으로부터 평균 흡광도 값의 플롯팅에 의해 생성된다. Fcγ 수용체에 대한 결합으로부터 최대 반응의 50%가 검출되는 (EC50) 항체의 유효한 농도에 대한 값은 SoftMax Pro (Molecular Devices)를 이용하여 4-파라미터 방정식으로 결합 곡선 적합화 이후 측정되었다.

[0348] 암 세포사를 유도하는 항체에 대한 선택을 위하여, 막 온전성의 손실이 대조군과 비교하여 측정될 수 있다 (예컨대, 프로피디움 아이오딘화물 (PI), 트리판 블루 또는 7AAD 흡수량에 의하여 표지 시). PI 흡수량 검정이, 보체 및 면역 효과기 세포의 부재 하에서 수행될 수 있다. OX40 발현 세포는 예를 들면, 약 10 μg/ml에서 적절한 단클론성 항체를 함유하는 배지 또는 배지 단독으로 항온처리된다. 세포는 일정 기간 (예를 들면, 1 또는 3 일) 동안 항온처리된다. 각 치료 이후, 세포는 세정 및 분주된다. 일부 구현예에서, 세포를 세포 무리의 제거를 위하여 35 mm 스트레이너-캡핑된 12 x 75 튜브 (튜브 당 1ml, 처리 군 당 3개 튜브)로 분취하였다. 그 다음 튜브는 PI (10 μg/ml)를 받는다. 샘플은 FACSCAN™ 유동 세포분석기 및 FACSCONVERT™ CellQuest 소프트웨어 (Becton Dickinson)을 사용하여 분석될 수 있다.

[0349] 임의의 상기 시험관내 검정에서 사용을 위한 세포는 OX40을 자연적으로 발현시키는 또는 OX40을 발현시키기 위

해 조작된 세포 또는 세포주를 포함한다. 상기 세포는 OX40을 자연적으로 발현시키는 활성화된 T 세포, Treg 세포 및 활성화된 기억 T 세포를 포함한다. 상기 세포는 또한 OX40을 발현시키는 세포주 및 OX40을 정상적으로 발현시키지 않지만 핵산 암호화 OX40으로 형질감염된 세포주를 포함한다. 임의의 상기 시험관내 검정에서 사용을 위한 본원에서 제공된 예시적 세포주는 인간 OX40을 발현시키는 형질전환 BT474 세포 (인간 유방암 세포주)를 포함한다.

[0350] 임의의 검정이 항-OX40 항체 대신 또는 그 이외에 본 발명의 면역콘주게이트를 이용하여 수행될 수 있음이 이해된다.

[0351] 임의의 상기 검정이 항-OX40 항체 및 추가의 치료제를 이용하여 수행될 수 있음이 이해된다.

[0352] **면역콘주게이트**

[0353] 본 발명은 또한 하나 또는 그 초과 세포독성제, 예컨대 화학치료제 또는 약물, 성장 억제성 제제, 독소 (예를 들면, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물, 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소, 또는 그 단편), 또는 방사성 동위원소에 접합되는 본원에서 항-OX40 항체를 포함하는 면역콘주게이트를 제공한다.

[0354] 일 구현예에서, 면역콘주게이트는 항체가 비제한적으로 하기를 포함하는 하나 이상 상의 약물에 콘주게이트되는 항체-약물 콘주게이트 (ADC)이다: 메이탄시노이드(미국 특허 제5,208,020호, 제5,416,064호 및 유럽 특허 EP 0 425 235 B1); 아우리스타틴, 예컨대 모노메틸아우리스타틴 약물 모이머티 DE 및 DF(MMAE 및 MMAF)(미국 특허 제 5,635,483호 및 제5,780,588호, 및 제7,498,298호 참조); 둘라스타틴; 칼리케아미신 또는 이것의 유도체(미국 특허 제5,712,374호, 제5,714,586호, 제5,739,116호, 제5,767,285호, 제5,770,701호, 제5,770,710호, 제 5,773,001호, 및 제5,877,296호 참조; Hinman et al., Cancer Res. 53:3336-3342 (1993); 및 Lode et al., Cancer Res. 58:2925-2928 (1998)); 안트라사이클린, 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신(참고: Kratz et al., Current Med. Chem. 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 16:358-362 (2006); Torgov et al., Bioconj. Chem. 16:717-721 (2005); Nagy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters 12:1529-1532 (2002); King et al., J. Med. Chem. 45:4336-4343 (2002); 및 미국 특허 번호 6,630,579); 메토티렉세이트; 빈데신; 탁산 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀, 및 오르타탁셀; 트리코테센; 및 CC1065.

[0355] 또 다른 구현예에서, 면역콘주게이트는 디프테리아 A 쇄, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, (슈도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)로부터의) 외독소 A 쇄, 리신 A 쇄, 아브린 A 쇄, 모텍신 A 쇄, 알파-사르신, 유통(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 미국 자리공(*Phytolaca americana*) 단백질 (PAPI, PAPII, 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(*sapaonaria officinalis*) 억제제, 젤로닌, 미토젤린, 레스트릭토신, 페노마이신, 예노마이신, 및 트리코테센을 포함하지만 이에 제한되지 않는 효소 활성 독소 또는 이의 단편에 접합된 본원에 기재된 바와 같은 항체를 포함한다.

[0356] 또 다른 구현예에서, 면역콘주게이트는 본원에 기술된 바와 같이, 방사선 활성 원자에 접합되어 방사선 접합체를 형성하는 항체를 포함한다. 다양한 방사선 활성 동위원소가 방사선 접합체의 생산을 위해 사용가능하다. 예시는 하기를 포함한다: At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 및 Lu의 방사성 동위원소. 방사콘주게이트가 검출을 위해 사용되는 경우, 이것은 신티그래프 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들면 tc99m 또는 I123, 또는 핵자기 공명(NMR) 영상화(자기 공명 영상화, mri 로도 공지됨)를 위한 스핀 표지, 예를 들면, 아이오딘-123, 아이오딘-131, 인듐-111, 붐소-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철을 포함할 수 있다.

[0357] 항체 및 세포독성제의 접합체는 다양한 이작용성 단백질 커플링제, 예를 들면, N-석신이미딜-3-(2-피리디디티오) 프로피오네이트(SPDP), 석신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 이작용성 유도체(예를 들면, 디메틸 아디프이미데이트 HCl), 활성 에스테르(예를 들면, 디석신이미딜 수베레이트), 알데히드(예를 들면, 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물(예를 들면, 비스(p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체(예를 들면, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트(예를 들면, 톨루엔 2,6-디이소시아네이트), 및 비스-활성 붐소 화합물(예를 들면, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 리신 면역독소는 Vitetta et al., Science 238:1098 (1987)에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티오시아네이트벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산(MX-DTPA)은 항체에의 방사성 뉴클레오티드의 콘주게이션을

위한 예시적인 킬레이트제이다. 참고: WO94/11026. 상기 링커는 상기 세포에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "절단가능한 링커"일 수 있다. 예를 들어, 산-불안정 링커, 펩티다아제-민감성 링커, 광불안정성 링커, 디메틸 링커 또는 이황화물-함유 링커 (Chari et al., Cancer Res. 52: 127-131 (1992); 미국 특허 제 5,208,020호)가 사용될 수 있다.

[0358] 본원의 면역콘주게이트 또는 ADC가 명백히 고려되지만, BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 설폰-EMCS, 설폰-GMBS, 설폰-KMUS, 설폰-MBS, 설폰-SIAB, 설폰-SMCC, 및 설폰-SMPB를 포함하지만 이에 제한되지 않는 가교결합제 시약, 및 (예컨대, U.S.A 일리노이주 록퍼드에 소재하는 Pierce Biotechnology, Inc.로부터) 상업적으로 이용 가능한 SVSB(석신이미달-(4-비닐설폰)벤조에이트)로 제조된 이러한 콘주게이트에 제한되지 않는다.

[0359] **IV. 반응성을 예측하는 방법**

[0360] OX40 효능제 치료에 대한 암을 가진 대상체의 반응성을 예측하는 방법 및 OX40 효능제로 치료하기 위한 암을 가진 대상체 확인 또는 선택 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체로부터 수득된 백혈구를 함유한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 하나 이상의 마커 유전자는 CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFNg, IDO1, GZMA, GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, 및 IL7R로부터 선택됨); 및 참조와 비교될 경우, 대상체로부터 수득된 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준에 기반한 반응성 또는 비-반응성 대상체로서 대상체를 분류하는 단계 (여기서 참조로서 비교된 경우 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현 수준은 대상체가 OX40 효능제 치료에 반응성일 수 있음을 나타내거나, 또는 여기서 참조와 비교될 경우 하나 이상의 마커 유전자의 감소된 발현 수준은 대상체가 OX40 효능제 치료에 반응성일 수 없음을 나타냄)을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 마커 유전자는 CD8a, CD8b, IFNg, GZMA, GZMB, PRF1, 및 PDCA1로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 마커 유전자는 H2-d, CTLA4, CXCL9, PTPRC, IL7R, KLRK1, 및 CXCL1로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 마커 유전자는 CD64, IDO1, 및 ITGAM으로부터 선택될 수 있다.

[0361] 다른 구현예에서, 방법은 대상체로부터 수득된 백혈구를 함유한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 하나 이상의 마커 유전자는 CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및 VTCN1로부터 선택됨); 및 참조와 비교될 경우, 대상체로부터 수득된 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준에 기반한 반응성 또는 비-반응성 대상체로서 대상체를 분류하는 단계(여기서 참조와 비교될 경우 하나 이상의 마커 유전자의 감소된 발현 수준은 대상체가 OX40 효능제 치료에 반응성일 수 있음을 나타내거나, 또는 여기서 참조와 비교될 경우 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현 수준은 대상체가 OX40 효능제 치료에 반응성일 수 없음을 나타냄)를 포함한다.

[0362] 본 개시내용의 특정 양태는 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준 측정에 관한 것이다. 당해 기술에서 공지된 유전자 발현 측정을 위한 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 발현 수준은 mRNA 발현 수준을 지칭할 수 있다. mRNA 발현 수준은 많은 방법으로 측정될 수 있다. 상기 방법은 mRNA-특이적 프로브에 대한 혼성화의 양을 측정함으로써 샘플에 존재하는 특이적 mRNA의 사본을 정량화시킬 수 있다. 다른 방법은 mRNA, 또는 mRNA로부터 생성된 cDNA를 증폭시킬 수 있고, 얼마나 많은 mRNA가 샘플에 존재하였는지를 외삽하기 위해 생성된 증폭산물의 양을 정량화시킬 수 있다. 추가의 다른 방법은 mRNA 전사체의 일부 또는 전부, 또는 mRNA로부터 생성된 cDNA의 차세대 서열분석, 그 다음 특정한 유전자(들)에 상응하는 검출된 서열의 수치 정량화를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, mRNA 발현 수준은 정량적 PCR, 반(semi)-정량적 PCR, 뉴클레오티드 마이크로어레이, RNA-seq, 동일계내 혼성화, 및/또는 노던 블랏팅으로 측정된다.

[0363] 일부 구현예에서, 발현 수준은 단백질 발현 수준을 지칭할 수 있다. 단백질 발현 수준은 많은 방법으로 측정될 수 있다. 상기 방법은 특정한 단백질, 예컨대 항체에 특이적으로 결합하는 프로브 이용, 그 다음 샘플에서 특이적 결합의 양 검출에 의해 샘플에서 존재하는 단백질을 정량화할 수 있다. 다른 방법은 단백질을 짧은 펩티드로 단편화시킬 수 있고, 그 다음 이들 펩티드를 검출할 수 있고 얼마나 많은 펩티드가 특정한 단백질(들)에 상응하는지를 정량화할 수 있다. 일부 구현예에서, 단백질 발현 수준은 웨스턴 블랏팅, 펩티드 마이크로어레이, 면역조직화학, 유세포측정, 및/또는 질량 분광분석법으로 측정된다.

[0364] 본원에서 기재된 바와 같이, 일부 마커 유전자는 무린 동족체의 이름으로 열거될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 하나 이상의 마커 유전자의 인간 동족체의 발현 수준은 인간 샘플에서 측정될 수 있다. 무린 유전자의 인간 동족체 측정 방법은 당해 기술에서 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 동족체는, 즉, 유사한 세포성 기능을 수행함으로써, 기능적으로 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 동족체는 서열 상동성, 예를 들면, 본원에

서 기재된 바와 같이 프로그램 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN, Megalign (DNASTAR), 또는 ALIGN-2 소프트웨어 이용에 의해 측정될 수 있다.

[0365] 일부 구현예에서, 마커 유전자는 아래 표 3에서 제공된 하나 이상의 마커 유전자일 수 있다. 표 3은 발현 수준이 본원에서 기재된 바와 같이 OX40 효능제 치료에 대한 반응성 예측에 유용한 것으로 발견되었던 유전자의 목록을 제공한다. 표 3에서, 양성 예측변수는, 증가된 수준에서 발현된 경우, OX40 효능제 치료에 대한 반응성을 예측하는 유전자이다. 음성 예측변수는, 감소된 수준에서 발현된 경우, OX40 효능제 치료에 대한 반응성을 예측하는 유전자이다. 예시적 유전자/단백질 명칭 또는 별칭, 뿐만 아니라 인간 단백질 동족체에 상응하는 예시적 수탁 번호가 또한 제공된다.

표 3

번호	유전자	예측변수	별칭 (비-소모적인)	수탁 번호
1	CSF2	음성	과립구-대식세포 콜로니-자극 인자; GM-CSF; CSF;	NM_000749
2	CCL22	음성	케모카인 (C-C 모티프) 리간드 22; CC 케모카인 STCP-1; 작은 유도성 시토카인 A22	NM_022990
3	GATA3	음성	GATA-결합 인자 3, 트랜스-작용 T-세포-특이적 전사 인자 GATA3	NM_001002295
4	CD8a	양성	T-세포 표면 당단백질 CD8 알파 사슬; OKT8 T-세포 항원; T-세포 항원 Leu2; CD8 항원, 알파 폴리펩티드 p32	NM_001145873
5	CD8b	양성	T-세포 표면 당단백질 CD8 베타 사슬; CD8 항원, 알파 폴리펩티드 p37	NM_172213
6	H2-d	양성	MHC 부류 I B	NM_005514
7	CTLA4	양성	세포독성 T-림프구 단백질 4; CD152 동형체; 소아지방변증 3; 인슐린-의존적 진성 당뇨병 12	NM_005214
8	CD64	양성	Fc-감마 RI; Fc-감마 RIA	NM_000566
9	CXCL9	양성	C-X-C 모티프 케모카인 9; 작은-유도성 시토카인 B9; 감마-인터페론-유도된 모노카인	NM_002416
10	IFNg	양성	인터페론 감마	NM_000619
11	IDO1	양성	인돌아민 2,3-디옥시게나제 1	NM_002164
12	GZMA	양성	그란자임 A; h 인자; CTL 트립타제; 프라그멘틴-1; 세포독성 T-림프구 프로테이나제 1; 하누카 인자 세린 프로테아제	NM_006144
13	GZMB	양성	그란자임 B; C11; CTLA-1; 단편in-2; 카텝신 G-유사 1; T-세포 세린 프로테아제 1-3E; 세포독성 T-림프구 프로테이나제 2	NM_004131
14	PRF1	양성	페르포린-1; 사이톨라이신; 림프구 기공-형성 단백질	NM_001083116
15	PDCA1	양성	골수 기질 세포 항원 2; NPC-A-7; HM1.24 항원	NM_004335
16	KLRK1	양성	킬러 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 K, 구성원 1; NKG2-D 유형 II 내재성 막 단백질; NK 세포 수용체 D	NM_007360
17	PTPRC	양성	수용체-유형 티로신-단백질 포스파타제 C; CD45 항원; T200 당단백질	NM_002838
18	CXCL1	양성	성장-조절된 알파 단백질; C-X-C 모티프 케모카인 1; MGSA 알파; 섬유아세포 분비성 단백질; GRO1 종양유전자	NM_001511
19	ITGAM	양성	인테그린 알파-M; CR-3 알파 사슬; 항원 CD11b (p170); 백혈구 접착 수용체 MO1; 중성구 부착 수용체 알파-M 서브유닛; 대식세포 항원 알파 폴리펩티드	NM_001145808
20	IL7R	양성	인터류킨-7 수용체 서브유닛 알파; CD127 항원	NM_002185
21	IL13	음성	인터류킨-13	NM_002188
22	EPCAM	음성	상피성 세포 접합 부착; 세포 표면 당단백질 Trop-1; 선암종-관련된 항원; GA733-2; 상피성 당단백질 314	NM_002354
23	VTCN1	음성	V-세트 도메인-함유 T-세포 활성화 억제제 1; B7-H4	NM_024626

- [0367] 일부 구현예에서, mRNA 또는 단백질의 발현 수준은 참조 유전자의 발현 수준까지 정규화될 수 있다. 참조에 대한 특정한 유전자의 발현 수준 정규화는 샘플 크기에서 차이의 인자화 및/또는 mRNA/단백질 추출에 의해 샘플을 거쳐 재현성을 향상시킨다고 여겨진다. 이들 실시예에서, 참조에 대비한 발현 수준이 측정된다. 일부 구현예에서, 다중 참조 유전자는 (예를 들면, 평균화에 의해) 단독으로 또는 응집물로 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, mRNA 또는 단백질의 발현 수준은 절대적인 발현 수준을 지칭할 수 있다.
- [0368] 일부 구현예에서, 참조 유전자는 하우스키핑 유전자일 수 있다. 하우스키핑 유전자는 정상 및/또는 병리적 상태의 세포, 예컨대 기본적 세포성 기능 및/또는 유지를 위하여 요구된 단백질을 암호화한 유전자에서 구성적으로 발현되는 것으로 여겨진다. 하우스키핑 유전자는 이들이 다중 샘플을 거쳐 검출가능한 및/또는 재생가능한 수준에서 발현될 것을 확인하기 위해 참조로서 전형적으로 사용된다. 예시적 하우스키핑 유전자 및 참조로서 상기 유전자의 사용의 추가 설명은, 예를 들어, 하기에서 발견될 수 있다: de Kok, J.B., *et al.* (2005) *Lab Invest.* 85(1):154-9.
- [0369] 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준은 참조에 비교된다. 일부 구현예에서, 참조는 암을 갖는 대상체로부터 백혈구를 포함한 샘플에서 상응하는 마커 유전자의 발현의 평균, 중간, 또는 중앙 수준이다. 일부 구현예에서, 참조는 치료를 받은 후 OX40 효능제 치료에 반응성이 아닌 암을 갖는 다른 대상체로부터 백혈구를 포함한 샘플에서 상응하는 마커 유전자의 발현의 평균, 중간, 또는 중앙 수준이다. 예를 들어, 공유된 특징 (예를 들면, 동일한 암 유형 및/또는 단계, 또는 공통의 치료 예컨대 OX40 효능제에 노출)을 갖는 암으로부터 수득된 샘플의 세트는 예컨대 임상 결과 연구를 이용한 집단으로부터 연구될 수 있다. 상기 세트는, 대상체의 샘플이 비교될 수 있는, 참조, 예를 들면, 참조 번호를 유도하기 위해 사용될 수 있다.
- [0370] 일부 구현예에서, 치료에 대한 반응성은 하기 중 하나 이상을 지칭할 수 있다: 연장된 생존 (전체 생존 및 무진행 생존 포함); 객관적 반응의 유발 (완전한 반응 또는 부분적 반응 포함); 또는 암의 징후 또는 증상의 개선. 일부 구현예에서, 반응성은 암 환자에서 종양의 상태 결정, 즉, 응답, 안정, 또는 진행에 대한 RECIST 또는 면역-관련된 반응 기준 지침의 공개된 세트에 따라 하나 이상의 인자의 개선을 지칭할 수 있다. 이러한 가이드라인의 더욱 상세한 검토에 대하여, 다음을 참고한다: Eisenhauer *et al.*, *Eur J Cancer* 2009;45: 22847; Topalian *et al.*, *N Engl J Med* 2012;366:244354; Wolchok *et al.*, *Clin Can Res* 2009;15:741220; and Therasse, P., *et al. Natl. Cancer Inst.* 92:205-16 (2000). 반응성 대상체는 암(들)이, 예를 들면, RECIST 또는 면역-관련된 반응 기준에 기반한 하나 이상의 인자에 따라 개선을 보여주는 대상체를 지칭할 수 있다. 비-반응성 대상체는 암(들)이, 예를 들면, RECIST 또는 면역-관련된 반응 기준에 기반한 하나 이상의 인자에 따라 개선을 보여주지 않는 대상체를 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 반응성은 면역 활성화를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 반응성은 치료 효능을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 반응성은 면역 활성화 및 치료 효능을 포함할 수 있다.
- [0371] 종래의 반응 기준은, 신규 병변의 외관을 포함한, 초기 명백한 방사선학적 진행에 의해 선행될 수 있는 지연된 반응을 생산할 수 있는, 면역치료제의 항-종양 활성을 특징으로 하는데 적절하지 않을 수 있다. 그러므로, 신규 병변의 가능한 외관을 설명하는, 그리고 후속의 측정에서 방사선학적 진행이 확인되게 하는 변형된 반응 기준이 개발되었다. 따라서, 일부 구현예에서, 반응성은 면역-관련된 반응 기준 (irRC)에 따라 더 많은 인자 중 하나의 개선을 지칭할 수 있다. 참고: 예를 들면, Wolchok *et al.*, *Clin Can Res* 2009;15:7412 - 20. 일부 구현예에서, 신규 병변은 정의된 종양 부하에 추가되고, 예를 들면, 후속의 측정에서 방사선학적 진행을 뒤따른다. 일부 구현예에서, 비-표적 병변의 존재는 완벽한 반응의 측정에서 포함되고 방사선학적 진행의 측정에서 포함되지 않는다. 일부 구현예에서, 방사선학적 진행은 측정가능한 질환의 기준으로만 측정될 수 있고/있거나 최초 문서로 기록된 일자로부터 ≥ 4 주 연속적인 측정으로 확인될 수 있다.
- [0372] 일부 구현예에서, 종양은 복수의 암 세포, 예를 들면, 본원에서 기재된 임의의 암의 특징을 보여주는 세포를 함유하는 물질적 덩어리를 지칭할 수 있다. 종양의 예는 임의의 상기 유형의 암의 1차 종양 또는 임의의 상기 유형의 암으로부터 유도된 제2 부위에서 전이성 종양을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 종양은 암 세포 뿐만 아니라 종양 기질을 함유할 수 있다.
- [0373] 본 개시내용의 특정 양태는 샘플에서 하나 이상의 유전자의 발현 수준의 측정에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 샘플은 백혈구를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 종양 샘플일 수 있다. 종양 샘플에는 암 세포, 림프구, 백혈구, 기질, 혈관, 연결조직, 기저판, 및 상기 종양과 관련된 기타 모든 세포 유형이 포함된다. 일부 구현예에서, 샘플은 종양-침투 백혈구를 함유한 종양 조직 샘플이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 종양과 관련된

임의의 백혈구는 종양-침투 백혈구로 고려될 수 있다. 상기 종양-침투 백혈구의 예시는 하기를 비제한적으로 포함한다: T 림프구 (예컨대 CD8+ T 림프구 및/또는 CD4+ T 림프구), B 림프구, 또는 기타 골수-계통 세포 (하기를 포함: 과립구 (호중구, 호산구, 호염기구), 단핵구, 대식세포, 수지상 세포 (즉, 지상감입 수지상 세포), 조직구, 및 자연 살해 세포). 일부 구현예에서, 종양-침투 백혈구는 종양의 암 세포와 관련될 수 있다. 일부 구현예에서, 종양-침투 백혈구는 종양 기질과 관련될 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 샘플은 거시해부에 의해 종양 면적이 증폭된다.

[0374] 일부 구현예에서, 샘플은 하나 이상의 세포 유형 (예를 들면, 백혈구)을 분리 또는 분리시키기 위해 가공될 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 세포 유형의 분리 또는 분리 없이 사용될 수 있다. 종양 샘플은, 제한 없이 생검, 내시경술, 또는 수술 과정을 포함하여, 당해 기술에서 공지된 임의의 방법으로 대상체로부터 획득될 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 샘플은 방법 예컨대 냉동, (예를 들면, 포르말린 또는 유사한 고정제 이용에 의한) 고착, 및/또는 파라핀 왁스에서 포매에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 샘플은 절단될 수 있다. 일부 구현예에서, 신선한 종양 샘플 (즉, 상기 기재된 방법에 의해 제조되지 않은 것)은 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 mRNA 및/또는 단백질 완전성을 보존하기 위해 용액에서 항온처리에 의해 제조될 수 있다. 백혈구를 함유한 종양 샘플은 마커 유전자 발현 수준을 측정하기 위해 본원에서 기재된 임의의 기술에 의해 분석될 수 있다.

[0375] 일부 구현예에서, 샘플은 말초 혈액 샘플일 수 있다. 말초 혈액 샘플은 백혈구, PBMC, 등등을 포함할 수 있다. 말초 혈액 샘플로부터 백혈구 분리를 위하여 당해 기술에서 공지된 임의의 기술은 사용될 수 있다. 예를 들어, 혈액 샘플은 뽑혀질 수 있고, 적혈구는 용해될 수 있고, 백혈구 펠렛은 분리될 수 있고 샘플로 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, 밀도 구배 분리는 적혈구로부터 백혈구 (예를 들면, PBMC)를 분리시키기 위해 사용될 수 있다. 말초 혈액 샘플로부터 분리된 백혈구는 마커 유전자 발현 수준의 측정을 위하여 본원에서 기재된 임의의 기술에 의해 분석될 수 있다.

[0376] **V. 약력학적 활성 및 반응성 모니터링 방법**

[0377] 대상체로부터 획득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 대상체는 OX40 효능제로 치료되었고, 여기서 하나 이상의 마커 유전자는 ARG1, CCL2, CCL22, CCL5, CCR5, CD226, CD27, CD274, CD28, CD3E, CD40, CD8A, CD8b, CXCL10, CXCL9, EOMES, FasL, Fcgr1/CD64, FOXP3, GZMA, GZMB, HAVCR2, ICAM1, IDO1, IFNg, IL10, IL12A (TDO2), IL13, IL2, IL7R, ITGAM, KLRK1, LAG3, MAP4K1, MS4A1, PDCD1, PDCD1LG2, PRF1, PTPRC, TNF, TNFRSF14, TNFRSF9, 및 TNFSF4로부터 선택됨); 및 참조와 비교될 경우, 대상체로부터 획득된 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준에 기반한 약력학적 활성을 예증하는 것으로서 치료를 결정하는 단계 (여기서 참조와 비교될 경우 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현 수준은 OX40 효능제 치료에 대한 약력학적 활성을 나타냄)에 의해 OX40 효능제 치료의 약력학적 활성 모니터링 방법이 본원에서 제공된다. 이들 방법은 특이적 마커 유전자 (예를 들면, ARG1, CCL2, CCL22, CCL5, CCR5, CD226, CD27, CD274, CD28, CD3E, CD40, CD8A, CD8b, CXCL10, CXCL9, EOMES, FasL, Fcgr1/CD64, FOXP3, GZMA, GZMB, HAVCR2, ICAM1, IDO1, IFNg, IL10, IL12A (TDO2), IL13, IL2, IL7R, ITGAM, KLRK1, LAG3, MAP4K1, MS4A1, PDCD1, PDCD1LG2, PRF1, PTPRC, TNF, TNFRSF14, TNFRSF9, 및/또는 TNFSF4)의 발현이 상기 치료에 반응성인 종양 및 상기 치료에 비-반응성인 종양에서 OX40 효능제를 이용한 치료 이후 상향조절되는 본원에서 기재된 발견에 부분적으로 기반된다. 마커 유전자의 발현 수준은 본원에서 기재된 바와 같이 하나 이상의 방법으로 측정될 수 있다.

[0378] 본원에서 사용된 바와 같이, "약력학적 (PD) 활성"은 대상체에 대한 치료 (예를 들면, OX40 효능제 치료)의 효과를 지칭할 수 있다. PD 활성의 예는 하나 이상의 유전자의 발현 수준의 조절을 포함할 수 있다. 이론에 의한 구속됨 없이, 예컨대 유전자 마커의 발현 측정에 의한, PD 활성 모니터링이 OX40 효능제를 조사하는 임상시험 동안 유리할 수 있음이 고려된다. PD 활성 모니터링은, 예를 들어, 치료, 독성, 등등에 대한 반응을 모니터링하기 위해 사용될 수 있다.

[0379] 일부 구현예에서, 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준은 치료 (예를 들면, OX40 효능제 치료)를 받지 않는 대상체 유래의 샘플을 포함할 수 있는 참조에 비교될 수 있다. 일부 구현예에서, 참조는 치료 (예를 들면, OX40 효능제 치료)를 받기 전에 동일한 대상체 유래의 샘플을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 참조는 치료 (예를 들면, OX40 효능제 치료)를 받는 다른 대상체의 하나 이상의 샘플로부터 참조 값을 포함할 수 있다. 예를 들어, 환자의 집단은 치료될 수 있고, 하나 이상의 유전자의 발현 수준에 대한 중간, 평균, 또는 중앙값은 전체적으로 집단으로부터 생성될 수 있다. 공유된 특징 (예를 들면, 동일한 암 유형 및/또는 단계, 또는 공통의 치료 예컨

대 OX40 효능제에 대한 노출)을 갖는 암으로부터 수득된 샘플의 세트는 예컨대 임상 결과 연구를 이용한 집단으로부터 연구될 수 있다. 상기 세트는, 대상체의 샘플이 비교될 수 있는, 참조, 예를 들면, 참조 번호를 유도하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 기재된 임의의 참조는 PD 활성 모니터링을 위하여 참조로서 사용될 수 있다.

[0380]

일부 구현예에서, 하나 이상의 마커 유전자는 CD3, CD8, IFNg, GZMA, GZMB, PRF1, TNFa, PDCD1, 및 CD274로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 마커 유전자는 아래 표 4에서 제공된 하나 이상의 마커 유전자일 수 있다. 표 4는 발현 수준이 본원에서 기재된 바와 같이 반응 OX40 효능제 치료에서 (예를 들면, PD 활성의 마커로서) 상향 조절되는 것으로 발견되었던 유전자의 목록을 제공한다. 예시적 유전자/단백질 명칭 또는 별칭, 뿐만 아니라 인간 단백질 동족체에 상응하는 예시적 수탁 번호가 제공된다.

표 4

[0381]

번호	유전자	별칭 (비-소모적인)	수탁 번호
1	ARG1	아르기나제-1; 간-유형 아르기나제	NM_001244438
2	CCL2	C-C 모티프 시토카인 2; 작은-유도성 시토카인 2; 단백질 구 화학유인물질 단백질 1	NM_002982
3	CCL22	케모카인 (C-C 모티프) 리간드 22; CC 케모카인 STCP-1; 작은 유도성 시토카인 A22	NM_022990
4	CCL5	C-C 모티프 시토카인 5; 베타 케모카인 RANTES; T-세포 특이적 단백질 p288; 호산구 화학주성 시토카인	NM_001278736
5	CCR5	C-C 케모카인 수용체 5; HIV-1 융합 보조수용체	NM_001100168
6	CD226	DNAX 부속 분자-1; 혈소판 및 T 세포 활성화 항원 1; T 계통-특이적 활성화 항원 1	NM_006656
7	CD27	CD27L 수용체; T 세포 활성화 항원 S152; T-세포 활성화 항원 CD27; 중앙 피사 인자 수용체 슈퍼패밀리, 구성원 7	NM_001242
8	CD274	PD-L1; B7-H1; B7-4; B7-H	NM_014143
9	CD28	T-세포-특이적 표면 당단백질 CD28	NM_006139
10	CD3E	T-세포 표면 당단백질 CD3 엡실론 사슬; CD3-엡실론; T-세포 표면 항원 T3/Leu-4 엡실론 사슬; CD3e 항원, 엡실론 폴리펩티드 (TiT3 복합체); T-세포 항원 수용체 복합체, T3의 엡실론 서브유닛	NM_000733
11	CD40	중앙 피사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 5; CD40L 수용체; B 세포-관련된 분자; 신경 성장 인자 수용체-관련된 B-림프구 활성화 분자	NM_001250
12	CD8A	T-세포 표면 당단백질 CD8 알파 사슬; OKT8 T-세포 항원; T-세포 항원 Leu2; CD8 항원, 알파 폴리펩티드 p32	NM_001145873
13	CD8b	T-세포 표면 당단백질 CD8 베타 사슬; CD8 항원, 알파 폴리펩티드 p37	NM_172213
14	CXCL10	C-X-C 모티프 케모카인 10; 감마 IP10; 작은-유도성 시토카인 B10; 인터페론-유도성 시토카인 IP-10; 10 kDa 인터페론 감마-유도된 단백질; 작은 유도성 시토카인 서브패밀리 B (Cys-X-Cys), 구성원 10	NM_001565
15	CXCL9	C-X-C 모티프 케모카인 9; 작은-유도성 시토카인 B9; 감마-인터페론-유도된 모노카인	NM_002416
16	EOMES	에오메소터민 동족체; T-박스 뇌 단백질 2	NM_001278182
17	FasL	중앙 피사 인자 리간드 슈퍼패밀리 구성원 6; CD95 리간드; fas 항원 리간드; 세포자멸사 (APO-1) 항원 리간드 1	NM_000639
18	Fcgr1/CD64	Fc-감마 RI; Fc-감마 RIA	NM_000566
19	FOXP3	포크헤드 박스 단백질 P3; 스크르핀; FOXP3델타7; 면역 결핍, 다발성내분비병, 장 병증, X-연결된	NM_014009
20	GZMA	그란자임 A; h 인자; CTL 트립타제; 프라그멘탄-1; 세포독성 T-림프구 프로테아제 1; 하누카 인자 세린 프로테아제	NM_006144
21	GZMB	그란자임 B; C11; CTLA-1; 단편 in-2; 카텝신 G-유사 1; T-세포 세린 프로테아제 1-3E; 세포독성 T-림프구 프로테아제 2	NM_004131
22	HAVCR2	A형 간염 바이러스 세포성 수용체 2; 신경 부상 분자-3; T-세포 막 단백질 3; T 세포 면역글로불린 뮤신 3; T-세포 면역글로불린 뮤신 수용체 3	NM_032782

23	ICAM1	세포간 접합 부착 1; 세포 표면 당단백질 P3.58; 주요 그룹 리노바이러스 수용체	NM_000201
24	IDO1	인돌아민 2,3-디옥시게나제 1	NM_002164
25	IFNg	인터페론 감마	NM_000619
26	IL10	인터류킨-10; T-세포 성장 저해된 인자; 시토카인 합성 저해된 인자	NM_000572
27	IL12A (TD02)	인터류킨-12 서브유닛 알파; CLMF p35; IL-12, 서브유닛 p35; 인터류킨-12 알파 사슬; NF 세포 자극 인자 사슬 1; NK 세포 자극 인자 사슬 1; 세포독성 림프구 성숙 인자 1, p35	NM_000882
28	IL13	인터류킨-13	NM_002188
29	IL2	인터류킨-2; 알데스류킨; T 세포 성장 인자	NM_000586
30	IL7R	인터류킨-7 수용체 서브유닛 알파; CD127 항원	NM_002185
31	ITGAM	인테그린 알파-M; CR-3 알파 사슬; 항원 CD11b (p170); 백혈구 접착 수용체 MO1; 중성구 부착 수용체 알파-M 서브유닛; 대식세포 항원 알파 폴리펩티드	NM_001145808
32	KLRK1	킬러 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 K, 구성원 1; NKG2-D 유형 1I 내재성 막 단백질; NK 세포 수용체 D	NM_007360
33	LAG3	림프구 활성화 유전자 3 단백질	NM_002286
34	MAP4K1	미토겐-활성화된 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 키나아제 1; MEKKK 1; MEK 키나아제 키나아제 1; MAPK/ERK 키나아제 키나아제 키나아제 1; 조혈 조상세포 키나아제 1	NM_001042600
35	MS4A1	B-림프구 항원 CD20; 백혈구 표면 항원 Leu-16; B-림프구 세포-표면 항원 B1	NM_021950
36	PDCD1	CD279; SLEB2	NM_005018
37	PDCD1LG2	B7-DC; Btdc; CD273; PD-L2	NM_025239
38	PRF1	페르포린-1; 사이톨라이신; 림프구 기공-형성 단백질	NM_001083116
39	PTPRC	수용체-유형 티로신-단백질 포스파타제 C; CD45 항원; T200 당단백질	NM_002838
40	TNF	종양 괴사 인자; TNF-a; 카켄틴; APC1 단백질; TNF, 단핵구-대식세포-유도된; 종양 괴사 인자 리간드 수퍼패밀리 구성원 2	NM_000594
41	TNFRSF14	종양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리 구성원 14; CD40-유사 단백질; 헤르페스 바이러스 침입 매개체 A; 종양 괴사 인자 수용체-유사 유전자2	NM_003820
42	TNFRSF9	종양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리 구성원 9; CD137 항원; T 세포 항원 ILA; 4-1BB 리간드 수용체; 림프구 활성화 (ILA)에 의해 유도된; 인터류킨-활성화된 수용체, 마우스 Ly63의 동족체	NM_001561
43	TNFSF4	종양 괴사 인자 리간드 수퍼패밀리 구성원 4; CD134 리간드; 당단백질 Gp34; OX40 항원 리간드; 텍스-전사적으로 활성화된 당단백질 1 (34kD)	NM_003326

[0382] 대상체로부터 수득된 백혈구를 포함한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 대상체는 OX40 효능제로 치료되었고, 여기서 하나 이상의 마커 유전자는 BTLA, CD4, CD69, CD80, CD83, CD86, CSF2, CTLA4, CXCR3, Fcgr2b/CD32, Fcgr3/CD16, H2-aa, H2-d, H2-k, ICOS, IL10, PDCA1, 및 TNFRSF18로부터 선택됨); 및 참조와 비교될 경우, 대상체로부터 수득된 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준에 기반한 치료에 반응성 또는 비-반응성으로서 대상체를 분류하는 단계(여기서 참조와 비교될 경우 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현 수준이 반응성 대상체를 나타냄)에 의해 OX40 효능제 치료에 대한 대상체의 반응성을 모니터링하는 방법이 본원에서 제공된다. 이들 방법은 특이적 마커 유전자 (예를 들면, BTLA, CD4, CD69, CD80, CD83, CD86, CSF2, CTLA4, CXCR3, Fcgr2b/CD32, Fcgr3/CD16, H2-aa, H2-d, H2-k, ICOS, IL10, PDCA1, 및/또는 TNFRSF18)의 발현이 상기 치료에 반응성인 종양에서 특이적으로 OX40 효능제로 치료 이후 상향조절되는 본원에서 기재된 발견에 부분적으로 기반된다. 마커 유전자의 발현 수준은 본원에서 기재된 바와 같이 하나 이상의 방법으로 측정될 수 있다.

[0383] 일부 구현예에서, 반응성 모니터링에 대한 참조는 치료 (예를 들면, OX40 효능제 치료)를 받지 않는 대상체 유래의 샘플을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 반응성 모니터링에 대한 참조는 치료 (예를 들면, OX40 효능제 치료)를 받기 전에 동일한 대상체 유래의 샘플을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 반응성 모니터링에 대한 참

조는 치료 (예를 들면, OX40 효능제 치료)를 받는 다른 환자의 하나 이상의 샘플로부터 참조 값을 포함할 수 있다. 예를 들어, 환자의 집단은 치료될 수 있고, 하나 이상의 유전자의 발현 수준에 대한 중간, 평균, 또는 중앙 값은 전체적으로 집단으로부터 생성될 수 있다. 공유된 특징 (예를 들면, 동일한 암 유형 및/또는 단계, 또는 공통의 치료 예컨대 OX40 효능제에 대한 노출)을 갖는 암으로부터 수득된 샘플의 세트는 예컨대 임상 결과 연구를 이용한 집단으로부터 연구될 수 있다. 상기 세트는, 대상체의 샘플이 비교될 수 있는, 참조, 예를 들면, 참조 번호를 유도하기 위해 사용될 수 있다. 본원에서 기재된 임의의 참조는 PD 활성화 모니터링을 위하여 참조로서 사용될 수 있다.

[0384] 일부 구현예에서, 하나 이상의 마커 유전자는 CD80, CD86, ICOS, H2-aa, 및 CXCR3으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 마커 유전자는 아래 표 5에서 제공된 하나 이상의 마커 유전자일 수 있다. 표 5는 발현 수준이 (예를 들면, 반응성의 마커로서) 상기 치료에 반응성인 종양에서 본원에서 기재된 바와 같이 반응 OX40 효능제 치료에서 상향조절되는 것으로 발견되었던 유전자의 목록을 제공한다. 예시적 유전자/단백질 명칭 또는 별칭, 뿐만 아니라 인간 단백질 동족체에 상응하는 예시적 수탁 번호가 제공된다.

표 5

번호	유전자	별칭 (비-소모적인)	수탁 번호
1	BTLA	B- 및 T-림프구 감쇠기; B- 및 T-림프구-관련된 단백질	NM_181780
2	CD4	T-세포 표면 당단백질 CD4; CD4 수용체; CD4 항원 (p55); T-세포 표면 항원 T4/Leu-3	NM_000616
3	CD69	초기 활성화 항원 CD69; 백혈구 표면 항원 Leu-23; 초기 T-세포 활성화 항원 p60; 초기 림프구 활성화 항원; 활성화 유발제 분자 (AIM/CD69); C-유형 렉틴 도메인 패밀리 2, 구성원 C	NM_001781
4	CD80	T-림프구 활성화 항원 CD80; 활성화 B7-1 항원; 공동자극 인자 CD80; CTLA-4 반-수용체 B7.1; B-림프구 활성화 항원 B7; 공동자극 분자 변이체 IgV-CD80	NM_005191
5	CD83	CD83 항원; B-세포 활성화 단백질; 세포 표면 단백질 HB15; 세포-표면 당단백질	NM_004233
6	CD86	T-림프구 활성화 항원 CD86; BU63; FUN-1; CTLA-4 반-수용체 B7.2; B-림프구 활성화 항원 B7-2	NM_175862
7	CSF2	과립구-대식세포 콜로니-자극 인자; GM-CSF; CSF;	NM_000749
8	CTLA4	세포독성 T-림프구 단백질 4; CD152 동형체; 소아지방 변종 3; 인슐린-의존적 진성 당뇨병 12	NM_005214
9	CXCR3	C-X-C 케모카인 수용체 유형 3; Mig 수용체; IP10 수용체; G 단백질-커플링된 수용체 9; 인터페론-유도성 단백질 10 수용체	NM_001504
10	Fcgr2b/CD32	낮은 친화도 면역글로불린 감마 Fc 영역 수용체 II-b; CDw32; Fc 감마 RIIB	NM_004001
11	Fcgr3/CD16	낮은 친화도 면역글로불린 감마 Fc 영역 수용체 III-A; Fc감마RIIA; CD16a 항원; 중성구-특이적 항원 NA	NM_001127592
12	H2-aa	MHC 부류 IIA	NM_002122
13	H2-d	MHC 부류 I B	NM_005514
14	H2-k	MHC 부류 IA	NM_002116
15	ICOS	유도성 T-세포 공동자극인자; 활성화-유도성 림프구 면역매개 분자	NM_012092
16	IL10	인터류킨-10; T-세포 성장 저해된 인자; 시토카인 합성 저해된 인자	NM_000572
17	PDCA1	골수 기질 세포 항원 2; NPC-A-7; HM1.24 항원	NM_004335
18	TNFRSF18	종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 18; 활성화-유도성 TNFR 패밀리 수용체; 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련된 단백질; TNF 수용체 슈퍼패밀리 활성화-유도성 단백질	NM_004195

[0386] 일부 구현예에서, 종양은 복수의 암 세포, 예를 들면, 본원에서 기재된 임의의 암의 특징을 보여주는 세포를 함유하는 물질적 덩어리를 지칭할 수 있다. 종양의 예는 임의의 상기 유형의 암의 1차 종양 또는 임의의 상기 유형의 암으로부터 유도된 제2 부위에서 전이성 종양을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 종양은 암 세포 뿐만 아니라 종양 기질을 함유할 수 있다.

[0387] 본 개시내용의 특정 양태는 샘플에서 하나 이상의 유전자의 발현 수준의 측정에 관한 것이다. 일부 구현예에서,

샘플은 백혈구를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 종양 샘플일 수 있다. 종양 샘플에는 암 세포, 림프구, 백혈구, 기질, 혈관, 연결조직, 기저판, 및 상기 종양과 관련된 기타 모든 세포 유형이 포함된다. 일부 구현예에서, 샘플은 종양-침투 백혈구를 함유한 종양 조직 샘플이다. 예를 들어, 종양과 관련된 백혈구는 종양-침투 백혈구로 고려될 수 있다. 상기 종양-침투 백혈구의 예시는 하기를 비제한적으로 포함한다: T 림프구 (예컨대 CD8+ T 림프구 및/또는 CD4+ T 림프구), B 림프구, 또는 기타 골수-계통 세포 (하기를 포함: 과립구 (호중구, 호산구, 호염기구), 단핵구, 대식세포, 수지상 세포 (즉, 지상감입 수지상 세포), 조직구, 및 자연 살해 세포). 일부 구현예에서, 종양-침투 백혈구는 종양의 암 세포와 관련될 수 있다. 일부 구현예에서, 종양-침투 백혈구는 종양 기질과 관련될 수 있다.

[0388] 일부 구현예에서, 샘플은 하나 이상의 세포 유형 (예를 들면, 백혈구)을 분리 또는 분리시키기 위해 가공될 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 세포 유형의 분리 또는 분리 없이 사용될 수 있다. 종양 샘플은, 제한 없이 생검, 내시경술, 또는 수술 과정을 포함하여, 당해 기술에서 공지된 임의의 방법으로 대상체로부터 획득될 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 샘플은 방법 예컨대 냉동, (예를 들면, 포르말린 또는 유사한 고정제 이용에 의한) 고착, 및/또는 파라핀 왁스에서 포매에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 샘플은 절단될 수 있다. 일부 구현예에서, 신선한 종양 샘플 (즉, 상기 기재된 방법에 의해 제조되지 않은 것)은 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 mRNA 및/또는 단백질 완전성을 보전하기 위해 용액에서 항온처리에 의해 제조될 수 있다. 백혈구를 함유한 종양 샘플은 마커 유전자 발현 수준을 측정하기 위해 본원에서 기재된 임의의 기술에 의해 분석될 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 샘플은 거시해부에 의해 종양 면적이 증폭된다.

[0389] 일부 구현예에서, 샘플은 말초 혈액 샘플일 수 있다. 말초 혈액 샘플은 백혈구, PBMC, 등등을 포함할 수 있다. 말초 혈액 샘플로부터 백혈구 분리를 위하여 당해 기술에서 공지된 임의의 기술은 사용될 수 있다. 예를 들어, 혈액 샘플은 뽑혀질 수 있고, 적혈구는 용해될 수 있고, 백혈구 펠렛은 분리될 수 있고 샘플로 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, 밀도 구배 분리는 적혈구로부터 백혈구 (예를 들면, PBMC)를 분리시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 신선한 말초 혈액 샘플 (즉, 상기 기재된 방법에 의해 제조되지 않았던 것)은 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 말초 혈액 샘플은 mRNA 및/또는 단백질 완전성을 보전하기 위해 용액에서 항온처리에 의해 제조될 수 있다.

[0390] 일부 구현예에서, 치료에 대한 반응성은 하기 중 하나 이상을 지칭할 수 있다: 연장된 생존 (전체 생존 및 무진행 생존 포함); 객관적 반응의 유발 (완전한 반응 또는 부분적 반응 포함); 또는 암의 징후 또는 증상의 개선. 일부 구현예에서, 반응성은 암 환자에서 종양의 상태, 즉, 반응, 안정, 또는 진행 측정을 위한 RECIST 지침의 공개된 세트에 따라 하나 이상의 인자의 개선을 지칭할 수 있다. 이러한 가이드라인의 더욱 상세한 검토에 대하여, 다음을 참고한다: Eisenhauer et al., *Eur J Cancer* 2009;45: 22847; Topalian et al., *N Engl J Med* 2012;366:244354; Wolchok et al., *Clin Can Res* 2009;15:741220; and Therasse, P., et al. *Natl. Cancer Inst.* 92:205-16 (2000). 반응성 대상체는 암(들)이, 예를 들면, RECIST 기준에 기반한 하나 이상의 인자에 따라 개선을 보이는 대상체를 지칭할 수 있다. 비-반응성 대상체는 암(들)이, 예를 들면, RECIST 기준에 기반한 하나 이상의 인자에 따라 개선을 보이지 않는 대상체를 지칭할 수 있다.

[0391] 종래의 반응 기준은, 신규 병변의 외관을 포함한, 초기 명백한 방사선학적 진행에 의해 선행될 수 있는 지연된 반응을 생산할 수 있는, 면역치료제의 항-종양 활성을 특징으로 하는데 적절하지 않을 수 있다. 그러므로, 신규 병변의 가능한 외관을 설명하는 및 후속의 측정에서 방사선학적 진행이 확인되게 하는 변형된 반응 기준이 개발되었다. 따라서, 일부 구현예에서, 반응성은 면역-관련된 반응 기준2(irRC)에 따라 더 많은 인자 중 하나의 개선을 지칭할 수 있다. 참고, 예를 들면, Wolchok et al., *Clin Can Res* 2009;15:7412 - 20. 일부 구현예에서, 신규 병변은 정의된 종양 부하에 부가되고, 예를 들면, 후속의 측정에서 방사선학적 진행을 뒤따른다. 일부 구현예에서, 비-표적 병변의 존재는 완벽한 반응의 측정에서 포함되고 방사선학적 진행의 측정에서 포함되지 않는다. 일부 구현예에서, 방사선학적 진행은 측정가능한 질환의 기준으로만 측정될 수 있고/있거나 최초 문서로 기록된 일자로부터 ≥ 4 주 연속적인 측정로 확인될 수 있다.

[0392] 일부 구현예에서, 반응성은 면역 활성화를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 반응성은 치료 효능을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 반응성은 면역 활성화 및 치료 효능을 포함할 수 있다.

[0393] **VI. 치료 방법**

[0394] 일 양태에서, 상기 개체에 유효량의 OX40 효능제 투여를 포함하는 개체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법이 본원에서 제공된다. 본 개시내용의 방법은, 암 또는 T 세포 기능이상 장애의 치료를 위하여 종양 면역원성을 증가시키는 것과 같은 증진된 면역원성이 바람직할 경우, 병태의 치료에 있어 그 중 용도를 발견할

수 있다. 다양한 암이 치료될 수 있으며, 또는 이들의 진행이 이러한 방법에 의하여 지연될 수 있다.

- [0395] 대상체로부터 수득된 백혈구를 함유한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 하나 이상의 마커 유전자는 CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFN γ , IDO1, GZMA, GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, 및 IL7R로부터 선택됨); 및 대상체로부터 수득된 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준이 참조보다 더 높으면, 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여하는 단계에 의해 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법이 본원에서 제공된다. 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여하는 단계를 포함한 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법이 본원에서 추가로 제공되고, 여기서 대상체로부터 수득된 백혈구를 함유한 샘플은 참조와 비교될 경우 CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFN γ , IDO1, GZMA, GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, 및 IL7R로부터 선택되는 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현을 갖는다. 이들 방법은 특정 면역 활성화 및 Th1 마커 (예를 들면, CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFN γ , IDO1, GZMA, GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, 및/또는 IL7R)의 더 높은 발현이 OX40 효능제 치료에 더 나은 반응성과 관련되는 본원에서 기재된 발견에 부분적으로 기반된다.
- [0396] 대상체로부터 수득된 백혈구를 함유한 샘플에서 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계 (여기서 하나 이상의 마커 유전자는 CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및 VTCN1로부터 선택됨); 및 대상체로부터 수득된 샘플에서 상기 하나 이상의 마커 유전자의 발현 수준이 참조보다 더 낮으면, 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여하는 단계에 의해 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법이 추가로 본원에서 제공된다. 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여하는 단계를 포함한 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법이 본원에서 추가로 제공되고, 여기서 대상체로부터 수득된 백혈구를 함유한 샘플은 참조와 비교될 경우 CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및 VTCN1로부터 선택되는 하나 이상의 마커 유전자의 감소된 발현을 갖는다. 이들 방법은 특정 면역 활성화 및 Th1 마커 (예를 들면, CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및/또는 VTCN1)의 더 낮은 발현이 OX40 효능제 치료에 더 나은 반응성과 관련되는 본원에서 기재된 발견에 부분적으로 기반된다.
- [0397] 일부 구현예에서, OX40 효능제는 대상체에 투여되고 여기서 대상체로부터 백혈구를 함유한 샘플은 CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFN γ , IDO1, GZMA, GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, 및 IL7R로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 마커 유전자의 증가된 발현, 및/또는 CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및 VTCN1로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 마커의 감소된 발현을 위하여 검출되었다.
- [0398] 해당 단백질 (예컨대 CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFN γ , IDO1, GZMA, GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, IL7R, CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및 VTCN1)을 발현시키는 샘플 또는 세포는 단백질의 암호화한 mRNA, 또는 그의 단편을 포함한 단백질이 샘플 또는 세포에 존재하는 것으로 측정되는 것일 수 있다.
- [0399] 암의 유형에서 하나 이상의 마커 (예컨대 CD8a, CD8b, H2-d, CTLA4, CD64, CXCL9, IFN γ , IDO1, GZMA, GZMB, PRF1, PDCA1, KLRK1, PTPRC, CXCL1, ITGAM, IL7R)의 증가된 발현을 갖는 샘플, 세포, 종양, 또는 암은 하나 이상의 마커 발현의 수준이 암의 그 유형에 대하여 숙련된 사람에게 증가로 고려될 수 있는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 증가는 동일한 암 유형의 샘플, 세포, 종양, 또는 암의 집단에서 수준에 비하여 적어도 약 0.5 배, 적어도 약 1 배, 적어도 약 2 배, 또는 적어도 약 5 배일 수 있다.
- [0400] 암의 유형에서 하나 이상의 마커 (예컨대 CSF2, CCL22, EPCAM, GATA3, IL13, 및/또는 VTCN1)의 감소된 발현을 갖는 샘플, 세포, 종양, 또는 암은 하나 이상의 마커 발현의 수준이 암의 그 유형에 대하여 숙련된 사람에게 감소로 고려될 수 있는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 감소는 동일한 암 유형의 샘플, 세포, 종양, 또는 암의 집단에서 수준에 비하여 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 감소일 수 있다.
- [0401] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법으로 치료받는 암은 하기를, 비제한적으로, 포함한다: 편평상피 세포 암 (예를 들면, 상피성 편평상피 세포 암), 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평상피 암종을 포함한 폐암, 복막의 암, 간세포 암, 위장 암 및 위장 기질 암을 포함한 위 또는 위암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 요로의 암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁암종, 타액샘 암종, 신장 또는 신장암, 전립선 암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 흑색종, 표제 확장성 흑색종, 악성 흑자 흑색종, 선단 흑자성 흑색종, 결절성 흑색종, 다발성 골수종 및 B-세포 림프종; 만성적 림프구성 백혈병 (CLL); 급성 림프아구성 백혈병 (ALL); 모발 세포 백혈병; 만성적 골수아세포 백혈병; 및 이식후 림프증식성 장애 (PTLD), 뿐만 아니라 모반종과 관련된 비정상 혈관 증식, 부종 (예컨대 뇌 종

양과 관련된 것), 메이그스 증후군, 뇌, 뿐만 아니라 두경부 암, 및 관련된 전이. 일부 구현예에서, 상기 암은 결장직장암이다. 일부 구현예에서, 암은 비소세포 폐암, 신장 세포 암종, 난소암, 방광암, 교모세포종, 신경교 세포종, 흑색종, 유방 암종, 위암, 및 간세포 암종으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 암은 삼중-음성 유방 암종이다. 일부 구현예에서, 암은 초기 단계 암 또는 말기 단계 암일 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 1차 종양 일 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 암의 임의의 상기 유형으로부터 유도된 제2 부위에서 전이성 종양일 수 있다.

[0402] 일부 구현예에서, 암의 예는 추가로 하기를, 비제한적으로, 포함한다: (저등급/여포성 비-호지킨 림프종 (NHL); 소림프구 (SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급 확산 NHL; 높은 등급 면역아세포성 NHL; 높은 등급 림프아구성 NHL; 높은 등급 작은 비-절단된 세포 NHL; 거대종양 질환 NHL; 맨틀 세포 림프종; AIDS-관련된 림프종; 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증을 포함한) B-세포 림프종; 만성적 림프구성 백혈병 (CLL); 급성 림프아구성 백혈병 (ALL); 모발 세포 백혈병; 만성적 골수아세포 백혈병; 및 이식후 림프증식성 장애 (PTLD), 뿐만 아니라 모반증과 관련된 비정상 혈관 증식, 부종 (예컨대 뇌 종양과 관련된 것), B-세포 증식성 장애, 및 메이그스 증후군. 더욱 특이적 예는 하기를, 비제한적으로, 포함한다: 재발한 또는 난치의 NHL, 1차 저등급 NHL, 단계 III/IV NHL, 화학요법 내성 NHL, 전구체 B 림프아구성 백혈병 및/또는 림프종, 작은 림프구 림프종, B-세포 만성적 림프구성 백혈병 및/또는 전림프구 백혈병 및/또는 작은 림프구 림프종, B-세포 전림프구 림프종, 면역세포종 및/또는 림프형질세포 림프종, 림프형질세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 결절외 변연부-MALT 림프종, 결절 변연부 림프종, 모발 세포 백혈병, 형질세포종 및/또는 혈장 세포 골수종, 저등급/여포성 림프종, 중간 등급/여포성 NHL, 맨틀 세포 림프종, 소포 중심 림프종 (여포성), 중간 등급 확산 NHL, 미만성 큰 B-세포 림프종, (공격성 1차 NHL 및 공격성 재발한 NHL을 포함한) 공격성 NHL, 자가조직 줄기 세포 이식 이후 또는 이에 난치의 NHL 재발, 원발성 종격동 큰 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 높은 등급 면역아세포성 NHL, 높은 등급 림프아구성 NHL, 높은 등급 작은 비-절단된 세포 NHL, 거대종양 질환 NHL, 버킷 림프종, 전구체 (주변) 큰 과립 림프구 백혈병, 균상식육종 및/또는 세자리 증후군, 피부 (피부) 림프종, 역형성 큰 세포 림프종, 혈관중심성 림프종.

[0403] 일부 구현예에서, 암의 예는 추가로, 비제한적으로, 림프종 (예를 들면, B-세포 비-호지킨의 림프종 (NHL)) 및 림프구 백혈병을 포함하는, 추가로, 비제한적으로, B-세포 증식성 장애를 포함한다. 상기 림프종 및 림프구 백혈병은 예를 들면 하기를 포함한다: a) 여포성 림프종, b) 작은 비-절단된 세포 림프종/ 버킷 림프종 (풍토병성 버킷 림프종, 산발적 버킷 림프종 및 비-버킷 림프종 포함), c) 변연부 림프종 (결절외 변연부 B-세포 림프종 (점막-관련된 림프 조직 림프종, MALT), 결절 변연부 B-세포 림프종 및 비장 변연부 림프종 포함), d) 맨틀 세포 림프종 (MCL), e) 큰 세포 림프종 (B-세포 미만성 큰 세포 림프종 (DLCL), 확산 혼합된 세포 림프종, 면역아세포성 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종, 혈관중심성 림프종-폐 B-세포 림프종 포함), f) 모발 세포 백혈병, g) 림프구 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, h) 급성 림프구 백혈병 (ALL), 만성적 림프구성 백혈병 (CLL)/작은 림프구 림프종 (SLL), B 세포 전림프구 백혈병, i) 혈장 세포 신생물, 혈장 세포 골수종, 다발성 골수종, 형질세포종, 및/또는 j) 호지킨의 질환.

[0404] 상기 방법들의 일부 구현예에서, 암은 B-세포 증식성 장애이다. 일부 구현예에서, B-세포 증식성 장애는 림프종, 비-호지킨 림프종 (NHL), 공격성 NHL, 재발한 공격성 NHL, 재발한 무통성 NHL, 난치의 NHL, 난치의 무통성 NHL, 만성적 림프구성 백혈병 (CLL), 작은 림프구 림프종, 백혈병, 모발 세포 백혈병 (HCL), 급성 림프구 백혈병 (ALL), 또는 맨틀 세포 림프종이다. 일부 구현예에서, B-세포 증식성 장애는 NHL, 예컨대 무통성 NHL 및/또는 공격성 NHL이다. 일부 구현예에서, B-세포 증식성 장애는 무통성 여포성 림프종 또는 미만성 큰 B-세포 림프종이다.

[0405] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 암을 갖고 있거나 암의 발병 위험에 처해 있다. 일부 구현예에서, 치료는 치료의 중단 이후 대상체에서 지속된 반응을 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체는 초기 단계 또는 말기 단계일 수 있는 암을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유동물, 예컨대 가축 (가령, 소, 양, 고양이, 개, 및 말), 영장류 (가령, 인간과 비-인간 영장류, 예를 들면, 원숭이), 토끼, 그리고 설치류 (가령, 마우스 및 랫트)이다.

[0406] 일부 구현예에서, 대상체에 유효량의 OX40 효능제를 투여하는 단계를 포함한, 및 추가로 추가의 요법의 투여를 포함한 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법이 제공된다. 본 추가의 요법은 방사선 요법, 수술 (예컨대, 종괴절제술 및 유방절제술), 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 골수 이식, 나노요법, 단클론성 항체 요법, 또는 전술한 것의 조합일 수 있다. 추가 요법은 보조 또는 선행보조(neoadjuvant) 요법의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 추가의 요법은 소분자 효소 억제제 또는 항-

전이성 제제의 투여이다. 일부 구현예에서, 추가의 요법은 부작용 제한 제제 (예컨대, 치료 부작용의 발생 및/또는 중증도를 경감하도록 의도된 제제, 예컨대 항-어지럼증 제제 등)의 투여이다. 일부 구현예에서, 추가의 요법은 방사선 요법이다. 일부 구현예에서, 추가의 요법은 수술이다. 일부 구현예에서, 본 추가의 요법은 방사선 요법 및 수술의 조합이다. 일부 구현예에서, 본 추가의 요법은 감마 조사이다. 일부 구현예에서, 추가의 요법은 PI3K/AKT/mTOR 경로, HSP90 억제제, 튜불린 억제제, 세포자멸사 억제제, 및/또는 화학예방적 제제를 표적한 요법이다. 추가의 요법은 상기 기재된 하나 이상의 화학치료제일 수 있다.

[0407] 상기 주지된 이러한 병용 요법은 병용 투여(둘 이상의 치료제가 동일한 또는 별도의 제형에 포함되어 있는 경우), 및 별도의 투여를 포함하며, 이 경우, 본 발명의 OX40 효능제의 투여는 추가의 치료제 또는 치료제들의 투여 전, 투여와 동시에 및/또는 투여 후에 일어날 수 있다. 일 구현예에서, OX40 효능제의 투여 및 추가 치료제의 투여는 약 1달 내, 또는 약 1주, 2주 또는 3주 내, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일 내에 발생한다. 본 발명의 OX40 길항제는 또한 방사선 요법과 함께 사용될 수 있다.

[0408] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제는 화학요법 또는 화학치료제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제는 방사선 요법 또는 방사선요법 제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 길항제는 표적 요법 또는 표적 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제는 면역요법 또는 면역치료제, 예를 들어 단클론성 항체와 결합되어 투여될 수 있다.

[0409] 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 PD-1 축 결합 길항제와 조합으로 함께 투여될 수 있다. PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제 및 PD-L2 결합 길항제를 비제한적으로 포함한다. "PD-1"에 대한 대안적인 명칭은 CD279 및 SLEB2를 포함한다. "PD-L1"에 대한 대안적인 명칭은 하기를 포함한다: B7-H 1, B7-4, CD274, 및 B7-H. "PD-L2"에 대한 대안적인 명칭은 하기를 포함한다: B7-DC, Btdc, 및 CD273. 일부 구현예에서, PD-1, PD-L1, 및 PD-L2 는 인간 PD-1, PD-L1 및 PD-L2 이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 이의 리간드 결합 상대로의 PD-1 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-1 리간드 결합 상대는 PD-L1 및/또는 PD-L2이다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 이의 결합 리간드로의 PD-L1 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-L1 결합 상대는 PD-1 및/또는 B7-1이다. 또 다른 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 이의 결합 상대로의 PD-L2 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-L2 결합 상대는 PD-1 이다. 길항제는 하기일 수 있다: 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역콘주게이트, 융합 단백질, 또는 올리고펩티드. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체 (예컨대, 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체)이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 MDX-1 106, Merck 3475 및 CT- 011로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는, 면역콘주게이트 (예컨대, 불변 영역 (예컨대, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합부를 포함하는 면역콘주게이트)이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 AMP-224이다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 길항제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: YW243.55.S70, MPDL3280A (아테졸리주맵), MEDI4736 (두르발루맵), MDX-1105, 및 MSB0010718C (아벨루맵). MDX-1 105 (또한 BMS-936559로 공지됨)은 WO2007/005874 에 기술된 항-PD-L1 항체이다. 항체 YW243.55.S70 (서열 번호: 20 및 21, 각각에서 보여진 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열)은 WO 2010/077634 A1에 기재된 항-PD-L1이다. MDX-1 106 (또한 MDX-1 106-04, ONO-4538 또는 BMS-936558으로 공지됨)은 WO2006/121168 에 기술된 항-PD-1 항체이다. 또한 MK-3475, SCH-900475, 캄브롤리주맵, 및 KEYTRUDA®로서 공지된 Merck 3745는 WO2009/114335에 기재된 항-PD-1 항체이다. CT-011 (또한 hBAT, hBAT-1 및 피딜리주맵으로 공지됨)은 WO2009/101611에 기술된 항-PD-1 항체이다. AMP-224 (또한 B7-DCIg 로 공지됨)은 WO2010/027827 및 WO201 1/066342 에 기술된 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 MDX-1 106이다. "MDX- 1106"에 대한 대안적인 명칭은 MDX-1 106-04, ONO-4538, BMS-936558, 니볼루맵, 또는 OPDIVO®를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 하기이다: 니볼루맵 (CAS 등록 번호: 946414-94-4). 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 MDX-1106 (니볼루맵, OPDIVO®), Merck 3475 (MK-3475, 캄브롤리주맵, KEYTRUDA®), CT-011 (피딜리주맵), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001, REGN2810, BGB-108, 및 BGB-A317로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0410] 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 (또한 CD152로서 공지됨) CTLA-4, 예를 들면, 차단 항체에 관한 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 이필리무맵 (또는 MDX-010, MDX-101, 또는 Yervoy®로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 트레멜리무맵 (또는 티실리무맵 또는 CP-675,206로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 (또한 CD276으로서 공지됨) B7-H3, 예를 들면, 차단 항체에 관한 길항제와 함께 투여될 수

있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 MGA271과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예컨대, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 TGF 베타에 대해 지시된 길항제, 예컨대, 메텔리무맙 (또한 CAT-192로 공지됨), 프레솔리무맙 (또한 GC1008로 공지됨), 또는 LY2157299과 결합하여 투여될 수 있다.

[0411] 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예컨대, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 T 세포 (예컨대, 세포독성 T 세포 또는 CTL)의 입양성 전이를 포함하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예컨대, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 양성-음성 TGF 베타 수용체, 예컨대, 양성-음성 TGF 베타 유형 II 수용체를 포함하는 T 세포의 입양성 전이를 포함하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 HERCREEM 프로토콜 (참고: 예컨대, ClinicalTrials.gov 식별자 NCT00889954)를 포함하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다.

[0412] 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 CD137 (또한 TNFRSF9, 4-1BB, 또는 ILA로 공지됨), 예컨대, 활성화 항체에 대해 지향된 효능제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 우렐리맙 (또한 BMS-663513로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 CD40, 예컨대, 활성화 항체에 대해 지향된 효능제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 CP-870893와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 OX40 (또한 CD134로 공지됨), 예컨대, 활성화 항체에 대해 지향된 효능제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 상이한 항-OX40 항체 (예컨대, AgonOX)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 CD27, 예컨대, 활성화 항체에 대해 지향된 효능제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 CDX-1127와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 인돌아민-2,3-2산소화효소 (IDO)에 대해 지향된 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, IDO 길항제는 1-메틸-D-트립토판 (또한 1-D-MT로 공지됨)이다.

[0413] 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 약물 콘주게이트와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체-약물 콘주게이트는 메르탄신 또는 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)을 포함한다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 항-NaPi2b 항체-MMAE 콘주게이트 (또한 DNIB0600A 또는 RG7599로 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 트라스투주맙 엠탄신 (또한 T-DM1로 공지됨, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 또는 KADCYLA®, Genentech)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 DMUC5754A와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 엔도텔린 B 수용체 (EDNBR), 예컨대 MMAE와 콘주게이트된 EDNBR에 대해 지향된 항체를 표적화하는 항체-약물 콘주게이트와 함께 투여될 수 있다.

[0414] 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 혈관형성 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 VEGF, 예컨대, VEGF-A에 대해 지향된 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예컨대, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 베마시주맙 (또한 AVASTIN®로 공지됨, Genentech)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 안지오펜이에틴 2 (또한 Ang2로 공지됨)에 대해 지향된 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 MEDI3617과 결합하여 투여될 수 있다.

[0415] 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 항신생물성 체제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 CSF-1R (또한 M-CSFR 또는 CD115로 공지됨)을 표적화하는 체제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 항-CSF-1R (IMC-CS4로 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 인터페론, 예를 들어 인터페론 알파 또는 인터페론 감마와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 로페론 (Roferon)-A (또한 재조합 인터페론 알파-2a로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 GM-CSF (또한 재조합 인간 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, rhu GM-CSF, 사그라모스탐, 또는 Leukine®로 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 IL-2 (또는 알데스류킨 또는 Proleukin®으로 공지됨)와 결합하여

투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 IL-12와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 CD20을 표적화하는 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, CD20을 표적화하는 항체는 오비누투주맵 (또한 GA101 또는 Gazyva®로 공지됨) 또는 리톡시맵이다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 G1TR을 표적화하는 항체와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 표적 G1TR은 TRX518이다.

[0416]

일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 암 백신과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 암 백신은, 일부 구현예에서 개인화된 펩티드 백신인, 펩티드 암 백신을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서 펩티드 암 백신은, 다가의 긴 펩티드, 다중-펩티드, 펩티드 콕테일, 혼성 펩티드, 또는 펩티드-펄스(peptide-pulsed) 수지상 세포 백신 (참고: 예컨대, Yamada et al., Cancer Sci, 104:14-21, 2013). 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 보조제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예컨대, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 TLR 효능제, 예컨대, Poly-ICLC (또한 Hiltonol®로 공지됨), LPS, MPL, 또는 CpG ODN을 포함한 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 중앙 괴사 인자 (TNF) 알파와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 IL-1과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 HMGB1과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 IL-10 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 IL-4 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 IL-13 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 HVEM 길항제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 ICOS 효능제와 결합하여, 예컨대, ICOS-L, 또는 ICOS에 대해 지향된 길항제성 항체의 투여에 의하여, 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 CX3CL1을 표적화하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 CXCL9를 표적화하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 CXCL10을 표적화하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 CCL5를 표적화하는 치료와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 LFA-1 또는 ICAM1 효능제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 셀렉틴(Selectin) 효능제와 결합하여 투여될 수 있다.

[0417]

일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 표적화된 요법과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 B-Raf의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 베무라페닙 (또는 Zelboraf®로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 다브라페닙 (또한 Tafinlar®로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 에를로티닙 (또한 Tarceva®로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예컨대, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 MEK 억제제, 예컨대 MEK1 (또한 MAP2K1로 공지됨) 또는 MEK2 (또한 MAP2K2로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 코비메티닙 (또는 GDC-0973 또는 XL-518로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 트라메티닙 (또한 Mekinist®로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 K-Ras의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 c-Met의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 오나투주맵 (또한 MetMab로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 A1k의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 AF802 (또는 CH5424802 또는 알렉티닙으로 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 포스포티딜이노시톨 3-키나아제 (PI3K)의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 BKM120과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 이텔라리십 (또는 GS-1101 또는 CAL-101로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 페리포신 (또한 KRX-0401로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제

항체)는 Akt의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 MK2206과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 GSK690693과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 GDC-0941과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 mTOR의 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 시롤리무스 (또한 라파마이신으로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 템시롤리무스 (또는 CCI-779 또는 Torisel®로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 에베롤리무스 (또한 RAD001로 공지됨)과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 리다포롤리무스 (또한 AP-23573, MK-8669, 또는 데포롤리무스로 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 OSI-027과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 AZD8055와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 INK128과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 이중 PI3K/mTOR 억제제와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 XL765와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 GDC-0980과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 BEZ235 (NVP-BEZ235로 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 BGT226과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 GSK2126458과 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 PF-04691502와 결합하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체)는 PF-05212384 (PKI-587로 공지됨)와 결합하여 투여될 수 있다.

[0418] 본 발명의 OX40 효능제 (및 임의의 추가의 치료제)는 비경구, 폐내, 및 비내, 및, 국소 치료를 위해서는 경우에 따라, 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 투약은 부분적으로 투여가 짧거나 만성이든지 간에 따라, 어떤 적절한 경로로, 예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사와 같은 주사에 의해 이루어질 수 있다. 다양한 시점 상에서 단일 또는 다중 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 투여 스케줄, 볼러스 투여 및 펄스 주입이 본원에서 고려된다.

[0419] 본 발명의 OX40 효능제는 양호한의로 행위와 일치하는 방식으로 제형화되고, 용량화되고, 투여된다. 이와 관련하여 고려되는 요인은 치료할 특별한 장애, 치료할 특별한 포유동물, 개개 환자의 임상적 상태, 장애 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및/또는 행위자에게 공지된 다른 요인을 포함한다. 항체는 문제의 장애를 예방 또는 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 또는 그 초과 제제와 임의로 제형화될 필요는 없지만, 제형화된다. 상기 다른 제제의 유효량은 제형 중에 존재하는 항체의 양, 장애의 유형 또는 치료 및 상기 논의된 다른 인자들에 좌우된다. 이들은 일반적으로 본원에 기재된 바와 동일한 용량으로 및 투여 경로로, 또는 본원에 기재된 용량의 약 1 내지 99%, 또는 적절하다고 경험적/임상적으로 측정된 임의 용량으로 및 임의 경로에 의해 사용된다.

[0420] 질병의 예방 또는 치료를 위해, 본 발명의 OX40 효능제의 적절한 용량(단독으로 사용될 때 또는 하나 이상의 다른 추가적인 치료 제제와 병용하여 사용될 때)은 치료대상 질병의 유형, 항체 유형, 질병의 중증도 및 경과, 상기 항체의 투여가 예방 목적인지 아니면 치료 목적인지 여부, 이전 치료, 상기 환자의 임상 병력 및 상기 항체에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 따라 달라질 것이다. 상기 항체는 1회 또는 일련의 치료에 걸쳐 상기 환자에게 적절히 투여된다. 질환의 유형 및 중증도에 따라, 항체의 약 1 µg/kg 내지 40 mg/kg는, 예를 들어, 하나 이상의 별도의 투여 또는 연속 주입에 의한 것이든 상관 없이 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 용량일 수 있다. 한 통상적인 하루 용량은 상기 지칭한 요인에 따라, 약 1 µg/kg 내지 100 mg/kg 또는 그 이상의 범위일 수 있다. 수 일 또는 그 이상에 걸친 반복된 투여의 경우, 병태에 따라, 치료는 일반적으로 질환 증상의 목적하는 억제제가 일어날 때까지 지속될 것이다. 그러한 용량은 간헐적으로, 예를 들어, 매주마다 또는 3주마다 투여될 수 있다 (예컨대, 따라서 환자가 약 2 회 내지 약 20 회, 또는 예컨대 약 6 회 용량의 항체를 투여받는다). 최초의 더 많은 로딩 용량에 이어, 하나 이상의 더 적은 용량이 투여될 수 있다. 그러나, 다른 투약량 섭생이 유용할 수 있다. 이러한 요법의 진행은 전통적인 기술과 검정에 의해 쉽게 모니터링된다.

[0421] 본 개시내용의 방법 중 일부 구현예에서, 상기 암은 상승된 수준의 T 세포 침윤을 갖는다. 본원에 사용된 바와

같이, 암의 T 세포 침윤은 하기를 지칭할 수 있다: 예컨대 종양-침윤 림프구 (TIL), 내에서 또는 달리 암조직과 연관된, T 세포의 존재. T 세포 침윤은 특정 암에서 개선된 임상적 결과와 연관될 수 있다는 것이 본 분야에 공지된다 (참고: 예를 들어, Zhang *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 348(3):203-213 (2003)). 일부 구현예에서, TIL은 OX40+일 수 있다. 일부 구현예에서, TIL은 CD4+ OX40+ Foxp3+ Treg 또는 CD4+ OX40+ Foxp3- Teff 세포일 수 있다.

[0422] VII. 키트 및 제조 물품

[0423] 상기 기재된 또는 시사된 적용에서 사용을 위하여, 키트 또는 제조 물품이 본 발명에 의해 또한 제공된다. 상기 키트는 본원에서 기재된 마커 유전자 (예를 들면, 표 3-5에 기재된 유전자)의 발현 수준 검출에 특이적인 적어도 하나의 시약을 포함할 수 있고, 본원에서 기재된 방법을 실시하기 위한 지침을 추가로 포함할 수 있다.

[0424] 일부 구현예에서, 본 발명은, 마커 유전자 또는 이의 임의의 특이적 일부의 폴리뉴클레오티드의 특이적 증폭을 허용하는 프라이머 및 프라이머 쌍, 및 본원에서 기재된 핵산 분자 또는 이의 임의의 일부에 임의로 또는 특이적으로 혼성화하는 프로브를 포함하는 조성물 및 키트를 제공한다. 프로브는 검출가능한 마커, 예컨대, 예를 들어, 방사선동위원소, 형광성 화합물, 생물발광 화합물, 화학발광 화합물, 금속 길레이터 또는 효소로 표시될 수 있다. 상기 프로브 및 프라이머는, 샘플에서 및 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된 세포 발현 단백질 검출용 수단으로서, 폴리뉴클레오티드, 예컨대 표 3-5에서 열거된 유전자에 상응하는 폴리뉴클레오티드의 존재를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 숙련가에 의해 이해될 바와 같이, 매우 많은 상이한 프라이머 및 프로브는 본원에서 제공된 서열에 기반하여 제조될 수 있고 mRNA의 존재 및/또는 수준을 증폭, 클론화 및/또는 측정하기 위해 효과적으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 증폭된 핵산의 검출용 프로브 포착을 위한 표면 또는 기재 (예컨대 마이크로어레이)를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 qRT-PCR을 이용한 하나의 마커 유전자 발현 수준 검출에 특이적인 적어도 한 쌍의 프라이머 및 프로브를 포함한다.

[0425] 마커 유전자의 단백질 발현 수준 검출용 시약은 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 포함할 수 있다.

[0426] 일부 구현예에서, 키트는 OX40 효능제 (예를 들면, 항-OX40 효능제 항체)를 추가로 포함한다. 키트는 환자가 OX40 효능제 치료에 반응성으로서 확인되면 OX40 효능제 투여에 대한 지침을 추가로 포함할 수 있다.

[0427] 키트는 철저한 제한으로 하나 이상의 용기 수단 예컨대 바이알, 튜브, 등등을 받는 것으로 구분되는 담체 수단을 추가로 포함할 수 있고, 각각의 용기 수단은 상기 방법에서 사용되는 별도 요소 중 하나를 포함한다. 예를 들어, 용기 수단 중 하나는 검출가능하게 표시된 또는 표시될 수 있는 프로브를 포함할 수 있다. 상기 프로브는 마커 유전자에 특이적인 항체 또는 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 키트가 표적 핵산을 검출하기 위해 핵산 혼성화를 사용하는 경우, 키트는 표적 핵산 서열의 증폭용 뉴클레오티드(들)을 함유한 용기 및/또는 리포터-수단, 예컨대 바이오틴-결합 단백질, 리포터 분자, 예컨대 효소, 형광체, 또는 방사선동위원소 표지에 결합된, 예컨대 아비딘 또는 스트렙타비딘을 포함한 용기를 또한 가질 수 있다.

[0428] 본 발명의 키트는 상기 기재된 용기 및, 버퍼, 희석제, 필터, 니들, 주사기, 및 사용 지침이 있는 포장 삽입물을 포함한, 상업적 및 사용자 관점으로부터 바람직한 물질을 포함한 하나 이상의 다른 용기를 전형적으로 포함할 것이다. 표시는 본 조성물이 특이적 요법 또는 비-치료적 적용에 사용되는 것을 나타내기 위해 용기에 존재할 수 있고, 또한 생체내 또는 시험관내 용도, 예컨대 상기 기재된 것을 위한 지시를 나타낼 수 있다.

[0429] 키트는 조직 또는 세포 샘플 제조용 및 샘플로부터 핵산 (예컨대 mRNA) 제조용 물질 및 지침의 세트를 추가로 포함할 수 있다.

[0430] 명세서는 당업계의 숙련자가 본 발명을 실시하기에 충분한 것으로 간주된다. 본원에 도시되고 설명된 것들 이외에 본 발명의 다양한 변형들이 상기 설명으로부터 당업계의 숙련자들에게 명백하고, 첨부된 청구항의 범위 내에 속할 것이다.

[0431] 본원에 인용된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 이들의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0432] 실시예

[0433] 본 발명은 예시의 방식으로 제공되며 제한적으로 의도되지 않는 하기의 실시예를 참고하여 더 잘 이해될 수 있다.

[0434] 실시예 1: OX40 효능제 치료는 T 세포 활성 및 항-종양 활성을 조절한다

- [0435] OX40은 활성화된 CD4 T 세포 (Teff) 및 T 조절 (Treg) 세포 상에서 발현된 공통자극 분자가 되는 것으로 공지된다. TCR 자극의 존재하에 OX40의 결합은 Teff 세포의 활성화 효력증강 및 Treg 세포 저해의 이중 기전을 통해 T 효과기 세포 기능을 향상시키는 것으로 공지된다.
- [0436] OX40 효능제 치료에 의한 항-종양 면역력의 향상은 암을 치료하기 위해 유망한 치료적 접근법이다. 그러므로, 시험관내 및 생체내 전임상 연구는 공통자극 활성을 특성화하기 위해, 항-종양 효능을 평가하기 위해, 및 OX40 효능제의 예측의 및 약력학적 (PD) 바이오마커를 확인하기 위해 수행되었다.
- [0437] 물질 및 방법
- [0438] 시험관내 T 세포 공통-자극 검정
- [0439] CD4⁺ T 세포는 자기 농축을 통해 건강한 공여체에서 PBMC로부터 단리되었다 (Miltenyi). 분류된 CD4⁺는 OX40 발현을 유도하기 위해 PHA로 자극되었고, 그 다음 IL-2의 존재하에 증식되었고, 그 뒤에 판결합된 형태로 항-CD3의 고정된 농도 및 가변 항-OX40 (항-인간 OX40 mAb) 농도로 재자극되었다. T 세포 증식은 ATP 수준의 정량화로 측정되었고 (Promega), 상청액 IFN-감마 수준은 ELISA로 측정되었다.
- [0440] 시험관내 Treg 억제 검정
- [0441] CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Tregs 및 비처리 T 세포는 FACS 및 자기 정제, 각각을 통해 건강한 공여체로부터 단리되었다. 억제 검정 배양물은 Tregs 및 CFSE 표지된 비처리 CD4⁺ 세포 (2 Treg:1 비처리), APCs로서 조사된 CD80⁺CD32⁺ L 세포, 항-CD3, 및 항-인간 OX40 mAb로 구성되었다. 비처리 T 세포 증식의 억제는 FACS를 통해 정량화되었다.
- [0442] 생체내 종양 연구
- [0443] 동계의 종양 세포는 C57/B16 또는 BalbC 마우스에서 피하로 (CT26, 5T11) 또는 동소이식으로 (EMT6, JC) 예방접종되었다. 예측의 바이오마커 분석을 위하여, 종양은 이들이 150-250 mm³의 용적을 달성한 경우 수확되었다. 효능 및 약력학적 바이오마커 분석을 위하여, 종양이 150-250 mm³의 용적을 달성한 경우, 마우스는 3 주 동안 대조군 Ab 또는 무인 항-마우스 OX40 mAb 2x/wk의 10 mg/kg으로 치료되었다. 종양 및 말초 혈액은 첫 용량후 일 2, 일 9, 및 일 16에서 수확되었다.
- [0444] 유동 세포측정
- [0445] 종양 조직은 작은 조각으로 절단되었고, 콜라겐분해효소 및 DNase (Roche)으로 항온처리되었고, 단일 세포 현탁액은 제조자의 프로토콜에 따라 조용한 MACS 단리기 (Miltenyi)를 이용하여 제조되었다. 종양 침투 림프구 (TIL)의 표현형검사는 제조자 지침에 따라 CD45, CD3, CD4, CD8, CD25, (모두 BD Biosciences) 및 Foxp3 (eBiosciences)에 대한 상업적 항체로 수행되었다. Live/Dead Fixable Near-IR Dead Cell Stain Kit (Life Technologies) 프로토콜은 분석에서 죽은 세포를 배제하기 위해 사용되었다. 염색된 세포는 BD FACSCanto 흐름 세포측정기 상에서 분석되었다.
- [0446] 유전자 발현 분석
- [0447] RNA는 제조자에 의해 공급된 총 RNA 단리 프로토콜에 따라 미르바나 miRNA 단리 키트 (Life Technologies)를 이용하여 종양 용해물로부터 추출되었다. RNA 품질은 Agilent 2100 바이오분석기(Bioanalyzer)를 이용하여 측정되었다. RNA (200 ng)는 제조자의 프로토콜에 따라 인비트로젠(Invitrogen) 백금(Platinum) Taq/역전사효소 (Reverse Transcriptase)를 이용한 1-단계 cDNA 합성/사전증폭 반응 처리되었고, 단, PCR 사이클링 조건은 14 사이클 사전증폭 내지 16 사이클 (Life Technologies)로부터 변화되었다. 증폭 이후, 샘플은 TE로 1 내지 4 희석되었고 qPCR은 이전에 기재된 바와 같이 및 제조자의 프로토콜에 따라 BioMark™ HD 시스템을 이용하여 Fluidigm 96.96 Dynamic Arrays 상에서 수행되었다 (Shames, D.S., et al. (2013) PLoS ONE 8:e56765). 샘플은 반복하여 실시되었고 사이클 역치 (Ct) 값은 각 표적 유전자의 평균에서 3 참조 유전자를 공제함으로써 상대적 발현 값 (음성 델타 Ct)으로 전환되었다. 이들 연구에서 평가된 모든 유전자의 목록은 아래 표 6에서 제공된다.

표 6

검정	유전자	검정	유전자	검정	유전자	검정	유전자
1	CD3E	25	CD274	49	CCL5	73	H2-k
2	CD4	26	CD276	50	CCL22	74	Fcgr2b/CD32

3	CD8A	27	PDCD1LG2	51	PVR	75	ICAM1
4	CD8b	28	VTCN1	52	CCR5	76	VCAM1
5	GATA3	29	IL1B	53	CCR7	77	EPCAM
6	TBX21	30	IL2	54	CX3CL1	78	TNFSF4 (OX40L)
7	RORC	31	IL4	55	CXCR3	79	TNFSF9 (4-1BBL)
8	FOXP3	32	IL6	56	VEGFA	80	TNFRSF9 (4-1BB)
9	BTLA	33	IL7	57	CD40	81	HAVCR2
10	CTLA4	34	IL7R	58	MS4A1	82	TNFRSF14
11	PDCD1	35	IL10	59	Fcgr3/CD16	83	FasL
12	CD28	36	IL12A	60	KLRK1	84	CD48
13	CD27	37	IL13	61	TIGIT	85	TNFRSF18 (GITR)
14	CD69	38	IL17A	62	IFNa	86	PTPRC
15	ICOS	39	IL33	63	NCAM1	87	PGE2/PGES2
16	EOMES	40	CSF2	64	CD83	88	PTGER4
17	CD226	41	IFNg	65	CD209a	89	IDO1
18	LAG3	42	TGFB1	66	PDCA1	90	LGALS9
19	TNFRSF4	43	TNF	67	Zbtb46	91	MAP4K1
20	GZMA	44	IL2RA	68	PTGS2	92	IL9
21	GZMB	45	CXCL1	69	ARG1	93	SP2
22	PRF1	46	CXCL9	70	ITGAM	94	YWHAZ
23	CD80	47	CXCL10	71	H2-d	95	GUSb
24	CD86	48	CCL2	72	H2-aa	96	Fcgr1/CD64

[0449] 데이터 분석

[0450] 예측의 바이오마커 평가를 위하여, 각 유전자의 발현은 중앙 발현까지 정규화되었다. 더 반응성 (EMT6 및 CT2 6)과 덜 반응성 (JC 및 5B1im10) 모델 사이에서 통계적으로 유의미한 (스튜던트 t-시험, p<0.05) 차별적인 발현을 적어도 평균 2 배 보였던 유전자는 다운스트림 분석을 위하여 선택되었다. 계층적 클러스터링은 클러스터 v3.0을 이용한 완벽한 연결 방법으로 중앙-중심에 있는 데이터 상에서 수행되었고 하기를 이용하여 시각화되었다 (Eisen, M.B., et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95:14863-8).

[0451] 결과

[0452] OX40은 마우스 및 인간 종양에서 T_{eff} 및 T_{reg} 세포상에 크게 발현되는 것으로 공지된다. 이와 같이, OX40 활성화 조절은 암에서 T 세포 기능을 조절하기 위한 수단을, 즉, 암 면역요법을 위하여 제공할 수 있다. 그러므로, 시험관내 T 세포 기능에 관한 OX40 효능제 치료의 효과는 조사되었다.

[0453] 단리된 CD4⁺ T 세포는 PBMC로부터 단리되었고, OX40 발현을 유도하기 위해 자극되었고, 그 다음 상기 기재된 바와 같이 효능제 항-인간 OX40 mAb의 존재하에 항-CD3으로 재-자극되었다. 도 1A & 1B는 하기를 예증한다: T 세포 증식 (도 1A) 및 IFN γ 생산 (도 1B)이 모두 대조군 치료와 비교된 경우 항-OX40을 이용한 치료에 의해 향상되었음.

[0454] 또한, 항-OX40 치료는 상기 기재된 시험관내 T_{reg} 억제 검정에서 T_{reg} 활성을 감소시키는 것으로 발견되었다 (도 2). 이들 결과는 OX40 효능제 치료가 몇 개의 결정적 T 세포 기능을 조절할 수 있음을 입증한다.

[0455] OX40 효능제 치료는 OX40 작용이 생체내 종양 성장에 효과를 갖는지를 조사하기 위해 몇 개의 동계의 마우스 종양 모델에서 다음 분석되었다. 마우스는 종양을 발생시키기 위해 다양한 동계의 종양 세포 유형으로 예방접종되었고, 이들 종양이 역치 크기를 달성하면, 마우스는 상기 기재된 바와 같이 무린 항-마우스 OX40 mAb 또는 대조군 항체로 치료되었다.

[0456] 도 3A-3C에 나타난 바와 같이, 항-OX40 효능제 치료가 몇몇 종양 모델 내 가파른 환원 및 지속적인 퇴행을 유발하였다 (하기를 포함: EMT6 유방 (도 3A), 클라우드맨(Cloudman) 흑색종 (도 3B), 및 CT26 결장직장암 (CRC) (도 3C) 종양 모델. 대조적으로, 기타 마우스 종양 모델은 하기를 나타내었다: 하기에 대한 보다 적은 반응성: 치료, 예컨대 MC38 CRC (도 4A), 5B1im10 CRC (도 4B), 및 JC 유방 (도 4C) 종양 모델. 이들 결과는 마우스 종양 모델에서 OX40 효능제 치료의 차별적인 항-종양 활성을 입증한다. 그러나, OX40 효능제 치료는 몇 개의 종양 모델에서 내구성 종양 퇴행을 포함하는 항-종양 활성을 초래하였다.

[0457] 실시예 2: 종양에서 유전자 발현과 관련된 기준선 면역 기능은 OX40 효능제 치료의 차별적인 항-종양 활성을 예

측할 수 있다.

[0458] 다양한 종양 모델에서 OX40 효능제 치료가 차별적인 반응성을 초래하는 관찰 때문에, OX40 효능제 치료에 더 반응성인 것으로 발견되었던 종양 모델에서 유전자 발현을 덜 반응성인 것으로 발견되었던 종양 모델에서 유전자 발현과 비교하여, 90 초과 면역-관련된 유전자의 발현은 다음 조사되었다. 상기 기재된 바와 같이, 종양이 역치 크기를 달성한 경우, 이들 샘플은 OX40 효능제를 이용한 임의의 치료에 앞서 단리되었다.

[0459] 도 5에 나타난 바와 같이, 특정 면역 활성화 및 Th1 마커의 더 높은 발현은 EMT6 및 CT26 종양에서 더 나은 반응성과 관련될 수 있다. 예를 들어, CD8, IFNg, GZMB, PRF1, 및 PDCA1의 더 높은 발현은 항-OX40 치료에 더 나은 반응성과 관련될 수 있다. 또한, CXCL9, PTPRC, IL7R, KLRK1, 및 CXCL1의 더 높은 발현은 항-OX40 치료에 더 나은 반응성과 또한 관련될 수 있다.

[0460] 그에 반해서, CCL2, GATA3, IL13, VTCN1, 및 CSF2의 더 높은 발현은 항-OX40 치료에 좋지 못한 반응성과 관련될 수 있지만, 이들 유전자의 더 낮은 발현은 항-OX40 치료에 더 나은 반응성과 관련될 수 있다. 반응성과 비-반응성 종양 유형 사이에서 차등적으로 발현되는 유전자는 표 7에서 아래 열거된다. 표 7에서 나타낸 바와 같이, 더 높은 수준에서 발현된 경우 더 나은 반응성과 상관하는 것으로 발견되었던 유전자가 양성 예측변수로서 분류되고, 반면에 더 높은 수준에서 발현된 경우 좋지 못한 반응성과 상관하는 것으로 발견되었던 유전자는 음성 예측변수로서 분류된다. 이들 음성 예측변수는 종양에서 더 낮은 수준에서 발현된 경우 더 나은 반응성과 상관할 수 있다.

표 7

[0461] 예측의 바이오마커 평가를 위하여 차등적으로 발현된 유전자.

유전자	예측변수
CSF2	음성
CCL22	음성
GATA3	음성
CD8a	양성
CD8b	양성
H2-d	양성
CTLA4	양성
CD64	양성
CXCL9	양성
IFNg	양성
IDO1	양성
GZMA	양성
GZMB	양성
PRF1	양성
PDCA1	양성
KLRK1	양성
PTPRC	양성
CXCL1	양성
ITGAM	양성
IL7R	양성
IL13	음성
EPCAM	음성
VTCN1	음성

[0462] 요약하면, 이들 결과는 특이적 유전자의 발현 수준이 OX40 효능제 치료에 대한 반응성과 관련될 수 있음을 나타낸다.

[0463] 실시예 3: OX40 효능제 치료는 상이한 종양 모델에서 면역 조절을 유도한다.

[0464] 유전자 발현에 더하여, 면역 조절의 다른 파라미터는 OX40 효능제 치료에 대한 반응으로 다양한 종양 모델에서 다음 조사되었다.

[0465] 도 6A & 6B는 EMT6 종양 모델에서 말초 혈액 세포에 관한 항-OX40 치료의 용량-의존적 효과를 보여준다. 무린

항-마우스 OX40 mAb를 이용한 항-OX40 치료는 하기를 초래하였다: 말초 Treg 세포에서 용량-의존적 감소 (도 6A) 및 말초 CD8 T 세포 증식에서 용량-의존적 증가 (도 6B).

[0466] 종양에서 T 세포 하위-집단은 또한 분석되었다. 항-OX40 치료는 EMT6 유방 종양 모델에서 Treg 세포의 감소를 야기하였고, 이는 항-OX40 치료에 대해 더 나은 반응성을 보여주었다 (도 7A). 중요하게는, 항-OX40 치료는 EMT6 모델에서 CD8 종양 침투물의 지속된 증가를 유도하였다 (도 7B). 항-OX40 치료에 대해 덜 반응성이었던 JC 유방 종양 모델에서, 항-OX40 항체는 또한 JC 종양에서 Treg 세포의 감소를 초래하였다 (도 8A). 그러나, JC 종양에서 CD8 T 세포는 EMT6 세포에서 보다 약간 더 증가를 보여주었다 (도 8B).

[0467] 면역 활성화의 특이적 마커의 유전자 발현은 이들 종양 모델에서 또한 조사되었다. 도 9A-9D에 나타난 바와 같이, 몇 개의 유전자 마커의 발현은, JC 모델과 비교된 EMT6 모델에서 약간 증가된 활성으로, 양쪽 종양 모델에서 약력학적 (PD) 활성화와 관련되었다. 이러한 유전자 마커는 하기를 포함하였다: IFN γ (도 9A), 그란자임 A (도 9B), 페르포린 (도 9C) 및 TNF α (도 9D). 표 8은 이들 실험에서 확인된 PD 활성화에 대한 마커를 열거한다.

표 8

PD 활성화 마커

[0468]

ARG1	ICAM1
CCL2	IDO1
CCL22	IFN γ
CCL5	IL10
CCR5	IL12A (TD02)
CD226	IL13
CD27	IL2
CD274	IL7R
CD28	ITGAM
CD3E	KLRK1
CD40	LAG3
CD8A	MAP4K1
CD8b	MS4A1
CXCL10	PDCD1
CXCL9	PDCD1LG2
EOMES	PRF1
FasL	PTPRC
Fcgr1/CD64	TNF
FOXP3	TNFRSF14
GZMA	TNFRSF9
GZMB	TNFSF4
HAVCR2	

[0469] 이들 결과는 면역 활성화와 관련된 유전자가 양쪽 EMT6 및 JC 종양에서 항-OX40에 의해 유도됨을 시사하지만, 발현에서 상기 증가는 JC 종양에서 항-종양 활성화에 요구된 역치를 달성할 수 없다. 중요하게는, 이들 결과는 양쪽 반응성 및 비-반응성 종양에서 PD 활성화에 대한 마커로서 사용될 수 있는 유전자를 확인한다.

[0470] 항원 제시, 공통-자극, 및 IFN γ 반응과 관련된 다른 유전자는 EMT6 종양에서 차별적으로 상향조절되었다 (도 10A-10D). 이러한 유전자 마커는 하기를 포함하였다: H2-aa (도 10A), CD86 (도 10B), ICOS (도 10C) 및 CXCR3 (도 10D). 표 9는 이들 실험에서 확인된 OX40 효능제 치료에 대한 반응성용 마커를 열거한다.

표 9

반응성용 마커

[0471]

BTLA	Fcgr2b/CD32
CD4	Fcgr3/CD16
CD69	H2-aa
CD80	H2-d
CD83	H2-k

CD86	ICOS
CSF2	IL10
CTLA4	PDCA1
CXCR3	TNFRSF18

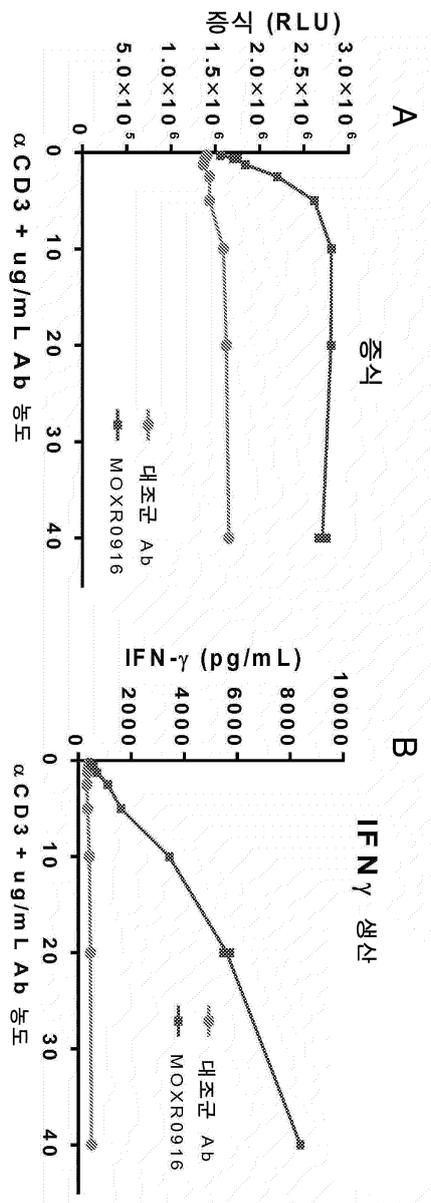
[0472] 이들 결과는 JC 종양에 비교된 EMT6 종양에서 항-OX40 (뮤린 항-마우스 OX40 mAb)에 의한 향상된 PD 조절이 더 나은 항-종양 반응과 관련될 수 있음을 나타낸다. 추가로, 이들 결과는 OX40 효능제 치료에 대한 반응성용 마커로서 사용될 수 있는 유전자를 확인한다.

[0473] 요약하면, 이들 결과는 OX40 효능제가 강력한 T 세포 활성화를 유도하고 전임상 시스템에서 항-종양 면역력 및 효능을 촉진시키는 것을 입증한다. 또한, 이들 연구에서 확인된 바이오마커는 작용 기전을 확인하기 위해, 용량 발견을 통지하기 위해, 및 임상시험에서 환자 및 적응증 선택을 안내하기 위해 이용될 수 있다.

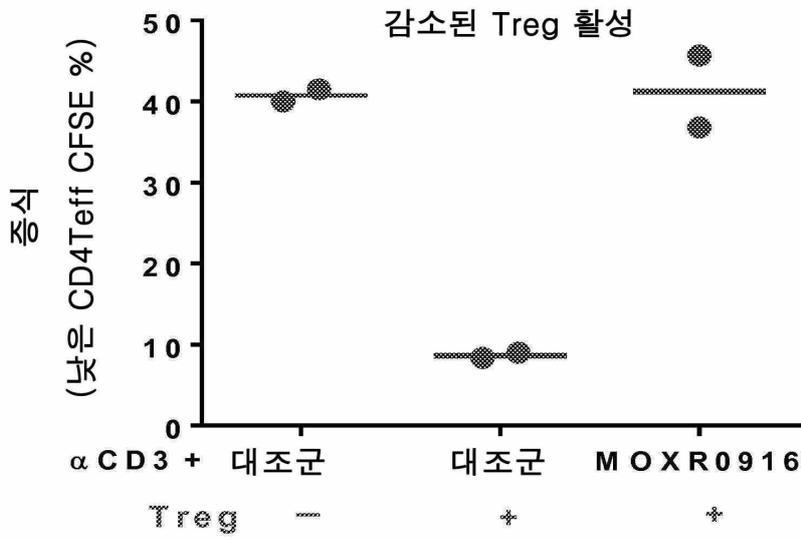
[0474] 본 명세서에서 지칭된 모든 특허, 특허 출원, 문서, 및 논문은 그 전체가 참고로써 본 명세서에 통합되어 있다.

도면

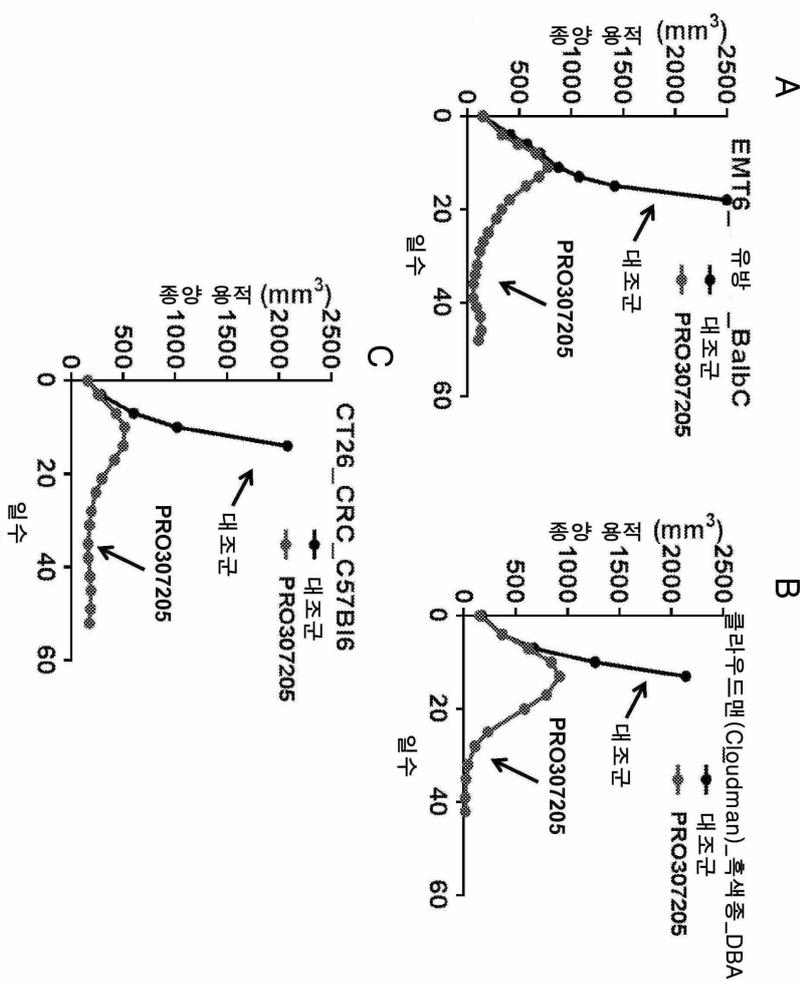
도면1



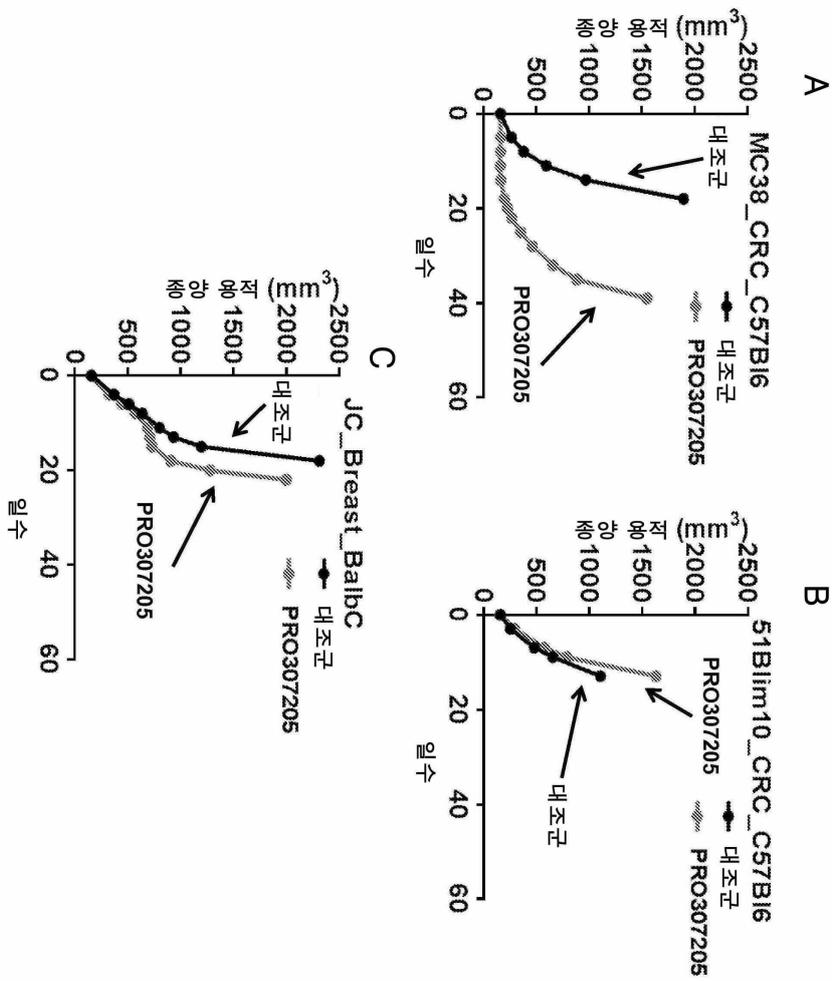
도면2



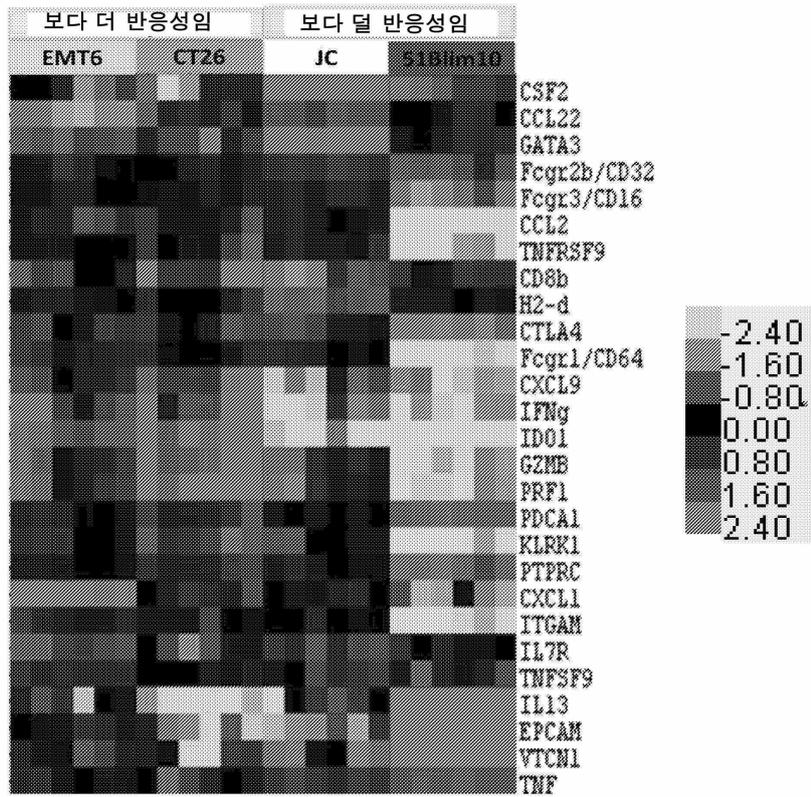
도면3



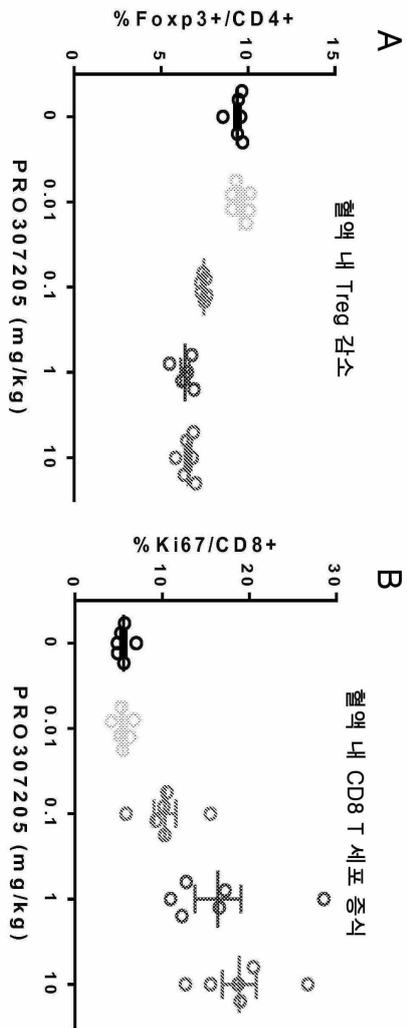
도면4



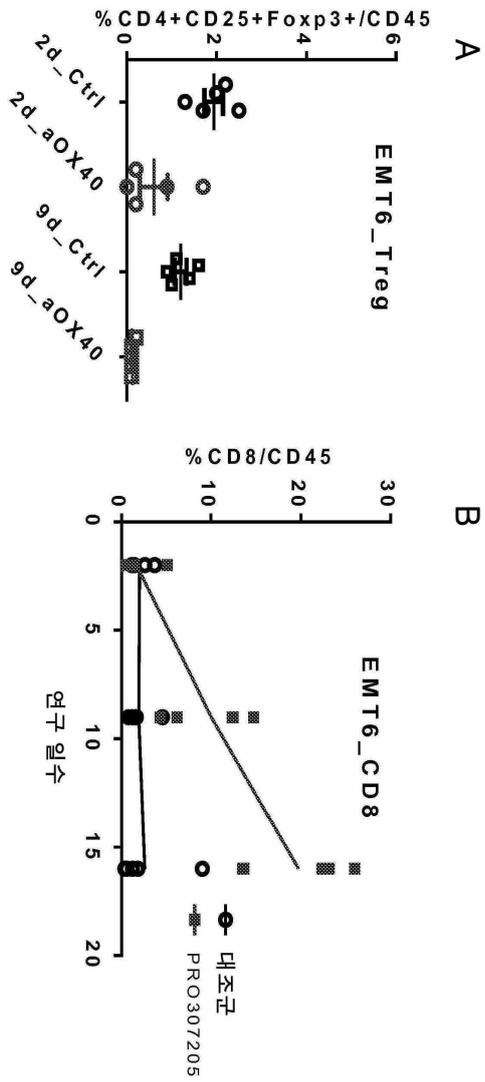
도면5



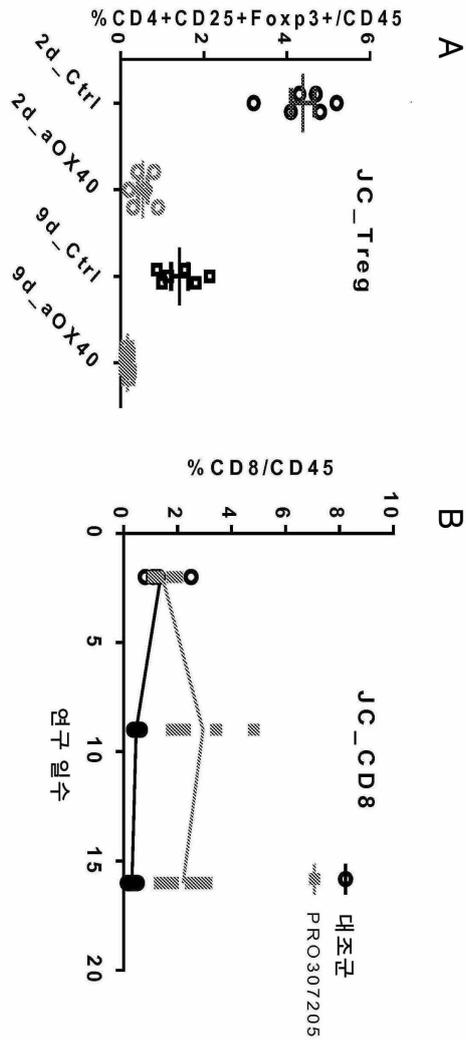
도면6



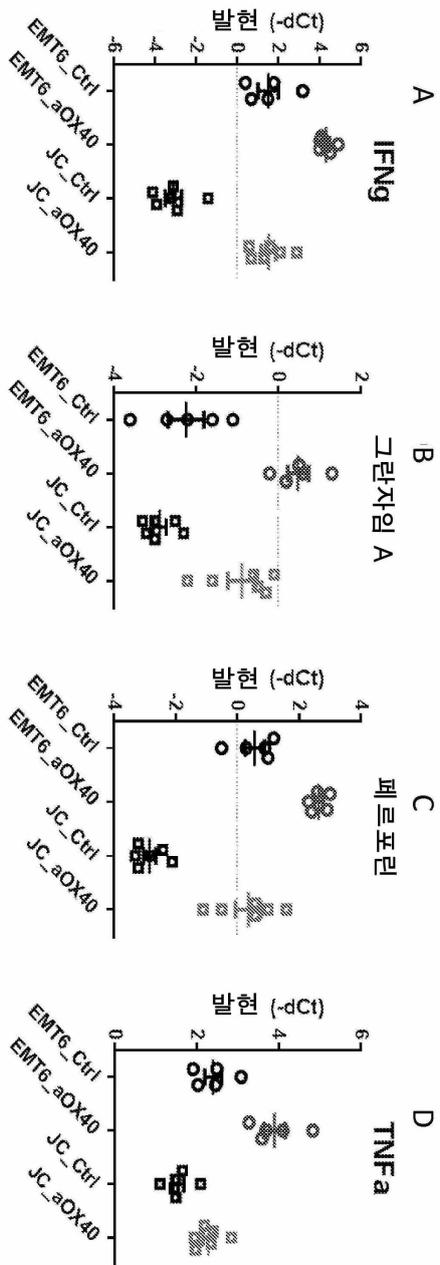
도면7



도면8

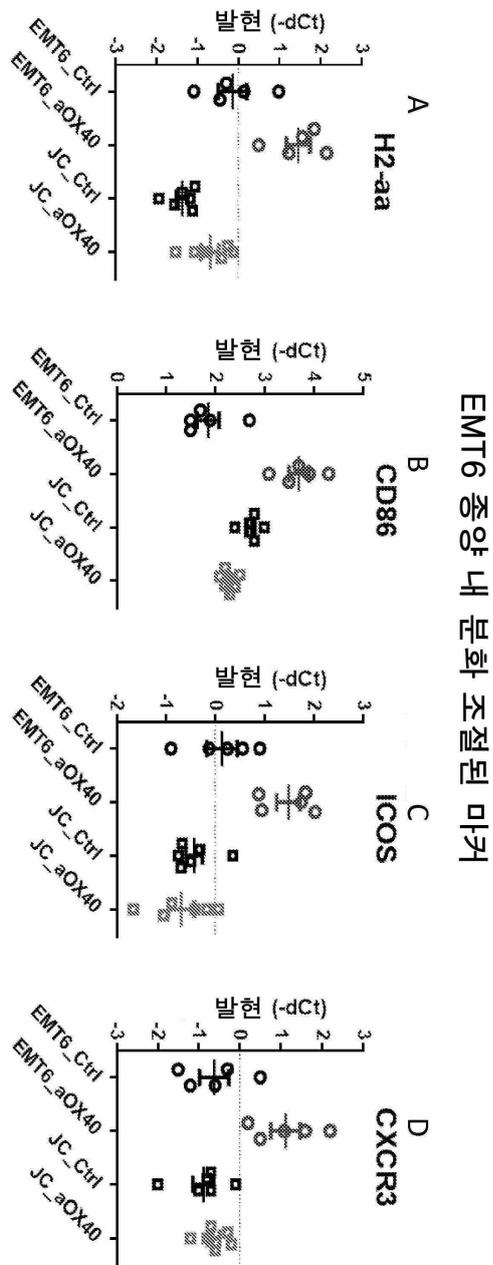


도면9



종양 내 PD 활성과 연관된 마커

도면10



서열 목록

- <110> HUSENI, Mahrukh
- <120> EVALUATION OF AN OX40 AGONIST TREATMENT EVALUATION OF AN OX40 AGONIST TREATMENT
- <130> 146392028940
- <150> US 62/074,612
- <151> 2014-11-03
- <160> 226
- <170> KoPatent In 3.0

<210> 1
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 Leu His Cys Val Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His
 1 5 10 15
 Glu Cys Arg Pro Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln
 20 25 30
 Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val
 35 40 45
 Ser Ser Lys Pro Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly
 50 55 60
 Ser Glu Arg Lys Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg
 65 70 75 80
 Cys Arg Ala Gly Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp
 85 90 95
 Cys Ala Pro Cys Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala
 100 105 110
 Cys Lys Pro Trp Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln
 115 120 125
 Pro Ala Ser Asn Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro
 130 135 140
 Ala Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr
 145 150 155 160
 Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr
 165 170 175
 Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly
 180 185 190
 Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala
 195 200 205
 Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys

210 215 220
Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala
225 230 235 240

Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
245

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 2

Asp Ser Tyr Met Ser
1 5

<210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 3

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 4

<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 4

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val
1 5

<210> 5
<211> 11

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 5
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 6
Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser

1 5
<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 7
Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro Thr

1 5
<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 8
Asp Ala Tyr Met Ser

1 5
<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

Glu Ser Tyr Met Ser

1 5

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 10

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 11

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 12

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 13
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 13

Asp Met Tyr Pro Asp Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 14

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Ser Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Glu

<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 15

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Ala
1 5

<210> 16
<211> 8
<212> PRT
<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

Ala Pro Arg Trp Tyr Ala Ser Val

1 5

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

Ala Pro Arg Trp Ala Phe Ser Val

1 5

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

Ala Pro Ala Trp Tyr Phe Ser Val

1 5

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ala Val

1 5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 20

Ala Pro Arg Ala Tyr Phe Ser Val

1 5
 <210> 21
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 21

Ala Ala Arg Trp Tyr Phe Ser Val

1 5
 <210> 22
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 22

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Ala Thr

1 5
 <210> 23
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 23

Gln Gln Gly His Thr Ala Pro Pro Thr

1 5
 <210> 24
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>

> Synthetic Construct

<400> 24

Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Pro Thr

1 5
 <210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 25

Gln Gln Gly His Ala Leu Pro Pro Thr

1 5
 <210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 26

Gln Gln Ala His Thr Leu Pro Pro Thr

1 5
 <210> 27
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 27

Gln Gln Gly His Thr Leu Ala Pro Thr

1 5
 <210> 28
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 28

Gln Ala Gly His Thr Leu Pro Pro Thr

1 5
 <210> 29

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 29

Asn Tyr Leu Ile Glu

1 5
 <210> 30
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 30

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

1 5 10 15
 Gly

<210> 31
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 31

Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Ala Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15
 Gly

<210> 32
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 32

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

1 5 10 15

Gly

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 33

Asp Arg Leu Asp Tyr

1 5

<210> 34

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 34

Ala Arg Leu Asp Tyr

1 5

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 35

Asp Ala Leu Asp Tyr

1 5

<210> 36

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 36

Asp Arg Ala Asp Tyr

1 5

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 37

His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Ile Val

1 5 10

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 38

His Gly Thr Asn Leu Glu Asp

1 5

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 39

His Gly Thr Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 40

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 40

His Gly Thr Asn Leu Glu Glu

1 5
 <210> 41
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 41
 His Gly Thr Asn Leu Glu Gln
 1 5
 <210> 42
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 42
 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Thr
 1 5

 <210> 43
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 43
 Ala His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 44
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 44
 Val Ala Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 45

<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 45

Val His Ala Ala Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 46

Val His Tyr Ala Ala Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 47

Val His Tyr Ala Gln Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 48

Val His Tyr Ala Gln Phe Ala Tyr Thr
1 5

<210> 49
<211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 49
 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Ala Thr

1 5

<210> 50

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 50

Asp Tyr Gly Val Leu

1 5

<210> 51

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 51

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

1 5 10 15

<210> 52

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 52

Glu Glu Met Asp Tyr

1 5

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 53

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 54

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 55

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 56

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 58

<211> 117

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 58
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 59
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 59
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95

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

<210> 60

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 60

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 62

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

115
 <210> 63
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 63

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

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

<210> 64
 <211> 117
 <212> PRT
 <
 213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 65

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

<210> 66
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 66
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 67
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 68

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 68

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 69

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 70

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 70

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

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

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

115
 <210> 71
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 71
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 74
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 74
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 75

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 76

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 76

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

1 5 10 15

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

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

 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 77
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 77
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

100 105

<210> 78

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 79

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95

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

<210> 80

<211> 117

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 80

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 81
 <211> 107
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 81

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 82
 <211> 117
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 82

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Ser Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 83

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 84

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 85

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 85

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105
 <210> 86
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 86

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

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

115
 <210> 87
 <211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 88

<211> 117

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 88

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 89
 <211> 107
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 89

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Ala Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 90
 <211> 117
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 90

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

<210> 91

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 91

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly Ala Thr Leu Pro Pro
 85 90 95

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

<210> 92

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 92

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

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

20 25 30

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 93

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Ala Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 94

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

115
<210> 95
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 95

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

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

<210> 96
<211> 117
<212> PRT
<
213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 96

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 97
 <211> 107
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 97

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 98

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 99

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Ala Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 100

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 100

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 101

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 102

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 102

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

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

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

115
 <210> 103
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 103

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

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 104
 <211> 117
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 104
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Ala Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 105
 <211> 107
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 105
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 106

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 106

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

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

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 107
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 107

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

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 108
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 108

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

100 105

<210> 110

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 111

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 111

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95

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

<210> 112

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 112

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Val Leu Ala Ala Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 113

<211> 107

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 114

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 114

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 115

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 116

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 117

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 117

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105
 <210> 118
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 118

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

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

<210> 119
 <211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 119

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 120

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 121

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 121

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 122

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 123

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 123

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105
 <210> 124
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 124

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

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

<210> 125
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 125

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 126

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 126

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr

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

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

<210> 129

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 129

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

 Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu 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 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 130
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 130
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 131
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 131
 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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Glu 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 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 132

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 132

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

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

100 105 110

Ser Ser

<210> 133

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 133

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 134

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 134

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

1 5 10 15

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

100 105

<210> 136

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 136

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

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

Ser Ser

<210> 137

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ala Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 138
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 138
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 139
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 139

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

<210> 140
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 140

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

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

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

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

<210> 141

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 141

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 142

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 142

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

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

<210> 143

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 143

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 144

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 144

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 145

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 145

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

<210> 146

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 146

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

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

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

<210> 147
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 147

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Ala His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105
 <210> 148
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 148

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 149

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 149

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

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

<210> 150

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 150

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

<210> 151

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 151

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Val His Ala Ala Gln Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 152

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 152

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 153

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 153

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Val His Tyr Ala Ala Phe Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 154

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 154

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

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

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

<210> 155

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 155

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 156
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 156
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 157
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 157
 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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Val His Tyr Ala Gln Phe Ala Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 158

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 158

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

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 159
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 159

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Ala
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 160
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 160

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 161
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 161

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
 85 90 95

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

<210> 162
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 162
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 163
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 163
 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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
 85 90 95

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

<210> 164
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 164

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 165
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 165

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 His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp 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 Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 166
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 166

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

<

<210> 167
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 167

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

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

<210> 168
 <211> 113
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 168

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

<210> 169

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 169

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

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

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

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

<210> 170

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 170

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

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

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Glu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 171

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 171

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 172

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)

<223> Xaa = D or E

<220><221> VARIANT

<222> (2)

<223> Xaa = S or A

<400> 172

Xaa Xaa Tyr Met Ser

1 5

<210> 173

<211> 17

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)
 <223> Xaa = N or S

<220><221> VARIANT
 <222> (7)
 <223> Xaa = A or G

<220><221> VARIANT
 <222> (8)
 <223> Xaa = D or S

<220><221> VARIANT
 <222> (9)
 <223> Xaa = A or S

<400> 173
 Asp Met Tyr Pro Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
 1 5 10 15
 Glu

<210> 174
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)
 <223> Xaa = Y or A

<220><221> VARIANT
 <222> (6)
 <223> Xaa = A or F
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)

<223> Xaa = S or A
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)
 <223> Xaa = A or V
 <400> 174
 Ala Pro Arg Trp Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 175
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> (2)
 <223> Xaa = A or Q
 <220><221> VARIANT
 <222> (3)
 <223> Xaa = A or G
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (4)
 <223> Xaa = A or H
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)
 <223> Xaa = A or T
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)
 <223> Xaa = A or L
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)
 <223> Xaa = A or P
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)
 <223> Xaa = A or P
 <400> 175

Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr

1 5

<210> 176

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<

<220><221> VARIANT

<222> (9)

<223> Xaa = T, A or Q

<400> 176

Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Xaa Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 177

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (7)

<223> Xaa = S, E, or Q

<400> 177

His Gly Thr Asn Leu Glu Xaa

1 5

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)

<223> Xaa = V or A

<220><221> VARIANT

<222> (2)

<223> Xaa = H or A

<220><221> VARIANT

<222> (9)

<223> Xaa = Y or A

<400> 178

Xaa Xaa Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Xaa

1 5

<210> 179

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 179

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 180

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 180

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 181

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 181

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

1 5 10 15

Asp Thr Val Ser Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu 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 His
 260 265 270

 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val
 405 410 415

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln 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
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 184
 <211> 219
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 184

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

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

<210> 185

<211> 219

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 185

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asn His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

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

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 186
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 186
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Met
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Tyr Asp Asn Val Met Gly Leu Tyr Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu 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 His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln 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 Pro
 435 440 445

Gly Lys

450

<210> 187

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 187

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 Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Ala 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> 188

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 188

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

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 189

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 189

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

<210> 190

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 190

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

Ala Lys Asp Gln Ser Thr Ala Asp Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

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

<210> 191

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 191

Glu Ile Val Val 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 Ser Asn Trp Pro Thr
 85 90 95

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

<210> 192

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 192

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

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

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

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

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

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

Ala Asn Pro Tyr Tyr Asp Tyr Val Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

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

<210> 193
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 193

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 194

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 194

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 Glu Tyr Glu Phe Pro Ser His

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Ser Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Met

50 55 60

Glu Arg 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 Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 195

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 195

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 196

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 196

Met Tyr Leu Gly Leu Asn Tyr Val Phe Ile Val Phe Leu Leu Asn Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

35 40 45

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

50 55 60

Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460
 Leu Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 197
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 197

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

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

Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp
 100 105 110

Asn Leu Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230

<210> 198
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 198

Met Tyr Leu Gly Leu Asn Tyr Val Phe Ile Val Phe Leu Leu Asn Gly
 1 5 10 15

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

Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

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

Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr
 65 70 75 80

Tyr Ala Glu Ser Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
 85 90 95

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

Gly Ile Tyr Tyr Cys Thr Trp Gly Glu Val Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
 115 120 125

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

<210> 199
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 199

Met Arg Pro Ser Ile Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Phe Trp Leu His
 1 5 10 15

Gly Ala Gln Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 20 25 30

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

Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro
 50 55 60

Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser
 65 70 75 80

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

Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp
 100 105 110

Asn Leu Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

115 120 125

<210> 200

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 201

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 201

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

1 5 10 15

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

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

<210> 202

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 202

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

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

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

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

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

Ala Arg Met Gly Tyr His Gly Pro His Leu Asp Phe Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Pro

115 120

<210> 203

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 203

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Leu Thr Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ile Asn Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 204

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 204

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

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

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 206

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 207

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 207

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

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

35 40 45

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

50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

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

85 90 95
 Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 208
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct
 <400> 208

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

35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

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

85 90 95
 Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 209

<211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 209
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

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

<210> 210
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 210
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Ala Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 211
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 211

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

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

100 105
 <210> 212
 <211> 121
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 212

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Met Gly Tyr His Gly Pro His Leu Asp Phe Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 213

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 213

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 217

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 218

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 218

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 219

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

1 5 10 15

<210> 220

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 220

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 221

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 221

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 222

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 222

Asp Met Tyr Pro Asp Ala Ala Ala Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 223

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 223

Ala Pro Arg Trp Ala Ala Ala Ala

1 5

<210> 224

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 224

Gln Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Thr

1 5

<210> 225

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 225

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 226

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 226

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115