



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0145624
(43) 공개일자 2016년12월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2878 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7029913
- (22) 출원일자(국제) 2015년03월30일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년10월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/023432
- (87) 국제공개번호 WO 2015/153513
국제공개일자 2015년10월08일
- (30) 우선권주장
61/973,193 2014년03월31일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (72) 발명자
두, 창춘
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내
김, 정
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

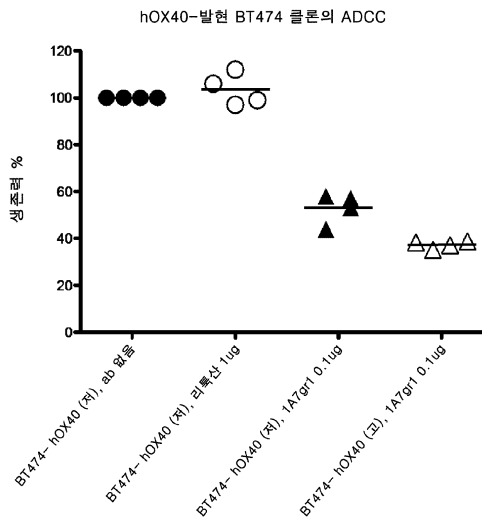
전체 청구항 수 : 총 74 항

(54) 발명의 명칭 **항-OX40 항체 및 사용 방법**

(57) 요약

본 발명은 항-OX40 항체 및 이 항체의 사용 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/70 (2013.01)
C07K 2317/732 (2013.01)
C07K 2317/75 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)

(72) 발명자

주, 징

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내

베버스, 잭, 3세

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내

월쉬, 케빈

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내

드 알메이다, 페트리샤

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내

안다이아, 제임스

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내

셴, 예

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내

(30) 우선권주장

61/989,448 2014년05월06일 미국(US)
62/073,873 2014년10월31일 미국(US)
62/080,171 2014년11월14일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

항-인간 OX40 효능제 항체로서, 상기 항체는 시험관내에서 인간 OX40을 발현시키는 세포를 결실하고 약 1 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합하는, 항-인간 OX40 효능제 항체.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 세포는 CD4+ 효과기 T 세포인, 항체.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 세포는 Treg 세포인, 항체.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결실은 ADCC 및/또는 식균작용에 의한 것인, 항체.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 결실은 ADCC에 의한 것인, 항체.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 약 0.45 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합하는, 항체.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 항체는 약 0.4 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합하는, 항체.

청구항 8

청구항 6 또는 7에 있어서, 항체 결합 친화도는 방사선면역검정을 사용하여 결정되는, 항체.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 OX40 및 사이노몰구스 OX40에 결합하는, 항체.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 결합은 FACS 검정을 사용하여 결정되는, 항체.

청구항 11

청구항 9 또는 10에 있어서, 인간 OX40에의 결합은 0.2 ug/ml 이하의 EC50을 갖는, 항체.

청구항 12

청구항 9 또는 10에 있어서, 인간 OX40에의 결합은 0.3 ug/ml 이하의 EC50을 갖는, 항체.

청구항 13

청구항 9 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 사이노몰구스 OX40에의 결합은 1.5 ug/ml 이하의 EC50을 갖는, 항체.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 사이노몰구스 OX40에의 결합은 1.4 ug/ml 이하의 EC50을 갖는, 항체.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 처리 전의 증식 및/또는 사이토카인 생산과 비교하여 CD4+ 효과기 T 세포 증식을 증가시키고/거나 CD4+ 효과기 T 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시키는, 항체.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 사이토카인은 감마 인터페론인, 항체.

청구항 17

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 기억 T 세포 증식을 증가시키고/거나 기억 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시키는, 항체.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 사이토카인은 감마 인터페론인, 항체.

청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 Treg 기능을 저해하는, 항체.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 항체는 효과기 T 세포 기능의 Treg 억제를 저해하는, 항체.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 효과기 T 세포 기능은 효과기 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 생산인, 항체.

청구항 22

청구항 20 또는 21에 있어서, 상기 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포인, 항체.

청구항 23

청구항 1 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 OX40를 발현시키는 표적 세포에서 OX40 신호 전달을 증가시키는, 항체.

청구항 24

청구항 23에 있어서, OX40 신호 전달은 NFkB 다운스트림 신호전달을 모니터링하여 검출되는, 항체.

청구항 25

청구항 1 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 2 주 동안 40C에서의 처리 후에 안정되는, 항체.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 효과기 세포에의 결합을 제거하는 돌연변이를 포함하는 변종 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 항체는 천연 서열 IgG1 Fc부를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체에 대해 줄어든 활성을 갖는, 항체.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 항체는 DANA 돌연변이를 포함하는 변종 Fc 부분을 포함하는, 항체.

청구항 28

청구항 1 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 항체 가교결합은 항-인간 OX40 효능제 항체 기능을 위해 필요한 것

인, 항체.

청구항 29

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 하기의 (i) 내지 (vi)을 포함하는 (a) VH 도메인을 포함하는, 항체: (i) 서열식별번호:2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열식별번호:3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열식별번호:4, 15, 또는 19의 아미노산을 포함하는 HVR-H3; 및 (iv) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (v) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (vi) 서열식별번호:7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산을 포함하는 HVR-L3.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 항체는 하기를 포함하는, 항체: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 31

청구항 29에 있어서, 상기 항체는 하기를 포함하는, 항체: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:26으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 32

청구항 29에 있어서, 상기 항체는 하기를 포함하는, 항체: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:27로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 33

청구항 1 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열식별번호: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, 116, 183, 또는 184의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하는, 항체.

청구항 34

청구항 1 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열식별번호: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 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는, 항체.

청구항 35

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열식별번호:56의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하는, 항체.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 인간 OX40에 결합하는 능력을 보유하는, 항체.

청구항 37

청구항 35 또는 36에 있어서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:56에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었던, 항체.

청구항 38

청구항 35 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 상기 VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함하는, 항체: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

청구항 39

청구항 1 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열식별번호:57의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는, 항체.

청구항 40

청구항 39에 있어서, 상기 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 인간 OX40에 결합하는 능력을 보유하는, 항체.

청구항 41

청구항 39 또는 40에 있어서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:57에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었던, 항체.

청구항 42

청구항 39 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함하는, 항체: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 43

청구항 1 내지 42 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호:56의 VH 서열을 포함하는, 항체.

청구항 44

청구항 1 내지 43 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호:57의 VL 서열을 포함하는, 항체.

청구항 45

청구항 1 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호:56의 VH 서열 및 서열식별번호:57의 VL 서열을 포함하는, 항체.

청구항 46

청구항 1 내지 45 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호:94의 VH 서열을 포함하는, 항체.

청구항 47

청구항 1 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호:95의 VL 서열을 포함하는, 항체.

청구항 48

청구항 1 내지 47 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호:94의 VH 서열 및 서열식별번호:95의 VL 서열을 포함하는, 항체.

청구항 49

청구항 1 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호:96의 VH 서열을 포함하는, 항체.

청구항 50

청구항 1 내지 49 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호:97의 VL 서열을 포함하는, 항체.

청구항 51

청구항 1 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호:96의 VH 서열 및 서열식별번호:97의 VL 서열을 포함하는, 항체.

청구항 52

(a) 하기의 (i) 내지 (vi)를 포함하는 VH 도메인을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체: i) 서열식별번호:2, 8 또는 9의 아미노산을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열식별번호:3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산을 포함하는 HVR-H2:, 및 (iii) 서열식별번호:4, 15, 또는 19의 아미노산을 포함하는 HVR-H3; 및 (iv) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (v) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (vi) 서열식별번호:7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산을 포함하는 HVR-L3.

청구항 53

하기를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 54

하기를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:26으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 55

하기를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:27로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 56

효능제 항-인간 OX40 항체로서, 서열식별번호:180의 VH 서열 및 서열식별번호:179의 VL 서열을 포함하는 효능제 항-인간 OX40 항체.

청구항 57

효능제 항-인간 OX40 항체로서, 서열식별번호:182의 VH 서열 및 서열식별번호:181의 VL 서열을 포함하는 효능제 항-인간 OX40 항체.

청구항 58

청구항 1 내지 57 중 어느 한 항에 있어서, 전장 인간 IgG1 항체인, 항체.

청구항 59

청구항 1 내지 58 중 어느 한 항의 항체를 인코딩하는, 단리된 핵산.

청구항 60

청구항 59의 핵산을 포함하는 숙주세포.

청구항 61

청구항 60의 숙주세포를 배양하여 항체를 생산하는 것을 포함하는, 항체를 생산하는 방법.

청구항 62

청구항 61에 있어서, 상기 항체를 상기 숙주세포로부터 회수하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 63

청구항 1 내지 62 중 어느 한 항의 항체 및 세포독성 약물을 포함하는 면역접합체.

청구항 64

청구항 1 내지 58 중 어느 한 항의 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 제형.

청구항 65

하기를 포함하는 약제학적 제형:(a) 약 10 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 농도의, 청구항 1 내지 58 중 어느 한 항의 항체, (b) 폴리소르베이트로서, 상기 폴리소르베이트 농도가 약 0.02% 내지 약 0.06%인 폴리소르베이트; (c) pH 5.0 내지 6.0의 히스티딘 버퍼; 및 (d) 사카라이드로서, 상기 사카라이드 농도가 약 120mM 내지 약 320 mM인 사카라이드.

청구항 66

청구항 1 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한, 항체.

청구항 67

청구항 1 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, 암의 치료에서 사용하기 위한, 항체.

청구항 68

하기 중 하나 이상에서 사용하기 위한, 청구항 1 내지 58 중 어느 한 항의 항체: Treg 기능을 저해하고 (예를 들면, Tregs의 억제 기능을 저해하고), OX40 발현 세포 (예를 들면, 높은 수준의 OX40을 발현시키는 세포)를 사멸시키고, 효과기 T 세포 기능을 증가시키고/거나 기억 T 세포 기능을 증가시키고, 종양 면역력을 감소시키고, T 세포 기능을 개선하고/거나 OX-40 발현 세포를 결실함.

청구항 69

암의 치료용 약제의 제조에서의, 청구항 1 내지 58 중 어느 한 항의 항체의 용도.

청구항 70

하기 중 하나 이상을 위한 약제의 제조에서의, 청구항 1 내지 58 중 어느 한 항의 항체의 용도: Treg 기능을 저해하고 (예를 들면, Tregs의 억제 기능을 저해하고), OX40 발현 세포 (예를 들면, 높은 수준의 OX40을 발현시키는 세포)를 사멸시키고, 효과기 T 세포 기능을 증가시키고/거나 기억 T 세포 기능을 증가시키고, 종양 면역력을 감소시키고, T 세포 기능을 개선하고/거나 OX-40 발현 세포를 결실함.

청구항 71

암이 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 청구항 1 내지 58 중 어느 한 항의 항체를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 72

청구항 71에 있어서, 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 73

청구항 72에 있어서, 상기 추가의 치료제는 화학치료제를 포함하는, 방법.

청구항 74

청구항 72에 있어서, 상기 추가의 치료제는 PD-1 축 결합 길항제를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 교차 참조
- [0002] 본원은 하기를 우선권으로 주장한다: 미국 가출원 시리즈 번호 61/973,193(2014년 3월 31일 출원); 61/989,448(2014년 3월 6일 출원); 62/073,873(2014년 10월 31일 출원); 및 62/080,171(2014년 11월 14일 출원); 이들 각각은 그 전체가 참고로 본원에 편입되어 있음).
- [0003] 서열목록
- [0004] ASCII 텍스트 파일에 대한 하기 제출의 내용은 편입된 본원에 그 전체가 참고로 본원에 편입되어 있다: 서열목록의 컴퓨터 판독가능한 형태 (CRF) (파일 명칭: 146392029140SEQLIST.txt, 기록된 날짜: 2015년 3월 26일, 크기: 143 KB).
- [0005] 발명의 분야
- [0006] 본 발명은 항-OX40 항체 및 이 항체의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0007] OX40 (CD34, TNFRSF4 및 ACT35로도 공지됨)은 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리의 구성원이다. OX40은 미접촉 T 세포 상에서 항시적으로 발현되지 않지만, T 세포 수용체 (TCR)의 진입 후 유도된다. OX40에 대한 리간드인, OX40L은 항원 제시 세포 상에서 주로 발현된다. OX40은 활성화된 CD4+ T 세포, 활성화된 CD8+ T 세포, 기억 T 세포 및 조절 T 세포에 의해 고도로 발현된다. OX40 신호전달은 CD4 및 CD8 T 세포에 대한 공동자극 신호를 제공할 수 있으며, 이는 세포 증식, 생존, 효과기 기능 및 이동을 증대시킨다. OX40 신호전달은 또한 기억 T 세포 발달 및 기능을 증대시킨다.
- [0008] 조절 T 세포 (Treg) 세포는 흑색종, NSCLC, 신장, 난소, 결장, 췌장, 간세포 및 유방 암을 포함하는, 다수의 암 적응증으로부터 유도된 종양 및 종양 배출 림프절(tumor draining lymph nodes)에서 매우 풍부하다. 이들 적응증의 서브셋에서, 증가된 종양내 T reg 세포 밀도는 좋지 못한 환자 예후와 관련되어 있으며, 이는 이들 세포가 항종양 면역을 억제하는데 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다. OX40 양성 종양 침윤 림프구가 기재되었다.
- [0009] 치료제로서의 개발에 최적의 임상적 속성을 갖는 제제에 대한 필요성이 계속해서 존재한다는 것은 명백하다. 본원에 기재된 발명은 이러한 필요성을 충족하고 다른 이점을 제공한다.
- [0010] 특허 출원 및 공보를 포함하는, 본원에 인용된 모든 참조문헌은 그 전체가 참고로 편입되어 있다.
- [0011] 요약
- [0012] 일 측면에서, 인간 OX40에 결합하는 단리된 항체가 제공된다.
- [0013] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 상기 항체는 결실 항체이다. 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 상기 항체는 시험관내에서 인간 OX40을 발현시키는 세포를 결실하고 약 1 nM 이하의 친화성으로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 CD4+ 효과기 T 세포를 결실시킨다. 일부 구현예에서 항체는 조절 T 세포 (Treg)를 결실시킨다. 일부 구현예에서, 결실은 ADCC 및/또는 식균작용에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 결실은 ADCC에 의한 것이다.
- [0014] 또 다른 측면에서, 약 0.45 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합하는 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 항체는 약 0.4 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체 결합 친화도는 방사선면역검정을 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 OX40 및 사이노몰구스 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, 인간 및 사이노몰구스 OX40에의 결합은 FACS 검정을 사용하여 결정된다. 일부

구현예에서, 인간 OX40에의 결합은 0.2 ug/ml 이하의 EC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 인간 OX40에의 결합은 0.3 ug/ml 이하의 EC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 OX40에의 결합은 1.5 ug/ml 이하의 EC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 OX40에의 결합은 1.4 ug/ml 이하의 EC50을 갖는다.

- [0015] 또 다른 측면에서, 본 발명 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 처리 전의 증식 및/또는 사이토카인 생산과 비교하여 CD4+ 효과기 T 세포 증식을 증가시키고 (증가시킬 수 있고/거나) CD4+ 효과기 T 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시키는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 감마 인터페론이다.
- [0016] 또 다른 측면에서, 본 발명은 기억 T 세포 증식을 증가시키고 (증가시킬 수 있고/거나) 기억 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시키는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 감마 인터페론이다.
- [0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은 Treg 기능을 저해하는 (저해할 수 있는) 항-인간 OX40 효능제를 제공한다. 일부 구현예에서, 항체는 효과기 T 세포 기능의 Treg 억제를 저해한다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포 기능은 효과기 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 생산이다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이다.
- [0018] 또 다른 측면에서, 본 발명은 OX40를 발현시키는 표적 세포에서 OX40 신호 전달을 증가시키는 (증가시킬 수 있는) 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, OX40 신호 전달은 NFkB 다운스트림 신호전달을 모니터링하여 검출된다 (예를 들면, OX40 발현 세포, 예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포, CD8+ 효과기 T 세포, CD4+ 기억 T 세포에서).
- [0019] 또 다른 측면에서, 2 주 동안 40C에서의 처리 후에 안정한 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공된다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 상기 항체는 인간 효과기 세포에의 결합을 제거하는 돌연변이를 포함하는 변종 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 항체는 천연 서열 IgG1 Fc부를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체에 대해 줄어든 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 FcR에 대한 결합을 제거하는 돌연변이 (예를 들면, DANA 또는 N297G 돌연변이)를 포함하는 변종 Fc부를 포함한다. 일부 구현예에서, 활성은 하기 중 하나 이상이다: CD4+ 효과기 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 생산을 증시키고, CD4+ 기억 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 생산을 증가시키고/거나 ADCC 및/또는 식균작용으로 세포를 결실시킴.
- [0021] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 여기서 항체 가교결합은 항-인간 OX40 효능제 항체 기능을 위해 필요하다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체 기능은 하기 중 하나 이상이다: CD4+ 효과기 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 생산을 증시키고, CD4+ 기억 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 생산을 증가시키고/거나 ADCC 및/또는 식균작용으로 세포를 결실시킴.
- [0022] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 상기 항체는 하기의 (i) 내지 (vi)을 포함하는 (a) VH 도메인을 포함한다: (i) 서열식별번호:2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열식별번호:3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열식별번호:4, 15, 또는 19의 아미노산을 포함하는 HVR-H3; 및 (iv) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (v) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (vi) 서열식별번호:7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산을 포함하는 HVR-L3.
- [0023] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 상기 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0024] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 상기 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:26으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0025] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 상기 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식

별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:27로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

- [0026] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 상기 항체는 서열식별번호: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, 116, 183, 또는 184의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함한다.
- [0027] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 상기 항체는 서열식별번호: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 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다.
- [0028] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 상기 항체는 서열식별번호:56의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 인간 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 일부 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:56에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 일부 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.
- [0029] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고, 상기 항체는 서열식별번호:57의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 인간 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 일부 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:57에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 일부 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0030] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:56의 VH 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0031] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:57의 VL 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0032] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:56의 VH 서열 및 서열식별번호:57의 VL 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0033] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:94의 VH 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0034] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:95의 VL 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0035] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:94의 VH 서열 및 서열식별번호:95의 VL 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0036] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:96의 VH 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0037] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:97의 VL 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0038] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:96의 VH 서열 및 서열식별번호:97의 VL 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0039] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:180의 VH 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0040] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:179의 VL 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0041] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:180의 VH 서열 및 서열식별번호:179의 VL 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.

- [0042] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:182의 VH 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0043] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:181의 VL 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0044] 또 다른 측면에서, 서열식별번호:182의 VH 서열 및 서열식별번호:181의 VL 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다.
- [0045] 본 발명의 항체 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항체는 전장 인간 IgG1 항체이다.
- [0046] 본 발명의 항체 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항체는 인간 항체이다. 본 발명의 항체 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항체는 인간화된 항체이다. 본 발명의 항체 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항체는 키메라성 항체이다.
- [0047] 본 발명의 항체 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항체는 기존의 항체이다.
- [0048] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공된 항-인간 OX40 항체 (예를 들면, 효능제 항체) 중 임의의 것을 인코딩하는 단리된 핵산을 제공한다.
- [0049] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공된 항-인간 OX40 항체 (예를 들면, 효능제 항체) 중 임의의 것을 인코딩하는 핵산을 포함하는 숙주세포를 제공한다.
- [0050] 또 다른 측면에서, 숙주세포를 배양하고, 이로써 항체가 생산되는 것을 포함하는 항체의 생산 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 항체를 숙주세포로부터 회수하는 것을 포함한다.
- [0051] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공된 항-인간 OX40 항체 (예를 들면, 효능제 항체) 중 임의의 것 및 세포독성 약물을 포함하는 면역접합체를 제공한다.
- [0052] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공된 항-인간 OX40 항체 (예를 들면, 효능제 항체) 중 임의의 것 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 제형을 제공한다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 약 10 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 농도의, 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것, (b) 폴리소르베이트로서, 상기 폴리소르베이트 농도가 약 0.02% 내지 약 0.06%인 폴리소르베이트; (c) 약 pH 5.0 내지 약 pH 6.0의 히스티딘 버퍼; 및 (d) 사카라이드로서, 상기 사카라이드 농도가 약 120mM 내지 약 320 mM인 사카라이드. 일부 구현예에서, 히스티딘 버퍼는 pH 5.0 내지 6.0이다. 일부 구현예에서, 사카라이드는 수크로오스이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것, (b) 폴리소르베이트 20로서, 상기 폴리소르베이트 농도는 약 0.02%인 폴리소르베이트 20인 폴리소르베이트 20; (c) pH 6.0의 히스티딘 아세테이트 버퍼; 및 (d) 수크로오스로서, 상기 수크로오스 농도는 약 320 mM인 수크로오스. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것, (b) 폴리소르베이트 20로서, 상기 폴리소르베이트 농도는 약 0.02%인 폴리소르베이트 20인 폴리소르베이트 20; (c) pH 5.5의 히스티딘 아세테이트 버퍼; 및 (d) 수크로오스로서, 상기 수크로오스 농도는 약 240 mM인 수크로오스. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것, (b) 로서, 상기 폴리소르베이트 농도는 약 0.04%인 폴리소르베이트 20; (c) pH 6.0의 히스티딘 아세테이트 버퍼; 및 (d) 수크로오스로서, 상기 수크로오스 농도는 약 120 mM인 수크로오스. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것, (b) 폴리소르베이트 40로서, 상기 폴리소르베이트 농도는 약 0.04%인 폴리소르베이트 40; (c) pH 5.0의 히스티딘 아세테이트 버퍼; 및 (d) 수크로오스로서, 상기 수크로오스 농도는 약 240 mM인 수크로오스. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열식별번호:2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열식별번호:3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열식별번호:4, 15, 또는 19의 아미노산을 포함하는 HVR-H3; 및 (iv) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (v) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (vi) 서열식별번호:7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:7로부터 선택된

아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:26으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:27로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호: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, 116, 183, 또는 184의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호: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 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:56의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 인간 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 일부 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:56에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 일부 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:57의 아미노산 서열 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 인간 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 일부 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:57에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 일부 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:56의 VH 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:57의 VL 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:56의 VH 서열 및 서열식별번호:57의 VL 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:94의 VH 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:95의 VL 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:94의 VH 서열 및 서열식별번호:95의 VL 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:96의 VH 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:97의 VL 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:96의 VH 서열 및 서열식별번호:97의 VL 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:180의 VH 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:179의 VL 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:180의 VH 서열 및 서열식별번호:179의 VL 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:182의 VH 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:181의 VL 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형의 항체는 서열식별번호:182의 VH 서열 및 서열식별번호:181의 VL 서열을 포함한다.

[0053] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공된 항-인간 OX0 효능제 항체는 약제로서 사용된다.

[0054] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공된 항-인간 OX0 효능제 항체는 암을 치료하기 위해 사용된다.

[0055] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공된 항-인간 OX0 효능제 항체는 하기 중 하나 이상에서 사용된다: Treg 기능을 저해하고 (예를 들면, Tregs의 억제 기능을 저해하고), OX40 발현 세포 (예를 들면, 높은 수준의 OX40을 발현시키는 세포)를 사멸시키고, 효과기 T 세포 기능을 증가시키고/거나 기억 T 세포 기능을 증가시키고, 중앙 면역력을 감소시키고, T 세포 기능을 개선하고/거나 OX-40 발현 세포를 결실함.

[0056] 또 다른 측면에서, 암의 치료용 약제의 제조에서의 본원에서 제공된 항-인간 OX0 효능제 항체의 용도가 제동된다.

- [0057] 또 다른 측면에서, 하기 중 하나 이상을 위한 약제의 제조에서의 본원에서 제공된 항-인간 OX4 효능제 항체의 용도가 제공된다: Treg 기능을 저해하고 (예를 들면, Tregs의 억제 기능을 저해하고), OX40 발현 세포 (예를 들면, 높은 수준의 OX40을 발현시키는 세포)를 사멸시키고, 효과기 T 세포 기능을 증가시키고/거나 기억 T 세포 기능을 증가시키고, 중앙 면역력을 감소시키고, T 세포 기능을 개선하고/거나 OX-40 발현 세포를 결실함.
- [0058] 또 다른 측면에서, 상기 개체에게 유효량의 본원에서 제공된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것을 포함하는, 암이 있는 개체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 화학치료제를 포함한다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 PD-1 축 결합 길항제를 포함한다.
- [0059] 또 다른 측면에서, 본원에서 개시된 항-인간 OX40 항체 중 임의의 것을 사용하는 진단 또는 검출 방법이 제공된다.
- [0060] 또 다른 측면에서, 본원에서 개시된 항-인간 OX40 항체 중 임의의 것을 포함하는 키트 또는 제조 물품이 제공된다. 일부 구현예에서, 키트 또는 제조 물품은 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 및 선택적인 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트 또는 제조 물품은 추가로, 암의 치료용 약제의 투여용 설명서를 포함한다.
- [0061] 본원에서 기재된 다양한 구현예의 특징의 일부 또는 모두는 조합되어 본 발명의 다른 구현예를 형성할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 이들 및 다른 측면은 당해분야의 숙련가에 분명하게 될 것이다. 본 발명의 이들 및 다른 구현예는 뒤따르는 상세한 설명에 의해 추가로 기재된다.
- [0062] 도면의 간단한 설명
- [0063] **도 1:** 인간화된 OX40 항체 변이체를 FACS로 분석하여 Hut78 세포의 표면 상에 발현된 huOX40에 대한 항체 결합을 평가했다.
- [0064] **도 2:** OX40 효능제 항체 1A7.gr.1은 인간 및 사이노물구스 원숭이 T 세포에 대해 높은 친화도로 결합했다.
- [0065] **도 3a 및 3b:** (**도 3a**) Mab 1A7.gr.1은 교차결합의 부재 하에 T 세포 증식에 대해 효과가 없었다. 증가 농도의 mab 1A7.gr.1은 항-CD3 교차결합에 반응하여 CD4+ 기억 T 세포 증식을 공동자극했다. mab1A7.gr.1의 공동자극 효과에 대해 계산된 EC50은 9.96 ng/mL였다 (n=2). (**도 3b**) mab 1A7.gr.1의 농도 증가는 항-CD3 교차결합에 반응하여 인터페론 감마의 CD4+ 기억 T 세포 생산을 공동자극했다.
- [0066] **도 4a:** 플레이트-결합된 항-CD3의 존재 하에, 플레이트-결합된 mab 1A7은 효과기 T 세포 증식을 공동자극했다. 반대로, 공동자극 활성은, mab 1A7이 플레이트-결합된 항-CD3의 존재 하에 가용성 형태로 제공되는 경우, 플레이트-결합된 항-CD3의 존재 하에 플레이트-결합된 아이소타입 대조군 항체에 의해 관측된 것과 유사한 수준으로 무효화되었다.
- [0067] **도 4b:** N297G 돌연변이를 지닌 MAb 1A7 gr.1은 Teff 세포 증식을 공동자극하는데 실패했다. 반대로, 야생형 (비-돌연변이된) mab 1A7 gr.1은 항-CD3 유도된 Teff 세포 증식을 공동자극하였다.
- [0068] **도 5:** OX40 효능제 항체에 의한 치료는 미접촉 CD4+ T 세포의 Treg 세포-매개된 억제를 저해했다. 미접촉 CD4+ T 세포 (Tn)는 단독으로 배양될 때 Treg 세포 및 아이소타입 대조군 항체의 부가에 의해 저해되었다. 원상태 CD4+ T 세포 증식의 Treg 세포 매개된 저해는 항-OX40 항체, mab 1A7.gr1을 함유하는 배양물에서 무효화되었다. 데이터는 3개의 독립적인 실험의 평균을 나타냈다.
- [0069] **도 6:** mab 1A7.gr.1에 의한 처리는 Treg 세포의 억제 기능을 손상시켰다.
- [0070] **도 7a 및 7b:** (**도 7a**) mab 1A7.gr.1에 의한 처리는 OX40-발현 T 세포의 ADCC를 유도했다. (**도 7b**) mab A7.gr1 (IgG1)에 의한 처리는 mab 1A7.gr1 (IgG4)에 의해 유도된 ADCC의 수준과 비교하여 OX40-발현 CD4+ T 세포의 더 큰 ADCC를 유도했다.
- [0071] **도 8a 및 8b:** BT474-인간 OX40 트랜스제닉 클론은 상이한 수준의 인간 OX40을 발현시켰다. **도 8a**, 낮은 OX40 발현 BT474 세포. **도 8b**, 높은 OX40 발현 BT474 세포.
- [0072] **도 9:** OX40 효능제 항체에 의한 처리는 인간 OX40을 발현시키는 세포주의 항체 의존성 세포-매개된 식균작용을 유도했고, 항체 의존성 세포-매개된 식균작용의 수준은 표적 세포에서 OX40 발현 수준에 민감했다.
- [0073] **도 10:** OX40 효능제 항체 1A7.gr1에 의한 처리는 OX40-발현 세포에서 ADCC를 유도했다.

- [0074] **도 11a-i:** 항-OX40 항체의 가변 영역의 아미노산 서열. 중쇄 HVR - H1, -H2 및 -H3, 및 경쇄 HVR -L1, -L2 및 -L3 서열이 표시되었다. 아미노산 위치는 본원에 기재된 바와 같이 카뎀 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다.
- [0075] **도 12a:** 항-인간 OX40 mab 1A7gr1은 Hut78-hOX40 세포에 용량 의존 방식으로 결합했고, 최대 결합의 70%는 약 200 ng/mL의 항체에서 관측되었다 (점으로 된 정사각형으로 표시됨).
- [0076] **도 12b:** OX40L-flag는 Hut78-hOX40 세포에 대한 용량 의존 결합을 실증했다.
- [0077] **도 12c:** Hut78-hOX40 세포에 대한 항-인간 OX40 mab 1A7.gr.1의 결합은 OX40L-flag의 농도가 증가함에 따라 감소했다.
- [0078] **도 12d:** 대조군 DR5-flag의 존재는 mab 1A7.gr.1 결합에 영향을 주지 않았다.
- [0079] **도 13:** SCID 마우스에서 1mg/kg 또는 10mg/kg으로 투여된 1A7.gr1의 약동학 (PK).
- [0080] **도 14a 및 14b:** 사이노몰구스 원숭이에서 1A7.gr1의 투여는 c-반응성 단백질 (CRP)에서 최소 또는 일시적 증가를 초래했다. (**도 14a**) 0mg/kg 또는 0.01mg/kg 용량이 주어진 원숭이에서 관측된 시간 경과에 따른 CRP 수준. (**도 14b**) 0.3mg/kg 또는 10mg/kg 용량이 주어진 원숭이에서 관측된 시간 경과에 따른 CRP 수준.
- [0081] **도 15a 및 15b:** 사이노몰구스 원숭이에서 1A7.gr1의 투여는 사이토카인의 혼합된 서브셋에서 최소 또는 일시적 증가를 초래했다. (**도 15a**) 시간 경과에 따른 전-염증 사이토카인 IL6 및 MCP1의 수준. (**도 15b**) 시간 경과에 따른 항-염증 사이토카인 IL10 및 IL1ra의 수준. **도 15a 및 15b**에서, 사이토카인 수준의 일시적인 증가를 실증한 10mg/kg 용량 그룹에서의 개별적인 원숭이는 화살표로 표시된다.
- [0082] **도 16a 및 16b:** 1A7.gr1에 대한 사이노몰구스 원숭이의 노출은 혈청 PK 및 말초 수용체 점유율에 의해 확인되었다. (**도 16a**) 0.01, 0.3 또는 10mg/kg의 1A7.gr1로 투여된 원숭이의 혈청 PK. (**도 16b**) 0.01, 0.3 또는 10mg/kg의 1A7.gr1로 투여된 원숭이에서 시간 변화에 따른 말초 CD4+ T 세포 상의 OX40 수용체 점유율.
- [0083] **도 17:** 사이노몰구스 원숭이에서 0.5, 5 또는 30mg/kg으로 투여된 1A7.gr1의 약동학 (PK).
- [0084] **도 18:** 0, 0.5, 5 또는 30mg/kg의 1A7.gr1로 투여된 원숭이에서 시간 변화에 따른 OX40 수용체 점유율. 화살표는 샘플이 수득된 날을 나타낸다.
- [0085] **도 19:** 0, 0.5, 5 또는 30mg/kg의 1A7.gr1로 투여된 원숭이에서 시간 변화에 따른 MCP-1 수준.
- [0086] **도 20:** 말초 T 세포의 유의미한 활성화 또는 증식이 0, 0.5, 5 또는 30mg/kg의 1A7.gr1로 투여된 원숭이에서 관측되지 않았다.
- [0087] 본 발명의 구현예의 상세한 설명
- [0088] **I. 정의**
- [0089] 면역 기능이상(immunodeficiency)의 맥락에서 용어 "기능이상"은 항원성 자극에 대해 감소된 면역 반응성 상태를 나타낸다.
- [0090] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "기능이상"은 또한 항원 인식에 대한 불응성 또는 무반응, 구체적으로, 다운 스트림 T-세포 효과기 기능, 예컨대 증식, 사이토카인 생산 (예를 들면, 감마 인터페론) 및/또는 표적 세포 사멸로 항원 인식을 번역하는 능력의 손상을 포함한다.
- [0091] "T 세포 기능의 증대"는 재개되거나 지속되거나 증폭된 생물학적 기능을 갖도록 효과기 또는 기억 T 세포를 유도하거나 유발하거나 자극하는 것을 의미한다. T-세포 기능 증대의 예는 하기를 포함한다: CD8⁺ 효과기 T 세포로부터 γ -인터페론의 분비 증가, CD4+ 기억 및/또는 효과기 T-세포로부터 γ -인터페론의 분비 증가, CD4+ 효과기 및/또는 기억 T 세포의 증식 증가, CD8+ 효과기 T-세포의 증식 증가, 중재 전 수준에 비해 항원 반응성 (예를 들면, 청소율(clearance))의 증가. 일 구현예에서, 증대 수준은 적어도 50%, 대안적으로 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 150%, 200%이다. 이러한 증대를 측정하는 방식은 당해분야의 숙련자에게 공지되어 있다.
- [0092] "중양 면역"은 중양이 면역 인식 및 청소를 회피하는 과정을 나타낸다. 따라서, 치료적 개념으로서, 중양 면역은 그와 같은 회피를 약화시키고, 중양이 면역계에 의해 인식되고 공격되는 경우 "치료"된다. 중양 인식의 예는 중양 결합, 중양 수축 및 중양 청소를 포함한다.
- [0093] "면역원성"은 면역 반응을 일으키는 특정한 물질의 능력을 나타낸다. 중양은 면역원성이고, 중양 면역원성의 증대는 면역 반응에 의한 중양 세포의 청소에 도움이 된다.

- [0094] 본원의 목적을 위한 "수용체 인간 프레임워크"는, 하기 정의된 바와 같이, 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 그것의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나 그것은 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 아미노산 변화의 수는 10 또는 그 미만, 9 또는 그 미만, 8 또는 그 미만, 7 또는 그 미만, 6 또는 그 미만, 5 또는 그 미만, 4 또는 그 미만, 3 또는 그 미만, 또는 2 또는 그 미만이다. 일부 구현예에서, VL 수용체 인간 프레임워크는 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열과 서열상 동일하다.
- [0095] "친화도"는 분자 (예를 들면, 항체)의 단일 결합 부위와 그것의 결합 파트너 (예를 들면, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총합의 강도를 나타낸다. 다르게 명시되지 않으면, 본원에서 사용된 바와 같이, "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원 (예를 들면, 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 나타낸다. 분자 X의 그것의 파트너 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수 (Kd)로 표시될 수 있다. 친화도는 본원에 기재된 방법을 포함하는, 당해분야에서 공지된 보통의 방법에 의해 측정될 수 있다. 결합 친화도를 측정하기 위한 특정 실증적이고 예시적인 구현예는 하기 기재된다.
- [0096] 본원에서 사용된 바와 같이, "효능제 항체"는 그것이 결합하는 항원의 생물학적 활성을 활성화시키는 항체이다.
- [0097] "항-혈관형성제"는 혈관의 발달을 어느 정도 차단하거나 방해하는 화합물을 나타낸다. 항-혈관형성제는, 예를 들면, 혈관신생의 촉진에 관련된 성장 인자 또는 성장 인자 수용체에 결합하는 소분자 또는 항체일 수 있다. 일 구현예에서, 항-혈관형성제는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)에 결합하는 항체, 예컨대 베바시주맙 (AVASTIN)이다.
- [0098] "항체-의존성 세포-매개된 세포독성" 또는 "ADCC"는 세포독성의 형태를 나타내며, 여기서 어떤 세포독성 세포 (예를 들면 NK 세포, 중성구, 및 대식세포) 상에 존재하는 Fc 수용체 (FcRs)에 결합된 분비된 면역글로불린은 이들 세포독성 효과기 세포를 항원-보유 표적 세포에 특이적으로 결합하게 하고 차후에 세포독소에 의해 표적 세포가 사멸되게 할 수 있다. ADCC를 매개하는 1차 세포인, NK 세포는 오직 Fc γ RIII을 발현시키며, 반면에 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII, 및 Fc γ RIII을 발현시킨다. 조혈 세포 상의 FcR 발현은 하기 참고의 464 페이지 표 3에 요약된다: Ravetch 및 Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991). 목적하는 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위해, US 특허 번호 5,500,362 또는 5,821,337 또는 미국 특허 번호 6,737,056 (Presta)에 기재된 바와 같은 시험관내 ADCC 검정을 수행할 수 있다. 그와 같은 검정에 유용한 효과기 세포는 PBMC 및 NK 세포를 포함한다. 대안적으로, 또는 추가로, 목적하는 분자의 ADCC 활성은, 예를 들면, Clynes 등 *PNAS (USA)* 95:652-656 (1998)에 개시된 바와 같은 동물 모델에서 생체내에서 평가될 수 있다. ADCC 활성을 평가하는 예시적인 검정은 본원의 실시예에 제공된다.
- [0099] 용어들 "항-OX40 항체" 및 "OX40에 결합하는 항체"는 충분한 친화도로 OX40과 결합할 수 있는 항체를 나타내며, 이로써, 상기 항체는 OX40을 표적화하는 진단제 및/또는 치료제로서 유용하다. 일 구현예에서, 항-OX40 항체의 관련없는 비-OX40 단백질에 대한 결합 정도는, 예를 들면, 방사선면역검정 (RIA)에 의해 측정될 때 OX40에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예에서, OX40에 결합하는 항체의 해리 상수 (Kd)는 $\leq 1\mu\text{M}$, $\leq 100\text{ nM}$, $\leq 10\text{ nM}$, $\leq 1\text{ nM}$, $\leq 0.1\text{ nM}$, $\leq 0.01\text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001\text{ nM}$ (예를 들면 10^{-8} M 또는 그 미만, 예를 들면 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들면, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)이다. 특정 구현예에서, 항-OX40 항체는 상이한 중 유래 OX40 중에서 보존된 OX40의 에피토프에 결합한다.
- [0100] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "결합하다", "특이적으로 결합하다" 또는 "특이적인"은 표적 및 항체 사이의 결합과 같은 측정가능하고 재현가능한 상호작용을 나타내며, 상기 상호작용은 생물학적 분자를 포함하는 이질성 분자 집단의 존재 하에 표적의 존재를 결정하는 요인이다. 예를 들면, 표적 (에피토프일 수 있음)에 결합하거나 특이적으로 결합하는 항체는 그것이 다른 표적에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합능으로, 더 쉽게 및/또는 더 긴 지속시간 동안 이러한 표적과 결합하는 항체이다. 일 구현예에서, 항체의 관련없는 표적에 대한 결합 정도는, 예를 들면, 방사선면역검정 (RIA)에 의해 측정될 때 표적에 대한 항체 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예에서, 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 해리 상수 (Kd)는 $\leq 1\mu\text{M}$, $\leq 100\text{ nM}$, $\leq 10\text{ nM}$, $\leq 1\text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1\text{ nM}$ 이다. 특정 구현예에서, 항체는 상이한 중 유래 단백질 중에서 보존된 단백질 상의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 또 다른 구현예에서, 특이적 결합은 배타적인 결합을 포함할 수 있지만, 배타적인 결합을 요구하지 않는다.
- [0101] 용어 "항체"는 본원에서 가장 넓은 의미로 사용되며, 비제한적으로 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중특이적

항체 (예를 들면, 이중특이적 항체), 및 원하는 항원-결합 활성을 나타내기만 한다면 항체 단편을 포함하는, 다양한 항체 구조를 포함한다.

- [0102] "항체 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원과 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 외의 분자를 나타낸다. 항체 단편의 예는 비제한적으로 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 단일-사슬 항체 분자 (예를 들면 scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.
- [0103] 참조 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는 항체"는 경쟁 검정에서 참조 항체의 그것의 항원에 대한 결합을 50% 또는 그 초과까지 차단하는 항체를 나타내며, 반대로, 참조 항체는 경쟁 검정에서 상기 항체의 그것의 항원에 대한 결합을 50% 또는 그 초과까지 차단한다. 예시적인 경쟁 검정은 본원에 제공된다.
- [0104] 용어 "결합 도메인"은 또 다른 분자에 결합하는 폴리펩타이드 영역을 나타낸다. FcR의 경우에, 결합 도메인은 Fc 영역과의 결합을 담당하는 그것의 폴리펩타이드 사슬 (예를 들면 그것의 알파 사슬)의 일부를 포함할 수 있다. 하나의 유용한 결합 도메인은 FcR 알파 사슬의 세포외 도메인이다.
- [0105] FcR, ADCC 또는 식균작용 활성이 "변경된" 변종 IgG Fc를 갖는 폴리펩타이드는 모 폴리펩타이드 또는 천연 서열 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드와 비교하여 증대된 또는 줄어든 FcR 결합 활성 (예를 들면, FcγR) 및/또는 ADCC 활성 및/또는 식균작용 활성을 갖는 폴리펩타이드이다.
- [0106] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "OX40"은, 다르게 명시되지 않으면, 포유동물 예컨대 영장류 (예를 들면 인간) 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫트)를 포함하는, 임의의 척추동물 공급원 유래 임의의 원상태 OX40을 나타낸다. 상기 용어는 "전장", 처리되지 않은 OX40 뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 수득된 임의의 형태의 OX40을 포함한다. 상기 용어는 또한 OX40의 천연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 OX40의 아미노산 서열은 서열식별번호:1에서 보여준다.
- [0107] "OX40 활성화"는 OX40 수용체의 활성화를 나타낸다. 일반적으로, OX40 활성화는 신호 전달을 초래한다.
- [0108] 용어들 "암" 및 "암성"은 전형적으로 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리적 조건을 나타내거나 기술한다. 암의 예는 비제한적으로, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 림프모양 악성 종양을 포함한다. 그와 같은 암의 더 상세한 예는, 비제한적으로, 편평상피 세포 암 (예를 들면, 상피성 편평상피 세포 암), 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평상피 암종을 포함하는 폐암, 복막의 암, 간세포 암, 위장 암 및 위장 기질 암을 포함하는 위(gastric) 또는 위(stomach) 암, 췌장암, 교모세포종, 자궁 경부암, 난소암, 간암, 방광암, 요로의 암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액샘 암종, 신장(kidney) 또는 신장(renal) 암, 전립선암, 외음부 암, 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 모반증과 관련된 비정상 혈관 증식, 부종 (예컨대 뇌종양과 관련된 부종), 메이그 증후군(Meigs' syndrome), 뇌, 뿐만 아니라 두경부 암, 및 관련된 전이를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 항체에 의한 치료를 잘 받아들이는 암은 유방암, 결장직장암, 직장암, 비-소세포 폐암, 교모세포종, 비-호지킨 림프종 (NHL), 신장 세포 암, 전립선암, 간암, 췌장암, 연조직 육종, 카포시 육종, 카르시노이드 암종, 두경부 암, 난소암, 중피종, 및 다발성 골수종을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 암은 하기로부터 선택된다: 비-소세포 폐암, 교모세포종, 신경교세포종, 흑색종, 유방 암종 (예를 들면 삼중-음성 유방암), 위암, 결장직장암 (CRC), 및 간세포 암종. 그러나, 일부 구현예에서, 상기 암은 하기로부터 선택된다: 암의 전이성 형태를 포함하는, 비-소세포 폐암, 결장직장암, 교모세포종 및 유방 암종 (예를 들면 삼중-음성 유방암).
- [0109] 용어들 "세포 증식성 장애" 및 "증식성 장애"는 어느 정도 비정상 세포 증식과 관련된 장애를 나타낸다. 일 구현예에서, 세포 증식성 장애는 암이다.
- [0110] 용어 "키메라" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정한 공급원 또는 종으로부터 유도되는 한편, 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지는 상이한 공급원 또는 종으로부터 유도되는 항체를 나타낸다.
- [0111] 항체의 "클래스"는 그것의 중쇄가 보유하는 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 나타낸다. 5가지의 주요 항체 클래스가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM, 및 이들 중 몇 개는 서브클래스 (아이소타입), 예를 들면, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂로 추가로 나뉠 수 있다. 상이한 클래스의 면역글로불린에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, δ, ε, γ, 및 μ 로 불린다.

- [0112] "보체 의존성 세포독성" 또는 "CDC"는 보체의 존재 하에 표적 세포의 용해를 나타낸다. 고전적 보체 경로의 활성화는 보체 시스템의 제1 성분 (C1q)이 (적절한 서브클래스의) 항체에 결합함으로써 개시되며, 이는 그것의 동족 항원에 결합된다. 보체 활성화를 평가하기 위해, 예를 들면, 하기에 기재된 바와 같은 CDC 검정을 수행할 수 있다: Gazzano-Santoro 등, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996). Fc 영역 아미노산 서열이 변경되고 (변종 Fc 영역을 갖는 폴리클로나이드) C1q 결합 능력이 증가되거나 감소된 폴리클로나이드 변이체가, 예를 들면, US 특허 번호 6,194,551 B1 및 WO 1999/51642에 기재되어 있다. 또한 하기를 참고한다: 예를 들면, Idusogie 등 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).
- [0113] 용어 "세포증식억제제"는 시험관내 또는 생체내에서 세포의 성장을 정지시키는 화합물 또는 조성물을 나타낸다. 따라서, 세포증식억제제는 S기에서 세포의 백분율을 유의미하게 감소시키는 것일 수 있다. 세포증식억제제의 추가의 예는 G0/G1 정지 또는 M기 정지를 유도함으로써 세포 주기 진행을 차단하는 제제를 포함한다. 인간화된 항-Her2 항체 트라스투주맙 (허셉틴®)은 G0/G1 정지를 유도하는 세포증식억제제의 예이다. 고전적 M기 차단제는 빈카(빈크리스틴 및 빈블라스틴), 탁산, 및 토포이소머라제 II 저해제 예컨대 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 에토포시드, 및 블레오마이신을 포함한다. G1을 정지시키는 어떤 제제, 예를 들면, DNA 알킬화제 예컨대 타목시펜, 프레드니손, 다카바진, 메클로레타민, 시스플라틴, 메토티렉세이트, 5-플루오로우라실, 및 아라-C는 또한 S기 정지로 확산된다. 추가의 정보는 하기 참조에서 발견될 수 있다: Mendelsohn 및 Israel, eds., *The Molecular Basis of Cancer*, Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami 등 (W.B. Saunders, Philadelphia, 1995), 예를 들면, p. 13. 탁산 (파클리탁셀 및 도세탁셀)은 둘 모두 주목(yew tree)으로부터 유도된 항암 약물이다. 서양 주목(European yew)으로부터 유도된 도세탁셀 (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer)은 파클리탁셀의 반합성 유사체 (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb)이다. 파클리탁셀 및 도세탁셀은 튜블린 이량체로부터 미세소관의 어셈블리를 촉진시키고 탈중합을 예방함으로써 미세소관을 안정화시키며, 이는 세포에서 유사분열의 저해를 초래한다.
- [0114] 용어 "세포독성 약물"은 본원에서 사용된 바와 같이 세포성 기능을 억제 또는 예방하고/거나 세포사 또는 파괴를 야기하는 물질을 의미한다. 세포독성 약물은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 방사성 동위원소 (예를 들면, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학요법제 또는 화학요법 약물 (예를 들면, 메토티렉세이트, 아드리아마이신, 빈카 알카로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 멜팔란, 미토마이신 C, 클로르암부실, 다우노루비신 또는 다른 개제 약물); 성장 저해된 제제; 효소 및 그것의 단편 예컨대 핵산분해 효소; 항생제; 독소 예컨대 그것의 단편 및/또는 변이체를 포함하는, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 소분자 독소 또는 효소적으로 활성화 독소; 및 하기 개시된 다양한 항종양제 또는 항암제를 포함한다.
- [0115] "고갈 항-OX40 항체"는 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 시험관내에서 분석될 수 있으며, 시험관내 ADCC 및 식균작용 검정에 대한 예시적인 방법은 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, OX40-발현 세포는 인간 CD4+ 효과기 T 세포이다. 일부 구현예에서, OX40-발현 세포는 인간 OX40을 발현시키는 트랜스제닉 BT474 세포이다.
- [0116] "효과기 기능"은 항체 아이소타입에 따라 가변적인 항체의 Fc 영역에 기인하는 생물학적 활성을 나타낸다. 항체 효과기 기능의 예는 하기를 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성 (CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개된 세포독성 (ADCC); 식균작용; 세포 표면 수용체 (예를 들면 B 세포 수용체)의 하향 조절; 및 B 세포 활성화.
- [0117] 제제, 예를 들면, 약제학적 제형의 "효과적인 양"은 원하는 치료 또는 예방 결과를 달성하는데 필요한 복용량에서 그리고 필요한 기간 동안 효과적인 양을 나타낸다.
- [0118] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기재한다. 일부 구현예에서, FcR은 원상태 인간 FcR이다. 일부 구현예에서, FcR은 IgG 항체 (감마 수용체)와 결합하고, Fc γ RI, Fc γ RII, 및 Fc γ RIII 서브클래스의 수용체를, 이들 수용체의 대립유전자 변이체 및 대안적으로 스플라이스된 형태를 포함하여, 포함하는 것이다. Fc γ RII 수용체는 주로 그것의 세포질 도메인이 상이한 유사한 아미노산 서열을 갖는 Fc γ RIIA ("활성화 수용체") 및 Fc γ RIIB ("저해 수용체")를 포함한다. 활성화 수용체 Fc γ RIIA는 그것의 세포질 도메인 내에 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM)를 함유한다. 저해 수용체 Fc γ RIIB는 그것의 세포질 도메인 내에 면역수용체 티로신-기반 저해 모티프 (ITIM)를 함유한다. (참고: 예를 들면, Daeron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997)). FcR은, 예를 들면, 하기 참조에서 검토된다: Ravetch 및 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92

(1991); Capel 등, *Immunomethods* 4:25-34 (1994); 및 de Haas 등, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995). 미래에 확인될 FcR을 포함하는 다른 FcR도 본원의 용어 "FcR"에 포함된다. 용어 "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 또한 태아로 모계 IgG의 전달 (Guyer 등, *J. Immunol.* 117:587 (1976) 및 Kim 등, *J. Immunol.* 24:249 (1994)) 및 면역글로불린의 항상성 조절을 담당하는 신생아 수용체, FcRn을 포함한다. FcRn에 대한 결합을 측정하는 방법이 공지되어 있다 (참고: 예를 들면, Ghetie 및 Ward, *Immunol. Today* 18(12):592-598 (1997); Ghetie 등, *Nature Biotechnology*, 15(7):637-640 (1997); Hinton 등, *J. Biol. Chem.* 279(8):6213-6216 (2004); WO 2004/92219 (Hinton 등). 생체내에서 인간 FcRn에 대한 결합 및 인간 FcRn 고친화도 결합 폴리펩타이드의 혈청 반감기는, 예를 들면, 인간 FcRn을 발현시키는 트랜스제닉 마우스 또는 형질감염된 인간 세포주에서 또는 변종 Fc 영역을 갖는 폴리펩타이드가 투여된 영장류에서 분석될 수 있다. WO 2000/42072 (Presta)는 FcR에 대한 결합이 개선되거나 줄어든 항체 변이체를 기재한다. 또한 하기를 참고한다: 예를 들면, Shields 등 *J. Biol. Chem.* 9(2):6591-6604 (2001).

- [0119] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 상기 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변종 Fc 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226으로부터 또는 Pro230으로부터 중쇄의 카복실-말단까지 확장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 라이신 (Lys447)은 존재할 수 있거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 다르게 구체화되지 않으면, Fc 영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 하기에 기재된 바와 같이, EU 인덱스로도 불리는 EU 넘버링 시스템에 따른다: Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991.
- [0120] "기능적 Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역의 "효과기 기능"을 갖는다. 예시적인 "효과기 기능"은 C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식균작용; 세포 표면 수용체의 하향 조절 (예를 들면 B 세포 수용체; BCR) 등을 포함한다. 그와 같은 효과기 기능은 일반적으로 결합 도메인 (예를 들면, 항체 가변 도메인)과 조합될 Fc 영역을 필요로 하며, 예를 들면, 본원의 정의에서 개시된 바와 같이 다양한 검정법을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0121] "인간 효과기 세포"는 하나 이상의 FcR을 발현시키고 효과기 기능을 수행하는 백혈구를 나타낸다. 특정 구현예에서, 세포는 적어도 Fc γ RIII을 발현시키고, ADCC 효과기 기능(들)을 수행한다. ADCC를 매개하는 인간 백혈구의 예는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC), 자연 살해 (NK) 세포, 단핵구, 세포독성 T 세포 및 중성구를 포함한다. 효과기 세포는 원상태 공급원, 예를 들면, 혈액으로부터 분리될 수 있다.
- [0122] "프레임워크" 또는 "FR"은 초가변 영역 (HVR) 잔기 외의 가변 도메인 잔기를 나타낸다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 FR 도메인으로 구성된다: FR1, FR2, FR3 및 FR4. 따라서, HVR 및 FR 서열은 일반적으로 VH (또는 VL) 내의 하기 서열에 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.
- [0123] 용어들 "전장 항체", "온전한 항체" 및 "전체의 항체"는 원상태 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 본원에서 정의된 바와 같은 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 나타내는데 상호교환적으로 본원에서 사용된다.
- [0124] 용어들 "숙주세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양물"은 상호교환적으로 사용되며, 외인성 핵산이 도입되는 세포를, 그와 같은 세포의 자손을 포함하여, 나타낸다. 숙주세포는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"를 포함하며, 이는 일차 형질전환된 세포 및 계대수에 상관없이 그것으로부터 유도된 자손을 포함한다. 자손은 핵산 함량이 모 세포와 완전히 동일하지 않을 수 있으며, 돌연변이를 함유할 수 있다. 최초 형질전환된 세포에서 스크리닝되거나 선택될 때 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손도 본원에 포함된다.
- [0125] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생산되거나 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-인코딩 서열을 이용하는 비-인간 공급원으로부터 유도된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 것이다. 이러한 인간 항체의 정의는 특이적으로 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화된 항체는 제외한다.
- [0126] "인간 공통 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택시 가장 통상적으로 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위그룹으로부터 유래한다. 일반적으로, 서열의 하위그룹은 하기 참고에서와 같은 하위그룹이다: Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3. 일 구현예에서, VL의 경우, 하위그룹은 상기 카바트 등에서와 같은 하위그룹 카파 I이다. 일 구현예에서, VH의 경우, 하위그룹은 상기 카바트 등에서와 같은 하위그룹 III이다.
- [0127] "인간화된" 항체는 비-인간 HVR로부터의 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 키메라

항체를 나타낸다. 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 실질적으로 모든 적어도 하나의, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 HVR (예를 들면, CDR)은 비-인간 항체의 것들에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 항체의 것들에 상응한다. 인간화된 항체는 임의로 인간 항체로부터 유도된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체, 예를 들면, 비-인간 항체의 "인간화된 형태"는 인간화를 겪은 항체를 나타낸다.

- [0128] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열상 초가변성 ("상보성 결정 영역" 또는 "CDR")이고/이거나 구조적으로 정의된 루프 ("초가변성 루프")를 형성하고/하거나 항원-접촉 잔기 ("항원 접촉부")를 함유하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역을 나타낸다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR: VH (H1, H2, H3)에서 3개, 및 VL (L1, L2, L3)에서 3개를 포함한다. 본원에서 예시적인 HVR은 하기를 포함한다:
- [0129] (a) 아미노산 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), 및 96-101 (H3)에서 발생하는 초가변성 루프 (Chothia 및 Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));
- [0130] (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 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));
- [0131] (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 접합부 (MacCallum 등 *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)); 및
- [0132] (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)를 포함하는, (a), (b) 및/또는 (c)의 조합.
- [0133] 다르게 명시되지 않으면, 가변 도메인 (예를 들면, FR 잔기) 내의 HVR 잔기 및 다른 잔기는 본원에서 상기 카뎃 등에 따라서 넘버링된다.
- [0134] 일 구현예에서, HVR 잔기는 **도 11a-i** 또는 명세서 내의 다른 곳에서 확인된 잔기를 포함한다.
- [0135] "면역접합체"는 비제한적으로 세포독성 약물을 포함하는 하나 이상의 이종성 분자(들)에 접합된 항체이다.
- [0136] "개체" 또는 "대상체"는 포유동물이다. 포유동물은, 비제한적으로, 사육된 동물 (예를 들면, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류 (예를 들면, 인간 및 비-인간 영장류 예컨대 원숭이), 토끼 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫트)를 포함한다. 특정 구현예에서, 개체 또는 대상체는 인간이다.
- [0137] "세포 성장 또는 증식의 촉진"은 세포의 성장 또는 증식을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100%까지 증가시키는 것을 의미한다.
- [0138] "단리된" 항체는 그것의 천연 환경의 성분으로부터 분리된 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 예를 들면, 전기영동 (예를 들면, SDS-PAGE, 등전점 전기영동 (IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피 (예를 들면, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 결정될 때 95% 초과 또는 99% 순도로 정제된다. 항체 순도의 평가 방법을 검토하기 위해서는, 예를 들면, 하기를 참고한다: Flatman 등, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007).
- [0139] "단리된" 핵산은 그것의 천연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 나타낸다. 단리된 핵산은 대개 핵산 분자를 함유하는 세포에 함유된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체외로 또는 그것의 천연 염색체 위치와 상이한 염색체 위치에 존재한다.
- [0140] "항-OX40 항체를 인코딩하는 단리된 핵산"은 항체 중쇄 및 경쇄 (또는 그것의 단편)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 분자로서, 단일 벡터 또는 개개의 벡터 내의 그와 같은 핵산 분자(들), 및 숙주 세포 내의 하나 이상의 위치에 존재하는 그와 같은 핵산 분자(들)를 포함하는, 하나 이상의 핵산 분자를 나타낸다.
- [0141] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 나타내며, 즉, 상기 집단을 구성하는 개별적인 항체는 동일하고/하거나 동일한 에피토프와 결합하며, 단, 예를 들면, 천연 발생 돌연변이를 함유하거나 단클론성 항체 체제의 생산 동안 발생하는 가능한 변종 항체는 제외하며, 그와 같은 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다. 전형적으로 상이한 결정인자 (에피토프)에 대해 유도된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 체제와 대조적으로, 단클론성 항체 체제의 각각의 단클론성 항체는 항원 상의 단일 결정인자를 겨냥한다. 따라서, 수식어 "단클론성"은 실질적으로 균질한 집단의 항체로부터 수득된 바와 같은 항체의 특성을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되지 않는다. 예를 들면, 본 발명에 따라 사용되는 단클론성 항체는, 비제한적으로 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방

법, 파아지-디스플레이(phage-display) 방법, 및 인간 면역글로불린 유전자좌의 모두 또는 일부를 함유하는 트랜스제닉 동물을 이용하는 방법을 포함하는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있으며, 그와 같은 방법 및 단클론성 항체를 제조하는 다른 예시적인 방법은 본원에 기재되어 있다.

- [0142] "기존의 항체(naked antibody)"는 이중성 모이어티 (예를 들면, 세포독성 모이어티) 또는 방사선평포지에 접합되지 않은 항체를 나타낸다. 기존의 항체는 약제학적 제형에 존재할 수 있다.
- [0143] "원상태 항체"는 가변 구조를 갖는 천연 발생 면역글로불린 분자를 나타낸다. 예를 들면, 원상태 IgG 항체는, 디설파이드-결합된 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 구성된, 약 150,000 달톤의 헤테로사량체 당단백질이다. N-말단으로부터 C-말단까지, 각각의 중쇄는 가변 무거운 도메인 또는 중쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역 (VH)에 이어서 3개의 불변 도메인 (CH1, CH2 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-말단으로부터 C-말단까지, 각각의 경쇄는 가변 가벼운 도메인 또는 경쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역 (VL)에 이어서 불변 가벼운 (CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는 그것의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기반으로, 카파 (κ) 및 람다 (λ)로 불리는 2가지 유형 중 하나로 지정될 수 있다."천연 서열 Fc 영역"은 천연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역 (비-A 및 A 동종이인자형(allotypes)); 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역 뿐만 아니라 그것의 천연 발생 변이체를 포함한다.
- [0144] 용어 "패키지 삽입물"은 적응증, 용법, 복용량, 투여, 병용 요법, 사용금지사유 및/또는 그와 같은 치료 제품의 사용에 관한 경고에 대한 정보를 함유하는 치료 제품의 상업적 패키지에 관례상 포함되는 설명서를 나타내는데 사용된다.
- [0145] 참조 폴리펩타이드 서열과 관련하여"퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성"은 서열을 정렬하고, 필요하다면, 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하도록 갭을 도입한 후 참조 폴리펩타이드 서열에서의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의되며, 그것은 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않는다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬은 당해분야의 기술 내에 있는 다양한 방식으로, 예를 들면, 공공연하게 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 당해분야의 숙련가는 비교되는 서열의 전체 길이에 대해 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 서열을 정렬하는데 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 그러나, 본원에서의 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 발생된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 Genentech, Inc.에 의해 창시되었고, 소스 코드는 미국 저작권청(미국 Copyright Office, Washington D.C., 20559)에서 사용자 문서로 제출되었으며, 여기서 그것은 미국 저작권 등록 번호 TXU510087 하에 등록되어 있다. ALIGN-2 프로그램은 Genentech, Inc. (South San Francisco, California)로부터 공공연하게 이용가능하거나, 또는 소스 코드로부터 컴파일링될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함하는, UNIX 운영 체제 상에서 사용하기 위해 컴파일링되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되고 가변적이지 않다.
- [0146] 아미노산 서열 비교를 위해 ALIGN-2가 이용되는 상황에서, 주어진 아미노산 서열 B에 대해, 주어진 아미노산 서열 B와 또는 주어진 아미노산 서열 B에 비해 주어진 아미노산 서열 A의 % 아미노산 서열 동일성 (이는 대안적으로 주어진 아미노산 서열 B에 대해, 주어진 아미노산 서열 B와 또는 주어진 아미노산 서열 B에 비해 어떤 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 포함하는 주어진 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있음)은 하기와 같이 계산된다:
- [0147] 분획 X/Y의 100배
- [0148] 여기서 X는 A 및 B의 프로그램 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해 동일한 매치로서 스코어링된 아미노산 잔기의 수이며, Y는 B에서 아미노산 잔기의 총 수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우, B에 대한 A의 % 아미노산 서열 동일성은 A에 대한 B의 % 아미노산 서열 동일성과 동등하지 않을 것이 인식될 것이다. 다르게 구체적으로 언급되지 않으면, 본원에 사용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용하여 바로 이전 단락에 기재된 바와 같이 수득된다.
- [0149] 용어 "약제학적 제형"은 그 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이게 하는 형태로 존재하며, 제형이 투여될 대상체에 대해 허용되지 않게 독성인 추가의 성분을 함유하지 않는 제제를 나타낸다.
- [0150] "약제학적으로 허용가능한 담체"는 대상체에 대해 비독성인, 활성 성분 외의 약제학적 제형 내의 성분을 나타낸다. 약제학적으로 허용가능한 담체는, 비제한적으로, 버퍼, 부형제, 안정제 또는 보존제를 포함한다.
- [0151] 본원에서 사용된 바와 같이, "처리" (및 그것의 문법적 변형 예컨대"처리하다" 또는 "처리하는")는 처리될 개체

의 자연스러운 과정을 변경하려고 시도하는 임상 증체를 나타내며, 예방을 위해 또는 임상 병리학의 과정 중에 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는, 비제한적으로, 질환의 발생 또는 재발, 증상의 완화, 질환의 임의의 직접적 또는 간접적 병리적 결과의 악화, 전이의 예방, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 완화 또는 일시적 억제, 및 차도 또는 개선된 예후를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 질환의 발생을 지연시키거나 질환의 진행을 늦추는데 사용된다.

[0152] 용어 "종양"은, 악성이든 양성이든, 모든 신생물 세포 성장 및 증식, 및 모든 전-암성 및 암성 세포 및 조직을 나타낸다. 용어 "암", "암성", "세포 증식성 장애", "증식성 장애" 및 "종양"은 본원에서 언급된 바와 같이 상호 배타적이지 않다.

[0153] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항원에 대한 항체의 결합에 관여된 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 나타낸다. 원상태 항체의 중쇄 및 경쇄 (각각 VH 및 VL)의 가변 도메인은 일반적으로 유사한 구조를 가지며, 각각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역 (FR) 및 3개의 초가변성 영역 (HVR)을 포함한다. (참고: 예를 들면, Kindt 등 *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, 특정한 항원과 결합하는 항체는 각각 상보적 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 스크리닝하기 위해 상기 항원과 결합하는 항체로부터의 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 단리될 수 있다. 예를 들면, Portolano 등, *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson 등, *Nature* 352:624-628 (1991).

[0154] "변종 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형, 바람직하게는 하나 이상의 아미노산 치환(들)에 의해 천연 서열 Fc 영역의 아미노산 서열과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 변종 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들면, 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역에서 약 하나 내지 약 10개의 아미노산 치환, 및 바람직하게는 약 하나 내지 약 5개의 아미노산 치환을 갖는다. 본원에서 변종 Fc 영역은 바람직하게는 천연 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성, 및 가장 바람직하게는 상기 영역과 적어도 약 90% 상동성, 더 바람직하게는 상기 영역과 적어도 약 95% 상동성을 가질 것이다.

[0155] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "백터"는 그것에 연결된 또 다른 핵산을 증식시킬 수 있는 핵산 분자를 나타낸다. 상기 용어는 자가-복제 핵산 구조물로서의 백터 뿐만 아니라 그것이 도입되는 숙주세포의 게놈 내로 편입되는 백터를 포함한다. 어떤 백터는 그것에 작동가능하게 연결된 핵산의 발현을 유도할 수 있다. 그와 같은 백터는 본원에서 "발현 백터"로 지칭된다.

[0156] "VH 하위그룹 III 공통 프레임워크"는 카뎃 등의 가변 중쇄 하위그룹 III에서 아미노산 서열로부터 취득된 공통 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH 하위그룹 III 공통 프레임워크 아미노산 서열은 각각의 하기 서열의 적어도 일부 또는 모두를 포함한다: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열식별번호:185)-H1-WVRQAPGKGLEWV (서열식별번호:186)-H2-RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (서열식별번호:187)-H3-WGQGTILVTSS (서열식별번호:188).

[0157] "VL 하위그룹 I 공통 프레임워크"는 카뎃 등의 가변 경쇄 하위그룹 I에서 아미노산 서열로부터 취득된 공통 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH 하위그룹 I 공통 프레임워크 아미노산 서열은 각각의 하기 서열의 적어도 일부 또는 모두를 포함한다:

[0158] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC (서열식별번호:189)-L1-WYQQKPGKAPKLLIY (서열식별번호:190)-L2-GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (서열식별번호:191)-L3-FGQGTKVEIK (서열식별번호:192).

[0159] 용어 "세포독성 약물"은 본원에서 사용된 바와 같이 세포성 기능을 억제 또는 예방하고/거나 세포사 또는 파괴를 야기하는 물질을 의미한다. 세포독성 약물은, 비제한적으로, 하기를 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 그것의 단편 예컨대 핵산분해 효소; 및 독소 예컨대 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원 (단편 및/또는 그것의 변이체를 포함함)의 소분자 독소 또는 효소적으로 활성 독소. 예시적인 세포독성 약물은 하기로부터 선택될 수 있다: 항-미세소관 제제, 백금 배위 착물, 알킬화제, 항생제 제제, 토포이소머라제 II 저해제, 항대사물질, 토포이소머라제 I 저해제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달 경로 저해제, 비-수용체 티로신 키나제 혈관신생 저해제, 면역치료적 제제, 세포자멸 유도 제제, LDH-A의 저해제; 지방산 생합성의 저해제; 세포 주기 신호전달 저해제; HDAC 저해제, 프로테아솜 저해제; 및 암 대사의 저해제.

[0160] 일 구현예에서 세포독성 약물은 하기 로부터 선택된다: 항-미세소관 제제, 백금 배위 착물, 알킬화제, 항생제 제제, 토포이소머라제 II 저해제, 항대사물질, 토포이소머라제 I 저해제, 호르몬 및 호르몬 유사체, 신호 전달

경로 저해제, 비-수용체 티로신 키나제 혈관신생 저해제, 면역치료적 제제, 세포자멸유도 제제, LDH-A의 저해제, 지방산 생합성의 저해제, 세포 주기 신호전달 저해제, HDAC 저해제, 프로테아솜 저해제, 및 암 대사의 저해제. 일 구현예에서 세포독성 약물은 탁산이다. 일 구현예에서 탁산은 파클리탁셀 또는 도세탁셀이다. 일 구현예에서 세포독성 약물은 백금 제제이다. 일 구현예에서 세포독성 약물은 EGFR의 길항제이다. 일 구현예에서 EGFR의 길항제는 N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (예를 들면, 에를로티닙)이다. 일 구현예에서 세포독성 약물은 RAF 저해제이다. 일 구현예에서, RAF 저해제는 BRAF 및/또는 CRAF 저해제이다. 일 구현예에서 RAF 저해제는 베무라페닙이다. 일 구현예에서 세포독성 약물은 PI3K 저해제이다.

[0161] "화학치료제"는 암의 치료에 유용한 화합물을 포함한다. 화학치료제의 예는 하기를 포함한다: 에를로티닙 (Tarceva®, Genentech/OSI Pharm.), 보르테조미 (VELCADE®, Millennium Pharm.), 디설피람, 에피갈로카테킨 갈레이트, 살리노스포라미드 A, 카르필조미, 17-AAG (젤다나마이신), 라디시콜, 락테이트 탈수소효소 A (LDH-A), 폴베스트란트 (FASLODEX®, Astra Zeneca), 서니텡 (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), 게피티닙 (IRESSA®, Astra Zeneca), AG1478, 알킬화제 예컨대 티오테파 및 CYTOXAN® 사이클로포스파마이드; 알킬 설포네이트 예컨대 부셀판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민 (알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포포아미드, 트리에틸렌티오포스포포아미드 및 트리에틸아멜라민) 포함; 아세토게닌 (특히 블라타신 및 블라타시논); 캄프토테신 (토포테칸 및 이리노테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스트아틴; CC-1065 (그것의 아도켈레신, 카르켈레신 및 바이켈레신 합성 유사체 포함); 크립토파이신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 아드레노코르티코스테로이드 (프레드니손 및 프레드니솔론 포함); 사이프로테론 아세테이트; 피나스테라이드 및 두타스테라이드 포함 5 α -환원효소); 보리노스타트, 로미텡신, 파노비노스타트, 발프로산, 모세티노스타트 돌라스타틴; 알테스류킨, 탈크 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CBI-TM1 포함); 엘뤼테로빈; 판크라티스타틴; 사르코디티닌; 스펀지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로르암부실, 클로마파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노뎀비친, 쉐에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님무스틴; 항생제 예컨대 엔디인 항생제 (예를 들면, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 γ II 및 칼리키아마이신 ω II (Angew Chem. Int'l. Ed. Engl. 1994 33:183-186); 다이네마이신 A를 포함하는 다이네마이신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오키르지노스타틴 발색단 및 관련된 색소단백질 엔디인 항생제 발색단), 아클리시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데트루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN® (독소루비신), 모폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피머, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항-부신 예컨대 아미노글루테티마이드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레벌린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트라세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티닙 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이딘; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피담놀; 니트라에린; 쉐토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소크산트론; 포도필린ic 산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK® 다당류 복합체 (JHS 천연 생성물, Eugene, Oreg.); 라족산; 라이족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아진산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리메틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈테신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라바이노시드 ("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들면, 탁솔 (파클리탁셀; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), 아브락산® (크레모포어-free), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형

(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), 및 TAXOTERE® (도세탁셀, 독세탁셀; Sanofi-Aventis); 클로르암부실; GEMZAR® (젠티타빈); 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토티렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE® (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 데다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (XELODA®); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 저해제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 및 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 상기 중 임의의 것의 유도체.

[0162] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: (i) 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 저해하는 항-호르몬제 예컨대 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절물질 (SERMs): 이것은 예를 들면 하기를 포함함: 타목시펜 (NOLVADEX®; 타목시펜 시트레이트 포함), 탈록시펜, 드롤록시펜, 아오독시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케녹시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON® (토레미핀 시트레이트); (ii) 효소 방향화효소를 억제하고 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 방향화효소 저해제, 예를 들면, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티마이드, MEGASE® (메게스트롤 아세테이트), AROMASIN® (엑세메스탄; Pfizer), 포르메스타니, 파드로졸, RIVISOR® (보로졸), FEMARA® (레트로졸; Novartis), 및 ARIMIDEX® (아나스트로졸; Astra Zeneca); (iii) 항-안드로겐 예컨대 플루타미드, 닐루타마이드, 바이칼루타마이드, 류프롤라이드 및 고세렐린; 부세렐린, 트립토헤린, 메도록시프로게스테론 아세테이트, 디에틸스틸베스트롤, 프레마린, 플루옥시메스테론, 모든 트렌스테리노산, 펜레티나이드, 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오사이드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나제 저해제; (v) 지질 키나제 저해제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식과 연루된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것들, 예를 들면, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras; (vii) 리보자임 예컨대 VEGF 발현 저해제 (예를 들면, ANGIOZYME®) 및 HER2 발현 저해제; (viii) 백신 예컨대 유전자 요법백신, 예를 들면, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, 및 VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; 토포이소머라제 1 저해제 예컨대 LURTOTECAN®; 아바렐릭스® rnrH; 및 (ix) 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 상기 중 임의의 것의 유도체.

[0163] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 항체 예컨대 알렘투주맙 (캄파쓰), 베바시주맙 (AVASTIN®, Genentech); 세툽시주맙 (Erbix®, Imclone); 파니투무맙 (Vectibix®, Amgen), 리툽시주맙 (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), 페르투주맙 (OMNITARG®, 2C4, Genentech), 트라스투주맙 (HERCEPTIN®, Genentech), 토시투모맙 (백사르, 코릭시아), 및 항체 약물 콘주게이트, 쯔투주맙 오조가마이신 (MYLOTARG®, Wyeth). 본 발명의 화합물과 함께 제제로서 치료 잠재성을 갖는 추가의 인간화된 단클론성 항체는 하기를 포함한다: 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피뉴주맙, 비바투주맙 메르탄신, 칸투주맙 메르탄신, 세텔리주맙, 세르톨리주맙 페골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 다클리주맙, 에콜리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에를리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 쯔투주맙 오조가마이신, 이노투주맙 오조가마이신, 이펠리무맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리바주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 펙투주맙, 펙셀리주맙, 랄리비주맙, 라니바이주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 로벨리주맙, 루폴리주맙, 시브로투주맙, 시폴리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트락세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토랄리주맙, 투코투주맙 세포모류킨, 투쿠시투주맙, 우마비주맙, 우르톡사주맙, 우스테키주맙, 비실리주맙, 및 항-인터루킨-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research 및 Abbott Laboratories) (이것은 인터루킨-12 p40 단백질을 인식하도록 유전적으로 변형된 재조합 배타적으로 인간-서열, 전장 IgG1 λ 항체임).

[0164] 화학치료제는 또한 "EGFR 저해제"를 포함하고, 이 저해제는 EGFR에 결합하거나 그것과 직접적으로 작용하고 그것의 신호전달 활성을 예방 또는 감소시키는 화합물을 의미하고 대안적으로 "EGFR 길항제"로 불린다. 제제 그와 같은 제제의 예는 EGFR에 결합하는 항체 및 소분자를 포함한다. EGFR에 결합하는 항체의 예는 하기를 포함한다: MAb 579 (ATCC CRL HB 8506), MAb 455 (ATCC CRL HB8507), MAb 225 (ATCC CRL 8508), MAb 528 (ATCC CRL 8509) (참고, US 특허 번호 4,943, 533, Mendelsohn 등) 및 그것의 변이체, 예컨대 키메라화된 225 (C225 또는 세툽시주맙; 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 (US 특허 번호 5,212,290); 하기에 기재된 바와 같이 EGFR에 결합하는 인간화된 및 키메라성 항체: US 특허 번호 5,891,996; 및 EGFR, 예컨대 ABX-EGF 또는 파니투무맙에 결합하는 인간 항체 (참고 WO98/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto 등 Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EGFR 결합에 대해 EGF 및 TGF-알파 모두와 경쟁하는 EGFR에 대항하여 유도된 EMD7200 (마투주맙) 인간화된 EGFR 항체 (EMD/Merck); 인간 EGFR 항체, HuMax-EGFR (GenMab); 하기로써 공지되고 US 6,235,883에서 기재된 완전 인간 항체: E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 및 E7.6.3; MDX-447 (Medarex Inc); 및 mAb 806 또는 인간화된 mAb 806 (Johns 등, J. Biol.

Chem. 279(29):30375-30384 (2004)). 항-EGFR 항체는 세포독성 약물과 함께 접합될 수 있고, 따라서 면역접합체를 생성한다 (참고, 예를 들면, EP659,439A2, Merck 특허 GmbH). EGFR 길항제는 소분자 예컨대 하기에서 기재된 화합물을 포함한다: US 특허 번호: 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 하기 PCT 공개: WO98/14451, WO98/50038, WO99/09016, 및 WO99/24037. 특정한 소분자 EGFR 길항제는 하기를 포함한다: OSI-774 (CP-358774, 에를로티닙, Tarceva® Genentech/OSI Pharmaceuticals); 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, Astra Zeneca); 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-butyn아미드); 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 키나제 저해제 예컨대 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016 또는 N-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]페닐]-6[[[2-메틸설포닐)에틸]아미노]메틸]-2-푸라닐]-4-퀴나졸린아민).

[0165] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 이전의 단락에서 언급된 EGFR-표적화된 약물을 포함하는 "티로신 키나제 저해제"; 소분자 HER2 티로신 키나제 저해제 예컨대 TAK165 (Takeda로부터 이용가능); ErbB2 수용체 티로신 키나제의 경구 선택적 저해제인 CP-724,714 (Pfizer 및 OSI); EGFR에 우선적으로 결합하지만 HER2 및 EGFR-과발현 세포 둘 모두를 억제하는 이중-HER 저해제 예컨대 EKB-569 (Wyeth로부터 이용가능); 라파티닙 (GSK572016; Glaxo-SmithKline로부터 이용가능), 경구 HER2 및 EGFR 티로신 키나제 저해제; PKI-166 (Novartis로부터 이용가능); pan-HER 저해제 예컨대 카네르티닙 (CI-1033; Pharmacia); Raf-1 신호전달을 억제하는 Raf-1 저해제 예컨대 안티센스 제제 ISIS-5132 (ISIS 의약품으로부터 이용가능); 비-HER 표적화된 TK 저해제 예컨대 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Glaxo SmithKline로부터 이용가능); 다중-표적화된 티로신 키나제 저해제 예컨대 수니티닙 (SUTENT®, Pfizer로부터 이용가능); VEGF 수용체 티로신 키나제 저해제 예컨대 VATALANIB (PTK787/ZK222584, Novartis/Schering AG로부터 이용가능); MAPK 세포의 조절된 키나제 I 저해제 CI-1040 (Pharmacia로부터 이용가능); 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)프탈아미드); 니트로티오펜 모이어티를 함유하는 타이르포스틴; PD-0183805 (Warner-Lambers); 안티센스 분자 (예를 들면 HER-인코딩 핵산에 결합하는 것들); 퀴녹살린 (US 특허 번호 5,804,396); 타이르포스틴 (US 특허 번호 5,804,396); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); pan-HER 저해제 예컨대 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 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), 라파마이신 (시릴리무스, RAPAMUNE®); 또는 하기 특허 공개 중 임의의 것에서 기재됨: US 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).

[0166] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 텍사메타손, 인터페론, 콜히친, 메토프린, 사이클로스포린, 암포테리신, 메트로니다졸, 알람투주맵, 알리트레티노인, 알로퓨리놀, 아미포스틴, 삼산화 비소, 아스파라기나제, BCG 라이브, 베바쿠지맵, 벡사로텐, 클라드리빈, 클로파라빈, 다르베포에틴 알파, 데닐류킨, 텍스라족산, 에포에틴 알파, 에를로티닙, 필그라스티뮴, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맵, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 레날리도마이드, 레바미술, 메스나, 메톡살렌, 난드롤론, 넬라라빈, 노페투모맵, 오프렐베킨, 팔리페르민, 팔미드로네이트, 페가데마제, 페가스파르가스, 페그필그라스티뮴, 페메트렉세드 디나트륨, 플리카마이신, 포르피머나트륨, 퀴나크린, 라스부리카제, 사르그라모스틴, 테모졸로마이드, VM-26, 6-TG, 토레미펜, 트레티노인, ATRA, 발루비신, 졸레드로네이트, 및 졸레드론산, 및 약제학적으로 허용가능한 그것의 염.

[0167] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 티소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 알코올, 모메타손, 암시노나이드, 부테소니

드, 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 펩타이드 (ImSAIDs) 예컨대 페닐알라닌-글루타민-글리신 (FEG) 및 그것의 D-이성질체 형태 (feG) (IMULAN 생물학적 치료제, LLC); 항-류마티스성 약물 예컨대 아자티오프린, 사이클로스포린 (사이클로스포린 A), D-페니실아민, 금 염, 하이드록시클로로퀸, 레플루노마이드미노사이클린, 설파살라진, 중앙 괴사 인자 알파 (TNF α) 차단제 예컨대 에타네르셉트 (엔브렐), 인플릭시맵 (레미케이드), 아달리무맵 (휴미라), 세르톨리주맵 페골 (심지아), 골리무맵 (심포니), 인터루킨 1 (IL-1) 차단제 예컨대 아나킨라 (Kineret), T 세포 상호작용 차단제 예컨대 아바타셉트 (Orencia), 인터루킨 6 (IL-6) 차단제 예컨대 토실리주맵 (ACTEMERA®); 인터루킨 13 (IL-13) 차단제 예컨대 레브리키주맵; 인터페론 알파 (IFN) 차단제 예컨대 론탈리주맵; 베타 7 인테그린 차단제 예컨대 rhuMab Beta7; IgE 경로 차단제 예컨대 항-M1 프라임; 분비된 동형삼량체 LTa3 및 막 결합된 헤테로트리머 LTa1/ β 2 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 체제 예컨대 티오플라틴, PS-341, 페닐부티레이트, ET-18-OCH₃, 또는 파르네실 전달효소 저해제 (L-739749, L-744832); 폴리페놀 예컨대 쿠에르세틴, 레스베라트롤, 피세아탄놀, 에피갈로카테킨 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아니딘, 베툴린산 및 그것의 유도체; 자가포식 저해제 예컨대 클로로퀸; 델타-9-테트라하이드로칸나비놀 (드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파콘; 라파콘; 콜히친; 베툴린산; 아세틸카프토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노카프토테신; 포도필로톡신; 테가푸르 (UFTORAL®); 백사로텐 (TARGRETIN®); 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트 (예를 들면, BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티드로네이트 (DIDROCAL®), NE-58095, 졸레드론산/졸레드로네이트 (ZOMETA®), 알렌드로네이트 (FOSAMAX®), 팔미드로네이트 (AREDIA®), 텔루드로네이트 (SKELID®), 또는 리센드로네이트 (ACTONEL®); 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신 예컨대 THERATOPE® 백신; 페리포신, COX-2 저해제 (예를 들면 세포레콕시 또는 에토리콕시), 프로테오솜 저해제 (예를 들면 PS341); CCI-779; 티피파르닙 (R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 저해제 예컨대 오블리메르센 나트륨 (GENASENSE®); 픽산트론; 파르네실전달효소 저해제 예컨대 로나파르닙 (SCH 6636, SARASARTM); 및 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 상기 중 임의의 것의 유도체; 뿐만 아니라 상기의 2 이상의 조합 예컨대, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론의 병용 요법에 대한 약어인 CHOP; 및 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (ELOXATINTM)와 조합된 치료 레지멘에 대한 약어인 폴폭스.

[0168] 화학치료제는 또한 진통제, 해열 및 항-염증성 효과를 갖는 비-스테로이드 항-염증성 약물을 포함한다. NSAID는 효소 사이클로옥시게나제의 비-선택적 저해제를 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 피록시감, 멜록시감, 테녹시감, 드록시감, 로르녹시감 및 이속시감, 페남산 유도체 예컨대 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 툴페남산, 및 COX-2 저해제 예컨대 세포레콕시, 에토리콕시, 루미라콕시, 파레콕시, 로페콕시, 로페콕시, 및 발데콕시. NSAID는 하기 예의 병태의 증상 완화를 나타낼 수 있다: 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 관절병증, 강직 척추염, 건선성 관절염, 라이트 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.

[0169] 용어 "사이토카인"은 세포간 매개체로서 또 다른 세포 상에서 작용하는 하나의 세포 집단에 의해 방출된 단백질에 대한 일반적 용어이다. 그와 같은 사이토카인의 예는 림포카인, 모노카인; 인터루킨 (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; 중앙 괴사 인자 예컨대 TNF- α 또는 TNF- β ; 및 LIF 및 키트 리간드 (KL) 및 감마 인터페론을 포함하는 다른 폴리펩타이드 인자이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 사이토카인은, 합성으로 생산된 소분자 독립체 및 약제학적으로 허용가능한 유도체 및 그것의 염을 포함하는, 천연 공급원 또는 재조합 세포 배양물 유래 단백질 및 원상태-서열 사이토카인의 생물학적 활성 증가물을 포함한다.

[0170] 용어 "PD-1 축 결합 길항제"는 PD-1 축 결합 파트너의 그것의 결합 파트너 중 하나 이상과의 상호작용을 억제하여 PD-1 신호전달 축 상의 신호전달로부터 초래되는 T-세포 기능이상을 제거하고 - 그 결과 T-세포 기능 (예를 들면, 증식, 사이토카인 생산, 표적 세포 사멸)을 회복시키거나 증대시키는 분자이다. 본원에서 사용된 바와 같이, PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제 및 PD-L2 결합 길항제를 포함한다.

- [0171] 용어 "PD-1 결합 길항제"는 PD-1의 그것의 결합 파트너 중 하나 이상, 예컨대 PD-L1, PD-L2과의 상호작용으로부터 초래된 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 저해하거나, 폐지하거나 또는 방해하는 분자이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 그것의 결합 파트너에의 결합을 저해하는 분자이다. 구체적인 측면에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 PD-L1 및/또는 PD-L2에의 결합을 저해한다. 예를 들면, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체, 그것의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩타이드, 및 PD-1의 PD-L1 및/또는 PD-L2와의 상호작용으로부터 초래되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 저해하거나, 폐지하거나 또는 방해하는 다른 분자를 포함한다. 일 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1을 통해 신호전달을 매개하는 T 림프구 상에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개된 부정적인 공동자극 신호를 감소시켜 기능이상 T-세포가 덜 기능이상을 갖게 한다 (예를 들면, 항원 인식에 대한 효과기 반응 증대). 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체이다. 구체적인 측면에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기재된 MDX- 1 106이다. 또 다른 구체적인 측면에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기재된 Merck 3745이다. 또 다른 구체적인 측면에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기재된 CT-011이다.
- [0172] 용어 "PD-L1 결합 길항제"는 PD-L1의 그것의 결합 파트너 중 하나 이상, 예컨대 PD-1, B7-1과의 상호작용으로부터 초래되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 저해하거나, 폐지하거나 또는 방해하는 분자이다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 그것의 결합 파트너에의 결합을 저해하는 분자이다. 구체적인 측면에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 PD-1 및/또는 B7-1에의 결합을 저해한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체, 그것의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩타이드, 및 PD-L1의 그것의 결합 파트너 중 하나 이상, 예컨대 PD-1, B7-1과의 상호작용으로부터 초래되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 저해하거나, 폐지하거나 또는 방해하는 다른 분자를 포함한다. 일 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1을 통해 신호전달을 매개하는 T 림프구 상에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개된 부정적인 공동자극 신호를 감소시켜 기능이상 T-세포가 덜 기능이상을 갖게 한다 (예를 들면, 항원 인식에 대한 효과기 반응 증대). 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 구체적인 측면에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 YW243.55.S70이다. 또 다른 구체적인 측면에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 MDX- 1 105이다. 또 다른 구체적인 측면에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기재된 MPDL3280A이다.
- [0173] 용어 "PD-L2 결합 길항제"는 PD-L2의 그것의 결합 파트너 중 하나 이상, 예컨대 PD-1과의 상호작용으로부터 초래되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 저해하거나, 폐지하거나 또는 방해하는 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2의 그것의 결합 파트너에의 결합을 저해하는 분자이다. 구체적인 측면에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2의 PD-1에의 결합을 저해한다. 일부 구현예에서, PD-L2 길항제는 항-PD-L2 항체, 그것의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩타이드, 및 PD-L2의 그것의 결합 파트너 중 하나 이상, 예컨대 PD-1과의 상호작용으로부터 초래되는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 저해하거나, 폐지하거나 또는 방해하는 다른 분자를 포함한다. 일 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2를 통해 신호전달을 매개하는 T 림프구 상에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개된 부정적인 공동자극 신호를 감소시켜 기능이상 T-세포가 덜 기능이상을 갖게 한다 (예를 들면, 항원 인식에 대한 효과기 반응 증대). 일부 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 면역부착소이다.
- [0174] 용어 "식균작용"은 세포의 내재화 또는 세포에 의한 미립자 물질의 내재화를 의미한다. 일부 구현예에서, 식균 세포(phagocytic cell) 또는 식균세포(phagocyte)는 대식세포 또는 중성구이다. 일부 구현예에서, 세포는 인간 OX40을 발현시키는 세포이다. 식균작용을 검정하는 방법은 당해기술에 공지되어 있고, 또 다른 세포 내에 내재화된 세포의 존재를 검출하는 현미경검사의 사용을 포함한다. 다른 구현예에서, 식균작용은, 예를 들면, (예를 들면, 제1 세포와 상이한 표지로 검출가능하게표지될 수 있는) 또 다른 세포 내에 검출가능하게 표지된 세포의 존재를 검출함으로써 FACS를 사용하여 검출된다.
- [0175] 본원에서 사용된 바와 같이, 항체에 관하여 어구 "실질적인 활성을 갖지 않는다" 또는 "실질적으로 활성이 없는"은 항체가 배경 수준을 초과하는 (일부 구현예에서, 통계적으로 유의미한 배경 수준을 초과하는) 활성을 나타내지 않는 항체를 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 항체에 관하여 어구 "활성이 거의 없거나 아예 없는"은 항체가 생물학적으로 유의미한 양의 기능을 보여주지 않음을 의미한다. 상기 기능은, 예를 들면, 본원에 기재된 것들을 포함하는, 당해기술에 공지된 임의의 검정 또는 기술에 따라서 측정되거나 검출될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 기능은 효과기 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 분비의 자극이다.
- [0176] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "바이오마커" 또는 "마커"는 일반적으로 유전자, mRNA, 단백질, 탄수화물 구조 또는 당지질을 포함하는 분자를 나타내며, 조직 또는 세포에서 또는 조직 또는 세포 상에서 또는 분비된 이의 발현은 공지된 방법 (또는 본원에 개시된 방법)에 의해 검출될 수 있고, 치료 레짐에 대한 세포, 조직 또는 환

자의 반응성을 예측하거나 상기 반응성을 예측하는데 (또는 예측을 돕는데) 사용될 수 있다.

[0177] "환자 샘플"은 암 환자로부터 수득된 세포 또는 체액의 수집을 의미한다. 조직 또는 세포 샘플의 공급원은 신선한, 동결되고/되거나 보존된 장기 또는 조직 샘플 또는 생검 또는 흡인물로부터의 고형 조직; 혈액 또는 임의의 혈액 구성요소; 체액 예컨대 뇌척수액, 양수, 복막 유체 또는 간질 유체; 대상체의 임신 또는 발육 중 임의의 시기로부터의 세포일 수 있다. 조직 샘플은 천연 조직과 자연적으로 상호혼합되지 않는 화합물 예컨대 보존제, 항응고제, 버퍼, 정착액, 영양소, 항생제 등을 함유할 수 있다. 본원에서 종양 샘플의 예는, 비제한적으로, 종양 생검, 미세 침상 흡인물, 세기관지 세척, 늑막 유체, 가래, 소변, 수술 시료, 순환 종양 세포, 혈청, 혈장, 순환 혈장 단백질, 복수액, 종양으로부터 유도되거나 종양-유사 특성을 나타내는 일차 세포 배양물 또는 세포주, 뿐만 아니라 보존된 종양 샘플, 예컨대 포르말린-고정된, 파라핀-포매된 종양 샘플 또는 동결된 종양 샘플을 포함한다.

[0178] 본원에서 사용되는 경우 어구 "의 발현을 토대로"는, 발현 수준 또는 발현의 존재 또는 부재 (예를 들면, 본원의 하나 이상의 바이오마커의 존재 또는 부재 또는 출현율(prevalence) (예를 들면, 본원의 하나 이상의 바이오마커를 나타내는 세포의 백분율) (예를 들면, FcR-발현 세포의 존재 또는 부재 또는 양 또는 출현율, 또는 예를 들면, 인간 효과기 세포의 존재 또는 부재 또는 양 또는 출현율)에 대한 정보가 치료 결정, 포장 삽입물 상에 제공된 정보 또는 마케팅/홍보 안내 등을 알리는데 사용된다.

[0179] "인간 효과기 세포를 갖는" 암 또는 생물학적 샘플은, 진단 시험시, 샘플에 존재하는 인간 효과기 세포 (예를 들면, 침윤성 인간 효과기 세포)를 갖는 것이다.

[0180] "FcR-발현 세포를 갖는" 암 또는 생물학적 샘플은, 진단 시험시, 샘플에 존재하는 FcR-발현 세포 (예를 들면, 침습성 FcR-발현 세포)를 갖는 것이다. 일부 구현예에서, FcR은 Fc γ R이다. 일부 구현예에서, FcR은 활성 Fc γ R이다.

[0181] 본원에서 사용된 바와 같이 어구 "치료의 권고"는 요법에 의해 적절하게 치료되거나 또는 적절하게 치료되지 않은 환자를 확인하기 위해 환자 샘플에서 c-met의 수준 또는 존재와 관련하여 산출된 정보 또는 데이터를 사용함을 나타낸다. 일부 구현예에서 상기 요법은 c-met 항체 (예를 들면, 오나투주맙)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 요법은 VEGF 길항제 (예를 들면, 베바시주맙)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 요법은 항-인간 OX40 효능제 항체를 포함할 수 있다. 정보 또는 데이터는 서면, 구두 또는 전자 형태인, 임의의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 산출된 정보 또는 데이터의 사용은 의사소통, 발표, 보고, 저장, 전송, 이송, 공급, 송신, 전달, 분배 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 의사소통, 발표, 보고, 저장, 전송, 이송, 공급, 송신, 전달, 분배 또는 이들의 조합은 컴퓨팅 장치, 분석기 유닛 또는 이들의 조합에 의해 수행된다. 일부 추가 구현예에서, 의사소통, 발표, 보고, 저장, 전송, 이송, 공급, 송신, 분배 또는 이들의 조합은 개인 (예를 들면, 실험실 또는 의료 전문가)에 의해 수행된다. 일부 구현예에서, 정보 또는 데이터는 FcR 발현 세포의 양 또는 출현율을 참조 수준과 비교함을 포함한다. 일부 구현예에서, 정보 또는 데이터는 인간 효과기 세포의 양 또는 출현율을 참조 수준과 비교함을 포함한다. 일부 구현예에서, 정보 또는 데이터는 인간 효과기 세포 또는 FcR-발현 세포가 샘플에 존재하거나 부재함을 지시하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 정보 또는 데이터는 FcR-발현 세포 및/또는 인간 효과기 세포가 특정한 백분율 (예를 들면, 높은 출현율)의 세포에 존재한다는 것을 지시함을 포함한다. 일부 구현예에서, 정보 또는 데이터는 환자가 항-인간 OX40 효능제 항체를 포함하는 요법에 의해 적절하게 치료되거나 적절하게 치료되지 않는다는 것을 지시함을 포함한다.

[0182] **II. 조성물 및 방법**

[0183] 일 측면에서, 본 발명은 다양한 OX40 결합제의 확인을 부분적으로 기반으로 한다. 특정 구현예에서, 인간 OX40에 결합하는 항체 (예를 들면, 효능제 항체)가 제공된다. 본 발명의 항체는, 예를 들면, OX40 발현 및/또는 활성과 관련된 암 및 다른 장애의 진단 또는 치료에 유용하다.

[0184] **A. 예시적인 항-OX40 항체**

[0185] 일 측면에서, 본 발명은 인간 OX40에 결합하는 단리된 항체를 제공한다.

[0186] 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 0.5nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, 결합 친화도는 방사선면역검정을 사용하여 결정된다.

- [0187] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 인간 OX40 및 사이노물구스 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, 결합은 FACS 검정을 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, 인간 OX40에의 결합은 약 0.2 ug/ml의 EC50를 갖는다. 일부 구현예에서, 인간 OX40에의 결합은 약 0.3 ug/ml 이하의 EC50를 갖는다. 일부 구현예에서, 사이노물구스 OX40에의 결합은 약 1.5 ug/ml의 EC50를 갖는다. 일부 구현예에서, 사이노물구스 OX40에의 결합은 약 1.4 ug/ml의 EC50를 갖는다.
- [0188] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 랫트 OX40 또는 마우스 OX40에 결합하지 않는다.
- [0189] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 결실 항-인간 OX40 항체이다 (예를 들면, 인간 OX40을 발현시키는 세포를 결실함). 일부 구현예에서, 인간 OX40 발현 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이다. 일부 구현예에서, 인간 OX40 발현 세포는 Treg 세포이다. 일부 구현예에서, 결실은 ADCC 및/또는 식균작용에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 효과기 세포에 의해 발현된 Fc γ R에 결합하고 인간 효과기 세포 기능을 활성화하여 ADCC를 매개한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 효과기 세포에 의해 발현된 Fc γ R에 결합하고 인간 효과기 세포 기능을 활성화하여 식균작용을 매개한다. 예시적인 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, 고같은 세포자멸사에 의한 것이 아니다.
- [0190] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 기능적 Fc 영역을 갖는다. 일부 구현예에서, 기능적 Fc 영역의 효과기 기능은 ADCC이다. 일부 구현예에서, 기능적 Fc 영역의 효과기 기능은 식균작용이다. 일부 구현예에서, 기능적 Fc 영역의 효과기 기능은 ADCC 및 식균작용이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 인간 IgG1이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 인간 IgG4이다.
- [0191] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 세포자멸사 하기에서 세포자멸사를 유도하지 않는다: OX40-발현 세포 (예를 들면, Treg). 일부 구현예에서, 세포자멸사는, 예를 들면, 세포자멸사가 아넥신 V 및 프로프로뎀 아이오다이드 염색된 Treg를 사용하여 일어났는지를 결정하여 30ug/ml의 항체 농도를 사용하여 분석된다.
- [0192] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예를 들면, (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료 전의 증식 및/또는 사이토카인 생산과 비교하여) CD4+ 효과기 T 세포 증식을 증가시키고/거나 CD4+ 효과기 T 세포로 감마 인터페론 생산을 증가시켜서 CD4+ 효과기 T 세포 기능을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 감마 인터페론이다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료 전의 종양내 (침투하는) CD4+ T 세포의 수와 비교하여 종양내 (침투하는) CD4+ 효과기 T 세포의 수 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포의 총 수, 또는 예를 들면, CD45+ 세포 중 CD4+ 세포의 백분율)를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료 전에 감마 인터페론을 발현시키는 종양내 (침투하는) CD4+ T 세포의 수와 비교하여 감마 인터페론을 발현시키는 종양내 (침투하는) CD4+ 효과기 T 세포의 수 (예를 들면, CD4+ 세포를 발현시키는 총 감마 인터페론, 또는 예를 들면, 총 CD4+ 세포 중 CD4+ 세포를 발현시키는 감마 인터페론의 백분율)을 증가시킨다.
- [0193] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료 전의 종양내 (침투하는) CD8+ T 효과기 세포의 수와 비교하여 종양내 (침투하는) CD8+ 효과기 T 세포의 수 (예를 들면, CD8+ 효과기 T 세포의 총 수, 또는 예를 들면, CD45+ 세포 중 CD8+의 백분율)을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료 전에 감마 인터페론을 발현시키는 종양내 (침투하는) CD8+ T 세포의 수와 비교하여 감마 인터페론을 발현시키는 종양내 (침투하는) CD8+ 효과기 T 세포의 수 (예를 들면, 총 CD8+ 세포에서 감마 인터페론을 발현시키는 CD8+ 세포의 백분율)를 증가시킨다.
- [0194] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예를 들면 기억 T 세포 증식을 증가시키고/거나 기억 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시켜서 기억 T 세포 기능을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 감마 인터페론이다.
- [0195] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는, 예를 들면, 효과기 T 세포 기능의 Treg 억제 (예를 들면, 효과기 T 세포 증식 및/또는 효과기 T 세포 사이토카인 분비)를 감소시켜서 Treg 기능을 저해한다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 종양내 (침투하는) Treg의 수 (예를 들면, Treg의 총 수 또는 예를 들면, CD4+ 세포 중 Fox3p+ 세포의 백분율)를 감소시킨다.
- [0196] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 조작되어 (예를 들면, 야생형 IgG1 중 효과기 기능과 비교하여) 효과기 기능을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항체는 Fc γ 수용체에 대한 결합을 증가시켰다. 일부 구현예에서,

항체는 Fc 영역에(직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 없다. 예를 들면, 그와 같은 항체 중 푸코스의 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 바이안테리 올리고당은 GlcNAc에 의해 이등분된다. 일부 구현예에서, 항체는 ADCC, 예를 들면, Fc 영역의 위치 298, 333, 및/또는 334에서의 치환을 개선하는 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다 (간지의 EU 넘버링).

- [0197] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40를 발현시키는 표적 세포에서 OX40 신호 전달을 증가시킨다. 일부 구현예에서, OX40 신호 전달은 NFκB 다운스트림 신호전달을 모니터링하여 검출된다.
- [0198] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 2 주 동안 40C에서의 처리 후에 안정된다.
- [0199] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 인간 효과기 세포에 결합하고, 예를 들면, 인간 효과기 세포에 의해 발현된 FcγR (예를 들면, 활성 FcγR)에 결합한다. 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포는 ADCC 효과기 기능을 수행하고 (수행할 수 있다). 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포는 식균작용 효과기 기능을 수행하고 (수행할 수 있다).
- [0200] 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포에의 결합을 제거하는 돌연변이 (예를 들면, DANA 돌연변이)를 포함하는 변종 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기: 줄어든 활성 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포 기능, 예를 들면, 증식). 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포에의 결합을 제거하는 돌연변이 (예를 들면, DANA 돌연변이)를 포함하는 변종 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 갖지 않는다: 실질적인 활성 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포 기능, 예를 들면, 증식).
- [0201] 일부 구현예에서, 항체 가교결합은 항-인간 OX40 효능제 항체 기능을 위해 필요하다. 일부 구현예에서, 기능은 CD4+ 효과기 T 세포 증식의 자극이다. 일부 구현예에서, 항체 가교결합은 단단한 표면 (예를 들면, 세포 배양판) 상에 부착된 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공하여 결정된다. 일부 구현예에서, 항체 가교결합은 항체의 IgG1 Fc부 (예를 들면, DANA 돌연변이)에서 돌연변이를 도입하고 돌연변이체 항체의 기능을 시험하여 결정된다.
- [0202] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 인간 OX40에 결합하기 위해 OX40L와 경쟁한다. 일부 구현예에서, OX40L의 부가는 시험관내 검정에서 항-인간 OX40 항체 기능을 향상시키지 않는다.
- [0203] 또 다른 구현예에 따르면, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기 특성 중 임의의 하나, 임의의 조합, 또는 모두를 포함한다: (1) 약 0.45 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합함, 일부 구현예에서, 약 0.4 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합함, 일부 구현예에서, 약 0.5nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합함, 일부 구현예에서, 결합 친화도는 방사선면역검정을 사용하여 결정됨; (2) 인간 OX40 및 사이노몰구스 OX40에 결합함, 일부 구현예에서, 결합은 FACS 검정을 사용하여 결정됨, (3) 약 0.2 ug/ml의 EC50으로 인간 OX40에 결합함, 일부 구현예에서, 약 0.3 ug/ml 이하의 EC50으로 인간 OX40에 결합함, 일부 구현예에서, 약 1.5 ug/ml의 EC50으로 사이노몰구스 OX40에 결합함, 일부 구현예에서, 약 1.4 ug/ml의 EC50으로 사이노몰구스 OX40에 결합함, (4) 랫트 OX40 또는 마우스 OX40에 실질적으로 결합하지 않음, (6) 항-인간 OX40 항체를 결실함 (예를 들면, 인간 OX40를 발현시키는 세포를 결실함), 일부 구현예에서, 세포는 CD4+ 효과기 T 세포 및/또는 Treg 세포임, (7) 예를 들면, (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 처리 전의 증식 및/또는 사이토카인 생산과 비교하여) CD4+ 효과기 T 세포 증식을 증가시키고/거나 CD4+ 효과기 T 세포로 감마 인터페론 생산을 증가시켜서 CD4+ 효과기 T 세포 기능을 향상시킴, (8) 예를 들면 기억 T 세포 증식을 증가시키고/거나 기억 세포로 사이토카인 생산을 증가시켜서 기억 T 세포 기능을 향상시킴, (9) 예를 들면, 효과기 T 세포 기능의 Treg 억제 (예를 들면, 효과기 T 세포 증식 및/또는 효과기 T 세포 사이토카인 분비)를 감소시켜서 Treg 기능을 억제함. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포임, (10) OX40를 발현시키는 표적 세포에서 OX40 신호 전달을 증가시킴 (일부 구현예에서, OX40 신호 전달은 NFκB 다운스트림 신호전달을 모니터링하여 검출됨), (11) 2 주 동안 40C에서의 처리 후에 안정함, (12) 인간 효과기 세포에 결합함, 예를 들면, 인간 효과기 세포에 의해 발현된 FcγR에 결합함, (13) 인간 효과기 세포에의 결합을 제거하는 돌연변이를 포함하는 변종 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체 (예를 들면, N297G)는 줄어든 활성 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포 기능, 예를 들면, 증식)를 가지는데, 이것은 천연 서열 IgG1 Fc부를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체에 대한 것임, 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포에의 결합을 제거하는 돌연변이를 포함하는 변종 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체 (예를 들면, N297G)는 실질적인 활성 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포 기능, 예를 들면, 증식)을 가지지 않음, (14) (예를 들면, Fc 수용체 결합에 의한) 항체 가교결합은 항-인간 OX40 효능제 항체 기능에 필요하다.

- [0204] 일 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0205] 일 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일 구현예에서, 항체는 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.
- [0206] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VL HVR 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0207] 또 다른 측면에서, 본 발명의 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열식별번호:4로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0208] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0209] 일 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0210] 또 다른 구현예에서, 항체는 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열식별번호:26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열식별번호:26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다.
- [0211] 또 다른 측면에서, 본 발명의 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열식별번호:4로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열식별번호:26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0212] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포

합하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:26으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0213] 일 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0214] 또 다른 구현예에서, 항체는 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열식별번호:27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열식별번호:27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다.

[0215] 또 다른 측면에서, 본 발명의 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열식별번호:4로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열식별번호:27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0216] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:27로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0217] 일 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 10, 11, 12, 13 또는 14; (c) 서열식별번호:4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0218] 일 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열식별번호:4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열식별번호:4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 또 다른 구현예에서, 항체는 서열식별번호:4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열식별번호:7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열식별번호:4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열식별번호:7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열식별번호:3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열식별번호:4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0219] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0220] 또 다른 측면에서, 본 발명의 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열식별번호:2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열식별번호:3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열식별번호:4, 15,

또는 19의 아미노산을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열식별번호:7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0221] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:2, 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3, 10, 11, 12, 13 또는 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4, 15, 또는 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0222] 일 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, HVR-H2는 not DMYPDAAAASYNQKFRE (서열식별번호:193)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 APRWAAAA (서열식별번호:194)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 QAAAAAAT (서열식별번호:195)가 아니다.

[0223] 일 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열식별번호:174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일 구현예에서, 항체는 서열식별번호:174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열식별번호:174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열식별번호:175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열식별번호:174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열식별번호:175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열식별번호:173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열식별번호:174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, HVR-H2는 DMYPDAAAASYNQKFRE (서열식별번호:193)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 APRWAAAA (서열식별번호:194)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 QAAAAAAT (서열식별번호:195)가 아니다.

[0224] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, HVR-L3은 QAAAAAAT (서열식별번호:195)가 아니다.

[0225] 또 다른 측면에서, 본 발명의 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열식별번호:172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열식별번호:173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열식별번호:174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열식별번호:175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0226] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:175로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, HVR-H2는 DMYPDAAAASYNQKFRE (서열식별번호:193)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-H3은 APRWAAAA (서열식별번호:194)가 아니다. 일부 구현예에서, HVR-L3은 QAAAAAAT (서열식별번호:195)가 아니다.

[0227] 상기 치환의 모든 가능한 조합은 서열식별번호:172, 173, 174 및 175의 공통 서열에 의해 포함된다.

[0228] 일 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호

효능제 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:30, 31, 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0238] 일 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:30, 31, 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열식별번호:42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열식별번호:42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열식별번호:39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:30, 31, 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0239] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0240] 또 다른 측면에서, 본 발명의 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열식별번호:30, 31, 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열식별번호:39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열식별번호:42, 43, 또는 44의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0241] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:30, 31, 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:39, 40 또는 41의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:42, 43, 또는 44로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0242] 일 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0243] 일 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 또 다른 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열식별번호:177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열식별번호:178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열식별번호:176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2. 추가 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0244] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:177의 아미

노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

- [0245] 또 다른 측면에서, 본 발명의 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열식별번호:176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열식별번호:177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열식별번호:178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0246] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 항체를 제공한다: (a) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:178로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0247] 상기 구현예 중 임의의 것에서, 항-OX40 효능제 항체는 인간화된다. 일 구현예에서, 항-OX40 항체는 상기 구현예의 임의의 것에서와 같이 그리고 하기 도에서의 구현예의 임의의 것에 대해 HVR을 포함하고: **도 11A-I**, 그리고, 추가로, 수용체 인간 프레임워크, 예를 들면 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-OX40 항체는 상기 구현예 중 임의의 것에서와 같은 HVR을 포함하고, 추가로, 하기 도에서 보여진 FR 서열 VH 및/또는 VL을 포함한다: **도 11A-I**.
- [0248] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호: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, 116, 183, 또는 184의 아미노산 서열에 대해 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 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호: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, 116, 183, 또는 184 에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기의 서열식별번호에 있는 VH 서열을 포함한다: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, 116, 183, 또는 184(상기 서열의 번역후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.
- [0249] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 제공되고, 상기 항체는 서열식별번호: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 서열에 대해 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 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기의 서열식별번호에서 치환, 삽입 및/또는 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, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기의 서열식별번호에서 VL 서열을 포함한다: 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(상기 서열의 번역후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.
- [0250] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:56의 아미노산 서열에 대해 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 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는

항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:56에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:56에 있는 VH 서열을 포함한다(상기 서열의 번역후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0251] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 제공되고, 상기 항체는 서열식별번호:57의 아미노산 서열에 대해 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 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:57에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:57(상기 서열의 번역후 변형을 포함함)에서 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0252] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:180의 아미노산 서열에 대해 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 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:180에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:180에 있는 VH 서열을 포함한다 (상기 서열의 번역후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0253] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 제공되고, 상기 항체는 서열식별번호:179의 아미노산 서열에 대해 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 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:179에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:179(상기 서열의 번역후 변형을 포함함)에서 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0254] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:94의 아미노산 서열에 대해 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 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:94에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:94(상기 서열의 번역후 변형을 포함함)에 있는 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0255] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 제공되고, 상기 항체는 서열식별번호:95의 아미노산 서열에 대해 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% 동일

성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:95에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:95에서 VL 서열을 포함한다 (상기 서열의 번역후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:26의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0256] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:96의 아미노산 서열에 대해 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 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:96에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:96에 있는 VH 서열을 포함한다 (상기 서열의 번역후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0257] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 제공되고, 상기 항체는 서열식별번호:97의 아미노산 서열에 대해 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 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:97에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:97(상기 서열의 번역후 변형을 포함함)에서 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:27의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0258] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기의 서열식별번호의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함한다: 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기의 서열식별번호에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기의 서열식별번호에 있는 VH 서열을 포함한다:118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148(상기 서열의 번역후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열식별번호:30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열식별번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0259] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 제공되고, 상기 항체는 하기의 서열식별번호의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다: 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기의 서열식별번호에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기의 서열식별번호에서 VL 서열을 포함한다: 119, 121, 123,

열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열식별번호:138 및 서열식별번호:139, 각각(서열들의 번역후 변형을 포함함)에서 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열식별번호:140 및 서열식별번호:141, 각각(서열들의 번역후 변형을 포함함)에서 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열식별번호:142 및 서열식별번호:143, 각각(서열들의 번역후 변형을 포함함)에서 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열식별번호:144 및 서열식별번호:145, 각각(서열들의 번역후 변형을 포함함)에서 VH 및 VL 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열식별번호:146 및 서열식별번호:147, 각각(서열들의 번역후 변형을 포함함)에서 VH 및 VL 서열을 포함한다.

[0262] 또 다른 측면에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 제공되고, 상기 항체는 상기에서 제공된 구현예 중 임의의 구현예에서와 같은 VH, 및 상기에서 제공된 구현예 중 임의의 구현예에서와 같은 VL을 포함한다.

[0263] 추가 측면에서, 본 발명은 본 명세서에서 제공된 항-인간 OX40 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, 항체는 항-인간 OX40 효능제 항체이다.

[0264] 본 발명의 추가 측면에서, 상기 구현예 중 임의의 것에 따른 항-OX40 항체는 키메라성, 인간화된 또는 인간 항체를 포함하는 단클론성 항체이다. 일 구현예에서, 항-OX40 항체는 항체 단편, 예를 들면, Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디, 또는 F(ab')₂ 단편이다. 또 다른 구현예에서, 항체는 본원에서 정의된 바와 같이 전장 항체, 예를 들면, 온전한 IgG1 항체 또는 다른 항체 클래스 또는 아이소타입이다. 일부 구현예에서, 항체는 전장 온전한 IgG4 항체이다.

[0265] 추가 측면에서, 상기 구현예 중 임의의 것에 따른 항-OX40 항체는 아래의 섹션 1-7에서 기재된 바와 같이 특정 중 임의의 것을, 단독으로 또는 함께, 편입할 수 있다:

[0266] **1. 항체 친화도**

[0267] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 하기의 해리 상수 (Kd)를 갖는다: $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들면 10^{-8} M 또는 그 미만, 예를 들면 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들면, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M).

[0268] 일 구현예에서, Kd은 방사선표지된 항원 결합 검정 (RIA)에 의해 측정된다. 일 구현예에서, RIA은 관심 항체 및 그것의 항원의 Fab 버전으로 수행된다. 예를 들면, 항원에 대한 Fab의 용액 결합 친화도는 적정 시리즈의 비표지된 항원의 존재 하에 최소 농도의 (¹²⁵I)-표지된 항원으로 Fab를 평형화시킨 후 결합된 항원을 항-Fab 항체-코팅된 플레이트로 포획함으로써 측정된다 (참고: 예를 들면, Chen 등, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999)). 검정 조건을 확립하기 위해, MICROTITER[®] 다중-웰 플레이트 (Thermo Scientific)를 50 mM 탄산나트륨 (pH 9.6) 중 포획 항-Fab 항체 (Cappel Labs) 5 $\mu\text{g/ml}$ 로 밤새 코팅한 후, PBS 중 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 실온 (대략 23° C)에서 2 내지 5 시간 동안 차단한다. 비-흡착 플레이트 (Nunc #269620)에서, 100 pM 또는 26 pM [¹²⁵I]-항원을 목적하는 Fab의 연속 희석물과 혼합한다 (예를 들면, 하기 참고에서 항-VEGF 항체, Fab-12의 평가와 일치하는 Fab: Presta 등, *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)). 이후, 목적하는 Fab를 밤새 인큐베이션하지만; 인큐베이션은 평형에 도달하였음을 보장하기 위해 더 긴 기간 (예를 들면, 약 65 시간) 동안 계속될 수 있다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 (예를 들면, 1 시간 동안) 인큐베이션을 위해 포획 플레이트로 옮긴다. 이후, 상기 용액을 제거하고, 플레이트를 PBS 중 0.1% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20[®])으로 8회 세정한다. 플레이트가 건조되면, 150 μl /웰의 섬광 물질 (MICROSCINT-20[™]; Packard)을 부가하고, 플레이트를 10 분 동안 TOPCOUNT[™] 감마 계수기 (Packard) 상에서 카운트한다. 최대 결합의 20% 미만 또는 20%를 제공하는 각각의 Fab의 농도가 경쟁적 결합 검정에 사용하기 위해 선택된다.

[0269] 또 다른 구현예에 따르면, Kd는 BIACORE[®] 표면 플라즈몬 공명 검정을 사용하여 측정된다. 예를 들면, BIACORE[®]-2000 또는 BIACORE[®]-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 사용하는 검정은 ~10 반응 유닛 (RU)에서 고정된 항원 CM5 칩으로 25° C에서 수행된다. 일 구현예에서, 카복시메틸화된 텍스트란 바이오센서 칩 (CM5, BIACORE, Inc.)은 공급자 설명서에 따라서 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC) 및 N-하이드록시석신이미드 (NHS)에 의해 활성화된다. 항원을 10 mM 아세트산나트륨, pH 4.8을 사용하여 5 $\mu\text{g/ml}$ (~0.2 μM)가 되도록 희석한 후 5 μl /분의 유속으로 주입하여 대략 10 반응 유닛 (RU)의 커플링된 단백질을 달성한다. 항원의 주입 후, 미반응된 그룹을 차단하기 위해 1 M 에탄올아민을 주입한다. 동력학 측정

을 위해, Fab의 2-배 연속 희석물 (0.78 nM 내지 500 nM)을 0.05% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20™) 계면활성제 (PBST)를 갖는 PBS에서 25° C에서 대략 25 μl/분의 유속으로 주입한다. 회합 속도 (k_{on}) 및 해리 속도 (k_{off})는 회합 및 해리 센서그램을 동시에 피팅함으로써 단순 1 대 1 랑뮤어 결합 모델 (one-to-one Langmuir binding model) (BIAcore® 평가 소프트웨어 버전 3.2)을 사용하여 계산된다. 평형 해리 상수 (K_d)는 비 k_{off}/k_{on} 로 계산된다. 예를 들면, Chen 등, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)을 참고한다. 회합 속도(on-rate)가 상기 표면 플라즈몬 공명 검정에 의해 106 M⁻¹ s⁻¹을 초과하는 경우, 회합 속도는 교반된 큐벳과 함께 정지-유동(stop-flow) 구비된 분광측정기 (Aviv Instruments) 또는 8000-시리즈 SLM-AMINCO™ 분광측정기 (ThermoSpectronic) 과 같은 분광측정기에서 측정될 때 증가 농도의 항원의 존재 하에 PBS, pH 7.2 중 20 nM 항-항원 항체 (Fab 형태)의 25°C에서의 형광 방출 세기 (여기 = 295 nm; 방출 = 340 nm, 16 nm 대역통과)에서의 증가 또는 감소를 측정하는 형광성 쉐칭 기술을 사용하여 결정될 수 있다.

2. 항체 단편

특정 구현예에서, 본원에서 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은, 비제한적으로, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv 및 scFv 단편, 및 하기 기재된 다른 단편을 포함한다. 어떤 항체 단편의 검토를 위해, Hudson 등 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003). scFv 단편의 검토를 위해, 예를 들면, Pluckthun, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg 및 Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)를 참고하며; 또한 WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 5,571,894 및 5,587,458을 참고한다. 회수(salvage) 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 생체내 반감기가 증가된 Fab 및 F(ab')₂ 단편의 논의를 위해, 미국 특허 번호 5,869,046을 참고한다.

디아바디는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들면, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson 등, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)을 참고한다. 트리아바디 및 테트라바디가 또한 하기 참고에 기재된다: Hudson 등, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003).

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

항체 단편은, 본원에 기재된 바와 같이, 비제한적으로, 온전한 항체의 단백질 분해 소화 뿐만 아니라 제조할 숙주 세포 (예를 들면 *이. 콜리* 또는 *파이지*)에 의한 생산을 포함하는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.

3. 키메라 및 인간화된 항체

특정 구현예에서, 본원에서 제공된 항체는 키메라 항체이다. 어떤 키메라 항체는, 예를 들면, 하기 참고에 기재된다: 미국 특허 번호 4,816,567; 및 Morrison 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)). 일 예에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역 (예를 들면, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이로부터 유도된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가 예에서, 키메라 항체는 클래스 또는 서브클래스가 모 항체의 것으로부터 변화된 "클래스 스위칭된" 항체이다. 키메라 항체는 그것의 항원-결합 단편을 포함한다.

특정 구현예에서, 키메라 항체는 인간화된 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 인간에 대한 면역원성을 감소 시키도록 인간화되는 한편, 친계 비-인간 항체의 특이성 및 친화도는 유지된다. 일반적으로, 인간화된 항체는, HVR, 예를 들면, CDR (또는 그것의 일부)이 비-인간 항체로부터 유도되고, FR (또는 그것의 일부)이 인간 항체 서열로부터 유도되는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화된 항체는 임의로 인간 불변 영역의 적어도 일부를 또한 포함할 것이다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체에서 일부 FR 잔기는, 예를 들면, 항체 특이성 또는 친화도를 회복하거나 개선하기 위해 비-인간 항체 (예를 들면, HVR 잔기가 유도되는 항체)로부터의 상응하는 잔기로 치환된다.

인간화된 항체 및 그것의 제조 방법은, 예를 들면, Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)에서 검토되며, 예를 들면, Riechmann 등, *Nature* 332:323-329 (1988); Queen 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989); US 특허 번호 5, 821,337, 7,527,791, 6,982,321 및 7,087,409; Kashmiri 등, *Methods* 36:25-34 (2005) (특이성 결정 영역 (SDR) 그래프팅을 기재함); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-

498 (1991) ("재표면화(resurfacing)"를 기재함); Dall'Acqua 등, *Methods* 36:43-60 (2005) ("FR 셔플링(shuffling)"을 기재함); 및 Osbourn 등, *Methods* 36:61-68 (2005) 및 Klimka 등, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (FR 셔플링에 대해 "유도된 선택" 접근법을 기재함)에 추가로 기재된다.

[0279] 인간화에 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 비제한적으로 하기를 포함한다: "최적화(best-fit)" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (참고: 예를 들면, Sims 등 *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 인간 항체의 특정한 하위그룹의 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 공통 서열로부터 유도된 프레임워크 영역 (참고: 예를 들면, Carter 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); 및 Presta 등 *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); 인간 성숙한 (체세포 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역 (참고: 예를 들면, Almagro 및 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); 및 FR 라이브러리의 스크리닝으로부터 유도된 프레임워크 영역 (참고: 예를 들면, Baca 등, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok 등, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

[0280] **4. 인간 항체**

[0281] 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당해기술에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 하기 참고에 기재되어 있다: van Dijk 및 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008).

[0282] 인간 항체는 항원 접종에 반응하여 온전한 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 온전한 항체를 생산하도록 개질된 트랜스제닉 동물에게 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 그와 같은 동물은 전형적으로 인간 면역글로불린 유전자좌의 모두 또는 일부를 함유하고, 이는 내인성 면역글로불린 유전자좌를 대체하거나 또는 염색체의 존재하거나 동물의 염색체 내로 무작위로 통합된다. 그와 같은 트랜스제닉 마우스에서, 내인성 면역글로불린 유전자좌는 일반적으로 불활성화되었다. 트랜스제닉 동물로부터 인간 항체를 수득하는 방법의 검토를 위해, Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)를 참고한다. 또한, 예를 들면, 하기를 참고한다: 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584 (XENOMOUSE™ 기술을 기재함); 미국 특허 번호 5,770,429 (HuMab® 기술을 기재함); 미국 특허 번호 7,041,870 (K-M MOUSE® 기술을 기재함) 및 미국 특허 출원 공개 번호 US 2007/0061900 (VelociMouse® 기술을 기재함). 그와 같은 동물에 의해 발생된 온전한 항체로부터의 인간 가변 영역은, 예를 들면, 상이한 인간 불변 영역과 조합함으로써 추가로 변형될 수 있다.

[0283] 인간 항체는 또한 하이브리도마-기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 단클론성 항체의 생산을 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 헤테로골수종(heteromyeloma) 세포주가 기재되었다. (참고: 예를 들면, Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur 등, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner 등, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991).) 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 발생된 인간 항체가 또한 하기 참고에 기재된다: Li 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006). 추가의 방법은, 예를 들면, 하기 참고에 기재된 것들을 포함한다: 미국 특허 번호 7,189,826 (하이브리도마 세포주로부터 단클론성 인간 IgM 항체의 생산을 기재함) 및 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (인간-인간 하이브리도마를 기재함). 인간 하이브리도마 기술 (트리오마(Trioma) 기술)이 또한 하기 참고에 기재된다: Vollmers 및 Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers 및 Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005).

[0284] 인간 항체는 또한 인간-유도된 파아지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리함으로써 발생될 수 있다. 그와 같은 가변 도메인 서열은 이후 원하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하는 기술은 아래에 기재되어 있다.

[0285] **5. 라이브러리-유도된 항체**

[0286] 본 발명의 항체는 원하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대한 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 예를 들면, 파아지 디스플레이 라이브러리를 산출하고, 원하는 결합 특성을 갖는 항체에 대해 그와 같은 라이브러리를 스크리닝하기 위한 다양한 방법이 당해기술에 공지되어 있다. 그와 같은 방법은, 예를 들면, Hoogenboom 등, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 등, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)에서 검토되며, 예를 들면, the McCafferty 등, *Nature* 348:552-554; Clackson 등, *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks 등, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks 및 Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu 등, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004);

Lee 등, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee 등, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)에 추가로 기재된다.

[0287] 어떤 파아지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자의 레퍼토리는, 하기 참고에 기재된 바와 같이, 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)에 의해 따로 클로닝되고 파아지 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, 이후 항원-결합 파아지에 대해 스크리닝될 수 있다: Winter 등, *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994). 파아지는 전형적으로 단일-사슬 Fv (scFv) 단편으로서 또는 Fab 단편으로서의 항체 단편을 보여준다. 면역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 구성하는 요건 없이 면역원에 대해 높은-친화도 항체를 제공한다. 대안적으로, 미접촉 레퍼토리는 하기 참고에 기재된 바와 같이 임의의 면역화 없이 광범위한 비-자가 및 또한 자가 항원에 대한 단일 공급원의 항체를 제공하기 위해 (예를 들면, 인간으로부터) 클로닝될 수 있다: Griffiths 등, *EMBO J*, 12: 725-734 (1993). 마지막으로, 미접촉 라이브러리는 또한 하기 참고에 기재된 바와 같이, 줄기세포로부터 재배열되지 않은 V-유전자 분절을 클로닝하고, 고도의 가변 CDR3 영역을 인코딩하고 *시험관내에서*, 재배열을 달성하도록 랜덤 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용함으로써 합성적으로 제조될 수 있다: Hoogenboom 및 Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992). 인간 항체 파아지 라이브러리를 기재하는 특허 공보는, 예를 들면, 하기를 포함한다: US 특허 번호 5,750,373, 및 US 특허 공개 번호 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936, 및 2009/0002360.

[0288] 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.

[0289] **6. 다중특이적 항체**

[0290] 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 항체는 다중특이적 항체, 예를 들면 이중특이적 항체이다. 다중특이적 항체는 적어도 2개의 상이한 부위에 대한 결합 특이성을 갖는 단클론성 항체이다. 특정 구현예에서, 결합 특이성 중 하나는 OX40에 대한 것이고, 다른 것은 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 특정 구현예에서, 이중특이적 항체는 OX40의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체는 또한 OX40을 발현시키는 세포로 세포독성 약물을 국소화하는데 사용될 수 있다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편으로 제조될 수 있다.

[0291] 다중특이적 항체의 제조 기술은, 비제한적으로, 상이한 특이성을 갖는 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 재조합 공-발현 (참고: Milstein 및 Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)), WO 93/08829, 및 Trauneker 등, *EMBO J*. 10: 3655 (1991)), 및 "뿔-인-홀(knob-in-hole)" 조작 (참고: 예를 들면, 미국 특허 번호 5,731,168)을 포함한다. 다중-특이적 항체는 또한 항체 Fc-이중이량체 분자를 제조하기 위해 정전기 스티어링 효과(electrostatic steering effect)를 조작하고(WO 2009/089004A1); 2개 또는 그 초과항체 또는 단편을 교차결합하고 (참고: 예를 들면, US 특허 번호 4,676,980, 및 Brennan 등, *Science*, 229: 81 (1985)); 이중특이적 항체를 생산하기 위해 류신 지퍼를 사용하고 (참고: 예를 들면, Kostelny 등, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)); 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 "디아바디" 기술을 사용하고 (참고: 예를 들면, Hollinger 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)); 단일-사슬 Fv (sFv) 이량체를 사용하고 (참고: 예를 들면 Gruber 등, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)); 그리고, 예를 들면, 하기 참고에 기재된 바와 같은 삼중특이적 항체를 제조함으로써 제조될 수 있다: Tutt 등 *J. Immunol.* 147: 60 (1991).

[0292] 옥토퍼스(Octopus) 항체를 포함하는, 3개 또는 그 초과항체 기능적 항원 결합 부위를 갖는 조작된 항체도 또한 본원에 포함된다 (참고: 예를 들면 US 2006/0025576A1).

[0293] 본원의 항체 또는 단편은 또한 OX40 뿐만 아니라 또 다른 상이한 항원에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이중 작용 Fab" 또는 "DAF"를 포함한다 (참고: 예를 들면, US 2008/0069820).

[0294] **7. 항체 변이체**

[0295] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들면, 그것은 항체의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선하는데 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열 내에 적절한 변형을 도입하거나 펩타이드 합성에 의해 제조될 수 있다. 그와 같은 변형은, 예를 들면, 항체의 아미노산 서열 내의 잔기로부터의 결실 및/또는 상기 잔기 내로의 삽입 및/또는 상기 잔기의 치환을 포함한다. 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합은 최종 작제물에 도달하도록 이루어질 수 있으며, 단, 최종 작제물은 원하는 특성, 예를 들면, 항원-결합 특성을 갖는다.

[0296] **a) 치환, 삽입, 및 결실 변이체**

[0297] 특정 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환 돌연변이유발을 위해 목적하는 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환은 표 A에서 제목 "바람직한 치환" 하에 보여준다. 더 실질적인 변화는 표 A에서 제목 "예시적인 치환" 하에 제공되며, 아미노산 측쇄 클래스와 관련하여 하기 추가로 기재된 바와 같다. 아미노산 치환이 목적하는 항체 내에 도입되고, 생성물은 원하는 활성, 예를 들면, 유지된/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0298] 표 A

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

[0299]

[0300] 아미노산은 공통의 측쇄 특성에 따라 그룹화될 수 있다:

[0301] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0302] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0303] (3) 산성: Asp, Glu;

[0304] (4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0305] (5) 사슬 방향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro;

[0306] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0307] 비-보존적 치환은 이들 클래스 중 하나의 구성원을 또 다른 부류로 교체하는 것을 수반할 것이다.

[0308] 하나의 유형의 치환 변이체는 모 항체 (예를 들면 인간화된 또는 인간 항체)의 하나 이상의 추가된 영역 잔기를 치환하는 것을 수반한다. 일반적으로, 추가의 연구를 위해 선택된 수득한 변이체(들)는 모 항체와 비교하여 어떤 생물학적 특성에서의 변형 (예를 들면, 개선) (예를 들면, 증가된 친화도, 감소된 면역원성)을 가질 것이고/것이거나 모 항체의 어떤 생물학적 특성을 실질적으로 유지할 것이다. 예시적인 치환 변이체는 친화도 성숙된 항체이며, 그것은, 예를 들면, 파아지 디스플레이-기반 친화도 성숙 기술 예컨대 본원에 기재된 기술을 사용하

여 편리하게 발생될 수 있다. 간단히, 하나 이상의 HVR 잔기가 돌연변이되고, 변종 항체가 파아지 상에서 나타나고, 특정한 생물학적 활성 (예를 들면 결합 친화도)에 대해 스크리닝된다.

[0309] 예를 들면, 항체 친화도를 개선하기 위해 HVR에서 변경 (예를 들면, 치환)이 이루어질 수 있다. 그와 같은 변경은 HVR "핫스팟(hotspot)", 즉, 체세포 성숙 과정 동안 높은 빈도로 돌연변이를 겪는 코돈으로 인코딩된 잔기 (참고: 예를 들면, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), 및/또는 항원과 접촉하는 잔기에서 이루어질 수 있으며, 수득한 변종 VH 또는 VL은 결합 친화도에 대해 시험된다. 2차 라이브러리로부터의 구성 및 재선별에 의한 친화도 성숙은, 예를 들면, 하기 참고에 기재되었다: Hoogenboom 등, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 등, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).) 친화도 성숙의 일부 구현예에서, 다양성이 임의의 다양한 방법 (예를 들면, 오류민발(error-prone) PCR, 사슬 서플링, 또는 올리고뉴클레오타이드-유도된 돌연변이유발)에 의한 성숙을 위해 선택된 가변 유전자 내에 도입된다. 이후 2차 라이브러리가 생성된다. 이후 라이브러리를 스크리닝하여 원하는 친화도를 갖는 임의의 항체 변이체를 확인한다. 다양성을 도입하는 또 다른 방법은 몇 개의 HVR 잔기가 (예를 들면, 4-6개의 잔기가 한번에) 무작위화되는 HVR-유도된 접근법을 포함한다. 항원 결합에 관여된 HVR 잔기는, 예를 들면, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 사용하여 구체적으로 확인될 수 있다. 특히 CDR-H3 및 CDR-L3이 흔히 표적화된다.

[0310] 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은, 그와 같은 변경이 항원과 결합하는 항체의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한, 하나 이상의 HVR 내에서 발생할 수 있다. 예를 들면, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경 (예를 들면, 본원에서 제공된 바와 같은 보존적 치환)이 HVR에서 이루어질 수 있다. 그와 같은 변경은, 예를 들면, HVR에서의 항원 접촉 잔기를 벗어날 수 있다. 상기 제공된 변종 VH 및 VL 서열의 특정 구현예에서, 각각의 HVR 어느 쪽도 변경되지 않거나 1, 2 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 함유한다.

[0311] 돌연변이유발에 대해 표적화될 수 있는 항체의 잔기 또는 영역의 확인을 위한 유용한 방법은 하기 참고에 기재된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 불린다: Cunningham 및 Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085. 이러한 방법에서, 잔기 또는 표적 잔기의 그룹 (예를 들면, 하전된 잔기 예컨대 arg, asp, his, lys, 및 glu)이 확인되고 중성 또는 음으로 하전된 아미노산 (예를 들면, 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 교체되어 항체와 항원의 상호작용에 영향을 주는지를 결정한다. 추가의 치환이 초기 치환에 대해 기능적 민감성이 실증된 아미노산 위치에 도입될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 항원-항체 복합체의 결정 구조는 항체와 항원 사이의 접촉 지점을 확인하게 한다. 그와 같은 접촉 잔기 및 인접 잔기가 치환을 위한 후보로서 표적화되고 제거될 수 있다. 변이체는 그것이 원하는 특성을 함유하는지를 결정하기 위해 스크리닝될 수 있다.

[0312] 아미노산 서열 삽입은 길이가 1개의 잔기로부터 100개 또는 그 초과인 잔기를 함유하는 폴리펩타이드에 이르는 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 N- 또는 C-말단의 효소 (예를 들면 ADEPT를 위한 효소) 또는 폴리펩타이드에의 융합을 포함하며, 이는 항체의 혈청 반감기를 증가시킨다.

[0313] **b) 당화 변이체**

[0314] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 항체가 당화되는 정도를 증가 또는 감소시키도록 변경된다. 항체에 대한 당화 부위의 부가 또는 결실은 하나 이상의 당화 부위가 생성되거나 제거되도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성될 수 있다.

[0315] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 이에 부착된 탄수화물이 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 원상태 항체는 전형적으로, Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 대해 N-연결부에 의해 일반적으로 부착되는 분지형, 바이안테너리(biantennary) 올리고당을 포함한다. 예를 들면, Wright 등 *TIBTECH* 15:26-32 (1997)를 참고한다. 올리고당은 다양한 탄수화물, 예를 들면, 만노스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토오스, 및 시알산, 뿐만 아니라 바이안테너리 올리고당 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체에서 올리고당의 변형은 어떤 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 생성하도록 이루어질 수 있다.

[0316] 일 구현예에서, Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 결핍된 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들면, 그와 같은 항체 중 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은, 예를 들면, WO 2008/077546에 기재된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분광분석법에 의해 측정될 때 Asn 297에 부착된 모든 당구조물 (예를 들면, 복합체, 하이브리드 및 높은 만노스 구조물)의 합계와 비교하여, Asn297에서 당 사슬 내의 푸코스의 평균 양을 계산함으로써 결정된다. Asn297은 Fc

영역에서 대략 위치 297에 위치한 아스파라긴 잔기 (Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링)를 나타내지만; Asn297은 또한, 항체에서 최소 서열 변화로 인해, 위치 297의 업스트림 또는 다운스트림에서 대략 ±3 아미노산, 즉, 위치 294 내지 300에 위치할 수 있다. 그와 같은 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 예를 들면, US 특허 공보 번호 US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)을 참고한다."탈 푸코실화된" 또는 "푸코스-결핍된" 항체 변이체와 관련된 공보의 예는 하기를 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 등 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). 탈푸코실화된 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포 (Ripka 등 *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); US 특허 출원 번호 US 2003/0157108 A1, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Adams 등, 특히 실시예 11에서), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실전달효소 유전자, *FUT8*, 녹아웃 CHO 세포 (참고: 예를 들면, Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. 등, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107)를 포함한다.

[0317] 항체 변이체는 추가로, 예를 들면, 항체의 Fc 영역에 부착된 바이안테너리 올리고당이 GlcNAc에 의해 이등분된, 이등분된 올리고당과 함께 제공된다. 그와 같은 항체 변이체는 푸코실화가 감소되고/되거나 ADCC 기능이 개선될 수 있다. 그와 같은 항체 변이체의 예는, 예를 들면, WO 2003/011878 (Jean-Mairet 등); US 특허 번호 6,602,684 (Umana 등); 및 US 2005/0123546 (Umana 등)에 기재되어 있다. Fc 영역에 부착된 올리고당에서 적어도 하나의 갈락토오스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 그와 같은 항체 변이체는 CDC 기능이 개선될 수 있다. 그와 같은 항체 변이체는, 예를 들면, WO 1997/30087 (Patel 등); WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.)에 기재되어 있다.

[0318] **c) Fc 영역 변이체**

[0319] 특정 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 본원에 제공된 항체의 Fc 영역 내에 도입되어 Fc 영역 변이체를 발생시킬 수 있다. Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (예를 들면, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (예를 들면, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0320] 특정 구현예에서, 본 발명은 모두가 아닌 일부의 효과기 기능을 갖는 항체 변이체가 고려되며, 상기 변이체는, 항체의 생체내 반감기가 중요하지만 어떤 효과기 기능 (예컨대 보체 및 ADCC)은 불필요하거나 유해한 적용을 위해 바람직한 후보가 된다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정을 수행하여 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인할 수 있다. 예를 들면, Fc 수용체 (FcR) 결합 검정을 수행하여 항체가 FcγR 결합은 부족하지만 (따라서 ADCC 활성이 결핍된 가능성이 있음) FcRn 결합 능력은 보유함을 보장할 수 있다. NK 세포인, ADCC를 매개하는 1차 세포는 Fc(RIII)만을 발현시키는 반면, 단핵구는 Fc(RI, Fc(RII 및 Fc(RIII)을 발현시킨다. 조혈 세포 상의 FcR 발현은 하기 참고의 464 페이지 표 3에 요약된다: Ravetch 및 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). 목적하는 분자의 ADCC 활성을 평가하는 시험관내 검정의 비-제한적인 예는 미국 특허 번호 5,500,362 (참고: 예를 들면 Hellstrom, I. 등 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 및 Hellstrom, I 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (참고: Bruggemann, M. 등, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))에 기재되어 있다. 대안적으로, 비-방사성 검정 방법을 이용할 수 있다 (참고: 예를 들면, 유세포측정을 위한 ACTI™ 비-방사성 세포독성 검정 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; 및 CytoTox 96® 비-방사성 세포독성 검정 (Promega, Madison, WI). 그와 같은 검정에 유용한 효과기 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 및 자연 살해 (NK) 세포를 포함한다. 대안적으로, 또는 추가로, 목적하는 분자의 ADCC 활성은, 예를 들면, 동물 모델 예컨대 하기 참고에 개시된 동물 모델에서 생체내에서 평가될 수 있다: Clynes 등 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998). C1q 결합 검정을 또한 수행하여 항체가 C1q와 결합할 수 없으므로 CDC 활성이 결핍된다는 것을 확인할 수 있다. 예를 들면, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참고한다. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 검정을 수행할 수 있다 (참고: 예를 들면, Gazzano-Santoro 등, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. 등, *Blood* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. 및 M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). FcRn 결합 및 생체내 청소율/반감기 결정을 또한 당해분야에서 공지된 방법을 사용하여 수행할 수 있다 (참고: 예를 들면, Petkova, S.B. 등, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

[0321] 효과기 기능이 감소된 항체는 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중 하나 이상이 치환된 항체

를 포함한다 (미국 특허 번호 6,737,056). 그와 같은 Fc 돌연변이체는 잔기 265 및 297이 알라닌으로 치환된 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함하는, 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327의 2 또는 그 초과에서 치환된 Fc 돌연변이체를 포함한다 (US 특허 번호 7,332,581).

[0322] FcR에 대한 결합이 개선되거나 줄어든 어떤 항체 변이체가 기재된다. (참고: 예를 들면, 미국 특허 번호 6,737,056; WO 2004/056312, 및 Shields 등, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).)

[0323] 특정 구현예에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선하는 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들면, Fc 영역의 위치 298, 333 및/또는 334에서의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다 (잔기의 EU 넘버링).

[0324] 일부 구현예에서, 예를 들면, 하기 참고에 기재된 바와 같이, 변경된 (즉, 개선된 또는 줄어든) C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 초래하는 Fc 영역에서의 변경이 이루어진다: US 특허 번호 6,194,551, WO 99/51642, 및 Idusogie 등 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).

[0325] 모계 IgG의 태아로의 전달을 담당하는, 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에 대한 결합이 개선되고 반감기가 증가된 항체 (Guyer 등, *J. Immunol.* 117:587 (1976) 및 Kim 등, *J. Immunol.* 24:249 (1994))가 US2005/0014934A1 (Hinton 등)에 기재된다. 이들 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선시키는 그 안의 하나 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 그와 같은 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 434 중 하나 이상에서의 치환, 예를 들면, Fc 영역 잔기 434의 치환을 갖는 것들을 포함한다 (US 특허 번호 7,371,826).

[0326] Fc 영역 변이체의 다른 예에 대해서는 또한 하기를 참고한다: Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); 미국 특허 번호 5,648,260; 미국 특허 번호 5,624,821; 및 WO 94/29351.

[0327] **d) 시스테인 조작된 항체 변이체**

[0328] 특정 구현예에서, 항체의 하나 이상의 잔기가 시스테인 잔기로 치환된, 시스테인 조작된 항체, 예를 들면, "thioMAbs"를 제작하는 것이 바람직할 수 있다. 특정 구현예에서, 치환된 잔기는 항체의 접근가능한 부위에서 발생한다. 시스테인을 갖는 잔기를 치환함으로써, 반응성 티올 그룹은 이에 의해 항체의 접근가능한 부위에 배치되고, 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 항체를 콘주게이트하여 면역접합체를 제작하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 하기 잔기 중 임의의 하나 이상은 시스테인으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205 (카뱃 넘버링); 중쇄의 A118 (EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400 (EU 넘버링). 시스테인 조작된 항체는, 예를 들면, U.S 특허 번호 7,521,541에 기재된 바와 같이 발생될 수 있다.

[0329] **e) 항체 유도체**

[0330] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 당해기술에 공지되어 있고 쉽게 이용가능한 추가의 비단백질성 모이어티를 함유하도록 추가로 개질될 수 있다. 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 비제한적으로 수용성 폴리머를 포함한다. 수용성 폴리머의 비-제한적인 예는, 비제한적으로, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 코폴리머, 카복시메틸셀룰로오스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1, 3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리아산, 에틸렌/말레산 무수물 코폴리머, 폴리아미노산 (단독중합체 또는 랜덤 코폴리머), 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 비닐피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 코-폴리머, 폴리옥시에틸화된 폴리올 (예를 들면, 글리세롤), 폴리비닐 알코올, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데하이드는 수중에서 그것의 안정성으로 인해 제조 시 이점을 가질 수 있다. 폴리머는 임의의 분자량을 가질 수 있으며, 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 항체에 부착된 폴리머의 수는 가변적일 수 있으며, 1 초과의 폴리머가 부착된다면, 그것은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용된 폴리머의 수 및/또는 유형은, 비제한적으로, 개선된 항체의 특정한 특성 또는 기능, 항체 유도체가 정의된 조건 하에 요법에 사용될 것인지 여부 등을 포함하는 고려사항들을 토대로 결정될 수 있다.

[0331] 또 다른 구현예에서, 방사선으로의 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 항체 및 비단백질성 모이어티의 콘주게이트가 제공된다. 일 구현예에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다 (Kam 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). 상기 방사선은 임의의 파장을 가질 수 있으며, 비제한적으로, 통상적인 세포에 유해하지 않지만 항체-비단백질성 모이어티 인근 세포가 사멸되는 온도로 비단백질성 모이어티를 가열하는 파장을 포함한다.

[0332] B. 재조합 방법 및 조성물

[0333] 항체는, 예를 들면, 미국 특허 번호 4,816,567에 기재된 바와 같이 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 생산될 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 항-OX40 항체를 인코딩하는 단리된 핵산이 제공된다. 그와 같은 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열 (예를 들면, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 인코딩할 수 있다. 추가 구현예에서, 그와 같은 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (예를 들면, 발현 벡터)가 제공된다. 추가 구현예에서, 그와 같은 핵산을 포함하는 숙주세포가 제공된다. 하나의 그와 같은 구현예에서, 숙주세포는 하기를 포함한다 (예를 들면, 하기로 형질전환되었다): (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제1 벡터, 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제2 벡터. 일 구현예에서, 숙주세포는 진핵, 예를 들면 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 림프모양 세포 (예를 들면, YO, NSO, Sp20 세포)이다. 일 구현예에서, 항-OX40 항체를 제조하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 항체의 발현에 적합한 조건 하에, 상기 제공된 바와 같은 항체를 인코딩하는 핵산을 포함하는 숙주세포를 배양하고, 임의로 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

[0334] 항-OX40 항체의 재조합 생산을 위해, 예를 들면, 상기에서 기재된 바와 같이, 항체를 인코딩하는 핵산은 숙주 세포에서 추가의 클로닝 및/또는 발현을 위해 단리되고 하나 이상의 벡터 내에 삽입된다. 그와 같은 핵산은 쉽게 단리되고, 종래의 절차를 사용하여 (예를 들면, 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써) 서열분석할 수 있다.

[0335] 항체-인코딩 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주세포는 본원에 기재된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들면, 항체는, 특히 당화 및 Fc 효과기 기능이 필요하지 않은 경우, 박테리아에서 생산될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현에 대해서는, 예를 들면, 미국 특허 번호 5,648,237, 5,789,199, 및 5,840,523을 참고한다. (또한 하기 참고: *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254). *E. coli* 에서 항체 단편의 발현을 기재함 발현 후, 항체는 가용성 분획 중 박테리아 세포 페이스트로부터 단리될 수 있으며, 추가로 정제될 수 있다.

[0336] 원핵생물 이외에, 당화 경로가 "인간화"되어 부분적 또는 완전 인간 당화 패턴을 갖는 항체의 생산을 초래하는 진균 및 효모 균주를 포함하는, 진핵 미생물 예컨대 사상균 또는 효모가 항체-인코딩 벡터에 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), 및 Li 등, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)를 참고한다.

[0337] 당화된 항체의 발현에 적합한 숙주세포는 또한 다중세포 유기체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유도된다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 곤충 세포와 함께 사용될 수 있는, 특히 of 스포도프테라 프루지페르다 (*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위한 수많은 바칼로바이러스 균주가 확인되었다.

[0338] 식물 세포 배양물을 또한 숙주로서 이용할 수 있다. 참고: 예를 들면, US 특허 번호 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, 및 6,417,429 (트랜스제닉 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIES™ 기술을 기재함).

[0339] 척추동물 세포를 또한 숙주로서 사용할 수 있다. 예를 들면, 서스펜션에서 성장하도록 맞춰진 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주 (COS-7); 인간 배아 신장 세포주 (예를 들면, Graham 등, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)에 기재된 바와 같은 293 또는 293 세포); 어린 햄스터 신장 세포 (BHK); 마우스 세르톨리 세포 (예를 들면, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA); 깃과 신장 세포 (MDCK); 버팔로 랫트 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 마우스 유선 종양 (MMT 060562); 예를 들면, Mather 등, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에 기재된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR⁻ CHO 세포를 포함하는, 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 (Urlaub 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주 예컨대 YO, NSO 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생산에 적합한 어떤 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위해, 예를 들면, Yazaki 및 Wu, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)을 참고한다.

[0340] C. 검정

[0341] 본원에 제공된 항-OX40 항체는 당해기술에 공지된 다양한 검정에 의해 그것의 물리적/화학적 특성 및/또는 생물학적 활성에 대해 확인되거나, 스크리닝되거나 또는 특성규명될 수 있다.

[0342] 1. 결합 검정 및 다른 검정

[0343] 일 측면에서, 본 발명의 항체를, 예를 들면, 공지된 방법 예컨대 ELISA, 웨스턴 블랏 등에 의해 그것의 항원 결합 활성에 대해 시험한다. OX40 결합은 당해분야에서 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있으며, 예시적인 방법은 본원에서 개시되어 있다. 일 구현예에서, 결합은 방사선면역검정을 사용하여 측정된다. 예시적인 방사선면역검정은 실시예에서 예시된다. OX40 항체는 요오드화되고, 경쟁 반응 혼합물을 고정된 농도의 요오드화된 항체 및 감소된 농도의 연속으로 희석된 비표지된 OZ X40 항체를 함유하도록 제조한다. OX40을 발현시키는 세포 (예를 들면, 인간 OX40으로 안정되게 형질감염된 BT474 세포)를 반응 혼합물에 추가한다. 인큐베이션 후, 세포를 세정하여 세포에 결합된 OX40 항체로부터 유리 요오드화된 OX40 항체를 분리한다. 결합된 요오드화된 OX40 항체의 수준은, 예를 들면, 세포와 관련된 방사능을 카운팅하고, 표준 방법을 사용하여 결정된 결합 친화도에 의해 결정된다. 또 다른 구현예에서, 표면-발현된 OX40에 (예를 들면, T 세포 서브셋 상에) 결합하는 OX40 항체의 능력은 유세포측정을 사용하여 평가된다. 말초 백혈구를 (예를 들면, 인간, 사이노몰구스 원숭이, 랫트 또는 마우스로부터) 수득하고, 세포를 혈청으로 차단한다. 표지된 OX40 항체를 연속 희석물로 추가하고, T 세포를 또한 (당해분야에서 공지된 방법을 사용하여) 염색하여 T 세포 서브셋을 확인한다. 샘플의 인큐베이션 및 세정 후, 세포를 유세포측정기를 사용하여 분류하고, 당해분야에서 잘 알려진 방법을 사용하여 데이터 분석한다. 또 다른 구현예에서, OX40 결합은 표면 플라즈몬 공명을 사용하여 분석될 수 있다. 예시적인 표면 플라즈몬 공명 방법은 실시예에서 예시된다.

[0344] 또 다른 측면에서, 경쟁 검정을 사용하여 OX40에 대한 결합에 대해 본원에 개시된 임의의 항-OX40 항체와 경쟁하는 항체를 확인할 수 있다. 특정 구현예에서, 그와 같은 경쟁 항체는 본원에 개시된 임의의 항-OX40 항체에 의해 결합되는 동일한 에피토프 (예를 들면, 선형 또는 형태적 에피토프)에 결합한다. 항체가 결합하는 에피토프를 맵핑하기 위한 상세한 예시적인 방법은 하기 참고에 제공된다: Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols, " in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ). 경쟁 검정은 실시예에서 예시된다.

[0345] 예시적인 경쟁 검정에서, 고정된 OX40을, OX40에 결합하는 제1 표지된 항체 (예를 들면, mab 1A7.gr.1, mab 3C8.gr5), 및 OX40에 대한 결합에 대해 제1 항체와 경쟁하는 그것의 능력에 대해 시험되는 제2 비표지된 항체를 포함하는 용액에서 인큐베이션한다. 제2 항체는 하이브리도마 상청액에 존재할 수 있다. 대조군으로서, 고정된 OX40을 제1 표지된 항체는 포함하지만 제2 비표지된 항체가 부재한 용액에서 인큐베이션한다. OX40에 대한 제1 항체의 결합이 허용된 조건 하에서의 인큐베이션 후, 과잉의 미결합된 항체를 제거하고, 고정된 OX40과 관련된 표지의 양을 측정한다. 고정된 OX40과 관련된 표지의 양이 대조군 샘플과 비교하여 시험 샘플에서 실질적으로 감소된다면, 그것은 제2 항체가 OX40에 대한 결합에 대해 제1 항체와 경쟁한다는 것을 나타낸다. Harlow 및 Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)를 참고한다.

[0346] 2. 활성 검정

[0347] 일 측면에서, 생물학적 활성을 갖는 그것의 항-OX40 항체를 확인하기 위한 검정이 제공된다. 생물학적 활성은, 예를 들면, OX40의 결합 (예를 들면, 인간 및/또는 사이노몰구스 OX40의 결합), OX40-매개된 신호 전달의 증가 (예를 들면, NFkB-매개된 전사의 증가), 인간 OX40을 발현시키는 세포의 고갈 (예를 들면, T 세포), ADCC 및/또는 식균작용에 의해 인간 OX40을 발현시키는 세포의 고갈, T 효과기 세포 기능의 증대 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포), 예를 들면, 효과기 T 세포 증식을 증가시키고/시키거나 효과기 T 세포에 의한 사이토카인 (예를 들면, 감마 인터페론) 생산을 증가시킴으로써 T 효과기 세포 기능의 증대, 기억 T 세포 (예를 들면, CD4+ 기억 T 세포) 기능의 증대, 예를 들면, 기억 T 세포 증식을 증가시키고/시키거나 기억 T 세포에 의한 사이토카인 (예를 들면, 감마 인터페론) 생산을 증가시킴으로써 기억 T 세포 기능의 증대, 조절 T 세포 기능의 억제 (예를 들면, 효과기 T 세포 기능 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포 기능)의 Treg 억제를 감소시킴으로써), 인간 효과기 세포의 결합을 포함할 수 있다. 생체내 및/또는 시험관내에서 그와 같은 생물학적 활성을 갖는 항체가 또한 제공된다.

[0348] 특정 구현예에서, 본 발명의 항체는 그와 같은 생물학적 활성에 대해 시험된다.

- [0349] T 세포 공동자극은 당해분야에서 공지된 방법을 사용하여 분석될 수 있으며, 예시적인 방법은 본원에 개시되어 있다. 예를 들면, T 세포 (예를 들면, 기억 또는 효과기 T 세포)는 말초 백혈구 (예를 들면, 피콜 구배 원심분리를 사용하여 인간 전혈로부터 단리된 말초 백혈구)로부터 수득될 수 있다. 기억 T 세포 (예를 들면, CD4+ 기억 T 세포) 또는 효과기 T 세포 (예를 들면 CD4+ Tef_h 세포)는 당해분야에서 공지된 방법을 사용하여 PBMC로부터 단리될 수 있다. 예를 들면, Miltenyi CD4+ 기억 T 세포 단리 키트 또는 Miltenyi 미접촉 CD4+ T 세포 단리 키트가 사용될 수 있다. 단리된 T 세포는 항원 제시 세포 (예를 들면, CD32 및 CD80을 발현시키는 조사된 L 세포)의 존재 하에 배양되고, OX40 효능제 항체의 존재 또는 부재 하에 항-CD3 항체의 부가에 의해 활성화된다. T 세포 증식에 대한 효능제 OX40 항체의 효과는 당해분야에서 잘 알려진 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들면, CellTiter Glo 키트 (Promega)를 사용할 수 있으며, 결과는 다중표지 판독기 (Perkin Elmer) 상에서 판독된다. T 세포 기능에 대한 효능제 OX40 항체의 효과는 또한 T 세포에 의해 생산된 사이토카인의 분석에 의해 결정될 수 있다. 일 구현예에서, CD4+ T 세포에 의한 인터페론 감마의 생산은, 예를 들면, 세포 배양 상청액에서 인터페론 감마의 측정에 의해 결정된다. 인터페론 감마를 측정하는 방법이 당해기술에 잘 알려져 있다.
- [0350] Treg 세포 기능은 당해분야에서 공지된 방법을 사용하여 분석될 수 있으며, 예시적인 방법은 본원에 개시되어 있다. 일 예에서, 효과기 T 세포 증식을 억제하는 Treg의 능력이 분석된다. T 세포는 당해분야에서 공지된 방법을 사용하여 인간 전혈로부터 단리된다 (예를 들면, 기억 T 세포 또는 미접촉 T 세포의 단리). 정제된 CD4+ 미접촉 T 세포는 (예를 들면, CFSE로) 표지되고 및 정제된 Treg 세포는 상이한 시약으로 표지된다. 조사된 항원 제시 세포 (예를 들면, CD32 및 CD80을 발현시키는 L 세포)는 표지된 정제된 미접촉 CD4+ T 세포 및 정제된 Treg와 함께 공동-배양된다. 공동-배양물은 항-CD3 항체를 사용하여 활성화되고, 효능제 OX40 항체의 존재 또는 부재 하에 시험된다. 적합한 시간 (예를 들면, 6 일의 공동배양) 후, CD4+ 미접촉 T 세포 증식 수준은 FACS 분석을 사용하여 환원된 표지 염색 (예를 들면, 환원된 CFSE 표지 염색)에서 염료 희석에 의해 추적된다.
- [0351] OX40 신호전달은 당해분야에서 잘 알려진 방법을 사용하여 분석될 수 있으며, 예시적인 방법은 본원에 개시되어 있다. 일 구현예에서, 리포터 유전자 (예를 들면, 베타 루시페라아제)에 융합된 NFκB 프로모터를 포함하는 인간 OX40 및 리포터 유전자를 발현시키는 트랜스제닉 세포가 생산된다. 상기 세포에 OX40 효능제 항체의 부가는 NFκB 전사를 증가시키고, 이는 리포터 유전자에 대한 검정을 사용하여 검출된다.
- [0352] 식균작용은, 예를 들면, 단핵구-유도된 대식세포, 또는 U937 세포 (성숙한 대식세포의 형태 및 특성을 갖는 인간 조직구성 림프종 세포주)를 사용함으로써 분석될 수 있다. OX40 발현 세포는 항-OX40 효능제 항체의 존재 또는 부재 하에 단핵구-유도된 대식세포 또는 U937 세포에 부가된다. 적합한 기간 동안 세포의 배양 후, 식균작용의 백분율은, 1) 대식세포 또는 U937 세포 및 2) OX40 발현 세포의 마커에 대해 이중 염색되는 세포의 백분율을 조사하고, 이것을 OX40 발현 세포의 마커 (예를 들면, GFP)를 보여주는 세포의 총 수로 나눔으로써 결정된다. 분석은 유세포측정에 의해 수행될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 분석은 형광성 현미경검사 분석에 의해 수행될 수 있다.
- [0353] ADCC는, 예를 들면, 당해분야에서 잘 알려진 방법을 사용하여 분석될 수 있다. 예시적인 방법은 정의 섹션에 기재되고, 예시적인 검정은 실시예에 개시된다. 일부 구현예에서, OX40의 수준은 ADCC 검정에서 시험을 위해 사용된 OX40 발현 세포 상에서 확인된다. 상기 세포를 검출가능하게 표지된 항-OX40 항체 (예를 들면, PE 표지된 항체)로 염색한 후 형광의 수준을 유세포측정을 사용하여 결정될 수 있으며, 결과는 중앙 형광 세기 (MFI)로 주어진다. 또 다른 구현예에서, ADCC는 CellTiter Glo 검정 키트에 의해 분석될 수 있으며, 세포 생존력/세포독성은 화학발광에 의해 결정될 수 있다.
- [0354] Fc γ RIA, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, 및 Fc γ RIIIA의 2개의 동종이인자형 (F158 및 V158)에 대한 다양한 항체의 결합 친화도는 각 재조합 Fc γ 수용체를 사용하여 ELISA-기반 리간드-결합 검정에서 측정될 수 있다. 정제된 인간 Fc γ 수용체는 C-말단에서 Gly/6xHis/글루타티온 S-전달효소 (GST) 폴리펩타이드 태그에 연결된 수용체 γ 사슬의 세포외 도메인을 함유하는 융합 단백질로 표현된다. 이들 인간 Fc γ 수용체에 대한 항체의 결합 친화도는 하기와 같이 분석된다. 낮은-친화도 수용체, 즉, Fc γ RIIA (CD32A), Fc γ RIIB (CD32B), 및 Fc γ RIIIA (CD16)의 2개의 동종이인자형, F-158 및 V-158의 경우, 항체는 염소 항-인간 카파 사슬 (ICN Biomedical; Irvine, CA)의 F(ab')₂ 단편과 1:3 항체:교차결합 F(ab')₂의 근사 몰비로 교차결합함으로써 다량체로서 시험될 수 있다. 플레이트를 항-GST 항체 (Genentech)로 코팅하고, 소 혈청 알부민 (BSA)으로 차단한다. ELx405™ 플레이트 세정기 (Biotek Instruments; Winooski, VT)를 사용하여 0.05% Tween-20을 함유하는 포스페이티브-완충된 염수 (PBS)로 세정 후, Fc γ 수용체를 25 ng/웰로 플레이트에 부가하고, 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션한다. 플레이트를 세정한 후, 시험 항체의 연속 희석물을 다량체 복합체로서 부가하고, 플레이트를 실온에서 2 시간 동안 인큐베

이선했다. 미결합된 항체를 제거하도록 플레이트 세정 후, Fc γ 수용체에 결합된 항체를 염소 항-인간 F(ab')₂의 홀스래디쉬 페록시다아제 (HRP) 접합된 F(ab')₂ 단편 (Jackson ImmunoResearch Laboratories; West Grove, PA)으로 검출한 후 기질인 테트라메틸벤지딘 (TMB) (Kirkegaard & Perry Laboratories; Gaithersburg, MD)을 부가한다. 상기 플레이트를 시험된 Fc γ 수용체에 따라 실온에서 5-20 분 동안 인큐베이션하여, 발색을 가능하게 한다. 상기 반응은 1 M H₃PO₄로 종료되고, 450 nm에서의 흡광도를 마이크로플레이트 판독기 (SpectraMax[®] 190, Molecular Devices; Sunnyvale, CA)로 측정했다. 용량-반응 결합 곡선은 항체의 농도에 대해 중복된 항체 희석물로부터의 평균 흡광도 값을 플롯팅함으로써 발생된다. Fc γ 수용체에 대한 결합으로부터의 최대 반응의 50%가 검출된 항체의 효과적인 농도 값 (EC₅₀)은 SoftMax Pro (Molecular Devices)를 사용하여 4-파라미터 방정식을 갖는 결합 곡선을 피팅한 후 결정되었다.

[0355] 세포사를 유도하는 항체를 선택하기 위해, 예를 들면, 프로피듐 아이오다이드 (PI), 트립판 블루 또는 7AAD 흡수에 의해 나타난 바와 같이 막 완전성의 손실을 대조군과 비교하여 평가할 수 있다. PI 흡수 검정은 보체 및 면역 효과기 세포의 부재 하에 수행될 수 있다. OX40 발현 세포는 배지 단독 또는 적절한 단클론성 항체를, 예를 들면, 약 10 μ g/ml로 함유하는 배지와 함께 인큐베이션된다. 세포를 일정 기간 (예를 들면, 1 또는 3일) 동안 인큐베이션한다. 각각의 처리 후, 세포를 세정하고, 분취한다. 일부 구현예에서, 세포는 세포 덩어리의 제거를 위해 35 mm 스트레이너-캡핑된(strainer-capped) 12 x 75 튜브 (튜브당 1ml, 처리 그룹당 3개의 튜브) 내로 분취된다. 이후 튜브는 PI (10 μ g/ml)를 수용한다. 샘플을 FACSCAN[™] 유세포측정기 및 FACSCONVERT[™] CellQuest 소프트웨어 (Becton Dickinson)를 사용하여 분석할 수 있다.

[0356] 임의의 상기 시험관내 검정에 사용하기 위한 세포는 OX40을 자연스럽게 발현시키거나 OX40을 발현시키도록 조작된 세포 또는 세포주를 포함한다. 그와 같은 세포는 OX40을 자연스럽게 발현시키는 활성화된 T 세포, Treg 세포 및 활성화된 기억 T 세포를 포함한다. 그와 같은 세포는 또한 OX40을 발현시키는 세포주 및 보통 OX40을 발현시키지 않지만 OX40을 인코딩하는 핵산으로 형질감염된 세포주를 포함한다. 임의의 상기 시험관내 검정에서 사용하기 위한 본원에 제공된 예시적인 세포주는 인간 OX40을 발현시키는 트랜스제닉 BT474 세포 (인간 유방암 세포주)를 포함한다.

[0357] 임의의 상기 검정은 항-OX40 항체를 대신하여 또는 항-OX40 항체 이외에 본 발명의 면역접합체를 사용하여 수행될 수 있음이 이해된다.

[0358] 임의의 상기 검정은 항-OX40 항체 및 추가의 치료제를 사용하여 수행될 수 있음이 이해된다.

[0359] **D. 면역접합체**

[0360] 본 발명은 또한, 하기에 접합된 본원의 항-OX40 항체를 포함하는 면역접합체를 제공한다: 하나 이상의 세포독성 약물, 예컨대 화학치료제 또는 약물, 성장 저해된 제제, 독소 (예를 들면, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물, 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소, 또는 그것의 단편), 또는 방사성 동위원소.

[0361] 일 구현예에서, 면역접합체는, 항체가 하기를 비제한적으로 포함하는 하나 이상의 약물에 접합된 항체-약물 콘주게이트 (ADC)이다: 메이탄시노이드 (참고 미국 특허 번호 5,208,020, 5,416,064 및 유럽 특허 EP 0 425 235 B1); 아우리스타틴 예컨대 모노메틸아우리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF (MMAE 및 MMAF) (참고 미국 특허 번호 5,635,483 및 5,780,588, 및 7,498,298); 둘라스타틴; 칼리키아마이신 또는 그것의 유도체 (참고 미국 특허 번호 5,712,374, 5,714,586, 5,739,116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001, 및 5,877,296; Hinman 등, *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993); 및 Lode 등, *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998)); 안트라사이클린 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신 (참고 Kratz 등, *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006); Jeffrey 등, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006); Torgov 등, *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005); Nagy 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000); Dubowchik 등, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002); King 등, *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.

[0362] 또 다른 구현예에서, 면역접합체는 디프테리아 A 사슬, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소 A 사슬 (슈도모나스 에어루기노사로부터), 리신 A 사슬, 아브린 A 사슬, 모택신 A 사슬, 알파-사르신, 알류라이테스 포르디이 단백질, 디안틴 단백질, 파이톨라카 아메리카나 단백질 (PAPI, PAPII, 및 PAP-S), 모모르디카 차란티아 저해제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스 저해제, 젤로닌, 마이토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 및 트리코테센을 비제한적으로 포함하는, 효소적 활성 독소 또는 그것의 단편에 접합된 본원에 기

재된 바와 같은 항체를 포함한다.

[0363] 또 다른 구현예에서, 면역접합체는 방사접합체를 형성하기 위해 방사선 원자에 접합된 본원에 기재된 바와 같은 항체를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소는 방사접합체의 생산을 위해 이용가능하다. 그 예는 At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} , Pb^{212} 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다. 방사접합체가 검출을 위해 사용될 때, 섬광계수법 연구에 대한 방사선 원자, 예를 들면 ^{99m}Tc 또는 I123, 또는 핵자기 공명 (NMR) 영상화 (자기 공명 영상, mri으로도 공지됨)에 대한 스핀 표지, 예컨대 요오드-123 아가인, 요오드-131, 인듐-111, 불소-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철을 포함한다.

[0364] 항체 및 세포독성 약물의 콘주게이트는 하기를 사용하여 만들어질 수 있다: 다양한 이작용성 단백질 커플링제 예컨대 N-석신이미딜-3-(2-피리리디티오) 프로피오네이트 (SPDP), 석신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥산-1-카복실레이트 (SMCC), 이미노티올란 (IT), 이미도에스테르의 이작용성 유도체 (예컨대 디메틸 아디프이미데이트 HCl), 활성 에스테르 (예컨대 디석신이미딜 우베레이트), 알데하이드 (예컨대 글루타르알데하이드), 비스-아지도 화합물 (예컨대 비스 (p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예컨대 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트 (예컨대 톨루엔 2,6-디이소시아네이트), 및 비스-활성 불소 화합물 (예컨대 1,5-디플루오로-2,4-디니아이트로벤젠). 예를 들면, 리신 면역독소는 하기에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있다: Vitetta 등, *Science* 238:1098 (1987). 탄소-14-표지된 1-이소티오시아네이토벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산 (MX-DTPA)은 방사선뉴클레오타이드의 항체에의 콘주게이션에 대한 예시적인 킬레이트제이다. 참고 W094/11026. 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 쉽게 하는 "절단가능 링커"일 수 있다. 예를 들면, 산-불안정한 링커, 펩티다아제-민감성 링커, 광불안정한 링커, 디메틸 링커 또는 디설파이드-함유 링커 (Chari 등, *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); 미국 특허 번호 5,208,020)이 사용될 수 있다.

[0365] 면역콘주게이트 또는 ADC는, 상업적으로 이용가능한 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-SMPB, 및 SVSB (석신이미딜-(4-비닐설폰)벤조에이트)를 비제한적으로 포함하는 가교결합제 시약으로 제조된 그와 같은 콘주게이트를 비제한적으로 명확히 고려한다 (예를 들면, Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., 미국 A).

[0366] **E. 진단 및 검출에 대한 방법 및 조성물**

[0367] 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 항-OX40 항체 중 임의의 것은 생물학적 샘플에서 OX40의 존재를 검출하는데 유용하다. 용어 "검출하는"은, 본원에서 사용된 바와 같이 정량적 또는 정성적 검출을 포함한다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직, 예컨대 하기의 샘플을 포함한다: 종양 (예를 들면, NSCLC 또는 유방 종양).

[0368] 일 구현예에서, 진단 또는 검출 방법에 사용되는 항-OX40 항체가 제공된다. 추가 측면에서, 생물학적 샘플에서 OX40의 존재를 검출하는 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 항-OX40 항체의 OX40에의 결합을 위해 허용된 조건 하에서 생물학적 샘플을 본원에 기재된 바와 같은 항-OX40 항체와 접촉시키고, 착체가 항-OX40 항체와 OX40 사이에서 형성되는 지를 검출하는 것을 포함한다. 그와 같은 방법은 시험관내 또는 생체내 방법일 수 있다. 일 구현예에서, 항-OX40 항체는 항-OX40 항체에 의한 요법에 자격있는 대상체를 선택하기 위해 사용되고, 예를 들면 여기서 OX40은 환자의 선택을 위한 바이오마커이다.

[0369] 일부 구현예에서, 진단 또는 검출 방법에서 사용하기 위한 항-OX40 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 항체이다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-OX40 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열식별번호:4로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, OX40 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호

호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:7로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항체는 서열식별번호:180의 아미노산 서열에 대해 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 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:180에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:180에 있는 VH 서열을 포함한다 (상기 서열의 번역후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열식별번호:3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열식별번호:4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항체는 서열식별번호:179의 아미노산 서열에 대해 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 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:179에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:179(상기 서열의 번역후 변형을 포함함)에서 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0370]

일부 구현예에서, 진단 또는 검출 방법에서 사용된 항-OX40 항체는 하기로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 HVR을 포함하는 항-인간 OX40 항체이다: (a) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-OX40 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열식별번호:30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열식별번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3 개의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열식별번호:39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열식별번호:42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-OX40 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열식별번호:30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열식별번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열식별번호:39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열식별번호:42로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호:182의 아미노산 서열에 대해 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 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:182에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:182에 있는 VH 서열을 포함한다 (상기 서열의 번역후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:29의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열식별번호:30의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열식별번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호:181의 아미노산 서열에 대해 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 대해 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40에 결합하는 능력을 보유한다. 특정

구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열식별번호:181에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-인간 OX40 효능제 항체는 서열식별번호:181(상기 서열의 번역후 변형을 포함함)에서 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 HVR을 포함한다: (a) 서열식별번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열식별번호:39의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열식별번호:42의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0371] 일부 구현예에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호:180의 VH 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호:179의 VL 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호:180의 VH 서열 및 서열식별번호:179의 VL 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호:182의 VH 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호:181의 VL 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-OX40 항체는 서열식별번호:182의 VH 서열 및 서열식별번호:181의 VL 서열을 포함한다.

[0372] 본 발명의 항체를 사용하여 진단될 수 있는 예시적인 장애는 암을 포함한다.

[0373] 특정 구현예에서, 표지된 항-OX40 항체가 제공된다. 라벨은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 직접적으로 검출된 라벨 또는 모이어티 (예컨대 형광성, 발색단, 전자 치밀, 화학발광, 및 방사성 라벨), 뿐만 아니라 모이어티, 예컨대 효소 반응 또는 분자 상호작용을 통해 간접적으로 검출된 효소 또는 리간드. 예시적인 라벨은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 방사선동위원소 ^{32}P , ^{14}C , ^{125}I , ^3H , 및 ^{131}I , 형광단 예컨대 희토류 킬레이트 또는 플루오레신 및 그것의 유도체, 로다민 및 그것의 유도체, 단실, 엠벨리페론, 루세리페라제, 예를 들면, 개뿔벌레 루시페라아제 및 박테리아 루시페라아제 (미국 특허 번호 4,737,456), 루시페린, 2,3-디하이드로프탈라진디온, 홀스래디쉬 페록시다아제 (HRP), 알칼리성 포스파타제, β -갈락토시다아제, 글루코아밀라아제, 리소자임, 사카라이드 옥시다제, 예를 들면, 글루코오스 옥시다제, 갈락토오스 옥시다제, 및 글루코오스-6-포스페이트 탈수효소, 헤테로사이클릭 옥시다제 예컨대 우리카제 및 잔틴 옥시다제 (이것은 염료 전구체 예컨대 HRP, 락토펙톡시다아제, 또는 마이크로펙톡시다아제를 산화하기 위해 과산화수소를 이용하는 효소와 커플링됨), 바이오틴/아비딘, 스핀 표지, 박테리오파아지 라벨, 안정한 유리 라디칼, 등.

[0374] 일 측면에서, 본 발명은 예를 들면 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료에 반응할 것 같은 암 환자를 확인하기 위한 진단 방법을 제공한다.

[0375] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료에 반응한 것 같은 환자를 확인하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) 환자로부터 암의 샘플 FcR를 발현시키는 세포의 존재 또는 부재 또는 양 (예를 들면, 주어진 샘플 크기 당 수)을 결정하는 단계, 및 (ii) 샘플이 FcR를 발현시키는 세포 (예를 들면, FcR를 발현시키는 다수의 세포)를 포함하면 반응할 것 같은 환자를 확인하는 단계를 포함한다. FcR를 발현시키는 세포를 검출하는 방법은, 예를 들면, IHC에 의한 것을 포함하여 당해기술에서 잘 알려져 있다. 일부 구현예에서, FcR은 Fc γ R이다. 일부 구현예에서, FcR은 활성 Fc γ R이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 본원에서 기재된 임의의 암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 비-소세포 폐암 (NSCLC), 교모세포종, 신경교세포종, 흑색종, 유방 암종 (예를 들면 삼중-음성 유방암), 위암, 결장직장암 (CRC), 또는 간세포 암종이다. 일부 구현예에서, 본 방법은 시험관내 방법이다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, (iii) 추천된 항-인간 OX40 효능제 항체 (예를 들면, 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것)에 의한 치료를 추천하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, (iv) 항-인간 OX40 효능제 항체로 환자를 치료하는 단계를 포함한다.

[0376] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료에 반응할 것 같은 환자를 확인하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (i) 환자로부터 암의 샘플 인간 효과기 세포 (예를 들면, 침투하는 효과기 세포)의 존재 또는 부재 또는 양 (예를 들면, 주어진 샘플 크기 당 수)을 결정하는 단계, 및 (ii) 샘플이 효과기 세포 (예를 들면, 다수의 효과기 세포)를 포함하면 반응할 것 같은 환자를 확인하는 단계를 포함한다. 침투하는 인간 효과기 세포를 검출하는 방법은 예를 들면, IHC에 의한 것을 포함하여 당해기술에서 잘 알려져 있다. 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포는 NK 세포, 대식세포, 단핵구 중 하나 이상이다. 일부 구현예에서, 효과기 세포는 활성화 Fc γ R를 발현시킨다. 일부 구현예에서, 본 방법은 시험관내 방법이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 본원에서 기재된 임의의 암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 비-소세포 폐암 (NSCLC), 교모세포종, 신경교세포종, 흑색종, 유방 암종 (예를 들면 삼중-음성 유방암), 위암, 결장직장암 (CRC), 또는 간세포 암종이다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, (iii) 추천된 항-인간 OX40 효능제 항체 (예를 들면, 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것)에 의한 치료를 추천하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, (iv) 항-인간 OX40 효능제 항체로 환자를 치료하는 단계를 포함한다.

- [0377] 하기를 포함하는, 암 진단을 제공하는 방법이 제공된다: (i) FcR 발현 세포 (예를 들면, 환자로부터의 샘플에서 FcR의 수준 또는 존재 또는 부재 또는 유병률 (예를 들면, 예를 들면, IHC에 의해 FcR를 발현시키는 세포의 백분율))를 측정하는 단계; (ii) 샘플이 FcR 바이오마커 발현을 가질 때 FcR 바이오마커 (예를 들면, 높은 FcR 바이오마커)를 포함하는 암이 있는 환자를 진단하는 단계. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, (iii) (a) 항-인간 OX40 효능제 항체를 포함하는 요법을 선택하는 단계 또는 (b) 암 환자에 대한 항-인간 OX40 효능제 항체를 포함하는 요법을 추천하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 시험관내 방법이다.
- [0378] 하기를 포함하는, 암 진단을 제공하는 방법이 제공된다: (i) 환자로부터의 샘플에서 인간 효과기 세포 (예를 들면, 인간 효과기 세포의 수준 또는 존재 또는 부재 또는 유병률 (예를 들면, 인간 효과기 세포의 백분율))을 측정하는 단계; (ii) 샘플이 인간 효과기 세포 바이오마커를 가질 때 인간 효과기 세포 (예를 들면, 높은 인간 효과기 세포)를 포함하는 암이 있는 환자를 진단하는 단계. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, (iii) (a) 항-인간 OX40 효능제 항체를 포함하는 요법을 선택하는 단계 또는 (b) 암 환자에 대한 항-인간 OX40 효능제 항체를 포함하는 요법을 추천하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 시험관내 방법이다.
- [0379] 하기를 포함하는, 암 환자에 대한 치료를 추천하는 방법이 제공된다: (i) FcR 발현 세포 (예를 들면, 환자로부터의 샘플 FcR의 수준 또는 존재 또는 부재 또는 유병률 (예를 들면, FcR를 발현시키는 세포의 백분율))를 측정하는 단계; (ii) 샘플이 FcR 발현 세포 (일부 구현예에서, 높은 FcR 발현 세포)를 가질 때 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료를 추천하는 단계. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, (iii) 환자에 대한 항-인간 OX40 효능제 항체를 포함하는 요법을 선택하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 시험관내 방법이다.
- [0380] 하기를 포함하는, 암 환자에 대한 치료를 추천하는 방법이 제공된다: (i) 환자로부터의 샘플 인간 효과기 세포 (예를 들면, 인간 효과기 세포의 수준 또는 존재 또는 부재 유병률 (예를 들면, 인간 효과기 세포의 백분율))를 측정하는 단계; (ii) 샘플이 인간 효과기 세포 (일부 구현예에서, 높은 인간 효과기 세포)를 가질 때 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료를 추천하는 단계. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, (iii) 환자에 대한 항-인간 OX40 효능제 항체를 포함하는 요법을 선택하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 시험관내 방법이다.
- [0381] 본원에서 제공된 본 발명 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 샘플은 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료 전에 획득된다. 일부 구현예에서, 샘플은 암 약제에 의한 치료 전에 획득된다. 일부 구현예에서, 샘플은 암이 전이된 후에 획득된다. 일부 구현예에서, 샘플은 포르말린 고정되고 파라핀 포매된 (FFPE)된다. 일부 구현예에서, 샘플은 생검 (예를 들면, 코어 생검), 수술 시료 (예를 들면, 수술 절제로부터의 시료), 또는 미세 침상 흡입이다.
- [0382] **F. 약제학적 제형**
- [0383] 본원에 기재된 바와 같은 항-OX40 항체의 약제학적 제형은 원하는 정도의 순도를 갖는 그와 같은 항체를 하나 이상의 선택적인 약제학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 제조되는데 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)), 그것은 동결건조된 제형 또는 수용액이다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 이용된 복용량 및 농도로 수형체에 대해 일반적으로 비독성이고 비제한적으로 하기를 포함한다: 버퍼 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기 산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 염화암모늄; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜타놀; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 라이신; 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 글루코오스, 만노스, 또는 텍스트린을 포함하는 다른 탄수화물; 킬레이트제 예컨대 EDTA; 당류 예컨대 수크로오스, 만니톨, 트레할로오스 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들면 Zn-단백질 복합체); 및/또는 비-이온성 계면활성제 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG). 본원의 예시적인 약제학적으로 허용가능한 담체는 하기를 추가로 포함한다: 간질 약물 분산제 예컨대 가용성 중성-활성 하이알로니다제 당단백질 (sHASEGP), 예를 들면, 인간 가용성 PH-20 하이알로니다제 당단백질, 예컨대 rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International, Inc.). 어떤 예시적인 sHASEGPs 및 rHuPH20를 포함하는 사용 방법은 하기에서 기재된다: US 특허 공개 번호 2005/0260186 및 2006/0104968. 일 측면에서, sHASEGP은 하나 이상의 추가의 글리코사미노글리카나제 예컨대 콘드로이티나제와 조합된다.
- [0384] 일부 구현예에서, "히스티딘 버퍼"은 히스티딘 이온을 포함하는 버퍼이다. 히스티딘 버퍼의 예는 히스티딘 클로

라이드, 히스티딘 아세테이트, 히스티딘 포스페이트, 히스티딘 설페이트를 포함한다. 본원의 실시예에서 확인된 바람직한 히스티딘 버퍼는 히스티딘 아세테이트인 것으로 발견되었다. 바람직한 구현예에서, 히스티딘 아세테이트 버퍼는 L-히스티딘 (유리 염기, 고체)를 아세트산 (액체)으로 적정하여 제조된다. 일부 구현예에서, 히스티딘 버퍼 또는 히스티딘-아세테이트 버퍼는 pH 5.0 내지 6.0, 일부 구현예에서, pH 5.3 내지 5.8이다.

- [0385] 일부 구현예에서, 본원의 "사카라이드"는 일반적인 조성물 (CH₂O)_n 및 그것의 유도체를 포함하고, 이것은 모노사카라이드, 디사카라이드, 트리사카라이드, 다당류, 당 알코올, 환원 당, 비환원 당, 등을 포함한다. 본원의 사카라이드의 예는 하기를 포함한다: 글루코오스, 수크로오스, 트레할로오스, 락토오스, 푸룩토오스, 말토오스, 텍스트란, 글리세린, 텍스트란, 에리트리톨, 글리세롤, 아라비톨, 사일리톨, 소르비톨, 만니톨, 멜리바이오스, 멜레지토오스, 라피노오스, 만노트리오스, 스타키오스, 말토오스, 락툴로오스, 말톨로오스, 글루시톨, 말티톨, 락티톨, 이소-말톨로오스, 등. 일부 구현예에서, 사카라이드는 비환원 디사카라이드, 예컨대 트레할로오스 또는 수크로오스이다.
- [0386] 본원의 일부 구현예에서, "계면활성제"는 표면-활성제, 바람직하게는 비이온성 계면활성제를 의미한다. 본 명세서의 계면활성제의 예는 하기를 포함한다: 폴리스르베이트 (예를 들면, 폴리스르베이트 20 및 폴리스르베이트 80); 폴록사머 (예를 들면 폴록사머 188); 트리톤; 나트륨 도데실 설페이트 (SDS); 나트륨 라우렐 설페이트; 나트륨 옥틸 글리코사이드; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일-, 또는 스테아릴-설포베타인; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일- 또는 스테아릴-사르코신; 리놀레일-, 미리스틸-, 또는 세틸-베타인; 라우로아미도프로필-, 코카미도프로필-, 리놀레아미도프로필-, 미리스트아미도프로필-, 팔미도프로필-, 또는 이소스테아르아미도프로필-베타인 (예를 들면 라우로아미도프로필); 미리스트아미도프로필-, 팔미도프로필-, 또는 이소스테아르아미도프로필-디메틸아민; 나트륨 메틸 코코일-, 또는 디나트륨 메틸 올레일-타우레이트; 및 MONAQUAT™ 시리즈 (Mona Industries, Inc., Paterson, New Jersey); 폴리에틸 글리콜, 폴리프로필 글리콜, 및 에틸렌과 프로필렌 글리콜의 코폴리머 (예를 들면 플루로닉스, PF68 etc); etc. 일부 구현예에서, 계면활성제는 폴리스르베이트 20이다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 폴리스르베이트 80이다.
- [0387] 예시적인 동결건조된 항체 제형은 하기에서 기재된다: US 특허 번호 6,267,958. 수성 항체 제형은 US 특허 번호 6,171,586 및 W02006/044908에서 기재된 것들을 포함하고, 후자 제형은 히스티딘-아세테이트 버퍼를 포함한다.
- [0388] 본 명세서의 제형은 서로 부정적인 영향을 주지 않는 상보적 활성을 갖는 것들로 치료될 적응증에 대해 필요한 바와 같이 1 종 초과 활성 성분을 또한 함유할 수 있다. 예를 들면, 추가의 약제를 추가로 제공하는 것이 바람직할 수 있다 (그것의 예들은 본 명세서에서 제공된다). 그와 같은 활성 성분은 의도된 목적에 효과적인 양으로 함께 적합하게 존재한다.
- [0389] 활성 성분은 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들면, 리포솜, 알부민 마이크로구형체, 마이크로에멀전, 나노-입자 및 나노캡슐)에서 또는 매크로에멀전에서, 예를 들면, 코아세르베이션 기술에 의해 또는 계면 중합, 예를 들면, 하이드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타실레이트) 마이크로캡슐, 각각에 의해 제조된 마이크로캡슐 내에 갇힐 수 있다. 그와 같은 기술은 하기에서 개시되어 있다: *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).
- [0390] 지속-방출 제제가 제조될 수 있다. 지속-방출 제제의 적합한 예는 항체 함유 고흥 소수성 폴리머의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 이것의 매트릭스는 형상화된 물품, 예를 들면 필름, 또는 마이크로캡슐의 형태이다.
- [0391] 생체내 투여에 사용될 제형은 일반적으로 멸균된다. 멸균은, 예를 들면, 멸균된 여과 막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성될 수 있다.
- [0392] 일부 구현예에서, 하기를 포함하는 약제학적 제형이 본원에서 제공된다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것; (b) pH 5.0-6.0의 히스타틴.
- [0393] 일부 구현예에서, 하기를 포함하는 약제학적 제형이 본원에서 제공된다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것; (b) pH 5.0-6.0의 히스타틴; (c) 사카라이드; 및 (d) 계면활성제.
- [0394] 제형 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 약 10 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 농도 (예를 들면 약 15 mg/mL, 18 mg/mL, 20 mg/mL, 60 mg/mL, 및 75 mg/mL) 로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 약 20 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 약 50 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 약 60 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 약 70 mg/mL의 농도로 존재한다.

- [0395] 제형 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 사카라이드는 약 75 mM 내지 약 360 mM (예를 들면, 약 100 mM, 약 120 mM, 약 240 mM, 약 320 mM 내지 약 360 mM)의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 사카라이드는 약 120 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 사카라이드는 약 240 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 사카라이드는 약 320 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 사카라이드는 디사카라이드이다. 일부 구현예에서, 디사카라이드는 트레할로오스이다. 일부 구현예에서, 디사카라이드는 수크로오스이다.
- [0396] 제형 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 히스티딘 버퍼는 약 1 mM 내지 약 50 mM (예를 들면 약 1 mM 내지 약 25 mM)의 농도이다. 일부 구현예에서, 히스티딘 버퍼는 약 10 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘 버퍼는 약 20 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘 버퍼는 약 30 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 히스티딘 버퍼는 히스티딘 아세테이트이다.
- [0397] 제형 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 (예를 들면, 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 40), 폴록사머 (예를 들면 폴록사머 188); 트리톤; 나트륨 도데실 설페이트 (SDS); 나트륨 라우렐 설페이트; 또는 나트륨 옥틸 글리코사이드이다.
- [0398] 제형 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 계면활성제는 폴리소르베이트이다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트는 present at a 농도 of 약 0.005% 내지 약 0.1%의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트는 약 0.005%의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트는 약 0.02%의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트는 약 0.04%의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트는 약 0.06%의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20이다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 80이다.
- [0399] 제형 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 제형은 하기로 희석된다: 희석제 (예를 들면, 0.9% NaCl). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 약 1 mg/mL의 농도로 존재한다.
- [0400] 특히, 하기를 포함하는 약제학적 제형이 본원에서 제공된다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것, (b) 폴리소르베이트, 상기 폴리소르베이트 농도는 약 0.005% 내지 약 0.1%; 및 (c) 히스티딘 버퍼 (예를 들면, pH 5.0 내지 6.0의 히스티딘 버퍼).
- [0401] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것 (예를 들면, 약 10 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 농도), (b) 폴리소르베이트로서, 상기 폴리소르베이트 농도가 약 0.02% 내지 약 0.06%인 폴리소르베이트; (c) 히스티딘 버퍼 (예를 들면, pH 5.0 내지 6.0의 히스티딘 버퍼); 및 사카라이드로서, 상기 사카라이드 농도가 약 120mM 내지 약 320 mM인 사카라이드. 일부 구현예에서, 사카라이드는 수크로오스이다.
- [0402] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 약 10 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 농도의, 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것, (b) 폴리소르베이트로서, 상기 폴리소르베이트 농도는 약 0.02% 내지 약 0.06%이고, 상기 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 40인 폴리소르베이트; (c) pH 5.0의 히스티딘 아세테이트 버퍼 내지 6.0; 및 약 120mM 내지 약 320 mM 농도의 사카라이드 (예를 들면, 수크로오스).
- [0403] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것, (b) 폴리소르베이트 20로서, 상기 폴리소르베이트 농도는 약 0.02%인 폴리소르베이트 20 내지 약 0.06%; (c) 히스티딘 아세테이트 버퍼 (예를 들면, pH 5.0의 히스티딘 아세테이트 버퍼 내지 6.0); 및 (d) 수크로오스로서, 상기 수크로오스 농도는 약 120 mM 내지 약 320 mM인 수크로오스.
- [0404] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것, (b) 폴리소르베이트 40로서, 상기 폴리소르베이트 농도는 약 0.02% 내지 약 0.06%인 폴리소르베이트 40; (c) 히스티딘 아세테이트 버퍼 (예를 들면, pH 5.0 내지 6.0의 히스티딘 아세테이트 버퍼); 및 수크로오스로서, 상기 수크로오스 농도는 약 120 mM 내지 약 320 mM인 수크로오스.
- [0405] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것, (b) 폴리소르베이트 20로서, 상기 폴리소르베이트 농도는 약 0.02%인 폴리소르베이트 20인 폴리소르베이트 20; (c) pH 6.0의 히스티딘 아세테이트 버퍼; 및 (d) 수크로오스로서, 상기 수크로오스 농도는 약 320 mM인 수크로오스.
- [0406] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의

것, (b) 폴리소르베이트 20로서, 상기 폴리소르베이트 농도는 약 0.02%인 폴리소르베이트 20인 폴리소르베이트 20; (c) pH 5.5의 히스티딘 아세테이트 버퍼; 및 (d) 수크로오스로서, 상기 수크로오스 농도는 약 240 mM인 수크로오스.

[0407] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것, (b) 로서, 상기 폴리소르베이트 농도는 약 0.04%인 폴리소르베이트 20; (c) pH 6.0의 히스티딘 아세테이트 버퍼; 및 (d) 수크로오스로서, 상기 수크로오스 농도는 약 120 mM인 수크로오스.

[0408] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것, (b) 폴리소르베이트 40로서, 상기 폴리소르베이트 농도는 약 0.04%인 폴리소르베이트 40; (c) pH 5.0의 히스티딘 아세테이트 버퍼; 및 (d) 수크로오스로서, 상기 수크로오스 농도는 약 240 mM인 수크로오스.

[0409] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 하기를 포함한다: (a) 본원에서 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 중 임의의 것, (b) 폴리소르베이트 40로서, 상기 폴리소르베이트 농도는 약 0.04%인 폴리소르베이트 40; (c) pH 6.0의 히스티딘 아세테이트 버퍼; 및 (d) 수크로오스로서, 상기 수크로오스 농도는 약 120 mM인 수크로오스.

[0410] 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 액체 약제학적 제형이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 안정한 약제학적 제형이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 안정한 액체 약제학적 제형이다.

[0411] 본원에서 기재된 약제학적 제형 중 임의의 것의 구현예에서, 약제학적 제형의 항-인간 OX40 효능제 항체는 약 10 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 인간 OX40 효능제 항체의 농도는 10 mg/mL 내지 50 mg/mL, 10 mg/mL 내지 75 mg/mL, 25 mg/mL 내지 75 mg/mL, 50 mg/mL 내지 100 mg/mL, 50 mg/mL 내지 75 mg/mL, 및/또는 75 mg/mL 내지 100 mg/mL 중 약 임의의 것 사이이다. 일부 구현예에서, 인간 OX40 효능제 항체의 농도는 20 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 또는 100 mg/mL 중 약 임의의 것 초과이다.

[0412] 약제학적 제형 바람직하게는 폴리소르베이트를 포함한다. 폴리소르베이트는 응집물 형성 (예컨대 진탕 또는 선적시에 생기는 것)을 감소시키는 양으로 일반적으로 포함된다. 폴리소르베이트의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 폴리소르베이트 20 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트), 폴리소르베이트 40 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트), 폴리소르베이트 60 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노스테아레이트), 및/또는 폴리소르베이트 80 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레레이트). 일부 구현예에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트)이다. 본원에서 기재된 약제학적 제형 중 임의의 것의 구현예에서, 폴리소르베이트 농도는 장기간 보관 시 및/또는 투여 동안에 (예를 들면, IV 백에서 희석 후) 응집을 감소시키고/거나 안정성을 유지하는데 충분하다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트 농도는 약 0.005% w/v, 약 0.02% w/v, 약 0.04% w/v 및 약 0.1% w/v 미만이다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트 농도는 0.01% w/v 초과 및 약 0.1% w/v 미만이다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트 농도는 0.005% w/v, 약 0.02% w/v, 0.03% w/v, 0.04% w/v, 또는 0.05% w/v 중 약 임의의 것이다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트는 약 0.04% w/v의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트는 약 0.02% w/v의 농도로 존재한다.

[0413] 약제학적 제형은 바람직하게는 사카라이드를 포함한다. 사카라이드는 모노사카라이드, 디사카라이드, 트리사카라이드, 다당류, 당 알코올, 환원 당, 비환원 당, 등을 포함한다. 사카라이드의 추가 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 글루코오스, 수크로오스, 트레할로오스, 락토오스, 푸룩토오스, 말토오스, 텍스트란, 글리세린, 텍스트란, 에리트ρί톨, 글리세롤, 아라비톨, 사일리톨, 소르비톨, 만니톨, 멜리바이오스, 멜레지토오스, 라피노오스, 만노트리오스, 스타키오스, 말토오스, 락툴로오스, 말톨로오스, 글루시톨, 말티톨, 락티톨, 이소-말톨로오스, 등. 일부 구현예에서, 사카라이드는 디사카라이드이다. 일부 구현예에서, 사카라이드는 비환원 디사카라이드이다. 일부 구현예에서, 사카라이드는 트레할로오스이다.

[0414] 사카라이드는 응집물 형성을 감소시키는 양으로 일반적으로 포함된다. 본원에서 기재된 약제학적 제형 중 임의의 것의 구현예에서, 사카라이드는 50 mM 내지 250 mM, 75 mM 내지 200 mM, 75 mM 내지 150 mM, 100 mM 내지 150 mM, 또는 110 mM 내지 130 mM, 또는 100mM 내지 320 mM, 또는 240 mM 내지 320 mM, 또는 240 mM 내지 400mM 중 약 임의의 것 사이의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 사카라이드는 50 mM, 75 mM, 100 mM, 110 mM, 또는 115 mM 중 약 임의의 것 초과인 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 사카라이드는 100 mM, 110 mM, 120 mM, 130 mM, 또는 140 mM 중 약 임의의 것의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 사카라이드는 약 120 mM의 농도로 존재한다. 제형 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 사카라이드는 약 75 mM 내지 약 360 mM (예를 들면, 약 100 mM, 약 120 mM, 약 240 mM, 약 320 mM 내지 약 360 mM)의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 사카라이

드는 약 240 mM의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 사카라이드는 약 320 mM의 농도로 존재한다.

[0415] 약제학적 제형은 바람직하게는 히스티딘 버퍼를 포함한다. 히스티딘 버퍼의 예는, 비제한적으로, 히스티딘 클로라이드, 히스티딘 석시네이트, 히스티딘 아세테이트, 히스티딘 포스페이트, 히스티딘 셀페이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 히스티딘 버퍼는 히스티딘 아세테이트이다. 본원에서 기재된 약제학적 제형 중 임의의 것의 구현예에서, 히스티딘 버퍼 농도는 1 mM 내지 50 mM, 1 mM 내지 35 mM, 1 mM 내지 25 mM, 1 mM 내지 20 mM, 7.5 mM 내지 12.5 mM, 또는 5 mM 내지 15 mM, 20mM 내지 30mM, 25 mM 내지 35 mM 중 약 임의의 것 사이이다. 일부 구현예에서, 히스티딘 버퍼 농도는 5 mM, 7.5 mM, 10 mM, 12.5 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, 35 mM 또는 40 mM 중 약 임의의 것이다. 일부 구현예에서, 히스티딘 버퍼 농도는 약 10 mM이다. 일부 구현예에서, 히스티딘 버퍼 농도는 약 20 mM이다. 일부 구현예에서, 히스티딘 버퍼 농도는 약 30 mM이다. 일부 구현예에서, 히스티딘 버퍼 농도는 약 40 mM이다. 본원에서 기재된 약제학적 제형 중 임의의 것의 구현예에서, 히스티딘 버퍼는 pH 5.0 내지 6.0, 예를 들면, 약 임의의 of pH 5.0, pH 5.1, pH 5.2, pH 5.3, pH 5.4, pH 5.5, pH 5.6, pH 5.7, pH 5.8, pH 5.9 또는 pH 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 pH 4.9 내지 pH 6.3이다.

[0416] 본 명세서의 약제학적 제형은 치료될 특정한 적응증, 바람직하게는 서로 부정적으로 영향을 주지 않는 상보적 활성을 갖는 것들에 필요한 1 종 초과 활성 화합물을 또한 함유할 수 있다. 그와 같은 분자는 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합하여 적합하게 존재한다.

[0417] 게다가, 바이알 및 본원에서 기재된 약제학적 제형을 바이알을 충전하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 바람직하게는 수성 형태로 주사기에 의해 뚫을 수 있는 스톱퍼로 바이알 내부에 제공된다. 바이알은 바람직하게는, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여될 때까지 약 2-8° C 뿐만 아니라 최대 30° C에서 24 시간 동안 보관된다. 바이알은 예를 들면 (예를 들면 200 mg 용량에 대해) 15 cc 바이알일 수 있다.

[0418] 투여용 약제학적 제형은 바람직하게는 액체 제형이고 (동결건조되지 않음), 동결건조가 수행되지 않았다. 약제학적 제형이 동결건조될 수 있지만, 그것은 바람직하지 않다. 약제학적 제형 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 약제학적 제형, 약제학적 제형은 동결건조된 약제학적 제형이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 액체 제형이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 긴장 양의 염 예컨대 염화나트륨을 함유하지 않는다. 약제학적 제형 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 희석된다.

[0419] **G. 치료 방법 및 조성물**

[0420] 본 명세서에서 제공된 임의의 항-인간 OX40 항체는 치료 방법에서 사용될 수 있다.

[0421] 일 측면에서, 약제로서 사용되는 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공된다. 추가 측면에서, 암의 치료에 사용되는 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 치료 방법에서 사용되는 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 본 발명은 암이 있는 개체를 치료하는 방법에 사용되는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공하고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 항-인간 효능제 OX40 항체를 투여하는 것을 포함한다. 하나의 그와 같은 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 예를 들면, 아래에서 기재된 바와 같은 유효량의 적어도 하나의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다.

[0422] 일 측면에서, 상기 개체에게 유효량의 항-인간 효능제 OX40 항체를 투여하는 것을 포함하여, 암이 있는 개체에서 (예를 들면, 세포-매개된 면역 반응을 상향조절하여) 면역 기능을 향상시키는데 사용되는 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공된다. 일 측면에서, 상기 개체에게 유효량의 항-인간 효능제 OX40 항체를 투여하는 것을 포함하여, 암이 있는 개체에서 T 세포 기능을 향상시키는데 사용되는 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공된다. 일 측면에서, 하기를 결실하는데 사용되는 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공되고: 인간 OX40-발현 세포 (예를 들면, OX40 발현 T 세포, 예를 들면, OX40 발현 Treg), 상기 개체에게 유효량의 항-인간 효능제 OX40 항체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 고갈은 ADCC에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 고갈은 식균작용에 의한 것이다. 종양 면역력이 있는 개체를 치료하는 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공된다.

[0423] 추가 측면에서, 감염 (예를 들면, 박테리아 또는 바이러스 또는 다른 병원체로) 감염을 치료하는데 사용되는 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 본 발명은 상기 개체에게 유효량의 항-인간 효능제 OX40 항체를 투여하는 것을 포함하여 감염이 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용되는 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, 감염은 바이러스 및/또는 박테리아에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 감염은 병원체에 의한 것이다.

[0424] 추가 측면에서, 본 발명은 약제의 제조 또는 제제에서 항-OX40 항체의 용도를 제공한다. 일 구현예에서, 약제는 암의 치료를 위한 것이다. 추가 구현예에서, 약제는 암이 있는 개체에게 유효량의 약제를 투여하는 것을 포함하

는 암의 치료 방법에서 사용된다. 하나의 그와 같은 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 예를 들면, 아래에서 기재된 바와 같은 유효량의 적어도 하나의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다.

- [0425] 일 측면에서, 약제는 상기 개체에게 유효량의 약제를 투여하는 것을 포함하여 암이 있는 개체에서 (예를 들면, 세포-매개된 면역 반응을 상향조절하여) 면역 기능을 향상시키는데 사용된다. 일 측면에서, 약제는 상기 개체에게 유효량의 약제를 투여하는 것을 포함하여 암이 있는 개체에서 T 세포 기능을 향상시키는데 사용된다. 일부 구현예에서, T 세포 기능 이상 장애는 암이다. 일 측면에서, 약제는 인간 OX40-발현 세포 (예를 들면, 높은 OX40를 발현시키는 세포, 예를 들면, OX40 발현 T 세포)를 결실하는데 사용되고, 상기 개체에게 유효량의 약제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 고같은 ADCC에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 고같은 식균작용에 의한 것이다. 일 측면에서, 약제는 종양 면역력이 있는 개체를 치료하기 위한 것이다.
- [0426] 추가 측면에서, (예를 들면, 박테리아 또는 바이러스 또는 다른 병원체에 의한) 감염을 치료하는데 사용되는 약제가 제공된다. 특정 구현예에서, 약제는 상기 개체에게 유효량의 약제를 투여하는 것을 포함하는, 감염이 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용된다. 일부 구현예에서, 감염은 바이러스 및/또는 박테리아에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 감염은 병원체에 의한 것이다.
- [0427] 추가 측면에서, 본 발명은 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 상기 방법은 그와 같은 암이 있는 개체에게 유효량의 항-OX40 항체를 투여하는 것을 포함한다. 하나의 그와 같은 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 아래에서 기재된 바와 같은 유효량의 적어도 하나의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 상기 구현예 중 임의의 것에 따른 "개체"는 인간일 수 있다.
- [0428] 일 측면에서, 암이 있는 개체에서 (예를 들면, 세포-매개된 면역 반응을 상향조절하여) 면역 기능을 향상시키는 방법이 제공되고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 항-인간 효능제 OX40 항체를 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 암이 있는 개체에서 T 세포 기능을 향상시키는 방법이 제공되고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 항-인간 효능제 OX40 항체를 투여하는 것을 포함한다. 일 측면에서, 하기를 결실하는 방법이 제공되고: 인간 OX40-발현 세포 (예를 들면, 고수준의 OX40를 발현시키는 세포, 예를 들면, OX40 발현 T 세포), 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 항-인간 효능제 OX40 항체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 고같은 ADCC에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 고같은 식균작용에 의한 것이다. 종양 면역력이 있는 개체를 치료하는 항-인간 OX40 효능제 항체가 제공된다.
- [0429] 일부 구현예에서, 암의 예는 추가로, 비제한적으로, 하기를 포함한다: B-세포 림프종 (저등급/여포성 비-호지킨 림프종 (NHL); 작은 림프구 (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; 외투 세포 림프종; AIDS-관련된 림프종; 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증 포함); 만성적 림프구성 백혈병 (CLL); 급성 림프아구성 백혈병 (모든); 모발 세포 백혈병; 만성적 골수아세포 백혈병; 및 이식후 림프증식성 장애 (PTLD), 뿐만 아니라 모반증, 부종 (예컨대 뇌종양과 관련된 것), B-세포 증식성 장애, 및 메이그스 증후군과 관련된 비정상 혈관 증식. 더 구체적인 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 재발된 또는 난치성 NHL, 프론티 라인 저등급 NHL, III/IV 상 NHL, 화학요법 내성있는 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, 림프절외 변연부-맥아 림프종, 결절 변연부 림프종, 모발 세포 백혈병, 형질세포종 및/또는 형질 세포 골수종, 저등급/여포성 림프종, 중간 등급/여포성 NHL, 외투 세포 림프종, 소포 중심 림프종 (여포성), 중간 등급 확산 NHL, 미만성 큰 B-세포 림프종, 공격성 NHL (공격성 프론티-라인 NHL 및 공격성 재발된 NHL 포함), 자가조직 줄기 세포 이식 후 또는 난치성인 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 (말초) 큰 과립 림프구 백혈병, 균상식육종 및/또는 세자리 증후군, 피부 (피부(cutaneous)) 림프종, 역형성 대세포 림프종, 혈관중심성 림프종.
- [0430] 일부 구현예에서, 암의 예는 추가로, 비제한적으로, B-세포 증식성 장애를 포함하고, 이 장애는 추가로, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 림프종 (예를 들면, B-세포 비-호지킨 림프종 (NHL)) 및 림프구 백혈병. 그와 같은 림프종 및 림프구 백혈병은 예를 들면 하기를 포함한다: a) 여포성 림프종, b) 작은 비-절단된 세포 림프종/ 버킷 림프종 (풍토병성버킷 림프종, 산발적 버킷 림프종 및 비-버킷 림프종 포함), c) 변연부 림프종 (림프절외 변연부 B-세포 림프종 (점막-관련된 림프 조직 림프종, 맥아), 결절 변연부 B-세포 림프종 및 비장 변연부 림프종 포함), d) 외투 세포 림프종 (MCL), e) 대세포 림프종 (B-세포 미만성 큰 세포 림프종 (DLCL), 확산 혼합된

세포 림프종, 면역아세포성 림프종, 원발성 증격동 B-세포 림프종, 혈관중심성 림프종-폐 B-세포 림프종 포함), f) 모발 세포 백혈병, g) 림프구 림프종, 발덴스트롬's 거대글로불린혈증, h) 급성 림프구 백혈병 (모든), 만성 림프구성 백혈병 (CLL)/ 작은 림프구 림프종 (SLL), B 세포 전림프구 백혈병, i) 형질 세포 신생물, 형질 세포 골수종, 다발성 골수종, 형질세포종, 및/또는 j) 호지킨 질환.

[0431] 본 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 상기 암은 B-세포 증식성 장애이다. 일부 구현예에서, B-세포 증식성 장애는 림프종, 비-호지킨 림프종 (NHL), 공격성 NHL, 재발된 공격성 NHL, 재발된 무통성 NHL, 난치성 NHL, 난치성 무통성 NHL, 만성적 림프구성 백혈병 (CLL), 작은 림프구 림프종, 백혈병, 모발 세포 백혈병 (HCL), 급성 림프구 백혈병 (모든), 또는 외부 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.

[0432] 추가 측면에서, 본 발명은, 예를 들면, 상기 치료 방법 중 임의의 것에 사용되는 본원에서 제공된 항-OX40 항체 중 임의의 것을 포함하는 약제학적 제형을 제공한다. 일 구현예에서, 약제학적 제형은 본원에서 제공된 항-OX40 항체 중 임의의 것 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 제형은 본원에서 제공된 항-OX40 항체 중 임의의 것 및 예를 들면, 아래에서 기재된 바와 같은 적어도 하나의 추가의 치료제를 포함한다.

[0433] 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 Treg 기능을 저해하고 (예를 들면, Tregs의 억제 기능을 저해하고), OX40 발현 세포 (예를 들면, 높은 수준의 OX40을 발현시키는 세포)를 사멸시키고, 효과기 T 세포 기능을 증가시키고/거나 기억 T 세포 기능을 증가시켜서 종양 면역력을 억제한다. 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 Treg 기능을 저해하고 (예를 들면, Tregs의 억제 기능을 저해하고), OX40 발현 세포 (예를 들면, 높은 수준의 OX40을 발현시키는 세포)를 사멸시키고, 효과기 T 세포 기능을 증가시키고/거나 기억 T 세포 기능을 증가시켜서 암을 치료한다. 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 Treg 기능을 저해하고 (예를 들면, Tregs의 억제 기능을 저해하고), OX40 발현 세포 (예를 들면, 높은 수준의 OX40을 발현시키는 세포)를 사멸시키고, 효과기 T 세포 기능을 증가시키고/거나 기억 T 세포 기능을 증가시켜서 면역 기능을 향상시킨다. 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 Treg 기능을 저해하고 (예를 들면, Tregs의 억제 기능을 저해하고), OX40 발현 세포 (예를 들면, 높은 수준의 OX40을 발현시키는 세포)를 사멸시키고, 효과기 T 세포 기능을 증가시키고/거나 기억 T 세포 기능을 증가시켜서 T 세포 기능을 향상시킨다.

[0434] 본 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 결실 항-인간 효능제 항체이다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체에 의한 치료는 세포 고갈 (예를 들면, OX40-발현 세포의 고갈, 예를 들면, 높은 수준의 OX40을 발현시키는 세포의 고갈)을 야기한다. 일부 구현예에서, 고갈은 ADCC에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 고갈은 식균작용에 의한 것이다.

[0435] 본 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 예를 들면, OX40 효능제 항체의 투여 전의 Treg 기능에 대해 효과기의 Treg 억제 및/또는 기억 T 세포 기능 (일부 구현예에서, 효과기 T 세포 및/또는 기억 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 분비)를 저해하여 Treg 기능을 저해한다. 본 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40 효능제 항체의 투여 전의 효과기 T 세포 증식에 대해 효과기 T 세포 증식을 증가시킨다. 본 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40 효능제 항체의 투여 전의 기억 T 세포 증식에 대해 기억 T 세포 증식을 증가시킨다. 본 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40 효능제 항체의 투여 전의 효과기 T 세포 사이토카인 생산에 대해 효과기 T 세포 사이토카인 생산 (예를 들면, 감마 인터페론 생산)을 증가시킨다. 본 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40 효능제 항체의 투여 전의 기억 T 세포 사이토카인 생산에 대해 기억 T 세포 사이토카인 생산 (예를 들면, 감마 인터페론 생산)을 증가시킨다. 본 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40 효능제 항체의 투여 전의 CD4+ 효과기 T 세포 증식 및/또는 CD8+ 효과기 T 세포 증식에 대해 CD4+ 효과기 T 세포 증식 및/또는 CD8+ 효과기 T 세포 증식을 증가시킨다. 본 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 OX40 효능제 항체의 투여 전의 기억 T 세포 증식에 대해 기억 T 세포 증식 (예를 들면, CD4+ 기억 T 세포 증식)를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 개체에서의 CD4+ 효과기 T 세포는 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전의 증식, 사이토카인 분비 및/또는 세포용해 활성에 대해 증대된 증식, 사이토카인 분비 및/또는 세포용해 활성을 갖는다.

[0436] 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, CD4+ 효과기 T 세포의 수는 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여

전에 대해 상승된다. 일부 구현예에서, CD4+ 효과기 T 세포 사이토카인 분비는 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 상승된다. 본 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 개체에서의 CD8+ 효과기 T 세포는 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 증대된 증식, 사이토카인 분비 및/또는 세포용해 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, CD8+ 효과기 T 세포의 수는 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 상승된다. 일부 구현예에서, CD8+ 효과기 T 세포 사이토카인 분비는 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 상승된다.

- [0437] 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 인간 효과기 세포에 결합하고, 예를 들면, 인간 효과기 세포에 의해 발현된 FcγR에 결합한다. 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포는 ADCC 효과기 기능을 수행한다. 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포는 식균작용 효과기 기능을 수행한다.
- [0438] 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포와의 결합을 제거하는 돌연변이 (예를 들면, DANA 또는 N297G 돌연변이)를 포함하는 변종 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 천연 서열 IgG1 Fc부를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체에 대해 하기를 갖는다: 줄어든 활성 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포 기능, 예를 들면, 증식). 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포와의 결합을 제거하는 돌연변이 (예를 들면, DANA 또는 N297G 돌연변이)를 포함하는 변종 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 보유하지 않는다: 실질적인 활성 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포 기능, 예를 들면, 증식).
- [0439] 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항체 가교결합은 항-인간 OX40 효능제 항체 기능을 위해 필요하다. 일부 구현예에서, 기능은 CD4+ 효과기 T 세포 증식의 자극이다. 일부 구현예에서, 항체 가교결합은 단단한 표면 (예를 들면, 세포 배양판) 상에 부착된 항-인간 OX40 효능제 항체를 제공하여 결정된다. 일부 구현예에서, 항체 가교결합은 항체의 IgG1 Fc부에 있는 돌연변이 (예를 들면, DANA 또는 N297S 돌연변이)를 도입하고 돌연변이체 항체의 기능을 시험하여 결정된다.
- [0440] 본 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 개체에 있는 기억 T 세포는 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 증대된 증식 및/또는 사이토카인 분비를 갖는다. 일부 구현예에서, 기억 T 세포의 수는 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 상승된다. 일부 구현예에서, 기억 T 세포 사이토카인 분비 (수준)은 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 상승된다. 본 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 개체에 있는 Treg는 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 감소된 저해 of 효과기 T 세포 기능 (예를 들면, 증식 및/또는 사이토카인 분비)의 감소된 저해를 갖는다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포의 수는 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 상승된다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포 사이토카인 분비 (수준)은 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 상승된다.
- [0441] 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 종양내 (침투하는) CD4+ 효과기 T 세포의 수 (예를 들면, CD4+ 효과기 T 세포의 총 수, 또는 예를 들면, CD45+ 세포 중 CD4+ 세포의 백분율)은 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 상승된다. 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 감마 인터페론을 발현시키는 종양내 (침투하는) CD4+ 효과기 T 세포의 수 (예를 들면, CD4+ 세포를 발현시키는 총 감마 인터페론, 또는 예를 들면, 총 CD4+ 세포 중 CD4+ 세포를 발현시키는 감마 인터페론의 백분율)은 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 상승된다.
- [0442] 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 종양내 (침투하는) CD8+ 효과기 T 세포의 수 (예를 들면, CD8+ 효과기 T 세포의 총 수, 또는 예를 들면, CD45+ 세포 중 CD8+의 백분율)은 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 상승된다. 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 감마 인터페론을 발현시키는 종양내 (침투하는) CD8+ 효과기 T 세포의 수 (예를 들면, 총 CD8+ 세포에서 감마 인터페론을 발현시키는 CD8+ 세포의 백분율)은 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 증가된다.
- [0443] 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 종양내 (침투하는) Treg의 수 (예를 들면, Treg의 총 수 또는 예를 들면, CD4+ 세포 중 Fox3p+ 세포의 백분율)은 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여 전에 대해 감소된다.
- [0444] 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체의 투여는 종양 항원의 투여와 함께 한다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 종양 세포이다.
- [0445] 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 암은 (예를 들면, 인간 효과기 세포에 의해 침윤된) 인간 효과기 세포를 보여준다. 인간 효과기 세포를 검출하는 방법은 예를 들면, IHC에 의한 것을 포함하여 당해기술에서 잘 알려져 있다. 일부 구현예에서, 암은 높은 수준의 인간 효과기 세포를 보여준다. 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포는 NK 세포, 대식세포, 단핵구 중 하나 이상이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 본원에서 기재된 임

의의 암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 비-소세포 폐암 (NSCLC), 교모세포종, 신경교세포종, 흑색종, 유방암종 (예를 들면 삼중-음성 유방암), 위암, 결장직장암 (CRC), 또는 간세포 암종이다.

[0446] 본 발명의 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 암은 (예를 들면, FcR를 발현시키는 세포에 의해 침윤된) FcR를 발현시키는 세포를 보여준다. FcR를 검출하는 방법은 예를 들면, IHC에 의한 것을 포함하여 당해기술에서 잘 알려져 있다. 일부 구현예에서, 암은 높은 수준의 FcR를 발현시키는 세포를 보여준다. 일부 구현예에서, FcR은 FcγR이다. 일부 구현예에서, FcR은 활성화 FcγR이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 비-소세포 폐암 (NSCLC), 교모세포종, 신경교세포종, 흑색종, 유방암종 (예를 들면 삼중-음성 유방암), 위암, 결장직장암 (CRC), 또는 간세포 암종이다.

[0447] 상기 구현예 중 임의의 것에 따른 "개체"는 바람직하게는 인간이다.

[0448] 본 발명의 항체는 단독으로 또는 요법에서 다른 제제와 함께 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 항체는 적어도 하나의 추가의 치료제와 공-투여될 수 있다.

[0449] 상기 언급된 그와 같은 병용 요법은 병용 투여 (여기서 2 종 초과 치료제는 동일 또는 개별의 제형 내에 포함됨), 및 개별의 투여를 포함하고, 이 경우에, 본 발명의 항체의 투여는 추가의 치료제 또는 제제의 투여 전에, 동시에 및/또는 그 다음에 일어날 수 있다. 일 구현예에서, 항-OX40 항체의 투여 및 추가의 치료제의 투여는 서로 약 1 개월 내에, 또는 약 1, 2 또는 3 주 내에, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 일 내에 일어난다. 본 발명의 항체는 또한 방사선 요법과 함께 사용될 수 있다.

[0450] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 화학요법 또는 화학치료제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 방사선 요법 또는 방사선요법 제제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 표적 요법 또는 표적화된 치료제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 면역요법 또는 면역치료제, 예를 들면 단클론성 항체.

[0451] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: PARP 저해제 (예를 들면, 올라파라닙, 루카파립, 니라파립, 세디라닙, BMN673, 벨리파립), 트라벡테딘, nab-파클리탁셀 (알부민-결합된 파클리탁셀, 아브라산), 트레마나닙, 파조파닙, 세디라닙, 팔보시클립, 에버롤리무스, 플루오로피리미딘 (예를 들면, 폴폭스, 폴피리), IFL, 레고라페닙, 레올리신, 알립타, 자이카디아, SUTENT, 토리셀 (템시롤리무스), 인라이타 (악시티닙, Pfizer), 아피니토 (에버롤리무스, Novartis), NEXAVAR (소라페닙, Onyx / Bayer), 보트리엔트, 파조파닙, 악시티닙, IMA-901, AGS-003, 카보잔티닙, 빈플루닌, Hsp90 저해제 (예를 들면, 아파토르신), Ad-GM-CSF (CT-0070), 테마졸로마이드, IL-2, IFNα, 빈블라스틴, 탈로미드, 다카바진, 사이클로포스파마이드, 레날리도마이드, 아자시티딘, 레날리도마이드, 보르테조미드 (VELCADE), 암루비신, 카르필조립, 프랄라트렉세이트, 및/또는 엔자스타우린.

[0452] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: PD-1 축 결합 길항제. A PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제 및 PD-L2 결합 길항제를 비제한적으로 포함한다. "PD-1"에 대한 대표적인 명칭은 CD279 및 SLEB2를 포함한다. "PD-L1"에 대한 대표적인 명칭은 B7-H1, B7-4, CD274, 및 B7-H를 포함한다. "PD-L2"에 대한 대표적인 명칭은 B7-DC, Btdc, 및 CD273을 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1, PD-L1, 및 PD-L2는 인간 PD-1, PD-L1 및 PD-L2이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 그간의 리간드 결합 파트너에의 결합을 저해하는 분자이다. 구체적인 측면에서 PD-1 리간드 결합 파트너는 PD-L1 및/또는 PD-L2이다. 또 다른 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 그간의 결합 파트너에의 결합을 저해하는 분자이다. 구체적인 측면에서, PD-L1 결합 파트너는 PD-1 및/또는 B7-1이다. 또 다른 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2의 그간의 결합 파트너에의 결합을 저해하는 분자이다. 구체적인 측면에서, PD-L2 결합 파트너는 PD-1이다. 길항제는 항체, 그것의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 또는 올리고펩타이드일 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체 (예를 들면, 인간 항체, 인간화된 항체, 또는 키메라성 항체)이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 MDX-1106 (니볼루맵, OPDIVO), Merck 3475 (MK-3475, 켐브롤리주맵, KEYTRUDA) 및 CT-011 (피딜리주맵) 로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 면역부착소 (예를 들면, 불변 영역 (예를 들면, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포의 또는 PD-1 결합부를 포함하는 면역부착소)이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 AMP-224이다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 결합 길항제는 YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI4736 및 MDX-1105 로 구성된 군으로부터 선택된다. BMS-936559로도 공지된 MDX-1105는 WO2007/005874에서 기재된 항-PD-L1 항체이다. 항체 YW243.55.S70 (하기의 서열식별번호에서 보여진 중

쇄 및 경쇄 가변 영역 서열: 20 및 21, 각각)은 WO 2010/077634 A1에서 기재된 항-PD-L1이다. MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 또는 니볼루맙로도 공지된 MDX-1106은 WO2006/121168에서 기재된 항-PD-1 항체이다. MK-3475, SCH-900475 또는 팜브롤리주맙로도 공지된 Merck 3475는 WO2009/114335에서 기재된 항-PD-1 항체이다. hBAT, hBAT-1 또는 피딜리주맙로도 공지된 CT-011은 WO2009/101611에서 기재되어 있는 항-PD-1 항체이다. B7-DCIg로도 공지된 AMP-224은 WO2010/027827 및 WO2011/066342에서 기재된 PD-L2- Fc 융합 가용성 수용체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 MDX-1106이다. "MDX-1106"에 대한 대안적인 명칭은 MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 또는 니볼루맙을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 하기이다: 니볼루맙 (CAS 등록 번호: 946414-94-4).

[0453] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 활성 공통자극 분자에 대항하여 유도된 효능제. 일부 구현예에서, 활성 공통자극 분자는 CD40, CD226, CD28, GITR, CD137, CD27, HVEM, 또는 CD127를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 활성 공통자극 분자에 대항하여 유도된 효능제는 CD40, CD226, CD28, OX40, GITR, CD137, CD27, HVEM, 또는 CD127에 결합하는 효능제 항체이다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 저해된 공통자극 분자에 대항하여 유도된 길항제. 일부 구현예에서, 저해된 공통자극 분자는 CTLA-4 (CD152 로도 공지됨), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO, TIGIT, 마이카/B, 또는 아르기나아제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 공통자극 분자에 대항하여 유도된 저해된 길항제는 하기에 결합하는 길항제이다: CTLA-4, PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3 (예를 들면, LAG-3-IgG 융합 단백질 (IMP321)), B7-H3, B7-H4, IDO, TIGIT, 마이카/B, 또는 아르기나아제.

[0454] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 길항제와 함께 투여될 수 있다: CTLA-4 (CD152 로도 공지됨), 예를 들면, 차단 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 이필리무맙 (MDX-010, MDX-101, 또는 Yervoy® 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 트레멜리무맙 (틸실리무맙 또는 CP-675,206 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 길항제와 함께 투여될 수 있다: B7-H3 (CD276 로도 공지됨), 예를 들면, 차단 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: MGA271. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 길항제와 함께 투여될 수 있다: TGF 베타, 예를 들면, 메틸리무맙 (CAT-192 로도 공지됨), 프레솔리무맙 (GC1008 로도 공지됨), 또는 LY2157299.

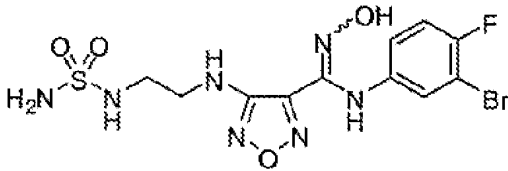
[0455] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 키메라성 항원 수용체 (CAR)를 발현시키는 T 세포 (예를 들면, 세포독성 T 세포 또는 CTL)의 입양 전달을 포함하는 치료. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: UCART19. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: WT128z. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: KTE-C19 (Kite). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: CTL019 (Novartis). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 우세한-음성 TGF 베타 수용체, 예를 들면, 우세한-음성 TGF 베타 유형 II 수용체를 포함하는 T 세포의 입양 전달을 포함하는 치료. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: HERCREEM 프로토콜을 포함하는 치료 (참고, 예를 들면, ClinicalTrials.gov 식별자 NCT00889954).

[0456] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: CD19에 대항하여 유도된 길항제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: MOR00208. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: CD38에 대항하여 유도된 길항제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 다라투무맙.

[0457] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 효능제와 함께 투여될 수 있다: CD137 (TNFRSF9, 4-1BB, 또는 ILA 로도 공지됨), 예를 들면, 활성 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 우렐루맙 (BMS-663513 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 효능제와 함께 투여될 수 있다: CD40, 예를 들면, 활성 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: CP-870893. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 효능제와 함께 투여될 수 있다: OX40 (CD134로도 공지됨), 예를 들면, 활성 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 상이한 항-OX40 항체 (예를 들면, AgonOX). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 효능제와 함께 투여될 수 있다: CD27, 예를 들면, 활성 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: CDX-1127. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 길항제와 함께 투여될

수 있다: 인돌아민-2,3-디옥시게나제 (IDO). 일부 구현예에서, IDO 길항제는 1-메틸-D-트립토판 (1-D-MT로도 공지됨)이다.

[0458] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 효능제와 함께 투여될 수 있다: CD137 (TNFRSF9, 4-1BB, 또는 ILA 로도 공지됨), 예를 들면, 활성 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 우렐루맙 (BMS-663513 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 효능제와 함께 투여될 수 있다: CD40, 예를 들면, 활성 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: CP-870893 또는 R07009789. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 효능제와 함께 투여될 수 있다: OX40 (CD134로도 공지됨), 예를 들면, 활성 항체.). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 효능제와 함께 투여될 수 있다: CD27, 예를 들면, 활성 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: CDX-1127 (로도 공지됨 바틸무맙). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 길항제와 함께 투여될 수 있다: 인돌아민-2,3-디옥시게나제 (IDO). 일부 구현예에서, IDO 길항제는 1-메틸-D-트립토판 (1-D-MT로도 공지됨)이다. 일부 구현예에서, IDO 길항제는 W02010/005958 (이들의 내용은 본원의 기록에 의해 명확히 편입된다)에서 보여진 IDO 길항제이다. 일부 구현예에서 IDO 길항제는 4-({2-[(아미노설포닐)아미노]에틸}아미노)-N-(3-브로모-4-플루오로페닐)-N'-하이드록시-1,2,5-옥사디아졸-3-카복시미드아미드 (예를 들면, W02010/005958의 실시예 23에서 기재됨). 일부 구현예에서 IDO 길항제는 하기이다:



[0459]

[0460] 일부 구현예에서, IDO 길항제는 INCB24360이다. 일부 구현예에서, IDO 길항제는 인독시모드 (1-메틸-트립토판의 D 이성질체)이다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 항체-약물 콘주게이트. 일부 구현예에서, 항체-약물 콘주게이트는 메르탄신 또는 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 항-NaPi2b 항체-MMAE 콘주게이트 (DNIB0600A, RG7599 또는 리파스투주맙 베도틴 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 트라스투주맙 엠탄신 (T-DM1, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 또는 KADCYLA® 로도 공지됨, Genentech). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 항-MUC16 항체-MMAE 콘주게이트, DMUC5754A. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 항-MUC16 항체-MMAE 콘주게이트, DMUC4064A. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 엔도텔린 B 수용체 (EDNBR)를 표적으로 하는 항체-약물 콘주게이트, 예를 들면, MMAE와 접합된 EDNBR에 대항하여 유도된 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 림프구 항원 6 복합체, 유전자좌 E (Ly6E)를 표적으로 하는 항체-약물 콘주게이트, 예를 들면, MMAE와 접합된 Ly6E에 대항하여 유도된 항체, (DLYE5953A 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 플라투주맙 베도틴. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: CD30를 표적으로 하는 항체-약물 콘주게이트. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: ADCETRIS (브렌독시맙 베도틴로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 플라투주맙 베도틴.

[0461] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 혈관신생 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기에 대항하여 유도된 항체와 함께 투여될 수 있다: VEGF, 예를 들면, VEGF-A. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 베바시주맙 (AVASTIN® 로도 공지됨, Genentech). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 안지오프로이오텐 2 (Ang2 로도 공지됨)에 대항하여 유도된 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: MEDI3617. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: VEGFR2에 대항하여 유도된 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 라무시루맙. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: VEGF 수용체 융합 단백질. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 아플리베르셉트. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: ziv-아플리베르셉트 (VEGF Trap 또는 Zaltrap® 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: VEGF 및

Ang2에 대항하는 이중특이적 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: RG7221 (로도 공지됨 바누시주맵). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 혈관신생 저해제 및 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들면, PD-1 결합 길항제 예컨대 항-PD-1 항체, PD-L1 결합 길항제 예컨대 항-PD-L1 항체, 및 PD-L2 결합 길항제 예컨대 항-PD-L2 항체). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 베바시주맵 및 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들면, PD-1 결합 길항제 예컨대 항-PD-1 항체, PD-L1 결합 길항제 예컨대 항-PD-L1 항체, 및 PD-L2 결합 길항제 예컨대 항-PD-L2 항체). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 베바시주맵 및 MDX-1106 (니볼루맵, OPDIVO). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 베바시주맵 및 Merck 3475 (MK-3475, 펠브롤리주맵, KEYTRUDA). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 베바시주맵 및 CT-011 (피딜리주맵). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 베바시주맵 및 YW243.55.S70. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 베바시주맵 및 MPDL3280A. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 베바시주맵 및 MEDI4736. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 베바시주맵 및 MDX-1105.

[0462] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 항신생물성 제제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: CSF-1R (M-CSFR 또는 CD115 로도 공지됨)를 표적으로 하는 제제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 항-CSF-1R 항체 (IMC-CS4 또는 LY3022855 로도 공지됨) 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 항-CSF-1R 항체, RG7155 (R05509554 또는 에막투주맵 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 인터페론, 예를 들면 인터페론 알파 또는 인터페론 감마. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 로페론-A (재조합 인터페론 알파-2a 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: GM-CSF (재조합 인간 과립구 대식세포 집락 자극 인자, rhu GM-CSF, 사르그라모스팀, 또는 Leukine® 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: IL-2 (알데스튜킨 또는 Proleukin® 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: IL-12. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: IL27. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: IL-15. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: ALT-803. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 항체 표적화 CD20. 일부 구현예에서, 항체 표적화 CD20은 오비누투주맵 (GA101 또는 Gazyva® 로도 공지됨) 또는 리톡시맵. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 항체 표적화 GITR. 일부 구현예에서, 항체 표적화 GITR은 TRX518이다. 일부 구현예에서, 항체 표적화 GITR은 MK04166 (Merck)이다.

[0463] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 브루톤 티로신 키나제 (BTK)의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 이브루티닙. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 이소시트레이트 탈수소효소 1 (IDH1) 및/또는 이소시트레이트 탈수소효소 2 (IDH2)의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: AG-120 (Agiros).

[0464] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 오비누투주맵 및 PD-1 축 결합 길항제 (예를 들면, PD-1 결합 길항제 예컨대 항-PD-1 항체, PD-L1 결합 길항제 예컨대 항-PD-L1 항체, 및 PD-L2 결합 길항제 예컨대 항-PD-L2 항체).

[0465] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 암 백신. 일부 구현예에서, 암 백신은 펩타이드 암 백신이고, 이것은 일부 구현예에서 개인화된 펩타이드 백신이다. 일부 구현예에서 펩타이드 암 백신은 다가 긴 펩타이드, 다중-펩타이드, 펩타이드 콕테일, 하이브리드 펩타이드, 또는 펩타이드-펄스 수지상 세포 백신이다 (참고, 예를 들면, Yamada 등, Cancer Sci, 104:14-21, 2013). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 아쥘반트. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기를 포함하는 치료와 함께 투여될 수 있다: TLR 효능제, 예를 들면, Poly-ICLC (Hiltonol® 로도 공지됨), LPS, MPL, 또는 CpG ODN. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 종양 괴사 인자 (TNF) 알파. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: IL-1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: HMGB1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: IL-10 길항제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: IL-10 길항제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: IL-10 길항제.

와 함께 투여될 수 있다: IL-4 길항제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: IL-13 길항제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: IL-17 길항제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: HVEM 길항제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 예를 들면, 아이코스-L, 또는 ICOS에 대하여 유도된 작용적 항체의 투여에 의해 ICOS 효능제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 치료 표적화 CX3CL1. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 치료 표적화 CXCL9. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 치료 표적화 CXCL10. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 치료 표적화 CCL5. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: LFA-1 또는 ICAM1 효능제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 셀렉틴 효능제.

[0466] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: B-Raf의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 베무라페닙 (Zelboraf® 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 다브라페닙 (Tafinlar® 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 엔코라페닙 (LGX818).

[0467] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: EGFR 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 에를로티닙 (Tarceva® 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: EGFR의 저해제-T790M. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 게피티닙. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 아파티닙. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 세툽시맵 (Erbix® 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 파니투무맵 (Vectibix® 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 로살레티닙. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: AZD9291. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: MEK, 예컨대 MEK1 (MAP2K1 로도 공지됨) 및/또는 MEK2 (MAP2K2 로도 공지됨)의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 코비메티닙 (GDC-0973 또는 XL-518 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 트라메티닙 (Mekinist® 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 비니메티닙.

[0468] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: B-Raf의 저해제 (예를 들면, 베무라페닙 또는 다브라페닙) 및 MEK의 저해제 (예를 들면, MEK1 및/또는 MEK2 (예를 들면, 코비메티닙 또는 트라메티닙)). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: ERK의 저해제 (예를 들면, ERK1/2). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: GDC-0994). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: B-Raf의 저해제, MEK의 저해제, 및 ERK1/2의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: EGFR의 저해제, MEK의 저해제, 및 ERK1/2의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 하나 이상의 MAP 키나제 경로 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: CK127. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: K-Ras의 저해제.

[0469] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: c-Met의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 오나투주맵 (MetMab 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 역형성 림프종 키나제 (ALK)의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: AF802 (CH5424802 또는 알렉티닙 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 크리조티닙. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 세리티닙. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K)의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 부파를리십 (BKM-120). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 픽틸리십 (GDC-0941 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 부파를리십 (BKM-120 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 페리포신 (KRX-0401 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K)의 델타-선택적 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 이델랄리십 (GS-1101 또는

CAL-101 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 타셀리십 (GDC-0032 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: BYL-719. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: Akt의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: MK2206. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: GSK690693. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 이파타세르팁 (로도 공지됨 GDC-0068). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: mTOR의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 시롤리무스 (라파마이신 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 템시롤리무스 (CCI-779 또는 Torisel® 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 에버롤리무스 (RAD001 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 리다포롤리무스 (AP-23573, MK-8669, 또는 데포롤리무스 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: OSI-027. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: AZD8055. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: INK128. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 이중 PI3K/mTOR 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: XL765. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: GDC-0980. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: BEZ235 (NVP-BEZ235 로도 공지됨). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: BGT226. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: GSK2126458. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: PF-04691502. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: PF-05212384 (PKI-587 로도 공지됨).

[0470] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 에스트로겐 수용체를 선택적으로 분해하는 제제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: GDC-0927. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: HER3의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 돌리고투주맵. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: LSD1의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: MDM2의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: BCL2의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 보네토클락스. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: CHK1의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: GDC-0575. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 활성화된 헤지혹 신호전달 경로의 저해제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: ERIVEDGE.

[0471] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 방사선 요법. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 쯤시타빈. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: nab-파클리탁셀 (아브락산). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 트라스투주맵. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: TVEC. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: IL27. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 사이클로포스파마이드. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 종양의 T 세포를 모집하는 제제. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 리틸루맵 (IPH2102/BMS-986015). 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 이델랄리십. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: CD3 및 CD20을 표적으로 하는 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: REGN1979. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: CD3 및 CD19를 표적으로 하는 항체. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 블리나투모맵.

[0472] 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 종양용해 바이러스. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 카보플라틴 및 nab-파클리탁셀. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 카보플라틴 및 파클리탁셀. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 시스플라틴 및 페메트렉세드. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 하기와 함께 투여될 수 있다: 시스플라틴 및 쯤시타빈. 일부 구현예

서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 폴폭스와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-인간 OX40 효능제 항체는 폴피리와 함께 투여될 수 있다.

[0473] 상기 주지된 그와 같은 병용 요법은 병용 투여 (여기서 2 또는 그 초과 치료제가 동일 또는 개별 제형에 포함된다) 및 개별 투여(이 경우에, 본 발명의 항체의 투여는 추가의 치료제 및/또는 아췌반트의 투여 전, 투여와 동시에 및/또는 투여 후 발생할 수 있다)를 포함한다. 본 발명의 항체는 또한 방사선 요법과 함께 사용될 수 있다.

[0474] 본 발명의 항체 (및 임의의 추가의 치료제)는 비경구, 폐내 및 비강내, 및 원한다면 국소 처리를 위해, 병소내 투여를 포함하는, 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 또는 피하 투여를 포함한다. 투여는, 부분적으로 투여가 잠시 동안인지 또는 만성적인지에 따라, 임의의 적합한 경로, 예를 들면 주사로, 예컨대 정맥내 또는 피하 주사로 투여될 수 있다. 비제한적으로 단일 투여 또는 다양한 시점에 걸친 다중 투여, 볼러스 투여 및 펄스 주입을 포함하는 다양한 복용 계획이 본원에 고려된다.

[0475] 본 발명의 항체는 양호한 의료 실시와 일치하는 방식으로 제형화되고, 복용되고, 투여될 것이다. 이러한 맥락에서 고려 인자는 치료될 특정한 장애, 치료될 특정한 포유동물, 개별 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 체제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄링 및 의사에게 공지된 다른 인자를 포함한다. 항체는 문제의 장애를 예방 또는 치료하는데 현재 사용되는 하나 이상의 제제와 제형화될 필요는 없지만, 임의로 제형화된다. 그와 같은 다른 제제의 효과적인 양은 제형에 존재하는 항체의 양, 장애 또는 치료 유형, 및 상기 논의된 다른 인자에 의존적이다. 이들은 일반적으로 동일한 복용량으로 그리고 본원에 기재된 바와 같은 투여 경로에 의해, 또는 본원에 기재된 복용량의 약 1 내지 99%로, 또는 임의의 복용량으로 그리고 실험적으로/임상적으로 적절한 것으로 결정된 임의의 경로로 사용된다.

[0476] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 본 발명의 항체의 적절한 복용량 (단독으로 또는 하나 이상의 다른 추가의 치료제와 함께 사용될 때)은 치료될 질환의 유형, 항체의 유형, 질환의 중증도 및 질환의 과정, 항체가 예방적 또는 치료적 목적을 위해 투여되는지 여부, 이전의 요법, 환자의 임상 이력 및 항체에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 의존적일 것이다. 항체는 적절하게 한번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 투여된다. 질환의 유형 및 중증도에 따라, 약 1 µg/kg 내지 40 mg/kg의 항체가, 예를 들면, 하나 이상의 개별 투여에 의한 것이든 또는 계속되는 주입이든, 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 복용량일 수 있다. 하나의 전형적인 1일 투여량은, 상기 언급된 인자에 따라, 약 1 µg/kg 내지 100 mg/kg 또는 그 초과 범위일 수 있다. 며칠 또는 더 긴 기간에 걸쳐 반복된 투여의 경우, 병태에 따라, 치료는 일반적으로 질환 증상의 원하는 역제가 발생할 때까지 지속될 것이다. 그와 같은 용량은 간헐적으로, 예를 들면 매주 또는 매 3주 ((예를 들면, 환자에게 약 2개 내지 약 12개, 또는 예를 들면, 약 6개의 용량의 항체가 제공되도록) 투여될 수 있다. 초기 고 부하 용량, 이어서 하나 이상의 저용량이 투여될 수 있다. 그러나, 다른 투여 요법이 유용할 수 있다. 이러한 요법의 진행은 종래의 기술 및 검정에 의해 쉽게 모니터링된다.

[0477] 임의의 상기 제형 또는 치료 방법은 항-OX40 항체 대신에 또는 항-OX40 항체 이외에 본 발명의 면역접합체를 사용하여 수행될 수 있음이 이해된다.

[0478] **III. 제조 물품 및 키트**

[0479] 본 발명의 또 다른 측면에서, 상기 기재된 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 물질을 함유하는 제조 물품이 제공된다. 제조 물품은 용기 및 용기 상의 또는 용기와 결합된 라벨 또는 포장 삽입물을 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들면, 병, 바이알, 주사기, IV 용액 백 등을 포함한다. 용기는 다양한 재료 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 조성물 그 자체 또는 병태의 치료, 예방 및/또는 진단에 효과적인 또 다른 조성물과 조합된 조성물을 보유하며, 멸균된 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들면, 용기는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 스토포를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다. 본 조성물에서 적어도 하나의 활성제는 본 발명의 항체이다. 표지 또는 포장 삽입물은 본 조성물이 선택된 병태의 치료에 사용된다는 것을 지시한다. 게다가, 제조 물품은 (a) 그 안에 조성물이 함유된 제1 용기로서, 상기 조성물은 본 발명의 항체를 포함하는, 상기 제1 용기; 및 (b) 그 안에 조성물이 함유된 제2 용기로서, 상기 조성물은 추가의 세포독성제 또는 그 밖에 치료제를 포함하는, 상기 제2 용기를 포함할 수 있다. 제조 물품은 본 발명의 이러한 구현예에서 조성물이 특정한 병태의 치료를 위해 사용될 수 있음을 표시하는 포장 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 제조 물품은 약제학적으로-허용가능한 버퍼, 예컨대 주사용 정균수 (BWF1), 포스페이트-완충된 염수, 링거액 및 텍스트로오스 용액을 포함하는 제2 (또는 제3) 용기를 추가로 포함할 수 있다. 그것은 다른 버퍼, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 포함하는, 상업용 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포

함할 수 있다.

[0480] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-인간 OX40 효능제 항체 및 임의의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제를 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 키트는 암 치료용 약제의 투여를 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0481] 임의의 상기 제조 물품은 항-OX40 항체 대신에 또는 항-OX40 항체 이외에 본 발명의 면역접합체를 포함할 수 있음이 이해된다.

[0482] **서열**

명칭	서열	서열식별 번호:
인간 OX40 (신호 펩타이드 없음)	LHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCRSRQNTVCRPCGPG FYNDVVSSKPKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCRAG TQPLDSYKPGVDCAPCPGPHFSPGDNQACKPWTNCTLAGKHT LQPASNSSDAICEDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRT SQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLLRR DQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI	1
HVR-H1- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3	DSYMS	2

[0483]

1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16		
HVR-H2- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.7' 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13	DMYPDNGDSSYNQKFRE	3

[0484]

1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16		
HVR-H3- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 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.DANAD A 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16	APRWYFSV	4
HVR-L1- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 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.DANAD A 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2	RASQDISNYLN	5

[0485]

1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16		
HVR-L2- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 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.DANAD A 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16	YTSRLRS	6
HVR-L3- 1A7.gr.1	QQGHTLPPT	7

[0486]

1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.5' 1A7.gr.6 1A7.gr.7 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.DANAD A 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16		
HVR-H1- 1A7.gr.DA	DAYMS	8
HVR-H1- 1A7.gr.ES 1A7.gr.DANAD A	ESYMS	9
HVR-H2- 1A7.gr.NADS	DMYPDNADSSYNQKFRE	10
HVR-H2- 1A7.gr.NADA 1A7.gr.DANAD A	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.Ala.8	APRWYFSA	15
HVR-H3-	APRWYASV	16

[0487]

1A7.Ala.9		
HVR-H3-1A7.Ala.10	APRWAFSV	17
HVR-H3-1A7.Ala.11	APAWYFSV	18
HVR-H3-1A7.Ala.12	APRWYFAV	19
HVR-H3-1A7.Ala.13	APRAYFSV	20
HVR-H3-1A7.Ala.14	AARWYFSV	21
HVR-L3-1A7.Ala.1	QQGHTLPAT	22
HVR-L3-1A7.Ala.2	QQGHTAPPT	23
HVR-L3-1A7.Ala.3	QQGATLPPT	24
HVR-L3-1A7.Ala.4	QQGHALPPT	25
HVR-L3-1A7.Ala.5	QQAHTLPPT	26
HVR-L3-1A7.Ala.6	QQGHTLAPT	27
HVR-L3-1A7.Ala.7	QAGHTLPPT	28
HVR-H1-3C8.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 3C9.gr.5.DQ 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.6	NYLIE	29

[0488]

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 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10		
HVR-H2- 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.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 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	VINPGSGDTYYSEKFKG	30
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	DRLDY	33

[0489]

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		
HVR-H3- 3C8.A.8	ARLDY	34
HVR-H3- 3C8.A.9	DALDY	35
HVR-H3- 3C8.A.10	DRADY	36
HVR-L1- 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 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	HASQDISSYIV	37

[0490]

HVR-L2- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 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 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	HGTNLED	38
HVR-L2- 3C8.gr.5.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	VHYAQFPYT	42

[0491]

3C8.A.9 3C8.A.10		
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	EVQLVQSGAEVKKKPGASVKVSKASGYTFIDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDITSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLVTVSS	56
1A7.gr.1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	57

[0492]

	QQGHTLPPITFGQGTKVEIK	
1A7.gr.2 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLTVTVSS	58
1A7.gr.2 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPITFGQGTKVEIK	59
1A7.gr.3 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTSTSTAYLELS SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLTVTVSS	60
1A7.gr.3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPITFGQGTKVEIK	61
1A7.gr.4 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLTVTVSS	62
1A7.gr.4 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKT VKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPITFGQGTKVEIK	63
1A7.gr.5 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLTVTVSS	64
1A7.gr.5 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKT VKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPITFGQGTKVEIK	65
1A7.gr.6 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLTVTVSS	66
1A7.gr.6 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKT VKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFC QQGHTLPPITFGQGTKVEIK	67
1A7.gr.7 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLTVTVSS	68
1A7.gr.7 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKT VKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFC QQGHTLPPITFGQGTKVEIK	69
1A7.gr.DA V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDAYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLTVTVSS	70
1A7.gr.DA V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPITFGQGTKVEIK	71
1A7.gr.ES V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLTVTVSS	72
1A7.gr.ES V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPITFGQGTKVEIK	73
1A7.gr.NADS V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNADSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGLTVTVSS	74
1A7.gr.NADS	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA	75

[0493]

V _L	PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	
1A7.gr.NADA V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTDSDYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNADASYNQKFRERVITTRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYC VLAAPRWYFSVWGQGITLVTVSS	76
1A7.gr.NADA V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	77
1A7.gr.NGDA V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTDSDYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDASYNQKFRERVITTRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYC VLAAPRWYFSVWGQGITLVTVSS	78
1A7.gr.NGDA V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	79
1A7.gr.SGDS V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTDSDYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDSDSSYNQKFRERVITTRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYC VLAAPRWYFSVWGQGITLVTVSS	80
1A7.gr.SGDS V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	81
1A7.gr.NGSS V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTDSDYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGSSYNQKFRERVITTRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYC VLAAPRWYFSVWGQGITLVTVSS	82
1A7.gr.NGSS V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	83
1A7.gr.DANAD A V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTDAYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNADASYNQKFRERVITTRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYC VLAAPRWYFSVWGQGITLVTVSS	84
1A7.gr.DANAD A V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	85
1A7.Ala.1 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTDSDYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITTRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYC VLAAPRWYFSVWGQGITLVTVSS	86
1A7.Ala.1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQGHTLPATFGQGTKVEIK	87
1A7.Ala.2 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTDSDYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITTRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYC VLAAPRWYFSVWGQGITLVTVSS	88
1A7.Ala.2 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQGHTAPPPTFGQGTKVEIK	89
1A7.Ala.3 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTDSDYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITTRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYC VLAAPRWYFSVWGQGITLVTVSS	90
1A7.Ala.3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQGATLPPTFGQGTKVEIK	91
1A7.Ala.4 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTDSDYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVITTRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYC VLAAPRWYFSVWGQGITLVTVSS	92

[0494]

1A7.Ala.4 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHALPPTFGQGTKVEIK	93
1A7.Ala.5 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGITLVTVSS	94
1A7.Ala.5 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQAHTLPPTFGQGTKVEIK	95
1A7.Ala.6 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGITLVTVSS	96
1A7.Ala.6 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLAPTFGQGTKVEIK	97
1A7.Ala.7 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGITLVTVSS	98
1A7.Ala.7 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QAGHTLPPTFGQGTKVEIK	99
1A7.Ala.8 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSAWGQGITLVTVSS	100
1A7.Ala.8 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	101
1A7.Ala.9 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYASVWGQGITLVTVSS	102
1A7.Ala.9 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	103
1A7.Ala.10 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWAFVWGQGITLVTVSS	104
1A7.Ala.10 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	105
1A7.Ala.11 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPAWYFSVWGQGITLVTVSS	106
1A7.Ala.11 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	107
1A7.Ala.12 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYFAVWGQGITLVTVSS	108
1A7.Ala.12 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	109
1A7.Ala.13 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLELS	110

[0495]

	SLRSEDTAVYYCVLAPRAYFSVWGQGLVTVSS	
1A7.Ala.13 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGHTLPPITFGQGTKVEIK	111
1A7.Ala.14 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELSLRSSEDTAVYYCVLAARWYFSVWGQGLVTVSS	112
1A7.Ala.14 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGHTLPPITFGQGTKVEIK	113
1A7.Ala.15 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELSLRSSEDTAVYYCALAPRWYFSVWGQGLVTVSS	114
1A7.Ala.15 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGHTLPPITFGQGTKVEIK	115
1A7.Ala.16 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFDTSYMSWVRQAPGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELSLRSSEDTAVYYCVAAPRWYFSVWGQGLVTVSS	116
1A7.Ala.16 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGHTLPPITFGQGTKVEIK	117
3C8.gr.1 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVITITRDTSSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	118
3C8.gr.1 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYHGTNLEDGVPSPRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	119
3C8.gr.2 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVITITADTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	120
3C8.gr.2 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYHGTNLEDGVPSPRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	121
3C8.gr.3 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVITITADTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	122
3C8.gr.3 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYHGTNLEDGVPSPRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	123
3C8.gr.4 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVITITADTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	124
3C8.gr.4 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSPRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	125
3C8.gr.5 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVITITADTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	126
3C8.gr.5 V _L	DIQMTQSPSSLASVGDRTTTCRASQDISNYLNWYQQKPGKSFKGLIYHGTNLEDGVPSPRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	127

[0496]

3C8.gr.5.SG V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	128
3C8.gr.5.SG V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLESGVPSRFSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCV HYAQFPYTFGQGTKVEIK	129
3C8.gr.5.EG V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	130
3C8.gr.5.EG V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEEGVPSRFSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	131
3C8.gr.5.QG V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	132
3C8.gr.5.QG V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEQGVPSRFSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	133
3C8.gr.6 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	134
3C8.gr.6 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGGADYTLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	135
3C8.gr.7 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	136
3C8.gr.7 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGGADYTLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	137
3C8.gr.8 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVLTTRDTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	138
3C8.gr.8 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	139
3C8.gr.9 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVLTTRDTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	140
3C8.gr.9 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSP KLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	141
3C8.gr.10 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVLTTRDTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	142
3C8.gr.10 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAF KLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	143
3C8.gr.11 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVLTTRDTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLTVTVSS	144
3C8.gr.11	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKAP	145

[0497]

V _L	KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	
3C8.A.1 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	146
3C8.A.1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQDISSYIVWYQQKPKGSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC AHYAQFPYTFGQGTKVEIK	147
3C8.A.2 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	148
3C8.A.2 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQDISSYIVWYQQKPKGSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC VAYAQFPYTFGQGTKVEIK	149
3C8.A.3 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	150
3C8.A.3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQDISSYIVWYQQKPKGSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC VHAAQFPYTFGQGTKVEIK	151
3C8.A.4 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	152
3C8.A.4 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQDISSYIVWYQQKPKGSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC VHYAAFYTFGQGTKVEIK	153
3C8.A.5 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	154
3C8.A.5 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQDISSYIVWYQQKPKGSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC VHYAQAPYTFGQGTKVEIK	155
3C8.A.6 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	156
3C8.A.6 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQDISSYIVWYQQKPKGSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFAYTFGQGTKVEIK	157
3C8.A.7 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRLDYWGQGLVTVSS	158
3C8.A.7 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQDISSYIVWYQQKPKGSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPATFGQGTKVEIK	159
3C8.A.8 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARARLDYWGQGLVTVSS	160
3C8.A.8 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCASQDISSYIVWYQQKPKGSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	161
3C8.A.9 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL	162

[0498]

	RSEDTAVYYCARDALDYWGQGLTVTVSS	
3C8.A.9 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGGGTKVEIK	163
3C8.A.10 V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELSSL RSEDTAVYYCARDRADYWGQGLTVTVSS	164
3C8.A.10 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGGGTKVEIK	165
1D2.gr.1 V _H	EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLRIRQPPGK GLEWIGMIWSSGTTDYNAAFISRVITISVDTSKNQFSLKLSVTA ADTAVYYCVREEMDYWGQGLTVTVSS	166
1D2.gr.1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNFLNWIYQQKPGKA PKLLIYYTSSLRHSGLVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGNTLPWTFGGQTKVEIK	167
1D2.gr.2 V _H	EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLRIRQPPGK GLEWIGMIWSSGTTDYNAAFISRVITISKDTSKNQVSLKLSVTA AADTAVYYCVREEMDYWGQGLTVTVSS	168
1D2.gr.2 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNFLNWIYQQKPGKA PKLLIYYTSSLRHSGLVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGNTLPWTFGGQTKVEIK	169
1D2.gr.3 V _H	EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLRIRQPPGK GLEWLGMIWSSGTTDYNAAFISRLTISKDTSKNQVSLKLSVTA AADTAVYYCVREEMDYWGQGLTVTVSS	170
1D2.gr.3 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNFLNWIYQQKPGKA PKLLIYYTSSLRHSGLVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGNTLPWTFGGQTKVEIK	171
CON1 (1A7)HVR-H1	X ₁ X ₂ YMS, 여기서 X ₁ 은 D 또는 E 이고, 그리고 X ₂ 은 S 또는 A 이다	172
CON1 (1A7) HVR-H2	DMYPDX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ SYNQKFRE, 여기서 X ₁ 은 N 또는 S 이고, X ₂ 은 A 또는 G 이고, X ₃ 은 D 또는 S 이고, 그리고 X ₄ 은 A 또는 S 이다	173
CON1 (1A7) HVR-H3	APRWX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ , 여기서 X ₁ 은 Y 또는 A 이고, X ₂ 은 A 또는 F 이고, X ₃ 은 S 또는 A 이고, 그리고 X ₄ 은 A 또는 V 이다.	174
CON1 (1A7) HVR-L3	QX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ T, 여기서 X ₁ 은 A 또는 Q 이고, X ₂ 은 A 또는 G 이고, X ₃ 은 A 또는 H 이고, X ₄ 은 A 또는 T 이고, X ₅ 은 A 또는 L 이고, X ₆ 은 A 또는 P 이고, 그리고 X ₇ 은 A 또는 P 이다.	175
CON2 (3C8) HVR-H2	VINPGSGDX ₁ YYSEKFKG, 여기서 X ₁ 은 T, A 또는 Q 이다.	176
CON2 (3C8) HVR-L2	HGTNLEX ₁ , 여기서 X ₁ 은 S, E, 또는 Q 이다.	177
CON2 (3C8) HVR-L3	X ₁ X ₂ YAFQPYX ₃ , 여기서 X ₁ 은 V 또는 A 이고, X ₂ 은 H 또는 A 이고, 그리고 X ₃ 은 Y 또는 A 이다.	178
1A7 V _L	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWIYQQKPDGT VKLLIYYTSSLRHSGLVPSRFSGSGSGKDYFLTISNLEQEDVAAYF CQQGHLPPTFGGGTKLEIK	179
1A7 V _H	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDSYMSWVKQSHG	180

[0499]

	KTLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRKRVTLTVDKSSTTAYMEFR SLTSEDSAVYYCVLAPRWYFVWGTGTTVTVSS	
3C8 V _L	DILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHASQDISSYIVWLQKPGKSF RGLIYHGTNLEDGIPSRFSGSGSGADYSLTISSLESEDFADYYCV HYAQFPYTFGGGTKLEIK	181
3C8 V _H	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWVKRQPG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGKVTTLTADKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYFCARDRLDYWGQGTTLTVSS	182
1A7.gr.5' V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAPG QGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTLTVDTSTSTAYLELSS LRSEDTAVYYCVLAPRWYFVWGTGTTVTVSS	183
1A7.gr.7' V _H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAPG QGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTLTVDTSTSTAYLELSS LRSEDTAVYYCVLAPRWYFVWGTGTTVTVSS	184

[0500]

- [0501] 실시예
- [0502] **재료 및 방법**
- [0503] **표면 플라즈몬 공명:** 항-OX40 항체의 결합 동력학은 Biacore 3000 기기 (GE Healthcare) 상에서 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 사용하여 측정되었다. 항-인간 Fc (GE Healthcare)를 제조자 제공된 프로토콜을 사용하여 아민-기반 커플링을 통해 CM5 센서 칩 상에 고정시켰다. 항-OX40 항체를 300-400 공명 유닛 (RU)의 수준에서 포획했다. 항체 결합을 인간 OX40에 대해 측정했다 (Sino Biological Inc). 18.75 내지 300 nM 또는 6.25 내지 200nM의 범위를 갖는 huOX40의 2-배 농도 시리즈를 실험에 사용했다. OX40의 결합에 대한 센서그램(sensorgram)을 10mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl 및 0.005% Tween 20의 작동 완충제와 함께, 25 ° C의 온도에서 30 μ l/분의 유속으로 2 분의 주입 시간을 사용하여 기록했다. 주입 후, 항체로부터 리간드의 해리를 작동 완충제에서 600초 동안 모니터링했다. 표면은 3 M 마그네슘 클로라이드의 40 μ l 주사에 의해 결합 사이클들 사이에서 재생되었다. 작동 완충제만을 함유한 블랭크의 공제 후, 항-OX40 항체에 대한 OX40 결합에 대해 관측된 센서그램을 동력학 및 결합 상수를 계산하도록 제조자에 의해 공급된 소프트웨어에 의해 1:1 랑뮤어 결합 모델을 사용하여 분석했다.
- [0504] **교차-차단:** 교차-차단 실험을 상기에서 기재된 바와 같이 Biacore 3000 기기 (GE Healthcare) 상에서 표면 플라즈몬 공명 (SPR)을 사용하여 수행했다. 2개의 포맷을 분석에 사용했다. 첫 번째 포맷의 경우, 하이브리도마 유도된 모 항체 1A7, 3C8 및 1D2를 상이한 유세포에 대한 항-젯과 Fc (GE Healthcare)를 사용하여 포획했다. 이후, 인간 OX40 (Sino Biological Inc)을 2 분 동안 항체를 거쳐 유동시켜 그것이 결합되게 하였다. 이것은 항-OX40 항체 클론 1A7.gr.1, 3C8.gr.5, 및 1D2.키메라의 2.5 분 주입으로 이어졌다. 공명 유닛 (RU)의 증가는 교차-차단이 없음을 나타내며, RU의 무변화는 경쟁을 나타낸다. 제2 포맷의 경우, 항체 포맷은 역전되었고, 인간화된 변이체는 항-인간 Fc (GE Healthcare)를 사용하여 포획되었다. 이것은 huOX40의 2 분 주입 및 이후 젯과 항체의 주입으로 이어졌다. 각각의 클론은 다른 2개의 클론의 존재 하에서도 결합할 수 있었고, 단지 단독으로 결합으로부터 경쟁되었다.
- [0505] **항체 변이체의 생산:** 인간화된 항-OX40 효능제 항체 클론 1A7, 3C8 및 1D2의 변이체를 쿤켈(Kunkel) 돌연변이유발을 사용하여 생산했다. 변종 항체를 293개의 세포에서 일시적으로 발현시킨 후 결합 및 기능에 대해 시험했다.
- [0506] **FACS 분석:** 인간 T 세포주 Hut78을 인간 OX40으로 안정되게 형질감염시키고, 인간화된 항-OX40 항체 클론을 Hut78-OX40 세포를 사용하여 FACS로 시험하여 변이체가 세포-표면 발현된 OX40과 결합을 유지하는지를 평가했다. FACS 차단 버퍼 (1X PBS, 0.5% BSA, 0.05% Na 아자이드)로 차단 후, 세포는 0.1, 1.0 또는 10.0 μ g/ml의 항체와 함께 얼음 위에서 30 분 동안 염색되었다. 염색 후, 세포를 차가운 FACS 버퍼 (1X PBS, 0.5% BSA, 0.05% Na 아자이드)로 2x 세정했다. 이후, 세포를 얼음 위에서 항-huFc 파이코에리트린 (PE) 또는 항-muFc PE로 30 분 동안 염색했다. 염색된 세포를 차가운 FACS 버퍼로 3x 세정한 후 FACSCalibur 상에서 관독한 후 Flowjo 소프트웨어를 사용하여 분석했다.
- [0507] **안정성 시험:** 항-OX40 효능제 항체에 대해, 열 스트레스 시험 및 화학 스트레스 시험을 포함하는 안정성 분석을 수행하였다. 열 시험을 위해, 제형화된 항체 샘플을 40C에서 2주 동안 처리한 후, 예를 들면, LC-MS/MS를 사용하는 트립신 맵핑을 사용하여 결정된 바와 같이 CDR 잔기에서 이상질체화된 또는 탈아미노화된 아미노산 잔기의 존재에 대해 분석을 수행하였다. 화학 시험을 위해, 제형화된 항체 샘플을 산화 조건 (예를 들면, 산화제로서 AAPH를 사용함)에 적용시킨 후 LC-MS/MS를 사용하는 트립신 맵핑을 사용하여 CDR 내에 산화된 잔기 (예를 들면, M 또는 W)의 존재에 대해 분석했다.
- [0508] **형질감염된 BT-474 세포 상에서 발현된 재조합 인간 OX40 단백질에 대한 OX40 효능제 항체 1A7.gr.1의 평형 결합 분석:** Mab 1A7.gr.1을 요오드발생 방법(Iodogen method)을 사용하여 요오드화시켰다 (Fraker 및 Speck 1978). 방사선표지된 mab 1A7.gr.1을 NAP-5 칼럼을 사용하는 겔 여과에 의해 유리 ¹²⁵I-Na로부터 정제하고; 정제된 항체는 24.3 μ Ci/ μ g의 비활성을 나타냈다. 고정된 농도의 요오드화된 mab 1A7.gr.1 및 감소 농도의 연속으로 희석된, 비표지된 mab 1A7.gr.1을 함유하는 50 μ L 용적의 경쟁 반응 혼합물을 96-웰 플레이트에 넣었다. 인간 OX40을 발현시키는 안정되게 형질감염된 BT-474 세포를 5% CO2에서 37° C에서 배양했다. 세포를 세포 해리 용액 (Sigma -Aldrich; St Louis, MO)을 사용하여 플라스크로부터 떼어내고, 결합 버퍼 (2% FBS, 50 mM HEPES, pH 7.2, 2 mM 나트륨 아자이드를 포함하는 DMEM)로 세정했다. 세정된 세포를 0.2 mL의 결합 버퍼 중에서 5 \times 10⁴ 세포의 근사 밀도로 50 μ L 경쟁 반응 혼합물을 함유하는 96-웰 플레이트에 부가했다. 세포와 함께 각각의 경쟁 반응에서 요오드화된 항체의 최종 농도는 대략 100 pM (0.25 mL당 대략 16.0 \times 10⁴ cpm)이었고, 세포와

함께 경쟁 반응에서 비표지된 항체의 최종 농도는 가변적이었으며, 이는 500 nM에서 개시하여, 10개의 농도에 대해 3-배 단계로 감소되었으며, 이어서 결합 버퍼만을 사용하는 비-부가 비표지된 항체 단계로 이어졌다. 세포와 함께 경쟁 반응을 실온에서 2 시간 동안 인큐베이션했다. 각각의 농도의 비표지된 항체에서 세포와의 경쟁 반응을 트리플리케이트로 분석했다. 2 시간의 인큐베이션 후, 경쟁 반응을 밀리포어 멀티스크린® 필터 플레이트 (Millipore; Billerica, MA)로 옮기고, 결합 버퍼로 4회 세정하여 결합된 요소드화된 항체로부터 유리 요소드화된 항체를 분리했다. 필터를 Wallac Wizard 1470 감마 계수기 (PerkinElmer Life 및 Analytical Sciences Inc.; Wellesley, MA) 상에서 계수했다. 결합 데이터를 NewLigand 소프트웨어 (Genentech)를 사용하여 평가했고, 상기 소프트웨어는 먼슨 및 로드바드의 핏팅 알고리즘을 사용하여 항체의 결합 친화도를 결정한다 (Munson 및 Rodbard 1980).

[0509] 유세포측정을 통한 인간, 사이노몰구스 원숭이, 랫트 및 마우스 T 세포 상에서 세포 표면-발현된 OX40에 대한 OX40 효능제 항체 1A7.gr.1의 결합: 말초 백혈구 (PBMC)를 적혈구 세포용해 버퍼 (BD Bioscience; San Jose, CA)를 사용하여 적혈구를 용해하여 인간, 모리셔스 사이노몰구스 원숭이, 랫트 또는 마우스 전혈로부터 수득했다. 세포를 각각 PBS 중의 10% 인간, 사이노몰구스 원숭이, 랫트 또는 마우스 혈청으로 4 °C에서 15 분 동안 차단하고, 반응당 전혈 100 μL의 동등량으로 96 웰 플레이트에서 플레이팅했다.

[0510] Alexa Fluor® 647로 표지된 Mab 1A7.gr.1 (또는 Alexa Fluor® 647로 표지된 트라스투주맙 항체 대조군)을 적정하고, 인간, 랫트 및 마우스 샘플에 대해 9 μg/mL에서 개시하여 3-배 연속 희석물로, 모리셔스 사이노몰구스 원숭이 샘플에 대해 8 μg/mL에서 개시하여 2-배 연속 희석물로 세포에 결합시켰다. PBMC를 4 °C의 암소에서 30 분 동안 공동-염색시켜 하기와 같이 T 세포 서브셋 집단을 확인했다: 인간, 항-CD3-PE-Cy7, 항-PerCDP-Cy5.5, 항-CD8-BV510 (BD Biosciences); 사이노몰구스 원숭이, 항- CD3-PE-Cy7, 항-CD4-PerCP-Cy5.5, 항-CD8-APC-H7 (BD Biosciences); 랫트, 항-CD3-PE, 항-CD4-FITC (BD Biosciences); 마우스, 항-CD3-FITC, 항-CD4-PE (eBioscience, San Diego, CA).

[0511] 이후, 세포를 FACS 염색 버퍼 (BD Bioscience)로 2회 세정하고, PBS 중에서 1% 파라포름알데하이드 (EMS)로 고정시킨 후 유세포측정기 상에서 샘플을 획득했다.

[0512] 모든 샘플은 BD Biosciences FACSCanto II 상에서 실행되었다. T 세포에 대한 트라스투주맙 대조군 항체로부터의 배경 염색을 사용하여 분석 게이트(analysis gate)를 설정하고, mab 1A7.gr.1 -Alexa 647 염색을 정규화했다. 획득된 데이터를 BD FACSDiva 소프트웨어를 사용하여 분석했다.

[0513] **항-OX40 효능제 항체 1A7.gr.1 매개된 효과기 T 세포 공동자극:** 말초 백혈구 (PBMC)를 Trima Accel 분리반출법 디바이스를 사용하여 인간 전혈로부터 회수하고, 피콜-하이파크(Ficoll-Hypaque) 구배 원심분리 (GE Healthcare)에 의해 추가로 농축시켰다. CD4+ 기억 T 세포를 제조자의 설명서에 따라서 Miltenyi CD4+ 기억 T 세포 단리 키트 (Miltenyi)를 사용하여 PBMC로부터 단리했다. CD32 및 CD80을 발현시키는 L 세포를 5000 Rad에서 조사하고 항원 제시 세포로서 이용했다.

[0514] 조사된 CD32+ CD80+ L 세포 (5000 세포/웰)를 CD4+ 기억 T 세포 (50000 세포/웰)와 혼합하고, 96-웰 플레이트에서 5% CO2에서 37° C에서 배양했다. 배양 배지는 10% FBS, Gluta-MAX, 나트륨 피루베이트, 페니실린/스트렙토마이신, 비-필수 아미노산, 및 베타-머캅토에탄올을 포함하는 RPMI 1640으로 구성되었다.

[0515] CD4+ 기억 T 세포를, 40 ng/mL의 항-CD3 (클론 SP34) 및 (BD Biosciences) 및 가변량의 mab 1A7.gr.1 또는 아이소타입 대조군 (항-HSV 당단백질 D, 항-gD) (320 ng/mL로부터 0.16 ng/mL까지 2배 연속으로 희석됨)을 부가함으로써 CD32+ CD80+ L 세포-공동배양물에서 활성화시켰다. 상청액 중 IFN-감마 수준을 배양 5일에 Luminex (Bio-Rad)로 평가하고, T 세포 증식을 Cell Titer-Glo 발광 (Promega)으로 측정하고, 배양 7일에 EnVision 다중표지 판독기 (Perkin Elmer) 상에서 판독했다.

[0516] **결과:**

[0517] OX40 효능제 항체는 인간 OX40과 하위-나노몰 친화도로 결합했다. 표면 플라즈몬 공명 분석을 사용하여 인간 OX40에 대한 항-OX40 항체 결합의 결합 동력학을 측정하였다. 인간화된 항체 1A7의 변이체는 Biacore에 의해 측정될 때 인간 OX40에 대해 높은 친화도 결합을 보여주었다. 이러한 분석 결과는 표 2에서 보여준다.

[0518] 표 2: 인간 OX40에 대한 인간화된 항-OX40 항체 1A7 변이체 결합에 대한 동력학 상수

	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
1A7.gr.1	4.38e5	1.52e-4	0.529
1A7.gr.2	4.44e5	2.33e-4	0.524
1A7.gr.3	4.62e5	2.43e-4	0.525
1A7.gr.4	3.45e5	1.63e-4	0.472
1A7.gr.5 [*]	2.78e5	4.92e-4	1.77
1A7.gr.6	3.91e5	6.93e-5	0.177
1A7.gr.7 [*]	4.01e5	1.45e-4	0.360

[0519]

[0520] 인간화된 항체 3C8의 변이체는 huOX40에 대해 높은 친화도를 나타냈다. 이러한 분석 결과는 표 3에서 보여준다.

[0521] 표 3: 인간 OX40에 대한 인간화된 항-OX40 항체 3C8 변이체 결합에 대한 동력학 상수

	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
3C8.gr.1	4.12e5	2.67e-3	6.49
3C8.gr.2	4.66e5	2.55e-3	5.48
3C8.gr.3	4.98e5	1.96e-3	3.94
3C8.gr.4	4.2e5	9.23e-4	2.20
3C8.gr.5	4.57e5	6.19e-4	1.35
3C8.gr.6	3.95e5	1.22e-3	3.08
3C8.gr.7	4.86e5	6.85e-4	1.41
3C8.gr.8	3.29e5	7.09e-4	2.16
3C8.gr.9	4.04e5	1.73e-3	4.28
3C8.gr.10	3.82e5	1.08e-3	2.84
3C8.gr.11	3.21e5	9.17e-4	2.86
3C8.gr.12	5.5e5	1.58e-3	2.87
3C8.gr.13	4.65e5	9.17e-4	1.97
3C8.gr.14	5.12e5	8.58e-4	1.68
3C8.gr.15	5.2e5	7.83e-4	1.50

[0522]

[0523] 항체 1D2의 인간화된 변이체는 모 하이브리도마 항체와 비교하여 huOX40에 대해 감소된 결합을 보여주었다. 이

러한 분석 결과는 표 4에서 보여준다.

[0524] 표 4: 인간 OX40에 대한 인간화된 항-OX40 항체 1D2 변이체 결합에 대한 동력학 상수

	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
1D2.gr.1	캐스트 온	캐스트 오프	
1D2.gr.2	3.19e5	1.78e-2	55.9
1D2.gr.3	2.73e5	1.63e-2	59.5

[0525]

[0526] **FACS 분석:** 인간화된 OX40 항체 변이체를 FACS로 분석하여 Hut78 세포의 표면 상에 발현된 huOX40에 대한 항체 결합을 평가했다. 이러한 분석 결과는 도 1에서 보여준다. 인간화된 항-OX40 효능제 항체 1A7.gr.1, 1A7.gr.2, 1A7.gr.3, 3C8.gr.1, 3C8.gr.2 및 3C8.gr.3을 세포 표면 상에서 발현된 인간 OX40에 충분히 결합시켰다.

[0527] **교차-차단 실험:** 각각의 항체 클론은 다른 2개의 클론의 존재 하에 결합할 수 있었고, 단지 단독으로 인간 OX40에 대한 결합에 대해 경쟁되었으며, 이는 항체 1A7, 3C8 및 1D2가 인간 OX40에 대한 결합에 대해 서로 경쟁하지 않음을 시사한다.

[0528] **변종 OX40 항체의 생산 및 특성규명:** 항-OX40 클론 1A7.gr.1 및 3C8.gr.5의 변이체는 (예를 들면, 열 스트레스 조건 하에) 잠재적으로 불안정한 CDR 잔기 모티프를 돌연변이시키기 위해 쿨켈 돌연변이유발에 의해 생산되었다. 항체 1A7.gr.1의 경우, 서열 DS (D는 CDRH1에 있으며; DS는 잠재적으로 증가된 이성질체화를 겪는다) 및 NGDS (CDR H2에 있음; NG는 잠재적으로 증가된 이성질체화를 겪는다)가 잠재적으로 불안정한 잔기로서 확인되었고, 표 5에서 나타난 바와 같이 돌연변이되었다. 변이체를 상기에서 기재된 바와 같이 Biacore로 시험하여 결합 동력학을 평가하고, 공동-자극 검정에서 생물학적 활성을 측정했다.

[0529] 표 5: mab 1A7.gr.1의 변이체 내에 도입된 돌연변이

항체	서열 변화 (최초 서열 → 돌연변이된 서열)
1A7.gr.DA	CDR H1 DS→DA
1A7.gr.ES	CDR H1 DS→ES
1A7.gr.NADS	CDR H2 NGDS→NADS
1A7.gr.NADA	CDR H2 NGDS→NADA
1A7.gr.NGDA	CDR H2 NGDS→NGDA
1A7.gr.SGDS	CDR H2 NGDS→SGDS
1A7.gr.NGSS	CDR H2 NGDS→NGSS

[0530]

[0531] DA 또는 ES로의 잔기 DS (D는 CDR H1에 있다)의 돌연변이는 huOX40에 대한 결합 친화도를 유의미하게 변경시키지 않았다 (표 6). NADS, NADA, NGDA 및 NGSS로의 CDR H2에서 잔기 NGDS의 돌연변이는 인간 OX40에 대한 결합 친화도를 유의미하게 변경시키지 않았다. SGDS로의 NGDS (CDR H2에 있음)의 돌연변이는 결합 친화도의 2배 손실을 초래했다 (표 6). 변종 항체를 T 세포 공동-자극 검정을 사용하여 분석하고, T 효과기 세포의 공동-자극의 수준은 1A7.gr.1 항체와 비교하여 변이체에서 유의미하게 변경되지 않았다 (데이터 도시되지 않음).

[0532] 표 6: 인간 OX40에 대한 항-OX40 1A7 변이체 결합에 대한 동역학 상수

		ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
1A7.gr.1		3.23e5	1.29e-4	0.398
1A7.gr.DA	CDR H1 DS→DA	3.21e5	8.32e-5	0.259
1A7.gr.ES	CDR H1 DS→ES	3.41e5	1.09e-4	0.319
1A7.gr.NADS	CDR H2 NGDS→NADS	2.75e5	1.21e-4	0.442
1A7.gr.NADA	CDR H2 NGDS→NADA	3.04e5	1.08e-4	0.355
1A7.gr.NGDA	CDR H2 NGDS→NGDA	3.37e5	1.09e-4	0.322
1A7.gr.SGDS	CDR H2 NGDS→SGDS	2.30e5	2.28e-4	0.993
1A7.gr.NGSS	CDR H2 NGDS→NGSS	3.49e5	1.08e-4	0.311
1A7.gr.DANADA	CDR H2 NGDS→NADA CDR H1 DS→DA	3.87e5	2.15e-4	0.557

[0533]

[0534] 항체 3C8.gr5에 대해, 서열 DT (CDRH2에 있음) 및 DG (CDR L2에 있음) (둘 모두 잠재적인 이성질체화 부위)가 항체 3C8.gr.5에서 잠재적으로 불안정한 잔기로서 확인되었다. 표 7에 나타난 바와 같이, 각각의 이들 서열에서 돌연변이가 이루어졌다.

[0535] 표 7: mab 3C8.gr.5의 변이체 내에 도입된 돌연변이

항체 클론	서열 변화 (최초 서열 →돌연변이된 서열)
3C8.gr.DA	CDR H2 DT→DA
3C8.gr.DQ	CDR H2 DT→DQ
3C8.gr.5.EG	CDR L2 DG→EG
3C8.gr.5.QG	CDR L2 DG→QG
3C8.gr.5.SG	CDR L2 DG→SG

[0536]

[0537] DA 또는 DQ로의 CDR H2에서 잔기 DT의 돌연변이는 (모 항체의 친화도와 비교하여) 인간 OX40에 대한 친화도의 손실을 초래했다 (표 8). EG, QG 또는 SG로의 CDR L2에서 잔기 DG의 돌연변이는 결합 친화도를 유의미하게 변경시키지 않았다 (표 8).

[0538] 표 8: 인간 OX40에 대한 항-OX40 3C8 안정성 변이체 결합에 대한 동력학 상수

		ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
3C8.gr.5		4.29e5	6.13e-4	1.43
3C8.gr.DA	CDR H2 DT→DA	3.88e5	5.02e-3	12.9
3C8.gr.DQ	CDR H2 DT→DQ	3.81e5	3.09e-3	8.12
3C8.gr.5.EG	CDR L2 DG→EG	5.80e5	5.69e-4	0.98
3C8.gr.5.QG	CDR L2 DG→QG	4.57e5	5.34e-4	1.17
3C8.gr.5.SG	CDR L2 DG→SG	4.50e5	6.82e-4	1.51

[0539]

[0540]

안정성 시험: 항체 1A7.gr.1에 대해 상기에서 기재된 바와 같은 안정성 시험을 수행하고, 서열 DS (D는 CDRH1에 있음) 및 NGDS (CDR H2에 있음)는 열 스트레스 시험 조건 하에 안정했다. 또한, M 및 W 잔기 (CDR-H1, -H2 및 -H3에 있음)는 화학 스트레스 시험 동안 허용될 수 없는 수준의 산화를 나타내지 않았다.

[0541]

항체 3C8.gr.5에 대해 또한 안정성 시험을 수행했다. 잔기 DT가 열 시험 조건 하에 안정한 반면, 잔기 DG (CDR-L2)는 열 시험 조건 하에 안정하지 않았다.

[0542]

OX40 항체 알라닌 스캐닝 돌연변이체의 발생 및 특성규명: 1A7.gr.1 및 3C8.gr.5의 알라닌 스캐닝 돌연변이체를, 예를 들면, 결합 친화도에 대한 돌연변이의 영향을 조사하기 위해 생산했다. 또한, 항체 활성화에 대한 결합 친화도의 영향을 측정하였다. 돌연변이체는 경쇄 및 중쇄의 제3 CDR에서의 아미노산 잔기를 변화시키기 위해 쿼터 돌연변이유발을 사용하여 생산되었다. 변종 항체를 293개의 세포에서 일시적으로 발현시키고, 인간 OX40에 대한 결합에 대해 Biacore 3000으로 시험했다.

[0543]

이러한 실험 결과는 표 9에서 보여준다. 위치 96 (1A7.A1a.14), 97 (1A7.A1a.11), 98 (1A7.A1a.13), 99 (1A7.A1a.10) 및 100 (1A7.A1a.9)에서 중쇄 CDR3 내에 알라닌 치환은 huOX40에 대한 결합 감소를 나타냈다. 이들 결과는 위치 96, 97, 98, 99 및 100에서의 잔기가 OX40에 대한 항체 결합에 중요할 수 있음을 시사한다. 시험관내 T 세포 공동-자극 검정에서 A1a 스캐닝 돌연변이체 1A7.A1a9, 1A7.A1a10, 1A7.A1a11, 1A7.A1a13 및 1A7.A1a14의 기능적 특성규명에 의해, 감소된 OX40 항체 친화도는 효과기 T 세포 증식 활성을 공동-자극하는 항체의 능력 감소와 관련되었음을 보여주었다.

[0544]

표 9: 인간 OX40에 대한 항-OX40 1A7.gr.1 알라닌 스캐닝 변이체 결합에 대한 동력학 상수 (치환된 알라닌은 밑줄이 그어져 있다)

	LC-CDR 3	HC-CDR 3	KD (nM)
1A7.gr.1	QQGHTLPPT (서열식별번호:7)	VLAPRWYFSV (서열식별번호:209)	0.62
1A7.A1a.7	QAGHTLPPT (서열식별번호:28)	VLAPRWYFSV (서열식별번호:209)	0.91
1A7.A1a.5	QQAHTLPPT (서열식별번호:26)	VLAPRWYFSV (서열식별번호:209)	0.39
1A7.A1a.3	QQGATLPPT (서열식별번호:24)	VLAPRWYFSV (서열식별번호:209)	~0.5
1A7.A1a.4	QQGHALPPT (서열식별번호:25)	VLAPRWYFSV (서열식별번호:209)	0.67
1A7.A1a.2	QQGHTAPPT (서열식별번호:23)	VLAPRWYFSV (서열식별번호:209)	~0.5
1A7.A1a.6	QQGHTLPPT (서열식별번호:27)	VLAPRWYFSV (서열식별번호:209)	0.16
1A7.A1a.1	QQGHTLPAT (서열식별번호:22)	VLAPRWYFSV (서열식별번호:209)	~0.5
1A7.A1a.15	QQGHTLPPT (서열식별번호:7)	ALAPRWYFSV (서열식별번호:196)	0.66
1A7.A1a.16	QQGHTLPPT (서열식별번호:7)	VAAPRWYFSV (서열식별번호:201)	0.54
1A7.A1a.14	QQGHTLPPT (서열식별번호:7)	VLAPRWYFSV (서열식별번호:202)	6.88
1A7.A1a.11	QQGHTLPPT (서열식별번호:7)	VLAPRWYFSV (서열식별번호:203)	16.7
1A7.A1a.13	QQGHTLPPT (서열식별번호:7)	VLAPRWYFSV (서열식별번호:204)	약한 결합
1A7.A1a.10	QQGHTLPPT (서열식별번호:7)	VLAPRWYFSV (서열식별번호:205)	5.94
1A7.A1a.9	QQGHTLPPT (서열식별번호:7)	VLAPRWYFSV (서열식별번호:206)	5.32
1A7.A1a.12	QQGHTLPPT (서열식별번호:7)	VLAPRWYFAV (서열식별번호:207)	0.41
1A7.A1a.8	QQGHTLPPT (서열식별번호:7)	VLAPRWYFSA (서열식별번호:208)	0.41

[0545]

[0546]

항체 3C8.gr5 알라닌 스캔 변이체의 분석은 표 10에서 보여준다. 위치 91, 93, 94 및 95에서 경쇄 중쇄 CDR 3 내에 알라닌 치환을 포함하는 변종 항체는 huOX40에 대해 유의미하게 감소된 결합을 보여주었다. 중쇄 CDR3에서 모든 3개의 위치 (95, 96 및 97)가 알라닌으로 돌연변이될 때 huOX40에 대한 결합 감소를 보여주었다.

[0547]

표 10: 인간 OX40에 대한 항-OX40 3C8.gr.5 알라닌 스캔 변이체 결합에 대한 동력학 상수 (알라닌 치환은 밑줄이 그어져 있다)

	LC-CDR 3	HC-CDR 3	KD (nM)
3C8.gr.5	VHYAQFPYT (서열식별번호:42)	ARDRLDY (서열식별번호:200)	1.28
3C8.A.1	AHYAQFPYT (서열식별번호:43)	ARDRLDY (서열식별번호:200)	2.7
3C8.A.2	VAYAQFPYT (서열식별번호:44)	ARDRLDY (서열식별번호:200)	2.6
3C8.A.3	VHAQFPYT (서열식별번호:45)	ARDRLDY (서열식별번호:200)	>100
3C8.A.4	VHYAQFPYT (서열식별번호:46)	ARDRLDY (서열식별번호:200)	1.27
3C8.A.5	VHYAQFPYT (서열식별번호:47)	ARDRLDY (서열식별번호:200)	27.9
3C8.A.6	VHYAQFAYT (서열식별번호:48)	ARDRLDY (서열식별번호:200)	>100
3C8.A.7	VHYAQFPAT (서열식별번호:49)	ARDRLDY (서열식별번호:200)	약한 결합
3C8.A.8	VHYAQFPYT (서열식별번호:42)	ARARLDY (서열식별번호:197)	결합하지 않음
3C8.A.9	VHYAQFPYT (서열식별번호:42)	ARDALDY (서열식별번호:198)	32.5
3C8.A.10	VHYAQFPYT (서열식별번호:42)	ARDRADY (서열식별번호:199)	15.8

[0548]

[0549]

Mab 1A7.gr.1은 인간 OX40에 대해 높은 친화도로 결합했고, 방사선면역검정 분석을 사용하여 분석했다: 평형 결합 연구를 기재된 대로 수행하여 형질감염된 BT-474 세포 상에서 발현된 인간 OX40에 대한 mab 1A7.gr.1의 친화도를 측정했다. Kd 값은 표 11에 요약되어 있다. 평균 측정된 결합 친화도는 0.45 nM이었다 (n=3, 각각의 값 0.43, 0.44, 0.49).

[0550]

표 11 BT-474 세포 발현 재조합 인간 OX40에 대한 mab 1A7.gr.1 결합의 평형 결합 분석

항체	검정	Kd (nM)	평균 K _d (nM) (± SD)
1A7.gr.1	1	0.43	0.45 ± 0.03
	2	0.44	
	3	0.49	

[0551]

[0552]

Mab 1A7.gr.1은 인간, 사이노몰구스 원숭이, 랫트 및 마우스 T 세포 상에서 발현된 OX40에 대해 높은 친화도로 결합했다: 인간, 사이노몰구스 원숭이, 랫트 및 마우스 T 세포 상에서 발현된 OX40에 대한 mab 1A7.gr.1의 결합을 유세포측정-기반 검정에서 평가했다. 인간 및 사이노몰구스 원숭이 T 세포에 대한 mab 1A7.gr.1 결합에 대한 평균 EC50 값은 표 12에 요약되어 있고, 결합 곡선은 도 2에 도시된다. 상기 결과는, mab1A7.gr.1이 인간 및 사이노몰구스 원숭이 T 세포에 대해 유사한 높은 친화도로 결합했고, EC50 값은 인간 및 사이노몰구스 원숭이 T 세포에 대해 각각 0.220 ± 0.026 (1.47 nM) 및 0.142 ± 0.0001 μg/mL (0.946 nM)였음을 나타낸다. 랫트 또는 마우스 T 세포에 대한 mab1A7.gr.1의 측정가능한 결합은 검출되지 않았다.

[0553] 표 12: 인간 및 사이노몰구스 원숭이 T 세포에 대한 Mab 1A7.gr.1 결합

	검정	EC ₅₀ (µg/mL)	평균 EC ₅₀ (µg/mL) (±SD)
사이노몰구스 원숭이	1	0.143	0.142 ±0.00014
	2	0.142	
인간	1	0.196	0.220 ±0.053
	2	0.184	
	3	0.201	
	4	0.298	

[0554]

[0555]

OX40 효능제 항체 mab1A7.gr.1로의 처리는 T 세포 수용체 진입 후 T 효과기 세포 증식 및 인터페론 감마 생산을 용량 의존 방식으로 공동자극했다: CD4+ 기억 T 세포를 기재된 바와 같이 고정된 농도의 항-CD3 및 가변 농도의 항-OX40 또는 대조군 항체로 자극했다. 항-CD3 교차결합의 부재 하에, mab 1A7.gr.1은 T 세포 증식에 대해 효과가 없었다 (도 3a). 증가 농도의 mab 1A7.gr.1은 항-CD3 교차결합에 반응하여 CD4+ 기억 T 세포 증식을 공동자극했다. mab1A7.gr.1의 공동자극 효과에 대해 계산된 EC50은 9.96 ng/mL였다 (n=2, 도 3a). 증가 농도의 mab1A7.gr.1은 항-CD3 교차결합에 반응하여 인터페론 감마의 CD4+ 기억 T 세포 생산을 공동자극했다 (도 3b). 이들 결과는 효능제 OX40 mab1A7.gr.1이 CD4+ 기억 T 세포 증식 및 인터페론 감마 생산을 공동자극했음을 실증했다.

[0556]

재료 및 방법 II

[0557]

1. 항체: 정제된 항-인간 OX40 (PE) (클론 ACT35), 마우스 IgG1 (PE), 항-인간 CD3 (클론 SP34), 항-인간 CD4 (FITC), 항-인간 CD25 (PE), 항-인간 CD45RA (APC), 항-인간 CD3-APC 및 정제된 마우스 항-인간 CD11b 항체는 BD biosciences에서 구매했다. 알렘투주맙 (Campath)은 Genzyme에서 구매했다. 항-인간 CD52 (APC)는 Sigma에서 구매했다. 염소 항-마우스 IgG Alexa Fluor 647은 Invitrogen에서 구매했다. 항-인간 CD127 (eFluor 450) 및 랫트 항-마우스 OX40 (PE, 클론 OX86)은 eBiosciences에서 구매했다. 항-인간 OX40 항체 IA7gr1, 리톡시맙 (키메라성 항-CD20, IgG1) 및 항-HSV 당단백질 D (항-gD 항체, 인간 IgG1)는 Genentech에서 생산되었다. 항-인간 IgG (PE)는 BD Biosciences에서 구매했다. 인간 CD4 단리 키트 II는 Miltenyi Biotech에서 입수되었다. 인간 NK 단리 키트는 Stem Cell Technology에서 구매했다.

[0558]

2. 세포 및 배지

[0559]

a, 세포주: BT474 (인간 유방암 세포주)는 ATCC로부터 입수되었고; 293-기반 암포트로픽 세포주는 Life Technology로부터 입수되었다. BT474 및 암포트로픽 세포를 배양하고, 37C/5%CO₂ 인큐베이터에서 10% FBS/Pen/Strep로 보충된 DMEM 배지에서 유지시켰다. CD32a 및 CD80을 발현시키는 L 세포를 배양하고, 37C/5%CO₂ 인큐베이터에서 완전한 RPMI 배지 (10% FBS (열-불활성화된)/Pen/strep/글루타민/비-필수 아미노산/55 µM βME 로 보강된 RPMI-1640)에서 유지시켰다. U937 (인간 단구성 세포주)을 배양하고, 37C/5%CO₂ 인큐베이터에서 완전한 RPMI 배지에서 유지시켰다.

[0560]

b, 인간 OX40-발현 BT474 클론의 발생: 인간 OX40-MSCV (hOX40-MSCV) 플라스미드를 생산하기 위해, 인간 OX40 cDNA를 MSCV IRES GFP 레트로바이러스 벡터 (Clontech) 내에 5' HSV 당단백질 D (gD) 태그를 갖는 융합 단백질로서 클로닝되었다. 암포트로픽 포닉스 패키징 세포(Amphotropic Phoenix packaging cell)를 Fugene HD (Roche)를 통해 hOX40-MSCV 플라스미드로 형질감염시켰다. 이후 BT474 세포를 형질감염된 암포트로픽 세포로부터의 바이러스 상청액으로 감염시켰다. OX40-발현 BT474 세포 풀(pool)은 표면 gD+ 및 GFP+ 세포를 분류함으로써 농축되었다. OX40-발현 클론은 OX40-발현 클론의 제한 회석 분석에 의해 생산되었다. 높은 및 낮은 수준의 OX40을 발현시키는 클론을 gD 태그의 표면 발현 및 유세포측정에 의한 OX40 발현 수준을 기반으로 선택했다. BT474 클론에 대한 인간 OX40 발현 수준을 측정하기 위해, OX40-발현 세포를 항-인간 OX40-PE (클론 ACT35, BD Biosciences)로 염색하고, 세포 형광을 FACS Canto II (BD Bioscience) 상에서 측정하고, Flowjo 소프트웨어 (TreeStar)를 사용하여 분석했다.

[0561]

c, 정상 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC), T 세포, 단핵구 및 NK 세포의 단리: 정상 인간 말초 혈액 샘플은 등록된 Genentech 직원에 의해 증여되었고, 사원 보건 서비스 부서에 의해 제공되었다. 정상 인간 버피 코트는 Genentech 사원 보건 서비스 부서를 통해 샌프란시스코 혈액 은행으로부터 입수되었다. 말초 백혈구 (PBMC)를

Trima Accel 분리반출법 디바이스를 사용하여 인간 전혈로부터 회수하고, 피콜-하이파크 구배 원심분리 (GE Healthcare)에 의해 추가로 농축시켰다.

- [0562] CD4⁺ T 세포를 Miltenyi CD4⁺ T 세포 단리 키트를 사용하여 PBMC로부터 단리했다. CD4⁺ 미접촉 T 세포를 CD4-FITC, CD25-PE 및 CD127-e450 (eBiosciences)으로 염색하여 CD4⁺CD25⁻CD127⁺ 세포 및 CD4⁺CD25⁺CD127⁻ 세포를 분류했다. Treg 세포는 FACS Aria (BD Biosciences)와 동일한 공여체로부터 분류되었다. 분류된 세포의 순도를 분류 직후 유세포측정 분석으로 확인했다.
- [0563] 피콜-파크 구배 원심분리에 의해 단리된 전혈 샘플의 PBMC를 단핵구의 단리에 사용했다. 단핵구를 인간 단핵구 단리 키트 (Miltenyi)를 사용하여 PBMC로부터 단리했다. 단리된 단핵구는, 단핵구-유도된 대식세포 (MDM)의 생산을 위해 20 ng/mL GM-CSF의 존재 하에 완전한 RPMI 배지와 7 내지 14 일 배양되었다.
- [0564] 정상 인간 NK 세포를 제조자의 설명서에 따라서 인간 NK 세포 농축 키트 (Stem Cell Technology)를 사용하여 버피 코트의 PBMC로부터 단리하고, 세포를 ADCC 검정에 즉시 사용했다.
- [0565] **3. 세포 라벨링 시약:** 정제된 CD4⁺ 미접촉 T 세포를 CellTrace CFSE 세포 증식 키트 (Life Technology)를 사용하여 CFSE로 표지하고, 정제된 Treg 세포를 PKH26 적색 형광성 세포 링커 키트 (Sigma)로 표지했다. 모든 키트를 제조자의 설명서에 따라서 사용했다.
- [0566] **4. Treg 억제 검정:** CD32 및 CD80을 발현시키는 L 세포를 5000 rad에서 조사하고, CD4⁺CD25⁻CD127⁻ 세포 억제 검정을 위한 항원-제시 세포로서 이용했다.
- [0567] 조사된 CD32⁺ CD80⁺ L 세포 (5000 RAD, 10,000 세포/웰)를 편평한 바닥 96-웰 조직 배양판 위에 플레이팅하고, 37C/5%CO₂ 인큐베이터에서 밤새 유지시켰다. 다음 날, 분류된 Treg 세포의 존재 또는 부재 하에 CD4⁺ 미접촉 T 세포 증식을 하기 CD4⁺CD25⁻CD127⁻ T 세포 억제 검정에서 평가했다.
- [0568] 미접촉 CD4⁺ T 세포의 증식을 모니터링하기 위해, 100,000 CFSE (5um) 표지된 미접촉 CD4⁺ T 세포를, 하루 전 시딩된 L 세포를 이미 함유하는 검정 플레이트에서의 각 웰에 부가했다. Treg 세포의 억제 기능을 시험하기 위해, 200,000 PKH26 (2um)-표지된 Treg 세포를 CFSE 표지된 CD4⁺ 미접촉 T 세포를 함유하는 각 웰에 부가했다. 항-OX40 항체 1A7.gr1, 1A7.gr1 또는 아이소타입 대조군 항체의 활성을 시험하기 위해, 항-CD20 항체 (리톡시맵) (각각 200ng/ml)를 미접촉 CD4⁺ T 세포, Treg 세포, 및 조사된 CD32⁺ CD80⁺ L 세포의 공동-배양물에 부가했다. 가용성 항-CD3을 2.5 ng/mL의 최종 농도로 세포에 부가했다. 검정 플레이트를 37C/5%CO₂ 인큐베이터에서 데이터 획득 전 6일 동안 유지시켰다, 6일에, 미접촉 CD4 T 세포의 증식을 CFSE 염료 회색으로 추적하고, 세포 형광을 FACS Canto II (BD Bioscience) 상에서 측정하고, FlowJo 소프트웨어 (Treestar)를 사용하여 분석했다.
- [0569] **5. 항체 의존성 세포-매개된 식균작용 (ADCP)을 검정:** U937 세포를 ADCP 검정에서 식세포 효과기 세포로서 이용했다. PKH26 (2um)으로 표지된 50,000개의 U937 세포를 96 웰 조직 배양판에 시딩했다. 가변 양의 항-OX40, 1A7.gr1 또는 항-HER2 (트라스투주맵 아이소타입 대조군) 항체 (1000으로부터 7.8ng/ml까지의 2-배 연속 희석물)를 U937 세포에 부가했다. OX40-높은 또는 -낮은 발현 BT474 클론 중 하나를 ADCP 검정에서 표적 세포로 이용했다. 5,000개의 OX40⁺ BT474 세포를 검정 플레이트에서 U937 세포에 부가했다. 검정 플레이트를 37C/5%CO₂ 인큐베이터에서 4 시간 동안 인큐베이션했다. 이후 세포를 FACS Canto II (BD Bioscience) 상에서 세포 형광 측정을 위해 수확하고, FlowJo 소프트웨어 (Treestar)를 사용하여 분석했다). 식균작용의 백분율은 모든 GFP⁺ 사건 (모든 BT474 세포)으로부터 GFP⁺ PKH26⁺ 사건 (즉, BT474 세포를 삼키는(engulfed) 측정된 U937 세포)을 나눠서 계산되었다.
- [0570] **6. 항체 의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC) 검정:** 1A7.gr1이 OX40 발현 T 세포의 ADCC를 유도한다는 것을 입증하기 위해, 일차 NK 세포를 활성화된 일차 CD4⁺ T 세포와 공동-배양했다. CD4⁺ T 세포 및 NK 세포를 각각 인간 CD4 T 세포 단리 키트 (Miltenyi 키트) 및 인간 NK 세포 농축 키트 (Stem Cell Technology)를 사용하여 동일한 PBMC 공여체로부터 단리했다. 단리된 CD4⁺ T 세포 상의 OX40 발현은 완전한 RPMI-1640 배지에서 T 세포를 PHA (5 ug/ml)로 48 시간 동안 활성화시킴으로써 유도되었다. 알람투주맵 (항-CD52 mAb)을 ADCC 검정을 위한 양성 대조군으로 사용하고, 항-gD를 ADCC 검정을 위한 음성 대조군으로 사용했다. 활성화된 CD4⁺ 세포 (5,000개/웰)를 96-웰 조직 배양 검정 플레이트에서 가변 양의 1A7.gr1 또는 대조군 항체 (10000으로부터 0.01ng/ml까지의 3-배 연속 희석물)로 30 분 동안 인큐베이션했다. 이후, ADCC 검정을 각 웰에 NK 세포 (50, 000개의 세포)를

부가하여 개시했다. 이후 검정 플레이트를 37C/5%CO₂ 인큐베이터에서 또 다른 20 시간 동안 인큐베이션했다. 이후 공동-배양물을 항-인간 CD4-FITC 및 7AAD (BD Biosciences)로 염색했다. PBS로 세정 후, 데이타를 유세포측정 (BD FACScaliber)으로 획득하고, Flowjo 프로그램 (TreeStar)으로 분석했다. OX40-발현 CD4 T 세포의 사멸 (ADCC) 빈도는 총 CD4 T 세포에 대한 CD4⁺7AAD⁺ 세포의 백분율로 정의되었다.

[0571] 1A7gr1이 OX40-민감성 ADCC를 유도한다는 것을 실증하기 위해, 높은 또는 낮은 인간 OX40-발현 BT474 (인간 유방암 세포주) 클론을 흑색-벽 96-웰 조직 배양 검정 플레이트 내로 시딩 (5,000개/웰)하여 부착시키고, 37C/5%CO₂ 인큐베이터에서 24 시간 동안 유지시켰다. 이후, 항-CD20 (아이소타입 대조군) 또는 항-OX40 효능제 항체 1A7.gr1을 BT474 세포에 부가했다. 건강한 공여체로부터의 1차 인간 NK 세포를 인간 NK 세포 농축 키트 (Stem Cell Technology)를 사용하여 버피 코트 PBMC로부터 분리한 후, 50,000개의 정제된 NK 세포를 항-CD20 (리툽시맵 아이소타입 대조군) 또는 1A7.gr1의 존재 하에 BT474 클론을 함유하는 웰들에 부가했다. 검정 플레이트를 24 시간 동안 인큐베이션한 후 CellTiterGlo 시약을 부가하여 화학발광 신호를 포획하였다. 항-OX40-매개된 ADCC를 겪은 세포의 백분율은 항체-처리된 세포의 신호를 미처리된 세포의 신호로 나누어 계산되었다. NK 단일 배양으로부터의 신호는 NK 세포로부터의 배경 신호를 상쇄하도록 공제되었다.

[0572] **결과 II**

[0573] **Mab 1A7.gr.1은 CD4+ 미접촉 T 세포의 Treg 억제를 저해했다:** 본 발명자들은 Treg 세포에 대한 OX40 효능제 항체의 결합에 의한 OX40 교차결합이 미접촉 T 세포 증식을 저해하는 그것의 능력을 저해할 것인지를 시험했다. 미접촉 CD4⁺ T 세포 증식은 1A7.gr1의 부재 하에 항-CD3 교차결합에 의해 유도되었다. 미접촉 T 세포 배양물에 Treg 세포의 부가는 항-CD3-유도된 미접촉 T 세포 증식을 억제했다. mAb 1A7.gr.1로의 처리는 조절 T 세포의 억제 기능을 저해했다 (n=3, 도 6). 미접촉 T 세포 증식은 유세포측정 분석을 통해 CFSE 낮은 집단을 모니터링하여 측정되었다. 이러한 결과는, mAb 1A7.gr.1이 Treg 세포의 억제 기능을 저해했음을 실증했다.

[0574] **BT474-hOX40 트랜스제닉 클론은 상이한 수준의 hOX40을 발현시켰다:** 인간 OX40의 발현 수준은 유세포측정 분석에 의한 평균 형광 세기 (MFI) 및 hOX40 표면 염색을 사용하여 트랜스제닉 BT474 세포 클론에서 확인되었다. BT474-인간 OX40-높은 클론을 BT474-인간 OX40 낮은 클론보다 5-배 초과로 더 높게 발현시켰으며, 높은-OX40 클론은 MFI가 5243이었고 (도 8b), 낮은-OX40 클론은 MFI가 994였다 (도 8a). 아이소타입 대조군 항체인, 트라스투주맵은 MFI가 10이었다 (데이타는 도시되지 않음).

[0575] **OX40 효능제 항체로의 처리는 OX40-의존성 항체 의존성 세포 매개된 식균작용 (ADCP)을 유도했다:** 항-인간 OX40 mab 1A7.gr.1이 ADCP를 매개하는지를 결정하기 위해, U937 골수 세포를, 높은 또는 낮은 수준의 OX40을 발현시키는 OX40-발현 표적 세포, BT474 클론과 함께 배양했다. OX40 효능제 항체 1A7로 처리는, FACS를 사용하여 분석될 때, 낮은 및 높은 수준의 hOX40을 발현시키는 BT474-hOX40 클론의 식균작용을 용량-의존 방식으로 유도했다 (도 9). 또한, 높은 수준의 식균작용은 BT474-hOX4-낮은 클론을 사용했을 때보다 BT474-hOX40-높은 클론을 사용할 때 관측되었으며, 이는 OX40 항체-매개 세포-매개된 식균작용이 표적 세포 상의 OX40 발현 수준에 의존적이었음을 시사한다 (도 9). 반대로, 아이소타입 대조군 항체인, 트라스투주맵 (허셉틴으로도 불림)은 BT474-hOX40 높은 클론에 의해 보여주는 바와 같이 단지 10%의 식균작용을 매개했다. 이들 데이타는, mab 1A7.gr.1이 OX40 발현 표적 세포의 식균작용을 유도했으며, 항체 의존성 세포-매개된 식균작용의 수준은 OX40 수준과 관련된다는 것을 실증했다.

[0576] **효능제 OX40 항체 1A7.gr1로의 처리는 인간 OX40을 발현시키는 BT474 클론에서 ADCC를 유도하며, ADCC의 수준은 낮은 수준의 OX40을 발현시키는 세포에서의 ADCC 수준에 비해 높은 수준의 OX40을 발현시키는 세포에서 유의미하게 더 높았다:** OX40 효능제 항체 1A7.gr1로의 처리는 OX40-발현 세포에서 ADCC를 유도했다 (도 10). ADCC를 검출하기 위해, CellTiterGlo 검정을 수행했다. 항-OX40 효능제 항체 1A7.gr1의 0.1 ug/mL에서의 처리는 표적 세포 생존력의 감소로 입증된 바와 같이 hOX40-BT474-낮은 세포의 유의미한 ADCC를 유도했다. OX40 효능제 항체 1A7.gr1의 0.1 ug/ml에서의 처리는 hOX40-BT474 높은 세포의 더욱더 광범위한 ADCC를 초래했다. hOX40-BT474-낮은 및 -높은 클론 사이의 ADCC의 차이는 통계적으로 유의미했다 (p=0.0077). 반대로, 리툽시맵 (대조군)으로의 처리는 높은 및 낮은-OX40 발현 BT474 클론 둘 모두에 대해 생존력이 변경되지 않았다. 이들 데이타는, 효능제 OX40 항체 1A7.gr1이 시험관내에서 OX40-발현 세포의 사멸을 매개할 수 있었음을 실증했다. 또한, ADCC의 수준은 낮은 수준의 OX40을 발현시키는 세포에서의 ADCC 수준에 비해 높은 수준의 OX40을 발현시키는 세포에서 유의미하게 더 높았다. OX40은 종양내 T 세포에서 고도로 발현되며, 인간 종양내 Treg 세포는 높은 수준의 인간 OX40을 발현시킨다.

- [0577] 효능제 OX40 항체의 활성은 교차결합 의존적이었고, 효과기 T 세포를 공동자극하기 위해 Fc 효과기 기능을 필요로 했다. mab 1A7이 효과기 T 세포 증식을 공동자극하기 위해 항체 교차결합에 의존적인지를 결정하기 위해, mab 1A7.gr.1을 플레이트-결합된 또는 가용성 형태로 배양물에 추가했다. 이러한 실험 결과는 도 4a에서 보여준다. 플레이트-결합된 항-CD3의 존재 하에, 플레이트-결합된 mab 1A7.gr.1은 CD4+ 효과기 T 세포 증식을 공동자극했다. 그에 반해서, 공동자극 활성화는 1A7이 플레이트-결합된 항-CD3의 존재 하에 가용성 형태로 제공될 때 플레이트-결합된 항-CD3의 존재 하에 플레이트-결합된 아이소타입 대조군 항체에 의해 관측된 활성화와 유사한 수준으로 저지되었다. 이들 결과는 교차결합 (예를 들면, mab 1A7.gr.1을 플레이트에 부착하여 제공됨)이 효과기 T 세포의 mab 1A7 공동자극에 필요할 수 있음을 시사한다.
- [0578] mab 1A7.gr.1이 활성을 위해 교차결합을 필요로 하는지를 추가로 조사하기 위해, 세포 상에 주어진 Fc 감마 수용체에 결합할 수 없는 항체가 생산되도록 돌연변이체 항체를 제작했다. 간단히, Fc 감마 수용체에 대한 결합에 필요한 N-연결된 당화 부위인, Fc 잔기 아스파라긴 297을 글리신 (N297G)으로 돌연변이하여 Fc 수용체에 대한 항체 Fc 결합을 예방했다. 이러한 실험 결과는 도 4b에서 보여준다. N297G 돌연변이를 지닌 Mab 1A7 gr.1 (IgG1)은 T_H 세포 증식을 공동자극하는데 실패했다. 반대로, 야생형 (비-돌연변이된) mab 1A7 gr.1은 항-CD3 유도된 T_H 세포 증식을 공동자극했다. 도 4a에서 보여주는 결과와 함께, 이들 결과는, OX40 효능제 mab 1A7 gr.1의 활성이 교차결합 의존적이었고, 효과기 T 세포를 공동자극하기 위해 Fc 효과기 기능을 필요로 했음을 실증했다.
- [0579] mab 1A7 gr.1 IgG1은 mab 1A7.gr.1 IgG4보다 더 강한 교차결합 활성을 가졌다. 항체 아이소타입은 Fc 감마 수용체에 대해 차별적인 결합을 갖는다. 가장 강력한 효과기 T 세포 공동자극 활성을 가능하게 하는 아이소타입을 확인하기 위해, 인간 IgG1 Fc를 갖는 mab 1A7.gr.1의 활성을 인간 IgG4 골격 상의 mab 1A7 gr.1의 활성과 비교하였다. 이러한 실험 결과는 도 5에서 보여준다. mab 1A7 gr.1-IgG1은 항-CD3 유도된 효과기 T 세포 증식을 mab 1A7 gr.1 -IgG4의 것보다 더 강하게 공동자극했다. 이러한 결과는, 인간 IgG1 Fc를 포함하는 mab1A7 gr.1이 인간 IgG4 Fc를 포함하는 mab 1A7.gr.1의 교차결합 활성화보다 더 강한 교차결합 활성을 가짐을 나타냈다.
- [0580] mab 1A7.gr.1로의 처리는 OX40-발현 T 세포의 ADCC를 유도했다. 세포 표면 항원을 인식하는 항체는 항체 의존성 세포 세포독성 (ADCC)을 통해 표적 세포 고갈을 매개하는 가능성을 갖는다. mab1A7.gr.1이 ADCC를 유도하는지를 결정하기 위해, 높은 수준의 OX40을 발현시키는 표적 세포를, 말초 혈액 CD4+ T 세포를 PHA로 자극하여 생산하고, 인간 효과기 세포의 존재 하에 mab 1A7.gr.1과 접촉시켰다. 이러한 실험 결과는 도 7a에서 보여준다. mab 1A7.gr.1로의 처리는, NK 세포가 자극된 CD4+ T 세포와 (10개의 NK 세포: 1개의 활성화된 T 세포의 비로) 배양될 때 OX40-발현 T 세포의 ADCC를 유도했다. 이러한 결과는, 1A7.gr.1이 높은 수준의 OX40을 발현시키는 T 세포에 대해 ADCC를 유도했음을 실증했다. mab.1A7.gr.1에 의해 유도된 고갈은 양성 대조군 항체인, 알렘투주맙 (항-CD52 mab)으로의 처리에 의해 유도된 고갈보다 덜 광범위했다. 반대로, 음성 대조군 mab 항-gD (아이소타입 대조군)로의 처리는 ADCC를 유도하지 않았다.
- [0581] Fc 아이소타입이 상이한 mab 1A7.gr.1 항체가 시험관내에서 차별적인 ADCC 활성을 실증하는지를 결정하기 위해, IgG1 아이소타입을 갖는 mab 1A7.gr.1의 활성을 IgG4 아이소타입을 갖는 mab 1A7.gr.1의 활성과 비교하였다. 이러한 실험 결과는 도 7b에서 보여준다. mab A7.gr.1 (IgG1)로의 처리는 mab 1A7.gr.1 (IgG4)에 의해 유도된 ADCC의 수준과 비교하여 OX40-발현 CD4+ T 세포의 더 큰 ADCC를 유도했다.
- [0582] 재료 및 방법 III
- [0583] OX40L 및 항-OX40 결합 경쟁 검정. 항-인간 OX40 항체 1A7gr1을 Alexa Fluor647에 접합시켰다. 인간 OX40L-flag 및 인간 DR5-flag 단백질은 Genentech에서 생산되었다. Alexa Fluor 555에 접합된 항-flag 항체는 Cell Signaling (Cat# 3768)에서 구매했다. 트랜스제닉 Hut78-hOX40 세포 (Hut78-hOX40, 인간 OX40 발현을 위해 레트로바이러스로 형질도입된 인간 T 세포주)를 배양하고, 37C/5%CO₂ 인큐베이터에서 완전한 RPMI 배지 (10% FBS (열-불활성화된)/Pen/strep/글루타민/비-필수 아미노산/55uM βME로 보강된 RPMI-1640)에서 유지시켰다.
- [0584] 우선, OX40에 대한 mab 1A7gr1 결합의 적정을 수행했다. 1x10⁶ Hut78-hOX40 세포를 사용했고, mab1A7gr1의 농도를 10 ug/mL로부터 개시하여 2배씩 낮아지게 적정했다. 4C에서 30 분의 인큐베이션 후, 세포를 세척 완충제 (PBS/0.5%FBS/2mM EDTA)에서 2회 세정한 후 FACSCantoII 유세포측정기 (BD) 상에서 데이터를 수집했다. 이후 데이터를 Flowjo 프로그램 (TreeStar)으로 분석하고, 평균 형광 세기 (MFI)를 획득했다. 최대 MFI의 대략 70%를 생산하는 mab 1A7.gr.1의 양 (200ng/mL)이 경쟁 검정에 사용하기 위해 선택되었다. OX40L-flag 결합의 적정을 유사한 방식으로 수행했으며, 단, OX40L-flag는 10 ug/mL로부터 개시하여 3배씩 낮아지게 적정했다.

- [0585] OX40L 및 항-OX40 mab 결합 경쟁 검정을 하기와 같이 수행했다: OX40L-flag 또는 대조군 DR5-flag를 1×10^6 Hut78-hOX40 세포에 10 ug/ml 내지 10 ng/mL의 농도로 부가했다. 4C에서 30 분의 인큐베이션 후, 세포를 세척 완충제로 2회 세정한 후 10ug/mL의 항-flag -Alexa Fluor 555 및 200 ng/mL mab 1A7.gr.1-AlexaFluor647을 부가하여 OX40L 및 항-hOX40 mab 1A7.gr.1 사이의 경쟁을 시험했다. 4C에서 30 분의 인큐베이션 후, 세포를 세척 완충제로 2회 세정한 후 FACSCantoII 유세포측정기 (BD) 상에서 데이터를 수집했다. 이후 데이터를 Flowjo 프로그램 (TreeStar)으로 분석하여 1A7gr1 결합의 MFI를 획득했다.
- [0586] **결과 III**
- [0587] 적정 실험은, 항-인간 OX40 mab 1A7gr1이 Hut78-hOX40 세포에 용량 의존 방식으로 결합했으며, 70%의 최대 결합은 약 200 ng/mL의 항체에서 관측되었음을 실증했다 (도 12a). 이러한 농도가 경쟁 실험에 선택되었다. OX40L-flag는 또한 Hut78-hOX40 세포에 대한 용량 의존적 결합을 실증했다 (도 12b).
- [0588] 경쟁 검정에서, Hut78-hOX40 세포에 대한 항-인간 OX40 mab 1A7.gr.1의 결합은 OX40L-flag의 농도가 증가함에 따라 감소했다 (도 12c). 반대로, 대조군 DR5-flag의 존재는 mab 1A7.gr.1 결합에 대해 영향을 주지 않았으며 (도 12d), 이는 Hut78-OX40 세포에 대한 OX40L 결합이 특이적이었음을 나타낸다. 이들 데이터는, OX40L이 Hut78-OX40 세포 상의 hOX40에 대한 결합을 위해 항-인간 OX40 mab 1A7gr1과 경쟁한다는 것을 실증했다. 유사한 실험에서, 3C8.gr5도 또한 OX40L과의 결합을 위해 경쟁하는 것으로 관측되었다.
- [0589] **재료 및 방법 IV**
- [0590] **마우스에서 항-OX40의 약력학적 (PK) 평가.** 암컷 B6.CB17-Prkdc^{scid}/SzJ 마우스 (n=12마리 동물/그룹)는 0일째에 1mg/kg 또는 10 mg/kg의 1A7.gr1 IgG1 (MOXR0916)의 단일 IV 주사로 주어졌다. 각각의 마우스는 5mL/kg의 용량 용적으로 주어졌다 (1mg/kg 용량은 0.2mg/mL의 농도였고; 10mg/kg 용량은 2mg/mL의 농도였다). 혈액 샘플 (125-150 μ L)을 복용 후 5 분; 1, 3, 8 및 24 시간; 및 2, 4, 7, 10, 14, 21 및 28 일에 심장 천자를 통해 각각의 동물로부터 수집했다 (동물당 3번의 시점; 시점당 3마리의 동물). 투여된 샘플은 본 연구에서 수집되지 않았다. 샘플을 혈청 분리기 튜브를 함유하는 튜브 내에 수집하고, 아래에서 기재된 바와 같이 처리했다.
- [0591] 원심분리 전 적어도 20 분 동안 주위 온도에서 샘플을 응고시켰다. 원심분리는 2°C-8°C를 유지하도록 설정된 원심분리기에서 5 분 동안 분당 11,000 회전수의 상대 원심력으로 수집 1 시간 내에 개시했다. 혈액으로부터 분리된 혈청을 캡을 갖는 사전-표지된, 0.5-mL 튜브로 옮겼다. 샘플을 분석시까지 -80°C를 유지하도록 설정된 냉동고에서 보관했다.
- [0592] 1A7.gr1 IgG1은 포획 시약으로 양 항-인간 IgG를 사용하고 검출 시약으로 염소 항-인간 IgG 홀스래디쉬 퍼옥사이드 (HRP)를 사용하는 일반적인 ELISA로 분석되었다. 이러한 검정에 대한 유효 검출 한계 (LOD)는 0.08 μ g/mL였다.
- [0593] 각각의 동물로부터의 시간 데이터에 대한 혈청 농도를 IV 볼러스 투입 모델(IV bolus input model) 및 저비용 샘플링(sparse sampling) (모델 201), WinNonlin Pro, 버전 5.2.1, (Pharsight Corporation; Mountain View, CA)을 사용하여 분석했다. 모든 PK 분석은 개별 동물 데이터의 원시(naive) 풀을 기반으로 했다. 하기 방법은 특정 PK 파라미터를 추정하는데 사용했다. C_{max} (최대 농도), AUC_{last} (시간 = 0으로부터 마지막 측정가능한 농도의 시간까지의 시간 곡선에 대한 혈청 농도 하 면적은 선형 사다리꼴 규칙(linear trapezoidal rule)을 사용하여 계산되었다), AUC_{inf} (혈청 농도 하 면적 대 무한대로 외삽된 시간 곡선), C_{max}/D (용량 정규화된 C_{max}), AUC_{inf}/D (용량 정규화된 AUC_{inf}), CL (청소율; 용량/AUC_{inf}), V_{ss} (정상 상태에서의 분포 용적), 및 t_{1/2}, λ_z (말단 반감기).
- [0594] **결과 IV**
- [0595] 1 및 10 mg/kg의 투여 후, PK는 1A7.gr1 IgG1에 대해 용량-비례하는 것으로 관측되었다 (도 13). PK 파라미터는 하기 표 13에 요약된다.

[0596] 표 13: PK 파라미터

파라미터	추정치	표준 오차
CL (ml/kg/1 일)	6.1	0.2
Vc (ml/kg)	54.5	2.2
Vp (ml/kg)	76.4	4.5
CLD (ml/kg/1 일)	188	26.8

[0597]

[0598] 선형, 용량-비례 PK는 비-종양 보유 SCID 마우스에서 1A7.gr1에 대해 관측되었다. 이들 데이터는, 시험된 용량 수준에서 1A7.gr1 IgG1의 약동학이 마우스에서 비-교차-반응성 인간 IgG1 단클론성 항체에 대해 예상한 대로였고, 전형적인 IgG1 단클론성 항체의 것과 유사했음을 시사한다.

[0599] 재료 및 방법 V

[0600] 사이노몰구스 원숭이에서 예비(pilot) 4-주 독성 연구. 비히클 (10 mM 히스티딘 아세테이트, 6% 수크로오스, 0.02% Tween 20, pH 5.8) 또는 1A7.gr1 IgG1을 남성 사이노몰구스 원숭이에서 0.01, 0.3 또는 10 mg/kg/용량으로 정맥내로 투여했다. 투여 레지멘은 3회 용량에 대해 격주마다 1회였다 (1, 15 및 29일에 투여됨). 말단 검사 (terminal necropsy)를 마지막 용량 후 3일에 수행했다. 안전성 중점은 하기를 포함했다: 임상 및 매일 관찰, 임상 병리학, 응고, 요검사, 거시적 및 현미경적 분석, 독성동태학 (TK) 및 항-치료적 항체 (ATA) 역가. 약동학적 (PD) 분석은 혈청 사이토카인, T 세포 활성화/증식/고갈, 및 OX40 수용체 점유를 포함했다.

[0601] 혈액을 정맥천자로 수집했다. 추가의 혈액 샘플은 (예를 들면, 비-혈청 샘플의 응고로 인해) 허용되는 샘플링 빈도 및 혈액량을 초과하지 않는 경우에 입수되었다. 다른 샘플 유형이 FACS 및 PD 샘플과 동시에 수집되는 경우, 이들 샘플은 우선 정맥천자 후 수집되고 이후 FACS 및 PD 샘플이 수집되었다. 소변은 특수 스테인레스강 케이지 팬(special stainless steel cage pan)으로부터 배출에 의해 수집되었다. 수집 후, 샘플은 처리를 위해 적절한 실험실로 옮겨졌다. 혈청을 수득하기 위해 혈액 샘플을 처리했고, 혈청을 다양한 임상 화학 파라미터에 대해 분석했다.

[0602] 개별적인 임상 화학 값은 OLYMPUS® au640e 분석기로 분석했다. C-반응성 단백질 (CRP)은 면역비탁법으로 측정했다.

[0603] 혈액 샘플을 K2-EDTA 항응고제와 함께 지시된 시점에서 사이토카인 분석을 위해 수집했다. 원심분리 후, 혈장을 수집하고, 분석시까지 -80 °C에서 보관했다. 사이토카인 수준은 다중 사이토카인의 동시 정량화를 가능하게 하는 비드-기반 다중화 기술인, LUMINEX® xMAP® 검정 기술 (Luminex, Austin, TX)을 사용하여 측정되었다. 샘플은 제조자의 프로토콜에 따라서 MILLIPLEX® MAP 비-인간 영장류 사이토카인 자성 비드 패널 키트 (EMD Millipore, Billerica, MA)를 사용하여 분석되었다. 표준물은 재조합 GCSF, GMCSF, IFN γ , IL1beta, IL1ra, IL2, IL4, IL5, IL6, IL8, IL10, IL12/23p40, IL13, IL15, IL17A, IL18, MCP1, MIP1알파, MIP1베타, sCD40, TGF알파, TNF알파 및 VEGF의 혼합물을 함유했다. 표준 곡선 범위는 IL4에 대해 4.6-3000 pg/mL였고; IL10 및 IL18에 대해 11.6-7500 pg/mL였고; 모든 다른 사이토카인에 대해 2.3-1500 pg/mL였다. 혈장 샘플을 96-웰 플레이트에서 1:3 희석한 후 3번의 일련의 1:2 희석으로 희석했고, 각각의 사이토카인에 대해 특이적인 항체-접합된 형광성 비드의 카테일을 부가했다. 플레이트를 실온에서 30 분 동안 인큐베이션한 후, 4 °C에서 밤새 인큐베이션했다. 다음날, 바이오티닐화된 검출 항체의 혼합물을 샘플에 부가하고, 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션한 후 스트렙타비딘-파이크에리트린으로 30-분 인큐베이션했다. 이후 형광 신호를 LUMINEX® FLEXMAP 3D® 기기를 사용하여 평가하고, 파이크에리트린 신호의 세기는 존재하는 사이토카인의 양에 상응한다. 혈청 사이토카인 농도를 각각의 단백질에 대해 표준 곡선의 5-파라미터 피트로부터 측정했다.

[0604] 원숭이 혈청에서 1A7.gr1 IgG1의 농도는 일반적인 ELISA를 사용하여 분석되었다. 양 항-인간 IgG (H+L) (원숭이 흡수)를 포획 시약으로 사용했고, 홀스래디쉬 페록시다아제 (HRP)에 접합된 염소 항-인간 IgG (H+L) (원숭이 흡수)를 검출 시약으로 사용했다.

[0605] 혈액 샘플은 유세포측정을 사용하는 수용체 점유율 분석을 위한 연구 내내 수집되었다. 염색 표면 마커 (예를 들면, OX40 수용체)의 유세포측정 검정을 위해, 항체 카테일을 각각의 연구일에 각각의 염색 패널에 대해 제조했다. 적절한 분취량의 카테일을 96개의 깊은-웰 플레이트의 지정된 웰들 내로 분배했다. 각각의 동물에 대해, 100 μ L 전혈 샘플을, 염색 카테일을 함유하는 적절한 웰들 내에 옮기고 혼합했다. 염색된 혈액을 암소에서 최소 30 분 동안 주위 온도에서 인큐베이션했다. 적혈구를 실온에서 적어도 6 분 동안 1.8mL의 1X BD FACS Lyse (BD

Biosciences)로 용해시켰다. 샘플을 원심분리하고, 상청액을 흡인하고 폐기했다. 세포 펠렛을 1.8mL HBSS로 2회 세정했다. 제2 세정 후, 각각의 샘플을 300 μL의 1% 파라포름알데하이드에서 재현탁시켰다. 각각의 샘플 (200 μL)을 BD FACS Canto II 유세포측정기 상에서의 획득을 위해 96-웰 U-하부 플레이트의 적절한 웰들로 옮겼다. 데이터 분석은 FACS Diva 소프트웨어 (BD Biosciences)를 사용하여 수행되었다. 림프구는 그것의 FSC/SSC 프로파일을 기반으로 확인되었고, T 세포는 CD3+/SSC^{낮은} 상태로 게이팅(gating)되었다. CD3+ T 세포의 차후 계층적 게이팅은 각각의 T-세포 서브셋을 확인하고 열거하는데 사용되었다. CD3+CD4+CD8- Th 림프구 상의 OX40의 점유율은 투여된 시험품의 존재 하에 OX40에 결합하지 않는 형광으로 표지된 시험품 (항-OX40 항체)을 사용하여 평가되었다. 관련없는 인간화된 IgG1 항체를 1A7.gr1에 대한 아이소타입 대조군으로서 사용했다. 아이소타입 게이팅을 넘어 양성인 세포의 분획은 %OX40+ 세포로 분류되었다.

[0606] 연구 설계는 하기 표 14에 요약된다.

[0607] 표 14: 예비 독성 연구 설계.

그룹	수컷 사이노스(cynos)의 #	시험품	용량 (mg/kg)	예상된 C _{max} (% 점유율)	예상된 C _{트러프} (% 점유율)
1	4	비히클	0	--	--
2	4	1A7.gr1	0.01	0.2 μg/mL (80%)	0.05 μg/mL (50%)
3	4		0.3	6 μg/mL (99%)	1.5 μg/mL (96%)
4	4		10	200 μg/mL (100%)	60 μg/mL (100%)

[0608]

[0609] **우수 실험실 관리기준 (Good laboratory practice; GLP) 독성 연구.** 비히클 (20 mM 히스티딘 아세테이트, 240 mM 수크로오스, 0.02% 폴리소르베이트 20, pH 5.5) 또는 1A7.gr1 IgG1을 수컷 및 암컷 사이노몰구스 원숭이 (그룹당 5마리의 수컷 및 5마리의 암컷)에서 0.5, 5 또는 30 mg/kg/용량으로 정맥내 볼러스를 통해 투여했다. 투여 레지멘은 총 4회 용량에 대해 6주 동안 격주마다 1회였다 (1, 15, 29 및 43일에 투여됨). 주요 연구 동물은 45일에 말단 검사를 위해 지정되었다. 회복 검사(recovery necropsy)를 위해 지정된 동물은 마지막 용량 후 6주의 회복이 진행되었고, 85일에 검사되었다. 안전성 증점은 하기를 포함했다: 임상 및 매일 관찰, 임상 병리학, 응고, 요검사, 거시적 및 현미경적 분석, 독성동태학 (TK), 항-치료적 항체 (ATA) 역가, CV 안전성 약리학, 및 신경적 평가. 약동학적 (PD) 분석은 혈청 사이토카인, T 세포 활성화/증식/고갈, 및 OX40 수용체 점유율 (말초 및 조직)을 포함했다.

[0610] 혈액을 정맥천자로 수집했다. 소변은 채혈 전 습성 얼음 상에서 밤새 특수 스테인레스강 케이지 팬으로부터 배출로부터/배출에 의해 수집되었다. 수집 후, 샘플은 처리를 위해 적절한 실험실로 옮겨졌다. 동물은 임상 화학 채혈 전에 단식되었다.

[0611] 원숭이 혈청에서 1A7.gr1 IgG1의 농도는 일반적인 ELISA를 사용하여 분석되었다.

[0612] 수용체 점유율은 유세포측정에 의해 CD3+CD4+ T-헬퍼 림프구에 대한 AF647-표지된 1A7.gr1의 결합을 평가하여 평가되었다. 간단히, 100 μL의 전혈 또는 단일 세포 현탁액을 1.8 mL의 새롭게 제조된 Pharm Lyse와 함께 96 웰 플레이트의 웰당 2.2 ml로 적절한 웰들에 부가했다. 샘플을 충분히 혼합하고 실온에서 20 분 동안 인큐베이션했다. 용해 후, 샘플을 원심분리하고, 상청액을 폐기하고, 샘플을 1.8 mL HBSS로 1회 세정했다. 세정 후, 세포를 100 μL의 10% 사이노몰구스 원숭이 혈청으로 차단하고, 2-8 °C를 유지하도록 설정된 냉장고의 암소에서 최소 15 분 동안 인큐베이션했다. 차단 단계 후, 적절한 용적의 항체 카테일을 플레이트 상의 적절한 웰들에 부가하고, 플레이트를 혼합한 후 2-8 °C를 유지하도록 설정된 냉장고의 암소에서 최소 30 분 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 플레이트를 1.8 mL HBSS로 2회 세정하고, 샘플을 300 μL의 1% 파라포름알데하이드에서 재현탁시키고, 2-8 °C를 유지하도록 설정된 냉장고의 암소에서 10-15 분 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 200 μL의 각각의 샘플을 96-웰 v-하부 플레이트로 옮기고, 세포측정기 상에서 분석했다. 유세포측정기는 마커 항원과 함께 다양한 세포-유형의 상대 존재비에 대한 데이터를 산출했다. 샘플을 FACSCanto™ II 유세포측정기 및 DIVA® 6.0 소프트웨어를 사용하여 분석했다. 각각의 투여후 시점에서 각각의 동물에 대해 산출된 데이터를 상응하는 연구전 값 뿐만 아니라 대조군 값의 범위와 비교했다. 증가 또는 감소 규모를 2차적으로 평가하여 임의의 관측된 변화의 가능성 있는 생물학적 유의성을 결정하였다.

[0613] MCP-1 수준은 검증된 LUMINEX®-기반 방법에 의해 측정되었다. 비드-기반 멀티플렉스 샌드위치 면역검정은 고품질 지지체로서 분석물 특이적 포획 항체에 접합된 스펙트럼으로 인코딩된 비드를 사용하는 고상 단백질 검정이다. 표준물 및 샘플을 웰들에 부가하고, 존재하는 분석물 (사이토카인)은 색-코딩된 비드 (각각의 색 비드는 1개의 사이토카인에 특이적이다)에 접합된 특이적 포획 항체와 결합했다. 상기 검정에서 검출 시스템은 분석물-특이적 바이오틴화된 검출 항체와 혼합된 형광성 단백질, R-파이크오테리틴 또는 스트렙타비딘-파이크오테리틴 (스트렙타비딘-RPE)에 접합된 스트렙타비딘이었다. 각각의 마이크로플레이트 웰의 내용물을 Luminex 기기로 이동시켰다. 비드의 스펙트럼 특성 및 관련된 RPE 형광의 양을 모니터링함으로써, 몇 개의 분석물의 농도를 동시에 측정했다. 샘플을 펠렛 잔해에 대해 원심분리했다. 96-웰 다중-스크린 필터 플레이트의 웰들을 200 µL의 세척 완충제로 세정했다. 이후 표준, 품질관리 (QC) 샘플, 및 샘플을 25 µL의 검정 버퍼를 함유하는 적절한 웰들로 옮긴 후 (25 µL) 25 µL의 적절한 항체 비드 작동 용액을 부가하였다. 플레이트를 2 시간 (±5 분) 동안 격렬하게 진탕되도록 설정된 플레이트 진탕기 상에서 실온에서 암소에서 인큐베이션한 후 200 µL의 세척 완충제로 2회 세정한 후 25 µL의 검출 항체를 각 웰에 부가했다. 플레이트를 격렬하게 진탕되도록 설정된 플레이트 진탕기 상에서 1 시간 (±2 분) 동안 실온에서 암소에서 인큐베이션했다. 이후, 25 µL의 작동 스트렙타비딘-RPE 작동 용액을 격렬하게 진탕되도록 설정된 플레이트 진탕기 상에서 30 분 (±1 분) 동안 실온에서 암소에서 인큐베이션했다. 플레이트를 200 µL의 세척 완충제로 2회 세정한 후, 150 µL의 운반용 유체 (sheath fluid)를 각 웰에 부가하고, 플레이트를 격렬하게 진탕되도록 설정된 플레이트 진탕기 상에서 암소에서 적어도 5 분 동안 실온에서 인큐베이션했다. 플레이트를 Luminex 시스템 상에서 관독했다. 원숭이 MCP-1 표준물을 37.500 내지 6000 pg/mL의 농도 범위를 커버하는 검정 희석제에서 제조했다. 검정의 LLOQ 및 ULOQ 는 75.00 내지 6000 pg/mL였다. 원숭이 MCP-1의 QC 샘플을 200, 1000 및 3200 pg/mL의 이론적 농도로 검정 희석제에서 제조했다. 또한, 내인성 QC (EQC)는 순수하게 (Neat) 플레이팅되었고, 곡선의 범위 내에 있었다.

[0614] 연구 설계는 하기 표 15에 요약된다.

[0615] **표 15: GLP 독성 연구 설계.**

그룹	사이노스의 #	시험품	용량 (mg/kg)	동물 말단 검시의 # (45 일)	동물 회복 검시의 # (85 일)
1	5F/5M	비히클	0	3F/3M	2F/2M
2	5F/5M	1A7.gr1	0.5	3F/3M	2F/2M
3	5F/5M		5	3F/3M	2F/2M
4	5F/5M		30	3F/3M	2F/2M

[0616] **결과 V**

[0617] **예비 독성 연구**

[0618] 이 연구의 목적은, 총 3회 용량에 대해 격주마다 1회 (1, 15 및 29일) 사이노물구스 원숭이에게 정맥내 주사를 통해 투여될 때, 독성, 독성동태학 프로파일, 및 항-0X40 (1A7.gr1 IgG1)의 약력학을 평가하기 위한 것이었다.

[0619] 1A7.gr1 IgG1의 정맥내 투여는 4주 동안 격주마다 1회 최대 10mg/kg에서 사이노물구스 원숭이에서 충분히 용인되었으며, 모든 동물은 계획된 검시시까지 생존하였다. c-반응성 단백질 (CRP)의 최소 증가 (도 14a 및 14b)를 관측하였고, CRP의 일시적 증가는 주로 고용량 그룹 (10mg/kg)에서 3마리의 ATA+ 원숭이로 제한되었다. 유사하게, 사이토카인의 혼합된 서브셋에서 일시적 증가 (도 15a 및 15b)는 주로 고용량 (10mg/kg) 그룹에서 3마리의 ATA+ 원숭이로 제한되었다. 임상 병리학 변화 또는 사이토카인 상승은 나머지 ATA+ 또는 ATA- 동물에서 관측되지 않았다. 항원 접종의 부재 하에 예상되었던 바와 같이 IFN γ 증가도 관측되지 않았다.

[0620] 노출은 모든 동물에서 혈청 PK (도 16a) 및 말초 수용체 점유율 (도 16b)의 측정에 의해 확인되었다. 제1 사이클 C_{max} 용량은 모든 3개의 그룹에 대해 비례하였다. PK는 10mg/kg에서의 AUC₀₋₁₄를 기반으로 IgG1 항체에 대해 예상된 바와 같았다. 높은 빈도의 ATA가 관측되었다: 0.01 및 0.3mg/kg 그룹에서 4마리의 동물 중 3마리; 및 10mg/kg 그룹에서 4마리의 동물 중 2마리. 효과는 혈청 농도 및 수용체 점유율의 감소였다. 이들 결과는, 1A7.gr1의 IV 투여가 지시된 복용 계획에서 사이노물구스 원숭이에서 잘-용인되었음을 실증한다.

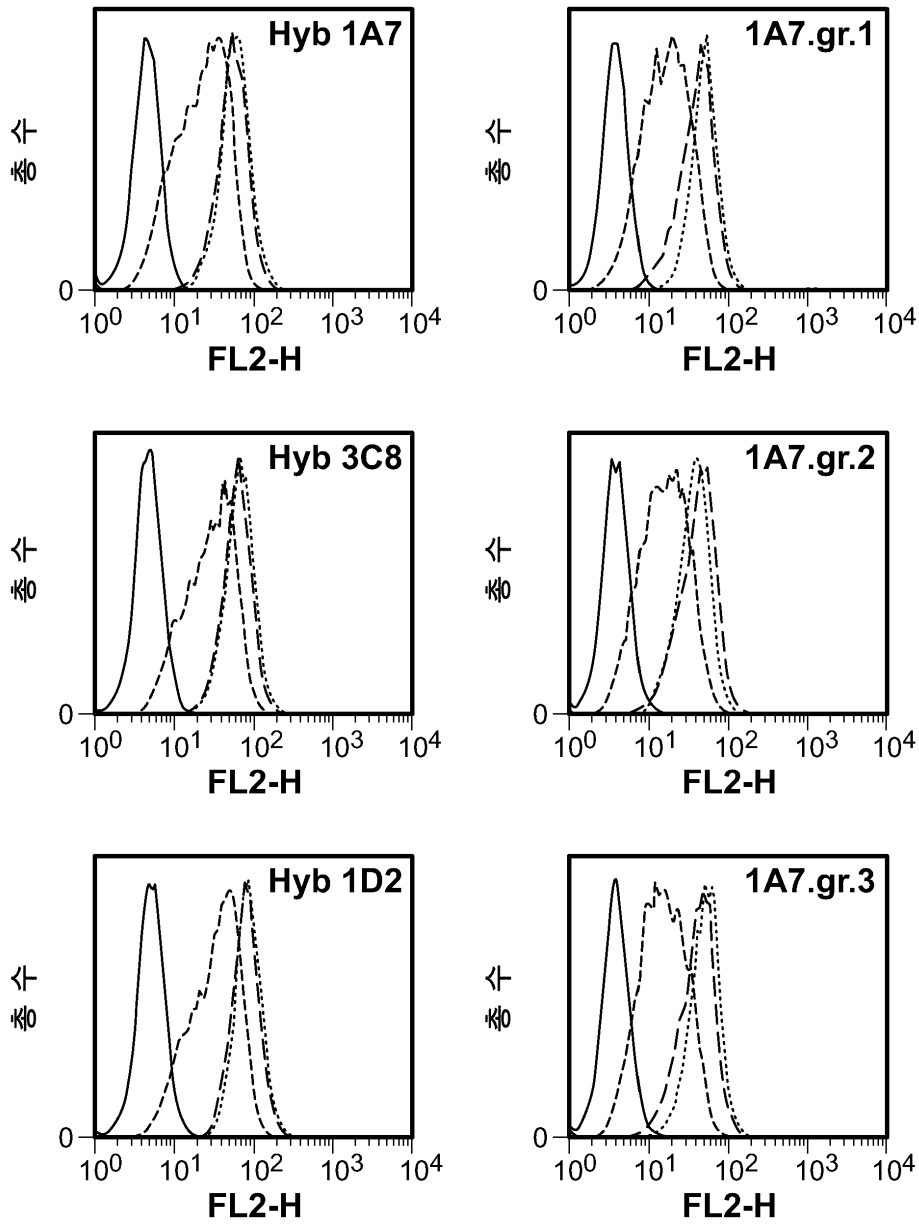
[0621] **GLP 독성 연구**

[0622] GLP 독성 연구의 목적은 1, 15, 29 및 43일의 연구일에 이어서 투여 없이 42일 (회복 기간)에 0, 0.5, 5 및 30mg/kg/용량으로 정맥내로 투여된 사이노물구스 원숭이에서 1A7.gr1의 독성을 측정하기 위한 것이었다.

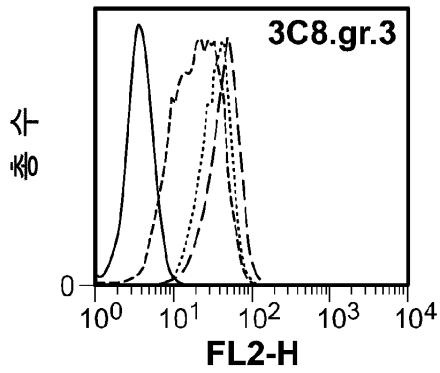
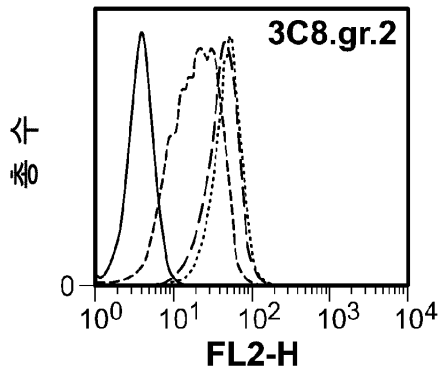
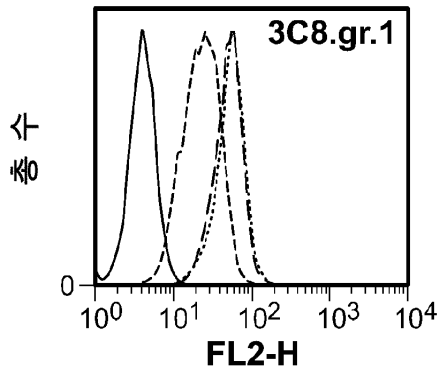
- [0624] 1A7.gr1 IgG1의 정맥내 투여는 6주 동안 격주마다 1회 최대 30mg/kg에서 사이노몰구스 원숭이에서 충분히 용인되었고, 모든 동물은 45 및 85일의 연구일에 이들의 계획된 검시 시점까지 생존하였다. IgG1 항체에 대한 예상되는, 용량-비례 PK를 관측했다 (도 17). 노출 및 수용체 점유율은 30mg/kg 투여 수준에서 유지했다 (도 18). ATA는 0.5 및 5mg/kg 투여 수준에 있는 모든 동물에서 검출되었지만, 30mg/kg 용량 수준에서는 아니었고, 노출 및 수용체 점유율은 감소되었다. MCP-1의 일시적 상승은 중간-용량 동물에서 관측되었다 (도 19). 말초 T 세포의 유의미한 활성화 또는 증식은 관측되지 않았으며 (도 20), 절대 말초 T 세포수에서의 어떠한 유의미한 감소도 관측되지 않았다.
- [0625] 요약하면, 제1 용량 후 임상 관찰, 또는 임상 병리학 파라미터에서의 변화가 관측되지 않았다. 급성 투여 후 반응, 및 급성기 단백질 및 사이토카인에서의 일시적 증가는, 잠재적으로 ATA로 인해, 제2 용량 후 개시하는 것으로 관측되었다 (2개의 모든 연구에서 일치함). 약물-관련된 장기 중량 변화, 거시적 또는 현미경적 조사결과는 주목되지 않았다. ATA는 0.5mg/kg 및 5mg/kg (30mg/kg 제외) 용량 그룹에서의 모든 동물에서 검출되었고, 노출 및 수용체 점유율이 감소되었다. 1A7.gr1은 인간 OX40과 높은 친화도 (~0.45nM)로 결합하는 것으로 밝혀졌고, PK는 전형적인 IgG1에 대해 예상되는 바와 같았고, 용량-비례했다. 이들은 인간 CL=2.5mL/d/kg 및 $t_{1/2}$ ~3주로 추정된다. T 세포 수, 또는 조직 또는 주변에서의 활성화 상태에 대한 유의미한 PD 효과는 관측되지 않았다. 말초 T 세포의 유의미한 활성화 또는 증식의 부재, 및 절대 말초 T 세포수에서의 유의미한 변화 부재는, OX40이 오직 활성화된 T 세포 상에서 일시적으로 발현되며, 건강한 사이노스는 무시해도 좋은 활성화된 T 세포를 가질 것이기 때문에 놀라운 일이 아니었다.
- [0626] 전술한 발명이 이해의 명쾌함을 위해 설명 및 예시로써 일부 상세하게 기재되더라도, 설명 및 예시는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본원에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시내용은 그 전체가 참고로 명확히 편입되어 있다.

도면

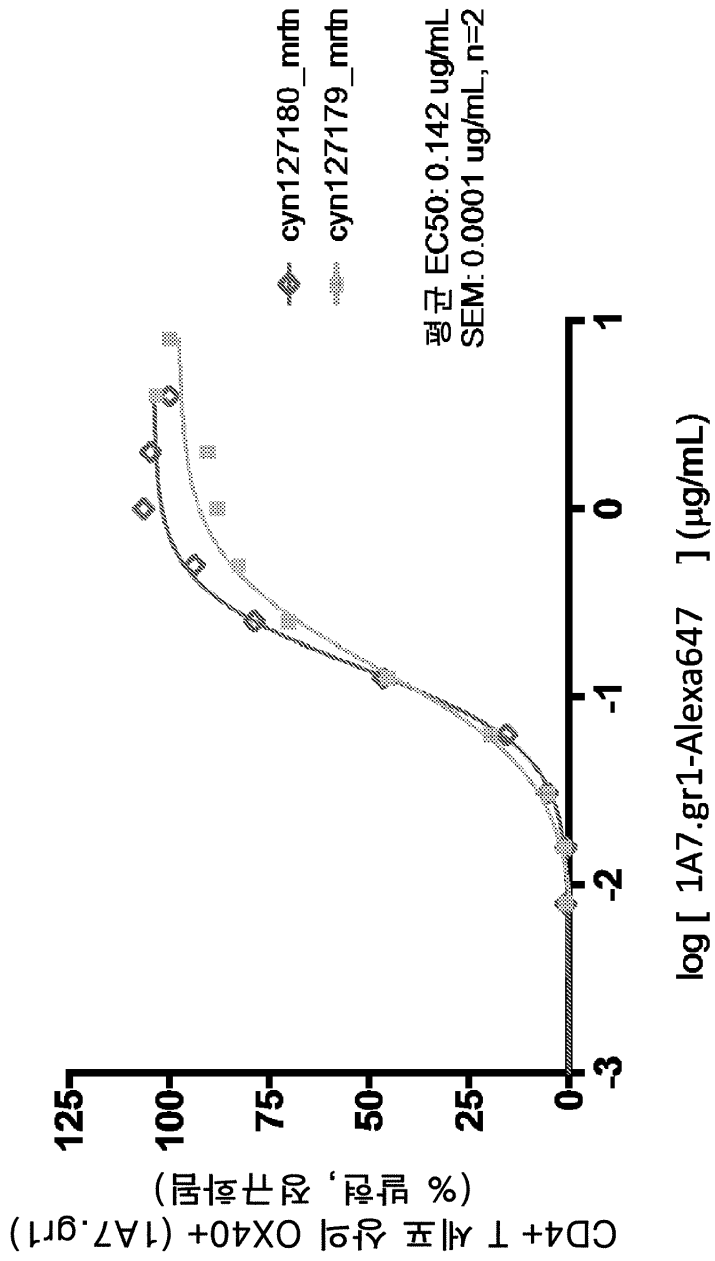
도면1aa



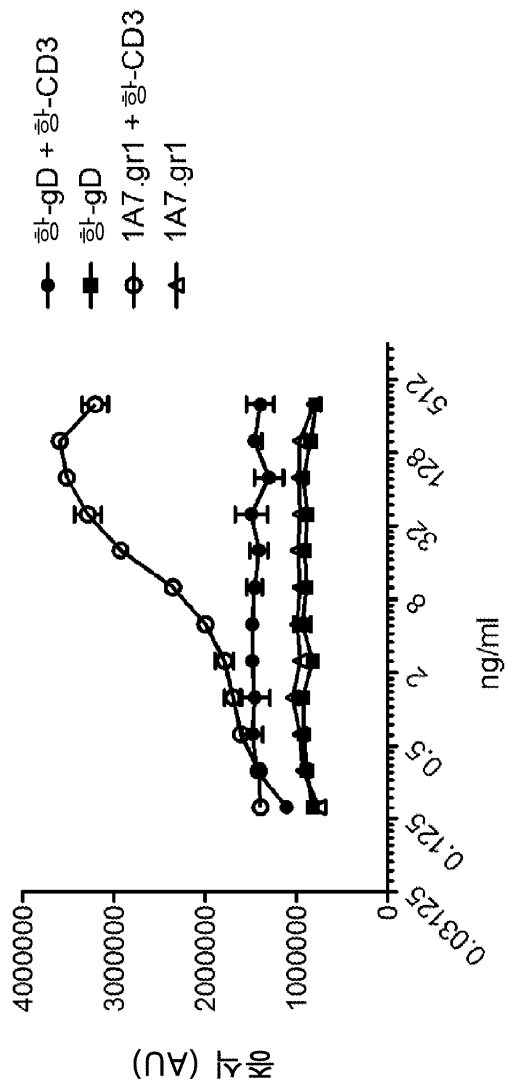
도면1ab



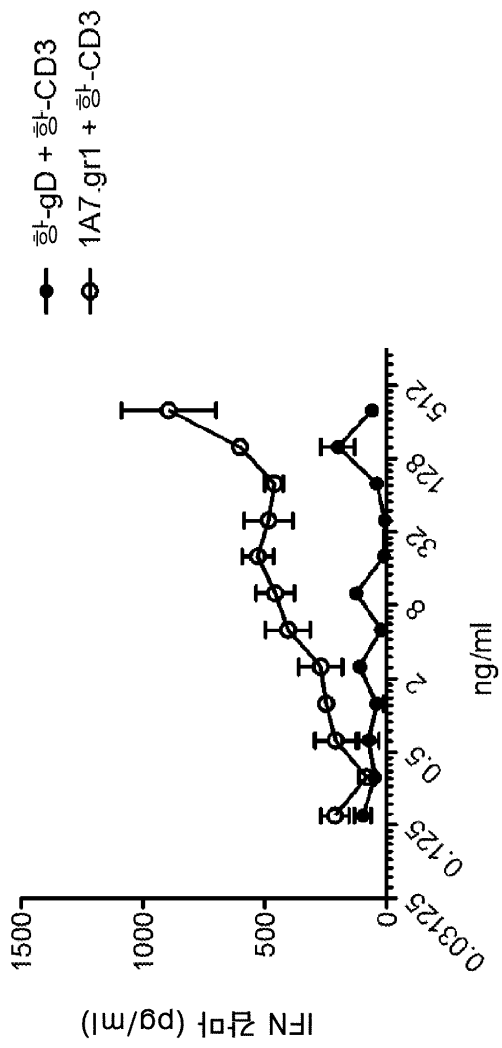
도면2



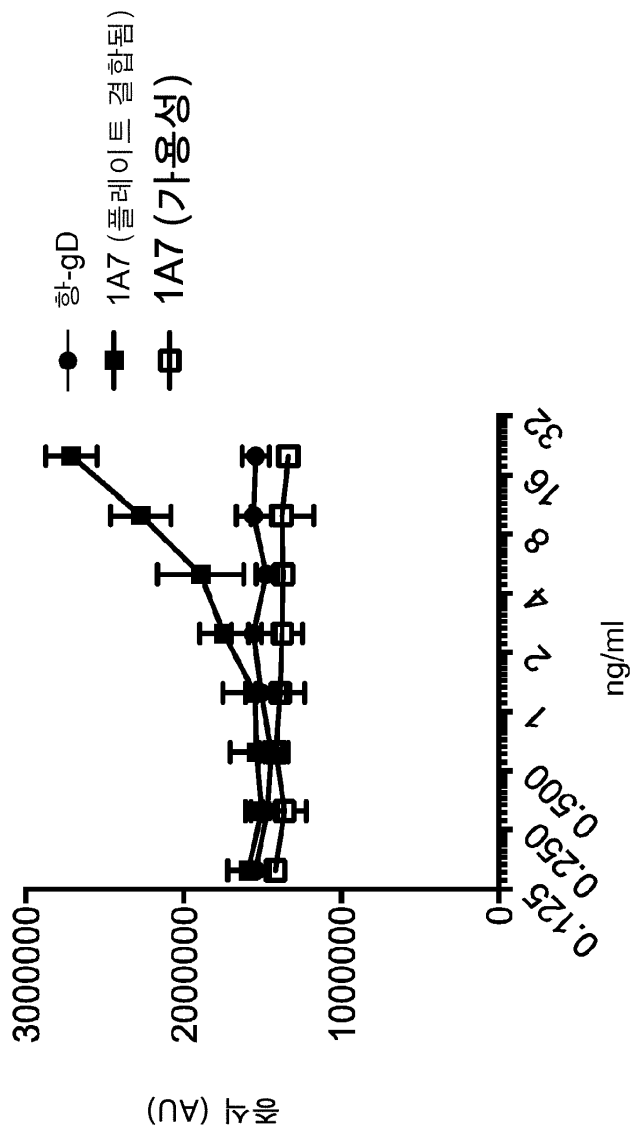
도면3a



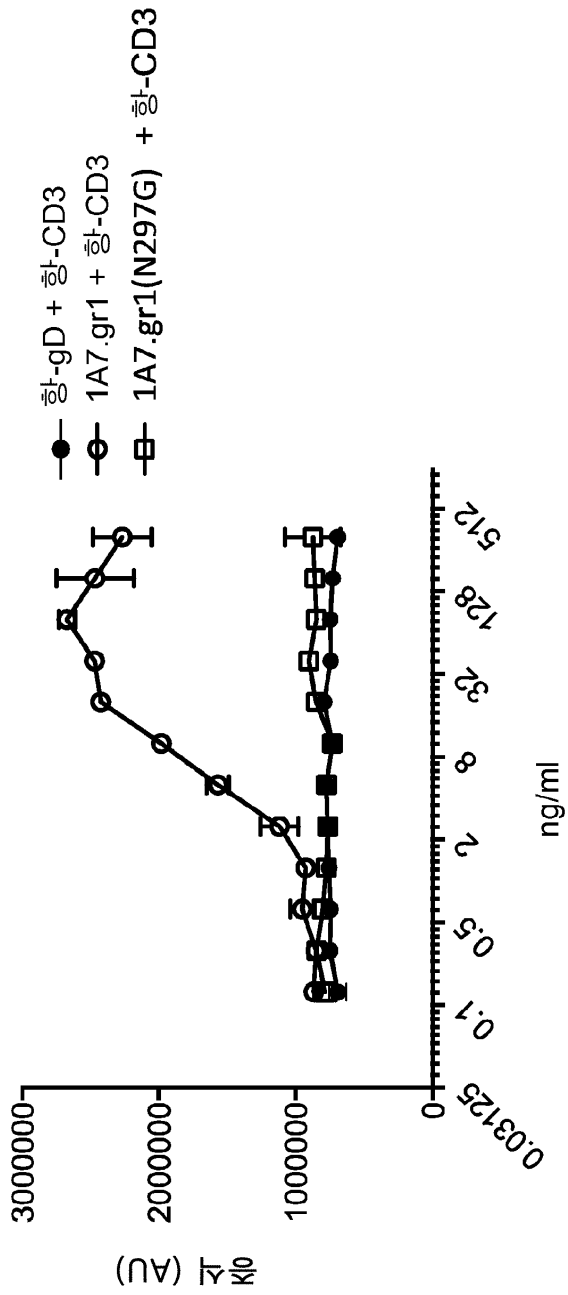
도면3b



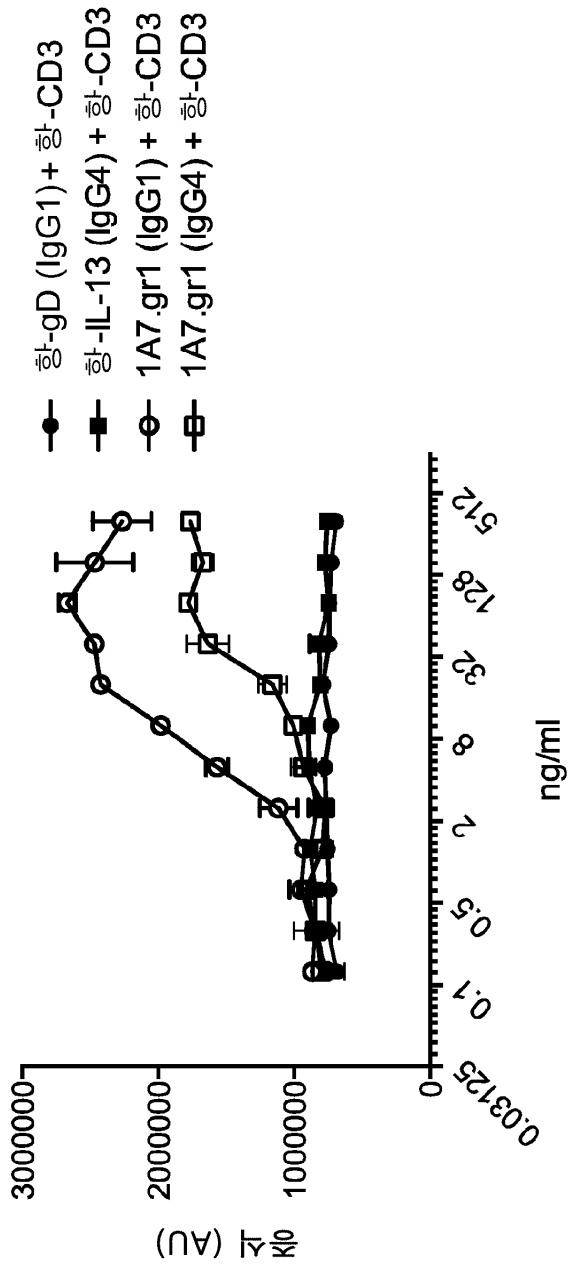
도면4a



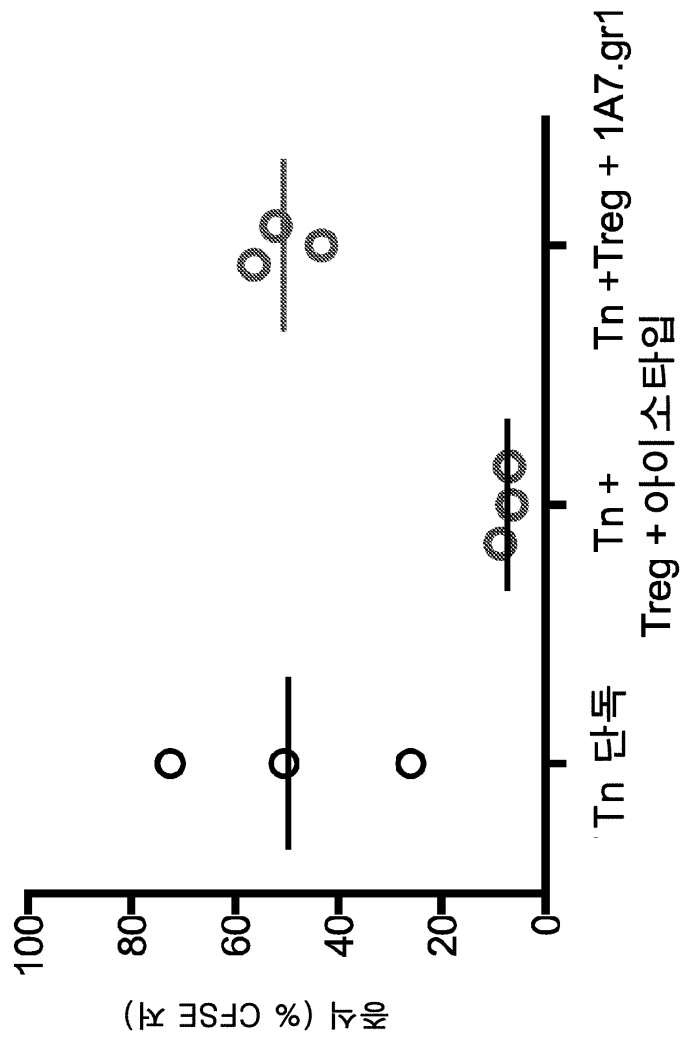
도면4b



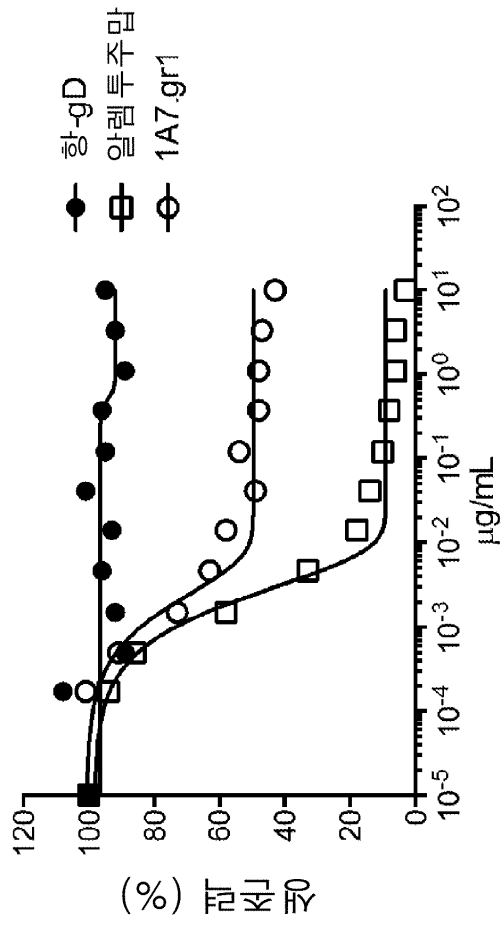
도면5



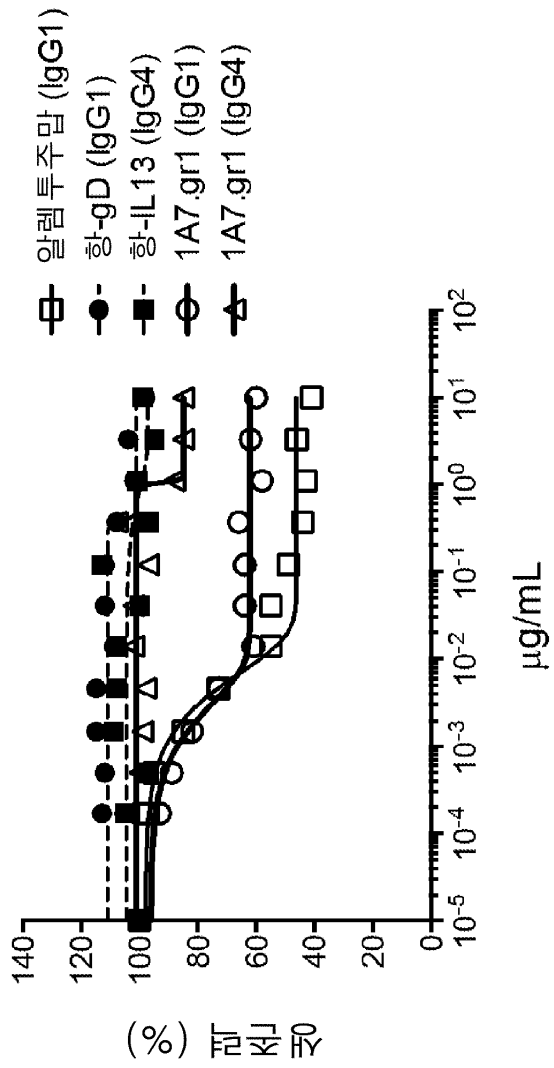
도면6



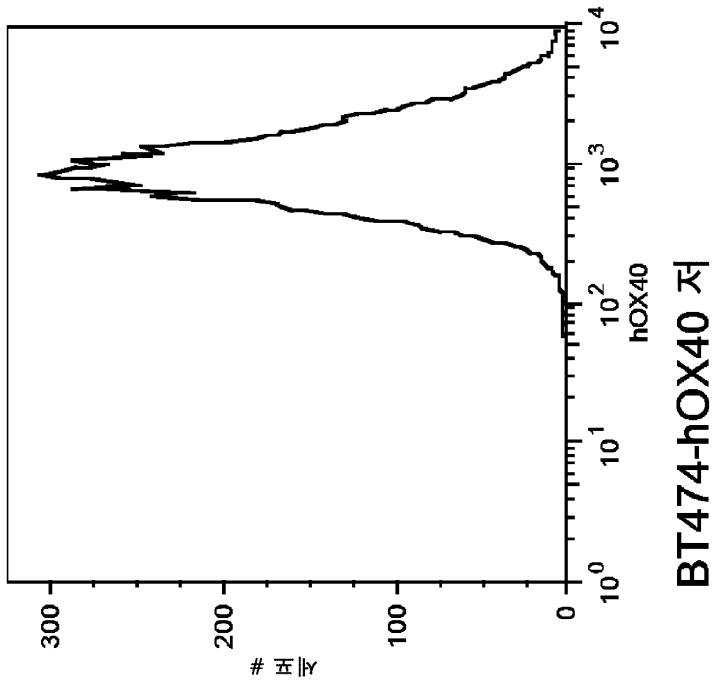
도면7a



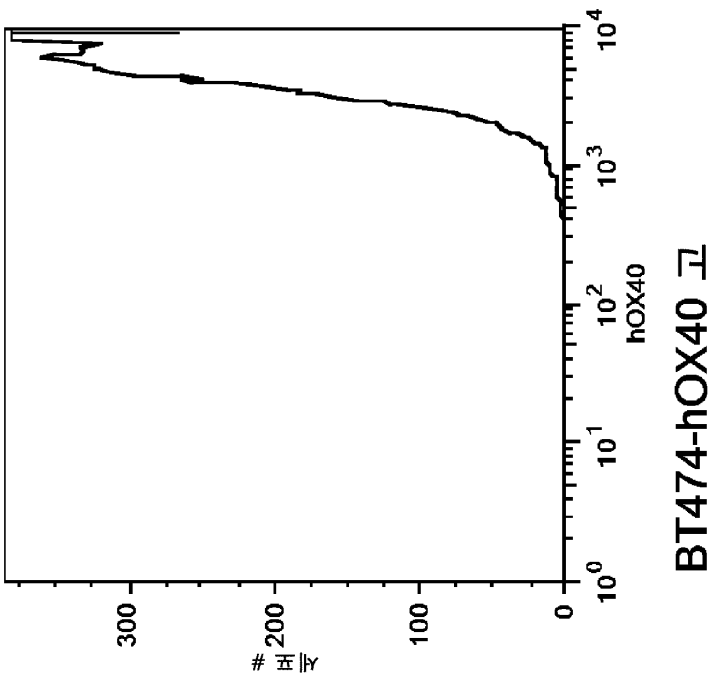
도면7b



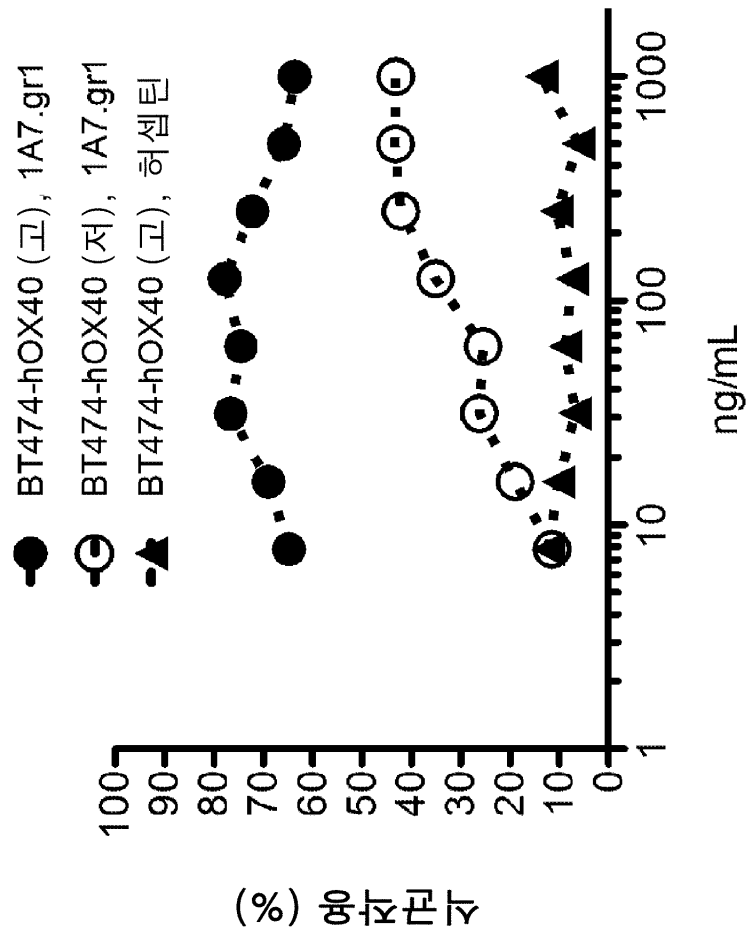
도면8a



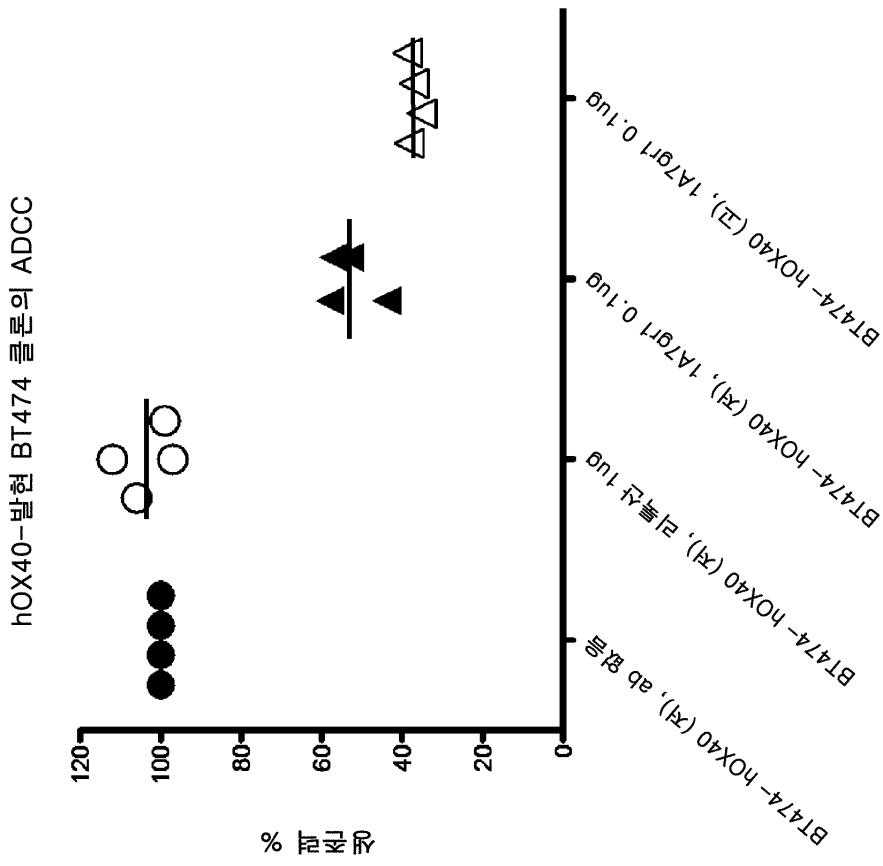
도면8b



도면9



도면10



도면11a

카뱃 정의에 따른 CDR 서열은 밑줄이 그어져있다

경쇄 가변 영역

카뱃 번호	CDRL1-경쇄부	CDRL1-가변
1A7	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.1	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.2	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.3	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.4	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.5	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.6	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.7	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.DA	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.ES	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.NADS	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.NADA	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.NGDA	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.SGDS	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.NGSS	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.gr.DANADA	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.1	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.2	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.3	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.4	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.5	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.6	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.7	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.8	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.9	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.10	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.11	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.12	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.13	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.14	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.15	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
1A7.Ala.16	DIQMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
3C8	DLMTQSPSSMSVSL	IGDIVS
3C8.gr.1	DLMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
3C8.gr.2	DLMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
3C8.gr.3	DLMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
3C8.gr.4	DLMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
3C8.gr.5	DLMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
3C8.gr.5.DA	DLMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
3C8.gr.5.DQ	DLMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
3C8.gr.5.SG	DLMTQSPSSLSASV	IGDRVIT
3C8.gr.5.EG	DLMTQSPSSLSASV	IGDRVIT

도면11c

1A7.Ala.11 APKLLIYYTSRLRSGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 1A7.Ala.12 APKLLIYYTSRLRSGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 1A7.Ala.13 APKLLIYYTSRLRSGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 1A7.Ala.14 APKLLIYYTSRLRSGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 1A7.Ala.15 APKLLIYYTSRLRSGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 1A7.Ala.16 APKLLIYYTSRLRSGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8 SERGLYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGADYSLTISSLESEDFFA
 3C8.gr.1 APKLLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.2 APKLLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.3 APKLLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.4 SFFKGLYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.5 SFFKGLYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.5.DA SFFKGLYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.5.DQ SFFKGLYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.5.SG SFFKGLYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.5.EG SFFKGLYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.5.QG SFFKGLYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.6 SFFKGLYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGADYTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.7 SFFKGLYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.8 SFFKGLYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.9 SPKLLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.10 AFKLLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.gr.11 APKGLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.A.1 SFFKGLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.A.2 SFFKGLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.A.3 SFFKGLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.A.4 SFFKGLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.A.5 SFFKGLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.A.6 SFFKGLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.A.7 SFFKGLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.A.8 SFFKGLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.A.9 SFFKGLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 3C8.A.10 SFFKGLIYHGTLNLEGGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQPEDFA
 1D2 TVKLLIYYTSRLHSGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQEDFA
 1D2.gr.1 APKLLIYYTSRLHSGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQEDFA
 1D2.gr.2 APKLLIYYTSRLHSGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQEDFA
 1D2.gr.3 APKLLIYYTSRLHSGVPSRFRSGSGGTDFTLTISSLQEDFA

카펫 넘버
 1A7
 1A7.gr.1
 1A7.gr.2
 1A7.gr.3
 1A7.gr.4
 1A7.gr.5
 1A7.gr.6
 1A7.gr.7
 1A7.gr.DA

CDR13-2 氨基酸
 CDR13-2 77-82

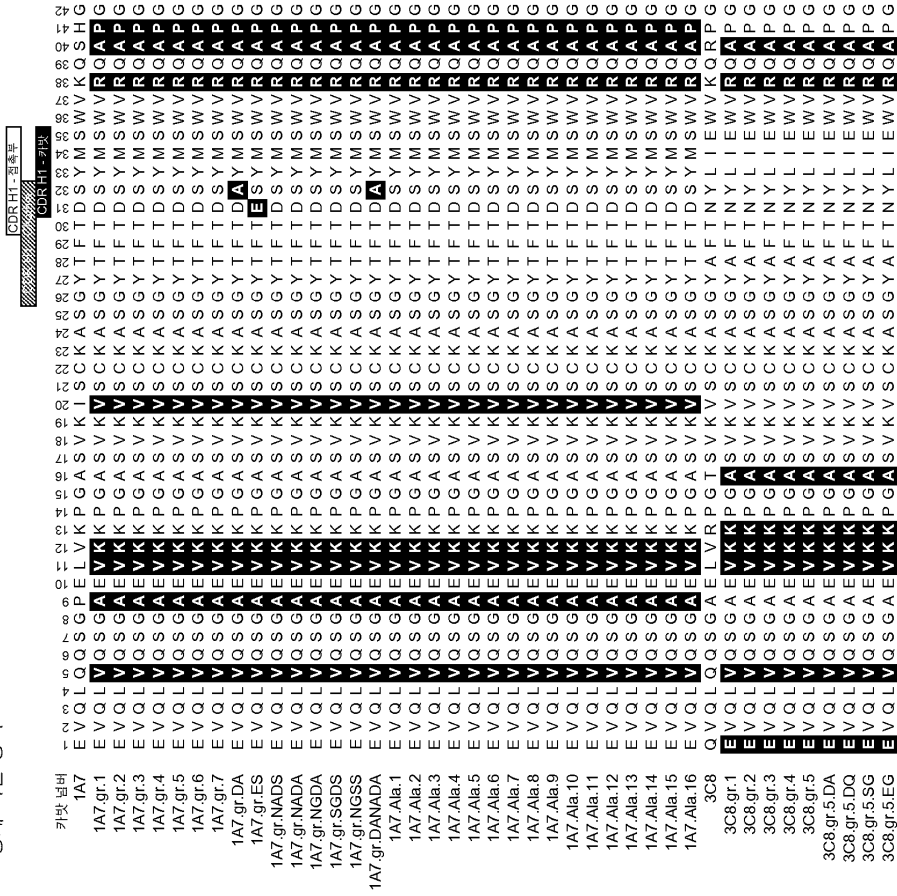
도면11d

1A7.gr.ES TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.gr.NADS TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.gr.NADA TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.gr.NGDA TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.gr.SGDS TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.gr.NGSS TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.gr.DANADA TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.1 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.2 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.3 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.4 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.5 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.6 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.7 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.8 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.9 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.10 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.11 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.12 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.13 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.14 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.15 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 1A7.Ala.16 TTYCQQGHTLPPPTFGQGTKEIK
 3C8 DTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.1 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.2 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.3 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.4 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.5 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.5.DA TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.5.DQ TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.5.SG TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.5.EG TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.5.QG TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.6 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.7 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.8 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.9 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.10 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.gr.11 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.A.1 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.A.2 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.A.3 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.A.4 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.A.5 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.A.6 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.A.7 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.A.8 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.A.9 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 3C8.A.10 TTYCVHYAQFPYTFGGTKLEIK
 1D2 TTYFCQQGNTLPPPTFGGTTKEIK

도면11e

1D2.gr.1 T Y Y C Q Q G N T L P W T F G Q G T K V E I K
1D2.gr.2 T Y Y C Q Q G N T L P W T F G Q G T K V E I K
1D2.gr.3 T Y Y C Q Q G N T L P W T F G Q G T K V E I K

중쇄 가변 영역



도면11f

3C8.gr.5.QG EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.gr.6 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.gr.7 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.gr.8 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.gr.9 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.gr.10 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.A.1 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.A.2 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.A.3 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.A.4 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.A.5 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.A.6 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.A.7 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.A.8 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.A.9 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 3C8.A.10 EVQLVQSGAEVKKPGASVKASCASGYSFNYLI EWVQRQAPG
 1D2 QVQLKQSGPGLVQPSLSTCTVSGFSLTDYGVLRQSPG
 1D2.gr.1 EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLRQSPG
 1D2.gr.2 EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLRQSPG
 1D2.gr.3 EVQLVESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLRQSPG

CDR H2-2 氨基酸
 CDR H2-2 氨基酸

카펫-넘버 1A7 1A7.gr.1 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.2 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.3 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.4 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.5 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.6 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.7 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.DA QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.ES QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.NADS QG LEWI GDMY PDNADASSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.NADA QG LEWI GDMY PDNADASSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.NGDA QG LEWI GDMY PDNGDASSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.SGDS QG LEWI GDMY PDNGDASSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.NGSS QG LEWI GDMY PDNADASSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.gr.DANADA QG LEWI GDMY PDNGDASSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.Ala.1 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.Ala.2 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.Ala.3 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.Ala.4 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.Ala.5 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.Ala.6 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.Ala.7 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.Ala.8 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS
 1A7.Ala.9 QG LEWI GDMY PDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSSTAYLELS

도면11g

1A7.Ala.10 QGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTIIRDTSTSTAYLELS
 1A7.Ala.11 QGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTIIRDTSTSTAYLELS
 1A7.Ala.12 QGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTIIRDTSTSTAYLELS
 1A7.Ala.13 QGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTIIRDTSTSTAYLELS
 1A7.Ala.14 QGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTIIRDTSTSTAYLELS
 1A7.Ala.15 QGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTIIRDTSTSTAYLELS
 1A7.Ala.16 QGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTIIRDTSTSTAYLELS
 3C8 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.1 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.2 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.3 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.4 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.5 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.5.DA QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.5.DQ QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.5.SG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.5.EG QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.5.QQ QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.6 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.7 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.8 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.9 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.10 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.gr.11 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.A.1 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.A.2 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.A.3 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.A.4 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.A.5 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.A.6 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.A.7 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.A.8 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.A.9 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 3C8.A.10 QGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGVTTLADTKSSTAYMQLS
 1D2 KGLEWLGMIW.SGGTTDYNAAFISRLSINKDNKSQVFFKMN
 1D2.gr.1 KGLEWLGMIW.SGGTTDYNAAFISRLSINKDNKSQVFFKMN
 1D2.gr.2 KGLEWLGMIW.SGGTTDYNAAFISRLSINKDNKSQVFFKMN
 1D2.gr.3 KGLEWLGMIW.SGGTTDYNAAFISRLSINKDNKSQVFFKMN

CORDH3-组番号
 CDRH3-子号
 카펫 번호
 1A7 SLTSEDSAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.1 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.2 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.3 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.4 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.5 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.6 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.7 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS

도면11h

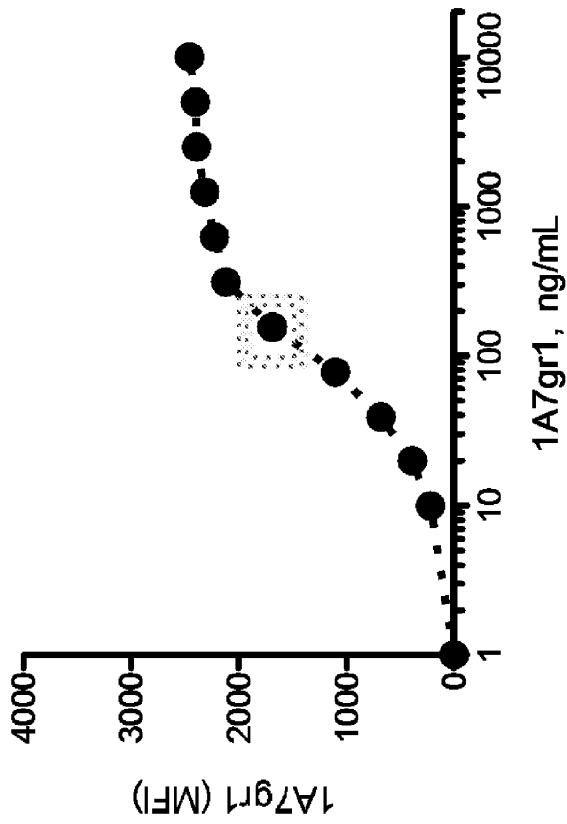
1A7.gr.DA SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.ES SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.NADS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.NADA SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.NGDA SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.SGDS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.NGSS SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.gr.DANADA SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.1 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.2 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.3 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.4 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.5 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.6 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.7 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.8 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.9 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.10 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.11 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.12 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.13 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.14 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.15 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 1A7.Ala.16 SLRSEDTAVYYCVLAPRWYF SVWGGT LVT VSS
 3C8 SLTSEDSAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.1 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.2 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.3 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.4 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.5 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.5.DA SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.5.DQ SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.5.SG SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.5.EG SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.5.QQ SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.6 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.7 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.8 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.9 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.10 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.gr.11 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.A.1 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.A.2 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.A.3 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.A.4 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.A.5 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.A.6 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.A.7 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.A.8 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.A.9 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS
 3C8.A.10 SLRSEDTAVYFCARDRL...DYWGQGT LVT VSS

도면11i

1D2 S L Q V D D T A I Y Y C V R E E M . . . D Y W G Q G T S V T V S S
 1D2.gr.1 S V T A A D T A V Y Y C V R E E M . . . D Y W G Q G T L V T V S S
 1D2.gr.2 S V T A A D T A V Y Y C V R E E M . . . D Y W G Q G T L V T V S S
 1D2.gr.3 S V T A A D T A V Y Y C V R E E M . . . D Y W G Q G T L V T V S S

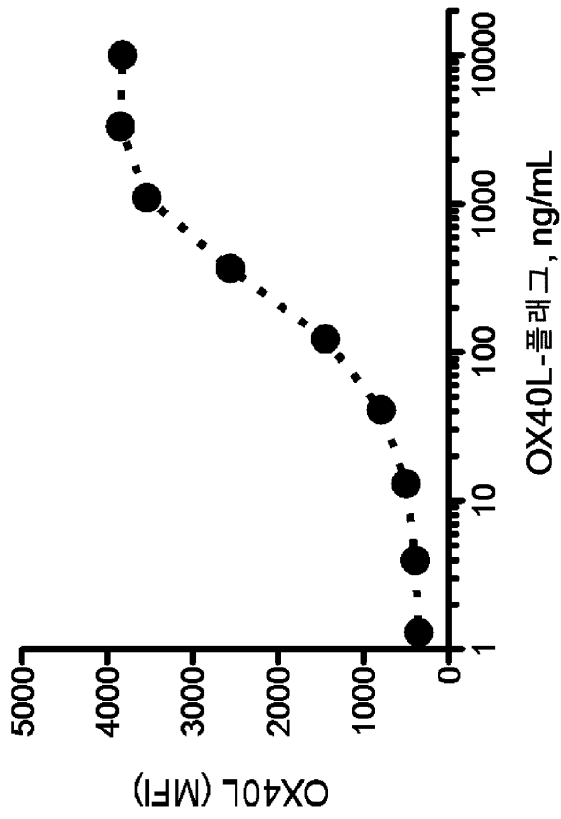
도면12a

1A7gr1은 Hut78에 결합한다

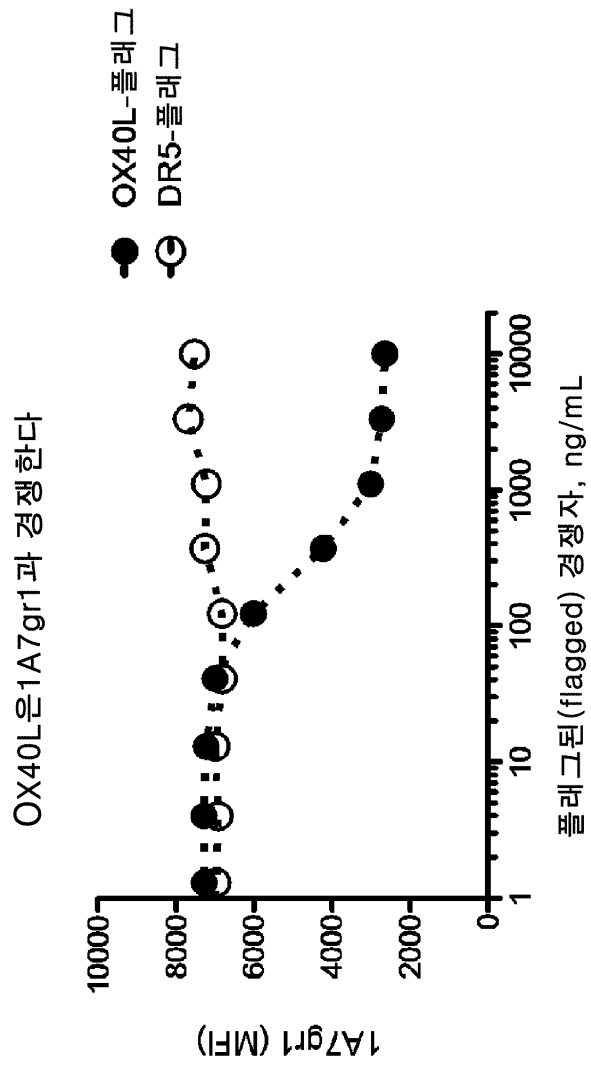


도면12b

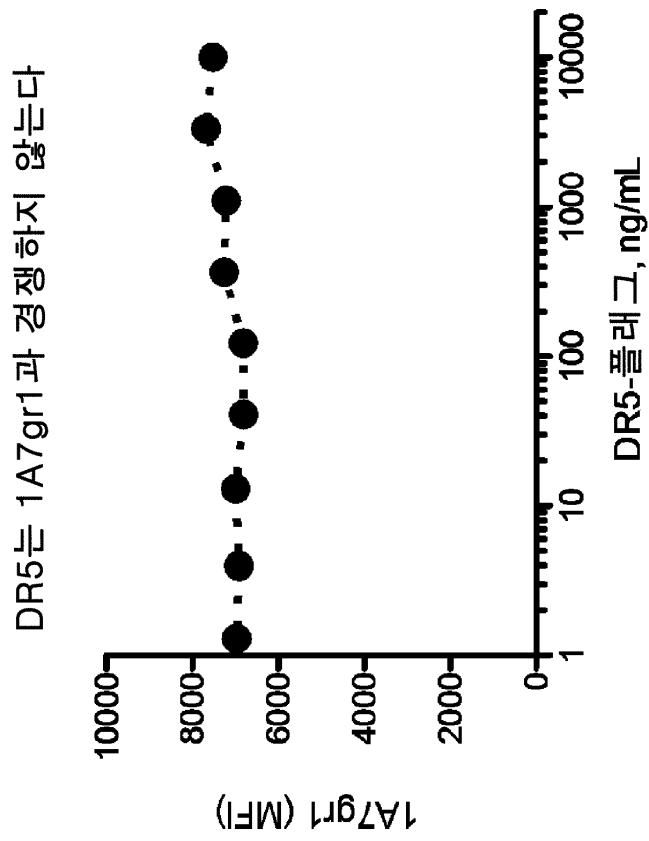
OX40L은 Hut78에 결합한다



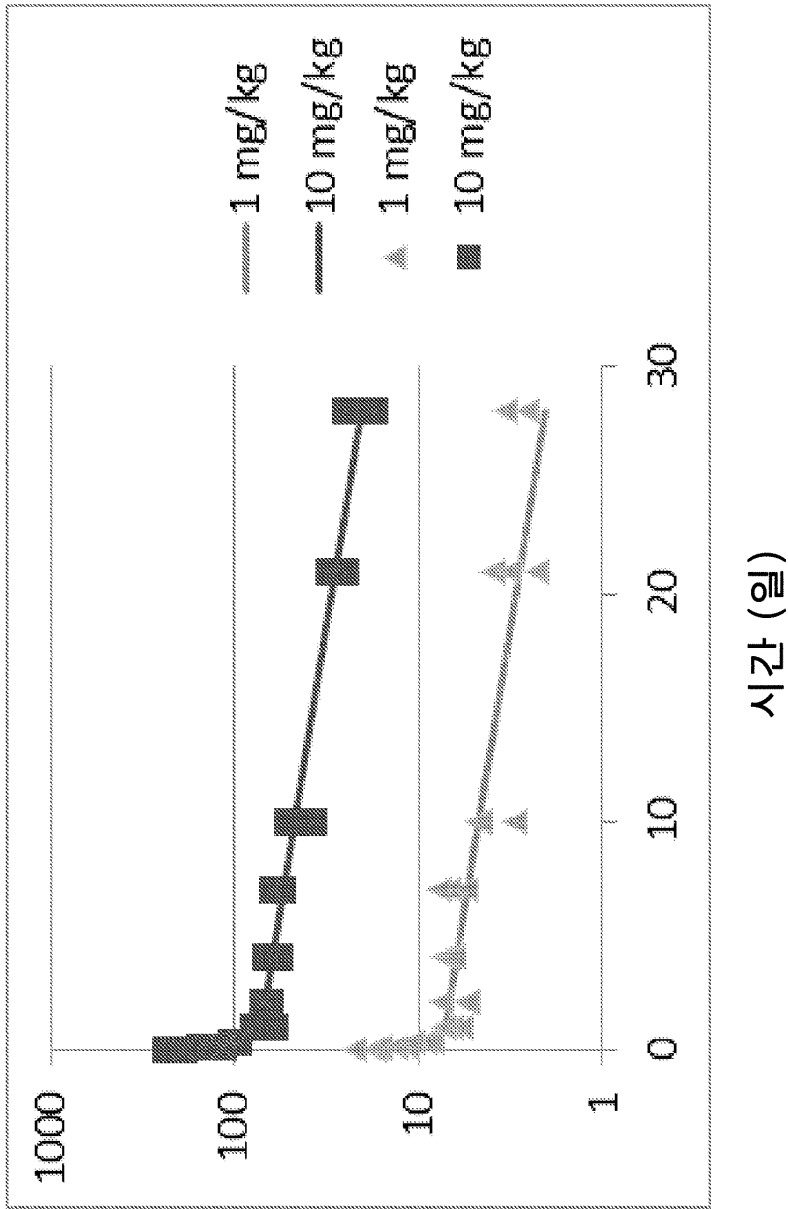
도면12c



도면12d

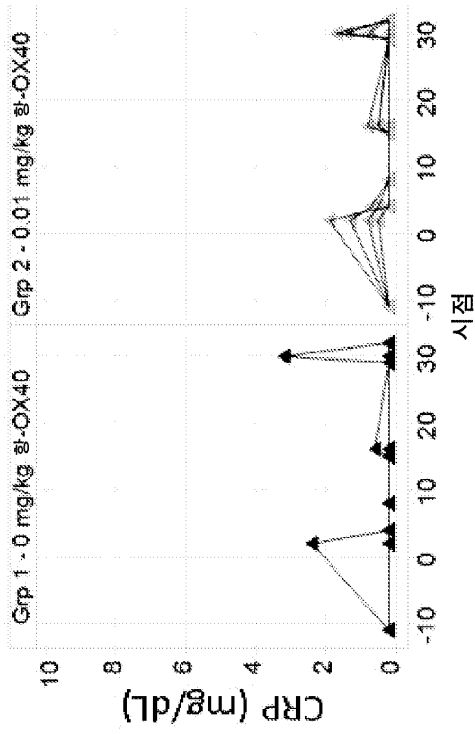


도면13

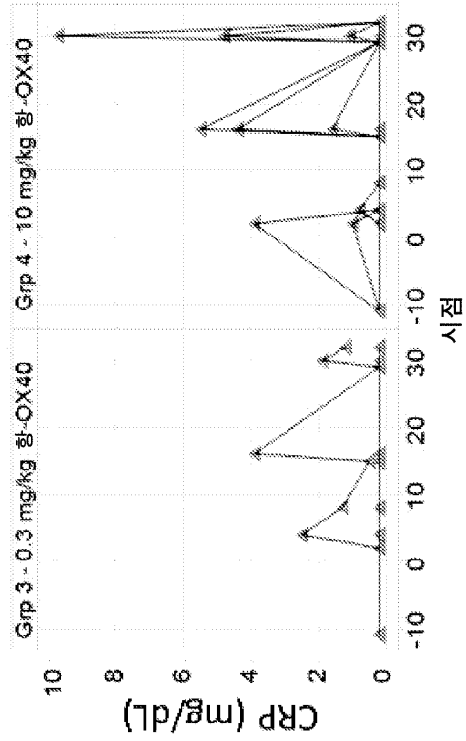


약물 농도 (ng/mL) 대 시간 (일)

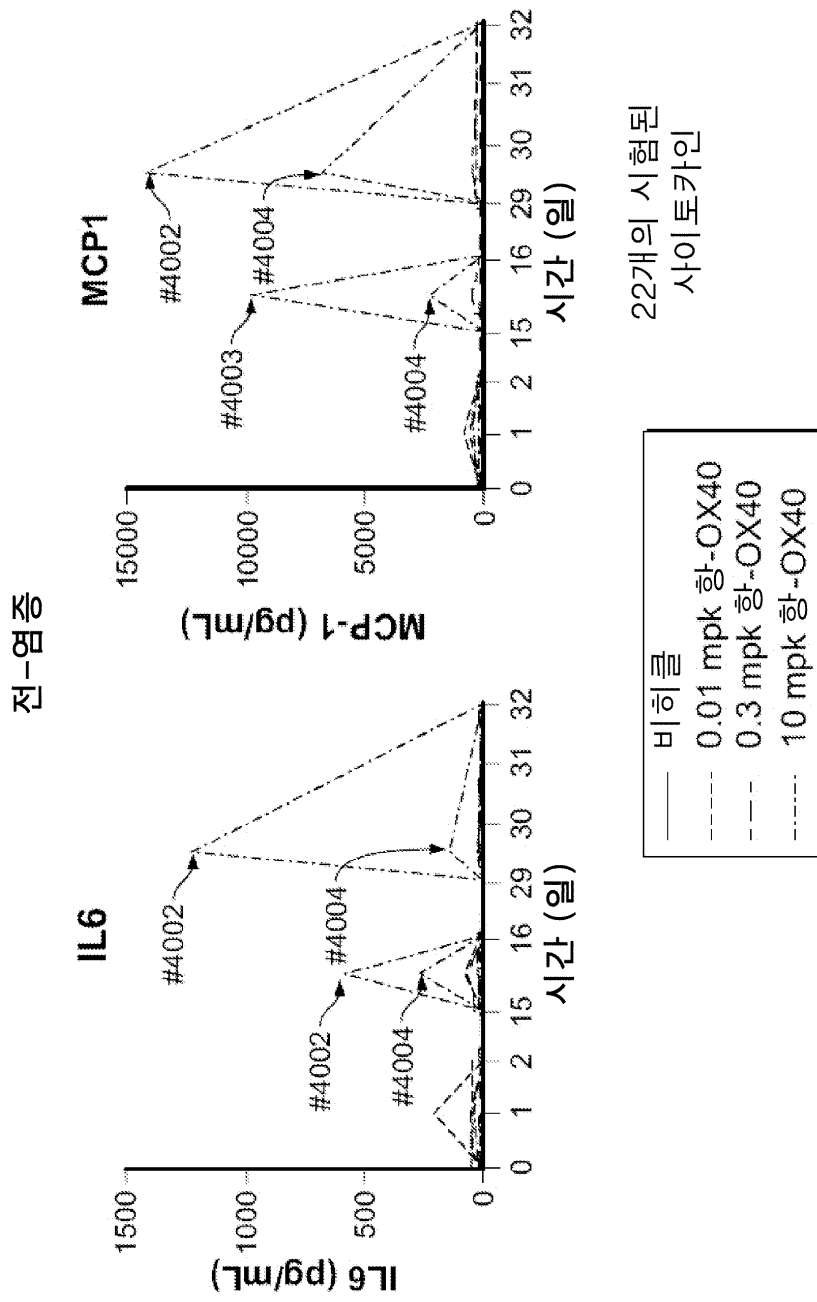
도면14a



도면14b



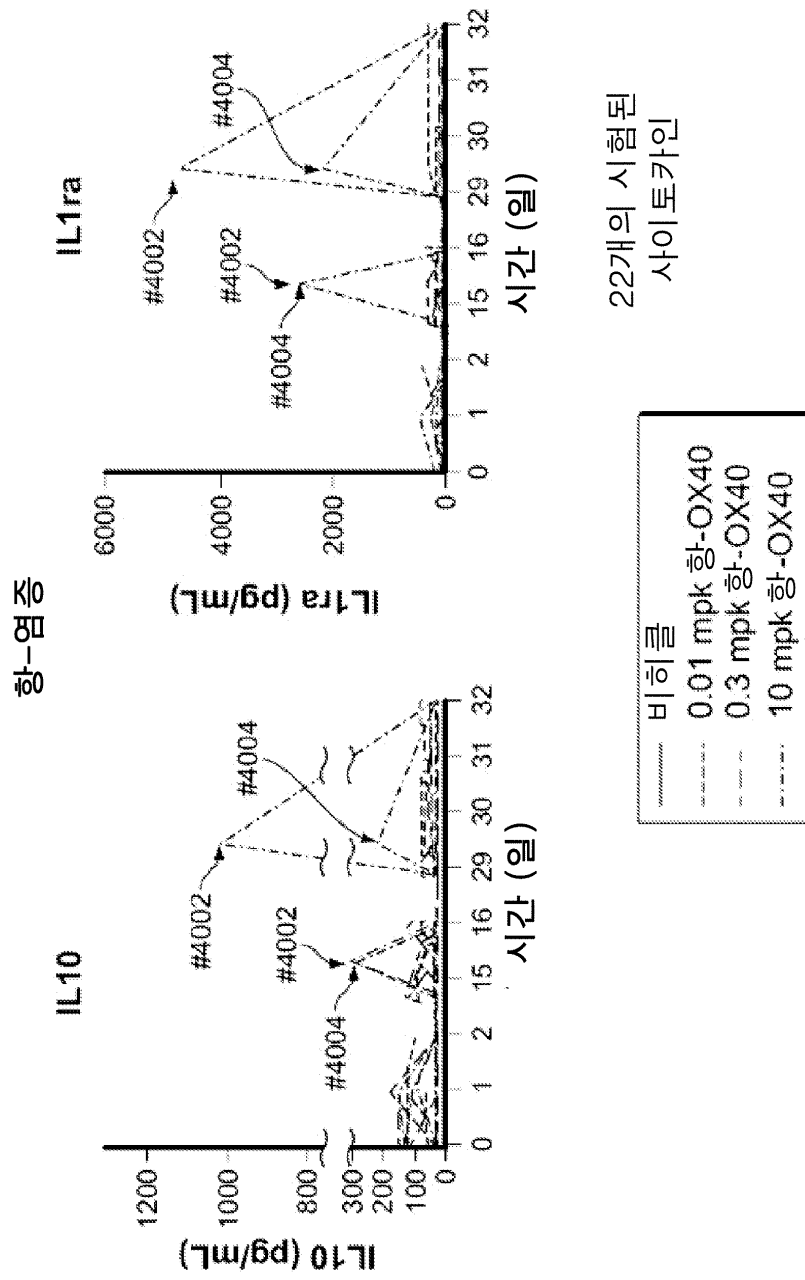
도면15a



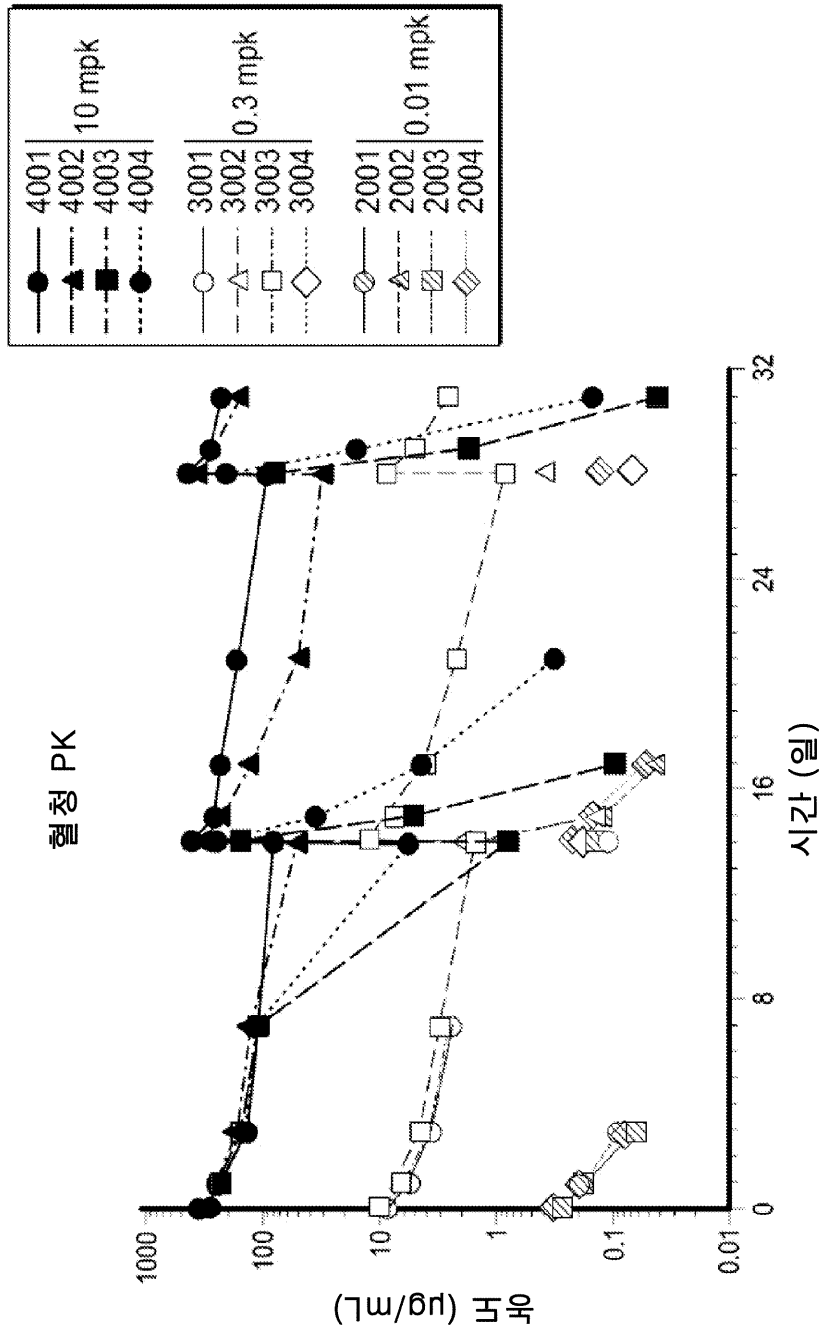
22개의 시험된
사이토카인

- 비히클
- - - 0.01 mpk 항-OX40
- · - 0.3 mpk 항-OX40
- · · 10 mpk 항-OX40

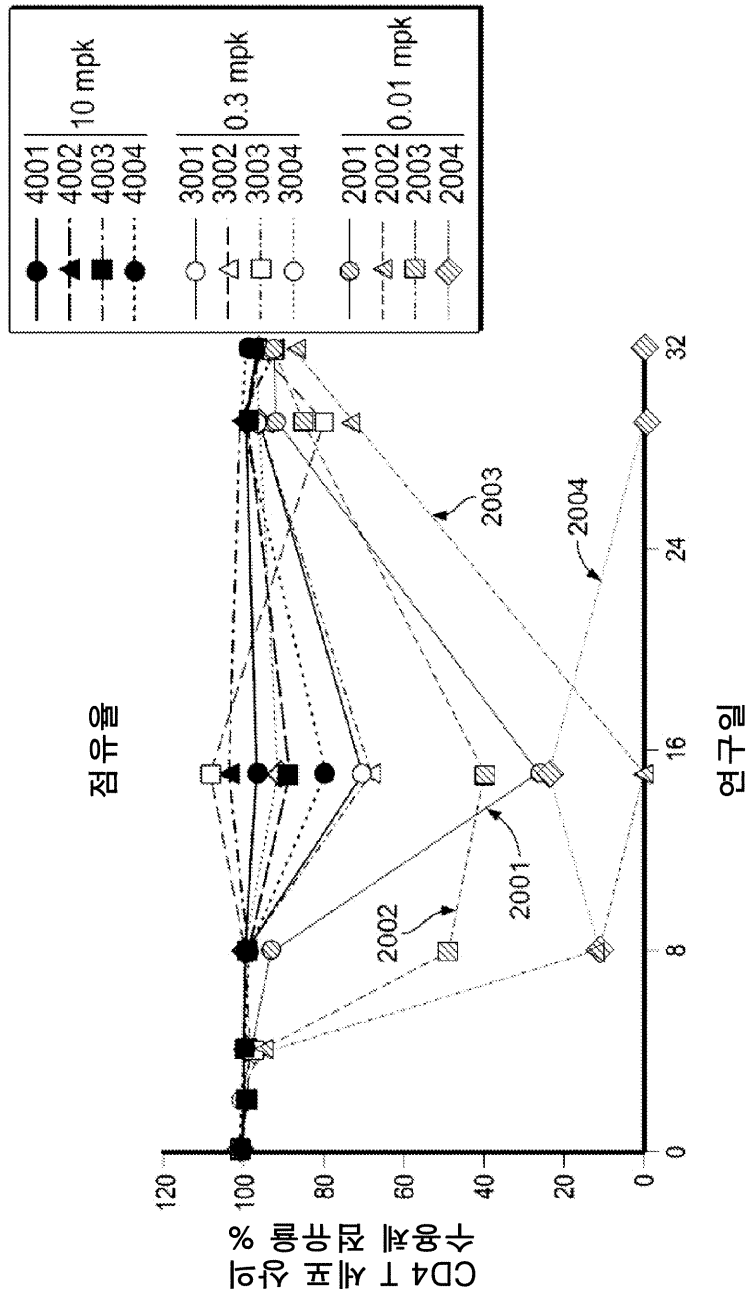
도면15b



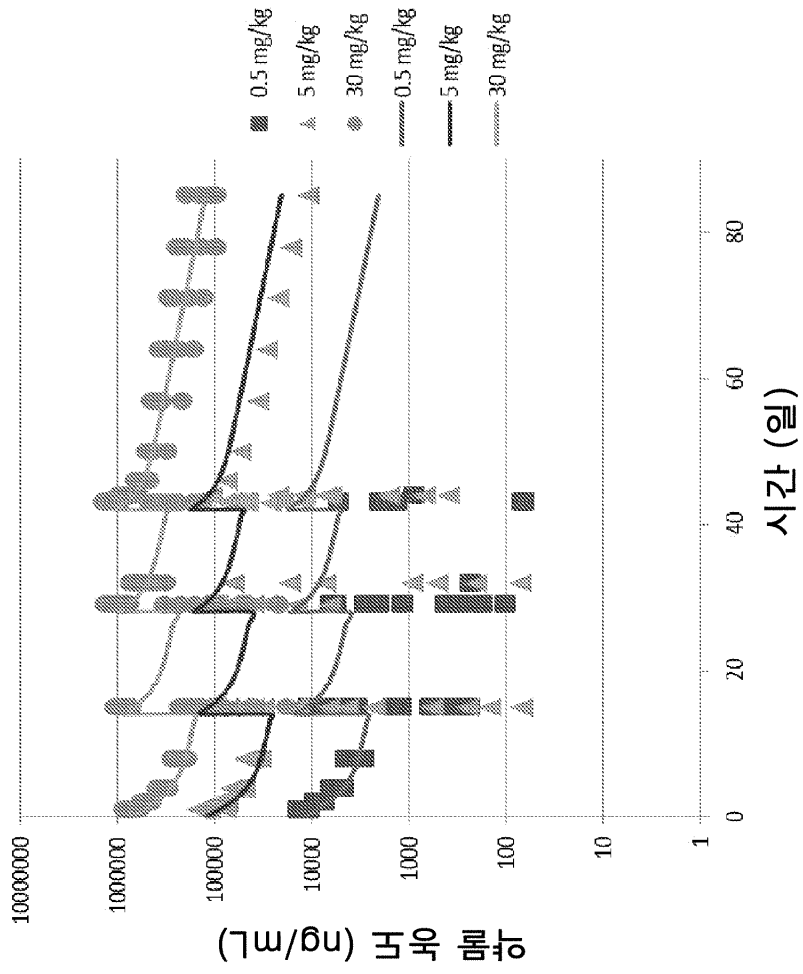
도면16



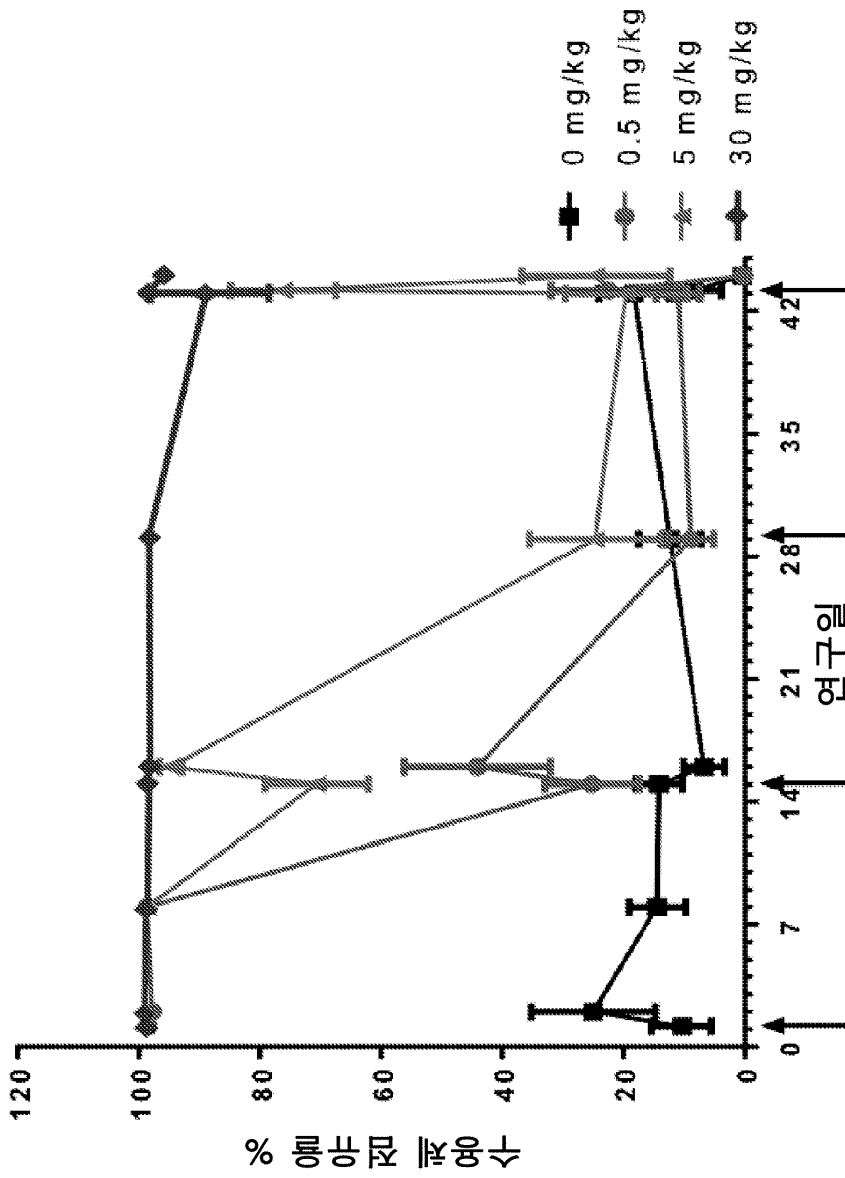
도면16b



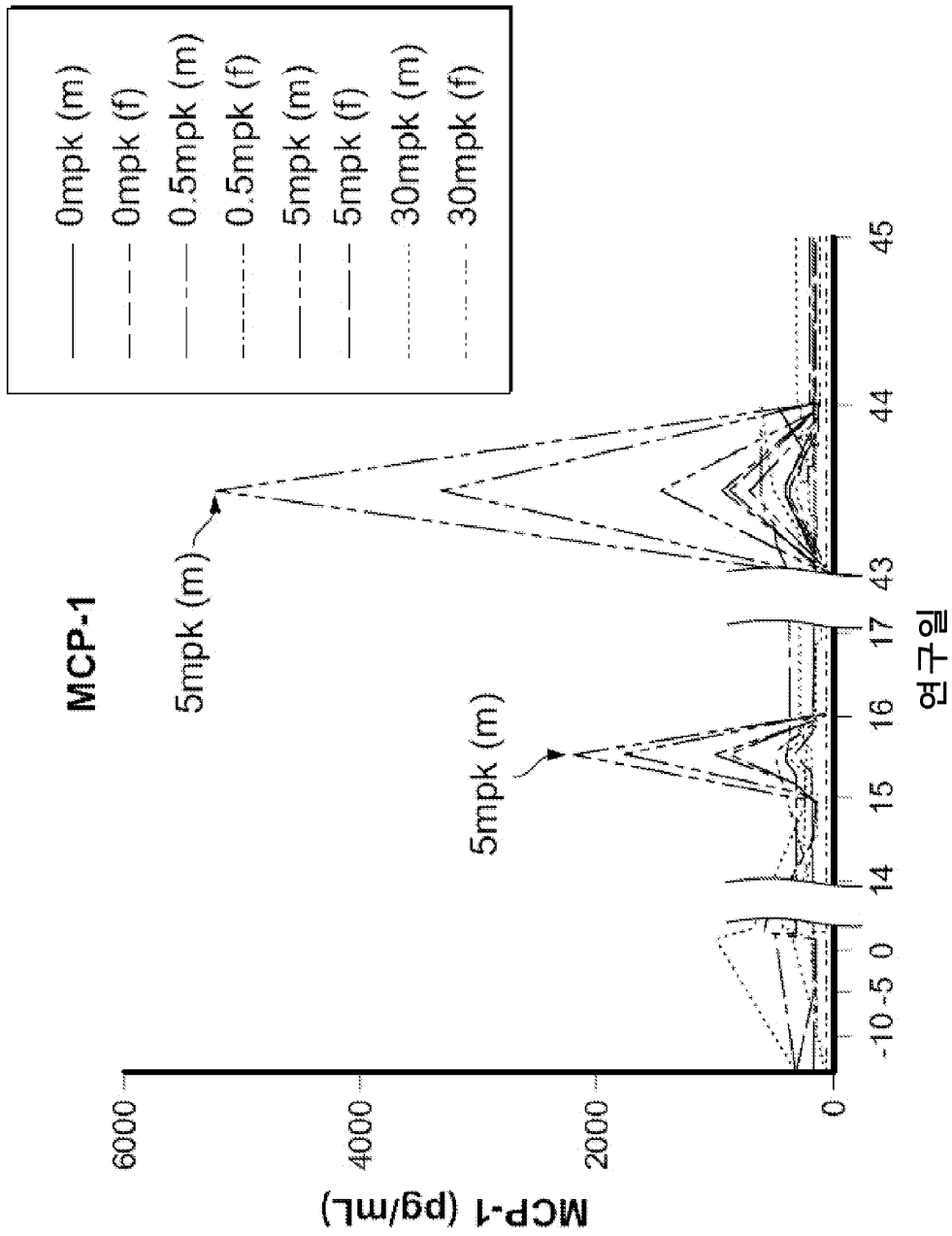
도면17



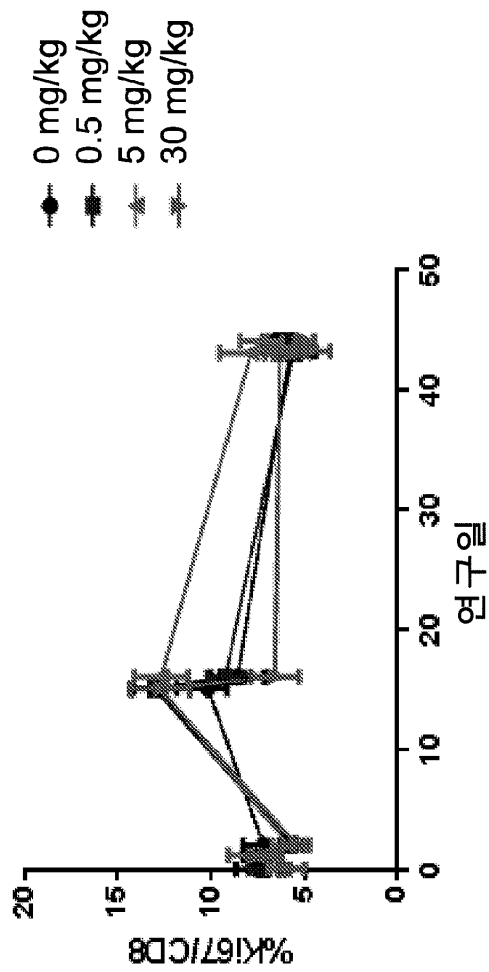
도면18



도면19



도면20



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Genentech, Inc.

DU, Changchun

KIM, Jeong

ZHU, Jing

BEVERS, Jack

<120> ANTI-OX40 ANTIBODIES AND METHODS OF USE

<130> 146392029140

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 61/973,193

<151> 2014-03-31

<150> US 61/989,448

<151> 2014-05-06

<150> US 62/073,873

<151> 2014-10-31

<150> US 62/080,171

<151> 2014-11-14

<160

> 209

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<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

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

<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

<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
 85 90 95

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

<210> 72

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 72

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 Glu 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> 73

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 73

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> 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

<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

> 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

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

<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

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 Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 109

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 109

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> 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

<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

Ser Ser

<210> 127

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 127

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> 128

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 128

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> 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

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> 135

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 135

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

<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

<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

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

<210> 182

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 182

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

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

<210> 183

<211> 117

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 183

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>

> 184

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 184

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>

> 185

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 185

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
 20 25

<210> 186

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 186

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

1 5 10

<210> 187

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 187

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> 188

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 188

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 189

<211> 23

<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

20

<210> 190

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 190

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

1 5 10 15

<210> 191

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 191

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> 192

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 192

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 193

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 193

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

1 5 10 15

Glu

<210> 194

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 194

Ala Pro Arg Trp Ala Ala Ala Ala

1 5

<210> 195

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 195

Gln Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Thr

1 5

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 196

Ala Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val

1 5 10

<210> 197

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 197

Ala Arg Ala Arg Leu Asp Tyr

1 5

<210> 198

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 198

Ala Arg Asp Ala Leu Asp Tyr

1 5

<210> 199

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 199

Ala Arg Asp Arg Ala Asp Tyr

1 5

<210> 200

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 200

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr

1 5

<210> 201

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 201

Val Ala Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val

1 5 10

<210> 202

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 202

Val Leu Ala Ala Arg Trp Tyr Phe Ser Val

1 5 10

<210> 203

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 203

Val Leu Ala Pro Ala Trp Tyr Phe Ser Val

1 5 10
<210> 204
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 204
Val Leu Ala Pro Arg Ala Tyr Phe Ser Val
1 5 10
<210> 205
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 205
Val Leu Ala Pro Arg Trp Ala Phe Ser Val
1 5 10

<210> 206
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 206
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Ala Ser Val
1 5 10
<210> 207
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 207

Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ala Val

1 5 10

<210> 208

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 208

Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Ala

1 5 10

<210> 209

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 209

Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val

1 5 10