



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0128443
(43) 공개일자 2021년10월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7029523
- (22) 출원일자(국제) 2020년02월13일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년09월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/018087
- (87) 국제공개번호 WO 2020/168059
국제공개일자 2020년08월20일
- (30) 우선권주장
62/806,048 2019년02월15일 미국(US)

- (71) 출원인
인테그럴 몰클러 인코포레이티드
미국 펜실베이니아 19104 필라델피아 스위트 900
3711 마켓 스트리트
- (72) 발명자
체임버스 로스
미국 펜실베이니아 19104 필라델피아 스위트 900
3711 마켓 스트리트
러커 조셉
미국 펜실베이니아 19104 필라델피아 스위트 900
3711 마켓 스트리트
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인아주

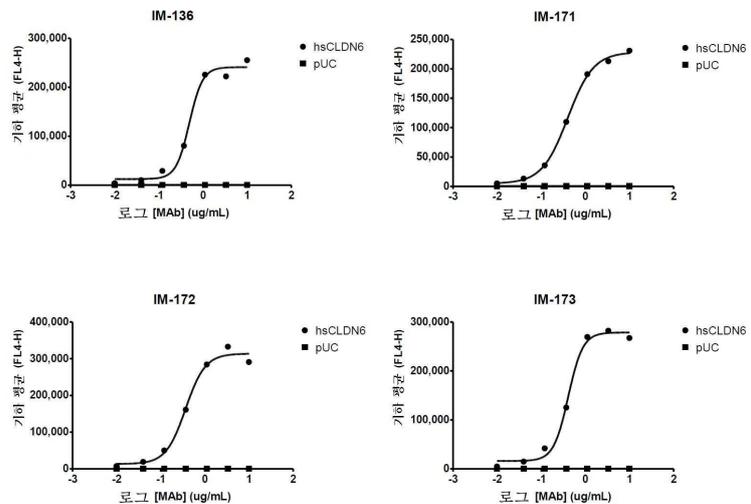
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 **클라우딘 6 항체 및 이의 용도**

(57) 요약

클라우딘 6에 대한 항체 및 조성물, 및 이의 용도가 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/5156 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

샤펜티어 토마스

미국 펜실베이니아 19104 필라델피아 스위트 900
3711 마켓 스트리트

스태포드 루이스 제이.

미국 펜실베이니아 19104 필라델피아 스위트 900
3711 마켓 스트리트

스크렌시 브래드

미국 펜실베이니아 19104 필라델피아 스위트 900
3711 마켓 스트리트

반스 트레버

미국 펜실베이니아 19104 필라델피아 스위트 900
3711 마켓 스트리트

도란즈 벤자민

미국 펜실베이니아 19104 필라델피아 스위트 900
3711 마켓 스트리트

명세서

청구범위

청구항 1

항체 또는 이의 단리된 형태로서, 10nM 미만의 친화도 및 클라우딘 9, 클라우딘 3 및/또는 클라우딘 4보다 적어도 100배 더 큰 EC₅₀으로 클라우딘 6에 결합하는, 항체 또는 이의 단리된 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, 95, 139, 141, 143 또는 145의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, 102, 140, 142, 144 또는 146의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 또는 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 항체 또는 이의 단리된 형태.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 항체는

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 39의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 45의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 39의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 45의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의

산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 101의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 57의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 102의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 57의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 또는

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 139의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 82의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 141의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 142의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 57의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 143의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 144의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 92의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 또는

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 145의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 146의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역

을 포함하는, 항체 또는 이의 단리된 형태.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 127 내지 135에 제시된 서열 중 어느 하나의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 단리된 형태.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 항체는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 또는 98의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 또는 99의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 항체 또는 이의 단리된 형태.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 항체는

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 24의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 30의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 36의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 42의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 47의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호

36의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 52의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 68의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 70의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 75의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 79의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 83의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 84의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 85의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 89의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 93의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역; 또는

경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 99의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 100의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역

을 포함하는, 항체.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

(i) 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 또는 95의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 또는 102의 아미노산 서열을 갖고, 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 또는 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및

(ii) 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 또는 98의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 23, 29, 41,

열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 30의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 39의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 47의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 36의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 45의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 42의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 52의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 52의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역

을 포함하는, 항체 또는 이의 단리된 형태 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 15, 서열번호 17, 서열번호 19, 서열번호 21, 서열번호 104, 서열번호 106, 서열번호 108, 서열번호 110, 서열번호 112, 서열번호 114, 서열번호 116, 서열번호 118, 서열번호 120, 서열번호 122 또는 서열번호 124, 서열번호 127, 서열번호 128, 서열번호 129, 서열번호 130, 서열번호 131, 서열번호 132, 서열번호 133, 서열번호 134 또는 서열번호 135의 V_L 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 포함하는, 항체 또는 이의 단리된 형태.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 127, 서열번호 128, 서열번호 129, 서열번호 130, 서열번호 131, 서열번호 132, 서열번호 133, 서열번호 134 또는 서열번호 135의 V_L 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 포함하는, 항체 또는 이의 단리된 형태.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 127 또는 서열번호 128의 V_L 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 단리된 형태.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 서열번호 12, 서열번호 14, 서열번호 16, 서열번호 18, 서열번호 20, 서열번호 103, 서열번호 105, 서열번호 107, 서열번호 109, 서열번호 111, 서열번호 113, 서열번호 115, 서열번호 117, 서열번호 119, 서열번호 121 또는 서열번호 123의 V_H 서열 또는 이들의 임의의 변이체를 포함하는, 항체 또는 이의 단리된 형태.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 항체는 V_H 사슬을 포함하되, 상기 V_H 사슬의 CDR은

- 1H. GFSFSSY(서열번호 139); YSSASSTY(서열번호 140); 및 AAGRTRYRGWATYIADSIDA(서열번호 82); 또는
- 2H. GDFSSY(서열번호 141); GSTGSS(서열번호 142); 및 SVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); 또는
- 3H. GFSISSY(서열번호 143); YSGSR(서열번호 144); 및 SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 92); 또는
- 4H. GFTFSSY(서열번호 145); DSGST(서열번호 146); 및 DAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 97); 또는
- 5H. GFSFSSYDMGWV(서열번호 25); VASIYSSASSTYYA(서열번호 26); 및 CAKAAGRTRYRGWATYIADSIDA(서열번호 27); 또는
- 6H. GDFSSYAMNWV(서열번호 31); VAGIGSTGSSTGYG(서열번호 32); 및 CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); 또는
- 7H. GFSISSYTMQWV(서열번호 37); VAGIYSGSRYYG(서열번호 38); 및 CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 39); 또는
- 8H. GFTFSSYSMFVW(서열번호 43); VAGIDSGSTTFYG(서열번호 44); 및 CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 45); 또는
- 9H. GFSFSSYDMGWV(서열번호 25); VASIYSSASSTYYA(서열번호 26); 및 CAKAAGRTRYRGWATYIADSIDA(서열번호 27); 또는
- 10H. GDFSSYAMNWV(서열번호 31); VAGIGSTGSSTGYA(서열번호 46); 및 CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); 또는
- 11H. GFSISSYTMQWV(서열번호 37); VAGIYSGSRYYA(서열번호 48); 및 CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 39); 또는
- 12H. GFTFSSYSMFVW(서열번호 43); VAGIDSGSTTFYA(서열번호 49); 및 CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 45); 또는
- 13H. GFTFSSYAMSWV(서열번호 53); VAGISSGRYTGYA(서열번호 54); 및 CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); 또는
- 14H. GFTFSSYAMNWV(서열번호 55); VAGISSGRYTGYA(서열번호 54); 및 CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); 또는
- 15H. SYAMS(서열번호 56); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); 또는
- 16H. SYAMS(서열번호 56); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVGNNGNSWSGYVATSIDA(서열번호 61); 또는
- 17H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVSGVSWSGYVATSIDA(서열번호 63); 또는
- 18H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SMGSGVSWSGYVATSIDA(서열번호 65); 또는
- 19H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SMGSGVSWSGYVATSIDV(서열번호 66); 또는
- 20H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVSGVSWSGYVATSLDA(서열번호 67); 또는
- 21H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SMGSGVSWSGYVATSIDA(서열번호 65); 또는
- 22H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SMGSGVSWSGYVATSLDV(서열번호 126); 또는
- 23H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVSGVSWSGYVATSLDV(서열번호 69); 또는
- 24H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVSGVSWSGYVATSLDV(서열번호 69); 또는
- 25H. SYGMS(서열번호 71); GIGSSGIYTHYADSVKG(서열번호 72); 및 SPGSDWCGWAGYGIYSCRVAGFIDA(서열번호 73); 또는

는

26H. GYAMS(서열번호 76); GIYSSGSYTFYADSVKG(서열번호 77); 및 GTGYCDWSGWCYSGAANIDA(서열번호 78); 또는
 27H. SYDMG(서열번호 80); SIYSSASSTYYAPAVKG(서열번호 81); 및 AAGRTRYRGWATYIADSIDA(서열번호 82); 또는
 28H. SYAMN(서열번호 62); GIGSTGSSTGYGPAVKG(서열번호 86); 및 SVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); 또는
 29H. SYTMQ(서열번호 90); GIYSGSRTYYGAAVQG(서열번호 91); 및 SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 92); 또는
 30H. SYSMF(서열번호 95); GIDSGSTTFYGSVAVKG(서열번호 96); 및 DAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 97); 또는
 31H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGYADSVKG(서열번호 101); 및 SVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); 또는
 32H. SYAMN(서열번호 62); GIGSTGSSTGYADSVKG(서열번호 102); 및 SVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57)
 를 포함하는, 항체 또는 이의 단리된 형태.

청구항 14

제1항 또는 제13항에 있어서, 상기 항체는 V_L 사슬을 포함하되, 상기 V_L 사슬은

1L. SGDSSWYGYG(서열번호 83); ESGKRPS(서열번호 84); 및 GSADSNSIGI(서열번호 85); 또는
 2L. SGGSSGYG(서열번호 87); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSTDNSYVGI(서열번호 89); 또는
 3L. SGDSSDDGSYYG(서열번호 93); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSYDSSTGI(서열번호 94); 또는
 4L. SGGNNYYG(서열번호 98); YNDKRPS(서열번호 99); 및 GGWDSSGGI(서열번호 100); 또는
 5L. CSGDSSWYGYG(서열번호 22); IYESGKRP(서열번호 23); 및 CGSADSNSIGIF(서열번호 24); 또는
 6L. CSGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); 및 CGSTDNSYVGIF(서열번호 30); 또는
 7L. CSGDSSDDGSYYG(서열번호 34); IYSNDKRP(서열번호 29); 및 CGSYDSSTGIF(서열번호 36); 또는
 8L. CSGNNYYG(서열번호 40); IYYNDKRP(서열번호 41); 및 CGGWDSSGGIF(서열번호 42); 또는
 9L. CSGDSSWYGYG(서열번호 22); IYESGKRP(서열번호 23); 및 CGSADSNSIGIF(서열번호 24); 또는
 10L. CSGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); 및 CGSTDNSYVGIF(서열번호 30); 또는
 11L. CSGDDGSYYG(서열번호 47); IYSNDKRP(서열번호 29); 및 CGSYDSSTGIF(서열번호 36); 또는
 12L. CSGNNYYG(서열번호 40); IYYNDKRP(서열번호 41); 및 CGGWDSSGGIF(서열번호 42); 또는
 13L. CSGSGSYG(서열번호 50); IYGTNKRPS(서열번호 51); 및 CGSADSSTNAGIF(서열번호 52); 또는
 14L. CSGSGSYG(서열번호 50); IYGTNKRPS(서열번호 51); 및 CGSADSSTNAGIF(서열번호 52); 또는
 15L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSTNAGI(서열번호 60); 또는
 16L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSTNAGI(서열번호 60); 또는
 17L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSTNAGI(서열번호 60); 또는
 18L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSTNAGI(서열번호 60); 또는
 19L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSTNAGI(서열번호 60); 또는
 20L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSTNAGI(서열번호 60); 또는
 21L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTYKRPS(서열번호 68); 및 GSADSSTNAGI(서열번호 60); 또는
 22L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTYKRPS(서열번호 68); 및 GSADSSTNAGI(서열번호 60); 또는
 23L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTYKRPS(서열번호 68); 및 GSADSSTNAGI(서열번호 60); 또는
 24L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSNDASTNAGI(서열번호 70); 또는

- 25L. SGGYNGHYG(서열번호 74); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GGYDSSAGI(서열번호 75); 또는
 26L. SGGSGSYGYG; GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSEDSSGAGI(서열번호 79); 또는
 27L. SGDSSWYGYG(서열번호 83); ESGKRPS(서열번호 84); 및 GSADSNSIGI(서열번호 85); 또는
 28L. SGGSSGYG(서열번호 87); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSTDNSYVGI(서열번호 89); 또는
 29L. SGDSSDDGSYYYG(서열번호 93); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSYDSSTGI(서열번호 94); 또는
 30L. SGGNNYYG(서열번호 98); YNDKRPS(서열번호 99); 및 GGWDSSGGI(서열번호 100); 또는
 31L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSTNAGI(서열번호 60); 또는
 32L. SGGSSGYG(서열번호 87); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSTDNSYVGI(서열번호 89)

의 CDR을 포함하는, 항체 또는 이의 단리된 형태.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 항체는 1H 및 1L, 1H 및 2L, 1H 및 3L, 1H 및 4L, 1H 및 5L, 1H 및 6L, 1H 및 7L, 1H 및 8L, 1H 및 9L, 1H 및 10L, 1H 및 11L, 1H 및 12L, 1H 및 13L, 1H 및 14L, 1H 및 15L, 1H 및 16L, 1H 및 17L, 1H 및 18L, 1H 및 19L, 1H 및 20L, 1H 및 21L, 1H 및 22L, 1H 및 23L, 1H 및 24L, 1H 및 25L, 1H 및 26L, 1H 및 27L, 1H 및 28L, 1H 및 29L, 1H 및 30L, 1H 및 31L, 1H 및 32L, 2H 및 1L, 2H 및 2L, 2H 및 3L, 2H 및 4L, 2H 및 5L, 2H 및 6L, 2H 및 7L, 2H 및 8L, 2H 및 9L, 2H 및 10L, 2H 및 11L, 2H 및 12L, 2H 및 13L, 2H 및 14L, 2H 및 15L, 2H 및 16L, 2H 및 17L, 2H 및 18L, 2H 및 19L, 2H 및 20L, 2H 및 21L, 2H 및 22L, 2H 및 23L, 2H 및 24L, 2H 및 25L, 2H 및 26L, 2H 및 27L, 2H 및 28L, 2H 및 29L, 2H 및 30L, 2H 및 31L, 2H 및 32L, 3H 및 1L, 3H 및 2L, 3H 및 3L, 3H 및 4L, 3H 및 5L, 3H 및 6L, 3H 및 7L, 3H 및 8L, 3H 및 9L, 3H 및 10L, 3H 및 11L, 3H 및 12L, 3H 및 13L, 3H 및 14L, 3H 및 15L, 3H 및 16L, 3H 및 17L, 3H 및 18L, 3H 및 19L, 3H 및 20L, 3H 및 21L, 3H 및 22L, 3H 및 23L, 3H 및 24L, 3H 및 25L, 3H 및 26L, 3H 및 27L, 3H 및 28L, 3H 및 29L, 3H 및 30L, 3H 및 31L, 3H 및 32L, 4H 및 1L, 4H 및 2L, 4H 및 3L, 4H 및 4L, 4H 및 5L, 4H 및 6L, 4H 및 7L, 4H 및 8L, 4H 및 9L, 4H 및 10L, 4H 및 11L, 4H 및 12L, 4H 및 13L, 4H 및 14L, 4H 및 15L, 4H 및 16L, 4H 및 17L, 4H 및 18L, 4H 및 19L, 4H 및 20L, 4H 및 21L, 4H 및 22L, 4H 및 23L, 4H 및 24L, 4H 및 25L, 4H 및 26L, 4H 및 27L, 4H 및 28L, 4H 및 29L, 4H 및 30L, 4H 및 31L, 4H 및 32L, 5H 및 1L, 5H 및 2L, 5H 및 3L, 5H 및 4L, 5H 및 5L, 5H 및 6L, 5H 및 7L, 5H 및 8L, 5H 및 9L, 5H 및 10L, 5H 및 11L, 5H 및 12L, 5H 및 13L, 5H 및 14L, 5H 및 15L, 5H 및 16L, 5H 및 17L, 5H 및 18L, 5H 및 19L, 5H 및 20L, 5H 및 21L, 5H 및 22L, 5H 및 23L, 5H 및 24L, 5H 및 25L, 5H 및 26L, 5H 및 27L, 5H 및 28L, 5H 및 29L, 5H 및 30L, 5H 및 31L, 5H 및 32L, 6H 및 1L, 6H 및 2L, 6H 및 3L, 6H 및 4L, 6H 및 5L, 6H 및 6L, 6H 및 7L, 6H 및 8L, 6H 및 9L, 6H 및 10L, 6H 및 11L, 6H 및 12L, 6H 및 13L, 6H 및 14L, 6H 및 15L, 6H 및 16L, 6H 및 17L, 6H 및 18L, 6H 및 19L, 6H 및 20L, 6H 및 21L, 6H 및 22L, 6H 및 23L, 6H 및 24L, 6H 및 25L, 6H 및 26L, 6H 및 27L, 6H 및 28L, 6H 및 29L, 6H 및 30L, 6H 및 31L, 6H 및 32L, 7H 및 1L, 7H 및 2L, 7H 및 3L, 7H 및 4L, 7H 및 5L, 7H 및 6L, 7H 및 7L, 7H 및 8L, 7H 및 9L, 7H 및 10L, 7H 및 11L, 7H 및 12L, 7H 및 13L, 7H 및 14L, 7H 및 15L, 7H 및 16L, 7H 및 17L, 7H 및 18L, 7H 및 19L, 7H 및 20L, 7H 및 21L, 7H 및 22L, 7H 및 23L, 7H 및 24L, 7H 및 25L, 7H 및 26L, 7H 및 27L, 7H 및 28L, 7H 및 29L, 7H 및 30L, 7H 및 31L, 7H 및 32L, 8H 및 1L, 8H 및 2L, 8H 및 3L, 8H 및 4L, 8H 및 5L, 8H 및 6L, 8H 및 7L, 8H 및 8L, 8H 및 9L, 8H 및 10L, 8H 및 11L, 8H 및 12L, 8H 및 13L, 8H 및 14L, 8H 및 15L, 8H 및 16L, 8H 및 17L, 8H 및 18L, 8H 및 19L, 8H 및 20L, 8H 및 21L, 8H 및 22L, 8H 및 23L, 8H 및 24L, 8H 및 25L, 8H 및 26L, 8H 및 27L, 8H 및 28L, 8H 및 29L, 8H 및 30L, 8H 및 31L, 8H 및 32L, 9H 및 1L, 9H 및 2L, 9H 및 3L, 9H 및 4L, 9H 및 5L, 9H 및 6L, 9H 및 7L, 9H 및 8L, 9H 및 9L, 9H 및 10L, 9H 및 11L, 9H 및 12L, 9H 및 13L, 9H 및 14L, 9H 및 15L, 9H 및 16L, 9H 및 17L, 9H 및 18L, 9H 및 19L, 9H 및 20L, 9H 및 21L, 9H 및 22L, 9H 및 23L, 9H 및 24L, 9H 및 25L, 9H 및 26L, 9H 및 27L, 9H 및 28L, 9H 및 29L, 9H 및 30L, 9H 및 31L, 9H 및 32L, 10H 및 1L, 10H 및 2L, 10H 및 3L, 10H 및 4L, 10H 및 5L, 10H 및 6L, 10H 및 7L, 10H 및 8L, 10H 및 9L, 10H 및 10L, 10H 및 11L, 10H 및 12L, 10H 및 13L, 10H 및 14L, 10H 및 15L, 10H 및 16L, 10H 및 17L, 10H 및 18L, 10H 및 19L, 10H 및 20L, 10H 및 21L, 10H 및 22L, 10H 및 23L, 10H 및 24L, 10H 및 25L, 10H 및 26L, 10H 및 27L, 10H 및 28L, 10H 및 29L, 10H 및 30L, 10H 및 31L, 10H 및 32L, 11H 및 1L, 11H 및 2L, 11H 및 3L, 11H 및 4L, 11H 및 5L, 11H 및 6L, 11H 및 7L, 11H 및 8L, 11H 및 9L, 11H 및 10L, 11H 및 11L, 11H 및 12L, 11H 및 13L, 11H

6L, 25H 및 7L, 25H 및 8L, 25H 및 9L, 25H 및 10L, 25H 및 11L, 25H 및 12L, 25H 및 13L, 25H 및 14L, 25H 및 15L, 25H 및 16L, 25H 및 17L, 25H 및 18L, 25H 및 19L, 25H 및 20L, 25H 및 21L, 25H 및 22L, 25H 및 23L, 25H 및 24L, 25H 및 25L, 25H 및 26L, 25H 및 27L, 25H 및 28L, 25H 및 29L, 25H 및 30L, 25H 및 31L, 25H 및 32L, 26H 및 1L, 26H 및 2L, 26H 및 3L, 26H 및 4L, 26H 및 5L, 26H 및 6L, 26H 및 7L, 26H 및 8L, 26H 및 9L, 26H 및 10L, 26H 및 11L, 26H 및 12L, 26H 및 13L, 26H 및 14L, 26H 및 15L, 26H 및 16L, 26H 및 17L, 26H 및 18L, 26H 및 19L, 26H 및 20L, 26H 및 21L, 26H 및 22L, 26H 및 23L, 26H 및 24L, 26H 및 25L, 26H 및 26L, 26H 및 27L, 26H 및 28L, 26H 및 29L, 26H 및 30L, 26H 및 31L, 26H 및 32L, 27H 및 1L, 27H 및 2L, 27H 및 3L, 27H 및 4L, 27H 및 5L, 27H 및 6L, 27H 및 7L, 27H 및 8L, 27H 및 9L, 27H 및 10L, 27H 및 11L, 27H 및 12L, 27H 및 13L, 27H 및 14L, 27H 및 15L, 27H 및 16L, 27H 및 17L, 27H 및 18L, 27H 및 19L, 27H 및 20L, 27H 및 21L, 27H 및 22L, 27H 및 23L, 27H 및 24L, 27H 및 25L, 27H 및 26L, 27H 및 27L, 27H 및 28L, 27H 및 29L, 27H 및 30L, 27H 및 31L, 27H 및 32L, 28H 및 1L, 28H 및 2L, 28H 및 3L, 28H 및 4L, 28H 및 5L, 28H 및 6L, 28H 및 7L, 28H 및 8L, 28H 및 9L, 28H 및 10L, 28H 및 11L, 28H 및 12L, 28H 및 13L, 28H 및 14L, 28H 및 15L, 28H 및 16L, 28H 및 17L, 28H 및 18L, 28H 및 19L, 28H 및 20L, 28H 및 21L, 28H 및 22L, 28H 및 23L, 28H 및 24L, 28H 및 25L, 28H 및 26L, 28H 및 27L, 28H 및 28L, 28H 및 29L, 28H 및 30L, 28H 및 31L, 28H 및 32L, 29H 및 1L, 29H 및 2L, 29H 및 3L, 29H 및 4L, 29H 및 5L, 29H 및 6L, 29H 및 7L, 29H 및 8L, 29H 및 9L, 29H 및 10L, 29H 및 11L, 29H 및 12L, 29H 및 13L, 29H 및 14L, 29H 및 15L, 29H 및 16L, 29H 및 17L, 29H 및 18L, 29H 및 19L, 29H 및 20L, 29H 및 21L, 29H 및 22L, 29H 및 23L, 29H 및 24L, 29H 및 25L, 29H 및 26L, 29H 및 27L, 29H 및 28L, 29H 및 29L, 29H 및 30L, 29H 및 31L, 29H 및 32L, 30H 및 1L, 30H 및 2L, 30H 및 3L, 30H 및 4L, 30H 및 5L, 30H 및 6L, 30H 및 7L, 30H 및 8L, 30H 및 9L, 30H 및 10L, 30H 및 11L, 30H 및 12L, 30H 및 13L, 30H 및 14L, 30H 및 15L, 30H 및 16L, 30H 및 17L, 30H 및 18L, 30H 및 19L, 30H 및 20L, 30H 및 21L, 30H 및 22L, 30H 및 23L, 30H 및 24L, 30H 및 25L, 30H 및 26L, 30H 및 27L, 30H 및 28L, 30H 및 29L, 30H 및 30L, 30H 및 31L, 30H 및 32L, 31H 및 1L, 31H 및 2L, 31H 및 3L, 31H 및 4L, 31H 및 5L, 31H 및 6L, 31H 및 7L, 31H 및 8L, 31H 및 9L, 31H 및 10L, 31H 및 11L, 31H 및 12L, 31H 및 13L, 31H 및 14L, 31H 및 15L, 31H 및 16L, 31H 및 17L, 31H 및 18L, 31H 및 19L, 31H 및 20L, 31H 및 21L, 31H 및 22L, 31H 및 23L, 31H 및 24L, 31H 및 25L, 31H 및 26L, 31H 및 27L, 31H 및 28L, 31H 및 29L, 31H 및 30L, 31H 및 31L, 31H 및 32L, 32H 및 1L, 32H 및 2L, 32H 및 3L, 32H 및 4L, 32H 및 5L, 32H 및 6L, 32H 및 7L, 32H 및 8L, 32H 및 9L, 32H 및 10L, 32H 및 11L, 32H 및 12L, 32H 및 13L, 32H 및 14L, 32H 및 15L, 32H 및 16L, 32H 및 17L, 32H 및 18L, 32H 및 19L, 32H 및 20L, 32H 및 21L, 32H 및 22L, 32H 및 23L, 32H 및 24L, 32H 및 25L, 32H 및 26L, 32H 및 27L, 32H 및 28L, 32H 및 29L, 32H 및 30L, 32H 및 31L 또는 32H 및 32L의 CDR을 포함하는, 항체 또는 이의 단리된 형태.

청구항 16

제1항 내지 제15항, 상기 항체는 단일클론 항체, 인간화된 항체 또는 닭 항체인, 항체 또는 이의 단리된 형태.

청구항 17

펩타이드로서, 상기 펩타이드는 서열번호 2 내지 135의 서열 또는 이들의 변이체를 포함하거나, 이로 구성되거나 또는 이로 본질적으로 구성되는, 펩타이드.

청구항 18

펩타이드로서, 서열번호 2 내지 135의 서열을 포함하는 단백질과 90% 내지 99% 동일한 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나 또는 이로 본질적으로 구성되는, 펩타이드.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호 2 내지 135의 서열과 비교하여 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환, 결실 또는 삽입을 포함하는, 펩타이드.

청구항 20

단일클론 항체 또는 scFv와 같은 항체로서, 잔기가 T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 클라우딘 6 상의 에피토프에 결합하는, 단일클론 항체 또는 scFv와 같은 항체.

청구항 21

단일클론 항체 또는 scFv와 같은 항체로서, 클라우딘 9와 비교하여 클라우딘 6에 우선적으로 결합하되, 상기 항체는 Q156을 포함하는 클라우딘 6 상의 에피토프에 결합하는, 단일클론 항체 또는 scFv와 같은 항체.

청구항 22

이중특이성 항체로서, 클라우딘 6에 결합하는 제1 V_H 펩타이드 및 상이한 모이어티에 결합하는 제2 V_H 펩타이드를 포함하는, 이중특이성 항체.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 항체는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하되, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 또는 95의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 또는 102의 아미노산 서열을 갖고, 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 또는 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 이중특이성 항체.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 127 내지 135에 제시된 서열 중 어느 하나의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 이중특이성 항체.

청구항 25

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 항체는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 또는 98의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 또는 99의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 이중특이성 항체.

청구항 26

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 제17항 내지 제25항에 따른 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자.

청구항 27

제26항의 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 28

제26항의 핵산 분자 또는 제27항의 벡터를 포함하는 핵산을 포함하는 세포.

청구항 29

약제학적 조성물로서, 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 항체, 펩타이드 또는 단백질, 또는 이를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 30

클라우딘 6 활성을 조절하는 방법으로서, 클라우딘 6을 발현하는 세포를 세포 표면에서 클라우딘 6에 결합하는 클라우딘 6 항체 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시킴으로써 클라우딘 6 활성을 조절하되, 상기 항체는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 단백질, 또는 이를 암호화하는 핵산 분자인, 클라우딘 6 활성을 조절하는 방법.

청구항 31

클라우딘 6의 기능을 저해하는 방법으로서, 클라우딘 6을 발현하는 세포를 클라우딘 6에 결합함으로써 클라우딘

6의 기능을 저해하는 항체 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시킴으로써 클라우딘 6의 기능을 저해하되, 상기 항체는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 단백질, 또는 이를 암호화하는 핵산 분자인, 클라우딘 6의 기능을 저해하는 방법.

청구항 32

클라우딘 6 매개성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 클라우딘 6 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항체는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 단백질, 또는 이를 암호화하는 핵산 분자인, 클라우딘 6 매개성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 장애는 양성 또는 전이성 암, 예를 들어, 난소암, 난소 암종, 생식암, 유방암 암, 자궁경부암 암, 고환암 암, 자궁암 암, 태반암, 폐암, 위암, 간암, 췌장암, 담관암, 방광암, 신장암, 결장암, 소장암, 피부암, 두경부암, 육종 또는 생식세포 종양인, 클라우딘 6 매개성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 34

대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 클라우딘 6에 특이적으로 결합하며 CD3 및/또는 4-1BB에 결합하는 치료제를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항체는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 단백질, 또는 이를 암호화하는 핵산 분자인, 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 35

대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 클라우딘 6의 잔기 Q156에 결합하는 항체 또는 이를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 2 내지 135 중 하나 이상의 단백질 서열을 포함하는 CDR, VL 또는 VH를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 키메라 수용체를 포함하되, 상기 수용체는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 항체를 포함하는 세포외 항체 도메인을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 38

조성물로서, 약물 또는 다른 치료제에 연결된 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 단백질을 포함하는, 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 치료제는 IL-2와 같은 사이토카인인, 조성물.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 조성물은 항체 약물 접합체(antibody drug conjugate: ADC)인, 조성물.

청구항 41

조성물을 클라우딘 6을 발현하는 세포에 접촉시키는 방법으로서, 세포를 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 항체는 클라우딘 6을 발현하는 세포와 접촉하기 위해 다른 분자에 연결되고, 상기 항체는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 단백질, 또는 이를 암호화하는 핵산 분자인, 조성물을 클라우딘 6을 발현하는 세포에 접촉시키는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 2월 15일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/806,048호에 대한 우선권을 주장하며, 이 기초출원은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

배경 기술

[0003] 클라우딘 6(Claudin 6)은 암 세포에서 과발현되는 수용체이다. 클라우딘 6에 특이적인 항체로 클라우딘 6을 표적화하는 것은 클라우딘 6을 발현하는 암에 대한 세포독성 반응을 활성화하는데 도움이 될 수 있다. 따라서, 클라우딘 6에 결합할 수 있는 항체 및 클라우딘 6의 활성을 조절할 수 있는 항체가 필요하다. 본 개시내용은 이러한 필요성뿐만 아니라 그 외의 것도 제공한다.

발명의 내용

[0004] 일부 실시형태에서, 단백질 또는 이를 암호화하는 핵산 분자에 결합하는 단리된 항체가 제공된다.

[0005] 일부 실시형태에서, 항체를 사용하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0006] 일부 실시형태에서, 10nM 미만의 친화도 및 클라우딘 9, 클라우딘 3 및/또는 클라우딘 4보다 적어도 100배 더 큰 EC₅₀으로 클라우딘 6에 결합하는 항체가 제공된다.

[0007] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 서열 또는 이의 변이체를 포함하거나, 이로 구성되거나 또는 이로 본질적으로 구성되는 펩타이드가 제공된다.

[0008] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 서열 또는 이의 변이체와 90% 내지 99% 동일한 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나 또는 이로 본질적으로 구성되는 펩타이드가 제공된다.

[0009] 일부 실시형태에서, 결합 잔기가 T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 클라우딘 6(서열번호 1) 상의 에피토프에 결합하는 단일클론 항체 또는 scFv와 같은 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6(서열번호 1)의 잔기 E48, D68, P74, D76 및 R158을 포함하는 클라우딘 6 상의 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6(서열번호 1)의 잔기 T33, N38, E48, D76, A153, E154, Q156 및 R158을 포함하는 클라우딘 6 상의 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6 상의 잔기 N38, E48, Y67, P74, D76, D146, V152, E154, Q156 및 R158을 포함하는 클라우딘 6의 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6의 잔기 E48, Y67, Q156 및 R158을 포함하는 클라우딘 6의 에피토프에 결합한다.

[0010] 일부 실시형태에서, 클라우딘 6에 결합하는 제1 V_H 펩타이드 및 상이한 모이어티에 결합하는 제2 V_H 펩타이드를 포함하는 이중특이성 항체가 본 명세서에 제공된다.

[0011] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항체 또는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자가 제공된다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자를 포함하는 벡터가 제공된다. 일부 실시형태에서, 벡터 또는 핵산 분자를 포함하는 세포가 본 명세서에 제공된다.

[0012] 일부 실시형태에서, 10nM 미만의 친화도 및 클라우딘 9, 클라우딘 3 및/또는 클라우딘 4보다 적어도 100배 더 큰 EC₅₀으로 클라우딘 6에 결합하는 항체 또는 이의 단리된 형태가 제공된다.

[0013] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태로서, 항체는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, 95, 139, 141, 143 또는 145의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖고; 중쇄 CDR2는 서열번호 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, 102, 140, 142, 144 또는 146의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖고; 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 또는 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.

[0014] 일부 실시형태에서, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 항체로서, 항체는 서열번호 127 내지 135에 제시된 서열 중 어느 하나의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체가 제공된다.

[0015] 일부 실시형태에서, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체로서, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 또는 98의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄

CDR2 서열은 서열번호 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 또는 99의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는 항체가 제공된다.

- [0016] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (i) 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 또는 95의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR2는 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 또는 102의 아미노산 서열을 갖고, 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 또는 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및 (ii) 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 경쇄 CDR1 서열은 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 또는 98의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 또는 99의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.
- [0017] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 서열 또는 이의 변이체를 포함하거나, 이로 구성되거나 또는 이로 본질적으로 구성되는 펩타이드가 제공된다.
- [0018] 일부 실시형태에서, 잔기가 T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 클라우딘 6 상의 에피토프에 결합하는 단일클론 항체 또는 scFv와 같은 항체가 제공된다.
- [0019] 일부 실시형태에서, 클라우딘 9와 비교하여 클라우딘 6에 우선적으로 결합하는 단일클론 항체 또는 scFv와 같은 항체로서, 항체는 Q156을 포함하는 클라우딘 6 상의 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다.
- [0020] 일부 실시형태에서, 클라우딘 6에 결합하는 제1 V_H 펩타이드 및 상이한 모이어티에 결합하는 제2 V_H 펩타이드를 포함하는 이중특이성 항체가 제공된다.
- [0021] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 항체 또는 이를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 억제학적 조성물이 제공된다.
- [0022] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 항체 또는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자가 제공된다.
- [0023] 일부 실시형태에서, 클라우딘 6을 발현하는 세포를 세포 표면 상의 클라우딘 6에 결합하는 클라우딘 6 항체 또는 이를 포함하는 억제학적 조성물과 접촉시킴으로써 클라우딘 6 활성을 조절하는 방법이 제공된다.
- [0024] 일부 실시형태에서, 클라우딘 6을 발현하는 세포를 클라우딘 6에 결합하여 클라우딘 6의 기능을 저해하는 항체 또는 이를 포함하는 억제학적 조성물과 접촉시킴으로써 클라우딘 6의 기능을 저해하는 방법이 제공된다.
- [0025] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 바와 같은 임의의 항체 또는 이를 암호화하는 핵산 분자와 같은 클라우딘 6 항체를 포함하는 억제학적 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 클라우딘 6 매개성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 클라우딘 6에 특이적으로 결합하며 CD3 및/또는 4-1BB에 결합하는 치료제를 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0027] 일부 실시형태에서, 클라우딘 6의 잔기 Q156에 결합하는 항체 또는 이를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 억제학적 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0028] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체 도메인을 포함하는 키메라 수용체가 제공된다.
- [0029] 일부 실시형태에서, 약물 또는 다른 치료제에 연결된 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체 도메인을 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0030] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 바와 같은 펩타이드, 예컨대 서열번호 2 내지 135 중 하나 이상의 서열을 포함하는 펩타이드를 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0031] 일부 실시형태에서, 샘플을 본 명세서 및 선행하는 항 중 어느 한 항에 제공되는 바와 같은 항체와 접촉시키는 단계 및 항체에 의한 클라우딘 6 항원에 대한 결합을 검출하는 단계를 포함하는 샘플에서 클라우딘 6의 존재 또는 부재를 검출하는 방법으로서, 결합의 검출은 클라우딘 6의 존재를 나타내거나; 또는 클라우딘 6에 대한 결합의 검출의 부재는 클라우딘 6의 부재를 나타내는, 샘플에서 클라우딘 6의 존재 또는 부재를 검출하는 방법이 제

공된다.

[0032] 일부 실시형태에서, 세포를 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체와 접촉시키는 단계를 포함하는 클라우딘 6을 발현하는 세포에 조성물을 전달하는 방법으로서, 항체는 클라우딘 6을 발현하는 세포에 전달되는 다른 분자에 연결되는, 클라우딘 6을 발현하는 세포에 조성물을 전달하는 방법이 제공된다.

[0033] 일부 실시형태에서, 세포를 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체와 접촉시키는 단계를 포함하는 조성물을 클라우딘 6을 발현하는 세포에 접촉시키는 방법으로서, 항체는 클라우딘 6을 발현하는 세포와 접촉하기 위해 다른 분자에 연결되는, 조성물을 클라우딘 6을 발현하는 세포에 접촉시키는 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0034] 도 1은 클라우딘 6에 결합하는 항체의 예시적이고 비제한적인 실시형태의 결합을 예시한다.
- 도 2는 본 명세서에 제공되는 바와 같은 다양한 실시형태를 예시한다.
- 도 3은 본 명세서에 제공되는 바와 같은 다양한 실시형태를 예시한다.
- 도 4는 유세포 분석에 의해 검출된 바와 같이 IM136 및 IM171이 클라우딘-6을 자연적으로 발현하는 PA-1 세포에 결합함을 보여주는 것을 포함하여 본 명세서에 제공되는 바와 같은 다양한 실시형태를 예시한다.
- 도 5는 유세포 분석에 의해 검출된 바와 같이 MAb가 클라우딘-6을 자연적으로 발현하는 PA-1 세포에 결합함을 보여주는 것을 포함하여 본 명세서에 제공되는 바와 같은 다양한 실시형태를 예시한다.
- 도 6은 MAb IM171이 인간 HEK-293 세포에서 발현된 5,300개의 인간 막 단백질로 구성된 프로테오믹 어레이에 결합함을 보여주며, IM171이 클라우딘 6에 매우 특이적임을 입증하는 것을 포함하여 본 명세서에 제공되는 바와 같은 다양한 실시형태를 예시한다.
- 도 7은 클라우딘 6 항체 IM136을 발현하는 CAR-T 세포가 인간 또는 무린 클라우딘 6을 발현하는 세포에 의해 활성화됨을 보여주는 것을 포함하여 본 명세서에 제공되는 바와 같은 다양한 실시형태를 예시한다. 클라우딘 항체가 없는 CAR-T 세포('CAR-음성 T-세포')는 클라우딘 6을 발현하는 세포에 의해 활성화되지 않는다. 세포 활성화는 항-CD69 항체를 사용한 유세포 분석에 의해 검출된 바와 같이 세포를 하룻밤 동안 공동 인큐베이션한 후 CD69의 발현에 의해 측정된다.
- 도 8은 본 명세서에 제공되는 바와 같은 다양한 실시형태를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 본 명세서에 클라우딘 6을 인식하는 MAb(단일클론 항체)의 단리 및 특성화가 기술되고 개시된다. 일부 실시형태에서, 클라우딘 6에 대한 MAb는 이 다중스패닝 막 단백질을 천연 형태로 제시하기 위해 바이러스-유사 입자(virus-like particle: VLP)를 사용하여 생성되었다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6에 결합하지만, 클라우딘 9에는 유의하게 결합하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 9에 결합하는 것보다 적어도 또는 약 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 75배, 100배, 200배 또는 300배 더 큰 친화도, EC₅₀ 또는 K_D로 클라우딘 6에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6에 결합하지만, 클라우딘 3에는 유의하게 결합하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 3에 결합하는 것보다 적어도 또는 약 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 75배, 100배, 200배 또는 300배 더 큰 친화도, EC₅₀ 또는 K_D로 클라우딘 6에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6에 결합하지만, 클라우딘 4에는 유의하게 결합하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 4에 결합하는 것보다 적어도 또는 약 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 75배, 100배, 200배 또는 300배 더 큰 친화도, EC₅₀ 또는 K_D로 클라우딘 6에 결합한다.

[0036] 일부 실시형태에서, 클라우딘 6은 다음을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다:

클라우딘 6(인간)	서열번호 1	MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMWKVTAFIGN SIVVAQVVWEGLWMSCVQSTGQMCKVYDSSLALPQD LQAARALCVIALLVALFGLLVYLAGAKCTTCVEEKDSKA RLVLTSGIVFVISGVLTLIPVCWTAHAVIRDFYNPLVAEQ KRELGASLYLGWAASGLLLLGGGLLCCCTCPSGGSQGPSH YMARYSTSAPAIIRGPEYPTKNYV
------------	--------	---

[0037] [0038] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 넓은 의미를 의미하며, ScFv 또는 핵사바디(문헌[PLOS Biology |

DOI:10.1371/journal.pbio.1002344 January 6, 2016], 이는 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용됨)와 같은 무린, 인간, 인간화 및 키메라 단일클론 항체 및 항체 단편을 포함하는 다중클론 항체, 단일클론 항체를 포함하는 면역글로불린 또는 항체 분자를 포함한다.

- [0039] 본 명세서에서 사용되는 용어 "인간화된 항체", "조작된 항체", "적합화된 인간 프레임워크" 및 "HFA"는 인간 기원의 서열로부터 유래되는 가변 영역 프레임워크를 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우, 불변 영역은 이러한 인간 서열, 예를 들어, 인간 생식세포계열 서열, 또는 인간 생식세포계열 서열의 자연 발생적(예를 들어, 동종이형(allotype)) 또는 돌연변이된 버전으로부터 유래될 수 있다. 인간화된 항체는 인간 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다.
- [0040] 일반적으로, 항체는 특정 항원에 대한 결합 특이성을 나타내는 단백질 또는 폴리펩타이드이다. 온전한 항체는 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 구성되는 이종사량체 당단백질이다. 전형적으로, 각각의 경쇄는 하나의 공유 이황화 결합에 의해 중쇄에 연결되는 반면, 이황화 연결의 수는 상이한 면역글로불린 아이소타입의 중쇄 사이에서 변한다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 또한 규칙적으로 이격된 사슬간 이황화 브리지를 갖는다. 각각의 중쇄는 하나의 말단에서 가변 도메인(V_H) 다음에 다수의 불변 도메인을 갖는다. 각각의 경쇄는 하나의 말단(V_L)에 가변 도메인 및 다른 말단에 불변 도메인을 갖고; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다. 임의의 척추동물 종의 항체 경쇄는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 2개의 명확하게 구분되는 유형, 즉 카파 및 람다 중 하나로 할당될 수 있다. 면역글로불린은 중쇄 불변 도메인 아미노산 서열에 따라 5개의 주요 클래스, 즉, IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM으로 할당될 수 있다. IgA 및 IgG는 아이소타입 IgA₁, IgA₂, IgG₁, IgG₂, IgG₃ 및 IgG₄로 추가로 하위 분류된다.
- [0041] 용어 "항체 단편"은 온전한 항체의 일부, 일반적으로 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역을 의미한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편, 다이어바디, 단일쇄 항체 분자 및 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성된 다중특이성 항체를 포함한다.
- [0042] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항원"은 항체를 직접적으로 또는 간접적으로 생성하는 능력을 갖는 임의의 분자를 의미한다. "항원"의 정의 내에는 단백질-암호화 핵산이 포함된다.
- [0043] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "특이적 결합" 또는 "면역특이적 결합" 또는 "면역특이적으로 결합한다"는 미리 결정된 항원(예를 들어, 클라우딘 6) 또는 항원에 존재하는 에피토프에 대한 항체 결합을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항체는 10⁻⁷ M 이하의 해리 상수(K_D)로 결합하고, 미리 결정된 항원 이외의 비-특이적 항원(예를 들어, BSA, 카세인 또는 다른 비-특이적 폴리펩타이드)에 대한 결합에 대해 K_D 보다 적어도 2-배 더 작은 K_D 로 미리 결정된 항원에 결합한다. 문구 "클라우딘 6을 인식하는 항체" 및 "클라우딘 6에 특이적인 항체"는 본 명세서에서 용어 "클라우딘 6에 면역특이적으로 결합하는 항체"와 상호교환적으로 사용된다. 본 개시내용에서 클라우딘 6을 참조할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6에 특이적이며, 클라우딘 3, 클라우딘 4 및/또는 클라우딘 9에 특이적으로 결합하지 않는다.
- [0044] "CDR"은 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 초가변 영역인 항체의 상보성 결정 영역 아미노산 서열로 정의된다. 예를 들어, 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)] 참조. 면역글로불린의 가변 부분에는 3개의 중쇄 및 3개의 경쇄 CDR 또는 CDR 영역이 있다. 따라서, 본 명세서에서 사용되는 "CDR"은 적절하다면 모든 3개의 중쇄 CDR, 또는 모든 3개의 경쇄 CDR, 또는 모든 중쇄 CDR과 모든 경쇄 CDR 둘 다를 지칭한다.
- [0045] CDR은 항원 또는 에피토프에 대한 항체의 결합에 대한 대부분의 접촉 잔기를 제공한다. 관심 있는 CDR은 공여체 항체 가변 중쇄 및 경쇄 서열로부터 유래될 수 있고, 자연 발생적 CDR의 유사체를 포함하며, 유사체는 또한 이들이 유래되는 공여체 항체와 동일한 항원 결합 특이성 및/또는 중화 능력을 공유 또는 보유한다.
- [0046] 용어 "상동체"는 참조 서열에 대해 40% 내지 100%의 서열 동일성을 갖는 단백질 서열을 의미한다. 2개의 펩타이드 사슬 간의 퍼센트 동일성은 Vector NTI v.9.0.0(인비트로젠 코퍼레이션(Invitrogen Corp.), 캘리포니아 칼즈배드 소재)의 AlignX 모듈의 기본 설정을 사용하여 쌍 정렬에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단편은 본 명세서에 기재된 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 항체는 본 명세서에 기재된 서열과 비교하

여 보존적 치환을 갖는다. 일부 실시형태에서, 치환의 수는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 9개 일 수 있다. % 동일성 또는 치환에 기초하여 상이한 이러한 분자는 또한 "변이체"로도 지칭될 수 있다. 표 1에 나타난 중쇄 및 경쇄 서열에 보존적 치환을 갖는 항체는 개시된 특허 대상의 범위 내에 포함된다. 보존적 치환은 항체의 특성에 부정적인 영향을 미치지 않는 한 프레임워크 영역 또는 항원-결합 부위에 존재할 수 있다. 치환은 항체 특성, 예를 들어 안정성 또는 친화도를 개선하기 위해 이루어질 수 있다. 보존적 치환은 그러한 변형이 이루어진 분자와 유사한 기능적 및 화학적 특성을 갖는 분자를 생성할 것이다. 예시적인 아미노산 치환은 아래 표에 나타나 있다.

예시적인 보존적 치환	
원래 잔기	예시적인 보존적 치환
Ala	Val, Leu, Ile
Arg	Lys, Gln, Asn
Asn	Gln
Asp	Glu
Cys	Ser, Ala
Gln	Asn
Gly	Pro, Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe
Leu	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys	Arg, Gln, Asn
Met	Leu, Phe, Ile
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr
Pro	Ala
Ser	Thr, Ala, Cys
Thr	Ser
Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala

[0047]

[0048]

본 명세서에서 사용되는 용어 "와 병용하여"는 기재된 작용제가 혼합물로 함께, 단일 작용제로서 동시 발생적으로(concurrently) 또는 임의의 순서로 단일 작용제로서 순차적으로 동물에 투여될 수 있음을 의미한다.

[0049]

다중클론 항체는 항원으로 면역화된 동물의 혈청으로부터 유래되는 항체 분자의 이종 집단이다. 단일클론 항체는 항원에 특이적인 항체의 실질적으로 동종인 집단을 함유하고, 이 집단은 실질적으로 유사한 에피토프 결합 부위를 함유한다. mAb는 당업자에게 공지된 방법에 의해 얻어질 수 있다. 예를 들어, 그 내용이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Kohler and Milstein, Nature 256:495 497 (1975)]; 미국 특허 제4,376,110호; 문헌[Ausubel et al., eds., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1987, 1992)]; 및 Harlow and Lane ANTIBODIES: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory (1988); Colligan et al., eds., Current Protocols in Immunology, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993)] 참조. 이러한 항체는 IgG, IgM, IgE, IgA, GILD 및 이들의 임의의 하위클래스를 포함하는 임의의 면역글로불린 클래스일 수 있다. mAb를 생성하는 하이브리도마는 시험 관내에서, 현장에서 또는 생체내에서 배양될 수 있다. 생체내 또는 현장에서 고역가의 mAb의 생산은 이것이 현재 선호되는 생산 방법이 되게 한다.

[0050]

키메라 항체는 무린 mAb로부터 유래되는 가변 영역 및 인간 면역글로불린 불변 영역을 갖는 것과 같이 상이한 동물 종으로부터 유래되는 상이한 부분을 갖는 분자로, 주로 적용시 면역원성을 감소시키고, 생산 수율을 증가시키는데 사용되며, 예를 들어, 무린 mAb는 하이브리도마로부터 더 높은 수율을 갖지만 인간에 면역원성이 더 높으므로 인간/무린 키메라 mAb가 사용된다. 이들의 생산을 위한 키메라 항체 및 방법은 당업계에 공지되어 있다(문헌[Cabilly et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3273 3277(1984); Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851 6855(1984); Boulianne et al., Nature 312:643 646(1984)]; 유럽 출원 제125023호(1984년 11월 14일에 공개됨)(Cabilly et al.); 문헌[Neuberger et al., Nature 314:268 270(1985)]; 유럽 출원 제171496호(1985년 2월 19일에 공개됨)(Taniguchi et al.); 유럽 출원 제173494호(1986년 3월 5일에 공개됨)(Morrison et al.); PCT 출원 WO 86/01533(1986년 3월 13일에 공개됨)(Neuberger et al.); 유럽 출원 제184187호(1986년 6월 11일에 공개됨)(Kudo et al.); 유럽 출원 제173494호(1986년 3월 5일에 공개됨)(Morrison et al.); 문헌[Sahagan et al., J. Immunol. 137:1066 1074(1986)]; 국제 출원 WO 1987/002671(1987년 5월 7일에 공개됨)(Robinson et al.); 문헌[Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3439 3443(1987); Sun et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214 218(1987); Better et al., Science

240:1041 1043(1988); 및 Harlow and Lane Antibodies. a Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory (1988)]. 이들 참조는 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

[0051] 항-아이디오타입(anti-Id) 항체는 일반적으로 항체의 항원-결합 부위와 관련된 고유한 결정인자를 인식하는 항체이다. Id 항체는 mAb의 공급원과 동일한 종 및 유전자 유형(예를 들어, 마우스 계통)의 동물을 항-Id가 제조되는 mAb로 면역화함으로써 제조될 수 있다. 면역화된 동물은 이러한 아이디오타입 결정인자에 대한 항체(항-Id 항체)를 생성함으로써 면역화 항체의 아이디오타입 결정인자를 인식하고 이에 반응할 것이다. 예를 들어, 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 미국 특허 제4,699,880호 참조. 항-Id 항체는 또한 소위 항-항-Id 항체를 생성하는 또 다른 동물에서 면역 반응을 유도하기 위해 "면역원"으로서 사용될 수 있다. 항-항-Id는 항-Id가 유도되는 원래의 mAb와 에피토프적으로 동일할 수 있다. 따라서, mAb의 아이디오타입 결정인자에 대한 항체를 사용함으로써, 동일한 특이성의 항체를 발현하는 다른 클론을 식별하는 것이 가능하다.

[0052] 본 명세서에서 사용되는 용어 "단일클론 항체"(mAb)는 실질적으로 동종인 항체의 집단으로부터 얻어지는 항체(또는 항체 단편)를 의미한다. 단일클론 항체는 매우 특이적이며, 전형적으로 단일 항원 결정인자에 대해 지시된다. 수식어 "단일클론"은 항체의 실질적으로 동종의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하지 않는다. 예를 들어, 무린 mAb는 문헌[Kohler et al., Nature 256:495-497(1975)]의 하이브리도마 방법에 의해 만들어질 수 있다. 수여체 항체(전형적으로, 인간과 같은 다른 포유동물 중)로부터 유래되는 경쇄 및 중쇄 불변 영역과 함께 공여체 항체(전형적으로, 무린)로부터 유래되는 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 함유하는 키메라 mAb는 미국 특허 제4,816,567호에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있다. 비-인간 공여체 면역글로불린(전형적으로, 무린)으로부터 유래되는 CDR 및 하나 이상의 인간 면역글로불린으로부터 유래되는 분자의 나머지 면역글로불린-유래 부분을 갖고, 선택적으로 결합 친화도를 보존하기 위해 변경된 프레임워크 지지 잔기를 갖는 인간화된 mAb는 문헌[Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci.(USA), 86:10029-10032(1989) 및 Hodgson et al., Bio/Technology, 9:421(1991)]에 개시된 기법에 의해 얻어질 수 있다.

[0053] 본 명세서에 기재된 항체에 추가하여, 인간화에 유용한 예시적인 인간 프레임워크 서열은 예를 들어, [www.dot"ncbi"dot"nlm"dot"nih"dot"gov/entrez/query"dot"fcgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi); [www.dot"ncbi"dot"nih"dot"gov/igblast](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast); [www.dot"atcc"dot"org/phage/hdb"dot"html](http://www.atcc.org/phage/hdb.html); [www.dot"mrc-cpe"dot"cam"dot"ac"dot"uk/ALIGNMENTS"dot"php](http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php); [www.dot"kabatdatabase"dot"com/top"dot"html](http://www.kabatdatabase.com/top.html); [ftp"dot"ncbi"dot"nih"dot"gov/repository/kabat](ftp://ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat); [www.dot"sciquest"dot"com](http://www.sciquest.com); [www.dot"abcam"dot"com](http://www.abcam.com); [www.dot"antibodyresource"dot"com/onlinecomp"dot"html](http://www.antibodyresource.com/onlinecomp.html); [www.dot"public"dot"iastate"dot"edu/"dot"about"dot"pedro/research_tools"dot"html](http://www.public.iastate.edu/about/pedro/research_tools.html); [www.dot"whfreeman"dot"com/immunology/CH05/kuby05"dot"htm](http://www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm); [www.dot"hhmi"dot"org/grants/lectures/1996/vlab](http://www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab); [www.dot"path"dot"cam"dot"ac"dot"uk/"dot"about"dot"mrc7/mikeimages"dot"html](http://www.path.cam.ac.uk/about/mrc7/mikeimages.html); [mcb"dot"harvard"dot"edu/BioLinks/Immunology"dot"html](http://mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html); [www.dot"immunologylink"dot"com](http://www.immunologylink.com); [pathbox"dot"wustl"dot"edu/"dot"about"dot"hcenter/index"dot"html](http://pathbox.wustl.edu/about/hcenter/index.html); [www.dot"appliedbiosystems"dot"com](http://www.appliedbiosystems.com); [www.dot"nal"dot"usda"dot"gov/awic/pubs/antibody](http://www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody); [www.dot"m"dot"ehime-u"dot"ac"dot"jp/"dot"about"dot"yasuhito/Elisa"dot"html](http://www.m.ehime-u.ac.jp/about/yasuhiro/Elisa.html); [www.dot"biodesign"dot"com](http://www.biodesign.com); [www.dot"cancerresearchuk"dot"org](http://www.cancerresearchuk.org); [www.dot"biotech"dot"ufl"dot"edu](http://www.biotech.ufl.edu); [www.dot"isac-net"dot"org](http://www.isac-net.org); [baserv"dot"uci"dot"kun"dot"nl/"dot"about"dot"jraats/links1"dot"html](http://baserv.uci.edu/kun/nl/about/jraats/links1.html); [www.dot"recab"dot"uni-hd"dot"de/immuno"dot"bme"dot"nwu"dot"edu](http://www.recab.uni-hd.de/immuno/bme/nwu.edu); [www.dot"mrc-cpe"dot"cam"dot"ac"dot"uk](http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk); [www.dot"ibt"dot"unam"dot"mx/vir/V_mice"dot"html](http://www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html); [http://www.dot"bioinf"dot"org"dot"uk/abs:antibody"dot"bath"dot"ac"dot"uk](http://www.bioinf.org.uk/abs/antibody/bath/ac/uk); [www.dot"unizh"dot"ch](http://www.unizh.ch); [www.dot"cryst"dot"bbk"dot"ac"dot"uk/"dot"about"dot"ubcg07s](http://www.cryst.bbk.ac.uk/about/ubcg07s); [www.dot"nimr"dot"mrc"dot"ac"dot"uk/CC/caewg/caewg"dot"html](http://www.nimr.mrc.ac.uk/CC/caewg/caewg.html); [www.dot"path"dot"cam"dot"ac"dot"uk/"dot"about"dot"mrc7/humanisation/TAHP"dot"html](http://www.path.cam.ac.uk/about/mrc7/humanisation/TAHP.html); [www.dot"ibt"dot"unam"dot"mx/vir/structure/stat_aim"dot"html](http://www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html); [www.dot"biosci"dot"missouri"dot"edu/smithgp/index"dot"html](http://www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html); [www.dot"jerini"dot"de](http://www.jerini.de); [imgt"dot"cines"dot"fr](http://imgt.cines.fr); 및 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health (1987)]에 개시되어 있으며, 각각은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다. 본 명세서에 언급된 월드 와이드 웹 주소의 "점(dot)"은 적절히 "."으로 대체될 수 있다.

[0054] 본 명세서에 기재된 항체는 중쇄 불변 영역(H_c), 중쇄 가변 영역(H_v), 경쇄 가변 영역(L_v) 및 경쇄 불변 영역(L_c) 중 적어도 하나를 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않되, 다중클론 Ab, 단일클론 Ab, 이들의 단편 및/또

는 영역은 클라우딘 6의 일부에 결합하고 항원을 검출하는데 사용될 수 있는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역(H_v) 또는 경쇄 가변 영역(L_v)을 포함한다. 항체는 또한 닭을 면역화시켜 만들어진 단일클론 항체일 수 있다. 단리된 단일클론 항체를 암호화하는 핵산 서열로부터의 가변 사슬은 PCR과 같지만 이로 제한되지 않는 기법을 사용하여 단리될 수 있다. 그런 다음, 이러한 기법에 의해 단리된 가변 사슬은 인간 Fc를 갖는 scFv 벡터에 배치될 수 있다. 따라서, 항체는 인간 Fc 및 2개의 scFv 암(arm)을 갖는 항체일 수 있다. 이어서, 본 명세서 및 본 개시내용에 걸쳐 기재된 것과 같은 항체는 인간 또는 인간화된 항체가 되도록 변형될 수 있다. 닭 항체를 포함하는 항체를 변형시키는 방법의 예는 예를 들어, 각각 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). Reshaping human antibodies for therapy". Nature 332 (6162): 332-323; Tsurushita N, Park M, Pakabunto K, Ong K, Avdalovic A, Fu H, Jia A, Vasquez M, Kumar S. (2004); 및 "Humanization of a chicken anti-IL-12 monoclonal antibody" Immunol Methods 295 (1-2): 9-19; Nishibori N, Horiuchi H, Furusawa S, Matsuda H. (2006) "Humanization of chicken monoclonal antibody using phage display system" Mol Immunol. 43 (6): 634-42]에서 찾을 수 있다.

[0055] 경쟁적 저해에 의해 mAb 특이성 및 친화도를 결정하는 방법은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Harlow, et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988), Colligan et al., eds., Current Protocols in Immunology, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993), 및 Muller, Meth. Enzymol. 92:589 601 (1983)]에서 찾을 수 있다.

[0056] 유리 또는 접합된 형태로, 또는 큰 단백질의 맥락에서 천연 서열로 제시될 때 이러한 서열을 인식하고 이에 결합하는 작은 펩타이드 서열에 대해 항체를 발생시키는 기법은 당업계에 잘 알려져 있다. 이러한 항체는 당업계에 공지된 하이브리도마 또는 재조합 기법에 의해 생산되는 무린, 무린-인간 및 인간-인간 항체를 포함한다. 항체는 또한 닭, 염소, 토끼 또는 기타 작은 동물에서도 생산될 수 있다.

[0057] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항원 결합 영역"은 항원(예를 들어, 클라우딘 6)과 상호작용하고, 항원에 대한 특이성 및 친화도를 항체에 부여하는 아미노산 잔기를 함유하는 항체 분자의 부분을 지칭한다. 항체 영역은 항원-결합 잔기의 적절한 형태를 유지하는데 필요한 "프레임워크" 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 영역은 무린 기원일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 영역은 다른 동물 종, 특히 토끼, 래트 또는 햄스터와 같은 설치류 또는 닭과 같은 새로부터 유래될 수 있다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 나타났다. 용어 항체의 "항원-결합 부분" 내에 포함되는 결합 단편의 예는 Fab 단편, VL, VH, CL 및 CH1 도메인을 갖는 1가 단편; 힌지 영역에서 이황화 브리지(들)에 의해 연결되는 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab)₂ 단편; VH 및 CH1 도메인을 갖는 Fd 단편; 항체의 단일 암의 VL 및 VH 도메인을 갖는 Fv 단편; VH 도메인으로 구성되는 도메인 항체 또는 dAb 단편(문헌[Ward et al., 1989 Nature 341:544-546]); 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR), 특히 CDR3을 포함한다(예를 들어, W003/025019 참조, 그 내용은 참조에 의해 본 명세서에 인용됨).

[0058] 용어 "상보성 결정 영역(CDR)"은 서열 가변성에 기초한다(문헌[Wu and Kabat, J. Exp. Med. 132:211-250, 1970]). 6개의 CDR이 있다 -- 가변 중쇄 또는 VH에 3개(전형적으로, H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3으로 지정됨) 및 가변 경쇄 또는 VL에 3개(전형적으로, L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3으로 지정됨)(문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991]). "초가변 영역", "HVR" 또는 "HV"는 Chothia 및 Lesk(문헌[Chothia and Lesk, Mol. Biol. 196:901-917, 1987])에 의해 정의된 바와 같이 구조가 가변적인 항체 가변 도메인의 영역을 지칭한다. 6개의 HVR이 있다: VH에 3개(H1, H2, H3) 및 VL에 3개(L1, L2, L3). Chothia 및 Lesk는 구조적으로 보존된 HV를 "표준 구조(canonical structure)"로 지칭한다. 항원-결합 부위를 형성하는 영역을 기술하는 다른 방법은 면역 글로불린과 T-세포 수용체로부터의 V 도메인 비교에 기초한 Lefranc(문헌[Lefranc et al., Developmental & Comparative Immunology 27:55-77, 2003])에 의해 제안되었다. 항원-결합 부위는 또한 Almagro(문헌[Almagro, Mol. Recognit. 17:132-43, 2004])에 따라 "잔기 사용을 결정하는 특이성(Specificity Determining Residue Usage: SDRU)"에 기초하여 기술될 수 있으며, 여기서 SDRU는 항원 접촉에 직접적으로 관련된 면역글로불린의 아미노산 잔기를 지칭한다.

[0059] 또한, Fv 단편의 2개의 도메인인 VL 및 VH는 별개의 유전자에 의해 자연적으로 암호화되지만, 이들은 VL 및 VH 영역이 쌍을 이루어 1가 분자를 형성하는 단일 단백질 사슬(단일쇄 Fv(scFv))로도 알려짐; 예를 들어, 문헌[Bird et al., 1988 Science 242:423-426; 및 Huston et al., 1988 Proc. Nat. Acad. Sci. 85:5879-5883] 참조)로

만들어지도록 하는 합성 링커에 의해 결합될 수 있다. 이러한 단일쇄 항체는 용어 항체의 "항원-결합 부분"에 포함된다. 이러한 항체 단편은 당업자에게 공지된 종래의 기법을 사용하여 얻어지며, 온전한 항체와 동일한 방식으로 사용될 수 있다.

[0060] 본 명세서에서 사용되는 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭한다(예를 들어, 클라우딘 6에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 클라우딘 6 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 더욱이, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다. 단리된 항체는 또한 멸균되거나, 또는 발열원이 없거나(무 발열원), 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 주사용 약제로서 제형화될 수 있다.

[0061] 일부 실시형태에서, 비-인간 항체를 암호화하는 DNA의 공급원은 하이브리도마로 일반적으로 공지된 하이브리드 세포주와 같은 항체를 생산하는 세포주를 포함한다.

[0062] "항원"은 항체에 의해 결합될 수 있는 분자 또는 분자의 일부이며, 이는 추가적으로 동물이 해당 항원의 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 생산하도록 유도할 수 있다. 항원은 하나 또는 하나 이상의 에피토프를 가질 수 있다. 위에 언급된 특정 반응은 항원이 다른 항원에 의해 유발될 수 있는 다수의 다른 항체가 아닌 이에 상응하는 항체와 매우 선택적인 방식으로 반응할 것임을 의미한다. 일부 실시형태에서, 항체에 결합하는 항원, 항체의 단편 및 영역은 적어도 5개의 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원은 세포 또는 입자의 표면 상에 발현되는 클라우딘 6 단백질이다. 일부 실시형태에서, 세포는 온전한 세포이다. 온전한 세포는 세제 또는 기타 시약을 사용하여 용해되거나 또는 파괴되지 않은 세포이다. 세포 막을 파괴하거나 또는 세포 막에 구멍을 뚫는 세제 또는 기타 시약으로 처리된 세포는 온전한 세포가 아니다. 세포 또는 입자, 예를 들어, 리포입자의 표면에 수용체를 발현함으로써, 수용체는 정제된 단백질이 사용되는 경우에는 존재하지 않을 수 있는 구조적 에피토프를 제공할 수 있다. 본 명세서에 예가 제공된다. 일부 실시형태에서, 보조제는 사용되지 않지만, 보조제가 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 입자는 면역 반응을 자극하고, 입자의 표면에 존재하는 단백질에 대한 항체를 생성하기 위해 새(예를 들어, 닭)에 주사된다. 항체를 생성하기에 적합한 입자는 미국 특허 제8,377,691호, 제7,763,258호, 제8,158,130호 및 미국 공개 제20050123563호 및 제20120195882호에 기술되어 있으며, 이들 각각은 참조에 의해 본 명세서에 인용된다. 이러한 간행물 및 특허는 막 스페닝 단백질(예를 들어, 다중-막 스페닝 단백질, 이온 채널 등)을 발현하는데 사용될 수 있는 리포 입자를 포함하여 다양한 입자의 생성을 기술한다.

[0063] 용어 "에피토프"는 Ab의 항원 결합 영역 중 하나 이상에서 항체에 의해 인식되고 이에 의해 결합될 수 있는 임의의 분자의 부분을 지칭하는 것을 의미한다. 에피토프는 주로 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 그룹으로 구성되며, 특정한 3차원 구조적 특성뿐만 아니라 특정 전하 특성을 갖는다. 에피토프의 예는 다음을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0064] 본 명세서에서 사용되는 용어 "키메라 항체"는 1가, 2가 또는 다가 면역글로불린을 포함한다. 1가 키메라 항체는 키메라 L 사슬과 이황화 브리지를 통해 회합된 키메라 H 사슬에 의해 형성된 이량체(HL)이다. 2가 키메라 항체는 적어도 하나의 이황화 브리지를 통해 회합된 2개의 HL 이량체에 의해 형성된 사량체(H₂L₂)이다. 다가 키메라 항체는 또한 예를 들어, (예를 들어, IgM H 사슬 또는 μ 사슬로부터) 응집하는 C_H 영역을 사용함으로써 생성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 무린 및 키메라 항체, 단편 및 영역은 개별 중쇄(H) 및/또는 경쇄(L) 면역글로불린 사슬을 포함한다.

[0065] 동일하거나 상이한 가변 영역 결합 특이성의 키메라 H 사슬 및 L 사슬을 갖는 항체, 단편 또는 유도체는 또한 공지된 방법 단계에 따라, 예를 들어, 아래의 Ausubel, 아래의 Harlow 및 아래의 Colligan(그 참조의 내용은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용됨)에 따라 개별 폴리펩타이드 사슬의 적절한 회합에 의해 제조될 수 있다. 이러한 접근법을 사용하면, 키메라 H 사슬(또는 이의 유도체)을 발현하는 숙주는 키메라 L 사슬(또는 이의 유도체)을 발현하는 숙주와 별개로 배양되고, 면역글로불린 사슬은 별도로 회수된 후 회합된다. 대안적으로, 숙주는 공-배양될 수 있고, 사슬은 배양 배지에서 자발적으로 회합하도록 허용하고, 조립된 면역글로불린, 단편 또는 유도체의 회수가 뒤따른다.

[0066] 하이브리드 세포는 비-인간 항체-생성 세포, 전형적으로 천연 또는 재조합 항원 또는 항원 단백질 서열의 펩타이드 단편에 대해 면역화된 동물의 비장 세포의 융합에 의해 형성된다. 대안적으로, 비-인간 항체-생성 세포는 항원으로 면역화된 동물의 혈액, 비장, 림프절 또는 기타 조직으로부터 얻어지는 B 림프구일 수 있다.

[0067] 불멸화 기능을 제공하는 제2 융합 파트너는 림프아구성 세포 또는 형질세포종 또는 골수종 세포일 수 있으며, 이는 그 자체가 항체 생성 세포는 아니지만 악성이다. 융합 파트너 세포는 SP2/0(ATCC CRL1581)으로 약칭되는

하이브리도마 SP2/0-Ag14 및 골수종 P3X63Ag8(ATCC TIB9) 또는 이의 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 아래의 Ausubel, 아래의 Harlow 및 아래의 Colligan(그 참조의 내용은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용됨) 참조.

- [0068] 항체는 본 명세서에 제공되는 실시예에 따라 생성될 수 있다. 일단 서열이 알려지면, 항체는 또한 공지된 방법에 따라 생성될 수 있다. 항체는 또한 인간 IgG 등으로 전환되는 것과 같은 상이한 유형으로 전환될 수 있다. 항체를 인간 항체로 전환함으로써, 인간 대상체는 항체를 외래 물질로 식별해서는 안된다. 이는 보다 효과적인 반응으로 이어질 것이다. 비-인간 IgG 항체의 인간 IgG 항체로의 전환은 잘 알려져 있으며, 천연 서열이 알려지면 일상적으로 수행될 수 있다. 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 항체는 공지된 방법에 따라 변형될 수 있다. 이러한 방법은 예를 들어, 문헌[Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). Reshaping human antibodies for therapy". Nature 332 (6162): 332-323; Tsurushita N, Park M, Pakabunto K, Ong K, Avdalovic A, Fu H, Jia A, Vasquez M, Kumar S. (2004); 및 "Humanization of a chicken anti-IL-12 monoclonal antibody" Immunol Methods 295 (1-2): 9-19; Nishibori N, Horiuchi H, Furusawa S, Matsuda H. (2006) "Humanization of chicken monoclonal antibody using phage display system" Mol Immunol. 43 (6): 634-42]에 기술되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.
- [0069] 키메라 항체의 항원-결합 영역을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 제공하는 항체-생성 세포는 또한 영장류와 같은 비-인간 세포 또는 인간 세포의 형질전환에 의해 생산될 수도 있다. 예를 들어, 항체를 생산하는 B 림프구는 불멸의 항체 생산 세포를 생산하기 위해 Epstein-Barr virus(EBV)와 같은 바이러스로 감염되고 형질전환될 수 있다(문헌[Kozbor et al., Immunol. Today 4:72 79(1983)]). 대안적으로, B 림프구는 형질전환 유전자 또는 형질전환 유전자 생성물을 제공함으로써 형질전환될 수 있으며, 이는 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 아래의 Ausubel, 아래의 Harlow 및 아래의 Colligan(그 참조의 내용은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용됨) 참조.
- [0070] 세포 융합은 면역학 분야의 당업자에게 잘 알려진 표준 절차에 의해 달성된다. 융합 파트너 세포주 및 하이브리도마를 융합 및 선택하고 MAb를 스크리닝하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 아래의 Ausubel, 아래의 Harlow 및 아래의 Colligan(그 참조의 내용은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용됨) 참조.
- [0071] 항원-특이적 무린 또는 키메라 mAb는 항체를 분비하는 하이브리도마 또는 트랜스펙토마(transfectoma) 세포를 마우스의 복강에 주입한 후, 적절한 시간에 고역가의 mAb를 함유하는 복수액을 수거하고, 그로부터 mAb를 단리함으로써 대량으로 생산될 수 있다. 비-무린 하이브리도마(예를 들어, 래트 또는 인간)를 이용한 mAb의 이러한 생체내 생산을 위해, 하이브리도마 세포는 바람직하게는 방사선 조사된 또는 흉선이 없는 마우스에서 성장된다. 대안적으로, 항체는 시험관내에서 하이브리도마 또는 트랜스펙토마 세포를 배양하고 분비된 mAb를 세포 배양 배지로부터 단리함으로써, 또는 진핵 또는 원핵 세포에서 재조합적으로 생산될 수 있다.
- [0072] 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6에 결합하는 MAb이다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6의 에피토프의 아미노산에 결합한다. 에피토프는 본 명세서, 예컨대 도면에 제공되고 실시예에 기재된 표에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 본 명세서에 기재된 단백질 및 항원에 특이적으로 결합한다.
- [0073] 일부 실시형태에서, 항체는 본 명세서에 제공되는 서열을 포함한다.
- [0074] 항체의 서열은 인간 IgG 항체를 생성하도록 변형될 수 있다. 본 명세서에 제공되는 서열의 전환은 다른 유형의 항체를 생성하도록 변형될 수 있다. CDR은 클라우딘 6에 결합하는 항체 단편을 생성하기 위해 다른 항체, 단백질 또는 분자에 연결될 수 있다. 본 명세서에 제공되는 바와 같은 CDR 및 항체 서열은 또한 공지된 방법에 따라 인간화되거나 또는 완전히 인간의 것으로 제조된다. 서열은 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 키메라 항체로 제조될 수 있다.
- [0075] 일부 실시형태에서, 항체는 본 명세서에 제공되는 서열 또는 이의 단편을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 본 명세서에 제공되는 바와 같은 하나 이상의 아미노산 서열, 이의 항원 결합 단편 또는 이의 인간 IgG 변이체를 포함한다. "이의 인간 IgG 변이체"는 출발 항체가 인간 IgG 항체가 아닌 경우 인간 IgG로 변형된 항체를 지칭한다.
- [0076] 본 명세서에 기재된 바와 같이 공지된 서열을 갖는 항체의 생산은 일상적이며, 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 핵산이 제공된다. 일부 실시형태에서, 핵산은 본 명세서에 제공되는 서열을 암호화한다. 항체는 또한 키메라 항체 또는 인간 항체가 되도록 변형될 수 있다. 항체는 또한 주사 가능한 약제학적 조성물에 사용될 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 항체

는 단리된 항체 또는 조작된 항체일 수 있다.

- [0077] 일부 실시형태에서, 항체의 "유도체", 단편, 영역 또는 이들의 유도체가 제공되며, 이 용어는 면역글로불린 단편과 기능적으로 유사한 분자 종을 생성하기 위해 절단되거나 또는 변형된 유전자에 의해 암호화된 단백질을 포함한다. 변형은 식물 및 세균 독성과 같은 세포독성 단백질을 코딩하는 유전자 서열의 추가를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 변형은 또한 형광 또는 화학발광 태그와 같은 리포터 단백질을 포함할 수 있다. 단편 및 유도체는 임의의 방식으로 생산될 수 있다.
- [0078] 단편은 예를 들어, Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv를 포함한다. 이러한 단편은 온전한 항체의 Fc 단편이 결합되어 있고, 순환에서 더 빨리 제거되며, 온전한 항체보다 덜 비-특이적 조직 결합을 가질 수 있다(문헌[Wahl et al., J. Nucl. Med. 24:316-325(1983)]). 이러한 단편은 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여, 예를 들어 과과인(Fab 단편을 생산하기 위해) 또는 펩신(F(ab')₂ 단편을 생산하기 위해)과 같은 효소를 사용한 단백질 분해성 절단에 의해 온전한 항체로부터 생성된다.
- [0079] 본 명세서에 기재된 Ab에 의해 인식되는 이러한 항원 결합 영역 및/또는 에피토프의 확인은 유사한 결합 특성 및 본 출원의 실시형태와 아주 유사한 치료적 또는 진단적 유용성을 갖는 추가적인 단일클론 항체를 생성하는데 필요한 정보를 제공한다.
- [0080] 본 명세서에 기재된 항체를 암호화하는 핵산 서열은 본 명세서에 기재된 가변 영역 중 적어도 하나를 암호화하는 게놈 DNA 또는 cDNA 또는 RNA(예를 들어, mRNA)일 수 있다. V 영역 항원-결합 세그먼트를 암호화하는 DNA의 공급원으로서 염색체 유전자 단편의 사용에 대한 편리한 대안은 예를 들어, 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Liu et al.(Proc. Natl. Acad. Sci., USA 84:3439(1987) 및 J. Immunology 139:3521(1987)]에 의해 보고된 바와 같은 키메라 면역글로불린 유전자의 구축을 위한 cDNA의 사용이다. cDNA의 사용은 목적하는 단백질의 합성을 달성하기 위해 숙주 세포에 적절한 유전자 발현 요소가 유전자와 결합되는 것을 필요로 한다. cDNA 서열의 사용은 cDNA 서열이 적절한 RNA 스플라이싱 시스템이 결합되어 있는 세균 또는 다른 숙주에서 발현될 수 있다는 점에서 게놈 서열(인트론 함유)보다 유리하다.
- [0081] 예를 들어, 클라우딘 6 항원을 검출, 이에 결합 또는 이를 중화할 수 있는 V 영역 항원-결합 세그먼트를 암호화하는 cDNA는 본 명세서에 제공되는 아미노산 서열의 사용을 기반으로 하는 공지된 방법을 사용하여 제공될 수 있다. 유전 코드는 퇴화되기 때문에, 특정 아미노산(문헌[Watson, et al.], 아래)을 암호화하는데 하나 이상의 코돈이 사용될 수 있다. 유전 코드를 사용하여, 하나 이상의 상이한 올리고뉴클레오타이드가 확인될 수 있으며, 이들 각각은 아미노산을 암호화할 수 있을 것이다. 특정 올리고뉴클레오타이드가 실제로 실제 암호화 서열을 구성할 확률은 비정상적인 염기 짝짓기 관계 및 특정 코돈이 (특정 아미노산을 암호화하기 위해) 항체 또는 단편을 발현하는 진핵 또는 원핵 세포에서 실제로 사용되는 빈도를 고려하여 추정될 수 있다. 이러한 "코돈 사용 규칙"은 문헌[Lathe, et al., J. Molec. Biol. 183:1-12(1985)]에 개시되어 있다. Lathe의 "코돈 사용 규칙"을 사용하여, 항체 가변 또는 불변 영역 서열을 암호화할 수 있는 이론적인 "가장 가능성 있는" 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 단일 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드의 세트가 확인된다.
- [0082] 본 명세서에 기재된 가변 영역은 인간 불변 영역 또는 무린 불변 영역을 포함하는 임의의 유형의 불변 영역과 조합될 수 있다. 항체의 불변(C) 영역, 단편 및 영역을 암호화하는 인간 유전자는 공지된 방법에 의해 인간 태아 간 라이브러리로부터 유래될 수 있다. 인간 C 영역 유전자는 인간 면역글로불린을 발현하고 생산하는 것들을 포함하는 임의의 인간 세포로부터 유래될 수 있다. 인간 C_H 영역은 감마, μ, α, δ 또는 ε 및 G1, G2, G3 및 G4와 같은 이들의 하위유형을 포함하는 인간 H 사슬의 임의의 공지된 클래스 또는 아이소타입으로부터 유래될 수 있다. H 사슬 아이소타입은 항체의 다양한 효과기 기능을 담당하기 때문에, C_H 영역의 선택은 보체 고정 또는 항체-의존성 세포 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC)에서의 활성과 같은 목적하는 효과기 기능에 의해 가이드될 것이다. 바람직하게는, C_H 영역은 감마 1(IgG1), 감마 3(IgG3), 감마 4(IgG4) 또는 μ(IgM)로부터 유래된다. 인간 C_L 영역은 인간 L 사슬 아이소타입, 카파 또는 람다로부터 유래될 수 있다.
- [0083] 인간 면역글로불린 C 영역을 암호화하는 유전자는 표준 클로닝 기법(문헌[Sambrook, et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989) 및 Ausubel et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology (1987-1993))]에 의해 인간 세포로부터 얻어질 수 있다. 인간 C 영역 유전자는 두 가지 클래스의 L 사슬, 다섯 가지 클래스의 H 사슬 및 이들의 하위클래스를 나타내는 유전자를 함유하는 공지된 클론으로부터 용이하게 입수 가능하다. F(ab')₂ 및 Fab와 같은 키메라

항체 단편은 적절하게 절단된 키메라 H 사슬 유전자를 설계함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, $F(ab')_2$ 단편의 H 사슬 부분을 암호화하는 키메라 유전자는 CH_1 도메인 및 H 사슬의 힌지 영역을 암호화하는 DNA 서열에 이어서 절단된 분자를 생성하기 위해 번역 정지 코돈을 포함할 것이다.

[0084] 일반적으로, 무린, 인간 또는 무린 및 키메라 항체, 본 명세서에 기재된 항체의 단편 및 영역은 무린, 인간 또는 키메라 면역글로불린-암호화 유전자를 생성하기 위해, 클라우딘 6 항원 특이적 항체의 H 사슬 및 L 사슬 항원-결합 영역을 암호화하는 DNA 세그먼트를 클로닝하고, 이러한 DNA 세그먼트를 C_H 및 C_L 영역을 암호화하는 DNA 세그먼트에 각각 연결함으로써 생성된다.

[0085] 따라서, 일부 실시형태에서, 인간 C 영역의 적어도 일부를 암호화하는 제2 DNA 세그먼트에 연결되는, 연결(J) 세그먼트를 갖는 기능적으로 재배열된 V 영역과 같은 비-인간 기원의 적어도 항원-결합 영역을 암호화하는 제1 DNA 세그먼트를 포함하는 융합된 키메라 유전자가 생성된다.

[0086] 따라서, 항체 V 및 C 영역을 암호화하는 cDNA, 본 명세서에 기재된 일부 실시형태에 따른 키메라 항체의 생산 방법은 아래에 예시되는 바와 같이 여러 단계를 포함한다: 1. 항-클라우딘 6 항원 항체를 생산하는 세포주 및 중쇄와 경쇄 불변 영역을 공급하는 선택적인 추가 항체로부터 메신저 RNA(mRNA)의 단리; 클로닝 및 이로부터 cDNA 생산; 2. L 사슬 및 H 사슬 유전자의 적절한 V 및/또는 C 영역 유전자 세그먼트가 (i) 적절한 프로브로 확인되고, (ii) 시퀀싱되고, (iii) 키메라 항체에 대한 다른 항체로부터 C 또는 V 유전자 세그먼트와 양립하도록 제조될 수 있는 정제된 mRNA로부터 전장 cDNA 라이브러리의 제조; 3. 위에 기재된 바와 같이 클로닝된 특정 V 영역 유전자 세그먼트를 클로닝된 C 영역 유전자에 연결함으로써 완전한 H 사슬 또는 L 사슬 코딩 서열의 구축; 4. 무린-무린, 인간-무린, 인간-인간 또는 인간 무린 항체를 제공하기 위해 원핵 및 진핵 세포를 포함하는 선택된 숙주에서 L 사슬 및 H 사슬의 발현 및 생산.

[0087] 모든 면역글로불린 H 사슬 및 L 사슬 유전자와 이들의 암호화된 mRNA의 하나의 공통된 특징은 J 영역이다. H 사슬 및 L 사슬의 J 영역은 상이한 서열을 갖지만, 각각의 그룹 중에서, 특히 C 영역 근처에서 높은 수준의 서열 상동성이 존재한다(80% 초과). 이러한 상동성이 이 방법에서 이용되며, H 사슬 및 L 사슬 J 영역의 컨센서스 서열은 V 영역 세그먼트를 인간 C 영역 세그먼트에 후속적으로 연결하기 위해 J 영역에 유용한 제한 부위를 도입하기 위한 프라이머로서 사용하기 위한 올리고뉴클레오타이드를 설계하는데 사용될 수 있다.

[0088] 인간 세포로부터 제조된 C 영역 cDNA 벡터는 인간 서열의 유사한 위치에 제한 부위를 배치하기 위해 부위-지정 돌연변이유발에 의해 변형될 수 있다. 예를 들어, 완전한 인간 카파 사슬 $C(C_k)$ 영역 및 완전한 인간 감마-1 C 영역($C_\gamma-1$)을 클로닝할 수 있다. 이 경우에, C 영역 벡터를 위한 공급원으로서 계놈 C 영역 클론을 기반으로 하는 대안적인 방법은 이러한 유전자가 개체 서열을 제거하는데 필요한 효소가 없는 세균 시스템에서 발현되는 것을 허용하지 않을 것이다. 클로닝된 V 영역 세그먼트는 절단되고, L 사슬 또는 H 사슬 C 영역 벡터에 결합된다. 대안적으로, 인간 $C_\gamma-1$ 영역은 종결 코돈을 도입하여 Fab 분자의 H 사슬 부분을 암호화하는 유전자 서열을 생성함으로써 변형될 수 있다. 그런 다음, V 및 C 영역에 연결된 코딩 서열은 적절한 숙주, 원핵 또는 진핵생물에서 발현을 위한 적절한 발현 비히클로 전달된다.

[0089] 2개의 코딩 DNA 서열은 삼중 리딩 프레임의 변경 또는 중단 없이 연속적으로 번역 가능한 서열을 초래하는 경우 "작동 가능하게 연결된"이라 한다. DNA 코딩 서열은 코딩 서열의 발현을 초래하는 유전자 발현 요소의 적절한 기능을 초래하는 경우 유전자 발현 요소에 작동 가능하게 연결된다.

[0090] 발현 비히클은 플라스미드 또는 다른 벡터를 포함한다. 이들 중에서 적절한 돌출 말단(cohesive end)을 갖는 임의의 V_H 또는 V_L 사슬 서열이 그 안에 쉽게 삽입될 수 있도록 조작된 적절한 제한 부위를 갖는 기능적으로 완전한 인간 C_H 또는 C_L 사슬 서열을 보유하는 비히클이 바람직하다. 따라서, 인간 C_H 또는 C_L 사슬 서열-함유 비히클은 임의의 적절한 숙주에서 임의의 목적하는 완전한 H 또는 L 사슬의 발현을 위한 중간체로서 작용한다.

[0091] 마우스-인간 또는 인간-인간과 같은 키메라 항체는 전형적으로 작제물에 사용되는 마우스 H 사슬 및 L 사슬 V 영역에 고유한 염색체 유전자 프로모터에 의해 구동되는 유전자로부터 합성될 것이고; 스플라이싱은 일반적으로 마우스 J 영역의 스플라이스 공여체 부위와 인간 C 영역 앞의 스플라이스 수여체 부위 사이 및 인간 C 영역 내에서 발생하는 스플라이스 영역에서도 발생하며; 폴리아데닐화 및 전사 종결은 인간 코딩 영역의 하류에 있는 천연 염색체 부위에서 발생한다.

[0092] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "약"은 용어에 의해 수정되는 값의 ±

5%를 의미하도록 의도된다. 따라서, 약 100은 95 내지 105를 의미한다.

- [0093] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항체는 항원의 존재를 검출하는데 사용된다. 본 항체는 항원의 존재를 검출하기 위한 임의의 장치 또는 방법에 사용될 수 있다.
- [0094] 항체와 관련하여 용어 "정제된"은 자연 환경에서 분자와 회합되는 다른 물질이 실질적으로 없는 항체를 지칭한다. 예를 들어, 정제된 단백질은 그것이 유래되는 세포 또는 조직으로부터의 세포 물질 또는 다른 단백질이 실질적으로 없다. 용어는 단리된 단백질이 분석되기에 충분히 순수하거나 또는 적어도 70% 내지 80%(w/w) 순수한, 적어도 80% 내지 90%(w/w) 순수한, 90% 내지 95% 순수한; 그리고 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%(w/w) 순수한 제조물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항체는 정제된다.
- [0095] 용어 "특이적 결합", "특이적으로 결합한다" 등은 2개 이상의 분자가 생리학적 또는 검정 조건하에서 측정 가능하며 선택적인 복합체를 형성함을 의미한다. 항체 또는 항원 결합 단백질 또는 기타 분자는 적절하게 선택된 조건하에서 이러한 결합이 실질적으로 저해되지 않으면서 동시에 비-특이적 결합이 저해되는 경우, 단백질, 항원 또는 에피토프에 "특이적으로 결합"한다고 한다. 특이적 결합은 높은 친화도를 특징으로 하며, 화합물, 단백질, 에피토프 또는 항원에 선택적이다. 비특이적 결합은 일반적으로 낮은 친화도를 갖는다. 예를 들어, IgG 항체에 의 결합은 일반적으로 적어도 약 10^{-7} M 이상, 예컨대 적어도 약 10^{-8} M 이상 또는 적어도 약 10^{-9} M 이상 또는 적어도 약 10^{-10} 이상 또는 적어도 약 10^{-11} M 이상 또는 적어도 약 10^{-12} M 이상의 친화도를 특징으로 한다. 용어는 또한 예를 들어, 항원-결합 도메인이 수많은 항원에 의해 보유되지 않는 특정 에피토프에 대해 특이적인 경우에 적용 가능하며, 이 경우 항원-결합 도메인을 보유하는 항체 또는 항원 결합 단백질은 일반적으로 다른 항원에 결합하지 않을 것이다. 일부 실시형태에서, 포획 시약은 이의 결합 파트너(예를 들어, 항원)에 대해 10^{-9} M, 10^{-10} M 또는 10^{-11} M 이하의 Kd를 갖는다. 일부 실시형태에서, 포획 시약은 이의 결합 파트너에 대해 10^9 M⁻¹ 이상의 Ka를 갖는다.
- [0096] 면역글로불린으로도 알려진 온전한 항체는 또한 전형적으로 각각 대략 25kDa의 2개의 경쇄(L) 사슬 및 각각 대략 50kDa의 2개의 중쇄(H) 사슬로 구성된 사량체 글리코실화 단백질이다. 램다 및 카파라고 하는 두 가지 유형의 경쇄가 항체에 존재한다. 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 A, D, E, G 및 M의 5 가지 주요 클래스로 지정되며, 이들 중 몇몇은 하위클래스(아이소타입), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 더 나눌 수 있다. 각각의 경쇄는 N-말단 가변(V) 도메인(VL) 및 불변(C) 도메인(CL)으로 구성된다. 각각의 중쇄는 N-말단 V 도메인(VH), 3개 또는 4개의 C 도메인(CH) 및 힌지 영역으로 구성된다. VH에 대해 가장 근위인 CH 도메인은 CH1로 표기된다. VH 및 VL 도메인은 프레임워크 영역(FR1, FR2, FR3, 및 FR4)으로 명명된 비교적 보존된 서열의 4개의 영역으로 구성되며, 이는 초가변 서열(상보성 결정 영역, CDR)의 3개의 영역에 대한 스캐폴드를 형성한다. CDR은 항체 또는 항원 결합 단백질과 항원의 특이적 상호작용을 담당하는 대부분의 잔기를 함유한다. CDR은 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 지칭된다. 따라서, 중쇄 상의 CDR 구성요소는 H1, H2 및 H3으로 지칭되고, 경쇄 상의 CDR 구성요소는 L1, L2 및 L3으로 지칭된다. CDR3은 항체 또는 항원 결합 단백질-결합 부위 내에서 분자 다양성의 가장 큰 공급원이다. 예를 들어, H3은 2개의 아미노산 잔기만큼 짧거나 또는 26개 초과 아미노산일 수 있다. 상이한 클래스의 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 배열은 당업계에 잘 알려져 있다. 항체 구조의 검토를 위해, 문헌[Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Eds. Harlow et al., 1988] 참조. 당업자는 각각의 서브유닛 구조, 예를 들어, CH, VH, CL, VL, CDR 및/또는 FR 구조가 활성 단편을 포함함을 인식할 것이다. 예를 들어, 활성 단편은 항원에 결합하는 VH, VL 또는 CDR 서브유닛의 부분, 즉, 항원-결합 단편, 또는 Fc 수용체 및/또는 보체에 결합하고/하거나 이를 활성화하는 CH 서브유닛의 부분으로 구성될 수 있다.
- [0097] 단편 본 명세서에 기재된 단편 이외에, 본 명세서에서 사용되는 용어 "항원-특이적 항체" 내에 포함되는 결합 단편의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성되는 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 이황화 브리지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 구성되는 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 암의 VL 및 VH 도메인으로 구성되는 Fv 단편, (v) VH 도메인으로 구성되는 dAb 단편; 및 (vi) 단리된 CDR. 또한, Fv 단편의 두 도메인인 VL 및 VH는 별개의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 합성 링커에 의해 재조합적으로 연결되고 VL 도메인과 VH 도메인이 쌍을 이루어 1가 분자(단일쇄 Fv(scFv)로도 알려짐)를 형성하는 단일 단백질 사슬을 생성할 수 있다. 가장 일반적으로 사용되는 링커는 15-잔기(Gly4Ser)₃ 펩타이드이지만, 다른 링커도 또한 당업계에 공지되어 있다. 단일쇄 항체도 또한 용어 "항체 또는 항원 결합 단백질" 또는 항체의 "항원-결합 단편" 내에 포함되는 것으로 의도된다. 항체는

또한 다중클론 항체, 단일클론 항체, 키메라 항체, 항원-결합 단편, Fc 단편, 단일쇄 항체 또는 이들의 임의의 유도체일 수 있다.

[0098] 이러한 항체는 당업자에게 공지되고 본 명세서에 기재된 종래의 기법을 사용하여 얻어질 수 있으며, 단편은 완전한 항체와 동일한 방식으로 사용된다. 항체 다양성은 가변 도메인을 암호화하는 다중 생식세포계열 유전자 및 다양한 체세포 이벤트에 의해 생성된다. 체세포 이벤트는 완전한 VH 도메인을 만들기 위한 다양성(D) 및 연결(J) 유전자 세그먼트를 갖는 가변 유전자 세그먼트의 재조합 및 완전한 VL 도메인을 만들기 위한 가변 및 연결 유전자 세그먼트의 재조합을 포함한다. 재조합 과정 자체가 부정확하여 V(D)J 접합부에서 아미노산이 손실되거나 추가된다. 이러한 다양성의 메커니즘은 항원 노출 이전에 발달중인 B 세포에서 발생한다. 항원 자극 후, B 세포에서 발현된 항체 유전자는 체세포 돌연변이를 겪는다. 생식세포계열 유전자 세그먼트의 추정된 수, 이러한 세그먼트의 무작위 재조합 및 무작위 VH-VL 페어링(pairing)에 기초하여, 최대 1.6×10^7 개의 상이한 항체가 생성될 수 있다(문헌[Fundamental Immunology, 3rd ed.(1993), ed. Paul, Raven Press, New York, N.Y.]). 항체 다양성(예컨대, 체세포 돌연변이)에 기여하는 다른 과정을 고려할 때, 1×10^{10} 개보다 많은 상이한 항체가 생성될 수 있는 것으로 생각된다(문헌[Immunoglobulin Genes, 2nd ed. (1995), eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, Calif.]). 항체 다양성 생성에 관련된 많은 과정 때문에, 동일한 항원 특이성을 갖는 독립적으로 유래된 단일클론 항체가 동일한 아미노산 서열을 가질 가능성은 거의 없을 것이다.

[0099] 본 명세서에 기재된 항원, 에피토프 또는 다른 분자와 특이적으로 상호작용할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단백질 분자는 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 단일클론 항체는 공지된 방법에 따라 하이브리도마를 생성함으로써 생산될 수 있다. 그런 다음, 이러한 방식으로 형성된 하이브리도마는 관심 있는 분자 또는 화합물과 특이적으로 상호작용하는 항체를 생산하는 하나 이상의 하이브리도마를 확인하기 위해 효소-연결 면역흡착 검정(ELISA) 및 바이오센서 분석과 같은 표준 방법을 사용하여 스크리닝될 수 있다.

[0100] 단일클론 항체-분자 하이브리도마를 제조하는 것에 대한 대안으로서, 폴리펩타이드에 대한 단일클론 항체는 재조합 조합 면역글로불린 라이브러리(예를 들어, 항체 파지 디스플레이 라이브러리)를 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드로 스크리닝함으로써 확인 및 단리되어, 폴리펩타이드에 결합하는 면역글로불린 라이브러리 구성원을 단리할 수 있다. 파지 디스플레이 라이브러리를 생성 및 스크리닝하기 위한 기법 및 상업적으로 입수 가능한 키트는 당업자에게 잘 알려져 있다. 추가적으로, 항체 또는 항원 결합 단백질 디스플레이 라이브러리를 생성 및 스크리닝하는데 특히 사용하기에 적합한 방법 및 시약의 예는 문헌에서 찾을 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 에피토프는 치료적, 진단적 또는 연구 도구로서 사용될 수 있다. 다른 항체가 스크리닝하는데 사용될 수 있다.

[0101] **항체를 포함하는 투여, 조성물 및 키트**

[0102] 반면, 단리된 항체는 클라우딘 6 단백질 또는 본 명세서에 기재된 기타 단백질 상의 에피토프에 결합하고, 시험 관내 및/또는 생체내에서 클라우딘 6 저해 또는 치료적 활성을 나타내며, 클라우딘 6 기능을 저해할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 및 동물에서 클라우딘 6-관련 병태를 치료 또는 예방하기 위한 치료제 및 예방제로서 적합하다. 이러한 병태는 특히 양성 및 전이성 형태의 암, 예를 들어, 난소암(예를 들어, 난소암종), 생식암(유방암, 자궁경부암, 고환암, 자궁암 및 태반암), 폐암, 위암, 간암, 췌장암, 담관암, 방광암, 신장암, 결장암, 소장암, 피부암, 두경부암, 육종 및 생식세포 종양을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0103] 일부 실시형태에서, 방법은 치료적 또는 예방적 유효량의 본 명세서에 기재된 하나 이상의 단일클론 항체 또는 항체의 항원 결합 단편을 감수성(susceptible) 대상체 또는 클라우딘 6이 관찰된 병리를 유발하는 것으로 알려진 병태를 나타내는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. Fab 및 F(ab')₂ 단편을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 임의의 활성 형태의 항체가 투여될 수 있다.

[0104] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 클라우딘 6 관련 병리는 클라우딘 6 수용체의 기능 또는 이상 기능에 의해 야기되는 병태를 지칭한다. 이러한 병태는 양성 및 전이성 형태의 암, 예를 들어, 난소암(예를 들어 난소암종), 생식암(유방암, 자궁경부암, 고환암, 자궁암, 및 태반암), 폐암, 위암, 간암, 췌장암, 담관암, 방광암, 신장암, 결장암, 소장암, 피부암, 두경부암, 육종, 생식세포 종양 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0105] 일부 실시형태에서, 사용되는 항체는 MAb에 대한 면역 반응이 수용할 수 없을 정도로 짧은 순환 반감기를 초래하거나 또는 대상체에서 MAb에 대한 면역 반응을 유도하지 않도록 수여체(recipient) 종과 양립 가능하다. 일부 실시형태에서, 투여된 MAb는 대상체의 Fc 수용체에 대한 결합 및 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC) 메커니

증의 활성화와 같은 일부 2차 기능을 나타낸다.

- [0106] 개체의 치료는 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 항체의 투여를 포함할 수 있다. 항체는 하기 기재된 바와 같이 키트로 제공될 수 있다. 항체는 단독으로 또는 다른 치료제, 진통제 또는 진단제와 혼합하여 사용되거나 투여될 수 있다. 클라우딘 6에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 단편, 또는 클라우딘 6에 대해 보호할 수 있는 항체를 환자에게 제공할 때, 수여체 환자의 병리에서 투여되는 작용제의 투여량은 환자의 연령, 체중, 키, 성별, 일반적인 건강 상태, 과거 병력 등과 같은 요인에 따라 달라질 것이다.
- [0107] 적합한 비히클 및 이들의 제형 및 패키징은 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (21st ed., Troy, D. ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2005) Chapters 40 and 41)]에 기술되어 있다. 작용 지속 시간을 조절하기 위해 추가적인 약제학적 방법이 사용될 수 있다. 제어 방출 제제는 화합물을 복합체화하거나 또는 흡수하는 중합체의 사용을 통해 제조될 수 있다. 제어 방출 제제에 의해 작용 지속 시간을 제어하는 또 다른 가능한 방법은 화합물을 폴리에스터, 폴리아미노산, 하이드로겔, 폴리(락트산) 또는 에틸렌 바이닐아세테이트 공중합체와 같은 중합체 물질의 입자에 혼입하는 것이다. 대안적으로, 이러한 작용제를 중합체 입자에 혼입하는 대신, 이러한 물질을 예를 들어, 계면 중합으로 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어, 각각 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리(메틸메타크릴레이트)-마이크로캡슐 중에, 또는 콜로이드성 약물 전달 시스템, 예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로스피어, 마이크로에멀션, 나노입자 및 나노캡슐 중에 또는 마크로에멀션 중에 포집할 수 있다.
- [0108] 일반적으로, 항체의 전신 용량을 투여하는 경우, 수여체에게 약 1 ng/kg 내지 100 ng/kg, 100 ng/kg 내지 500 ng/kg, 500 ng/kg 내지 1 µg/kg, 1 µg/kg 내지 100 µg/kg, 100 µg/kg 내지 500 µg/kg, 500 µg/kg 내지 1 mg/kg, 1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 50 mg/kg 내지 100 mg/kg, 100 mg/kg 내지 500 mg/kg(수여체의 체중) 범위의 항체의 투여량을 제공하는 것이 바람직하지만, 더 낮거나 또는 더 높은 투여량이 투여될 수 있다. 약 1.0 mg/kg만 큼 낮은 투여량은 어느 정도의 효능을 보일 것으로 예상된다. 바람직하게는, 약 5 mg/kg이 허용 가능한 투여량이지만, 최대 약 50 mg/kg의 투여량 수준이 또한 특히 치료적 용도에 바람직하다. 대안적으로, 1µg 내지 100µg, 1mg 내지 100mg 또는 1gm 내지 100gm 범위의 양과 같은 환자의 체중에 기초하지 않는 특정 양의 항체의 투여가 주어질 수 있다. 예를 들어, 부위 특이적 투여는 관절내(intrarticular), 기관지내(intrabronchial), 복강내(intraabdominal), 피막내(intracapsular), 연골내(intracartilaginous), 강내(intracavitary), 복내(intracelical), 소뇌내(intracerebellar), 뇌실내(intracerebroventricular), 결장내(intracolic), 자궁경관내(intracervical), 위내(intragastric), 간내(intrahepatic), 심근내(intramyocardial), 골내(intraosteal), 골반내(intrapelvic), 심막내(intrapericardiac), 복막내(intraperitoneal), 흉강내(intrapleural), 전립선내(intraprostatic), 폐내(intrapulmonary), 직장내(intrarectal), 신장내(intrarenal), 망막내(intraretinal), 척수내(intraspinal), 활액내(intrasynovial), 흉곽내(intrathoracic), 자궁내(intrauterine), 방광내(intravesical), 병변내(intralesional), 질, 직장, 협측, 설하, 비강내 또는 경피 수단과 같은 신체 구획 또는 공동에 대한 것일 수 있다.
- [0109] 본 명세서에 기재된 항체 조성물은 특히 액체 용액 또는 현탁액의 형태로 비경구(피하, 근육내 또는 정맥내) 또는 임의의 다른 투여용으로 사용하기 위해 제조될 수 있다. 제형은 주사용 제형에 적합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주사용 제형은 멸균이다. 일부 실시형태에서, 주사용 제형은 무 발열원이다. 일부 실시형태에서, 제형은 명세서에 기재된 항원 이외의 다른 항원에 결합하는 다른 항체가 없다.
- [0110] 클라우딘 6 활성화와 관련된 병태를 치료할 수 있거나 또는 클라우딘 6 관련 병리를 치료하는데 사용할 수 있는 항체는 클라우딘 6 관련 증상 또는 병리의 감소, 해결 또는 개선에 영향을 미치기에 충분한 양으로 대상체에 제공되도록 의도된다. 이러한 병리는 대상체의 양성 또는 전이성 암, 예를 들어, 난소암(예를 들어, 난소 암종), 생식암(유방암, 자궁경부암, 고환암, 자궁암 또는 태반암), 폐암, 위암, 간암, 췌장암, 담관암, 방광암, 신장암, 결장암, 소장암, 피부암, 두경부암, 육종 또는 생식세포 종양을 포함한다.
- [0111] 작용제의 투여량, 투여 경로 및 투여 스케줄이 이러한 반응에 영향을 미치기에 충분한 경우, 양은 증상의 감소에 "영향을 미치"기에 충분하거나 또는 "치료적 유효량"이라고 한다. 항체 투여에 대한 반응은 이미징 기법과 같은 대상체의 영향을 받은 조직, 기관 또는 세포의 분석 또는 조직 샘플의 생체의 분석에 의해 측정될 수 있다. 작용제는 그것의 존재가 수여체 환자의 생리에서 검출 가능한 변화를 초래한다면, 생리학적으로 유의하다. 일부 실시형태에서, 양은 예를 들어, 클라우딘 6 기능의 조절, 밀착 접합 온전성(tight junction integrity)의 클라우딘 6-매개성의 조절에 의해(이들로 제한되지 않음) 양성 및 전이성 형태의 암, 예를 들어, 난소암(예를 들어, 난소 암종), 생식암(유방암, 자궁경부암, 고환암, 자궁암, 및 태반암), 폐암, 위암, 간암,

체장암, 담관암, 방광암, 신장암, 결장암, 소장암, 피부암, 두경부암, 육종 및 생식세포 종양을 치료, 개선 또는 예방하는데 사용될 수 있는 양인 경우 치료적 유효량이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 치료제는 클라우딘 9, 클라우딘 3 및/또는 클라우딘 4와 같지만 이들로 제한되지 않는 다른 클라우딘 단백질에 결합하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6에 특이적이다.

[0112] 항체는 약제학적으로 유용한 조성물을 제조하기 위해 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있으며, 이에 의해 이러한 물질 또는 이들의 기능적 유도체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 비히클과 혼합되어 조합된다. 치료는 단일 용량 스케줄, 또는 1차 치료 과정이 1개 내지 10개의 개별 용량으로 이루어진 후 반응을 유지 및/또는 강화하는데 필요한 후속 시간 간격으로 다른 용량이 제공되는, 예를 들어, 1개월 내지 4개월에 제2 용량을 제공하고, 필요한 경우 몇 개월 후에 후속 용량(들)이 제공되는 다중 용량 스케줄로 제공될 수 있다. 적합한 치료 스케줄의 예는 다음을 포함한다: (i) 0개월, 1개월 및 6개월, (ii) 0일, 7일 및 1개월, (iii) 0개월 및 1개월, (iv) 0개월 및 6개월, 또는 질환 증상을 감소시키거나 질환의 중증도를 감소시킬 것으로 예상되는 목적하는 반응을 이끌어내기에 충분한 다른 스케줄.

[0113] 본 명세서에 기재된 실시형태를 수행하는데 유용한 키트가 또한 제공된다. 본 발명의 키트는 위에 기재된 항체를 함유하거나 또는 이와 함께 패키징된 제1 용기를 포함한다. 키트는 또한 실시형태를 수행하는데 필요하거나 편리한 용액을 함유하거나 또는 이와 함께 패키징된 다른 용기를 포함할 수 있다. 용기는 유리, 플라스틱 또는 포일로 만들어질 수 있고, 바이알, 병, 파우치, 튜브, 백 등일 수 있다. 키트는 또한 실시형태를 수행하기 위한 절차와 같은 서면 정보 또는 제1 용기 수단에 포함된 시약의 양과 같은 분석 정보를 포함할 수 있다. 용기는 서면 정보와 함께 다른 용기 기구, 예를 들어 박스 또는 백에 있을 수 있다.

[0114] 본 명세서에 제공되는 또 다른 양태는 생물학적 샘플에서 클라우딘 6 단백질을 검출하기 위한 키트이다. 키트는 클라우딘 6 단백질의 에피토프에 결합하는 하나 이상의 항체가 담긴 용기, 및 면역학적 복합체를 형성하기 위해 클라우딘 6 단백질에 결합하고 면역학적 복합체의 존재 또는 부재가 샘플에서의 클라우딘 6 단백질의 존재 또는 부재와 관련이 있도록 면역학적 복합체의 형성을 검출하기 위한 목적으로 항체를 사용하는 것에 대한 지침을 포함한다. 용기의 예는 여러 샘플에서 클라우딘 6 단백질의 동시 검출을 가능하게 하는 멀티웰 플레이트를 포함한다.

[0115] 일부 실시형태에서, 클라우딘 6 단백질에 결합하는 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 결합 잔기가 T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 클라우딘 6 상의 에피토프에 결합하는 단일클론 항체 또는 scFv와 같은 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6의 잔기 E48, D68, P74, D76 및 R158을 포함하는 클라우딘 6 상의 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6의 잔기 T33, N38, E48, D76, A153, E154, Q156 및 R158을 포함하는 클라우딘 6 상의 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6 상에 잔기 N38, E48, Y67, P74, D76, D146, V152, E154, Q156 및 R158을 포함하는 클라우딘 6의 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6의 잔기 E48, Y67, Q156 및 R158을 포함하는 클라우딘 6의 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 잔기 Q156을 포함하는 클라우딘 6의 에피토프에 결합한다.

[0116] 일부 실시형태에서, 항체는 단리된다. 일부 실시형태에서, 항체는 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 적절하게 폴딩된 클라우딘 6 단백질에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 세포막에서 클라우딘 6 단백질에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 온전한 세포의 세포막에 있는 클라우딘 6 단백질에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6 단백질의 기능을 저해하거나 또는 중화한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "중화하다"는 단백질의 활성 또는 기능이 저해됨을 의미한다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6에 의한 밀착 접합 온전성의 조절을 저해한다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6을 발현하는 세포(예를 들어, 종양 세포)에 다른 치료제를 전달하기 위한 표적 모이더티로서 사용된다. 일부 실시형태에서, 클라우딘 6 항체는 분자의 한 부분이 클라우딘 6에 결합하고 치료제의 다른 부분이 다른 표적에 결합하는 다중-특이적 치료제의 일부이다. 일부 실시형태에서, 다른 부분은 CD3 결합 분자(예를 들어, CD3 항체) 또는 ADC, ADCC 또는 CAR-T 요법을 촉진하는 다른 분자이다. 저해는 완전하거나 또는 부분적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 단백질의 활성 또는 기능이 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 저해된다. 퍼센트 저해는 항체의 부재시 단백질의 기능 또는 활성에 기초할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 클라우딘 6에 의해 촉진되는 상호작용 또는 기능을 저해한다.

[0117] 일부 실시형태에서, 항체는 본 명세서에 제공되는 서열 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 본 명세서에 기재된 중쇄 CDR 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 중쇄는 본 명세서에 기재된 중

쇄 중 하나 이상일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 경쇄 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0118] 일부 실시형태에서, 클라우딘 6 관련 병리를 치료, 저해 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 클라우딘 6 관련 병리를 치료, 저해 또는 개선하기 위해 본 명세서에 기재된 항체 또는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 병리는 양성 또는 전이성 암, 예를 들어, 난소암(예를 들어, 난소 암종), 생식암(유방암, 자궁경부암, 고환암, 자궁암, 자궁내막암 또는 태반암), 폐암, 위암(gastric cancer), 위암(gastric cancer), 간암, 췌장암, 담관암, 방광암, 신장암, 결장암, 소장암, 폐암(예를 들어, 폐 선암종), 피부암, 두경부암, 육종 또는 생식세포 종양이다.

[0119] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 항체는 항체를 암호화하는 핵산 분자로서 대상체에 투여된다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 항체를 암호화하는 DNA 분자, RNA 또는 mRNA 분자이다. 핵산 분자는 바이러스 벡터, 플라스미드, 선형 핵산 분자 등과 같이 생체내에서의 발현에 적합한 임의의 형태로 전 달될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 핵산 분자에 의해 생성된 항체는 클라우딘 6을 발현하는 세포를 확인하고 죽이는데 사용되는 백신 또는 순환 항체로서 기능할 수 있다. 항체의 발현은 연장되거나 또는 자극되는 조절된 발현일 수 있다. 임의의 이론에 얽매이지 않고, 일부 실시형태에서, 클라우딘 6을 발현하는 암이 발생한 대상체는 암 세포를 인식할 수 있는 순환 항체에 의해 치료될 것이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 핵산 분자에 의해 전달되는 항체는 암의 성장을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체를 암호화하는 핵산 분자는 발현이 지속되도록 대상체의 세포의 게놈 내로 통합된다. 사용될 수 있는 바이러스 벡터의 예는 게놈 내로 통합되는 AAV, AV, 레트로바이러스 벡터 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0120] 일부 실시형태에서, 샘플에서 클라우딘 6의 존재 또는 부재를 검출하는 방법이 제공되며, 방법은 샘플을 본 명세서에 기재된 하나 이상의 항체와 접촉시켜 항체에 의한 클라우딘 6 항원에 대한 결합을 검출하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 결합의 검출은 클라우딘 6 항원의 존재를 나타내거나; 또는 클라우딘 6 항원에 대한 결합의 검출의 부재는 클라우딘 6 항원의 부재를 나타낸다. 검출은 바이오센서, ELISA, 샌드위치 검정 등을 사용하는 것과 같은 임의의 공지된 방법으로 수행될 수 있다. 그러나, 일부 실시형태에서, 방법은 비-변성 조건에서 단백질의 존재를 검출하는 단계를 포함한다. 비-변성 조건은 관심 있는 단백질이 본래의 형태 또는 적절하게 접힌 형태로 검출되게 하기 위해 사용될 수 있다.

[0121] 일부 실시형태에서, 클라우딘 6 상의 에피토프 단백질에 결합하는 테스트 항체를 확인하는 방법이 제공되며, 방법은 테스트 항체를 클라우딘 6 상의 에피토프 단백질과 접촉시키는 단계 및 테스트 항체가 에피토프에 결합하는지 여부를 결정하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 결정은 테스트 항체가 단백질에 결합하고, 본 명세서에 제공되는 서열을 포함하는 항체에 의해 경쟁적으로 저해되는지 여부를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 결정은 에피토프 또는 단백질의 하나 이상의 잔기를 돌연변이시키고 돌연변이된 에피토프에 대한 테스트 항체의 결합을 결정하는 것을 포함하되, 비-돌연변이된 에피토프와 비교하여 테스트 항체의 결합을 감소시키는 경우, 테스트 항체는 해당 에피토프에 결합하는 것으로 간주된다.

[0122] 일부 실시형태에서, 클라우딘 6 항원에 대한 면역 반응을 유도하는 방법이 제공되며, 방법은 면역 반응을 유도 하기에 충분한 조건하에서 대상체에 클라우딘 6 항원을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 클라우 딘 6 항원은 클라우딘 6 항원을 암호화하는 핵산 분자로서 전달된다. 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 일부 실 시형태에서, 방법은 면역 반응을 유도하기 위해 클라우딘 6 항원을 포함하는 리포 입자를 대상체에 투여하는 단 계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 반응에 의해 생성된 항체가 단리된다. 그런 다음, 항체는 클로닝되고, 단리되고/되거나 그렇지 않으면 본 명세서에 기재된 바와 같이 변형될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 닭이다.

[0123] 본 명세서에 제공되는 방법의 일부 실시형태에서, 항체는 본 명세서에 제공되는 바와 같은 임의의 항체 또는 이 의 단편이다.

[0124] 일부 실시형태에서, 항체는 아래 표에 제시된 바와 같은 V_H 및 V_L 서열을 포함한다:

IM Ab ID	V_H	V_L
136	AVTLDESGGGLQTPGGVLSLVCKASGFSFSSY DMGWVRQAPGKGLEWVASIYSSASSTYYAPA VKGRATITRDNGQSTVRLQLNLRRAEDTGT YCAKAAGRTRYRGWATYIADSIDAWGHGTEVI VSS(서열번호 2)	ALTQPSSVSANPGESVEITCSGDSSWYGYGW YQKSPGSAPVTLIYESGKRPSDIPSRFSGSTS GSTATLTIITGVQADDEAVYCGSADSNSIGIF GAGTTLTVL(서열번호 3)
171	AVTLDESGGGLQTPGGALSLVCKASGFDFFSSY AMNWVRQAPGKGLEWVAGIGSTGSSTGYGP AVKGRATISRDNQSTLRLQLNLRRAEDTAIY YCAKSVGNNGNSWSGYIATSIDAWGHGTEVIVS S(서열번호 4)	ALTQPSSVSANLGGTVKLTCSGGSSGYGYWY QKSPGSAPVTVIYSNDKRPSDIPSRFSGSLS GSTGTLTIITGVQADDEAVYFCGSTDNSYVGI FGAGTTLTVL(서열번호 5)

[0125]

172	AVTLDESGGGLQTPGGALSLVCKGSGFSISSYT MQWVRQAPGKGLEWVAGIYSGSRTYYGAAV QGRATISRDNQSTVRLQLNLRRAEDTGT YCAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDAWGHGTEVI VSS(서열번호 6)	ALTQPSSVSATPGGTVEITCSGDSSDDGSYY YGWYQKSPGSAPVTVIYSNDKRPSDIPSRFS GSASGSTATLTIITGVQADDEAVYFCGSYDSS TGIFGAGTTLTVL(서열번호 7)
173	AVTLDESGGGLQTPGGALSLVCKASGFTFSSY SMFWVRRAPGKGLEWVAGIDSGSTTFYGS AVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLRRAEDTATY CAKDAYGYCGWSGCSADSIDAWGHGTEVIVS S(서열번호 8)	ALTQPSSVSANPGGTVEITCSGGNNYGYWY QKSPGSAPVTVIYNDKRPSDIPSRFSGSKS GSTGTLTIITGVQADDEAVYFCGWDSSGGIF GAGTTLTVL(서열번호 9)
179	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSY DMGWVRQAPGKGLEWVASIYSSASSTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNLRRAEDTAVY YCAKAAGRTRYRGWATYIADSIDAWGQGLVT VSS(서열번호 10)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDSSWYGY GWYQKPGQAPVTVIYESGKRPSGIPERFSG SSSGTTVLTISGVQAEDEADYYCGSADSNSI GIFGGGKTLTVL(서열번호 11)
180	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFFSSY AMNWVRQAPGKGLEWVAGIGSTGSSTGYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLRRAEDTAVY YCAKSVGNNGNSWSGYIATSIDAWGQGLVT VSS(서열번호 12)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSSGYGW YQKPGQAPVTVIYSNDKRPSGIPERFSGSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSTDNSYVGI FGGGKTLTVL(서열번호 13)
181	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSISSYT MQWVRQAPGKGLEWVAGIYSGSRTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNLRRAEDTAVY CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDAWGQGLVT TVSS(서열번호 14)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDDGSYY GWYQKPGQAPVTVIYSNDKRPSGIPERFSG SSSGTTVLTISGVQAEDEADYYCGSYDSS GIFGGGKTLTVL(서열번호 15)
182	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYS MFWVRQAPGKGLEWVAGIDSGSTTFYADSVK GRFTISRDNKNTLYLQMNLRRAEDTAVYYC AKDAYGYCGWSGCSADSIDAWGQGLVTVSS (서열번호 16)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGNNYGYW YQKPGQAPVTVIYNDKRPSGIPERFSGSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGWDSSGGIF GGGKTLTVL(서열번호 17)
271	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVAGISSGRYTGADSV VKGRFTISRDNKNTLYLQMNLRRAEDTAVY YCAKSVGNNGNSWSGYIATSIDAWGQGLVT VSS(서열번호 18)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGW YQKPGQAPVTVIYGTNKRPSGIPERFSGSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAG IFGGGKTLTVL(서열번호 19)
272	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMNWVRQAPGKGLEWVAGISSGRYTGADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNLRRAEDTAVY YCAKSVGNNGNSWSGYIATSIDAWGQGLVT VSS(서열번호 20)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGW YQKPGQAPVTVIYGTNKRPSGIPERFSGSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAG IFGGGKTLTVL(서열번호 21)
CH-HAMF 5- 1HAQ	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVAGISSGRYTGADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNLRRAEDTAVY YCAKSVGNNGNSWSGYVATSIDAWGQGLVT VSS(서열번호 103)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGW YQKPGQAPVTVIYGTNKRPSGIPERFSGSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAG IFGGGKTLTVL(서열번호 104)
CH-HAMF 5- 1HBF	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMNWVRQAPGKGLEWVAGISSGRYTGADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNLRRAEDTAVY YCAKSVGSGVSWSGYVATSIDAWGQGLVT VSS(서열번호 105)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGW YQKPGQAPVTVIYGTNKRPSGIPERFSGSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAG IFGGGKTLTVL(서열번호 106)
CH-HAMF 5-	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMNWVRQAPGKGLEWVAGISSGRYTGADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNLRRAEDTAVY	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGW YQKPGQAPVTVIYGTNKRPSGIPERFSGSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAG

[0126]

1HBG	YCAKSMGSGVSWSGYVATSIDAWGQGLVT VSS(서열번호 107)	IFGGGTKLTVL (서열번호 108)
CH-HAMF 5-1HFJ	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKSMGSGVSWSGYVATSIDVWGQGLVT VSS(서열번호 109)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGW YQQKPGQAPVLYIYGTNKRPSGIPERFSGSSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAG IFGGGTKLTVL (서열번호 110)
CH-HAMF 5-1HEP	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKSVGSGVSWSGYVATSLDAWGQGLVT VSS (서열번호 111)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGW YQQKPGQAPVLYIYGTNKRPSGIPERFSGSSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAG IFGGGTKLTVL (서열번호 112)
CH-HAMF 5-1HFB	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKSMGSGVSWSGYVATSIDAWGQGLVT VSS (서열번호 113)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGW YQQKPGQAPVLYIYGTYKRPSGIPERFSGSSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAG IFGGGTKLTVL (서열번호 114)
CH-HAMF 5-1HHR	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKSMGSGVSWSGYVATSLDVWGQGLVT VSS(서열번호 115)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGW YQQKPGQAPVLYIYGTYKRPSGIPERFSGSSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAG IFGGGTKLTVL(서열번호 116)
CH-HAMF 5-1HHP	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKSVGSGVSWSGYVATSLDVWGQGLVT VSS (서열번호 117)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGW YQQKPGQAPVLYIYGTYKRPSGIPERFSGSSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAG IFGGGTKLTVL (서열번호 118)
CH-HAMF 5-1HGT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKSVGSGVSWSGYVATSLDVWGQGLVT VSS (서열번호 119)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGW YQQKPGQAPVLYIYGTNKRPSGIPERFSGSSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSNDASTNA GIFGGGTKLTVL (서열번호 120)
35-N1F09 -1HA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY GMSWVRQAPGKGLEWVAGIGSSGIYTHYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKSPGSDWCGWAGYGIYSCRVAFGIDA WGQGLVTVSS (서열번호 121)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYG WYQQKPGQAPVLYIYGTNKRPSGIPERFSGS SSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGGYDSSAG IFGGGTKLTVL (서열번호 122)
35-N2H07 -1HA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGY AMSWVRQAPGKGLEWVAGIYSSGSYTFYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKGTGYCDWSGCYSGAANIDAWGQGLT VTVSS (서열번호 123)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGY GWYQQKPGQAPVLYIYGTNKRPSGIPERFSG SSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSEDSSS GAGIFGGGTKLTVL(서열번호 124)

[0127]

[0128]

본 명세서에 제공되는 바와 같이, 본 명세서에 기재된 임의의 서열의 변이체가 또한 제공된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 적어도 또는 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%인 펩타이드가 또한 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 이러한 서열과 적어도 또는 약 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 단백질이 제공된다. 일부 실시형태에서, 서열 또는 변이체는 본 명세서에 제공되는 서열과 비교하여 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 9개의 치환을 갖는다. 일부 실시형태에서, 치환은 보존적 치환이다. 일부 실시형태에서, 돌연변이 또는 치환은 경쇄 또는 중쇄의 프레임워크 영역에 존재한다. 일부 실시형태에서, 치환은 CDR1, CDR2 또는 CDR3과 같은 CDR 영역에 존재한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이 또는 치환은 CDR1에 존재하고 CDR2 또는 CDR3에는 존재하지 않는다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 본 명세서에 제공되는 바와 같은 CDR 영역이 아닌 프레임워크 영역에 치환 또는 변화를 포함한다. 일부 실시형태에서, 서열이 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 서열번호 12, 서열번호 14, 서열번호 16, 서열번호 18, 서열번호 20, 서열번호 103, 서열번호 105, 서열번호 107, 서열번호 109, 서열번호 111, 서열번호 113, 서열번호 115, 서열번호 117, 서열번호 119, 서열번호 121, 서열번호 123과 적어도 또는 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 중쇄 단백질이 제공되되, 단 서열은 서열번호 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, 95, 139, 141, 143 또는 145로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 아미노산 서열 또는 제1 CDR; 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, 102, 140, 142, 144 또는 146으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 아미노산 서열 또는 제2 CDR; 및 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 또는 97로 이루어진 군으로부터 선택되는 제3 아미노산 서열 또는 제3 CDR을 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 중쇄의 CDR은 본 명세서에 제공되는 것의 변이체가 아니다.

[0129]

일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 서열번호 12, 서열번호 14, 서열번호 16, 서열번호 18, 서열번호 20, 서열번호 103, 서열번호 105, 서열번호 107, 서열번호 109,

서열번호 111, 서열번호 113, 서열번호 115, 서열번호 117, 서열번호 119, 서열번호 121 또는 서열번호 123 또는 이의 변이체의 서열을 포함하는 V_H 사슬을 포함한다.

- [0130] 일부 실시형태에서, 서열이 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 15, 서열번호 17, 서열번호 19, 서열번호 21, 서열번호 104, 서열번호 106, 서열번호 108, 서열번호 110, 서열번호 112, 서열번호 114, 서열번호 116, 서열번호 118, 서열번호 120, 서열번호 122 또는 서열번호 124와 적어도 또는 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 경쇄 단백질이 제공되며, 단 서열은 서열번호 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 또는 98로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 아미노산 서열 또는 제1 CDR; 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 또는 99로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 아미노산 서열 또는 제2 CDR; 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94로 이루어진 군으로부터 선택되는 제3 아미노산 서열 또는 제3 CDR을 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 중쇄의 CDR은 본 명세서에 제공되는 것의 변이체가 아니다.
- [0131] 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 15, 서열번호 17, 서열번호 19, 서열번호 21, 서열번호 104, 서열번호 106, 서열번호 108, 서열번호 110, 서열번호 112, 서열번호 114, 서열번호 116, 서열번호 118, 서열번호 120, 서열번호 122 또는 서열번호 124 또는 이의 변이체의 서열을 포함하는 V_L 사슬을 포함한다.
- [0132] 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 2 및 서열번호 3, 서열번호 4 및 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7, 서열번호 8 및 서열번호 9, 서열번호 10 및 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13, 서열번호 14 및 서열번호 15, 서열번호 16 및 서열번호 17, 서열번호 18 및 서열번호 19, 서열번호 20 및 서열번호 21, 서열번호 103 및 서열번호 104, 서열번호 105 및 서열번호 106, 서열번호 107 및 서열번호 108, 서열번호 109 및 서열번호 110, 서열번호 111 및 서열번호 112, 서열번호 113 및 서열번호 114, 서열번호 115 및 서열번호 116, 서열번호 117 및 서열번호 118, 서열번호 119 및 서열번호 120, 서열번호 121 및 서열번호 122 또는 서열번호 123 및 서열번호 123의 서열을 포함하는 V_H 및 V_L 사슬을 포함한다.
- [0133] 일부 실시형태에서, 서열은 본 명세서에 제공되는 V_H , V_L 및/또는 CDR 서열을 포함하는 본 명세서에 제공되는 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 또는 동일하다. 서열은 또한 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 9개의 치환, 결실 또는 삽입을 갖는 경우에도 변이체가 될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치환(돌연변이)은 보존적 치환이다.

[0134] 일부 실시형태에서, 펩타이드 또는 항체의 CDR은 다음과 같다:

ID#	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
136	CSGDSS WYGYG (서열번호 22)	IYESGK RP(서열번호 23)	CGSADSN SIGI F(서열번호 24)	GFSFSSYDMGWV (서열번호 25)	VASIYSSASSTYYA(서열번호 26)	CAKAAGR TYRGWAT YIADSIDA(서열번호 27)
171	CSGGSS GYG(서열번호 28)	IYSNDK RP(서열번호 29)	CGSTDNSYVG IF(서열번호 30)	GDFDSSYAMNW V(서열번호 31)	VAGIGSTGSSTGYG (서열번호 32)	CAKSVGNNGNSWSGYI ATSIDA(서열번호 33)
172	CSGDSS DDGSY YYG(서열번호 34)	IYSNDK RP(서열번호 29)	CGSYDSSSTGIF (서열번호 36)	GFSISSYTMQWV(서열번호 37)	VAGIYSGSRITYYG(서열번호 38)	CAKSSYCTAWTGCD VYAGGSIDA(서열번호 39)
173	CSGGN NYYG(서열번호 40)	IYNDK RP(서열번호 41)	CGGWDSSGGI F(서열번호 42)	GFIFSSYSMFVW(서열번호 43)	VAGIDSGSTIFYG(서열번호 44)	CAKDAYGYCGWSGC SADSIDA(서열번호 45)
179	CSGDSS WYGYG (서열번호 22)	IYESGK RP(서열번호 23)	CGSADSN SIGI F(서열번호 24)	GFSFSSYDMGWV (서열번호 25)	VASIYSSASSTYYA(서열번호 26)	CAKAAGR TYRGWAT YIADSIDA(서열번호 27)
55	CSGGSS GYG(서열번호 28)	IYSNDK RP(서열번호 29)	CGSTDNSYVG IF(서열번호 30)	GDFDSSYAMNW V(서열번호 31)	VAGIGSTGSSTGYA (서열번호 46)	CAKSVGNNGNSWSGYI ATSIDA(서열번호 33)
181	CSGDD GSYYY G(서열번호 47)	IYSNDK RP(서열번호 29)	CGSYDSSSTGIF (서열번호 36)	GFSISSYTMQWV(서열번호 37)	VAGIYSGSRITYYA(서열번호 48)	CAKSSYCTAWTGCD VYAGGSIDA(서열번호 39)
182	CSGGN NYYG(서열번호 40)	IYNDK RP(서열번호 41)	CGGWDSSGGI F(서열번호 42)	GFIFSSYSMFVW(서열번호 43)	VAGIDSGSTIFYA(서열번호 49)	CAKDAYGYCGWSGC SADSIDA(서열번호 45)
271	CSGGSG SYG(서열번호 50)	IYGTNK RP(서열번호 51)	CGSADSSSTNA GIF(서열번호 52)	GFIFSSYAMSWV (서열번호 53)	VAGISSSGRYTGIA (서열번호 54)	CAKSVGNNGNSWSGYI ATSIDA(서열번호 33)
272	CSGGSG SYG(서열번호 50)	IYGTNK RP(서열번호 51)	CGSADSSSTNA GIF(서열번호 52)	GFIFSSYAMNWV (서열번호 55)	VAGISSSGRYTGIA (서열번호 54)	CAKSVGNNGNSWSGYI ATSIDA(서열번호 33)

[0135]

[0136] 일부 실시형태에서, 펩타이드 또는 항체의 CDR은 다음과 같다:

ID#	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
VH- CH- HMF 5- 1HU	SYAMS (서열번호 56)	GIS88G RYTGIA DSVKG (서열번호 125)	SVGNNGNSWSG YIATSIDA (서열번호 57)	SGG8G8YG (서열번호 58)	GTNKRPS (서열번호 59)	GSADSSSTNAGI (서열번호 60)

[0137]

VH-CH-HAMF 5-1HAQ	SYAMS (서열번호 56)	GISSSG RYTG YA DSVK G (서열번호 125)	SVGN GNSW SG YVATSIDA (서열번호 61)	SGSGSGSYG (서열번호 58)	GTNKRPS (서열번호 59)	GSADSSSTNAGI (서열번호 60)
VH-CH-HAMF 5-1HBF	SYAMN (서열번호 62)	GISSSG RYTG YA DSVK G (서열번호 125)	SVGSGVSWSG YVATSIDA (서열번호 63)	SAGSGLYG (서열번호 64)	GTNKRPS (서열번호 59)	GSADSSSTNAGI (서열번호 60)
VH-CH-HAMF 5-1HBG	SYAMN (서열번호 62)	GISSSG RYTG YA DSVK G (서열번호 125)	SMGSGVSWSG YVATSIDA (서열번호 65)	SAGSGLYG (서열번호 64)	GTNKRPS (서열번호 59)	GSADSSSTNAGI (서열번호 60)
VH-CH-HAMF 5-1HFJ	SYAMN (서열번호 62)	GISSSG RYTG YA DSVK G (서열번호 125)	SMGSGVSWSG YVATSIDV (서열번호 66)	SAGSGLYG (서열번호 64)	GTNKRPS (서열번호 59)	GSADSSSTNAGI (서열번호 60)
VH-CH-HAMF 5-1HEP	SYAMN (서열번호 62)	GISSSG RYTG YA DSVK G (서열번호 125)	SVGSGVSWSG YVATSLDA (서열번호 67)	SAGSGLYG (서열번호 64)	GTNKRPS (서열번호 59)	GSADSSSTNAGI (서열번호 60)
VH-CH-HAMF 5-1HFB	SYAMN (서열번호 62)	GISSSG RYTG YA DSVK G (서열번호 125)	SMGSGVSWSG YVATSIDA (서열번호 65)	SGSGSGSYG (서열번호 58)	GTYKRPS (서열번호 68)	GSADSSSTNAGI (서열번호 60)
VH-CH-HAMF 5-1HHR	SYAMN (서열번호 62)	GISSSG RYTG YA DSVK G (서열번호 125)	SMGSGVSWSG YVATSLDV (서열번호 126)	SGSGSGSYG (서열번호 58)	GTYKRPS (서열번호 68)	GSADSSSTNAGI (서열번호 60)
VH-CH-HAMF 5-1HHP	SYAMN (서열번호 62)	GISSSG RYTG YA DSVK G (서열번호 125)	SVGSGVSWSG YVATSLDV (서열번호 69)	SGSGSGSYG (서열번호 58)	GTYKRPS (서열번호 68)	GSADSSSTNAGI (서열번호 60)
VH-CH-HAMF 5-1HGT	SYAMN (서열번호 62)	GISSSG RYTG YA DSVK G (서열번호 125)	SVGSGVSWSG YVATSLDV (서열번호 69)	SAGSGLYG (서열번호 64)	GTNKRPS (서열번호 59)	GSNDASTNAGI (서열번호 70)

[0138]

		호 125)				
VH-35-N1F0-9-1HA	SYGMS (서열번호 71)	GIGSSG YTHYA DSVKG (서열번호 72)	SPGDSDWCGW AGYGIYSCR VAGFIDA (서열번호 73)	SGGYNGHYG (서열번호 74)	GTNKRPS (서열번호 59)	GGYDSSAGI (서열번호 75)
VH-35-N2H0-7-1HA	GYAMS (서열번호 76)	GIYSSG SYTFYA DSVKG (서열번호 77)	GTGYCDW8GW CYSGAANIDA (서열번호 78)	SGGSGSYG (서열번호 58)	GTNKRPS (서열번호 59)	GSEDSSGAGI (서열번호 79)
VH-30-08F1-2-1CA	SYDMG (서열번호 80)	SIYSSA SSTYYA PAVKG (서열번호 81)	AAGRTYRGWA TYIADSIDA (서열번호 82)	SGDSSWYGYG (서열번호 83)	ESGKRPS (서열번호 84)	GSADSNISIGI (서열번호 85)
VH-30-18G0-1-1CA	SYAMN (서열번호 62)	GIGSTG SSTGYG PAVKG (서열번호 86)	SVGNNGNSW8G YIATSIDA (서열번호 57)	SGGSSGYG (서열번호 87)	SNDKRPS (서열번호 88)	GSTDNSYVGI (서열번호 89)
VH-30-19B0-6-1CA	SYTMQ (서열번호 90)	GIYSSG RTYYGA AVQG (서열번호 91)	SSYCTAWTGC DVIAGGSIDA (서열번호 92)	SGDSSDDG8Y G (서열번호 93)	SNDKRPS (서열번호 88)	GSYDSSGTI (서열번호 94)
VH-30-20D1-0-1CA	SYSMF (서열번호 95)	GIDSGS TTFYGS AVKG (서열번호 96)	DAYGYCGWSG CSADSIDA (서열번호 97)	SGGNYYG (서열번호 98)	YNDKRPS (서열번호 99)	GGWDSSGGI (서열번호 100)
VH-CHAM-F5-1HQ	SYAMN (서열번호 62)	GISSSG RYTGGA DSVKG (서열번호 101)	SVGNNGNSW8G YIATSIDA (서열번호 57)	SGGSGSYG (서열번호 58)	GTNKRPS (서열번호 59)	GSADSSSTNAGI (서열번호 60)
30-18G0-1-1HA	SYAMN (서열번호 62)	GIGSTG SSTGYA DSVKG (서열번호 102)	SVGNNGNSW8G YIATSIDA (서열번호 57)	SGGSSGYG (서열번호 87)	SNDKRPS (서열번호 88)	GSTDNSYVGI (서열번호 89)

[0139]

[0140]

일부 실시형태에서, V_H 사슬은 본 명세서에 제공되는 표 또는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 CDR을 포함한다: GFSFSSY(서열번호 139); YSSASSTY(서열번호 140); AAGRTYRGWATYIADSIDA(서열번호 82); GDFDFSSY(서열번호 141); GSTGSS(서열번호 142); SVGNNGNSW8GYIATSIDA(서열번호 57); GFSISSY(서열번호 143); YSGSR(서열번호 144); SSYCTAWTGC8DVIAGGSIDA(서열번호 92); GFTFSSY(서열번호 145); DSGST(서열번호 146); DAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 97); CSGDSSWYGYG(서열번호 22); IYESGKRP(서열번호 23); CGSADSNISIGIF(서열번호 24); GFSFSSYDMGWV(서열번호 25); VASIYSSASSTYYA(서열번호 26); CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA(서열번호 27); CSGGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSTDNSYV8GIF(서열번호 30); GDFDFSSYAMNV(서열번호 31); VAGIGSTGSSTGYG(서열번호 32); CAKSVGNNGNSW8GYIATSIDA(서열번호 33); CSGDSSDDG8SYYYG(서열번호 34); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSYDSSGTIF(서열번호 36); GFSISSYTMQV(서열번호 37); VAGIYSGSR8TYG(서열번호 38); CAKSSYCTAWTGC8DVIAGGSIDA(서열번호 39); CSGNYYG(서열번호 40); IYNDKRP(서열번호 41); CGWDSSGGIF(서열번호 42); GFTFSSY8MFV(서열번호 43); VAGIDSGSTTFYG(서열번호 44); CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 45); CSGDSSWYGYG(서열번호 22); IYESGKRP(서열번호 23); CGSADSNISIGIF(서열번호 24); GFSFSSYDMGWV(서열번호 25); VASIYSSASSTYYA(서열번호 26); CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA(서열번호 27); CSGGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSTDNSYV8GIF(서열번호 30); GDFDFSSYAMNV(서열번호 31); VAGIGSTGSSTGYA(서열번호 46); CAKSVGNNGNSW8GYIATSIDA(서열번호 33); CSGDDG8SYYYG(서열번호 47); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSYDSSGTIF(서열번호 36); GFSISSYTMQV(서열번호 37); VAGIYSGSR8TYA(서열번호 48); CAKSSYCTAWTGC8DVIAGGSIDA(서열번호 39); CSGNYYG(서열번호 40); IYNDKRP(서열번호 41); CGWDSSGGIF(서열번호 42); GFTFSSY8MFV(서열번호 43); VAGIDSGSTTFYA(서열번호 49); CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 45); CSGGSGSYG(서열번호 50); IYGNKRP(서열번호 51); CGSADSS8NAGIF(서열번호 52); GFTFSSY8MSV(서열번호 53); VAGISS8GRYTGA(서열번호 54); CAKSVGNNGNSW8GYIATSIDA(서열번호 33); CSGGSGSYG(서열번호 50); IYGNKRP(서열번호 51); CGSADSS8NAGIF(서열번호 52);

호 52); GFTFSSYAMNWV(서열번호 55); VAGISSSGRYTGYA(서열번호 54); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33), SYAMS(서열번호 56); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); SVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); SVGNGNSWSGYVATSIDA(서열번호 61); SYAMN(서열번호 62); SVSGVSWSGYVATSIDA(서열번호 63); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); SMGSGVSWSGYVATSIDA(서열번호 65); SMGSGVSWSGYVATSIDV(서열번호 66); SVSGVSWSGYVATSLDA(서열번호 67); SMGSGVSWSGYVATSIDA(서열번호 65); SMGSGVSWSGYVATSLDV(서열번호 126); SVSGVSWSGYVATSLDV(서열번호 69); SVSGVSWSGYVATSLDV(서열번호 69); SYGMS(서열번호 71); GIGSSGIYTHYADSVKG(서열번호 72); SPGDSWCGWAGYGIYSCRVAFIDA(서열번호 73); GYAMS(서열번호 76); GIYSSGSYTFYADSVKG(서열번호 77); GTGYCDWGWGCYSGAANIDA(서열번호 78); SYDMG(서열번호 80); SIYSSASSTYAPAVKG(서열번호 81); AAGRTRYGWATYIADSIDA(서열번호 82); GIGSTGSSTGYGPAVKG(서열번호 86); SVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); SYTMQ(서열번호 90); GIYSGSRTYGAAVQG(서열번호 91); SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 92); SYSMF(서열번호 95); GIDSGSTTFYGSVAVKG(서열번호 96); DAYGYCGWGCADSIDA(서열번호 97); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); SVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); GIGSTGSSTGYADSVKG(서열번호 102); 또는 SVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57).

[0141]

일부 실시형태에서, V_H 사슬은 다음의 CDR을 포함한다:

[0142]

1H. GFSFSSY(서열번호 139); YSSASSTY(서열번호 140); 및 AAGRTRYGWATYIADSIDA(서열번호 82); 또는

[0143]

2H. GFDFSSY(서열번호 141); GSTGSS(서열번호 142); 및 SVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); 또는

[0144]

3H. GFSISSY(서열번호 143); YSGSR(서열번호 144); 및 SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 92); 또는

[0145]

4H. GFTFSSY(서열번호 145); DSGST(서열번호 146); 및 DAYGYCGWGCADSIDA(서열번호 97); 또는

[0146]

5H. GFSFSSYDMGWV(서열번호 25); VASIYSSASSTYYA(서열번호 26); 및 CAKAAGRTRYGWATYIADSIDA(서열번호 27); 또는

[0147]

6H. GFDFSSYAMNWV(서열번호 31); VAGIGSTGSSTGYG(서열번호 32); 및 CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); 또는

[0148]

7H. GFSISSYTMQWV(서열번호 37); VAGIYSGSRTYG(서열번호 38); 및 CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 39); 또는

[0149]

8H. GFTFSSYSMFVW(서열번호 43); VAGIDSGSTTFYG(서열번호 44); 및 CAKDAYGYCGWGCADSIDA(서열번호 45); 또는

[0150]

9H. GFSFSSYDMGWV(서열번호 25); VASIYSSASSTYYA(서열번호 26); 및 CAKAAGRTRYGWATYIADSIDA(서열번호 27); 또는

[0151]

10H. GFDFSSYAMNWV(서열번호 31); VAGIGSTGSSTGYA(서열번호 46); 및 CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); 또는

[0152]

11H. GFSISSYTMQWV(서열번호 37); VAGIYSGSRTYA(서열번호 48); 및 CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 39); 또는

[0153]

12H. GFTFSSYSMFVW(서열번호 43); VAGIDSGSTTFYA(서열번호 49); 및 CAKDAYGYCGWGCADSIDA(서열번호 45); 또는

[0154]

13H. GFTFSSYAMSWV(서열번호 53); VAGISSSGRYTGYA(서열번호 54); 및 CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); 또는

[0155]

14H. GFTFSSYAMNWV(서열번호 55); VAGISSSGRYTGYA(서열번호 54); 및 CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); 또는

[0156]

15H. SYAMS(서열번호 56); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); 또는

[0157]

16H. SYAMS(서열번호 56); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVGNGNSWSGYVATSIDA(서열번호 61); 또는

[0158]

17H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVSGVSWSGYVATSIDA(서열번호 63); 또는

[0159]

18H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SMGSGVSWSGYVATSIDA(서열번호 65); 또는

[0160]

19H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SMGSGVSWSGYVATSIDV(서열번호 66); 또는

[0161]

20H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVSGVSWSGYVATSLDA(서열번호 67); 또는

- [0162] 21H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGYADSVKG(서열번호 101); 및 SMGSGVSWSGYVATSIDA(서열번호 65); 또는
- [0163] 22H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGYADSVKG(서열번호 101); 및 SMGSGVSWSGYVATSLDV(서열번호 126); 또는
- [0164] 23H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGYADSVKG(서열번호 101); 및 SVGSGVSWSGYVATSLDV(서열번호 69); 또는
- [0165] 24H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGYADSVKG(서열번호 101); 및 SVGSGVSWSGYVATSLDV(서열번호 69); 또는
- [0166] 25H. SYGMS(서열번호 71); GIGSSGIYTHYADSVKG(서열번호 72); 및 SPGSDWCGWAGYGIYSCRVAFIDA(서열번호 73); 또는
- [0167] 26H. GYAMS(서열번호 76); GIYSSGSYTFYADSVKG(서열번호 77); 및 GTGYCDWSGCYSGAANIDA(서열번호 78); 또는
- [0168] 27H. SYDMG(서열번호 80); SIYSSASSTYAPAVKG(서열번호 81); 및 AAGRTRYRWATYIADSIDA(서열번호 82); 또는
- [0169] 28H. SYAMN(서열번호 62); GIGSTGSSTGYGPAVKG(서열번호 86); 및 SVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); 또는
- [0170] 29H. SYTMQ(서열번호 90); GIYSGSRITYGAAVQG(서열번호 91); 및 SSYCTAWTGCDEVYAGGSIDA(서열번호 92); 또는
- [0171] 30H. SYSMF(서열번호 95); GIDSGSTTFYGSVAVKG(서열번호 96); 및 DAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 97); 또는
- [0172] 31H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGYADSVKG(서열번호 101); 및 SVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); 또는
- [0173] 32H. SYAMN(서열번호 62); GIGSTGSSTGYADSVKG(서열번호 102); 및 SVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57).
- [0174] 일부 실시형태에서, 항체는 다음의 서열을 포함하는 V_L 사슬을 포함한다:

IM Ab ID	V_L
136	ALTQPSVSVSANPGESVEITCSGDSWYGYGWYQQKSPGSAFVTLIYESGKRPSDIPSRFSGSTSGS TATLITIGVQADDEAVYYCGSADSNISIGIFGAGTTLTVL (서열번호 3)
171	ALTQPSVSVSANLGGTVKLTCSGGSSGYGWYQQKSPGSAFVTVIYSNDRKRPDIPIRFRSGSLSGSTG TLTITIGVQADDEAVYFCGSDTNSYVGFIFGAGTTLTVL (서열번호 5)
172	ALTQPSVSVSATPGGTVEITCSGDSDDGSSYYGYGWYQQKSPGSAFVTVIYSNDRKRPDIPIRFRSGSA SGSTATLITIGVQADDEAVYFCGSDYDSSSTGIFGAGTTLTVL (서열번호 7)
173	ALTQPSVSVSANPGGTVEITCSGGNNYGYGWYQQKSPGSAFVTVIYYNDRKRPDIPIRFRSGSKSGSTG TLTITIGVQADDEAVYFCGSDWDSGGIFGAGTTLTVL (서열번호 9)
179	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDSWYGYGWYQQKPGQAPVLIYESGKRPSGIPERFSGSSSG TTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSNISIGIFGGGTKLTVL (서열번호 11)
180	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSSGYGWYQQKPGQAPVLIYNSNDRKRPDIPIRFRSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSDTNSYVGFIFGGGTKLTVL (서열번호 13)
181	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDDGSSYYGYGWYQQKPGQAPVLIYNSNDRKRPDIPIRFRSGSSSG TTVTLTISGVQAEDEADYYCGSDYDSSSTGIFGGGTKLTVL (서열번호 15)
182	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGNNYGYGWYQQKPGQAPVLIYYNDRKRPDIPIRFRSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGGWDSSGGIFGGGTKLTVL (서열번호 17)
271	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSSGYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSADSNAGIFGGGTKLTVL (서열번호 19)
272	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSSGYGWYQQKPGQAPVTVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSADSNAGIFGGGTKLTVL (서열번호 21)
CH- HAMF5 -1HAQ	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSSGYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSADSNAGIFGGGTKLTVL (서열번호 104)
CH- HAMF5 -1HBF	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSADSNAGIFGGGTKLTVL (서열번호 106)
CH- HAMF5 -1HBG	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSADSNAGIFGGGTKLTVL (서열번호 108)
CH- HAMF5 -1HFJ	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSADSNAGIFGGGTKLTVL (서열번호 110)

[0175]

CH-HAMF5-1HEP	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSSTNAGIFGGGKTLTVL (서열번호 112)
CH-HAMF5-1HFB	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSSTNAGIFGGGKTLTVL (서열번호 114)
CH-HAMF5-1HHR	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSSTNAGIFGGGKTLTVL (서열번호 116)
CH-HAMF5-1HHP	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSSTNAGIFGGGKTLTVL (서열번호 118)
CH-HAMF5-1HGT	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSNDASTNAGIFGGGKTLTVL (서열번호 120)
35-N1F09-1HA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGT TVTLTISGVQAEDEADYYCGGYDSSAGIFGGGKTLTVL (서열번호 122)
35-N2H07-1HA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPERFSGSSS GTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSEDSSGAGIFGGGKTLTVL (서열번호 124)

[0176]

[0177]

일부 실시형태에서, V_L 은 다음의 서열을 포함한다:

ID	V_L 서열
F10-VL	ALTQPSSVSANPGETVKITCSGGYNGHYGWYQQKSPGSAPVTIYSNNQRPSNIPSRFS GSTSGSTSLTITGVRAEDEVYFCGGYDSSAGIFGAGTTLTVL(서열번호 127)
F10h-VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQKPGQAPVLIYSNNQRPSGIPERF SGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGGYDSSAGIFGGGKTLTVL(서열번호 128)
B9-VL	ALTQPSSVSANPGETVKITCSGGSSNYGWYQQKSPGSAPVTIYGTNKRPSDIPSRFS GSKSGSTGTLTITGVQADDEVYFCGSADSSSTNAGIFGAGTTLTVL(서열번호 129)
B9h-VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSSNYAGWYGYQQKPGQAPVTIYGTNKRPSGI PERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEVYCGSADSSSTNAGIFGAGTTLTVL(서열번호 130)
N6-G3	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPE RFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSTDSNYVGFGGGKTLTVL(서열번호 131)
N6-C5	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQKPGQAPVLIYSNNQRPSGIPERF SGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGNADSNYVGFGGGKTLTVL(서열번호 132)
N6-F11	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSSNYGWYQQKPGQAPVLIYSNNQRPSGIPERF SGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSSTNAGIFGGGKTLTVL(서열번호 133)
N5-B4	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYGWYQQKPGQAPVLIYSNNQRPSGIPE RFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSSTNAGIFGGGKTLTVL(서열번호 134)
N5-B7	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYGWYQQKPGQAPVLIYGTNKRPSGIPE RFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSSTNAGIFGGGKTLTVL(서열번호 135)

[0178]

[0179]

V_L 서열은 2020년 2월 13일자로 출원된 PCT 출원 PCT/US2020/018026 및/또는 2020년 2월 13일자로 출원된 미국 출원 제16/789,626호(이들 각각은 그 전문이 참조에 의해 원용됨)에 제공되는 바와 같은 V_L 서열, CDR, CDR 세트 또는 FW 세트, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0180]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 바와 같은 임의의 V_H 사슬 또는 하나 이상(예컨대, 3개)의 CDR을 포함하는 V_H 사슬이 본 명세서에 제공되는 바와 같은 임의의 V_L 사슬과 조합될 수 있다. 본 명세서에서 입증된 바와 같이, V_L 사슬은 교환(swapped)될 수 있고, 항체는 여전히 클라우딘 6에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, V_H 는 F10-VL; 2. F10h-VL; 3. B9-VL; 또는 B9h-VL 중 하나와 조합된다.

[0181]

일부 실시형태에서, 서열은 V_H , V_L 및 CDR 서열을 포함하는 본 명세서에 제공되는 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 또는 이와 동일하다. 일부 실시형태에서, V_L 사슬은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 CDR을 포함한다: SGDSSWYGYG(서열번호 83); ESGKRPS(서열번호 84);

GSADNSIGI(서열번호 85); SGGSSGYG(서열번호 87); SNDKRPS(서열번호 88); GSTDNSYVGI(서열번호 89); SGDSSDDGSYYYG(서열번호 93); SNDKRPS(서열번호 88); GSYDSSTGI(서열번호 94); SGGNNYYG(서열번호 98); YNDKRPS(서열번호 99); GGWDSSGGI(서열번호 100), CSGDSSWYGYG(서열번호 22); IYESGKRP(서열번호 23); CGSADNSIGIF(서열번호 24); CSGGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSTDNSYVGIF(서열번호 30); CSGDSSDDGSYYYG(서열번호 34); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSYDSSTGIF(서열번호 36); SGGNNYYG(서열번호 40); IYYNDKRP(서열번호 41); CGGWDSSGGIF(서열번호 42); CSGDSSWYGYG(서열번호 22); IYESGKRP(서열번호 23); CGSADNSIGIF(서열번호 24); CSGGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSTDNSYVGIF(서열번호 30); CSGDDGSYYYG(서열번호 47); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSYDSSTGIF(서열번호 36); SGGNNYYG(서열번호 40); IYYNDKRP(서열번호 41); CGGWDSSGGIF(서열번호 42); CSGGSGSYG(서열번호 50); IYGTNKRP(서열번호 51); CGSADSSNAGIF(서열번호 52); CSGGSGSYG(서열번호 50); IYGTNKRP(서열번호 51); 및 CGSADSSNAGIF(서열번호 52); SGGSGSYG(서열번호 58); GTNKRPS(서열번호 59); GSADSSNAGI(서열번호 60); SAGSGLYG(서열번호 64); GTYKRPS(서열번호 68); GSNDASTNAGI(서열번호 70); SGGYNGHYG(서열번호 74); GGYDSSAGI(서열번호 75); SGGSGSYGYG; 또는 GSEDSSGAGI(서열번호 79).

- [0182] 일부 실시형태에서, V_L 사슬은 다음의 CDR을 포함한다:
- [0183] 1L. SGDSSWYGYG(서열번호 83); ESGKRPS(서열번호 84); 및 GSADNSIGI(서열번호 85); 또는
- [0184] 2L. SGGSSGYG(서열번호 87); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSTDNSYVGI(서열번호 89); 또는
- [0185] 3L. SGDSSDDGSYYYG(서열번호 93); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSYDSSTGI(서열번호 94); 또는
- [0186] 4L. SGGNNYYG(서열번호 98); YNDKRPS(서열번호 99); 및 GGWDSSGGI(서열번호 100); 또는
- [0187] 5L. CSGDSSWYGYG(서열번호 22); IYESGKRP(서열번호 23); 및 CGSADNSIGIF(서열번호 24); 또는
- [0188] 6L. CSGGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); 및 CGSTDNSYVGIF(서열번호 30); 또는
- [0189] 7L. CSGDSSDDGSYYYG(서열번호 34); IYSNDKRP(서열번호 29); 및 CGSYDSSTGIF(서열번호 36); 또는
- [0190] 8L. SGGNNYYG(서열번호 40); IYYNDKRP(서열번호 41); 및 CGGWDSSGGIF(서열번호 42); 또는
- [0191] 9L. CSGDSSWYGYG(서열번호 22); IYESGKRP(서열번호 23); 및 CGSADNSIGIF(서열번호 24); 또는
- [0192] 10L. CSGGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); 및 CGSTDNSYVGIF(서열번호 30); 또는
- [0193] 11L. CSGDDGSYYYG(서열번호 47); IYSNDKRP(서열번호 29); 및 CGSYDSSTGIF(서열번호 36); 또는
- [0194] 12L. SGGNNYYG(서열번호 40); IYYNDKRP(서열번호 41); 및 CGGWDSSGGIF(서열번호 42); 또는
- [0195] 13L. CSGGSGSYG(서열번호 50); IYGTNKRP(서열번호 51); 및 CGSADSSNAGIF(서열번호 52); 또는
- [0196] 14L. CSGGSGSYG(서열번호 50); IYGTNKRP(서열번호 51); 및 CGSADSSNAGIF(서열번호 52);
- [0197] 15L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
- [0198] 16L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
- [0199] 17L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
- [0200] 18L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
- [0201] 19L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
- [0202] 20L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
- [0203] 21L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTYKRPS(서열번호 68); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
- [0204] 22L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTYKRPS(서열번호 68); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
- [0205] 23L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTYKRPS(서열번호 68); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
- [0206] 24L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSNDASTNAGI(서열번호 70); 또는
- [0207] 25L. SGGYNGHYG(서열번호 74); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GGYDSSAGI(서열번호 75); 또는

- [0208] 26L. SGGSGSYGYG; GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSESSSGAGI(서열번호 79); 또는
- [0209] 27L. SGDSSWYGYG(서열번호 83); ESGKRPS(서열번호 84); 및 GSADNSIGI(서열번호 85); 또는
- [0210] 28L. SGGSSGYG(서열번호 87); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSTDNSYVGI(서열번호 89); 또는
- [0211] 29L. SGDSSDDGSYYYG(서열번호 93); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSYDSSTGI(서열번호 94); 또는
- [0212] 30L. SGGNNYYG(서열번호 98); YNDKRPS(서열번호 99); 및 GGWDSSGGI(서열번호 100); 또는
- [0213] 31L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
- [0214] 32L. SGGSSGYG(서열번호 87); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSTDNSYVGI(서열번호 89).
- [0215] 일부 실시형태에서, 항체는 1H 및 1L, 1H 및 2L, 1H 및 3L, 1H 및 4L, 1H 및 5L, 1H 및 6L, 1H 및 7L, 1H 및 8L, 1H 및 9L, 1H 및 10L, 1H 및 11L, 1H 및 12L, 1H 및 13L, 1H 및 14L, 1H 및 15L, 1H 및 16L, 1H 및 17L, 1H 및 18L, 1H 및 19L, 1H 및 20L, 1H 및 21L, 1H 및 22L, 1H 및 23L, 1H 및 24L, 1H 및 25L, 1H 및 26L, 1H 및 27L, 1H 및 28L, 1H 및 29L, 1H 및 30L, 1H 및 31L, 1H 및 32L, 2H 및 1L, 2H 및 2L, 2H 및 3L, 2H 및 4L, 2H 및 5L, 2H 및 6L, 2H 및 7L, 2H 및 8L, 2H 및 9L, 2H 및 10L, 2H 및 11L, 2H 및 12L, 2H 및 13L, 2H 및 14L, 2H 및 15L, 2H 및 16L, 2H 및 17L, 2H 및 18L, 2H 및 19L, 2H 및 20L, 2H 및 21L, 2H 및 22L, 2H 및 23L, 2H 및 24L, 2H 및 25L, 2H 및 26L, 2H 및 27L, 2H 및 28L, 2H 및 29L, 2H 및 30L, 2H 및 31L, 2H 및 32L, 3H 및 1L, 3H 및 2L, 3H 및 3L, 3H 및 4L, 3H 및 5L, 3H 및 6L, 3H 및 7L, 3H 및 8L, 3H 및 9L, 3H 및 10L, 3H 및 11L, 3H 및 12L, 3H 및 13L, 3H 및 14L, 3H 및 15L, 3H 및 16L, 3H 및 17L, 3H 및 18L, 3H 및 19L, 3H 및 20L, 3H 및 21L, 3H 및 22L, 3H 및 23L, 3H 및 24L, 3H 및 25L, 3H 및 26L, 3H 및 27L, 3H 및 28L, 3H 및 29L, 3H 및 30L, 3H 및 31L, 3H 및 32L, 4H 및 1L, 4H 및 2L, 4H 및 3L, 4H 및 4L, 4H 및 5L, 4H 및 6L, 4H 및 7L, 4H 및 8L, 4H 및 9L, 4H 및 10L, 4H 및 11L, 4H 및 12L, 4H 및 13L, 4H 및 14L, 4H 및 15L, 4H 및 16L, 4H 및 17L, 4H 및 18L, 4H 및 19L, 4H 및 20L, 4H 및 21L, 4H 및 22L, 4H 및 23L, 4H 및 24L, 4H 및 25L, 4H 및 26L, 4H 및 27L, 4H 및 28L, 4H 및 29L, 4H 및 30L, 4H 및 31L, 4H 및 32L, 5H 및 1L, 5H 및 2L, 5H 및 3L, 5H 및 4L, 5H 및 5L, 5H 및 6L, 5H 및 7L, 5H 및 8L, 5H 및 9L, 5H 및 10L, 5H 및 11L, 5H 및 12L, 5H 및 13L, 5H 및 14L, 5H 및 15L, 5H 및 16L, 5H 및 17L, 5H 및 18L, 5H 및 19L, 5H 및 20L, 5H 및 21L, 5H 및 22L, 5H 및 23L, 5H 및 24L, 5H 및 25L, 5H 및 26L, 5H 및 27L, 5H 및 28L, 5H 및 29L, 5H 및 30L, 5H 및 31L, 5H 및 32L, 6H 및 1L, 6H 및 2L, 6H 및 3L, 6H 및 4L, 6H 및 5L, 6H 및 6L, 6H 및 7L, 6H 및 8L, 6H 및 9L, 6H 및 10L, 6H 및 11L, 6H 및 12L, 6H 및 13L, 6H 및 14L, 6H 및 15L, 6H 및 16L, 6H 및 17L, 6H 및 18L, 6H 및 19L, 6H 및 20L, 6H 및 21L, 6H 및 22L, 6H 및 23L, 6H 및 24L, 6H 및 25L, 6H 및 26L, 6H 및 27L, 6H 및 28L, 6H 및 29L, 6H 및 30L, 6H 및 31L, 6H 및 32L, 7H 및 1L, 7H 및 2L, 7H 및 3L, 7H 및 4L, 7H 및 5L, 7H 및 6L, 7H 및 7L, 7H 및 8L, 7H 및 9L, 7H 및 10L, 7H 및 11L, 7H 및 12L, 7H 및 13L, 7H 및 14L, 7H 및 15L, 7H 및 16L, 7H 및 17L, 7H 및 18L, 7H 및 19L, 7H 및 20L, 7H 및 21L, 7H 및 22L, 7H 및 23L, 7H 및 24L, 7H 및 25L, 7H 및 26L, 7H 및 27L, 7H 및 28L, 7H 및 29L, 7H 및 30L, 7H 및 31L, 7H 및 32L, 8H 및 1L, 8H 및 2L, 8H 및 3L, 8H 및 4L, 8H 및 5L, 8H 및 6L, 8H 및 7L, 8H 및 8L, 8H 및 9L, 8H 및 10L, 8H 및 11L, 8H 및 12L, 8H 및 13L, 8H 및 14L, 8H 및 15L, 8H 및 16L, 8H 및 17L, 8H 및 18L, 8H 및 19L, 8H 및 20L, 8H 및 21L, 8H 및 22L, 8H 및 23L, 8H 및 24L, 8H 및 25L, 8H 및 26L, 8H 및 27L, 8H 및 28L, 8H 및 29L, 8H 및 30L, 8H 및 31L, 8H 및 32L, 9H 및 1L, 9H 및 2L, 9H 및 3L, 9H 및 4L, 9H 및 5L, 9H 및 6L, 9H 및 7L, 9H 및 8L, 9H 및 9L, 9H 및 10L, 9H 및 11L, 9H 및 12L, 9H 및 13L, 9H 및 14L, 9H 및 15L, 9H 및 16L, 9H 및 17L, 9H 및 18L, 9H 및 19L, 9H 및 20L, 9H 및 21L, 9H 및 22L, 9H 및 23L, 9H 및 24L, 9H 및 25L, 9H 및 26L, 9H 및 27L, 9H 및 28L, 9H 및 29L, 9H 및 30L, 9H 및 31L, 9H 및 32L, 10H 및 1L, 10H 및 2L, 10H 및 3L, 10H 및 4L, 10H 및 5L, 10H 및 6L, 10H 및 7L, 10H 및 8L, 10H 및 9L, 10H 및 10L, 10H 및 11L, 10H 및 12L, 10H 및 13L, 10H 및 14L, 10H 및 15L, 10H 및 16L, 10H 및 17L, 10H 및 18L, 10H 및 19L, 10H 및 20L, 10H 및 21L, 10H 및 22L, 10H 및 23L, 10H 및 24L, 10H 및 25L, 10H 및 26L, 10H 및 27L, 10H 및 28L, 10H 및 29L, 10H 및 30L, 10H 및 31L, 10H 및 32L, 11H 및 1L, 11H 및 2L, 11H 및 3L, 11H 및 4L, 11H 및 5L, 11H 및 6L, 11H 및 7L, 11H 및 8L, 11H 및 9L, 11H 및 10L, 11H 및 11L, 11H 및 12L, 11H 및 13L, 11H 및 14L, 11H 및 15L, 11H 및 16L, 11H 및 17L, 11H 및 18L, 11H 및 19L, 11H 및 20L, 11H 및 21L, 11H 및 22L, 11H 및 23L, 11H 및 24L, 11H 및 25L, 11H 및 26L, 11H 및 27L, 11H 및 28L, 11H 및 29L, 11H 및 30L, 11H 및 31L, 11H 및 32L, 12H 및 1L, 12H 및 2L, 12H 및 3L, 12H 및 4L, 12H 및 5L, 12H 및 6L, 12H 및 7L, 12H 및 8L, 12H 및 9L, 12H 및 10L, 12H 및 11L, 12H 및 12L, 12H 및 13L, 12H 및 14L, 12H 및 15L, 12H 및 16L, 12H 및 17L, 12H 및 18L, 12H 및 19L, 12H 및 20L, 12H 및 21L, 12H 및 22L, 12H 및 23L, 12H 및 24L,

17L, 26H 및 18L, 26H 및 19L, 26H 및 20L, 26H 및 21L, 26H 및 22L, 26H 및 23L, 26H 및 24L, 26H 및 25L, 26H 및 26L, 26H 및 27L, 26H 및 28L, 26H 및 29L, 26H 및 30L, 26H 및 31L, 26H 및 32L, 27H 및 1L, 27H 및 2L, 27H 및 3L, 27H 및 4L, 27H 및 5L, 27H 및 6L, 27H 및 7L, 27H 및 8L, 27H 및 9L, 27H 및 10L, 27H 및 11L, 27H 및 12L, 27H 및 13L, 27H 및 14L, 27H 및 15L, 27H 및 16L, 27H 및 17L, 27H 및 18L, 27H 및 19L, 27H 및 20L, 27H 및 21L, 27H 및 22L, 27H 및 23L, 27H 및 24L, 27H 및 25L, 27H 및 26L, 27H 및 27L, 27H 및 28L, 27H 및 29L, 27H 및 30L, 27H 및 31L, 27H 및 32L, 28H 및 1L, 28H 및 2L, 28H 및 3L, 28H 및 4L, 28H 및 5L, 28H 및 6L, 28H 및 7L, 28H 및 8L, 28H 및 9L, 28H 및 10L, 28H 및 11L, 28H 및 12L, 28H 및 13L, 28H 및 14L, 28H 및 15L, 28H 및 16L, 28H 및 17L, 28H 및 18L, 28H 및 19L, 28H 및 20L, 28H 및 21L, 28H 및 22L, 28H 및 23L, 28H 및 24L, 28H 및 25L, 28H 및 26L, 28H 및 27L, 28H 및 28L, 28H 및 29L, 28H 및 30L, 28H 및 31L, 28H 및 32L, 29H 및 1L, 29H 및 2L, 29H 및 3L, 29H 및 4L, 29H 및 5L, 29H 및 6L, 29H 및 7L, 29H 및 8L, 29H 및 9L, 29H 및 10L, 29H 및 11L, 29H 및 12L, 29H 및 13L, 29H 및 14L, 29H 및 15L, 29H 및 16L, 29H 및 17L, 29H 및 18L, 29H 및 19L, 29H 및 20L, 29H 및 21L, 29H 및 22L, 29H 및 23L, 29H 및 24L, 29H 및 25L, 29H 및 26L, 29H 및 27L, 29H 및 28L, 29H 및 29L, 29H 및 30L, 29H 및 31L, 29H 및 32L, 30H 및 1L, 30H 및 2L, 30H 및 3L, 30H 및 4L, 30H 및 5L, 30H 및 6L, 30H 및 7L, 30H 및 8L, 30H 및 9L, 30H 및 10L, 30H 및 11L, 30H 및 12L, 30H 및 13L, 30H 및 14L, 30H 및 15L, 30H 및 16L, 30H 및 17L, 30H 및 18L, 30H 및 19L, 30H 및 20L, 30H 및 21L, 30H 및 22L, 30H 및 23L, 30H 및 24L, 30H 및 25L, 30H 및 26L, 30H 및 27L, 30H 및 28L, 30H 및 29L, 30H 및 30L, 30H 및 31L, 30H 및 32L, 31H 및 1L, 31H 및 2L, 31H 및 3L, 31H 및 4L, 31H 및 5L, 31H 및 6L, 31H 및 7L, 31H 및 8L, 31H 및 9L, 31H 및 10L, 31H 및 11L, 31H 및 12L, 31H 및 13L, 31H 및 14L, 31H 및 15L, 31H 및 16L, 31H 및 17L, 31H 및 18L, 31H 및 19L, 31H 및 20L, 31H 및 21L, 31H 및 22L, 31H 및 23L, 31H 및 24L, 31H 및 25L, 31H 및 26L, 31H 및 27L, 31H 및 28L, 31H 및 29L, 31H 및 30L, 31H 및 31L, 31H 및 32L, 32H 및 1L, 32H 및 2L, 32H 및 3L, 32H 및 4L, 32H 및 5L, 32H 및 6L, 32H 및 7L, 32H 및 8L, 32H 및 9L, 32H 및 10L, 32H 및 11L, 32H 및 12L, 32H 및 13L, 32H 및 14L, 32H 및 15L, 32H 및 16L, 32H 및 17L, 32H 및 18L, 32H 및 19L, 32H 및 20L, 32H 및 21L, 32H 및 22L, 32H 및 23L, 32H 및 24L, 32H 및 25L, 32H 및 26L, 32H 및 27L, 32H 및 28L, 32H 및 29L, 32H 및 30L, 32H 및 31L 또는 32H 및 32L의 CDR을 포함한다.

- [0216] 일부 실시형태에서, 1H, 2H, 3H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H, 11H, 12H, 13H, 14H, 15H, 16H, 17H, 18H, 19H, 20H, 21H, 22H, 23H, 24H, 25H, 26H, 27H, 28H, 29H, 30H, 31H 또는 32H의 CDR을 포함하는 펩타이드는 서열번호 82; 서열번호 83; 서열번호 84; 서열번호 85; 서열번호 86; 서열번호 87; 서열번호 88; 서열번호 89; 서열번호 90 또는 이의 변이체를 포함하는 펩타이드와 함께 조합 또는 연결 또는 발현된다. 일부 실시형태에서, 서열은 서열과 적어도 또는 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.
- [0217] 일부 실시형태에서, 단리된 형태를 포함하는 항체가 제공되되, 항체는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 또는 95의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR2는 서열번호 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 또는 102의 아미노산 서열을 갖고, 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 또는 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0218] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR2는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0219] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR2는 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0220] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR2는 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 39의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0221] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR2는 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 45의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0222] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을

- [0237] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR2는 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 82의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0238] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR2는 서열번호 86의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 57의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0239] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 90의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR2는 서열번호 91의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 92의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0240] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 95의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR2는 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0241] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR2는 서열번호 101의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 57의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0242] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR2는 서열번호 102의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 57의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0243] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 중쇄 가변 영역 또는 단백질은 경쇄 가변 영역에 연결된다. 일부 실시형태에서, 링커는 GQSSRSSGGGSSGGGS(서열번호 136); (GGGS)_n(서열번호 137), (GGGA)_n(서열번호 138) 또는 이들의 임의의 조합과 같지만 이들로 제한되지 않는 펩타이드 링커이되, 각각의 n은 독립적으로 1 내지 5이다. 연결된 펩타이드 포맷은 V_H-Z-V_L 또는 V_L-Z-V_H의 식으로 나타낼 수 있되, Z는 펩타이드 링커이다. 일부 실시형태에서, Z는 GQSSRSSGGGSSGGGS(서열번호 136); (GGGS)_n(서열번호 137), (GGGA)_n(서열번호 138) 또는 이들의 임의의 조합이되, 각각의 n은 독립적으로 1 내지 5이다.
- [0244] 일부 실시형태에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 127 내지 135에 제시된 바와 같은 서열 중 어느 하나의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 경쇄 가변 영역은 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 펩타이드 서열을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 또는 98의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 또는 99의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0245] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 24의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0246] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 30의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0247] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 36의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0248] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 42의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0249] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 47의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 36의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.

- [0250] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 52의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0251] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0252] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0253] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 68의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0254] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 70의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0255] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 75의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0256] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 79의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0257] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 83의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 84의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 85의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0258] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 89의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0259] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 93의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0260] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단리된 형태는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 99의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 100의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는다.
- [0261] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되되, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함한다: (i) 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 또는 95의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR2는 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 또는 102의 아미노산 서열을 갖고, 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 또는 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및 (ii) 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 또는 98의 아미노산 서열을 갖고; 경쇄 CDR2 서열은 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 또는 99의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89 또는 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역.
- [0262] 일부 실시형태에서, 하기의 실시형태가 본 명세서에 제공된다:
- [0263] 1. 항체 또는 이의 단리된 형태로서, 10nM 미만의 친화도 및 클라우딘 9, 클라우딘 3 및/또는 클라우딘 4보다

적어도 100배 더 큰 EC₅₀을 갖는 클라우딘 6에 결합하는, 항체 또는 이의 단리된 형태.

- [0264] 2. 실시형태 1에 있어서, 상기 항체는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하되, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 또는 95의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 또는 102의 아미노산 서열을 갖고, 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 또는 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 항체 또는 이의 단리된 형태.
- [0265] 3. 실시형태 1에 있어서, 상기 항체는
- [0266] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖고; 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0267] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0268] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 39의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0269] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 45의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0270] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0271] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 39의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0272] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 45의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0273] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0274] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0275] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 125의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 57의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0276] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 125의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 61의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0277] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 125의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 63의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

57의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

- [0293] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 143의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 144의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 92의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 또는
- [0294] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 145의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 146의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역인, 항체 또는 이의 단리된 형태.
- [0295] 4. 실시형태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 127 내지 135에 제시된 서열 중 어느 하나의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체.
- [0296] 5. 실시형태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 또는 98의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 또는 99의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 항체.
- [0297] 6. 실시형태 5에 있어서, 상기 항체는
- [0298] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 24의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0299] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 30의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0300] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 36의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0301] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 42의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0302] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 47의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 36의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0303] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 52의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0304] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0305] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0306] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 68의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0307] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 64의 아미노

산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 70의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

- [0308] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 75의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0309] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 79의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0310] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 83의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 84의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 85의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0311] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 89의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0312] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 93의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역; 또는
- [0313] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 99의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 100의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역인, 항체.
- [0314] 7. 실시형태 1에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은
- [0315] (i) 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 또는 95의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 또는 102의 아미노산 서열을 갖고, 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 또는 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및
- [0316] (ii) 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 또는 98의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 또는 99의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0317] 8. 실시형태 3에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은
- [0318] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 125의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 57의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0319] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 125의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 61의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0320] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 62의 아미노

CDR2 서열은 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 52의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

- [0344] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 52의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0345] 9. 실시형태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 단일클론 항체인, 항체.
- [0346] 10. 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 인간화된 항체인, 항체.
- [0347] 11. 실시형태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 닭 항체인, 항체.
- [0348] 12. 실시형태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 본 명세서에 제공되는 서열을 포함하는, 항체.
- [0349] 13. 실시형태 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 본 명세서에 제공되는 바와 같은 CDR 서열을 포함하는, 단리된 항체.
- [0350] 14. 실시형태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 15, 서열번호 17, 서열번호 19, 서열번호 21, 서열번호 104, 서열번호 106, 서열번호 108, 서열번호 110, 서열번호 112, 서열번호 114, 서열번호 116, 서열번호 118, 서열번호 120, 서열번호 122 또는 서열번호 124, 서열번호 127, 서열번호 128, 서열번호 129, 서열번호 130, 서열번호 131, 서열번호 132, 서열번호 133, 서열번호 134 또는 서열번호 135의 V_L 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 포함하는, 단리된 항체.
- [0351] 15. 실시형태 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 127, 서열번호 128, 서열번호 129, 서열번호 130, 서열번호 131, 서열번호 132, 서열번호 133, 서열번호 134 또는 서열번호 135의 V_L 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 포함하는, 단리된 항체.
- [0352] 16. 실시형태 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 127, 서열번호 128, 서열번호 129 또는 서열번호 130의 V_L 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 포함하는, 단리된 항체.
- [0353] 17. 실시형태 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 127 또는 서열번호 128의 V_L 서열을 포함하는, 단리된 항체.
- [0354] 18. 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 서열번호 12, 서열번호 14, 서열번호 16, 서열번호 18, 서열번호 20, 서열번호 103, 서열번호 105, 서열번호 107, 서열번호 109, 서열번호 111, 서열번호 113, 서열번호 115, 서열번호 117, 서열번호 119, 서열번호 121 또는 서열번호 123의 V_H 서열 또는 이들의 임의의 변이체인, 단리된 항체.
- [0355] 19. 실시형태 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 103의 V_H 서열을 포함하는, 단리된 항체.
- [0356] 20. 실시형태 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 105의 V_H 서열을 포함하는, 단리된 항체.
- [0357] 21. 실시형태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 107의 V_H 서열을 포함하는, 단리된 항체.
- [0358] 22. 실시형태 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 109의 V_H 서열을 포함하는, 단리된 항체.
- [0359] 23. 실시형태 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 111의 V_H 서열을 포함하는, 단리된 항체.

- [0360] 24. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 113의 V_H 서열을 포함하는, 단리된 항체.
- [0361] 25. 실시형태 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 115의 V_H 서열을 포함하는, 단리된 항체.
- [0362] 26. 실시형태 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 117의 V_H 서열을 포함하는, 단리된 항체.
- [0363] 27. 실시형태 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 119의 V_H 서열을 포함하는, 단리된 항체.
- [0364] 28. 실시형태 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 121의 V_H 서열을 포함하는, 단리된 항체.
- [0365] 29. 실시형태 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 123의 V_H 서열을 포함하는, 단리된 항체.
- [0366] 30. 실시형태 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 GFSFSSY(서열번호 139); YSSASSTY(서열번호 140); AAGRTRYRGWATYIADSIDA(서열번호 82); GFDFSSY(서열번호 141); GSTGSS(서열번호 142); SVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); GFSISSY(서열번호 143); YSGSR(서열번호 144); SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 92); GFTFSSY(서열번호 145); DSGST(서열번호 146); DAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 97), SGDSSWYGYG(서열번호 83); ESGKRPS(서열번호 84); GSADNSIGI(서열번호 85); SGGSSGYG(서열번호 87); SNDKRPS(서열번호 88); GSTDNSYVGI(서열번호 89); SGDSSDDGSYYG(서열번호 93); SNDKRPS(서열번호 88); GSYDSSTGI(서열번호 94); SGGNNYYG(서열번호 98); YNDKRPS(서열번호 99); GGWDSSGGI(서열번호 100)의 CDR 또는 그렇지 않으면 본 명세서에 기재된 바와 같은 것을 포함하는, 단리된 항체.
- [0367] 31. 실시형태 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 GFSFSSY(서열번호 139); YSSASSTY(서열번호 140); AAGRTRYRGWATYIADSIDA(서열번호 82); GFDFSSY(서열번호 141); GSTGSS(서열번호 142); SVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); GFSISSY(서열번호 143); YSGSR(서열번호 144); SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 92); GFTFSSY(서열번호 145); DSGST(서열번호 146); DAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 97); CSGDSSWYGYG(서열번호 22); IYESGKRP(서열번호 23); CGSADNSIGIF(서열번호 24); GFSFSSYDMGWV(서열번호 25); VASIYSSASSTYYA(서열번호 26); CAKAAGRTRYRGWATYIADSIDA(서열번호 27); CSGGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSTDNSYVGI(서열번호 30); GFDFSSYAMNWV(서열번호 31); VAGIGSTGSSTGYG(서열번호 32); CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); CSGDSSDDGSYYG(서열번호 34); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSYDSSTGIF(서열번호 36); GFSISSYTMQWV(서열번호 37); VAGIYSGSRYYG(서열번호 38); CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 39); CSGGNNYYG(서열번호 40); IYYNDKRP(서열번호 41); CGGWDSSGGIF(서열번호 42); GFTFSSYSMFVW(서열번호 43); VAGIDSGSTTFYG(서열번호 44); CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 45); CSGDSSWYGYG(서열번호 22); IYESGKRP(서열번호 23); CGSADNSIGIF(서열번호 24); GFSFSSYDMGWV(서열번호 25); VASIYSSASSTYYA(서열번호 26); CAKAAGRTRYRGWATYIADSIDA(서열번호 27); CSGGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSTDNSYVGI(서열번호 30); GFDFSSYAMNWV(서열번호 31); VAGIGSTGSSTGYA(서열번호 46); CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); CSGDDGSYYG(서열번호 47); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSYDSSTGIF(서열번호 36); GFSISSYTMQWV(서열번호 37); VAGIYSGSRYYA(서열번호 48); CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 39); CSGGNNYYG(서열번호 40); IYYNDKRP(서열번호 41); CGGWDSSGGIF(서열번호 42); GFTFSSYSMFVW(서열번호 43); VAGIDSGSTTFYA(서열번호 49); CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 45); CSGGSSGYG(서열번호 50); IYGTNKR(서열번호 51); CGSADNSSTAGIF(서열번호 52); GFTFSSYAMSWV(서열번호 53); VAGISSSGRYTG(서열번호 54); CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); CSGGSSGYG(서열번호 50); IYGTNKR(서열번호 51); CGSADNSSTAGIF(서열번호 52); GFTFSSYAMNWV(서열번호 55); 또는 VAGISSSGRYTG(서열번호 54); CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33)의 V_H CDR 또는 그렇지 않으면 본 명세서에 기재된 바와 같은 것을 포함하는, 단리된 항체.
- [0368] 32. 실시형태 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 SGDSSWYGYG(서열번호 83); ESGKRPS(서열번호 84); GSADNSIGI(서열번호 85); SGGSSGYG(서열번호 87); SNDKRPS(서열번호 88); GSTDNSYVGI(서열번호 89); SGDSSDDGSYYG(서열번호 93); SNDKRPS(서열번호 88); GSYDSSTGI(서열번호 94); SGGNNYYG(서열번호 98);

YNDKRP(서열번호 99); GGWDSSGGI(서열번호 100), CSGDSSWYGYG(서열번호 22); IYESGKRP(서열번호 23); CGSADSNSIGIF(서열번호 24); CSGGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSTDNSYVGIF(서열번호 30); CSGDSSDDGSYYYG(서열번호 34); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSYDSSTGIF(서열번호 36); CSGGNNYYG(서열번호 40); IYYNDKRP(서열번호 41); CGGWDSSGGIF(서열번호 42); IYESGKRP(서열번호 23); CGSADSNSIGIF(서열번호 24); CSGGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSTDNSYVGIF(서열번호 30); CSGDDGSYYYG(서열번호 47); IYSNDKRP(서열번호 29); CGSYDSSTGIF(서열번호 36); CSGGNNYYG(서열번호 40); IYYNDKRP(서열번호 41); CGGWDSSGGIF(서열번호 42); CSGGSGSYG(서열번호 50); IYGTNKRP(서열번호 51); CGSADSSTNAGIF(서열번호 52); CSGGSGSYG(서열번호 50); IYGTNKRP(서열번호 51); 또는 CGSADSSTNAGIF(서열번호 52)의 V_L CDR 또는 그렇지 않으면 본 명세서에 기재된 바와 같은 것을 포함하는, 단리된 항체.

- [0369] 33. 실시형태 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 V_H 사슬의 CDR은 포함하는, 단리된 항체:
- [0370] 1H. GFSFSSY(서열번호 139); YSSASSTY(서열번호 140); 및 AAGRTRYRGWATYIADSIDA(서열번호 82); 또는
- [0371] 2H. GDFSSY(서열번호 141); GSTGSS(서열번호 142); 및 SVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); 또는
- [0372] 3H. GFSISSY(서열번호 143); YSGSR(서열번호 144); 및 SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 92); 또는
- [0373] 4H. GFTFSSY(서열번호 145); DSGST(서열번호 146); 및 DAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 97); 또는
- [0374] 5H. GFSFSSYDMGWV(서열번호 25); VASIYSSASSTYYA(서열번호 26); 및 CAKAAGRTRYRGWATYIADSIDA(서열번호 27); 또는
- [0375] 6H. GDFSSYAMNWV(서열번호 31); VAGIGSTGSSTGYG(서열번호 32); 및 CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); 또는
- [0376] 7H. GFSISSYTMQWV(서열번호 37); VAGIYSGSRYYG(서열번호 38); 및 CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 39); 또는
- [0377] 8H. GFTFSSYSMFVW(서열번호 43); VAGIDSGSTTFYG(서열번호 44); 및 CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 45); 또는
- [0378] 9H. GFSFSSYDMGWV(서열번호 25); VASIYSSASSTYYA(서열번호 26); 및 CAKAAGRTRYRGWATYIADSIDA(서열번호 27); 또는
- [0379] 10H. GDFSSYAMNWV(서열번호 31); VAGIGSTGSSTGYA(서열번호 46); 및 CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); 또는
- [0380] 11H. GFSISSYTMQWV(서열번호 37); VAGIYSGSRYYA(서열번호 48); 및 CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 39); 또는
- [0381] 12H. GFTFSSYSMFVW(서열번호 43); VAGIDSGSTTFYA(서열번호 49); 및 CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 45); 또는
- [0382] 13H. GFTFSSYAMSWV(서열번호 53); VAGISSGRYTGYA(서열번호 54); 및 CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); 또는
- [0383] 14H. GFTFSSYAMNWV(서열번호 55); VAGISSGRYTGYA(서열번호 54); 및 CAKSVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 33); 또는
- [0384] 15H. SYAMS(서열번호 56); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVGNNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); 또는
- [0385] 16H. SYAMS(서열번호 56); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVGNNGNSWSGYVATSIDA(서열번호 61); 또는
- [0386] 17H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVSGVSWSGYVATSIDA(서열번호 63); 또는
- [0387] 18H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SMGSGVSWSGYVATSIDA(서열번호 65); 또는
- [0388] 19H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SMGSGVSWSGYVATSIDV(서열번호 66); 또는
- [0389] 20H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVSGVSWSGYVATSLDA(서열번호 67); 또는
- [0390] 21H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SMGSGVSWSGYVATSIDA(서열번호 65); 또는
- [0391] 22H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SMGSGVSWSGYVATSLDV(서열번호 126); 또는
- [0392] 23H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGADSVKG(서열번호 101); 및 SVSGVSWSGYVATSLDV(서열번호 69); 또는

- [0393] 24H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGYADSVKG(서열번호 101); 및 SVGSGVSWSGYVATSLDV(서열번호 69); 또는
- [0394] 25H. SYGMS(서열번호 71); GIGSSGIYTHYADSVKG(서열번호 72); 및 SPGSDSDWCGWAGYGIYSCRVA GFIDA(서열번호 73); 또는
- [0395] 26H. GYAMS(서열번호 76); GIYSSGSYTFYADSVKG(서열번호 77); 및 GTGYCDWSGWCYSGAANIDA(서열번호 78); 또는
- [0396] 27H. SYDMG(서열번호 80); SIYSSASSTYAPAVKG(서열번호 81); 및 AAGRTYRGWATYIADSIDA(서열번호 82); 또는
- [0397] 28H. SYAMN(서열번호 62); GIGSTGSSTGYGPAVKG(서열번호 86); 및 SVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); 또는
- [0398] 29H. SYTMQ(서열번호 90); GIYSGSRTYGAAVQG(서열번호 91); 및 SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(서열번호 92); 또는
- [0399] 30H. SYSMF(서열번호 95); GIDSGSTTFYGSVAVKG(서열번호 96); 및 DAYGYCGWSGCSADSIDA(서열번호 97); 또는
- [0400] 31H. SYAMN(서열번호 62); GISSSGRYTGYADSVKG(서열번호 101); 및 SVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57); 또는
- [0401] 32H. SYAMN(서열번호 62); GIGSTGSSTGYADSVKG(서열번호 102); 및 SVGNGNSWSGYIATSIDA(서열번호 57)
- [0402] 34. 실시형태 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 상기 V_L 사슬은 다음의 CDR을 포함하는, 단리된 항체:
 - [0403] 1L. SGDSSWYGYG(서열번호 83); ESGKRPS(서열번호 84); 및 GSADNSIGI(서열번호 85); 또는
 - [0404] 2L. SGGSSGYG(서열번호 87); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSTDNSYVGI(서열번호 89); 또는
 - [0405] 3L. SGDSSDDGSYYYG(서열번호 93); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSYDSSTGI(서열번호 94); 또는
 - [0406] 4L. SGGNNYYG(서열번호 98); YNDKRPS(서열번호 99); 및 GGWDSSGGI(서열번호 100); 또는
 - [0407] 5L. CSGDSSWYGYG(서열번호 22); IYESGKRP(서열번호 23); 및 CGSADNSIGIF(서열번호 24); 또는
 - [0408] 6L. CSGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); 및 CGSTDNSYVGIF(서열번호 30); 또는
 - [0409] 7L. CSGDSSDDGSYYYG(서열번호 34); IYSNDKRP(서열번호 29); 및 CGSYDSSTGIF(서열번호 36); 또는
 - [0410] 8L. CSGNNYYG(서열번호 40); IYYNDKRP(서열번호 41); 및 CGGWDSGGIF(서열번호 42); 또는
 - [0411] 9L. CSGDSSWYGYG(서열번호 22); IYESGKRP(서열번호 23); 및 CGSADNSIGIF(서열번호 24); 또는
 - [0412] 10L. CSGSSGYG(서열번호 28); IYSNDKRP(서열번호 29); 및 CGSTDNSYVGIF(서열번호 30); 또는
 - [0413] 11L. CSGDDGSYYYG(서열번호 47); IYSNDKRP(서열번호 29); 및 CGSYDSSTGIF(서열번호 36); 또는
 - [0414] 12L. CSGNNYYG(서열번호 40); IYYNDKRP(서열번호 41); 및 CGGWDSGGIF(서열번호 42); 또는
 - [0415] 13L. CSGSGSYG(서열번호 50); IYGTNKR(서열번호 51); 및 CGSADSSNAGIF(서열번호 52); 또는
 - [0416] 14L. CSGSGSYG(서열번호 50); IYGTNKR(서열번호 51); 및 CGSADSSNAGIF(서열번호 52); 또는
 - [0417] 15L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
 - [0418] 16L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
 - [0419] 17L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
 - [0420] 18L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
 - [0421] 19L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
 - [0422] 20L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
 - [0423] 21L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTYKRPS(서열번호 68); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
 - [0424] 22L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTYKRPS(서열번호 68); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
 - [0425] 23L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTYKRPS(서열번호 68); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
 - [0426] 24L. SAGSGLYG(서열번호 64); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSNDASTNAGI(서열번호 70); 또는
 - [0427] 25L. SGGYNGHYG(서열번호 74); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GGYDSSAGI(서열번호 75); 또는

- [0428] 26L. SGGSGSYGYG; GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSEDSSGAGI(서열번호 79); 또는
- [0429] 27L. SGDSSWYGYG(서열번호 83); ESGKRPS(서열번호 84); 및 GSADNSIGI(서열번호 85); 또는
- [0430] 28L. SGGSSGYG(서열번호 87); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSTDNSYVGI(서열번호 89); 또는
- [0431] 29L. SGDSSDDGSYYYG(서열번호 93); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSYDSSTGI(서열번호 94); 또는
- [0432] 30L. SGGNNYYG(서열번호 98); YNDKRPS(서열번호 99); 및 GGWDSSGGI(서열번호 100); 또는
- [0433] 31L. SGGSGSYG(서열번호 58); GTNKRPS(서열번호 59); 및 GSADSSNAGI(서열번호 60); 또는
- [0434] 32L. SGGSSGYG(서열번호 87); SNDKRPS(서열번호 88); 및 GSTDNSYVGI(서열번호 89).
- [0435] 35. 실시형태 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 1H 및 1L, 1H 및 2L, 1H 및 3L, 1H 및 4L, 1H 및 5L, 1H 및 6L, 1H 및 7L, 1H 및 8L, 1H 및 9L, 1H 및 10L, 1H 및 11L, 1H 및 12L, 1H 및 13L, 1H 및 14L, 1H 및 15L, 1H 및 16L, 1H 및 17L, 1H 및 18L, 1H 및 19L, 1H 및 20L, 1H 및 21L, 1H 및 22L, 1H 및 23L, 1H 및 24L, 1H 및 25L, 1H 및 26L, 1H 및 27L, 1H 및 28L, 1H 및 29L, 1H 및 30L, 1H 및 31L, 1H 및 32L, 2H 및 1L, 2H 및 2L, 2H 및 3L, 2H 및 4L, 2H 및 5L, 2H 및 6L, 2H 및 7L, 2H 및 8L, 2H 및 9L, 2H 및 10L, 2H 및 11L, 2H 및 12L, 2H 및 13L, 2H 및 14L, 2H 및 15L, 2H 및 16L, 2H 및 17L, 2H 및 18L, 2H 및 19L, 2H 및 20L, 2H 및 21L, 2H 및 22L, 2H 및 23L, 2H 및 24L, 2H 및 25L, 2H 및 26L, 2H 및 27L, 2H 및 28L, 2H 및 29L, 2H 및 30L, 2H 및 31L, 2H 및 32L, 3H 및 1L, 3H 및 2L, 3H 및 3L, 3H 및 4L, 3H 및 5L, 3H 및 6L, 3H 및 7L, 3H 및 8L, 3H 및 9L, 3H 및 10L, 3H 및 11L, 3H 및 12L, 3H 및 13L, 3H 및 14L, 3H 및 15L, 3H 및 16L, 3H 및 17L, 3H 및 18L, 3H 및 19L, 3H 및 20L, 3H 및 21L, 3H 및 22L, 3H 및 23L, 3H 및 24L, 3H 및 25L, 3H 및 26L, 3H 및 27L, 3H 및 28L, 3H 및 29L, 3H 및 30L, 3H 및 31L, 3H 및 32L, 4H 및 1L, 4H 및 2L, 4H 및 3L, 4H 및 4L, 4H 및 5L, 4H 및 6L, 4H 및 7L, 4H 및 8L, 4H 및 9L, 4H 및 10L, 4H 및 11L, 4H 및 12L, 4H 및 13L, 4H 및 14L, 4H 및 15L, 4H 및 16L, 4H 및 17L, 4H 및 18L, 4H 및 19L, 4H 및 20L, 4H 및 21L, 4H 및 22L, 4H 및 23L, 4H 및 24L, 4H 및 25L, 4H 및 26L, 4H 및 27L, 4H 및 28L, 4H 및 29L, 4H 및 30L, 4H 및 31L, 4H 및 32L, 5H 및 1L, 5H 및 2L, 5H 및 3L, 5H 및 4L, 5H 및 5L, 5H 및 6L, 5H 및 7L, 5H 및 8L, 5H 및 9L, 5H 및 10L, 5H 및 11L, 5H 및 12L, 5H 및 13L, 5H 및 14L, 5H 및 15L, 5H 및 16L, 5H 및 17L, 5H 및 18L, 5H 및 19L, 5H 및 20L, 5H 및 21L, 5H 및 22L, 5H 및 23L, 5H 및 24L, 5H 및 25L, 5H 및 26L, 5H 및 27L, 5H 및 28L, 5H 및 29L, 5H 및 30L, 5H 및 31L, 5H 및 32L, 6H 및 1L, 6H 및 2L, 6H 및 3L, 6H 및 4L, 6H 및 5L, 6H 및 6L, 6H 및 7L, 6H 및 8L, 6H 및 9L, 6H 및 10L, 6H 및 11L, 6H 및 12L, 6H 및 13L, 6H 및 14L, 6H 및 15L, 6H 및 16L, 6H 및 17L, 6H 및 18L, 6H 및 19L, 6H 및 20L, 6H 및 21L, 6H 및 22L, 6H 및 23L, 6H 및 24L, 6H 및 25L, 6H 및 26L, 6H 및 27L, 6H 및 28L, 6H 및 29L, 6H 및 30L, 6H 및 31L, 6H 및 32L, 7H 및 1L, 7H 및 2L, 7H 및 3L, 7H 및 4L, 7H 및 5L, 7H 및 6L, 7H 및 7L, 7H 및 8L, 7H 및 9L, 7H 및 10L, 7H 및 11L, 7H 및 12L, 7H 및 13L, 7H 및 14L, 7H 및 15L, 7H 및 16L, 7H 및 17L, 7H 및 18L, 7H 및 19L, 7H 및 20L, 7H 및 21L, 7H 및 22L, 7H 및 23L, 7H 및 24L, 7H 및 25L, 7H 및 26L, 7H 및 27L, 7H 및 28L, 7H 및 29L, 7H 및 30L, 7H 및 31L, 7H 및 32L, 8H 및 1L, 8H 및 2L, 8H 및 3L, 8H 및 4L, 8H 및 5L, 8H 및 6L, 8H 및 7L, 8H 및 8L, 8H 및 9L, 8H 및 10L, 8H 및 11L, 8H 및 12L, 8H 및 13L, 8H 및 14L, 8H 및 15L, 8H 및 16L, 8H 및 17L, 8H 및 18L, 8H 및 19L, 8H 및 20L, 8H 및 21L, 8H 및 22L, 8H 및 23L, 8H 및 24L, 8H 및 25L, 8H 및 26L, 8H 및 27L, 8H 및 28L, 8H 및 29L, 8H 및 30L, 8H 및 31L, 8H 및 32L, 9H 및 1L, 9H 및 2L, 9H 및 3L, 9H 및 4L, 9H 및 5L, 9H 및 6L, 9H 및 7L, 9H 및 8L, 9H 및 9L, 9H 및 10L, 9H 및 11L, 9H 및 12L, 9H 및 13L, 9H 및 14L, 9H 및 15L, 9H 및 16L, 9H 및 17L, 9H 및 18L, 9H 및 19L, 9H 및 20L, 9H 및 21L, 9H 및 22L, 9H 및 23L, 9H 및 24L, 9H 및 25L, 9H 및 26L, 9H 및 27L, 9H 및 28L, 9H 및 29L, 9H 및 30L, 9H 및 31L, 9H 및 32L, 10H 및 1L, 10H 및 2L, 10H 및 3L, 10H 및 4L, 10H 및 5L, 10H 및 6L, 10H 및 7L, 10H 및 8L, 10H 및 9L, 10H 및 10L, 10H 및 11L, 10H 및 12L, 10H 및 13L, 10H 및 14L, 10H 및 15L, 10H 및 16L, 10H 및 17L, 10H 및 18L, 10H 및 19L, 10H 및 20L, 10H 및 21L, 10H 및 22L, 10H 및 23L, 10H 및 24L, 10H 및 25L, 10H 및 26L, 10H 및 27L, 10H 및 28L, 10H 및 29L, 10H 및 30L, 10H 및 31L, 10H 및 32L, 11H 및 1L, 11H 및 2L, 11H 및 3L, 11H 및 4L, 11H 및 5L, 11H 및 6L, 11H 및 7L, 11H 및 8L, 11H 및 9L, 11H 및 10L, 11H 및 11L, 11H 및 12L, 11H 및 13L, 11H 및 14L, 11H 및 15L, 11H 및 16L, 11H 및 17L, 11H 및 18L, 11H 및 19L, 11H 및 20L, 11H 및 21L, 11H 및 22L, 11H 및 23L, 11H 및 24L, 11H 및 25L, 11H 및 26L, 11H 및 27L, 11H 및 28L, 11H 및 29L, 11H 및 30L, 11H 및 31L, 11H 및 32L, 12H 및 1L, 12H 및 2L, 12H 및 3L, 12H 및 4L, 12H 및 5L, 12H 및 6L, 12H 및 7L, 12H 및 8L, 12H 및 9L, 12H 및 10L, 12H 및 11L, 12H 및 12L, 12H 및 13L, 12H 및 14L, 12H 및 15L, 12H 및 16L, 12H 및 17L, 12H 및 18L, 12H 및 19L, 12H 및 20L, 12H 및 21L, 12H 및 22L,

15L, 26H 및 16L, 26H 및 17L, 26H 및 18L, 26H 및 19L, 26H 및 20L, 26H 및 21L, 26H 및 22L, 26H 및 23L, 26H 및 24L, 26H 및 25L, 26H 및 26L, 26H 및 27L, 26H 및 28L, 26H 및 29L, 26H 및 30L, 26H 및 31L, 26H 및 32L, 27H 및 1L, 27H 및 2L, 27H 및 3L, 27H 및 4L, 27H 및 5L, 27H 및 6L, 27H 및 7L, 27H 및 8L, 27H 및 9L, 27H 및 10L, 27H 및 11L, 27H 및 12L, 27H 및 13L, 27H 및 14L, 27H 및 15L, 27H 및 16L, 27H 및 17L, 27H 및 18L, 27H 및 19L, 27H 및 20L, 27H 및 21L, 27H 및 22L, 27H 및 23L, 27H 및 24L, 27H 및 25L, 27H 및 26L, 27H 및 27L, 27H 및 28L, 27H 및 29L, 27H 및 30L, 27H 및 31L, 27H 및 32L, 28H 및 1L, 28H 및 2L, 28H 및 3L, 28H 및 4L, 28H 및 5L, 28H 및 6L, 28H 및 7L, 28H 및 8L, 28H 및 9L, 28H 및 10L, 28H 및 11L, 28H 및 12L, 28H 및 13L, 28H 및 14L, 28H 및 15L, 28H 및 16L, 28H 및 17L, 28H 및 18L, 28H 및 19L, 28H 및 20L, 28H 및 21L, 28H 및 22L, 28H 및 23L, 28H 및 24L, 28H 및 25L, 28H 및 26L, 28H 및 27L, 28H 및 28L, 28H 및 29L, 28H 및 30L, 28H 및 31L, 28H 및 32L, 29H 및 1L, 29H 및 2L, 29H 및 3L, 29H 및 4L, 29H 및 5L, 29H 및 6L, 29H 및 7L, 29H 및 8L, 29H 및 9L, 29H 및 10L, 29H 및 11L, 29H 및 12L, 29H 및 13L, 29H 및 14L, 29H 및 15L, 29H 및 16L, 29H 및 17L, 29H 및 18L, 29H 및 19L, 29H 및 20L, 29H 및 21L, 29H 및 22L, 29H 및 23L, 29H 및 24L, 29H 및 25L, 29H 및 26L, 29H 및 27L, 29H 및 28L, 29H 및 29L, 29H 및 30L, 29H 및 31L, 29H 및 32L, 30H 및 1L, 30H 및 2L, 30H 및 3L, 30H 및 4L, 30H 및 5L, 30H 및 6L, 30H 및 7L, 30H 및 8L, 30H 및 9L, 30H 및 10L, 30H 및 11L, 30H 및 12L, 30H 및 13L, 30H 및 14L, 30H 및 15L, 30H 및 16L, 30H 및 17L, 30H 및 18L, 30H 및 19L, 30H 및 20L, 30H 및 21L, 30H 및 22L, 30H 및 23L, 30H 및 24L, 30H 및 25L, 30H 및 26L, 30H 및 27L, 30H 및 28L, 30H 및 29L, 30H 및 30L, 30H 및 31L, 30H 및 32L, 31H 및 1L, 31H 및 2L, 31H 및 3L, 31H 및 4L, 31H 및 5L, 31H 및 6L, 31H 및 7L, 31H 및 8L, 31H 및 9L, 31H 및 10L, 31H 및 11L, 31H 및 12L, 31H 및 13L, 31H 및 14L, 31H 및 15L, 31H 및 16L, 31H 및 17L, 31H 및 18L, 31H 및 19L, 31H 및 20L, 31H 및 21L, 31H 및 22L, 31H 및 23L, 31H 및 24L, 31H 및 25L, 31H 및 26L, 31H 및 27L, 31H 및 28L, 31H 및 29L, 31H 및 30L, 31H 및 31L, 31H 및 32L, 32H 및 1L, 32H 및 2L, 32H 및 3L, 32H 및 4L, 32H 및 5L, 32H 및 6L, 32H 및 7L, 32H 및 8L, 32H 및 9L, 32H 및 10L, 32H 및 11L, 32H 및 12L, 32H 및 13L, 32H 및 14L, 32H 및 15L, 32H 및 16L, 32H 및 17L, 32H 및 18L, 32H 및 19L, 32H 및 20L, 32H 및 21L, 32H 및 22L, 32H 및 23L, 32H 및 24L, 32H 및 25L, 32H 및 26L, 32H 및 27L, 32H 및 28L, 32H 및 29L, 32H 및 30L, 32H 및 31L 또는 32H 및 32L의 CDR을 포함하는, 항체.

- [0436] 36. 실시형태 1 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 인간화된, 단리된 항체.
- [0437] 37. 실시형태 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 키메라이거나 또는 비-항체 단백질에 융합되는, 단리된 항체.
- [0438] 38. 실시형태 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 클라우딘 9에 특이적으로 결합하지 않는, 단리된 항체.
- [0439] 39. 실시형태 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 클라우딘 9에 결합하는 것보다 적어도 100배, 200배 또는 300배 더 큰 친화도, EC₅₀ 또는 K_D로 클라우딘 9에 결합하는, 단리된 항체.
- [0440] 40. 실시형태 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 CDR 아미노산 서열, VL 또는 VH 펩타이드는 본 명세서에 제공되는 서열과 적어도 또는 약 90% 내지 99% 동일하거나 또는 상기 서열은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환을 갖는, 단리된 항체.
- [0441] 41. 펩타이드로서, 본 명세서에 제공되는 서열 또는 이의 변이체를 포함하거나, 이로 구성되거나 또는 이로 본질적으로 구성되는, 펩타이드.
- [0442] 42. 실시형태 41에 있어서, 상기 펩타이드는 CDR, VL 또는 VH 펩타이드인, 펩타이드.
- [0443] 43. 실시형태 41에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호 2 내지 138의 서열 또는 이의 변이체 또는 그렇지 않으면 본 명세서에 제공되는 것을 포함하거나, 이로 구성되거나 또는 이로 본질적으로 구성되는, 펩타이드.
- [0444] 44. 펩타이드로서, 본 명세서에 제공되는 서열과 90% 내지 99% 동일한 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나 또는 이로 본질적으로 구성되는, 펩타이드.
- [0445] 45. 실시형태 44에 있어서, 상기 펩타이드는 본 명세서에 제공되는 서열과 비교하여 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 치환, 결실 또는 삽입을 포함하는, 펩타이드.
- [0446] 46. 실시형태 44 또는 45에 있어서, 상기 펩타이드는 CDR, VL 또는 VH 펩타이드인, 펩타이드.

- [0447] 47. 실시형태 44 또는 45에 있어서, 상기 본 명세서에 제공되는 서열은 서열번호 2 내지 135의 서열 또는 이의 변이체 또는 그렇지 않으면 본 명세서에 제공되는 것을 포함하는, 펩타이드.
- [0448] 48. 단일클론 항체 또는 scFv와 같은 항체로서, 잔기가 T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 클라우딘 6 상의 에피토프에 결합하는, 단일클론 항체 또는 scFv와 같은 항체.
- [0449] 49. 클라우딘 9와 비교하여 클라우딘 6에 우선적으로 결합하는 단일클론 항체 또는 scFv와 같은 항체로서, 상기 항체는 Q156을 포함하는 클라우딘 6 상의 에피토프에 결합하는, 단일클론 항체 또는 scFv와 같은 항체.
- [0450] 50. 이중특이성 항체로서, 클라우딘 6에 결합하는 제1 V_H 펩타이드 및 상이한 모이어티에 결합하는 제2 V_H 펩타이드를 포함하는, 이중특이성 항체.
- [0451] 51. 실시형태 46에 있어서, 상기 제2 V_H 펩타이드는 CD3 또는 4-1BB에 결합하는, 항체.
- [0452] 52. 실시형태 50 또는 51에 있어서, 상기 항체는 이중특이성 항체이거나 또는 상기 항체는 융합 단백질인, 항체.
- [0453] 53. 실시형태 50 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 클라우딘 6에 결합하는 상기 항체와 상기 제2 V_H 펩타이드를 연결하는 링커 도메인을 더 포함하는, 항체.
- [0454] 54. 실시형태 50 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 도메인은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이상의 GGGGS(서열번호 137) 반복을 포함하는, 항체.
- [0455] 55. 실시형태 50 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하되, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 또는 95의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 또는 102의 아미노산 서열을 갖고, 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 또는 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 항체.
- [0456] 56. 실시형태 50 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 다음을 포함하는, 항체:
- [0457] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0458] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0459] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 39의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0460] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 45의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0461] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0462] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 39의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0463] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 45의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;

- [0479] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 95의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역;
- [0480] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 101의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 57의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 또는
- [0481] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 102의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 57의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역.
- [0482] 57. 실시형태 50 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열번호 127 내지 135에 제시된 서열 중 어느 하나의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체.
- [0483] 58. 실시형태 50 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 또는 98의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 또는 99의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 항체.
- [0484] 59. 실시형태 50 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 다음을 포함하는, 항체:
- [0485] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 24의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0486] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 30의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0487] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 36의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0488] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 42의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0489] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 47의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 36의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0490] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 52의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0491] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0492] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0493] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 68의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호

60의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

- [0494] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 70의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0495] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 75의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0496] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 79의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0497] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 83의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 84의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 85의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0498] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 89의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0499] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 93의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역; 또는
- [0500] 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 99의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 100의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역.
- [0501] 60. 실시형태 50 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은
- [0502] (i) 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 또는 95의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 또는 102의 아미노산 서열을 갖고, 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 또는 97의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및
- [0503] (ii) 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 또는 98의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 또는 99의 아미노산 서열을 갖고, 상기 경쇄 CDR3 서열은 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94의 아미노산 서열 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역
- [0504] 을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0505] 61. 실시형태 50 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은
- [0506] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 125의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 57의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;
- [0507] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 125의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 61의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 60의 아미노산 서열; 또

아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 52의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역;

- [0532] 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로서, 상기 중쇄 CDR1 서열은 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖고; 상기 중쇄 CDR3 서열은 서열번호 33의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 중쇄 가변 영역; 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로서, 상기 경쇄 CDR1 서열은 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR2 서열은 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖고; 상기 경쇄 CDR3 서열은 서열번호 52의 아미노산 서열; 또는 임의의 전술한 것의 변이체를 갖는, 상기 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체.
- [0533] 62. 핵산 분자 또는 아미노산 서열로서, 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체를 암호화하는, 핵산 분자 또는 아미노산 서열.
- [0534] 63. 벡터로서, 실시형태 62의 핵산 분자를 포함하는, 벡터.
- [0535] 64. 세포로서, 실시형태 62의 핵산 분자 또는 실시형태 63의 벡터를 포함하는, 세포.
- [0536] 65. 약제학적 조성물로서, 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 단리된 항체 또는 이를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0537] 66. 실시형태 65에 있어서, 상기 조성물은 주사용 약제학적 조성물인, 약제학적 조성물.
- [0538] 67. 실시형태 65 또는 66에 있어서, 상기 조성물은 멸균인, 약제학적 조성물.
- [0539] 68. 실시형태 65 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 무 발열원인, 약제학적 조성물.
- [0540] 69. 실시형태 65 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 클라우딘 6에 결합하지 않는 항체가 없는, 약제학적 조성물.
- [0541] 70. 클라우딘 6 활성을 조절하는 방법으로서, 클라우딘 6을 발현하는 세포를 세포 표면에서 클라우딘 6에 결합하는 클라우딘 6 항체 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0542] 71. 실시형태 70에 있어서, 상기 항체는 본 명세서에 제공되는 바와 같은 임의의 항체 또는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이를 암호화하는 핵산 분자인, 방법.
- [0543] 72. 클라우딘 6의 기능을 저해하는 방법으로서, 클라우딘 6을 발현하는 세포를 클라우딘 6에 결합함으로써 클라우딘 6의 기능을 저해하는 항체 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시킴으로써 클라우딘 6의 기능을 저해하는, 방법.
- [0544] 73. 실시형태 61에 있어서, 상기 항체는 본 명세서에 제공되는 바와 같은 임의의 항체 또는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이를 암호화하는 핵산 분자인, 방법.
- [0545] 74. 실시형태 72에 있어서, 상기 항체는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체 또는 펩타이드인, 방법.
- [0546] 75. 실시형태 72 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 이러한 항체를 필요로 하는 대상체에게 투여되는, 방법.
- [0547] 76. 실시형태 75에 있어서, 상기 기능은 밀착 접합 온전성의 조절인, 방법.
- [0548] 77. 클라우딘 6 매개성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본 명세서에 제공되는 바와 같은 임의의 항체 또는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이를 암호화하는 핵산 분자와 같은 클라우딘 6 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0549] 78. 실시형태 77에 있어서, 상기 장애는 양성 또는 전이성 암, 예를 들어, 난소암(예를 들어, 난소 암종), 생식 암(유방암, 자궁경부암, 고환암, 자궁암 또는 태반암), 폐암, 위암, 간암, 췌장암, 담관암, 방광암, 신장암, 결장암, 소장암, 피부암, 두경부암, 육종 또는 생식세포 종양인, 방법.
- [0550] 79. 실시형태 77 또는 78에 있어서, 상기 항체는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이를 암호화하는 핵산 분자, 또는 항체 또는 이를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 약제학적 조성물인, 방법.

- [0551] 80. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 방법 클라우딩 6에 특이적으로 결합하고, CD3 및/또는 4-1BB에 결합하는 치료제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0552] 81. 실시형태 80에 있어서, 상기 치료제는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는, 방법.
- [0553] 82. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 클라우딩 6의 잔기 Q156에 결합하는 항체 또는 이를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0554] 83. 실시형태 77에 있어서, 상기 항체는 본 명세서에 제공되는 바와 같은 CDR, VL 또는 VH, 또는 서열번호 2 내지 135의 서열을 포함하는, 방법.
- [0555] 84. 실시형태 82 또는 83에 있어서, 상기 항체는 헥사바딘, 방법.
- [0556] 85. 실시형태 82에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)와 같은 키메라 수용체를 포함하되, 상기 수용체는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체 또는 클라우딩 6의 잔기 Q156에 결합하는 항체를 포함하는 세포외 항체 도메인을 포함하는, 방법.
- [0557] 86. 실시형태 85에 있어서, 상기 키메라 수용체는 막관통 도메인 및 세포내 도메인을 포함하는, 방법.
- [0558] 87. 실시형태 85 및 86에 있어서, 상기 세포는 키메라 수용체를 포함하는, 방법.
- [0559] 88. 실시형태 87에 있어서, 상기 세포는 T-세포, 대식세포, 수지상 세포, NK 세포 등과 같은 면역 세포인, 방법.
- [0560] 89. 다중-특이적 항체로서, 상기 다중-특이적 항체는 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체 도메인을 포함하는, 다중-특이적 항체.
- [0561] 90. 실시형태 89에 있어서, 상기 항체 도메인은 본 명세서에 제공되는 바와 같거나 또는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체, CDR, VL 또는 VH 펩타이드를 포함하는, 다중-특이적 항체.
- [0562] 91. 키메라 수용체로서, 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체 도메인을 포함하는, 키메라 수용체.
- [0563] 92. 실시형태 91에 있어서, 상기 항체 도메인은 본 명세서에 제공되는 바와 같거나 또는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체, CDR, VL 또는 VH 펩타이드를 포함하는, 키메라 수용체.
- [0564] 93. 조성물로서, 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체, 또는 약물 또는 다른 치료제에 연결된 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체 도메인을 포함하는, 조성물.
- [0565] 94. 실시형태 93에 있어서, 상기 치료제는 IL-2와 같은 사이토카인인, 조성물.
- [0566] 95. 실시형태 93에 있어서, 상기 조성물은 항체 약물 접합체(ADC)인, 조성물.
- [0567] 96. 실시형태 93 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체 도메인은 본 명세서에 제공되는 바와 같거나 또는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체, CDR, VL 또는 VH 펩타이드를 포함하는, 조성물.
- [0568] 97. 헥사바딘로서, 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체 도메인을 포함하는, 헥사바딘.
- [0569] 98. 실시형태 97에 있어서, 상기 항체 도메인은 본 명세서에 제공되는 바와 같거나 또는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체, CDR, VL 또는 VH 펩타이드, 또는 서열번호 2 내지 135 중 하나 이상의 서열을 포함하는, 헥사바딘.
- [0570] 99. 조성물로서, 본 명세서에 제공되는 바와 같은 펩타이드, 예컨대 서열번호 2 내지 135 중 하나 이상의 서열을 포함하는 펩타이드를 포함하는, 조성물.
- [0571] 100. 실시형태 99에 있어서, 상기 펩타이드는 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체, CDR, VL 또는 VH 펩타이드이거나 또는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 펩타이드 또는 항체인, 조성물.
- [0572] 101. 샘플에서 클라우딩 6의 존재 또는 부재를 검출하는 방법으로서, 샘플을 본 명세서에 제공되는 바와 같은 실시형태 1 내지 100 중 어느 하나에 따른 항체와 접촉시키는 단계 및 상기 항체에 의한 클라우딩 6 항원에 대한 결합을 검출하는 단계를 포함하되, 상기 결합의 검출은 클라우딩 6의 존재를 나타내거나; 또는 클라우딩 6에 대한 결합의 검출의 부재는 클라우딩 6의 부재를 나타내는, 방법.

- [0573] 102. 클라우딘 6을 발현하는 세포에 조성물을 전달하는 방법으로서, 세포를 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체 또는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 항체와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 항체는 클라우딘 6을 발현하는 세포에 전달되는 다른 분자에 연결되는, 방법.
- [0574] 103. 실시형태 102에 있어서, 상기 항체는 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체, CDR, VL 또는 VH 펩타이드이거나, 또는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 펩타이드 또는 항체이거나, 또는 서열번호 2 내지 135 중 하나 이상의 서열을 포함하는, 방법.
- [0575] 104. 실시형태 102 또는 103에 있어서, 상기 다른 분자는 약물인, 방법.
- [0576] 105. 조성물을 클라우딘 6을 발현하는 세포에 접촉시키는 방법으로서, 세포를 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 항체는 클라우딘 6을 발현하는 세포와 접촉하기 위해 다른 분자에 연결되는, 방법.
- [0577] 106. 실시형태 105에 있어서, 상기 항체는 본 명세서에 제공되는 바와 같은 항체, CDR, VL 또는 VH 펩타이드이거나, 또는 실시형태 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 펩타이드 또는 항체이거나, 또는 서열번호 2 내지 135 중 하나 이상의 서열을 포함하는, 방법.
- [0578] 107. 실시형태 105 또는 106에 있어서, 상기 다른 분자는 약물인, 방법.
- [0579] 108. 실시형태 105 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 상기 클라우딘 6을 발현하는 세포는 대상체에 있는, 방법.
- [0580] 109. 실시형태 105 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 상기 세포는 종양 세포인, 방법.
- [0581] 110. 실시형태 109에 있어서, 상기 종양 세포는 고형 종양 세포인, 방법.
- [0582] 111. 실시형태 110에 있어서, 상기 종양 세포는 난소 종양 세포, 비-소세포 폐 종양 세포, 테라토마 종양 세포, 위 종양 세포, 폐 종양 세포, 유방암 종양 세포 또는 결장 종양 세포 또는 본 명세서에 제공되는 기타 유형의 종양 또는 암 세포인, 방법.
- [0583] 본 명세서에 제공되는 바와 같은, 단백질을 암호화할 수 있는 DNA(또는 RNA 서열)는 유전 코드의 축퇴성으로 인해 변할 수 있다. 이러한 변이체는 본 명세서에 제공되는 실시형태에 포함된다.
- [0584] 이제 하기 실시예를 참고하여 특히 대상을 설명한다. 이러한 실시예는 오직 예시의 목적으로 제공되고, 청구범위는 이러한 예에 제한되는 것으로 해석되어서는 안되며, 오히려 본 명세서에 제공되는 교시의 결과로서 명백해지는 임의의 모든 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 당업자는 다양한 비임계 매개변수를 쉽게 인식할 것이고, 이는 본질적으로 동일한 결과를 산출하도록 변화 또는 변형될 수 있다.
- [0585] **실시예**
- [0586] **실시예 1: 클라우딘 6 항체는 클라우딘 6에 결합한다.**
- [0587] 도 1은 클라우딘 6 MAb가 인간 클라우딘 6에 결합한다는 것을 나타내는 결합 검정의 결과를 보여준다. 인간 배아 신장 293T(HEK-293T) 세포를 GFP(pUC)와 함께 인간 클라우딘 6(hsCLDN6)에 대한 DNA 또는 빈 벡터로 22시간 동안 일시적으로 형질감염시켰다. 클라우딘 6 MAb(IM136, IM171, IM172 및 IM173)를 연속 희석물(0.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)에 첨가하고, 진탕하면서 90분 동안 인큐베이션하였다. 세척 단계 후, 검출을 위한 2차 항체(알로 피코사이아닌-접합 마우스 항-인간 IgG Fc; 서던 바이오텍(Southern Biotech))를 첨가하고, 30분 내지 45분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 세척하고, 측면 산란에 대한 전방 산란을 도식화함으로써 게이팅을 사용하여 고속 Intellicyt 유세포 분석(high-throughput Intellicyt flow cytometry)에 의해 형광을 검출하였다. 데이터를 각 웰의 세포 집단에 대한 형광 세기의 기하학적 평균에 기초하여 GraphPad Prism 소프트웨어에서 분석하였다.
- [0588] **실시예 2: 클라우딘 6 항체는 다른 클라우딘 단백질보다 클라우딘 6에 우선적으로 결합한다.** 도2는 클라우딘 6 MAb가 다른 클라우딘 단백질보다 우선적으로 인간 클라우딘 6에 결합한다는 것을 나타내는 결합 검정의 결과를 보여준다. 인간 배아 신장 293T(HEK-293T) 세포를 GFP(pUC)와 함께 명시된 클라우딘 단백질에 대한 DNA 또는 빈 벡터로 22시간 동안 일시적으로 형질감염시켰다. 결과는 항체가 다른 패밀리 구성원보다 클라우딘 6에 우선적으로 결합할 수 있음을 보여준다.
- [0589] **실시예 3: 명시된 단백질을 발현하는 플라스미드로 형질감염된 HEK-293T 세포에 대한 유세포 분석.** 도 3은 항체를 실시예 2에서 수행된 바와 같이 유세포 분석 방법으로 테스트한 경우 특이성을 보여준다.

- [0590] **실시예 4: 클라우딘-6을 자연적으로 발현하는 PA-1 세포에 결합하는 IM136 및 IM171.** 명시된 항체로 PA-1 세포를 염색하여 유세포 분석에 의한 검출. 도4는 항체가 클라우딘-6을 자연적으로 발현하는 PA-1 세포에 결합하는 것을 보여준다. 유세포 분석에 의한 검출.
- [0591] **실시예 5: 항체는 클라우딘-6을 자연적으로 발현하는 세포에 결합한다.** 도 5는 클라우딘-6을 자연적으로 발현하는 PA-1 세포에 결합하는 추가적인 항체를 보여준다. 실시예 4에서 수행된 바와 같이 유세포 분석에 의한 검출. DENV는 음성 대조군(항-덴기 바이러스) 항체를 나타낸다.
- [0592] **실시예 6:** 도6은 인간 HEK-293 세포에서 발현되는 5,300개의 인간 막 단백질로 구성되는 막 프로테오믹스 어레이(membrane proteome array: MPA)에 결합하는 클라우딘 6 MAb LM171의 특이성을 보여준다. 세포를 0.1% 사포닌으로 투과화하고, 항체를 MPA에 1 µg/ml로 첨가하고, 단백질 라이브러리를 가로지르는 결합을 형광 2차 항체를 사용하는 고속 유세포 분석(Intellicyt HTFC)을 사용하여 측정하였다. LM171은 클라우딘 6에 대해 매우 특이적이다.
- [0593] **실시예 7:** 클라우딘 6 특이적 항체는 '보편적인(universal)' 공통 경쇄와 함께 기능할 수 있다. 클라우딘 6에 특이적인 항체는 원래 확인된 경쇄를 공통 경쇄로 바꾸도록 변형하였다. 아래 표에 나타난 결과는 공통 경쇄가 또한 클라우딘 6에 대한 결합 또는 항체의 발현/생산을 지원할 수 있음을 보여준다. 결과는 클라우딘 6에 대한 결합이 그 안에 포함된 임의의 가변 중쇄 및 CDR을 사용하여 주로 결정되며, 이러한 중쇄가 이들 또는 다른 공통 경쇄와 쌍을 이룰 수 있음을 보여준다.

표 1

클라우딘 6 MAb의 발현 및 결합. 천연 경쇄를 사용하여 생성되거나 다른 경쇄를 사용하여 생성된 클라우딘 6 MAb. 수율은 정제된 MAb의 제제 및 제제로부터 생성된 µg의 단백질을 나타낸다. 결합은 표적 클라우딘 6을 발현하는 HEK-293T 세포에 대한 66nM의 명시된 MAb 결합을 나타낸다. 대조군은 클라우딘 6으로 형질감염되지 않은 HEK-293T 세포를 염색하는 동일한 MAb를 나타낸다. 유세포 분석(기하학적 평균 형광)에 의해 염색을 검출하였다. N/A, 해당 없음.			
표적	MAb	수율(µg)	결합
CLDN6	IM179	116.2	해당 없음
CLDN6	IM179 w/ F10h cLC	152.0	해당 없음
CLDN6	IM180	178.5	46,870
CLDN6	IM180 w/ F10h cLC	166.3	10,085
대조군(-CLDN6)	IM180 w/ F10h cLC	166.3	288
CLDN6	IM271	112.6	62,993
CLDN6	IM271 w/ F10h cLC	124.2	160,301
대조군(-CLDN6)	IM271 w/ F10h cLC	124.2	312

- [0594]
- [0595] **실시예 8: Ab 결합에 중요한 잔기의 확인.** 샷건 돌연변이유발 에피토프 매핑 결과. 확인된 모든 중요한 잔기에 대한 평균 결합 반응성(및 범위)을 열거하였다. Ab 결합에 대한 중요한 잔기(회색 음영)는 테스트 Ab에 대한 결합에 대해 음성인 잔기였지만(야생형 반응성의 30% 미만), 대조군 3656 MAb에 대한 결합에 대해서는 양성이었다. MAb 3001-D5 및 3656은 교차-반응성이며, 클라우딘 6 및 클라우딘 9에 결합하는 클라우딘 항체이다. 따라서, MAb IM136에 대한 에피토프는 잔기 E48, D68, P74, D76 및 R158을 포함한다. MAb IM171에 대한 에피토프는 T33, N38, E48, D76, A153, E154, Q156 및 R158을 포함한다. MAb IM172에 대한 에피토프는 N38, E48, Y67, P74, D76, D146, V152, E154, Q156 및 R158을 포함한다. MAb IM173에 대한 에피토프는 E48, Y67, Q156 및 R158을 포함한다. 예를 들어, 데이터는 클라우딘 9보다 클라우딘 6에 우선적으로 결합하는 항체에 에피토프 잔기 Q156을 우선적으로 포함한다는 것을 보여준다. 데이터는 도 8에 도시되어 있다.
- [0596] **실시예 9: 클라우딘 6 항체 IM136을 발현하는 CAR-T 세포는 인간 또는 무린 클라우딘 6을 발현하는 세포에 의해 활성화된다.** 클라우딘 항체가 없는 CAR-T 세포('CAR-음성 T-세포')는 클라우딘 6을 발현하는 세포에 의해 활성화되지 않는다. 세포 활성화를 항-CD69 항체를 사용한 유세포 분석에 의해 검출되는 바와 같이, 세포를 밤새 공-배양한 후 CD69의 발현에 의해 측정하였다. 데이터는 도 7에 도시되어 있다. 키메라 수용체는 CD8 막관통 도메인, 4-1BB 및 CD3제타 신호전달 도메인에 융합된 scFv(VL-링커-VH)로서 본 명세서에 기재된 클라우딘 6 항체(IM136)를 포함하는 세포의 도메인을 포함한다. 이 작제물은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는

문헌[Milone *et al.*, Molecular Therapy vol. 17 no. 8, 1453-1464 aug. 2009]에 보고된 CAR 작제물을 기반으로 한다.

[0597] 실시예 10: 항-클라우딘 6 항체는 클라우딘 6에 특이적으로 결합한다.

[0598] 아래의 표는 다양한 항체에 대한 결합 정보를 제공한다. 클라우딘 6에 대한 결합뿐만 아니라 CLDN9, CLDN4 및 CLDN3에 대한 이러한 결합의 특이성을 입증하기 위해 항체를 테스트하였다.

항체	CLDN6 결합(EC50)	CLDN9	CLDN4	CLDN3
IM-271	4nM 미만	+/-	-	-
IM-271-1HAQ	4nM 미만	+/-	+/-	-
IM-271-1HBG	4nM 미만	-	-	-
IM-271-1HFJ	4nM 미만	-	-	-
IM-271-1HEP	4nM 미만	-	-	-
IM-271-1HHP	4nM 미만	-	+/-	-
IM-35-N1F09-1HA	4nM 미만	+	+	+
IM-271-1HBF	4nM 미만	-	+/-	-
IM-271-1HFB	4nM 미만	-	-	-
IM-271-1HHR	4nM 미만	-	+/-	+/-
IM-271-1HGT	4nM 미만	+	+	+/-
IM-35-N2H07-1HA	4nM 미만	+	+/-	-

[0599]

[0600] CLDN9, CLDN3 및 CLDN4와 비교하여 CLDN6에 대한 다양한 항체의 친화도를 바이오센서를 사용하여 측정하였다. 단백질에 대한 다양한 항체의 바이오센서 친화도 측정은 바이러스-유사 입자(리포입자)에 내장된 온전한 클라우딘 단백질을 사용하여, 바이오센서 측정에 사용되는 Forte Octet를 사용하여 결정하였다. 상이한 항체에 대한 K_D 는 아래에 나타나 있다.

항체	CLDN6(K_D)	CLDN9(K_D)
IM-136	12nM	386nM
IM-171	3.0nM	902nM
IM-172	0.1nM 미만	81nM
IM-173	0.32nM	N/D
임상 벤치마크	0.11nM	94nM

[0601]

[0602] 데이터는 항체가 CLDN9, CLDN4 및 CLDN3에 대한 유의한 결합 없이 클라우딘 6에 특이적으로 결합할 수 있음을 보여준다.

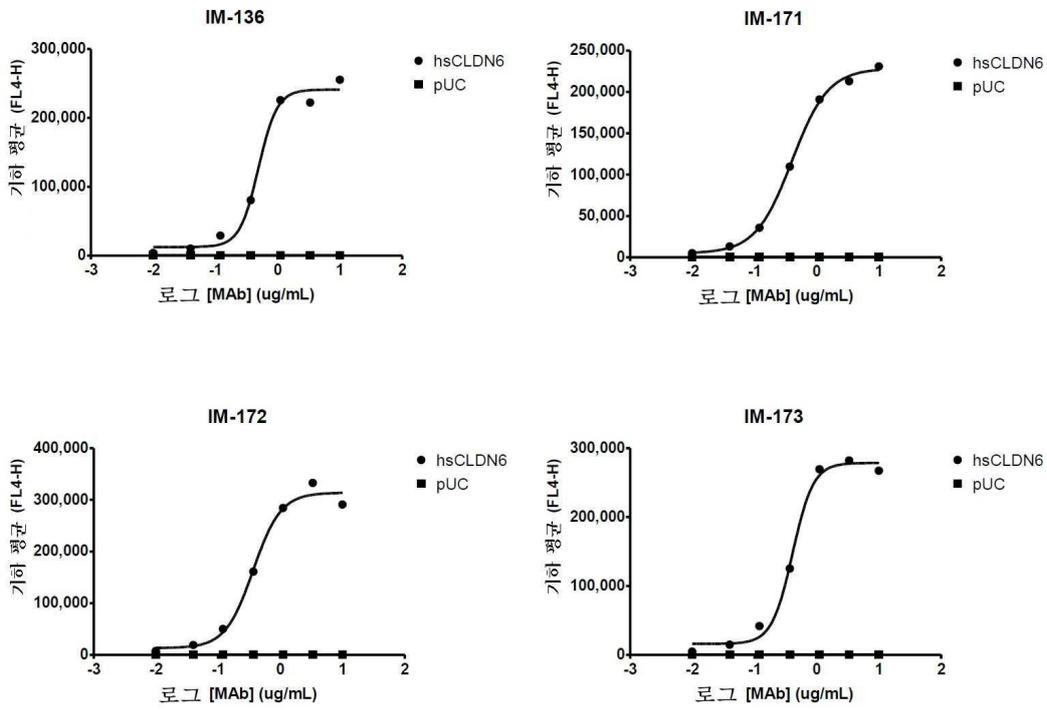
[0603] 요약하면, 실시형태 및 실시예는 본 명세서에 제공되는 바와 같은 다양한 방법에 사용될 수 있는 클라우딘 6 항체의 생산 및 특이성을 보여준다.

[0604] 본 명세서에 인용된 각각의 모든 특허, 특허 출원 및 공보의 개시내용은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

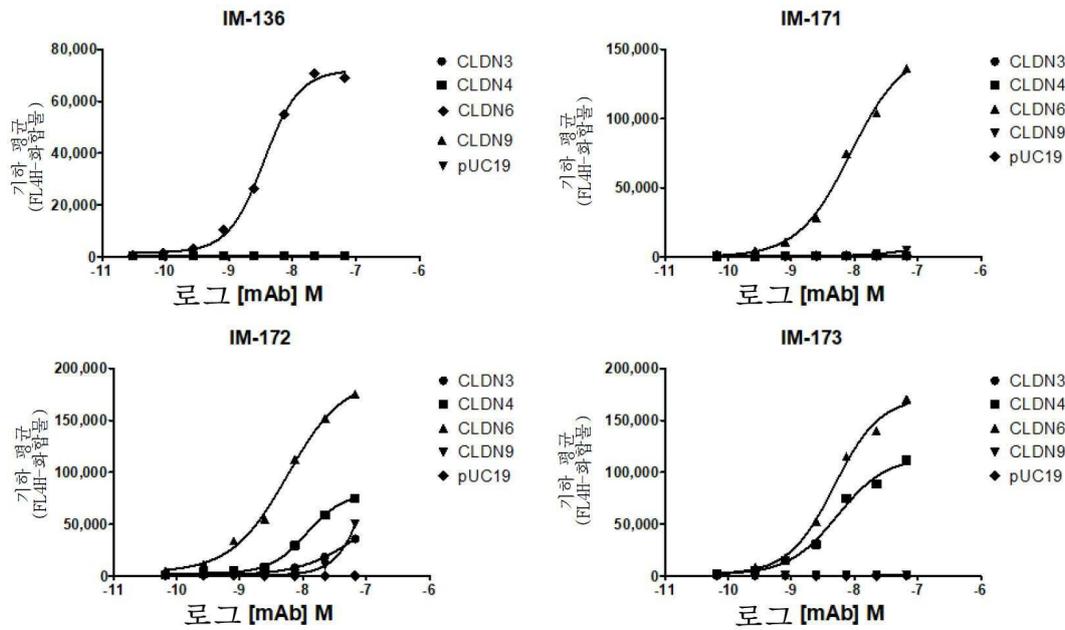
[0605] 본 개시내용은 다양한 실시형태와 관련하여 개시된 한편, 본 발명의 다른 실시형태 및 변형은 본 개시내용의 실제 사상 및 범주를 벗어남 없이 당업자에 의해 구상될 수 있다. 첨부된 청구범위는 이러한 모든 실시형태 및 등가의 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

도면

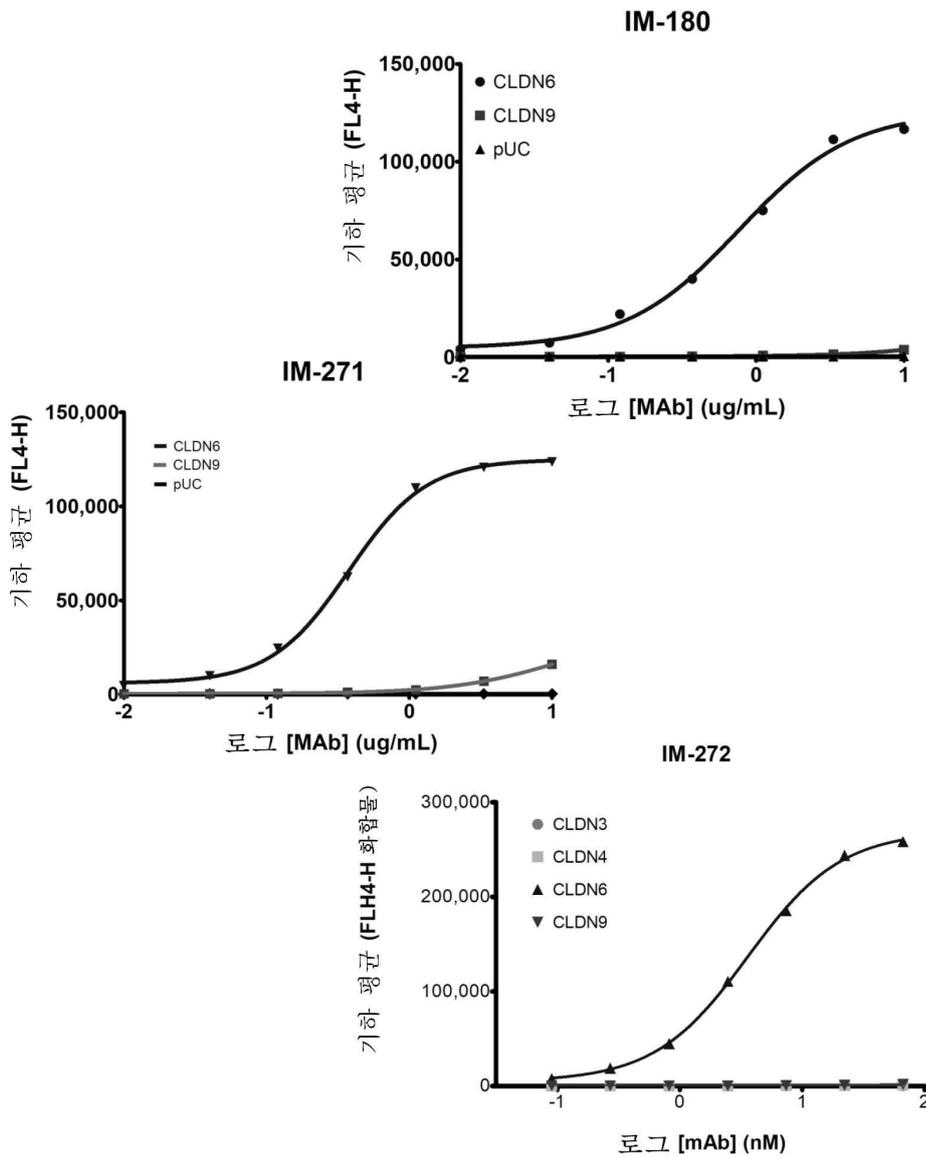
도면1



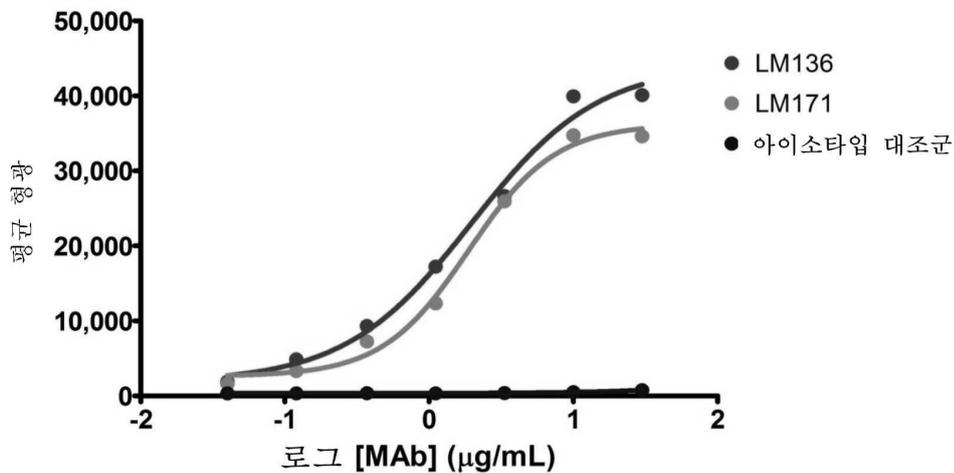
도면2



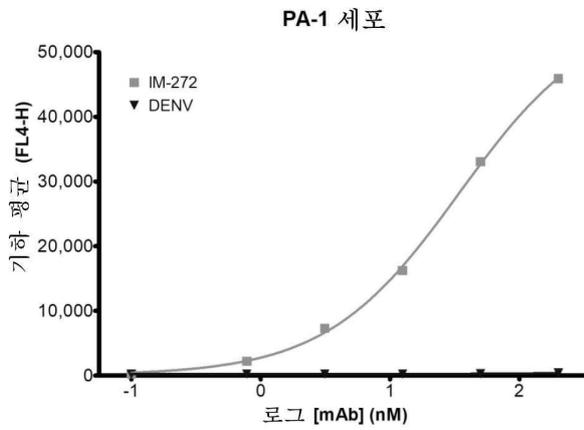
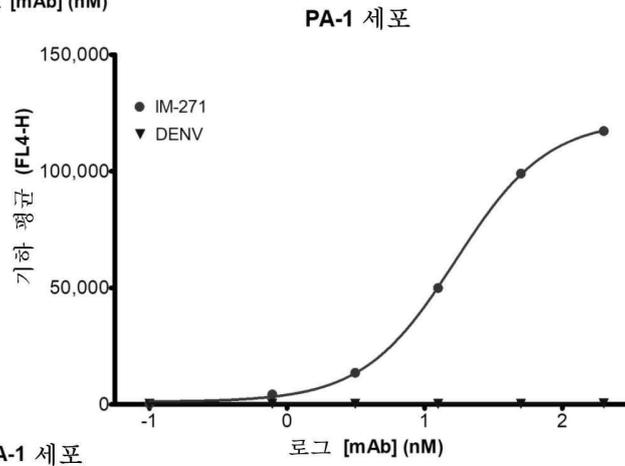
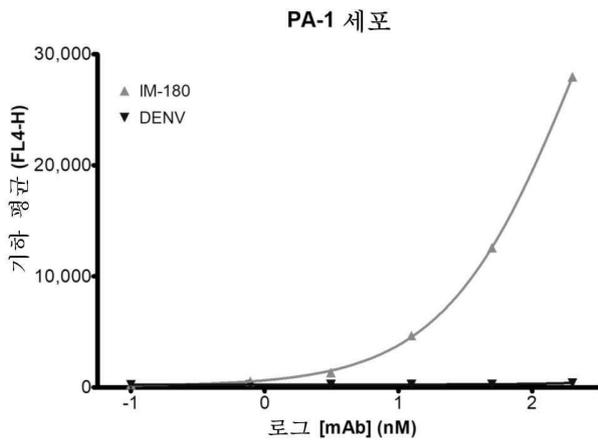
도면3



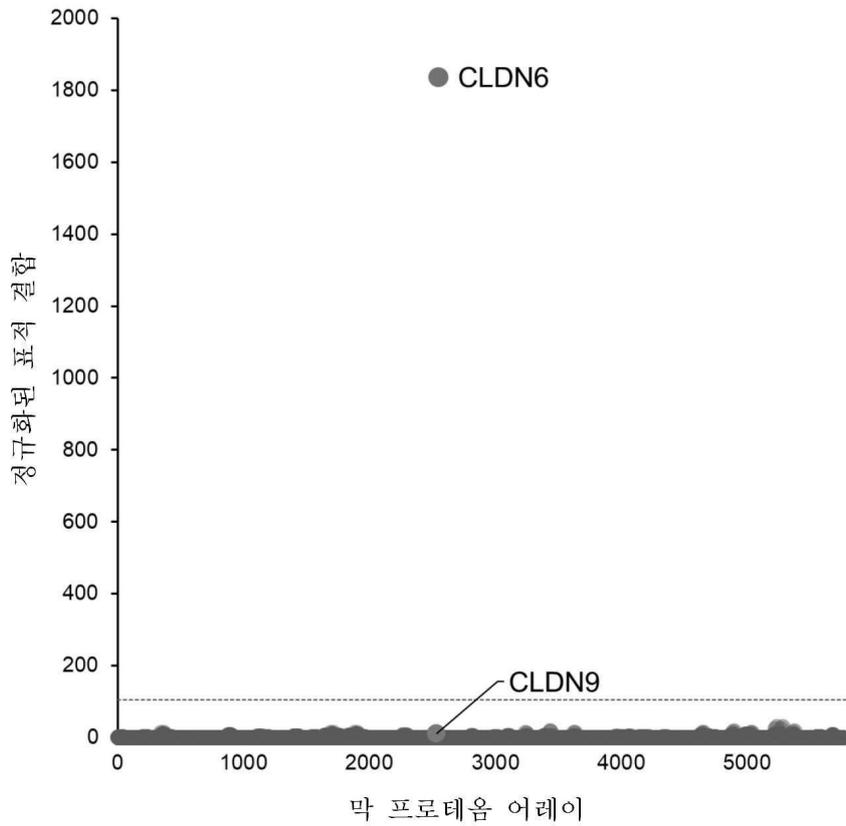
도면4



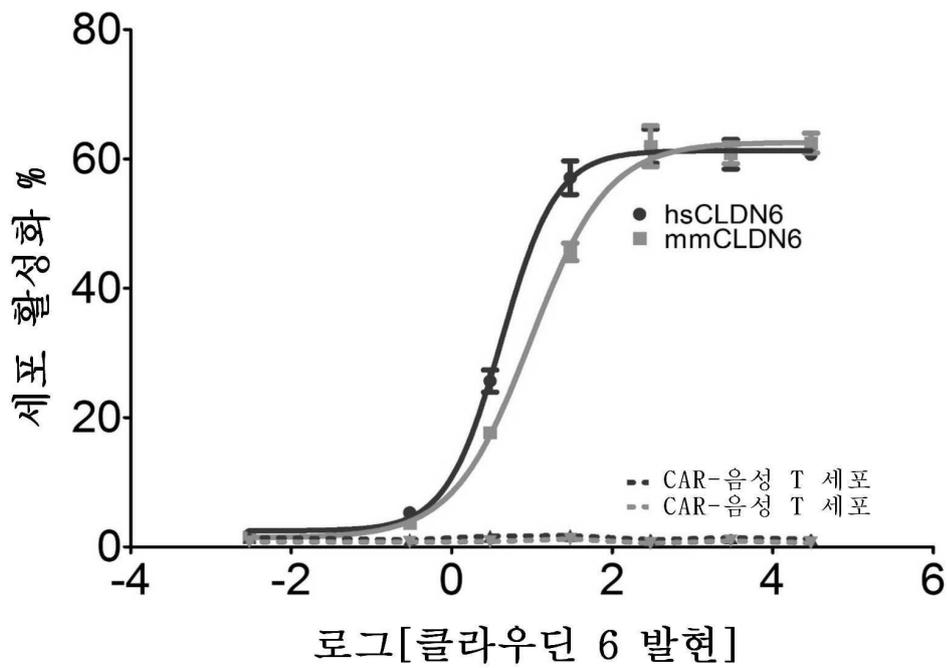
도면5



도면6



도면7



도면8

플연변이	결합 반응성 (WT%)					
	3001-D5 MAb	LM136 MAb	LM171 MAb	LM172 Fab	LM173 MAb	3656 MAb
T33A	356.9 (20)	202.4 (128)	22.8 (4)	71.3 (38)	116.2 (12)	130.6 (2)
N38A	57.2 (7)	78.4 (37)	22.4 (12)	3.1 (30)	86.0 (6)	90.3 (8)
V45A	12.3 (1)	85.0 (35)	88.4 (36)	250.0 (101)	76.1 (10)	108.7 (2)
E48A	11.1 (1)	5.3 (7)	0.9 (1)	-10.7 (34)	-0.5 (2)	151.3 (9)
Y67A	5.9 (2)	44.2 (14)	97.2 (11)	-4.0 (26)	28.8 (5)	167.6 (39)
D68A	235.2 (74)	10.2 (6)	93.7	563.4 (482)	89.6 (4)	120.1 (33)
P74A	27.7 (4)	26.5 (11)	37.5 (16)	-0.1 (16)	147.1 (32)	164.0 (12)
D76A	49.2 (17)	17.9 (1)	6.0 (1)	2.2 (19)	76.8 (11)	64.3 (0)
Q78A	22.0 (0)	170.0 (42)	150.7 (106)	69.2 (52)	143.9 (20)	130.6 (36)
D146A	61.4 (21)	91.0 (7)	57.6 (1)	10.3 (13)	119.2 (23)	113.0 (6)
V152A	121.1 (41)	134.7 (86)	128.7 (46)	17.5 (36)	58.2 (10)	106.9 (22)
A153S	151.4	134.6 (58)	24.0 (16)	107.6 (80)	113.3 (11)	105.2 (1)
E154A	45.1 (20)	142.6 (51)	4.0 (0)	18.7 (22)	133.8 (27)	101.6 (36)
Q156A	179.2 (52)	190.5 (85)	102.5 (11)	2.0 (44)	0.9 (6)	150.9 (24)
Q156L	126.0 (64)	41.7 (26)	10.0 (3)	-11.8 (35)	10.7 (8)	72.5 (4)
R158A	82.0 (14)	1.3 (1)	1.3 (0)	1.3 (29)	3.6 (1)	167.4 (10)

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> INTEGRAL MOLECULAR, INC.

<120> CLAUDIN 6 ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> WO 2020/168059

<140> PCT/US2020/018087

<141> 2020-02-13

<150> US 62/806,048

<151> 2019-02-15

<160> 146

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

1

5

10

15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu

35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys

50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala

65 70 75 80

Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu

85 90 95

Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp

100 105 110

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

115 120 125

Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Val Ile

130 135 140

Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu

145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu

165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly

180 185 190

Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser

195 200 205

Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val

210 215 220

<210> 2

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 2

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

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

Asp Ser Ile Asp Ala Trp Gly His Gly Thr Glu Val Ile Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 3

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 3

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

<400> 5

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

Lys Leu Thr Cys Ser Gly Gly Ser Ser Gly Tyr Gly Trp Tyr Gln Gln
 20 25 30

Lys Ser Pro Gly Ser Ala Pro Val Thr Val Ile Tyr Ser Asn Asp Lys
 35 40 45

Arg Pro Ser Asp Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Ser
 50 55 60

Thr Gly Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Ala Asp Asp Glu Ala Val
 65 70 75 80

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

Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
 100

<210> 6

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 6

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

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

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

Ala Gly Ile Tyr Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Tyr Gly Ala Ala Val Gln
 50 55 60

Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Gln Ser Thr Val Arg Leu
 65 70 75 80

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

85 90 95
 Lys Ser Ser Tyr Cys Thr Ala Trp Thr Gly Cys Asp Val Tyr Ala Gly
 100 105 110
 Gly Ser Ile Asp Ala Trp Gly His Gly Thr Glu Val Ile Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 7

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

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

<210> 8

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 8

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

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

Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Gln Ser Thr Val Arg Leu
 65 70 75 80
 Gln Leu Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Lys Asp Ala Tyr Gly Tyr Cys Gly Trp Ser Gly Cys Ser Ala Asp Ser
 100 105 110
 Ile Asp Ala Trp Gly His Gly Thr Glu Val Ile Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 9

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 9

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

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

Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp
 65 70 75 80
 Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Asn Ser Ile Gly Ile
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 12

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 12

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

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

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

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

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

100 105 110
 Ser Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 13
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 13

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

<210> 14
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 14

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

100 105
 <210> 16
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <400> 16
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Lys Asp Ala Tyr Gly Tyr Cys Gly Trp Ser Gly Cys Ser Ala Asp Ser
 100 105 110
 Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 17
 <211> 103
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <400> 17
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Tyr Gly Trp Tyr

20 25 30
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asn Asp
 35 40 45
 Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
 50 55 60

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

<210> 18

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 18

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

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

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

115 120 125
 <210> 19
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <400> 19
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

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

<210> 20
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <400> 20
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Val Gly Asn Gly Asn Ser Trp Ser Gly Tyr Ile Ala Thr
 100 105 110
 Ser Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 21

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 21

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

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

65 70 75 80
 Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe
 85 90 95
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 22

Cys Ser Gly Asp Ser Ser Trp Tyr Gly Tyr Gly

1 5 10

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 23

Ile Tyr Glu Ser Gly Lys Arg Pro

1 5

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 24

Cys Gly Ser Ala Asp Ser Asn Ser Ile Gly Ile Phe

1 5 10

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 25

Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr Asp Met Gly Trp Val

1 5 10

<210> 26

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 26

Val Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ala Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala

1 5 10

<210> 27

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 27

Cys Ala Lys Ala Ala Gly Arg Thr Tyr Arg Gly Trp Ala Thr Tyr Ile

1 5 10 15

Ala Asp Ser Ile Asp Ala

20

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 28

Cys Ser Gly Gly Ser Ser Gly Tyr Gly

1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 29

Ile Tyr Ser Asn Asp Lys Arg Pro

1 5

<210> 30

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 30

Cys Gly Ser Thr Asp Asn Ser Tyr Val Gly Ile Phe

1 5 10

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 31

Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val

1 5 10

<210> 32

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 32

Val Ala Gly Ile Gly Ser Thr Gly Ser Ser Thr Gly Tyr Gly

1 5 10

<210> 33

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 33

Cys Ala Lys Ser Val Gly Asn Gly Asn Ser Trp Ser Gly Tyr Ile Ala

1 5 10 15

Thr Ser Ile Asp Ala

20

<210> 34

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 34

Cys Ser Gly Asp Ser Ser Asp Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10

<210> 35

<400> 35

000

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 36

Cys Gly Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Gly Ile Phe

1 5 10

<210> 37

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 37

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr Thr Met Gln Trp Val

1 5 10

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

<220><223> synthetic sequence

<400> 38

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

1 5 10

<210> 43

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 43

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Phe Trp Val

1 5 10

<210> 44

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 44

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

1 5 10

<210> 45

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 45

Cys Ala Lys Asp Ala Tyr Gly Tyr Cys Gly Trp Ser Gly Cys Ser Ala

1 5 10 15

Asp Ser Ile Asp Ala

20

<210> 46

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 46

Val Ala Gly Ile Gly Ser Thr Gly Ser Ser Thr Gly Tyr Ala

1 5 10

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 47

Cys Ser Gly Asp Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10

<210> 48

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 48

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

1 5 10

<210> 49

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 49

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

1 5 10

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 50

Cys Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Gly

1 5
<210> 51
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 51
Ile Tyr Gly Thr Asn Lys Arg Pro

1 5
<210> 52
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 52
Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe

1 5 10
<210> 53
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 53
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val

1 5 10
<210> 54
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 54
Val Ala Gly Ile Ser Ser Ser Gly Arg Tyr Thr Gly Tyr Ala

1 5 10
<210> 55

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 55

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val

1 5 10

<210> 56

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 56

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 57

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 57

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

1 5 10 15

Asp Ala

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 58

Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Gly

1 5

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 59

Gly Thr Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> synthetic sequence

<400> 60

Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile

1 5 10

<210> 61

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 61

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

1 5 10 15

Asp Ala

<210> 62

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 62

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5
<210> 63
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 63

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

1 5 10 15

Asp Ala

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 64

Ser Ala Gly Ser Gly Leu Tyr Gly

1 5

<210> 65
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 65

Ser Met Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr Ser Ile

1 5 10 15

Asp Ala

<210> 66
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic sequence

<400> 66

Ser Met Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr Ser Ile

1 5 10 15

Asp Val

<210> 67

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 67

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

1 5 10 15

Asp Ala

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 68

Gly Thr Tyr Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 69

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 69

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

1 5 10 15

Asp Val

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 70

Gly Ser Asn Asp Ala Ser Thr Asn Ala Gly Ile

1 5 10

<210> 71

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 71

Ser Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 72

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

1 5 10 15

Gly

<210> 73

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 73

Ser Pro Gly Asp Ser Asp Trp Cys Gly Trp Ala Gly Tyr Gly Ile Tyr

1 5 10 15

Ser Cys Arg Val Ala Gly Phe Ile Asp Ala
20 25

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 74

Ser Gly Gly Tyr Asn Gly His Tyr Gly
1 5

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 75

Gly Gly Tyr Asp Ser Ser Ala Gly Ile
1 5

<210> 76

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 76

Gly Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 77

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 77

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

1 5 10 15
 Gly

<210> 78

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 78

Gly Thr Gly Tyr Cys Asp Trp Ser Gly Trp Cys Tyr Ser Gly Ala Ala

1 5 10 15

Asn Ile Asp Ala

20

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 79

Gly Ser Glu Asp Ser Ser Ser Gly Ala Gly Ile

1 5 10

<210> 80

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 80

Ser Tyr Asp Met Gly

1 5

<210> 81

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 81

Ser Ile Tyr Ser Ser Ala Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Pro Ala Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 82

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 82

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

1 5 10 15

Ile Asp Ala

<210> 83

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 83

Ser Gly Asp Ser Ser Trp Tyr Gly Tyr Gly

1 5 10

<210> 84

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 84

Glu Ser Gly Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 85

Gly Ser Ala Asp Ser Asn Ser Ile Gly Ile

1 5 10

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 86

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

1 5 10 15

Gly

<210> 87

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 87

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Tyr Gly

1 5

<210> 88

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 88

Ser Asn Asp Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 89

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 89

Gly Ser Thr Asp Asn Ser Tyr Val Gly Ile

1 5 10

<210> 90

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 90

Ser Tyr Thr Met Gln

1 5

<210> 91

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 91

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

1 5 10 15

<210> 92

<211>

20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 92

Ser Ser Tyr Cys Thr Ala Trp Thr Gly Cys Asp Val Tyr Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ile Asp Ala

20

<210> 93

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 93

Ser Gly Asp Ser Ser Asp Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 94

Gly Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Gly Ile

1 5

<210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 95

Ser Tyr Ser Met Phe

1 5

<210> 96

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 96

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

1 5 10 15

<210> 97

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 97

Asp Ala Tyr Gly Tyr Cys Gly Trp Ser Gly Cys Ser Ala Asp Ser Ile

1 5 10 15

Asp Ala

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 98

Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Tyr Gly

1 5

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> synthetic sequence

<400> 99

Tyr Asn Asp Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 100

Gly Gly Trp Asp Ser Ser Gly Gly Ile

1 5

<210> 101

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 101

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

1 5 10 15

Gly

<210> 102

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 102

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

1 5 10 15

Gly

<210> 103

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<400> 105

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Ser Val Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr
 100 105 110

Ser Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 106

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 106

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Ala Gly Ser Gly Leu Tyr Gly Trp Tyr
 20 25 30

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

Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
 50 55 60

<220><223> synthetic sequence

<400> 108

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

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

65 70 75 80
 Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe
 85 90 95
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 109

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 109

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

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

<400> 111

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Ser Val Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr
 100 105 110

Ser Leu Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 112

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 112

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Ala Gly Ser Gly Leu Tyr Gly Trp Tyr
 20 25 30

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

Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
 50 55 60

<220><223> synthetic sequence

<400> 114

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

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

65 70 75 80
 Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe
 85 90 95
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 115

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 115

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

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

<400> 117

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Ser Val Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr
 100 105 110

Ser Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 118

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 118

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Tyr
 20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Thr Tyr
 35 40 45

Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
 50 55 60

<220><223> synthetic sequence

<400> 120

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

1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Ala Gly Ser Gly Leu Tyr Gly Trp Tyr

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

 35 40 45
 Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly

 50 55 60
 Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala

65 70 75 80
 Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Asn Asp Ala Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe

 85 90 95
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

 100 105

<210> 121

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 121

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 123

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr

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

 35 40 45
Ala Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

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

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

 85 90 95
Ala Lys Gly Thr Gly Tyr Cys Asp Trp Ser Gly Trp Cys Tyr Ser Gly

 100 105 110
Ala Ala Asn Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

 115 120 125
Ser

<210> 124

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 124

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

1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Tyr Tyr

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

35 40 45
 Gly Thr Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

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

100 105

<210> 125

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 125

Gly Ile Ser Ser Ser Gly Arg Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 126

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 126

Ser Met Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr Ser Leu
 1 5 10 15
 Asp Val

<210> 127

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 127

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

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

<210> 128

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 128

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

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

1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Ser Asn Tyr Ala Gly
 20 25 30

Trp Tyr Gly Tyr Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val
 35 40 45

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

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
 65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr
 85 90 95

Asn Ala Gly Ile Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 131

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 131

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Tyr Tyr
 20 25 30

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

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

Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Thr Asp Ser Asn Tyr Val Gly
 85 90 95

Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 132

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 132

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Tyr Asn Gly His Tyr Gly Trp

20 25 30

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Ser Asn

35 40 45

Asn Gln Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Asn Ala Asp Ser Asn Tyr Val Gly Ile Phe

85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 133

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 133

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Ser Asn Tyr Tyr Gly

20 25 30

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

35 40 45
 Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser

50 55 60
 Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp
 65 70 75 80

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly
 85 90 95

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

<210> 134

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 134

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Tyr Tyr
 20 25 30

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

Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala
 85 90 95

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

<210> 135

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 135

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

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

65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala
 85 90 95
 Gly Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 136

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 136

Gly Gln Ser Ser Arg Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser

<210> 137

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 137

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 138

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 138

Gly Gly Gly Gly Ala

1 5

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 139

Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210>

140

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 140

Tyr Ser Ser Ala Ser Ser Thr Tyr

1 5

<210> 141

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 141

Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 142

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 142

Gly Ser Thr Gly Ser Ser

1 5

<210> 143

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 143

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 144

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 144

Tyr Ser Gly Ser Arg

1 5

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 145

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 146

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 146

Asp Ser Gly Ser Thr

1 5