



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0099050  
(43) 공개일자 2025년07월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 40/31 (2025.01) A61K 40/41 (2025.01)  
A61K 47/68 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07K 14/725 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/18 (2013.01)  
A61K 40/31 (2025.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7034002
- (22) 출원일자(국제) 2023년03월14일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년10월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2023/056397
- (87) 국제공개번호 WO 2023/174897  
국제공개일자 2023년09월21일
- (30) 우선권주장  
22161839.0 2022년03월14일  
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인  
헬름홀츠 젠트룸 뮌헨-도이체스 포르슝스젠트룸  
쾨르 게준드하이트 운트 움벨트 게엠베하  
독일 85764 노이헤르베르크 인콜슈테터 란트스트  
라쎄 1  
크리니쿰 데어 루트비히-막시밀리안-우니베르시테  
트 뮌헨 (엘엠유 크리니쿰) 안슈탈트 데스 외펜틀  
리헨 레호츠  
독일 뮌헨 81377 마르키오니니슈트라쎄 15  
엑심미움 바이오테크놀로지스 게엠베하  
독일 뮌헨 81377 페오도르-리넨-슈트라쎄 21
- (72) 발명자  
자이들러 라인하르트  
독일 울칭 82140 마티아스-두술-슈트라쎄 15에프  
게르트너, 카트린  
독일 뮌헨 81547 생-퀴린-플라츠 1
- (74) 대리인  
특허법인다나

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체를 포함하는 조성물

(57) 요약

본 발명은 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체 및 임의로 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 인간 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 상기 약학 조성물을 제공한다. 또한 인간 대상체로부터 얻은 샘플에서 상기 샘플에 포함된 세포의 세포 표면에 SRRM2가 존재하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 인간 대상체자가 암에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법이 제공된다. 또한, 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체가 제공되며, 세포 표면에 인간 SRRM2가 존재하는 상기 표적 세포를 사멸하는 방법에 사용하기 위한 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체가 제공된다.

대표도

Accession	Peptide count	Unique peptides	Confidence score	ratio 13F11/Iso	Gene symbol	FAS12020X0 02_Iso_Ov car_92-125700	FAS12020X0 09_13F11_Ovcar_92-125857	FAS12020X0 02_Iso_Ov car_92-125700	FAS12020X0 09_13F11_Ovcar_92-125857
Q9UQ35	4	4	81	1824,2	SRRM2	589	1074721	0	4

Accession	Peptide count	Unique peptides	Confidence score	raw abundance ratio 23A7/Flag	Gene symbol	FAS12003X 013_1_FL A G3H3_Ovca r_92-104666	FAS12003X 016_4_23 A7_Ovcar_92-104669	FAS12003X 013_1_FL A G3H3_Ovca r_92-104666	FAS12003X 016_4_23 A7_Ovcar_92-104669
Q9UQ35	6	5	137	182,8	SRRM2	126957	33142063	0	3

Accession	Peptide count	Unique peptides	Confidence score	ratio 18A4/Iso2a	Gene symbol	FAS13857X 002_1_Iso 2a_MBP7G4_LUWB1_92-236943	FAS13857X 008_7_18 A4_LUWB1_92-236949	FAS13857X 002_1_Iso 2a_MBP7G4_LUWB1_92-236943	FAS13857X 008_7_18 A4_LUWB1_92-236949
Q9UQ35	4	4	114	40,8	SRRM2	40994	1673452	0	4

(52) CPC특허분류

*A61K 40/41* (2025.01)

*A61K 47/6803* (2025.05)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07K 14/7051* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*C07K 2317/732* (2013.01)

*C07K 2317/734* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(Serine/arginine repetitive matrix protein 2, SRRM2)에 결합하는 항체, 바람직하게는 단클론 항체 및 임의로 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 항체는 세포독성 활성을 갖는 약학 조성물.

#### 청구항 3

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 ADCC 또는 CDC를 갖는 약학 조성물.

#### 청구항 4

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 세포독성 물질과 컨쥬게이트되는 약학 조성물.

#### 청구항 5

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor, CAR)의 일부인 약학 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서,

상기 CAR은 T 세포, NK 세포, NK-T 세포 또는 대식세포에 포함되는 약학 조성물.

#### 청구항 7

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 SRRM2는 외부로 노출되는 약학 조성물.

#### 청구항 8

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서,

항체는 세포내 항체가 아닌 약학 조성물.

#### 청구항 9

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는

(a) SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

(b) SEQ ID NO: 3에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 4에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을

포함하는 항체;

(c) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

(d) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는

(e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 약학 조성물.

### 청구항 10

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는

(a) SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

(b) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

(c) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

(d) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는

(e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 약학 조성물.

### 청구항 11

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서,

인간 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 것으로, 바람직하게는 상기 암은 세포에 의해 특징지어지며, 여기서 인간 SRRM2는 그들의 세포 표면에 존재하는 약학 조성물.

### 청구항 12

제11항에 있어서,

상기 암은 유방암, 전립선암, 폐암, 대장암, 난소암, 췌장암, 위암, 담관암, 구강 편평세포암, 혈액 악성 종양 또는 신경교종인 약학 조성물.

### 청구항 13

인간 대상체로부터 얻은 샘플에서 SRRM2가 상기 샘플에 포함된 세포의 세포 표면에 존재하는지 여부 및/또는

SRRM2가 세포의 세포의 표면에 존재하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 인간 대상체가 암에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법.

**청구항 14**

표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체로, 상기 항체는

- (a) SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (b) SEQ ID NO: 3에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 4에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (c) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (d) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 항체.

**청구항 15**

표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체로,

- (a) SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (b) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (c) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (d) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 포함하는 항체.

**청구항 16**

세포 표면에 SRRM2가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법에 사용하기 위한 상기 표적 세포의 세포 표면에 존재

하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 항체는

- (a) SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (b) SEQ ID NO: 3에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 4에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (c) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (d) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 항체.

**청구항 18**

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 항체는

- (a) SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (b) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (c) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (d) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 항체.

**청구항 19**

표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체를 투여하는 단계를 포함하는 상기 표적 세포의 세포 표면에 SRRM2가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 항체는

- (a) SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (b) SEQ ID NO: 3에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 4에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (c) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (d) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 방법.

**청구항 21**

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 항체는

- (a) SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (b) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (c) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (d) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 방법.

**청구항 22**

대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 상기 항체는

- (a) SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (b) SEQ ID NO: 3에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 4에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (c) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (d) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 항체.

**청구항 24**

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 항체는

- (a) SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (b) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (c) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- (d) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 항체.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001]

본 발명은 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체 및 임의로 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 인간 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 상기 약학 조성물을 제공한다. 또한 상기 인간 대상체로부터 얻은 샘플에서 상기 샘플에 포함된 세포의 세포 표면에 SRRM2가 존재하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 인간 대상체가 암에 걸릴 가능성이 있

는지를 결정하는 방법이 제공된다. 또한, 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체가 제공된다. 본 발명은 또한 세포 표면에 SRRM2가 존재하는 표적 세포의 사멸 방법에 사용하기 위한 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체를 제공한다. 또한, 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체를 투여하는 단계를 포함하는 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 갖는 표적 세포의 사멸 방법이 제공된다. 본 발명은 또한 대상체의 암을 치료하기 전에, 대상체의 표적 세포의 세포 표면에 SRRM2가 존재하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 2015년에 약 9,050만 명이 암을 앓았다. 2019년 기준으로 매년 약 1,800만 건의 신규 사례가 발생한다. 매년 약 880만 명이 사망한다(사망률의 15.7%). 남성에서 가장 흔한 암 유형은 폐암, 전립선암, 대장암(colorectal cancer), 위암이다. 여성의 경우 가장 흔한 유형은 유방암, 대장암, 폐암, 자궁경부암이다. 흑색종이 아닌 피부 암을 매년 새로운 암 사례에 포함하면 사례의 약 40%를 차지할 것이다. 어린이의 경우 급성 림프모구 백혈병과 뇌종양이 가장 흔하지만 아프리카에서는 비호지킨 림프종이 더 자주 발생한다. 2012년에 15세 미만의 어린이 약 165,000명이 암 진단을 받았다. 암 위험은 나이가 들면서 상당히 증가하고 많은 암이 선진국에서 더 흔하게 발생한다. 더 많은 사람들이 노년까지 살고 개발도상국에서 라이프스타일이 변화함에 따라 비율이 증가하고 있다. 2010년 기준으로 암의 재정적 비용은 연간 1조 1,600억 달러로 추산되었다.

[0003] 따라서 건강한 비-암세포와 암세포를 구별할 수 있는 추가 암 바이오마커가 여전히 필요하다. 그러므로, 이 출원의 근본적인 기술적 문제는 추가 암 바이오마커를 제공하는 것이다.

### 선행기술문헌

#### 비특허문헌

- [0004] (비특허문헌 0001) 1. Hashimoto-Gotoh, T. et al. (1995) Gene 152, 271-275.  
 (비특허문헌 0002) 2. Kramer, W. et al. (1984) Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456.  
 (비특허문헌 0003) 3. Kunkel, TA (1985) Proc Natl Acad Sci USA. 82, 488-492.  
 (비특허문헌 0004) 4. Kunkel (1988) Methods Enzymol. 85, 2763-2766.  
 (비특허문헌 0005) 5. Mark, D. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1984) 81, 5662-5666, Zoller, M. J. and Smith, M., Nucleic Acids Research (1982) 10, 6487-6500.  
 (비특허문헌 0006) 6. Wang, A. et al., Science 224, 1431-1433, Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1982) 79, 6409-641.  
 (비특허문헌 0007) 7. Weidle, U. H., Maisel, D., Klostermann, S., Schiller, C., and Weiss, E. H. (2011). Intracellular proteins displayed on the surface of tumor cells as targets for therapeutic intervention with antibody-related agents. Cancer Genomics Proteomics 8, 49-63.  
 (비특허문헌 0008) 8. Zoller, MJ, and Smith, M. (1983) Methods Enzymol. 100, 468-500.

### 발명의 내용

#### 과제의 해결 수단

[0005] 기술적 문제는 청구항에 정의된 요지에 의해 해결된다. 본 발명자들은 놀랍게도 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(Serine/arginine repetitive matrix protein 2, SRRM2; UniProt Q9UQ35)가 암 세포에서는 발현되지만 건강한 비-암 세포에서는 발현되지 않는다는 것을 발견하였다. 따라서, 예를 들어 환자로부터 얻은 세포의 세포 표면에서 SRRM2의 발현은 암에 대한 바이오마커이다. 나아가, 단독 암 세포 표면에서의 발현은 신규한 암 특이적인 치료법을 가능하게 한다.

[0006] 따라서, 본 발명은 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체 및 임의로 약학적으로 허용

가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

- [0007] 표적 세포는 바람직하게는 암 세포이다.
- [0008] 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 세포독성 활성을 가질 수 있다. 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 ADCC 또는 CDC를 가질 수 있다. 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 세포독성 물질과 컨주게이트될 수 있다.
- [0009] 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor, CAR)의 일부일 수 있다. CAR은 T 세포, NK 세포, NK-T 세포 또는 대식세포에 포함될 수 있다.
- [0010] SRRM2는 바람직하게는 표적 세포의 세포 표면에 존재하며, 바람직하게는 외부로 노출된다.
- [0011] 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 바람직하게는 세포 내 항체가 아니다.
- [0012] 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 바람직하게는
- [0013] (a) SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0014] (b) SEQ ID NO: 3에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 4에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0015] (c) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0016] (d) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- [0017] (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0018] 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 바람직하게는
- [0019] (a) SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0020] SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0021] (b) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0022] SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0023] (c) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0024] SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0025] (d) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0026] SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- [0027] (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하

는 항체이다.

- [0028] 본 발명은 또한 인간 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 약학 조성물에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 암은 세포에 의해 특징지어지며, 여기서, 인간 SRRM2는 그들의 세포 표면에 존재한다. 바람직하게는, 상기 암은 유방암, 전립선암, 폐암, 대장암, 난소암, 췌장암, 위암, 담관암(cholangiocarcinoma), 구강 편평세포암, 혈액 악성 종양 또는 신경교종이다.
- [0029] 본 발명은 또한 인간 대상체로부터 얻은 샘플에서 상기 샘플에 포함된 세포의 세포 표면에 SRRM2가 존재하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 인간 대상체가 암에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법에 관한 것이다.
- [0030] 본 발명은 또한 인간 대상체로부터 얻은 샘플에서 SRRM2가 세포의 세포 표면에 존재하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 인간 대상체가 암에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법에 관한 것이다.
- [0031] 본 발명은 또한 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는
- [0032] (a) SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0033] (b) SEQ ID NO: 3에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 4에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0034] (c) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0035] (d) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- [0036] (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0037] 본 발명은 또한 다음을 포함하는 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 관한 것이다:
- [0038] (a) SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0039] SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0040] (b) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0041] SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0042] (c) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0043] SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0044] (d) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0045] SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는

- [0046] (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체.
- [0047] 본 발명은 또한 세포 표면에 SRRM2가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법에 사용하기 위한 상기 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)에 결합하는 항체에 관한 것이다.
- [0048] 그러한 항체는 바람직하게는,
- [0049] (a) SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0050] (b) SEQ ID NO: 3에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 4에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0051] (c) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0052] (d) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- [0053] (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0054] 그러한 항체는 바람직하게는
- [0055] (a) SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0056] (b) SEQ ID NO: 3에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 4에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0057] (c) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0058] (d) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- [0059] (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체이거나 이를 포함한다.
- [0060] 본 발명은 또한 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체를 투여하는 단계를 포함하는 상기 표적 세포의 세포 표면에 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법에 관한 것이다.
- [0061] 상기 사멸 방법의 경우, 항체는
- [0062] (a) SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0063] (b) SEQ ID NO: 3에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 4에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을

포함하는 항체;

- [0064] (c) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0065] (d) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- [0066] (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 것이 바람직하다.
- [0067] 상기 사멸 방법의 경우, 항체는 바람직하게는
- [0068] (a) SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0069] SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0070] (b) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0071] SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0072] (c) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0073] SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0074] (d) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0075] SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- [0076] (e) 항체(a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0077] 본 발명은 또한 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)에 결합하는 항체에 관한 것이다.
- [0078] 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 암 치료 방법에 사용하기 위한 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 이러한 항체는 바람직하게는
- [0079] (a) SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0080] (b) SEQ ID NO: 3에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 4에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0081] (c) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을

포함하는 항체;

- [0082] (d) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- [0083] (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0084] 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 이러한 항체는 바람직하게는
- [0085] (a) SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0086] SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0087] (b) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0088] SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0089] (c) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0090] SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0091] (d) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0092] SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 또는
- [0093] (e) 항체 (a) 내지 (d) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체이거나 이를 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0094] 도 1은 항체 13F11, 23A7 및 18A4가 SRRM2를 침전시킴을 보여준다. 3종의 항체 중 임의의 하나 또는 이소타입 대조군 항체와 결합된 시아노젠 브로마이드 비드를 OVCAR-3 또는 UWB1.289 난소암 세포의 용해물과 함께 밤새도록 인큐베이션하였다. 비드를 침전시키고 Laemmli 완충액에서 인큐베이션한 후, 용출액을 질량 분석법으로 분석한 결과, 이소타입 대조군 항체와 비교하였을 때 두 항체 모두에서 SRRM2가 명확히 농축된 것으로 나타났다.
- 도 2는 다양한 암 세포주에서 SRRM2의 표면 발현을 보여준다. 세포주는 13F11(도 2A 및 도 2B의 실선) 또는 이소타입 대조군 항체(도 2A의 점선, 도 2B의 유색 히스토그램)와 함께 인큐베이션되었다. 그런 다음 세포를 세척하고 Alexa647 표지된 항-쥐 IgG 항체와 함께 인큐베이션하였다. 그런 다음 FACS Canto로 형광을 측정하였다. 정상 PBMC는 표면 SRRM2를 발현하지 않는다(미도시됨).
- 도 3은 13F11, 23A7 및 18A4가 SRRM2 특이적임을 보여준다. A549 세포는 SRRM2 특이적인 gRNA와 Cas9로 구성된 리보핵산단백질 복합체로 형질감염되었다. 7일 후, 항체가 녹아웃 및 야생형 세포에 결합하는 것을 플로우 사이토메트리로 측정하였다. 이를 위해 A549 야생형(붉은 선)과 A549 SRRM 녹아웃 라인 #25(유색 히스토그램)를 3가지 항체 13F11, 18A4 및 23A7 중 임의의 하나와 함께 인큐베이션하였다. 세포를 세척한 다음 Alexa647 표지된 항체 2차 항체와 함께 인큐베이션하였다. 그런 다음 FACS Canto로 형광을 측정하였다. 이소타입 대조군 항체는 음성 대조군(점선)으로 포함되었다.

도 4는 13F11이 살아있는 SK-OV-3 세포에 결합함을 보여준다. SK-OV-3 세포는 현미경 슬라이드에서 성장시키고 PBS로 세척한 다음 항체 13F11과 함께 인큐베이션하였다. 그런 다음 세포를 4% 파라포름알데히드로 고정하고 Alexa647-결합된 적합한 항-쥐 IgG 2차 항체와 함께 인큐베이션하였다. 표면 염색이 명확하게 보인다.

도 5는 18A4가 표면 분자 CD47과 공존함을 보여준다. A549 또는 UWB1.289 세포를 커버 슬립에서 배양하고 세척한 다음 항체 18A4(SRRM2, 자홍색) 및 18F10(CD47, 녹색)과 함께 인큐베이션하였다. 세포를 4% 파라포름알데히드로 고정하고 공초점 형광 현미경으로 분석하였다. 핵은 DAPI(파란색)로 대조 염색되었다.

도 6은 SRRM2가 지질 래프트(lipid rafts) 또는 다른 종류의 불용성 막 하위 도메인에 위치함을 보여준다. 세포는 RIPA 완충액에서 용해되었고 용해물은 밀도 구배에 놓였다. 원심분리 후, 각각 400  $\mu$ l의 분획 10개를 채취하여 이 분획의 샘플을 니트로셀룰로오스 막에 점적하였다. 막은 항체 13F11 또는 테트라스판닌 CD63에 특이적인 항체와 함께 인큐베이션하였다. 분획 2와 3은 약 1.13-1.19 g/mL의 밀도에 해당하므로 지질 래프트의 범위에 속한다. 비밀도(specific density)가 더 높은 가용성 단백질은 주로 분획 7-10에 위치한다.

도 7은 표면 SRRM2 양성 SK-OV-3 세포가 SRRM2 특이적인 13F11 CAR-T 세포를 활성화함을 보여준다. 두 공여자(1 및 2)의 프라이머리 T 세포에 항체 13F11에서 유래된 단일 사슬 작제물과 함께 CAR 작제물을 인코딩하는 리트로바이러스 벡터를 형질도입하였다. CAR 발현은 염소 항 쥐 IgG 항체(미도시됨)를 사용하여 플로우 사이토메트리로 시험하였다. SK-OV-3 세포를 X축에 도스된 비율로 형질도입되지 않은 대조군 T 세포(블롯의 열 1-2)의 13F11 CAR-T 세포(블롯의 열 3-4)와 24시간 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음, T 세포 활성화의 마커인 상등액 중 인터페론 감마를 상업용 ELISA 분석법으로 정량화하였다.

도 8은 SRRM2-특이적인 CAR-T 세포가 SRRM2-양성 HO-8910 표적 세포를 사멸함을 보여준다. 한 공여자의 프라이머리 T-세포에 항체 13F11에서 유래된 단일 사슬 작제물과 함께 CAR 작제물을 인코딩하는 리트로바이러스 벡터를 형질도입하였다. CAR의 발현은 염소-항 쥐 IgG 항체(미도시됨)를 사용하여 플로우 사이토메트리로 시험하였다. SK-OV-3 세포는 X축에 도스된 비율로 형질도입되지 않은 대조군 T 세포(Mock-T)의 13F11 CAR-T 세포와 24시간 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음, 상업용 락테이트 디하이드로게나제(LDH) 분석법으로 사멸을 측정하였다.

도 9는 SRRM2가 세포의 소포(EV)를 통해 방출됨을 보여준다. 난소암 환자의 복수에서 분리된 EV는 차등 원심분리, 초원심분리 및 밀도 구배 정제를 포함하는 확립된 기술을 통해 분리되었다. 이 EV 준비물 각각 2  $\mu$ l를 니트로셀룰로오스 막 조각에 점적한 다음 13F11, 18A4, 23A7 또는 이소타입 대조군 항체와 함께 4°C에서 밤새도록 인큐베이션하였다(왼쪽에서 오른쪽으로). 세척 후 막을 적절한 2차 항체(호스래디쉬 퍼옥시다제와 결합된 염소 항-쥐 IgG)와 함께 2시간 동안 인큐베이션한 다음 ECL로 현상하였다.

도 10은 암세포에서 SRRM2 표면 발현이 저산소에 의해 유도됨을 보여준다. 다양한 암세포주를 정상산소 또는 저산소(1% O<sub>2</sub>)에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. SRRM2 표면 발현은 Alexa647 표지된 13F11로 측정하였다. 평균 형광 수준이 제공된다. 이소타입 항체를 대조군으로 사용하였다.

도 11은 항체 13F11이 SRRM2에 결합하면 내부화됨을 보여준다. SK-OV-3 난소암 세포를 13F11과 함께 실온에서 10분간 인큐베이션한 다음 세척하여 유리 항체를 제거하였다. 그런 다음 세포 샘플을 37°C에서 1 내지 5시간 동안 인큐베이션하거나 얼음 위에 두었다(= 0시간). 그런 다음 세포를 Alexa647 결합된 2차 항-쥐 IgG 항체로 염색하고 형광을 플로우 사이토메트리로 측정하였다. 시간이 지남에 따라 형광이 감소하는 것은 SRRM2-13F11 복합체의 내부화를 나타낸다. 37°C에서 0시간 후에 측정된 형광을 100%로 설정하였다.

도 12는 18A4로 염색된 췌장암과 정상 췌장의 단면을 보여준다. 암세포에서는 막 염색이 보이지만 정상 췌장 세포에서는 핵 염색이 보인다.

도 13은 이중이식된 인간 HUCCT-1 세포에서 SRRM2의 막 위치를 보여준다. 다시 말하자면, 정상 마우스 조직은 핵 염색만을 명확하게 보여준다.

도 14는 각각의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 가진 경쇄 및 중쇄가 포함하여 항체 13F11, 23A7 및 18A4의 각각의 서열을 보여준다.

도 15는 13F11, 18A4-2 및 23A7이 SRRM2의 아미노산 1889 내지 2150을 포함하는 단편(본 명세서에서는 tr04로 명명함, SEQ ID NO: 30)에 결합함을 보여준다. HEK293 세포는 HIS 태그(HEK293-tr04)에 융합된 SRRM2의 아미노산 1889 내지 2150을 인코딩하는 발현 플라스미드로 형질주입되었다. 비드 결합된 SRRM2 특이 항체 13F11, 18A4-2 및 23A7과 형질주입된 세포의 용해물 또는 대조군인 형질주입되지 않은 293 세포(HEK293)로 면역 침전을 수행하였다. 침전된 단백질은 PAGE로 분리하고 PVDF 막으로 옮긴 다음 HRP에 결합된 항-쥐 항체로 인큐베이션하

였다. 마지막으로, 블롯은 ECL로 현상하였다. 추가 대조군으로, 형질주입된 세포와 형질주입되지 않은 세포의 용해물이 포함되었다.

도 16은 시아노몰거스 원숭이의 정상 조직이 SRRM2에 대해 음성으로 염색되거나 면역조직화학에서 밝혀진 세포질/핵 염색을 보임을 보여준다. 막 염색은 관찰되지 않았다. Mem = 막; Cyto = 세포질; Nucl = 핵. 시아노몰거스 원숭이의 FFPE 조직은 13F11 항체로 인큐베이션한 다음 HRP와 결합된 염소 항쥐 IgG 항체로 인큐베이션하였다(ImmPRESS HRP Peroxidase detection kit; <https://vectorlabs.com/products/enzyme-polymer/immpress-hrp-goat-anti-rat-igg-kit>).

도 17은 상이한 위치(담관, 난소, 췌장, 위)에서 얻은 대부분의 종양 샘플이 SRRM2 막 염색을 보임을 보여준다. 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 종양 조직과 인접한 정상 조직은 항체 13F11로 염색한 다음 HRP와 결합된 쥐 특이적인 2차 항체로 인큐베이션하였다. 훈련된 병리학자가 조직을 검사하고 염색 강도는 0(음성)에서 3+(대부분의 세포에서 강한 발현)까지 점수를 매겼다.

도 18은 항체 18A4-2의 경쇄와 중쇄의 가변 부분의 서열을 보여준다.

도 19는 SRRM2 특이적인 항체 13F11, 18A4-2 및 23A7이 단편 tr04에 결합함을 보여준다. 96-웰 세포 클러스터 플레이트를 정제된 SRRM2-tr04-HIS 또는 대조군으로 MISP-HIS 단백질(각각 50 µg/mL)로 밤새도록 코팅한 다음 TBST의 탈지분유로 차단하였다. 그런 다음 항체 13F11, 18A4-2, 23A7 또는 항-MISP 항체를 실온에서 2시간 동안 첨가하였다. 세척 후 플레이트를 HRP에 결합된 2차 항-쥐 IgG 항체와 함께 인큐베이션하고 TMB로 현상하였다. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 반응을 중단시킨 후 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0095] 비록 선행 기술에서는 핵, 특히 핵 반점에 위치한 단백질로 널리 설명되어 있었으나, 본 발명자들은 놀랍게도 SRRM2가 암세포의 세포 표면에 존재함을 발견하였다(예를 들어, 도 2-5, 12 및 13 참조). 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2; UniProt Q9UQ35)는 pre-mRNA 스플라이싱에서 중요한 역할을 하며 스플라이소좀(spliceosome)의 주요 구성 요소이다. 따라서 건강한 세포의 세포 표면에는 존재하지 않는다. 그러나 암의 맥락에서 SRRM2는 "외부화된(externalized)" 것으로 볼 수 있다. 즉, 더 이상 핵에만 존재하는 것이 아니라 암세포의 세포 표면에도 존재한다. 따라서 지금까지 SRRM2는 핵, 특히 핵 반점에 위치해 있기 때문에 치료에 사용할 수 있는 것으로 알려지지 않았다. 그러나 본 발명자들은 놀랍게도 SRRM2가 암세포의 세포 표면에 존재한다는 것을 발견하였기 때문에, 이제 이러한 세포는 암 치료를 위한 표적이 될 수 있다. SRRM2의 예시적인 서열은 UniProt 데이터베이스 항목 Q9UQ35, 2007년 3월 6일 버전 2에 의해 제공되며 SEQ ID NO: 25에 예시되어 있다.

[0096] 본 발명의 맥락 내에서 SRRM2 단백질은 SEQ ID NO: 25를 갖는 SRRM2 단백질이거나, 하나 이상의 아미노산의 변형에 의해 상기 기술된 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 변형된 단백질일 수 있다. 하나 이상의 아미노산의 변형에 의해 상기 기술된 서열로부터 유래된 서열을 갖는 변형된 단백질의 예로는 아미노산 서열과 70% 이상, 바람직하게는 80% 이상, 더 바람직하게는 90% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 95% 이상의 상동성을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 대안으로, 이러한 SRRM2 단백질의 부분 펩타이드가 사용될 수 있다.

[0097] 본 명세서에서 통상적인 의미로 사용되는 용어 "상동성"에는 동일한 아미노산뿐만 아니라 서로 비교되는 두 단백질의 선형 아미노산 서열에서 동등한 위치에 있는 보존적 치환(예를 들어, 글루탐산 잔기를 아스파르트산 잔기로 교환)으로 간주되는 아미노산도 포함된다. "동일성" 또는 "서열 동일성"은 유사성 또는 관계를 측정하는 서열의 특성을 의미한다. 본 발명에 사용된 용어 "서열 동일성" 또는 "동일성"은 발명의 폴리펩타이드의 서열을 해당 서열과 (상동성) 정렬한 후, 이 두 서열 중 더 긴 서열의 잔기 수에 대한 쌍별 동일한 잔기의 백분율을 의미한다. 동일성은 동일한 잔기 수를 총 잔기 수로 나누고 그 값에 100으로 곱하여 측정한다.

[0098] 예를 들어, 서열 상동성 또는 서열 동일성의 백분율은 본 명세서에서 프로그램 BLASTP 버전 blastp 2.2.5를 사용하여 결정할 수 있다(2002년 11월 16일; 참조: Altschul, S. F. et al. (1997) Nucl. Acids Res. 25, 3389-3402). 이 구체예에서, 상동성의 백분율은 전체 폴리펩타이드 서열(매트릭스: BLOSUM 62; 갭 코스트: 11.1; 컷 오프 값은 10<sup>-3</sup>으로 설정)의 정렬에 기반하며, 임의로 프로펩타이드 서열을 포함하고, 쌍별 비교에서 인간 IL-4를 기준으로 사용한다. 이는 BLASTP 프로그램 출력에서 결과로 도시된 "양성" 상동 아미노산 수의 백분율을 정렬을 위해 프로그램에서 선택한 아미노산의 총 수로 나누어 계산한다. 이와 관련해서 선택된 아미노산의 총 수는 돼지 NTCP의 길이와 다를 수 있다는 점에 유의한다.

- [0099] 본 발명에서 사용되는 SRRM2 단백질은 그 기원에 의해 제한되지 않으며 바람직하게는 인간 SRRM2 단백질이다.
- [0100] 본 발명과 관련하여 본 명세서에 사용된 용어 "항체"는 키메라 항체, 인간화 항체, 1가 항체, 다가 항체, 저분자 항체, 디아바디 또는 scFv를 포함할 수 있다.
- [0101] 키메라 항체는 서로 연결된 다른 기원의 가변 및 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 예를 들어, 마우스-인간 이중 키메라 항체는 마우스 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역과 인간 항체의 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 항체이다. 마우스 항체 가변 영역 인코딩 DNA는 인간 항체 불변 영역 인코딩 DNA와 연결되고, 연결 산물은 발현 벡터에 통합되어 키메라 항체를 발현하는 재조합 벡터를 제조할 수 있다. 이러한 벡터로 형질전환된 세포(재조합 세포)는 배양 중에 생성된 키메라 항체를 얻기 위해 DNA 삽입물의 발현을 위해 배양될 수 있다.
- [0102] 일반적으로, 키메라 항체는 비인간 동물 유래 항체 가변 영역과 인간 항체 유래 불변 영역을 포함한다. 이와 대조적으로, 인간화 항체는 비인간 동물 유래 항체 상보성 결정 영역(CDR), 인간 항체 유래 프레임워크 영역(FR) 및 인간 항체 유래 불변 영역을 포함한다. 인간화 항체는 또한 재구성된 인간 항체라고도 한다. 구체적으로, 예를 들어, 인간 항체에 이식된 비인간 동물(예: 마우스) 항체 CDR을 포함하는 인간화 항체는 당업계에서 공지되어 있다. 인간화 항체는 인체에서 항원성이 감소하기 때문에 본 발명의 치료제에 대한 유효성분으로 유용하다.
- [0103] 각 항체 가변 영역은 일반적으로 4개의 FR이 측면에 있는 3개의 CDR을 포함한다. CDR 영역은 항체의 결합 특이성을 실질적으로 결정한다. CDR은 다양한 아미노산 서열을 가지고 있다. 반면에 FR을 구성하는 아미노산 서열은 종종 서로 다른 결합 특이성을 가진 항체 간에 높은 상동성을 나타낸다. 따라서 일반적으로 특정 항체의 결합 특이성은 CDR 그래프팅을 통해 다른 항체로 이식될 수 있다고 한다.
- [0104] 본 발명의 약학 조성물에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 이러한 항체가 SRRM2 단백질에 결합하는 IgG(IgG1, IgG2, IgG4 등)로 대표되는 2가 항체 및 IgM으로 대표되는 1가 항체 또는 다가 항체를 포함할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물에 존재할 수 있는 다가 항체는 항원 결합 부위를 갖는 다가 항체를 포함할 수 있으며, 이들 모두가 서로 동일하거나 일부 또는 전부가 서로 다르다. 바람직하게는, 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 IgG 항체이다.
- [0105] 본 발명의 약학 조성물에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 또한 전체 항체(예: 전체 IgG)의 일부가 결합된 항체 단편을 포함하는 저분자 항체일 수 있다. 항체 분자의 이러한 부분적 결합은 생성된 항체 단편이 SRRM2에 결합할 수 있는 한 허용된다. 본 발명에 따른 약학 조성물에 사용되는 항체 단편은 중쇄 가변(VH) 및 경쇄 가변(VL) 영역 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 또한 본 발명에 따른 약학 조성물에 사용되는 항체 단편은 CDR을 포함하는 것이 바람직하다. 본 발명의 약학 조성물에 사용되는 항체 단편에 포함된 CDR의 수는 특별히 제한되지 않으며 바람직하게는 적어도 6개의 CDR, 즉 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3과 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3이다.
- [0106] VH 또는 VL의 아미노산 서열은 하나 이상의 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 약학 조성물에 사용될 수 있는 항체 또는 항체 단편은 생성된 항체 단편이 인간 SRRM2에 결합할 수 있는 한, VH 및 VL 중 하나 또는 둘 다의 일부가 결핍될 수 있다. 또한, 그 가변 영역은 키메라화되거나 인간화될 수 있다. 항체 단편의 구체적인 예로는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> 및 Fv가 포함될 수 있다. 또한, 저분자 항체의 구체적인 예로는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv(단일 사슬 Fv), 디아바디, sc(Fv)<sub>2</sub>(단일 사슬(Fv)<sub>2</sub>), 및 scFv-Fc가 포함될 수 있다. 본 발명에서, 저분자 항체는 바람직하게는 디아바디 또는 sc(Fv)<sub>2</sub>이다. 이러한 항체 다량체(예를 들어, 이량체, 삼량체, 사량체 및 중합체)도 본 발명의 약학 조성물에 사용될 수 있는 저분자 항체에 포함된다.
- [0107] 본 발명의 맥락에서 그리고 본 명세서에 사용된 용어 "디아바디"는 유전자 융합에 의해 구축된 2가 항체 단편을 지칭할 수 있다. 디아바디는 두 개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 다이머이다. 일반적으로 다이머를 구성하는 각 폴리펩타이드 사슬은 동일한 사슬의 링커를 통해 연결된 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 디아바디의 링커는 일반적으로 동일한 사슬의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 간의 페어링을 허용하기에는 너무 짧다. 구체적으로, 링커를 구성하는 아미노산 잔기의 수는 예를 들어 약 5개의 잔기이다. 따라서 동일한 폴리펩타이드 사슬에 인코딩된 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 함께 단일 사슬 가변 영역 단편을 형성할 수 없다. 대신, 그들은 다른 단일 사슬 가변 영역 단편과 페어링하여 다이머를 형성한다. 결과적으로, 디아바디는 두 개의 항원 결합 부위를 갖는다.
- [0108] 본 발명의 맥락에서 사용되는 scFv는 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 연결하여 얻을 수 있다. scFv에서 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 링커, 바람직하게는 펩타이드 링커를 통해 연결된다. scFv의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 본 명세서에 기술된 항체 중 임의의 하나로부터 유래될 수 있다. 가변 영역을 연결하는 펩타이드 링커는 특별히 제

한되지 않는다. 예를 들어, 대략 3 내지 25개의 잔기의 임의의 단일 사슬 펩타이드를 링커로 사용할 수 있다.

- [0109] 본 발명의 약학 조성물에 사용되는 인간 SRRM2에 결합하는 항체 및 본 발명에 따른 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 리포칼린, 압타머 또는 안티칼린과 같은 결합 개체를 포함할 수도 있다.
- [0110] 본 발명에서 사용되는 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 다양한 포맷을 가질 수 있다. 그러나 SRRM2 단백질에 결합해야 하며, 그 유래, 종류, 형태 등에 특별히 제한되지 않지만, 세포독성 활성을 가질 수 있다. 구체적으로, 상기 설명한 바와 같이 비인간 동물 유래 항체(예: 마우스, 쥐 또는 낙타 항체), 인간 유래 항체, 키메라 항체 또는 인간화 항체와 같은 항체를 사용할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 일 구체에서 다클론 또는 단클론 항체일 수 있으며, 바람직하게는 단클론 항체이다.
- [0111] 본 발명에서 사용되는 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 당업계에 알려진 수단을 사용하여 다클론 또는 단클론 항체로 얻을 수 있다. 본 발명에서 사용되는 항체는 특히 포유류 유래 단클론 항체인 것이 바람직하다. 포유류 유래 단클론 항체는 예를 들어 하이브리도마에 의해 생성된 항체 및 유전공학적 접근 방식에 의해 항체 유전자를 함유하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주에 의해 생성된 항체를 포함한다.
- [0112] 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 다양한 분자로 변형될 수 있다. 또한, 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 화학요법제, 방사성 화학물질 등과 같은 세포독성 물질로 변형될 수도 있다.
- [0113] 본 발명에서 사용되는 항체의 구체적인 예로는 암세포와 같은 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 인식하고 이에 결합하는 항체로서, 본 명세서에서 제공하고 기술한 항체를 포함할 수 있다.
- [0114] 상기에서 기술된 바와 같이, 본 발명의 인간 SRRM2에 결합하거나 본 발명의 약학 조성물에 사용되거나 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입을 포함하는 본 발명의 방법에 사용되는 항체도 본 발명의 범위에 포함되고, 제조되거나 자연적으로 발생할 수 있다. 폴리펩타이드에 돌연변이를 도입하는 방법의 예로는 부위 지향 돌연변이 유발이 있다(Hashimoto-Gotoh, T. et al., 1995) (Zoller, MJ, and Smith, M., 1983) (Kramer, W. et al., 1984) (Kramer W, and Fritz HJ, 1987) (Kunkel, TA, 1985) (Kunkel, 1988). 이는 특정 폴리펩타이드와 기능적으로 동등한 폴리펩타이드를 제조하기 위해 당업자에게 잘 알려진 방법 중 하나이다. 당업자는 본 발명의 항체 또는 본 발명의 약학 조성물에서 사용되는 항체 또는 본 발명의 방법에서 사용되는 항체에 이러한 방법을 사용하여 돌연변이를 적절히 도입하고, 이를 통해 이러한 항체와 기능적으로 동등한 항체를 제조할 수 있다. 더욱이, 아미노산 돌연변이는 자연계에서 발생할 수 있다. 본 발명의 항체 또는 본 발명의 약학 조성물에서 사용되는 항체 또는 본 발명의 방법에서 사용되는 항체의 아미노산 서열에서 유래된 아미노산 서열을 갖는 이러한 항체는 하나 이상의 아미노산의 돌연변이를 포함하며, 항체와 기능적으로 동등하거나 변이체이며, 또한 본 발명의 항체 또는 본 발명의 약학 조성물에서 사용되는 항체 또는 본 발명의 방법에서 사용되는 항체에 포함된다.
- [0115] 이러한 변이체에서 돌연변이된 아미노산의 수는 보통 50개 아미노산 이내, 바람직하게는 30개 아미노산 이내, 더 바람직하게는 10개 아미노산 이내(예를 들어, 5개 아미노산 이내)이다.
- [0116] 아미노산 잔기가 돌연변이되기 위해서는 이 돌연변이가 동일한 측쇄 특성을 가진 아미노산 사이에서 보수적으로 수행되는 것이 바람직하다. 예를 들어, 아미노산 측쇄의 특성에 따른 다음과 같은 분류가 확립되었다: 소수성 아미노산(A, I, L, M, F, P, W, Y 및 V), 친수성 아미노산(R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S 및 T), 지방족 측쇄를 갖는 아미노산(G, A, V, L, I 및 P), 하이드록실기를 함유하는 측쇄를 갖는 아미노산(S, T 및 Y), 황 원자를 함유하는 측쇄를 갖는 아미노산(C 및 M), 카르복실산과 아미드를 함유하는 측쇄를 갖는 아미노산(D, N, E 및 Q), 염기를 함유하는 측쇄를 갖는 아미노산(R, K 및 H), 방향족기를 함유하는 측쇄를 갖는 아미노산(H, F, Y 및 W)(괄호 안의 모든 기호는 아미노산의 단일 문자 코드를 나타냄).
- [0117] 특정 아미노산 서열에서 하나 이상의 아미노산 잔기의 결실 및/또는 부가 및/또는 다른 아미노산으로의 치환에 의해 변형된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드는 원래 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 유지하는 것으로 이미 알려져 있다 (Mark, D. F. et al., 1984) (Wang, A. et al., 1982). 구체적으로, 특정 폴리펩타이드를 구성하는 아미노산 서열의 아미노산이 동일한 그룹으로 분류된 아미노산으로 치환될 때, 일반적으로 폴리펩타이드는 활성을 유지할 가능성이 높다고 한다. 본 발명에서, 상기 기술된 동일한 아미노산 그룹 내의 아미노산 간의 치환을 보존적 치환이라고 한다.
- [0118] 본 명세서에 사용된 용어 "표면" 또는 특히 "세포 표면"은 세포막을 의미한다. 세포막은 원형질막(plasma membrane)이라고도 알려져 있으며, 모든 살아있는 세포를 둘러싸고 있는 얇은 막으로, 세포와 주변 환경을 구분한다. 이 세포막에 둘러싸인 세포 구성 요소는 종종 크고 수용성이며, 단백질, 핵산, 탄수화물 및 세포 대사에

관여하는 물질과 같은 고전하 분자이다. 따라서 세포막은 적어도 두 가지 기능을 한다. 첫째, 세포 구성 요소를 유지하고 원치 않는 물질을 차단하는 장벽 역할을 하고, 둘째, 세포로 필수 영양소를 운반하고 세포에서 노폐물을 제거하는 관문 역할을 한다. ER에서 유래한 소포도 세포막의 구축 또는 형성에 참여할 수 있다.

[0119] 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 바람직하게는 세포 밖에서 SRRM2 폴리펩타이드에 결합할 수 있다. 다시 말해, 본 명세서에 기술된 항체는 SRRM2가 세포 외부에 있을 때 SRRM2에 결합할 수 있으며, 또한 세포의 표면에 특이적으로 존재하도록 SRRM2를 포함한다. 따라서 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 바람직하게는 세포내 항체가 아니며, 이를 인트라바디(intrabody)라고도 한다. "인트라바디"(세포내 및 항체의 합성어)는 세포 내에서 작용하여 세포내 단백질에 결합하는 항체이다. 이를 위해서는 표적 세포 내에서 항체를 발현해야 하며, 이는 예를 들어 트랜스제닉 동물에서 또는 유전자 치료를 통해 달성할 수 있다. 결과적으로 인트라바디는 세포내 국소화를 위해 변형된 항체이며, 원핵생물 또는 기타 비표적 세포에서 생성되는 항체를 포함한다. 용어 "인트라바디"는 여러 유형의 단백질 표적화에 적용될 수 있다. 항체는 세포질에 남아 있거나 핵 국소화 신호를 갖거나 KDEL 서열을 통해 해당 구획에 유지되는 경우 막을 가로질러 소포체의 내강으로 번역동시 전위(cotranslational translocation)를 겪을 수 있다. 그러나 본 발명의 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 바람직하게는 실시예 11에 도시된 바와 같이 내부화될 수 있다.

[0120] "표적 세포"는 바람직하게는 암세포이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "암"은 다음 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다: 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질암, 항문암, 방광암, 혈액암, 골암, 뇌종양, 유방암, 여성 생식계 암, 남성 생식계 암, 중추 신경계 림프종, 자궁경부암, 소아 횡문근육종, 소아 육종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 대장암(colon and rectal cancer), 결장암(colon cancer), 자궁 내막암, 자궁 내막 육종, 식도암, 안암, 담낭암, 위암, 위장관암, 모세포 백혈병, 두경부암, 간세포암, 호지킨병, 하인두암, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 백혈병, 간암, 폐암, 악성 섬유 조직구종, 악성 흉선종, 흑색종, 중피종, 다발성 골수종, 골수종, 비강 및 부비동 암, 비인두암, 신경계 암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 구강암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 뇌하수체종양, 형질세포 신생물, 원발성 중추신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 호흡기계 암, 망막모세포종, 침샘암, 피부암, 소장암, 연부조직 육종, 위암, 고환암, 갑상선암, 비뇨기계 암, 자궁 육종, 질암, 혈관계암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 윌름즈 종양.

[0121] 본 발명의 맥락에서 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제"는 당업자가 알고 있는 약학 조성물에 대한 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기술된 이러한 항체 또는 약학 조성물은 본 발명의 의도된 목적을 방해하지 않는 담체 또는 희석제와 혼합될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 본 발명에서 사용되는 이러한 담체는 소 혈청 알부민(BSA) 또는 키홀 림프 헤모시아닌(KLH)과 같은 담체 단백질일 수 있다.

[0122] 본 발명의 약학 조성물의 일 구체예에서, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 세포독성 활성을 갖는다. 본 발명의 맥락에서, 문구 "세포독성 활성"은 SRRM2 결합 활성을 갖는 것을 지칭할 수 있으며, 또한 본 발명의 인간 SRRM2에 결합하는 항체와 동등한 활성을 갖는 것을 포함할 수 있다. 본 발명에서 동등한 활성은 반드시 동일한 활성일 필요는 없으며, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 항체 (a) 내지 (e) 중 임의의 하나의 활성과 비교하여 50% 이상, 바람직하게는 70% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상의 활성일 수 있다. 활성의 상한의 예로는 1000% 이하, 500% 이하, 300% 이하, 150% 이하, 100% 이하를 포함할 수 있으나, 이에 특별히 제한되지 않는다.

[0123] 본 발명의 약학 조성물의 또 다른 구체예에서, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 (항체 의존적 세포 매개 세포독성) ADCC 또는 보체 의존적 세포독성(CDC)을 갖는다. 따라서, 본 발명에 따른 세포독성 활성의 예로는 ADCC 및/또는 CDC 활성을 포함할 수 있다. 본 발명의 맥락에서, ADCC 활성은 Fc $\gamma$  수용체를 갖는 세포(면역 세포 등)가 Fc $\gamma$  수용체를 통해 표적 세포의 세포 표면 항원에 특이적으로 부착된 항체의 Fc 도메인에 결합함으로써 표적 세포를 손상시키는 활성을 의미한다. 반면, CDC 활성은 보체계에 의해 매개되는 세포독성 활성을 의미한다. 항체가 ADCC 활성을 갖는지 또는 CDC 활성을 갖는지는 당업계에 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0124] 따라서, 본 발명의 약학 조성물에 사용되는 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 ADCC 활성과 같은 활성을 가질 수 있고, 따라서 약제학적 약물, 바람직하게는 항암제로서 유용할 수 있으며, 여기서 암은 예를 들어 유방암, 전립선암, 폐암, 대장암, 난소암, 췌장암, 위암, 담관암, 구강 편평세포암, 혈액 악성 종양 또는 신경교종이다.

[0125] 본 발명의 일 구체예에서, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 세포독성 물질과 컨쥬게이트된다.

[0126] 바람직한 일 구체예에서, 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 화학요법제, 독성 펩타이드 또는 방사성 화학 물질과

같은 세포독성 물질과 컨주게이트될 수 있다. 이러한 변형 항체(이하, 항체 컨주게이트체라고 함)는 획득된 항체를 화학적으로 변형하여 얻을 수 있다. 항체 변형 방법은 이미 당업계에서 확립되어 있다.

- [0127] SRRM2에 결합하는 항체와의 컨주게이션을 통해 세포독성 활성이 기능하는 화학요법제의 예로는 다음과 같은 화학요법제가 있다: 아자리빈, 아나스트로졸, 아자시티딘, 블레오마이신, 보르테조미드, 브리오스타틴-1, 부셀판, 캄프토테신, 10-하이드록시캄프토테신, 카르무스틴, 셀레브렉스, 클로람부실, 시스플라틴, 이리노테칸, 카르보플라틴, 클라드리빈, 사이클로포스파마이드, 시타라빈, 다카르바진, 도세탁셀, 닥티노마이신, 다우노마이신 글루쿠로나이드, 다우노루비신, 텍사메타손, 디에틸stil베스트롤, 독소루비신, 독소루비신 글루쿠로나이드, 에피루비신, 에티닐 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포사이드, 에토포사이드 글루쿠로나이드, 플록스우리딘, 플루다라빈, 플루타미드, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 쟈시타빈, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 류코보린, 로무스틴, 메클로레타민, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 머캄토피린, 메토트렉세이트, 미톡산트론, 미트라마이신, 미토마이신, 미토탄, 페닐부티레이트, 프레드니손, 프로카바진, 파클리탁셀, 펜토스타틴, 세무스틴, 스트렙토조신, 타목시펜, 탁산, 탁솔, 테스토스테론 프로피오네이트, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 테니포사이드, 토포테칸, 우라실 머스타드, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈크리스틴.
- [0128] 화학요법제는 바람직하게는 저분자 화학요법제이다. 저분자 화학요법제는 항체에 컨주게이션된 후에도 항체를 방해할 가능성이 낮다. 저분자 화학요법제는 일반적으로 분자량이 100 내지 2000, 바람직하게는 200 내지 1000이다. 위에 예시된 모든 화학요법제는 저분자 화학요법제이다. 이러한 화학요법제는 생체 내에서 활성 화학요법제로 전환되는 전구약물을 포함한다. 전구약물 활성화는 효소적 전환 또는 비효소적 전환일 수 있다.
- [0129] 도 7 및 도 8에 도시된 바와 같이, SRRM2의 표면 존재는 SRRM2 특이적인 CAR-T 세포 치료에 사용될 수 있다. 따라서, SRRM2 특이적인 암 치료는 본 발명에 의해 가능해진다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물의 또 다른 구체예에서, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 키메라 항원 수용체(CAR)의 일부이다. 상기 구체예에서, 상기 CAR은 T 세포, NK 세포, NK-T 세포 또는 대식세포에 포함되는 것이 바람직하다. 키메라 항원 수용체(CAR, 키메라 면역 수용체, 키메라 T 세포 수용체 또는 인공 T 세포 수용체라고도 함)는 T 세포가 특정 단백질을 표적으로 삼을 수 있는 능력을 부여하도록 설계된 수용체 단백질이다.
- [0130] 본 발명의 약학 조성물의 한 구체예에서, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 SRRM2 관련 단백질과 교차 반응성이 20% 미만이다. 이는 바람직하게는 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체가 SRRM1, SRRM3, SRRM4 또는 SRRM5와 같은 다른 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질과 교차 반응성이 20% 미만이라는 것을 의미한다. 더욱 바람직하게는, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 SRRM2 관련 단백질, 예를 들어 SRRM1, SRRM3, SRRM4 또는 SRRM5와 교차 반응성이 15% 미만이다. 더욱 바람직하게는, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 SRRM2 관련 단백질, 예를 들어 SRRM1, SRRM3, SRRM4 또는 SRRM5와 교차 반응성이 10% 미만이다. 더욱 더 바람직하게는, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 SRRM2 관련 단백질, 예를 들어 SRRM1, SRRM3, SRRM4 또는 SRRM5와 교차 반응성이 5% 미만이다. 더욱 더 바람직하게는, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 SRRM2 관련 단백질, 예를 들어 SRRM1, SRRM3, SRRM4 또는 SRRM5와 교차 반응성이 3% 미만이다. 더욱 더 바람직하게는, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 SRRM2 관련 단백질, 예를 들어 SRRM1, SRRM3, SRRM4 또는 SRRM5와 교차 반응성이 2% 미만이다. 더욱 더 바람직하게는, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 SRRM2 관련 단백질, 예를 들어 SRRM1, SRRM3, SRRM4 또는 SRRM5와 교차 반응성이 1% 미만이다.
- [0131] 일 구체예에서, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0132] 일 구체예에서, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0133] 일 구체예에서, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0134] 일 구체예에서, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.



경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0149] 본 발명의 약학 조성물의 일 구체예에서, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0150] 본 발명의 약학 조성물의 일 구체예에서, 인간 SRRM2에 결합하는 상기 항체는 SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0151] 본 명세서에 기재된 항체는 불변 영역을 포함할 수 있다. 사용된 불변 영역은 특별히 제한되지 않으며, 임의의 불변 영역이 사용될 수 있다. 본 발명에 사용된 불변 영역의 바람직한 예는 인간 유래 불변 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 인간 IgG1 유래, 인간 IgG2 유래, 인간 IgG3 유래 또는 인간 IgG4 유래 불변 영역은 중쇄 불변 영역으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 인간  $\kappa$  사슬 유래 또는 인간  $\lambda$  사슬 유래 불변 영역은 경쇄 불변 영역으로 사용될 수 있다. 본 발명에 사용된 불변 영역은 천연 서열을 갖는 불변 영역이거나, 하나 이상의 아미노산의 변형에 의해 천연 서열로부터 유래된 서열을 갖는 변형된 불변 영역일 수 있다.

[0152] 본 명세서에 기술된 항체는 또한 프레임워크 영역(FR)을 포함할 수 있다. 사용되는 FR은 특별히 제한되지 않으며, 생성된 항체가 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 대한 결합 활성을 유지하는 한 어떠한 FR이라도 사용될 수 있다. 본 발명에 사용되는 FR의 바람직한 예로는 인간 항체 유래 FR을 포함할 수 있다. 항체의 항원 결합 활성을 유지한 상태에서 FR을 대체하는 기술은 당업계에 알려져 있으므로, 당업자는 FR을 적절히 선택할 수 있다. 본 발명에 사용되는 FR은 천연 서열을 갖는 FR이거나, 하나 이상의 아미노산을 변형하여 천연 서열에서 유래된 서열을 갖는 FR일 수 있다.

[0153] 항체가 특정 항체와 에피토프를 공유하는지 여부는 동일한 에피토프에 대한 경쟁을 기반으로 확인할 수 있다. 항체 간의 경쟁은 교차 차단 분석 또는 이와 유사한 방법으로 검출한다. 교차 차단 분석은 바람직하게는 예를 들어 경쟁적 ELISA 분석이다. 구체적으로, 교차 차단 분석에서 마이크로타이터 플레이트의 웰에 코팅된 SRRM2 단백질은 후보 경쟁 항체의 존재 또는 부재 하에 사전 인큐베이션한 다음 본 발명의 인간 SRRM2에 결합하는 항체를 웰에 첨가할 수 있다. 웰에서 SRRM2 단백질에 결합된 본 발명의 항체의 양은 동일한 에피토프에 대한 결합을 위해 경쟁하는 후보 경쟁 항체(시험된 항체)의 결합 능력과 간접적으로 상관 관계가 있다. 구체적으로, 시험된 항체가 동일한 에피토프에 대해 갖는 친화성이 클수록, 본 발명의 항체 중 더 적은 양이 SRRM2 단백질로 코팅된 웰에 결합되는 반면, 시험된 항체 중 더 많은 양이 SRRM2 단백질로 코팅된 웰에 결합된다.

[0154] 웰에 결합된 항체의 양은 항체를 미리 표지함으로써 쉽게 측정할 수 있다. 예를 들어, 비오틴 표지된 항체는 아비딘-퍼옥시다제 컨쥬게이트와 적절한 기질을 사용하여 측정할 수 있다. 효소(예: 퍼옥시다제) 표지를 사용하는 교차 차단 분석은 특히 경쟁적 ELISA 분석이라고 한다. 항체는 다른 검출가능하거나 측정가능한 표지 물질로 표지할 수 있다. 구체적으로, 방사성 표지 또는 형광 표지 또는 이와 유사한 것이 당업계에 알려져 있다.

[0155] 후보 항체가 없이 수행된 대조군 시험에서 얻은 결합 활성과 비교하여 후보 항체가 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 90%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 95%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 99% 결합할 수 있는 경우, 이 후보 항체는 본 발명의 항체가 결합하는 에피토프와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하거나 약학 조성물에 사용된 인간 SRRM2에 결합하는 항체가 결합하는 에피토프와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체로 결정된다.

[0156] 추가 양태에서, 본 발명은 인간 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명에 따른 약학 조성물을 제공한다. 상기 구체예에 있어서, 상기 암은 인간 SRRM2가 세포 표면에 존재하는 세포를 특징으로 하는 것이 바람직하다. 또한 상기 구체예에 있어서, 상기 암은 유방암, 전립선암, 폐암, 대장암, 난소암, 췌장암, 위암, 담관암, 구강 편평세포암, 혈액 악성 종양 또는 신경교종인 것이 바람직하다.

[0157] 본 발명에 따른 약학 조성물은 표준 경로로 투여될 수 있다. 여기에는 다음이 포함되나 이에 제한되지 않는다: 경구, 직장, 안과(유리체내 또는 전방내 포함), 비강, 국소(협착 및 설하 포함), 자궁내, 질 또는 비경구(피하,

복강내, 근육내, 정맥내, 피내, 두개내, 기관내 및 경막외 포함) 경피, 복강내, 두개내, 뇌실내, 뇌내, 질내, 자궁내, 또는 비경구(예: 정맥내, 척수내, 피하 또는 근육내) 경로.

- [0158] 본 발명은 또한 암 치료 방법을 포함하되, 이 방법은 본 발명에 따른 약학 조성물의 치료적 유효량을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 상기 구체예에 있어서, 상기 암은 인간 SRRM2가 세포 표면에 존재하는 세포를 특징으로 하는 것이 바람직하다. 또한 상기 구체예에 있어서, 상기 암은 유방암, 전립선암, 폐암, 대장암, 난소암, 췌장암, 위암, 담관암, 구강 편평세포암, 혈액 악성 종양 또는 신경교종인 것이 바람직하다.
- [0159] 또한, 본 발명은 암 치료 방법을 포함하되, 이 방법은 본 명세서에 기술된 인간 SRRM2에 결합하는 항체의 치료적 유효량을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 상기 구체예에 있어서, 상기 암은 인간 SRRM2가 세포 표면에 존재하는 세포를 특징으로 하는 것이 바람직하다. 또한 상기 구체예에 있어서, 상기 암은 유방암, 전립선암, 폐암, 대장암, 난소암, 췌장암, 위암, 담관암, 구강 편평세포암, 혈액 악성 종양 또는 신경교종인 것이 바람직하다.
- [0160] 용어 "치료적 유효량"은 인간 대상체에서 암을 "치료"하는 데 효과적인 본 발명에 따른 항체 또는 약학 조성물 또는 약물의 양을 말한다. 구체적으로, 암의 경우, 항체/약학 조성물/약물의 치료적 유효량은 암세포 수를 감소시키고; 종양 크기를 감소시키며; 말초 기관으로의 암세포 침윤을 억제 또는 중단시키고; 종양 전이를 억제 및 중단시키며; 종양 성장을 억제 및 중단시키고; 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시키거나 암세포에 대한 이러한 효과의 조합을 완화시킬 수 있다. 항체/약학 조성물/약물이 기존 암세포의 성장을 방지하고 및/또는 죽이는 정도까지를 성장억제(cytostatic) 및/또는 세포독성(cytotoxic)이라 지칭할 수 있다.
- [0161] 본 발명은 또한, 암 치료용 약물을 제조하기 위한 본 발명에 따른 약학 조성물의 용도를 포함한다.
- [0162] 일 구체예에서, 본 발명은 또한, 본 명세서에 기술된 바와 같이 인간 SRRM2에 결합하는 항체의 용도를 포함하며, 이를 통해 암 치료용 약물을 제조하는 방법을 포함한다.
- [0163] 일 구체예에서, 본 발명은 또한 본 명세서에 기술된 바와 같이 암 치료용 약물을 제조하기 위한 인간 SRRM2에 결합하는 항체의 용도를 포함한다.
- [0164] "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)" 또는 "치료하기 위한(to treat)"와 같은 용어는 1) 진단된 병리학적 상태 또는 장애를 관리, 늦추거나 증상을 완화하고 및/또는 진행을 멈추는 치료적 조치, 및 2) 표적 병리학적 상태 또는 장애의 발달을 예방하거나 늦추는 예방적 또는 예방적 조치를 모두 지칭한다. 따라서 치료가 필요한 사람에는 이미 장애가 있는 사람, 장애가 발생하기 쉬운 사람, 장애를 예방해야 하는 사람이 포함된다. 대상체가 다음 중 하나 이상을 보이는 경우 본 발명의 방법 또는 본 발명에 따른 인간 SRRM2에 결합하는 약학 조성물 또는 항체에 따라 대상체가 성공적으로 "치료"된 것이다: 암세포 수의 감소 또는 완전한 부재; 종양 크기의 감소; 연조직 및 뼈로의 암 확산을 포함한 말초 기관으로의 암세포 침윤의 억제 또는 부재; 종양 전이의 억제 또는 부재; 종양 성장의 억제 또는 부재; 특정 암과 관련된 하나 이상의 증상 완화; 이환률(morbidity) 및 사망률 감소; 삶의 질 향상.
- [0165] 인간에게 투여되는 항체는 또한 예를 들어, 인간의 이중항원성을 감소시킬 목적으로 인공적으로 조작된 유전자 재조합 항체로 전환될 수 있다. 유전자 재조합 항체는 예를 들어, 본 명세서에 정의된 키메라 항체 및 인간화 항체를 포함한다. 이러한 조작된 항체는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 생산될 수 있다.
- [0166] 추가 양태에서, 본 발명은 인간 대상체로부터 얻은 샘플에서 상기 샘플에 포함된 (암) 세포의 세포 표면에 SRRM2가 존재하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 인간 대상체가 암에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법을 제공한다.
- [0167] 실시예 9에 나타낸 바와 같이, SRRM2는 암 진단을 받은 대상체로부터 얻은 세포외 소포의 표면에도 존재한다. 따라서, 본 발명은 또한 인간 대상체로부터 얻은 샘플에서 SRRM2가 세포외 소포의 표면에 존재하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 인간 대상체가 암에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에서 사용되는 "세포외 소포(Extracellular vesicles)"(EV)는 거의 모든 유형의 세포에서 자연적으로 방출되고 세포와 달리 복제될 수 없는 지질 이중층으로 구분된 입자와 관련될 수 있다. EV는 일반적으로 가장 작은 물리적으로 가능한 단일층 리포솜(약 20-30 나노미터)의 크기에 가까운 직경에서 최대 10  $\mu\text{m}$  이상까지 다양하지만, 대부분의 EV는 200 nm보다 작다.
- [0168] EV는 크기와 합성 경로에 따라 엑소솜, 미세소포, 세포사멸체(apoptotic bodies)로 구분할 수 있다. 따라서 EV는 바람직하게는 엑소솜, 미세소포, 세포사멸체로 구성된 군에서 선택된다. 일반적으로 이들은 모세포로부터 단

백질, 핵산, 지질, 대사산물, 심지어 세포소기관의 화물을 운반한다. 다양한 EV 하위유형이 제안되었다. 따라서 EV는 다음 중 하나 이상일 수도 있다: 엑토솜, 미세소포, 미립자, 엑소솜, 온코솜(oncosome), 세포사멸체, 엑소머 등. 바람직하게는 EV는 온코솜이다. EV의 맥락에서 샘플은 바람직하게는 복수액이다.

- [0169] EV는 인간 대상체로부터 얻은 샘플에서 SRRM2가 세포의 세포의 표면에 존재하는지 여부를 결정하기 전에 EV 표면에 존재하는 바이오마커에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편을 사용하여 샘플에서 분리 및/또는 농축될 수 있다. EV에 대한 이러한 바이오마커에는 예를 들어, 엑소솜의 경우 Alix, Tsg101, CD81, CD63 및 CD9 또는 플로틸린과 같은 테트라스파닌, 미세소포의 경우 인테그린, 셀렉틴 또는 CD40 및 세포사멸체의 경우 Annexin V 또는 포스파티딜세린이 포함된다. 이러한 마커에 대한 항체는 예를 들어 Abcam에서 상업적으로 구입할 수 있다. EV를 분리 및/또는 농축하는 방법은 Campos-Silva et al. (2019), Scientific Reports, 9:2042(2019) 또는 Pugholm et al. (2015), Biomed Res Int., 2015:524817에 추가로 기술되어 있으며, 둘 다 본 명세서에 참조로 전체적으로 포함되어 있다.
- [0170] 상기 약학 조성물은 또한 진단 조성물일 수 있으며, 바람직하게는 인간 대상체가 암 또는 신경퇴행성 질환에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법의 맥락에서 사용되는 경우에 그러하다. 따라서 본 발명은 또한 표적 세포, 바람직하게는 암 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 세틴/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)에 결합하는 항체, 바람직하게는 단클론 항체 및 임으로 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 진단 조성물에 관한 것이다.
- [0171] 상기 인간 대상체가 암에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법은 다음 단계를 포함할 수 있다:
- [0172] - 상기 인간 대상체로부터 얻은 샘플을 제공하는 단계
- [0173] - 상기 인간 대상체로부터 얻은 상기 샘플에서 상기 샘플에 포함된 (암) 세포의 세포 표면에 SRRM2가 존재하는지 여부를 결정하는 단계
- [0174] - 상기 샘플에 포함된 (암) 세포의 세포 표면에서 SRRM2의 존재를 연관시켜 인간 대상체가 암에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 단계.
- [0175] 본 발명의 맥락에서 "대상체" 또는 "인간 대상체"는 인간이다. 예를 들어, 대상체는 암과 관련된 질병 또는 임상 상태를 앓고 있는 것으로 의심되거나 그러한 질병 또는 임상 상태로 진단받은 환자일 수 있다. 대상체는 신경퇴행성 질환과 관련된 질병 또는 임상 상태를 앓고 있는 것으로 의심되거나 그러한 질병 또는 임상 상태로 진단받은 환자일 수 있다.
- [0176] 상기 인간 대상체로부터 얻은 상기 "샘플"은 바람직하게는 혈액 샘플, 혈청 샘플, 혈장 샘플, 뇌척수액 샘플, 타액 샘플, 가용화된 조직 샘플 및 소변 샘플 또는 상기 언급된 샘플의 추출물로 구성된 군에서 선택된다. 바람직하게는, 샘플은 혈청 샘플 또는 혈장 샘플이다. 가장 바람직하게는, 샘플은 인간 대상체가 암에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하기 위한 혈청 샘플이다.
- [0177] "상기 인간 대상체로부터 얻은 상기 샘플에서 SRRM2가 상기 샘플에 포함된 표적 세포의 세포 표면에 존재하는지 여부를 결정하는" 단계는 샘플을 적어도 하나의 SRRM2 바인더와 접촉시켜 SRRM2 또는 이의 단편의 존재를 결정하는 것을 포함할 수 있다. 적어도 하나의 바인더는 예를 들어 본 발명에 따른 항체 또는 본 명세서에 기술된 항체일 수 있다. 적어도 하나의 바인더는 다른 단백질, 특히 SRRM1, SRRM3, SRRM4 또는 SRRM5와 같은 다른 퍼옥시레독신과 교차 반응성이 20% 미만, 더 바람직하게는 15% 미만, 더 바람직하게는 10% 미만, 더 바람직하게는 5% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 3% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 2% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 1% 미만인 것이 바람직하다.
- [0178] 본 발명은 또한 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0179] 본 발명은 또한 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0180] 본 발명은 또한 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열



결합하는 항체이다.

- [0192] 본 발명은 또한 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0193] 본 발명은 또한 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0194] 본 발명은 또한 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0195] 본 발명은 또한 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0196] 본 발명은 또한 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0197] 본 발명은 또한 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 관한 것으로, 상기 항체는 SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0198] 본 발명은 또한, 본 발명의 인간 SRRM2에 결합하는 항체의 암 치료용 약물 제조에서의 용도를 제공한다.
- [0199] 본 발명은 또한 암 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 인간 SRRM2에 결합하는 항체를 제공한다.
- [0200] 일부 구체예에서, 본 발명의 또는 본 명세서에 기술된 인간 SRRM2에 결합하는 항체는 효과기 기능을 강화하도록 변형된 인간 Fc 영역, 예를 들어 항원 의존적 세포 매개 세포 독성(ADCC) 및/또는 보체 의존적 세포 독성(CDC)을 포함할 수 있다. 이는 항체의 Fc 영역에 하나 이상의 아미노산 치환을 도입하여 달성할 수 있다. 예를 들어, 시스테인 잔기를 Fc 영역에 도입하여 이 영역에서 사슬 간 이황화물 결합 형성을 허용하여 보체 매개 세포 사멸 및 항체 의존성 세포 독성(ADCC)을 향상시킬 수 있다. 항종양 활성이 향상된 동종이량체 항체는 또한 당업자에게 알려진 바와 같이 이중 이중 작용성 가교제를 사용하여 제조할 수 있다. 또는, 이중 Fc 영역을 갖는 항체가 조작될 수 있다.
- [0201] 또한, 본 명세서에 기술된 항체는 생성된 항체가 항체 (a) 내지 (d)와 기능적으로 동등하다면 CDR 서열에 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입을 가질 수 있다. 용어 "기능적으로 동등하다"는 SRRM2에 대한 친화성과 세포독성이 동등하다는 것을 말한다. 용어 "동등하다"는 항체 (a) 내지 (d)와 비교하여 적어도 50%, 바람직하게는 적어도 60%, 더 바람직하게는 적어도 70%, 더 바람직하게는 적어도 80%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 90%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 95%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 99% 활성을 갖는 것을 말한다. 활성의 상한은 특별히 제한되지 않으며 항체 (a) 내지 (d)보다 높을 수 있다. 친화성 또는 세포독성은 당업자에게 일반적으로 알려진 방법으로 분석할 수 있다.
- [0202] 표적 세포 또는 세포의 소포의 세포 표면에 SRRM2가 존재하는 것은 표적 세포를 포함하는 샘플을 얻은 대상체가

신경퇴행성 질환을 앓고 있다는 지표일 수도 있다. 이 맥락에서 표적 세포는 바람직하게는 뉴런이다. 표적 세포는 또한 신경교 세포일 수 있다. 신경교 세포에는 별모세포, 과립세포, 상피세포, 방사상 신경교 세포, 슈반 세포, 위성 세포, 장내 신경교 세포 및 미세아교 세포가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 이 맥락에서 샘플은 바람직하게는 뇌 조직, 뉴런 조직 및/또는 뇌척수액에서 얻는다.

- [0203] 본 명세서에 사용된 "신경퇴행성 질환"은 신경퇴행으로 알려진 과정에서 신경 세포의 구조 또는 기능이 점진적으로 손실되는 것을 특징으로 한다. 이러한 신경 손상은 궁극적으로 세포 죽음을 수반할 수 있다. 신경퇴행성 질환에는 근위축성 측색 경화증, 다발성 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 배튼병, 다발성 체계 위축증 및 프리온 질환이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0204] 따라서, 본 발명은 또한 인간 대상체에서 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 인간 대상체에서 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 명세서에서 사용되는 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 신경퇴행성 질환은 세포에 의해 특징지어지며, 여기서 인간 SRRM2는 그들의 세포 표면에 존재한다.
- [0205] 본 발명은 또한 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법을 포함하되, 상기 방법은 본 발명에 따른 약학 조성물의 치료적 유효량을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 나아가, 본 발명은 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법을 포함하되, 상기 방법은 본 명세서에 기술된 인간 SRRM2에 결합하는 항체의 치료적 유효량을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 상기 구체예에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환은 세포에 의해 특징지어지며, 여기서 인간 SRRM2는 그들의 세포 표면에 존재하는 것이 바람직하다.
- [0206] 본 발명은 또한 인간 대상체로부터 얻은 샘플에서 상기 샘플에 포함된 세포의 세포 표면에 SRRM2가 존재하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 인간 대상체가 신경퇴행성 질환에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법에 관한 것이다.
- [0207] 본 발명은 또한 인간 대상체로부터 얻은 샘플에서 SRRM2가 세포의 세포 표면에 존재하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 인간 대상체가 신경퇴행성 질환에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법에 관한 것이다.
- [0208] 상기 인간 대상체가 신경퇴행성 질환에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법은 다음 단계를 포함할 수 있다:
- [0209] - 상기 인간 대상체로부터 얻은 샘플을 제공하는 단계,
- [0210] - 상기 인간 대상체로부터 얻은 상기 샘플에서 상기 샘플에 포함된 표적 세포의 세포 표면에 SRRM2가 존재하는지 여부를 결정하는 단계,
- [0211] - 상기 샘플에 포함된 표적 세포의 세포 표면에서 SRRM2의 존재를 연관시켜 인간 대상체가 신경퇴행성 질환에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 단계.
- [0212] 본 발명은 또한 세포 표면에 SRRM2가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법에 사용하기 위한 상기 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)에 결합하는 항체에 관한 것이다.
- [0213] 상기 세포 표면에 SRRM2가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0214] 상기 세포 표면에 SRRM2가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0215] 상기 세포 표면에 SRRM2가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0216] 상기 세포 표면에 SRRM2가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역



항체는 SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0229] 상기 세포 표면에 SRRM2가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0230] 상기 세포 표면에 SRRM2가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0231] 상기 세포 표면에 SRRM2가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0232] 상기 세포 표면에 SRRM2가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0233] 본 발명의 약학 조성물 및 본 발명의 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체에 대해 본 명세서에 기술된 모든 구체예 및 본 명세서에 기술된 본 발명의 방법 및 상기 기술된 각각의 정의는 또한 본 명세서에 기술된 본 발명의 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 갖는 상기 표적 세포를 사멸하는 방법에 사용하기 위한 항체에도 적용된다.

[0234] 본 발명은 또한 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체를 투여하는 단계를 포함하는 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)를 갖는 표적 세포를 사멸하는 방법에 관한 것이다.

[0235] 상기 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)가 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0236] 상기 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)가 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0237] 상기 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)가 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0238] 상기 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)가 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 표적 세포를 사멸하는



산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

- [0250] 상기 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)가 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0251] 상기 표적 세포의 세포 표면에 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0252] 상기 표적 세포의 세포 표면에 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0253] 상기 표적 세포의 세포 표면에 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0254] 상기 표적 세포의 세포 표면에 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)가 존재하는 표적 세포를 사멸하는 방법의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0255] 본 발명의 약학 조성물, 본 발명의 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체, 본 명세서에 기술된 본 발명의 인간 대상체가 암에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법에 대해 본 명세서에서 기술된 모든 구체예 뿐만 아니라 상기 기술된 각각의 정의는 본 명세서에 기술된 상기 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2 (SRRM2)를 갖는 표적 세포를 사멸하는 방법에도 적용된다.
- [0256] 본 발명은 또한 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)에 결합하는 항체에 관한 것이다.
- [0257] 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0258] 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.
- [0259] 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를



NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0269] 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0270] 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0271] 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0272] 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 26에 도시된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0273] 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0274] 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0275] 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0276] 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 항체의 일 구체예에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 SEQ ID NO: 27에 기재

된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 28에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 29에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역, 또는 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

- [0277] 본 발명의 약학 조성물, 본 발명의 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체, 본 명세서에 기술된 바와 같은 본 발명의 인간 대상체가 암에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법에 대해 본 명세서에서 기술된 모든 구체에 뿐만 아니라 상기 기술된 바와 같은 각각의 정의는 본 명세서에 기술된 바와 같은 대상체의 암을 치료하기 전에, 상기 대상체의 표적 세포가 세포 표면에 존재하는 SRRM2를 가지고 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 항체에도 적용된다.
- [0278] 서열 목록에 도시되고 본 발명의 맥락에서 사용되는 서열에 대한 설명은 다음과 같다:
- [0279] SEQ ID NO: 1은 항체 13F11의 VH-영역의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0280] SEQ ID NO: 2는 항체 13F11의 VL-영역의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0281] SEQ ID NO: 3은 항체 23A7의 VH-영역의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0282] SEQ ID NO: 4는 항체 23A7의 VL-영역의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0283] SEQ ID NO: 5는 항체 18A4 및 항체 18A4-2의 VH-영역의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0284] SEQ ID NO: 6은 항체 18A4의 VL-영역의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0285] SEQ ID NO: 7은 항체 13F11의 VH-CDR1의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0286] SEQ ID NO: 8은 항체 13F11의 VH-CDR2의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0287] SEQ ID NO: 9는 항체 13F11의 VH-CDR3의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0288] SEQ ID NO: 10은 항체 13F11의 VL-CDR1의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0289] SEQ ID NO: 11은 항체 13F11의 VL-CDR2의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0290] SEQ ID NO: 12는 항체 13F11의 VL-CDR3의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0291] SEQ ID NO: 13은 항체 23A7의 VH-CDR1의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0292] SEQ ID NO: 14는 항체 23A7의 VH-CDR2의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0293] SEQ ID NO: 15는 항체 23A7의 VH-CDR3의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0294] SEQ ID NO: 16은 항체 23A7의 VL-CDR1의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0295] SEQ ID NO: 17은 항체 23A7의 VL-CDR2의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0296] SEQ ID NO: 18은 항체 23A7의 VH-CDR3의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0297] SEQ ID NO: 19는 항체 18A4 및 항체 18A4-2의 VH-CDR1의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0298] SEQ ID NO: 20은 항체 18A4 및 항체 18A4-2의 VH-CDR2의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0299] SEQ ID NO: 21은 항체 18A4 및 항체 18A4-2의 VH-CDR3의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0300] SEQ ID NO: 22는 항체 18A4의 VL-CDR1의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0301] SEQ ID NO: 23은 항체 18A4의 VL-CDR2의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0302] SEQ ID NO: 24는 항체 18A4의 VL-CDR3의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0303] SEQ ID NO: 25는 2007년 3월 6일 버전 2의 UniProt 데이터베이스 항목 Q9UQ35에 도시된 SRRM2의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0304] SEQ ID NO: 26은 항체 18A4-2의 VL-영역의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0305] SEQ ID NO: 27은 항체 18A4-2의 VL-CDR1의 아미노산 서열을 보여준다.
- [0306] SEQ ID NO: 28은 항체 18A4-2의 VL-CDR2의 아미노산 서열을 보여준다.

[0307] SEQ ID NO: 29는 항체 18A4-2의 VL-CDR2의 아미노산 서열을 보여준다.

[0308] SEQ ID NO: 30은 단편 tr04의 아미노산 서열을 보여준다.

[0309] 본 발명의 맥락에서 사용되는 SEQ ID NO 및 상세한 서열에 대한 개요는 다음 표 1에 나와 있다(표 1에서 보여주는 서열과 공식적인 이유로 제출해야 하는 서열 목록의 서열이 상충하는 경우, 표 1의 서열이 서열 목록의 서열에 우선한다):

**표 1**

[0310]

SEQ ID NO:	설명	서열 (CDR은 왼쪽 위 줄부터 CDR 1, 2, 3 순서로 밑줄이 그어져 있음)
1	13F11 VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSAASRFTFSNYDMAWVRQAPTQGLEWVASISPSNVNTYYRDSVKGRFTVSRDNAKSSLYLQMDSLRSEDTATYYCARLVHSFWYDFWGPGMTVTVSS
2	13F11 VL	DIVMTQTPSSQAVSAGEKVTMRCKSSQSLLYSKNKKNYLAWYQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFLGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYCCQYYKFPPTFGGGTKLELKRA
3	23A7 VH	EVQLVESGGDLVQPGRSLKLSAASGFSTFSNYDMAWVRQAPTQGLEWVASISGSGGTTYRDSVKGRFTVSRDNAKSTLYLQMDGLRSEDTATYFCARHPPSFWYDFWGP GSMVTVSS
4	23A7 VL	DIVMTQTPSSQAVSAGEKVTMSCKSGQSLLFNKNKKDYLAWYQRKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFIGGGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYCCQYYRFPPTFGHGTKLELKRA
5	18A4 VH and 18A4-2 VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSAASGFSTFSNYDMAWVRQAPTQGLEWVASISPSGGSIYYRDSVKGRFTVSRNNAKSSLYLQMDSLRSEDTATYYCARLTTYFWYDFWGP GMTVTVSS
6	18A4 VL	DIQMTQSPSFLSASVGRVTINCKASQNSNKYLNWYQKLGAEAPKLLIYNTNQLQTGIPSRFSGSGSDYTLTISSLQPEDVATYFCLQHSSRMDTFGAGTKLELKRA
7	13F11 VH-CDR1	NYDMA
8	13F11 VH-CDR2	SISPSNVNTYYRDSVKG
9	13F11 VH-CDR3	LVHSFWYDFD
10	13F11 VL-CDR1	KSSQSLLYSKNKKNYLA
11	13F11 VL-CDR2	WASTRES
12	13F11 VL-CDR3	QYYKFPPT
13	23A7 VH-CDR1	NYDMA
14	23A7 VH-CDR2	SISGSGGTTYRDSVKG
15	23A7 VH-CDR3	HPPSFWYDFD
16	23A7 VL-CDR1	KSGQSLLFNKNKKDYLA
17	23A7 VL-CDR2	WASTRES
18	23A7 VL-CDR3	QYYRFPPT
19	18A4 VH-CDR1 and 18A4-2 VH-CDR1	NYDMA
20	18A4 VH-CDR2 and 18A4-2 VH-CDR2	SISPSGGSIYYRDSVKG
21	18A4 VH-CDR3 and 18A4-2 VH-CDR1	LTTYFWYDFD
22	18A4 VL-CDR1	KASQNSNKYLN
23	18A4 VL-CDR2	NTNNLQT
24	18A4 VL-CDR3	LQHSSRMDT

25	SRRM2	<p>MYNGIGLPTPRGSGTNGYVQRNLSLVRGRRGERPDYKGEELRRLLEAALVKRP          NPDILDHERKRRVLRCLLEEMMEEQGYEEQIQEKVATFRLMLLEKDVNPG          GKKEETPGQRPVAVTETHQLAELNEKKNERLRAAFGISDSYVDGSSFDQRRARE          AKQPAPEPPKPYSLVRESSSSRSTPKQKKKKKKKDRGRRSESSSPRRERKKS          SKKKKHRSESESKKRKHRSPTPKSKRKSCKDKKRRSRSTTPAPKSRRAHRSTS          ADSASGSDTSRSRSSAAAKHTHTALAGRSPSPASGRRRGEADAPFSEPGTST          QRPSSPETATKQPSSEPYEDKDKDKKEKSATRPSPSPERSSTGPEPPATPLLA          ERHGGSPQLATTPLSQEPVNPPEASPTRDRSPPKSPEKLPQSSSESSPPS          PQPTKVSRHASSPESPKPAPAGSHREISSSPTSKNRSHGRAKRDKSHSHTP          SRRMGRSRSPATAKRGRSRSTPTKRGHRSRSPQWRRSRSAQRWGRSRSPQR          RGRSRSPQRPGWRSRNTQRRGRSRARRGRSHSRSPATRGRSRSTPARRGR          SRSTPARRSRSTPTRRRSRSTPARRGRSRSTPARRSRTRSPVRRSR          SRSPARRSGRSRSTPARRGRSRSTPARRGRSRSTPARRSGRSRSTPARR          GRSRSTPRRGRSRSLVRRGRSHSRTPQRRGRSGSSSERKNSRTSQRRSR          SNSSPEMKKSRISRRSRSLSSPRSKAKSRLSLRRLSGSSPCPKQKQSTPPR          RSRSGSSQPKAKSRTPPRRSRSSSPPKQKSKTPSRQSHSSSPHPKVKSGT          PPRQGSITSPQANEQSVTPQRRSCFESSPDELKSRTPSRHSCSGSSPPRVKS          STPPRQSPSRSSSPQPKVKAISPRQRSHSGSSPSPSRVTSRTTPRRSRSVS          PCSNVESRLLPRYSHSGSSPDTKVKPETPPRQSHSGSISPYPKVKAQTPPGP          SLSGSKSPCQEKSKDSLVSQCPGSLSLCAGVKSSTPPGESYFVSSQLKGGQ          SQTSPDHRSDTSSPEVRQSHSESPSLQSKSQTSPKGGRSRSPVTELASRSP          IRQDRGEFASAPMLKSGMSPEQSRFQSDSSSYPTVDSNSLLGQSRLEAESKE          KMALPPQEDATASPPRQKDKFSPFPVQDRPESSLVFKDTRLTPPRERSGAGSS          PETKEQNSALPTSQDEELMEVVEKSEEPAGQILSHLSSELKEMSTSNFESSP          EVEERPAVSLTLDQSQSASLEAVEVPSMASSWGGPHFSPEHKELSN SPLREN          SFGSPLEFRNSGPLGTEMNTGFSEVKEDELNGPFLNQLTDPPLDMKEQSTRS          SGHSSSELSPDAVEKAGMSSNQSISSPVLDVAVRTPSRERSSASPEMKDGL          PRTPSRRSRSGSSPGLRDGSGTPSRHSLSGSSPGMKDIPRTPSRGRSECDSSP          EPKALPQTPRPRSRSPPELNNKCLTPQRRERSGESSVDQKTVARTPLGQRS          RSGSSQELDVKPSASPQERSESDSSPDSKAKTRTPLRQRSRSGSSPEVDSKSR          LSPRRSRSGSSPEVKDKPRAAPRAQSGSDSSPEPKAPAPRALPRRSRSGSSSK          GRGSPPEGSSSTESSPEHPPKSRARRGRSRSPPEPKTKSRTPRRRSRSPSE          LTRKARLSRRSRASASSPETRSRTPPRHRRSPSVSPEPAEKSRSSRRRRSAS          SPRTKTTSRRRSPSPKPRGLQRSRSRREKTRTTRRRDRSGSSQSTSRRRQ          RSRSRVTRRRRGGSGYHSRSPARQESSRTSSRRRRGRSRTPTRSRKRSR          TSPAPWKRSRSPATHRRSRSTPLISRRRSRSTSPVSRRRSRSTSVTR          RRSRSPVSRRRSRSTPPVTRRRSRSTPTTRRRSRSTPPVTRRRSRSR          TTPVTRRRSRSTSPITRRRSRSTSPVTRRRSRSTSPVTRRRSRSTSPVT          RRRSRSTPPAIRRRSRSTPLPRKRSRSPAIRRRSRSTPRTARGKRS          LTRSPPAIRRRSAGSSSDRSRATPPATRNHSGSRTPVALNSSRMSCFSRP          SMSPTPLDRCRSPGMLEPLGSSRTPMSVLQQAGGSMMDGPGRIPDHQRTSVP          ENHAQSRIALALTAISLGTARPPPSMSAAGLAARMSQVAPVPLMSLRTAPAA          NLASRIPAASAAAMNLASARTPAIPTAVNLADSRTPAAAAMNLASRTAVAP          SAVNLADPRTPTAPAVNLAGARTPAALAALSLTSGGTPTTAANYPSSSRTPQA          PASANLVGPRSAHATAPVNIAGSRATAALAPASLTSARMAPALSGANLTPRV          PLSAYERVSGRTSPPLLDRARSTPPSAPSQRMTSERAPSPSSRMGQAPSQS          LLPPAQDQPRSPVSAFSDQSRCLAQTTVPVAGSQLSSGAVATTTSSAGDHN          GMLSVAPGVPHSDVGEPPASTGAQQPSALALQPAKERRSSSSSSSSSSSS          SSSSSSSSSSSSSSSSDSEGSLLPVQPEVALKRVSPPTPAPKEAVREGRPPE          PTPAKRKRSS          PAKPGQALPKPASPKKPPPGERRSRSPRKPIDSLRDSRSLSYSPVERRRPSP          QPSPRDQSSSERGSRGQGRGDSRSPSHKRRRETSPRPMRHRSSRSP</p>
26	18A4-2 VL	<p>DIVMTQTPSSQAVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPGQSPKLL          IYWASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYQCQQYKFPPTFGS          GTKLEIK</p>
27	18A4-2 VL-CDR1	KSSQSLLYSENKKNYLA
28	18A4-2 VL-CDR2	WASTRES
29	18A4-2 VL-CDR3	QQYYKFPPT
30	fragment tr04	<p>RSRTPSVRRRSRSTSVTRRRRSRSPVSRRRSRSTPPVTRRRSRSTPT          TRRRSRSTPPVTRRRSRSTPPVTRRRSRSTSPITRRRSRSTSPVTRRRS          RSRTPSVTRRRSRSTSPVTRRRSRSTPPAIRRRSRSTPLPRKRSRSP          LAIRRRSRSTPRTARGKRSLTRSPAIRRRSAGSSSDRSRATPPATRNHS          GSRTPPVALNSSRMSCFSRPSMSPTPLDRCRSPGMLEPLGSSRTPMSVLQ</p>

[0311] 본 발명의 맥락에서 다음과 같은 약어가 사용되었다: VH = 중쇄 가변; VH = 중쇄 가변; VL = 경쇄 가변; CDR = 상보성 결정 영역; VH-CDR = 중쇄 가변 영역의 CDR; VL-CDR = 경쇄 가변 영역의 CDR; CDR은 카뎀 알고리즘을 사

용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, <http://abysis.org/abysis/>.

- [0312] 본 문서에서 사용되는 단수형 “a”, “an” 및 “the” 는 문맥에서 달리 명시되지 않는 한 복수의 참조를 포함한다는 점에 유의한다. 예를 들어, “시약(a reagent)” 에 대한 참조는 그러한 다른 시약 중 하나 이상을 포함하며 “방법(the method)” 에 대한 참조는 당업자에게 알려진 동등한 단계 및 방법에 대한 참조를 포함하여 여기에 설명된 방법을 수정하거나 대체할 수 있다.
- [0313] 달리 명시되지 않는 한, 일련의 요소들 앞에 오는 "적어도"라는 용어는 그 시리즈의 모든 요소를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 당업자는 본 명세서에 기재된 본 발명의 특정 구체예에 대한 많은 균등물들을 인식하거나, 일상적인 실험을 통해서만 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 본 발명에 의해 포괄되도록 의도되었다.
- [0314] 용어 "및/또는"은 본 명세서에서 사용되는 경우 "및", "또는" 및 "해당 용어에 의해 연결된 요소의 전부 또는 기타 조합"의 의미를 포함한다.
- [0315] 용어 "미만" 또는 "초과"는 구체적인 숫자를 포함하지 않는다.
- [0316] 예를 들어 "20 미만"은 도시된 숫자보다 적다는 의미이다. 마찬가지로 "초과" 또는 "보다 큰"은 도시된 숫자보다 크거나 초과한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "80% 초과"는 도시된 숫자 80% 보다 크거나 초과한다는 것을 의미한다.
- [0317] 본 명세서 및 이어지는 청구범위 전체에서, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단어 "포함하다(comprise)" 및 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 명시된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 포함하지만 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 배제하지 않는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 본 명세서에 사용될 때, 용어 "포함하는(comprising)"은 용어 "함유하는(containing) 또는 "포함하는(including)"로 대체될 수 있으며, 때로는 용어 "갖는(having)"으로 대체될 수 있다. 본 명세서에 사용될 때, "구성하다(consisting of)"는 명시되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 제외한다.
- [0318] 용어 "포함하는(including)"는 "포함하되 이에 제한되지 않는"를 의미한다. "포함하는(including)" 및 "포함하나 이에 제한되지 않는"는 상호교환적으로 사용된다.
- [0319] 본 발명은 본 명세서에 설명된 특정 방법론, 프로토콜, 재료, 시약 및 물질 등에 한정되지 않으며, 따라서 다양할 수 있음을 이해해야 한다. 본 명세서에 사용된 용어는 특정 구체예를 설명하기 위한 것이며, 청구범위에 의해서만 정의되는 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.
- [0320] 본 명세서 본문 전체에 인용된 모든 출판물(모든 특허, 특허 출원, 과학 출판물, 지침 등 포함)은 상위 또는 하위에 관계없이 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 통합된다. 본 명세서의 어떠한 내용도 본 발명이 선행 발명에 의해 그러한 공개에 선행할 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 참조로 통합된 자료가 본 명세서와 모순되거나 일치하지 않는 범위 내에서, 본 명세서는 그러한 자료를 대체한다.
- [0321] 여기에 인용된 모든 문서 및 특허 문서의 내용은 그 전체가 참조에 의해 통합되어 있다.
- [0322] 본 발명과 그 장점에 대한 더 나은 이해는 예시적인 목적으로만 제공되는 다음의 실시예로부터 얻을 수 있을 것이다. 이들 실시예는 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로든 제한하기 위한 것이 아니다.
- [0323] 본 발명은 또한 다음 항목들을 특징으로 한다:
- [0324] 1. 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 세린/아르기닌 반복 매트릭스 단백질 2(SRRM2)에 결합하는 항체, 바람직하게는 단클론 항체 및 임의로 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.
- [0325] 2. 제1항에 있어서, 상기 항체는 세포독성 활성을 갖는 약학 조성물.
- [0326] 3. 선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 ADCC 또는 CDC를 갖는 약학 조성물.
- [0327] 4. 선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 세포독성 물질과 컨쥬게이트되는 약학 조성물.
- [0328] 5. 선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 키메라 항원 수용체(CAR)의 일부인 약학 조성물.
- [0329] 6. 제5항에 있어서, 상기 CAR은 T 세포, NK 세포, NK-T 세포 또는 대식세포에 포함되는 약학 조성물.
- [0330] 7. 선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 SRRM2는 외부로 노출되는 약학 조성물.

- [0331] 8. 선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 세포내 항체가 아닌 약학 조성물.
- [0332] 9. 선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는
- [0333] (a) SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0334] (b) SEQ ID NO: 3에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 4에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0335] (c) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0336] (d) 항체 (a) 내지 (c) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 약학 조성물.
- [0337] 10. 선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는
- [0338] (a) SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0339] SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체
- [0340] (b) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0341] SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체
- [0342] (c) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0343] SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0344] (d) 항체 (a) 내지 (c) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체인 약학 조성물.
- [0345] 11. 선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체의 암 치료 방법에 사용하기 위한 것으로, 바람직하게는 상기 암은 세포에 의해 특징지어지며, 여기서, 인간 SRRM2는 그들의 세포 표면에 존재하는 약학 조성물.
- [0346] 12. 제11항에 있어서, 상기 암은 유방암, 전립선암, 폐암, 대장암, 난소암, 췌장암, 위암, 담관암, 구강 편평상피암, 혈액 악성 종양 또는 신경교종인 약학 조성물.
- [0347] 13. 인간 대상체로부터 얻은 샘플에서 SRRM2가 상기 샘플에 포함된 세포의 세포 표면에 존재하는지 여부 및/또는 SRRM2가 세포의 소포의 표면에 존재하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 인간 대상체가 암에 걸릴 가능성이 있는지를 결정하는 방법.
- [0348] 14. 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체로, 상기 항체는
- [0349] (a) SEQ ID NO: 1에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0350] (b) SEQ ID NO: 3에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 4에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0351] (c) SEQ ID NO: 5에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 6에 도시된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0352] (d) 항체 (a) 내지 (c) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하

는 항체인 항체.

- [0353] 15. 표적 세포의 세포 표면에 존재하는 인간 SRRM2에 결합하는 항체로,
- [0354] (a) SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 8에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3를 포함하는 중쇄 가변영역; 및
- [0355] SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0356] (b) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 14에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0357] SEQ ID NO: 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 18에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0358] (c) SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 21에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3를 포함하는 중쇄 가변영역; 및
- [0359] SEQ ID NO: 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, SEQ ID NO: 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0360] (d) 항체 (a) 내지 (c) 중 임의의 하나가 결합하는 인간 SRRM2 단백질의 에피토프와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 포함하는 항체.
- [0361] **실시예**
- [0362] 재료 및 방법
- [0363] **세포 및 배양 조건**
- [0364] 세포는 8% v/v 소 태아 혈청, 1% v/v L-글루타민 및 1% v/v 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 DMEM/F12 배지 (Gibco BRL, Karlsruhe, Germany)에서 배양되었다. 모든 세포는 37°C, 18.3% O<sub>2</sub> 및 5% CO<sub>2</sub>에서 가습된 CO<sub>2</sub> 인큐베이터에서 인큐베이션되었다. 저산소 세포는 1% O<sub>2</sub>에서 인큐베이션되었다.
- [0365] **293 세포의 형질주입**
- [0366] 293 세포는 제조사의 지침에 따라 리포펙타민™ 2000 형질주입 시약(ThermoFisher Scientific, 독일 멘젤)을 사용하여 인간 SRRM2 또는 이의 돌연변이체를 코딩하는 발현 플라스미드로 형질주입되었다. 적절한 경우, 80 µg/mL의 하이그로마이신 C로 양성 형질주입된 세포에 대해 세포를 선택하고 80 µg/mL의 하이그로마이신 C가 보충된 정상 성장 배지에서 추가로 배양하였다.
- [0367] **신선한 혈액으로부터 프라이머리 말초혈액 단핵세포(PBMC)의 분리**
- [0368] 건강한 공여자의 신선한 헤파린 처리된 혈액 30 mL를 PBS로 희석하여 10 mL의 인간 Pancoll(Pan Biotech, Aidenbach, Germany) 층 위에 조심스럽게 적재하였다. 튜브를 800xg에서 25분 동안 원심분리하였다. 그 후 Pancoll과 혈장 사이의 중간층에서 PBMC를 조심스럽게 채취하여 PBS로 3회 세척하였다. 세포는 실험을 위해 신선하게 사용되거나 나중에 실험을 위해 -80°C에서 즉시 냉동 및 보관되었다.
- [0369] **플로우 사이토메트리**
- [0370] SRRM2 발현의 플로우 사이토메트리를 위해 세포를 FACS-Buffer(PBS + 2% FSC)의 3종의 SRRM2 특이적인 항체 또는 20분 동안 이소타입 대조군 항체로 염색한 다음 항-쥐-Alexa Fluor®647 2차 항체로 염색하였다(Jackson Immuno Research). 모든 염색은 얼음 위에서 수행되었다.
- [0371] **면역블롯팅**
- [0372] 웨스턴 블롯팅에 의한 SRRM2 발현 분석을 위해, 전체 세포 용해물을 제조하였다. 부착 세포를 PBS로 세척하고 트립신으로 분리하고 펠렛화하였다. 세포 펠렛을 PBS로 세척한 후, 세포를 프로테아제 억제제(Roche Diagnostics)가 있는 RIPA 완충액에 재현탁시키고 얼음 위에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 세포 단편을 최대 속도로 4°C에서 20분 동안 원심분리하였다. 상등액을 새로운 튜브로 옮기고 단백질 함량은 Bradford assay(Bio-

Rad)로 측정하였다. 세포 용해물 20  $\mu$ g을 폴리아크릴아마이드 젤 전기 영동법에 사용하였다. 젤을 니트로셀룰로오스 막에 전기블롯하고 TBST에서 5% 우유로 차단하였다. 항-SRRM2(Thermo Scientific), 항-GFP(헬름홀츠 센터 뮌헨의 ‘단클론 항체’ 코어 시설에서 제공된 귀한 선물) 등 1차 항체가 웨스턴 블롯팅에 사용되었다. 모든 1차 항체는 4°C에서 밤새도록 인큐베이션되었다. 막을 세척하고 HRP-컨쥬게이트된 2차 항체와 함께 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 다음의 2차 항체가 사용되었다: 항-쥐 IgG-HRP(Cell Signaling), 항마우스 IgG-HRP(Cell Signaling Technology, Frankfurt a. Main, Germany) 및 항토끼 IgG-HRP (Cell Signaling). 단백질 검출은 ECL 시스템(GE Healthcare)으로 수행되었다.

[0373] **면역침전**

[0374] 면역침전은 CNBr 비드(CNBr-activated Sepharose 4 Fast Flow, GE Healthcare)를 사용하여 수행되었다. 비드 1 g을 10 mL의 1 mM HCl에 용해시키고 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 그 후 비드를 3000xg에서 1분 동안 회전시키고 15x 세척하였다. 그 다음, 서브클래스 특이적인 마우스 항-쥐 IgG2a 항체를 비드(결합 완충액 0.3M NaHCO<sub>3</sub> 중 2 mg 항체, 1.5M NaCl, pH 8.3)에 실온에서 1시간 동안 결합시켰다. 그 후 비드를 결합 완충액에서 세척하고 나머지 결합 부위를 모두 실온에서 2시간 동안 1M 에탄올아민(1M)으로 차단하였다. 세척 완충액(0.1M Tris/HCl, 0.5M NaCl, pH 4) 및 NaOAc 완충액(0.1M NaOAc, 0.5M NaCl)에서 결합된 비드를 PBS에 재현탁하고 22E6과의 결합에 사용하였다. 따라서, 500  $\mu$ l의 22E6 하이브리도마 상등액을 60  $\mu$ l의 항-서브클래스 특이적인 비드와 함께 4°C에서 밤새도록 인큐베이션하였다.

[0375] 그런 다음 비드를 PBS로 세척하고 2 mg 세포 용해물 또는 0,75  $\mu$ g sCD73(인간 CD73/NT5E 단백질, his 태그됨, Sino Biologics)과 함께 4°C에서 밤새도록 인큐베이션하였다. 그 후, 비드는 프로테아제 억제제가 있는 RIPA 완충액, PBS+(PBS, 0.5% N-라우릴사르코신, 0.1% SDS) 및 PBS에서 세척되었다. 상등액을 버리고 비드를 3x Laemmli 완충액에 재현탁하고 실온에서 3분 동안 인큐베이션하였다. 1,000xg에서 5분 동안 원심분리한 후 상등액을 웨스턴 블롯 분석에 사용하였다.

[0376] **SRRM2 녹아웃 세포 생성**

[0377] SRRM2 특이적인 CRISPR-RNA(crRNA)는 자유롭게 이용가능한 온라인 도구(IDT)로 설계되었다. 각각의 다른 특정 crRNA는 가이드 RNA(gRNA)를 구축하는 트랜스활성화 RNA(tracrRNA)에 융합된 다음 CAS9 뉴클레아제와 복합체를 형성하였다. Lonza의 4D-Nucleofector Protocol을 사용하여 전기천공법으로 A549 폐암 세포에 개별 복합체 조합을 도입하였다. 전기천공된 세포는 1주일 후에 SRRM2 항체 13F11, 18A4 및 23A7의 결합에 대해 FACS(Fluorescence Activated Cell Sorting)에 의해 분석되었다. 세포 클론은 정렬 및 제한 효소 복제에 의해 생성되었다. 마지막으로, 클론은 FACS에 의해 재분석되었다. 확인된 녹아웃 클론은 그 후 CRISPR/CAS9 매개 돌연변이에 대한 스크리닝에 의해 확인되었다. 따라서, 모세포 및 녹아웃 클론으로부터의 유전체 DNA를 분리, 시퀀싱 및 야생형 서열과 비교하였다.

[0378] **공초점 현미경**

[0379]  $1 \times 10^5$  세포를 커버 슬립에 씨딩하고 밤새도록 성장시켰다. 배지를 제거하고 세포를 PBS로 세척하며, 4% PFA에 10분 동안 고정하고, 0.3% 트윈 20을 함유하는 PBS로 투과시키고, 최종적으로 0.1% 트윈 20을 함유하는 TBS 중 3% BSA로 차단하였다. 염색을 위해 세포를 1차 항체와 함께 인큐베이션하고, 실온에서 1시간 동안 1% BSA 및 0.1% 트윈 20이 포함된 TBS에 희석하였다. 그런 다음 세포를 3회 세척한 후 암실에서 2차 항체(염소 항-쥐-알렉사 647)와 함께 40분 동안 인큐베이션하였다. 최종 세척 단계 후, 핵을 DAPI로 염색하고 장착 매체(Vectashield)를 추가하고 커버 슬립을 현미경 슬라이드에 거꾸로 장착하였다. 슬라이드는 Leica LASX 소프트웨어를 사용하여 Leica SP8X STED 현미경에서 분석되었다.

[0380] **면역조직화학**

[0381] 파라핀 섹션을 슈퍼폼 플러스 슬라이드에 장착하였다. 아세톤에 고정한 후 슬라이드를 1차 항체와 함께 인큐베이션한 다음 적절한 비오틴화된 2차 항체와 함께 인큐베이션하였다. 0.01% 3-아미노-9-에틸카르바졸(AEC)을 크로모겐으로 사용하여 슬라이드를 현상하였다. 헤마톡실린으로 대조염색한 후 슬라이드를 카이저의 글리세롤 젤라틴으로 덮었다.

[0382] **결과**

[0383] 실시예 1은 단클론 항체 13F11, 18A4 및 23A7이 다양한 암세포주의 용해물로부터 SRRM2를 특이적으로 침전시킨다는 것을 보여준다. 항체는 활성화된 시아노젠 브로마이드 비드에 결합되었고 난소암 세포주의 용해물과 함께

4°C에서 밤새도록 인큐베이션되었다. 다음날, 비드를 원심분리에 의해 침전시키고, 결합된 단백질을 Laemmli 완충액에서 용리시키고, 질량 분석에 의해 분석하였다. 3개의 독립적인 실험에서 신뢰도 점수는 >60이었고, 이소타입 대조군 항체로 침전한 것에 비해 침전된 SRRM2의 농축 비율은 각각 1824.2, 182.6 및 40.8로 나타났다(도 1 참조).

[0384] 실시예 2는 SRRM2가 다양한 암세포주의 표면에 노출되어 있음을 보여준다. 세포를 13F11(도 2A 및 도 2B의 실선) 또는 이소타입 대조군 항체(도 2A의 점선, 도 2B의 유색 히스토그램)와 함께 인큐베이션하였다. 그런 다음 세포를 세척하고 항-쥐 IgG 항체로 표지된 Alexa647과 함께 인큐베이션하였다. 그 다음, 형광은 FACS Canto 상에서 플로우 사이토메트리에 의해 측정되었다. 정상 PBMC는 표면 SRRM2를 발현하지 않는다.

[0385] 실시예 3은 13F11, 23A7 및 18A4가 SRRM2 특이적임을 보여준다: A549 인간 폐암 세포는 SRRM2 특이적인 gRNA 및 Cas9 단백질로 구성된 리보핵산단백질 복합체로 형질주입되었다. 7일 후, 녹아웃 및 야생형 세포에 대한 항체의 결합을 플로우 사이토메트리로 비교하였다. 이를 위해 A549 야생형(굵은 선) 및 A549 SRRM 녹아웃 라인 #25(유색 히스토그램)를 3개의 항체 13F11, 18A4 및 23A7 중 임의의 하나와 함께 인큐베이션하였다. 세포를 세척한 다음 Alexa647 표지된 항-쥐 2차 항체와 함께 인큐베이션하였다. 그런 다음 FACS Canto에서 형광을 측정하였다. 음성 대조군(점선)으로 이소타입 대조군 항체가 포함되었다. 라인 #25의 감소된 형광 강도는 SRRM2에 대한 항체의 특이성을 나타낸다(도 3 참조).

[0386] 실시예 4는 인간 암세포에 대한 SRRM2의 막 위치를 추가로 나타낸다. SK-OV-3 인간 난소암 세포를 현미경 슬라이드에서 성장시키고 PBS로 세척한 후 항체 13F11과 함께 인큐베이션하였다. 고정하기 전에 항체와 함께 인큐베이션하면 세포가 살아있고, 따라서 항체는 온전한 세포에 결합한다. 그런 다음, 세포를 4% 파라포름알데히드로 고정하고 Alexa647-결합된 적절한 항-쥐 IgG 2차 항체와 함께 다시 인큐베이션하였다. 그 다음 염색을 공초점 형광 현미경으로 검사하였다(도 4 참조).

[0387] 실시예 5는 인간 암세포에 대한 SRRM2의 막 위치를 더욱 명확히 보여준다. 여기서 UWB1.289 인간 난소암 세포를 막단백질 CD47(녹색)에 특이적인 SRRM2 특이적인 항체 13F11(마젠타) 및 항체 18F10과 공동염색하였다. 상기와 같이 고정한 후, 공초점 형광 현미경으로 세포를 분석하였다. 핵은 DAPI(파란색)로 대조염색되었다. 병합된 사진의 흰색은 두 항체의 공존을 나타낸다(도 5 참조).

[0388] 실시예 6은 SRRM2가 RIPA 완충액을 사용한 용해에 내성이 있는 다른 막 하위 도메인의 지질 래프트에 위치함을 보여준다. SK-OV-3 세포를 RIPA 완충액(150mM NaCl, 50mM Tris/HCl(pH 7.4), 1% Igepal, 0.5% Natrium desoxycholat)에서 용해시켰다. 이어서, 용해물을 옵티프랩 구배에 로딩하고, 밤새도록 32,000 rpm에서 원심분리하였다. 400  $\mu$ l의 분획을 채취하고 각 분획 2  $\mu$ l을 니트로셀룰로오스 필터에 점적하였다. 그런 다음 이 필터를 13F11 또는 테트라스파닌 CD63에 특이적인 항체와 함께 인큐베이션하였다. 도 6에서 볼 수 있는 바와 같이, SRRM2는 구배의 분획 2 및 3에 존재하며, 약 1.13-1.19 g/mL의 밀도에 해당하므로, 지질 래프트와 기타 불용성 막 미세 도메인의 가정된 밀도에 해당한다. 더 높은 비밀도(specific density)를 갖는 가용성 단백질은 구배의 분획 7-10에 주로 위치한다.

[0389] 실시예 7은 표면-SRRM2-양성 SK-OV-3-세포가 SRRM2-특이적인 13F11 CAR-T-세포를 활성화함을 보여준다. 두 공여자(1 및 2)로부터의 프라이머리 T 세포는 항체 13F11로부터 유래된 단일 사슬 작제물과 함께 키메라 항원 수용체(CAR)를 인코딩하는 리트로바이러스 벡터로 형질도입되었다. 형질도입된 T 세포에 대한 CAR의 발현은 염소-항 쥐 IgG 항체(미도시됨)를 사용한 플로우 사이토메트리에 의해 시험되었다. SK-OV-3 세포는 X축에 도시된 E:T 비율로 형질도입되지 않은 대조군 T 세포(블롯의 1-2열)의 13F11 CAR-T 세포(블롯의 3-4열)와 함께 24시간 동안 인큐베이션되었다. 마지막으로, T 세포 활성화의 표지자인 상등액의 인터페론-감마를 상용 ELISA 분석으로 정량하였다(도 7 참조).

[0390] 실시예 8은 SRRM2-특이적인 CAR-T 세포가 SRRM2-양성 HO-8910 표적세포도 사멸시킴을 보여준다. 여기서, 사멸은 상용 LDH assay로 측정하였다(도 8 참조).

[0391] 실시예 9는 난소암 환자의 복수로부터 분리된 세포의 소포(EV)가 SRRM2 양성임을 보여준다. EV는 초원심분리 및 밀도 구배 원심분리에 의해 분리되었다. EV의 샘플을 니트로셀룰로오스 막에 점적하고 13F11, 18A4 또는 23A7과 함께 인큐베이션한 다음 HRP 결합 항-쥐 2차 항체와 함께 인큐베이션하였다. ECL로 막을 현상하였다(도 9 참조). 대조군으로는 관련이 없는 이소타입 항체가 사용되었다(도 9의 가장 오른쪽 이미지 4).

[0392] 실시예 10은 암세포 상의 표면 SRRM2가 저산소에 의해 유도됨을 보여준다. 고형암 치료를 위한 대부분의 시판되는 치료용 항체는 저산소 유도 단백질을 표적으로 하고 있다. 저산소증은 고형 종양의 공통적인 특징이기 때문

에, 이 단백질들은 암세포에서 고도로 발현된다. 또한, 저산소 조건에서 암세포의 생존과 성장을 위한 이러한 단백질의 관련성에 대한 힌트로 저산소 조건에서의 번역 유도를 고려할 수 있다. SRRM2가 저산소 조건에서 유도되는지 여부를 조사하기 위해, 본 발명자들은 표준 DMEM 배지에서 72시간 동안 정상산소 조건(약 18% O<sub>2</sub>) 또는 저산소 조건(1% O<sub>2</sub>)에서 인간 A549, U138, HT29 및 SK-OV-3 세포를 인큐베이션하였다. 그 후, 세포를 SRRM2-특이적인 항체 13F11 또는 이소타입 대조군 항체로 염색하였다. 그 다음 13F11의 결합을 플로우 사이토메트리로 정량화하고 평균 형광 강도('도 10의 평균: Cy5-A')로 나타내었다. 저산소 세포의 평균값은 정상산소 하에서보다 약 2배 높았으며, 이는 표면 SRRM2가 저산소 유도 단백질임을 보여준다(도 10 참조).

[0393] 실시예 11은 13F11이 내부화됨을 보여준다. 단클론 항체는 독소 또는 방사능을 운반하도록 변형될 수 있다. 이러한 '항체 약물 컨쥬게이트'(ADCs)는 치료 방법으로 점점 더 많이 사용되고 있다. ADC의 경우 표적 세포에 결합하고 약물(payload)이 활성을 발휘할 수 있는 표적 세포 내부로 내부화되는 것이 중요하다. SK-OV-3 세포에 의한 13F11의 내부화를 시험하였다. 이를 위해 SK-OV-3 세포를 13F11과 함께 상온에서 10분간 배양한 후 철저히 세척하여 유리항체를 제거하였다. 이후 이들 세포의 샘플을 37°C에서 1 내지 5시간 동안 인큐베이션하거나 얼음 위에 보관하였다(= 0시간). 그런 다음, 세포를 Alexa647-결합된 2차 항-쥐 IgG 항체로 염색하고 플로우 사이토메트리로 형광을 측정하였다. 시간 경과에 따른 형광의 감소는 SRRM2-13F11 복합체의 내부화를 나타내며, 이는 2차 항체의 결합 감소를 초래한다. 37°C에서 0시간 후 측정된 형광을 100%로 설정하였다(도 11 참조).

[0394] 실시예 12는 원발성 췌장암의 표면에 SRRM2가 발현되어 있음을 보여준다. 췌장암 또는 정상 췌장 검체에서 유래한 파라핀 절편을 18A4로 염색한 후 HRP 결합 2차 항체를 사용하여 ABC로 현상하였다. 도 12에 나타난 바와 같이 암세포는 SRRM2(화살표)의 막 위치를 명확하게 드러내는 반면, 정상세포에서는 단백질이 핵염색 패턴(화살표)을 보인다.

[0395] 실시예 13은 SRRM2가 면역저하 SCID 마우스에 이종이식된 인간 HUCT-1 세포로부터의 폐 전이 표면에서 발현된다는 것을 보여준다. 대조적으로, 정상 마우스 조직(뇌, 신장, 간)은 핵 염색 패턴을 나타낸다.

[0396] 실시예 14는 13F11, 18A4-2 및 23A7이 SRRM2의 아미노산 1889 내지 2150에 걸쳐 있는 단편(본 명세서 tr04이라 명명, SEQ ID NO: 30)에 결합함을 보여준다(도 15 참조). HEK293 세포를 HIS-태그(HEK293-tr04)에 융합된 SRRM2의 아미노산 1889 내지 2150을 코딩하는 발현 플라스미드로 형질감염시켰다. 비드-결합된 SRRM2-특이적인 항체 13F11, 18A4-2 및 23A7 및 형질주입된 세포의 용해물 또는 대조군으로서 형질주입되지 않은 293 세포(HEK293)로 면역침전을 수행하였다. 침전된 단백질은PAGE에 의해 분리되고 PVDF 막으로 옮겨진 다음 HRP에 결합된 항-쥐 항체와 함께 인큐베이션되었다. 마지막으로, ECL로 블롯을 현상하였다. 추가 대조군으로서, 형질주입된 세포 및 형질주입되지 않은 세포로부터의 용해물을 포함하였다.

[0397] 실시예 15는 시아노몰거스 원숭이의 정상 조직이 SRRM2에 대해 음성으로 염색되거나 면역조직화학에 의해 밝혀진 바와 같이 세포질/핵 염색을 보여준다(도 16 참조). 막 염색은 관찰되지 않았다: Mem = membrane; Cyto = 세포질; Nucle = nuclear. 시아노몰거스 원숭이의 FFPE 조직을 13F11 항체와 함께 인큐베이션한 다음, HRP에 결합된 염소 항-쥐 IgG 항체와 함께 인큐베이션하였다(ImPRESS HRP Peroxidase detection kit; <https://vectorlabs.com/products/enzyme-polymer/immpress-hrp-goat-anti-rat-igg-kit>).

[0398] 실시예 16은 상이한 위치(담관, 난소, 췌장, 위)에서 유래된 종양 샘플의 대부분이 SRRM2 막 염색을 나타냄을 보여준다(도 17 참조). 포르말린 고정 파라핀 매립(FFPE) 종양 조직 및 인접 정상 조직을 13F11로 염색한 다음 HRP와 결합된 쥐 특이적인 2차 항체와 함께 인큐베이션하였다. 조직은 훈련된 병리학자에 의해 검사되었고 염색 강도는 0(음성)에서 3+(대부분의 세포에서 강한 발현)까지 점수가 매겨졌다.

[0399] 실시예 17은 경쇄 및 중쇄의 서열 및 이의 항체 18A4-2 단편의 서열을 보여준다(도 18 참조).

[0400] 실시예 18은 SRRM2-특이적인 항체 13F11, 18A4-2 및 23A7이 단편 tr04에 결합함을 보여준다(도 19 참조). 96-웰 세포 클러스터 플레이트를 정제된 SRRM2-tr04-HIS 또는 대조군으로서 MISP-HIS 단백질(각각 50 µg/mL)로 밤새도록 코팅한 다음 TBST에서 탈지 분유로 차단하였다. 항체 13F11, 18A4-2, 23A7 또는 항-MISP 항체를 상온에서 2시간 동안 첨가하였다. 세척 후, 플레이트를 HRP에 결합된 2차 항-쥐 IgG 항체와 함께 배양하고 TMB로 현상하였다. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>와의 반응을 중지한 후 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

도면

도면1

Accession	Peptide count	Unique peptides	Confidence score	ratio 13F11/Iso	Gene symbol	FAS12020X002_Iso_Ovcar_92-125700	FAS12020X009_13F11_Ovcar_92-125857	FAS12020X002_Iso_Ovcar_92-125700	FAS12020X009_13F11_Ovcar_92-125857
Q9UQ35	4	4	81	1824,2	SRRM2	589	1074721	0	4

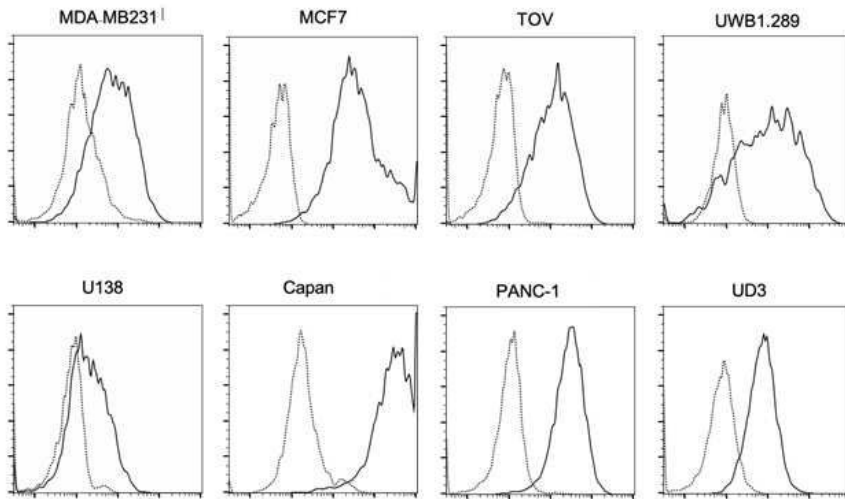
  

Accession	Peptide count	Unique peptides	Confidence score	raw abundance ratio 23A7/Flag	Gene symbol	FAS12003X013_1_FLAG3H3_Ovcar_92-104666	FAS12003X016_4_23A7_Ovcar_92-104669	FAS12003X013_1_FLAG3H3_Ovcar_92-104666	FAS12003X016_4_23A7_Ovcar_92-104669
Q9UQ35	6	5	137	182,6	SRRM2	126957	33142083	0	3

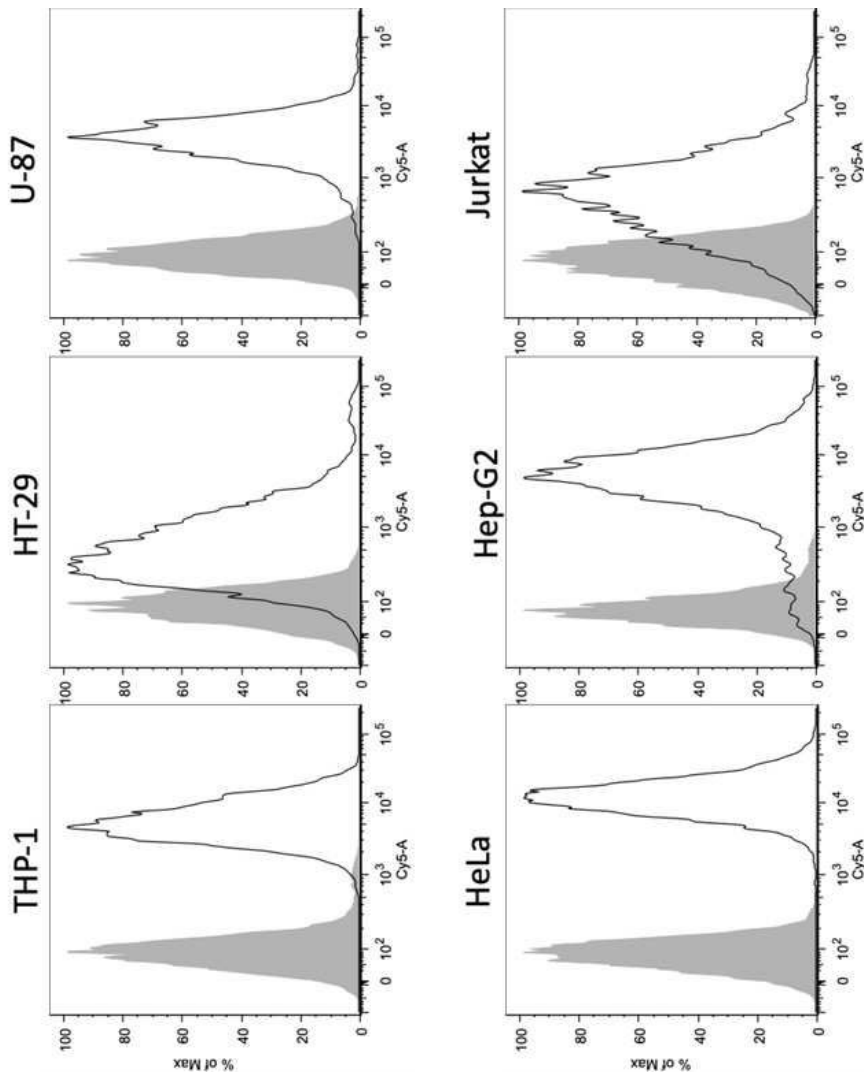
  

Accession	Peptide count	Unique peptides	Confidence score	Gene symbol	ratio 18A4/iso2a	FAS13857X002_1_Iso2a_MBP7G4_UWB1_92-236943	FAS13857X008_7_18A4_UWB1_92-236949	FAS13857X002_1_Iso2a_MBP7G4_UWB1_92-236943	FAS13857X008_7_18A4_UWB1_92-236949
Q9UQ35	4	4	114	SRRM2	40,8	40994	1673452	0	4

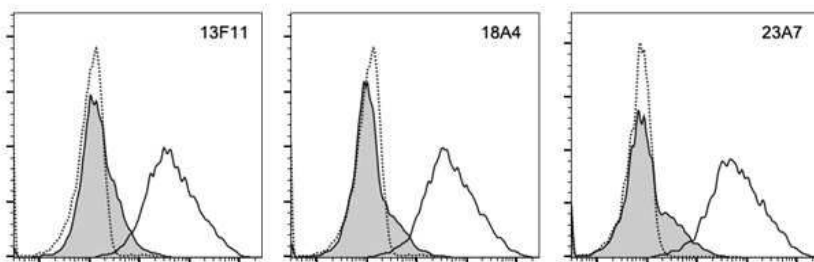
도면2a



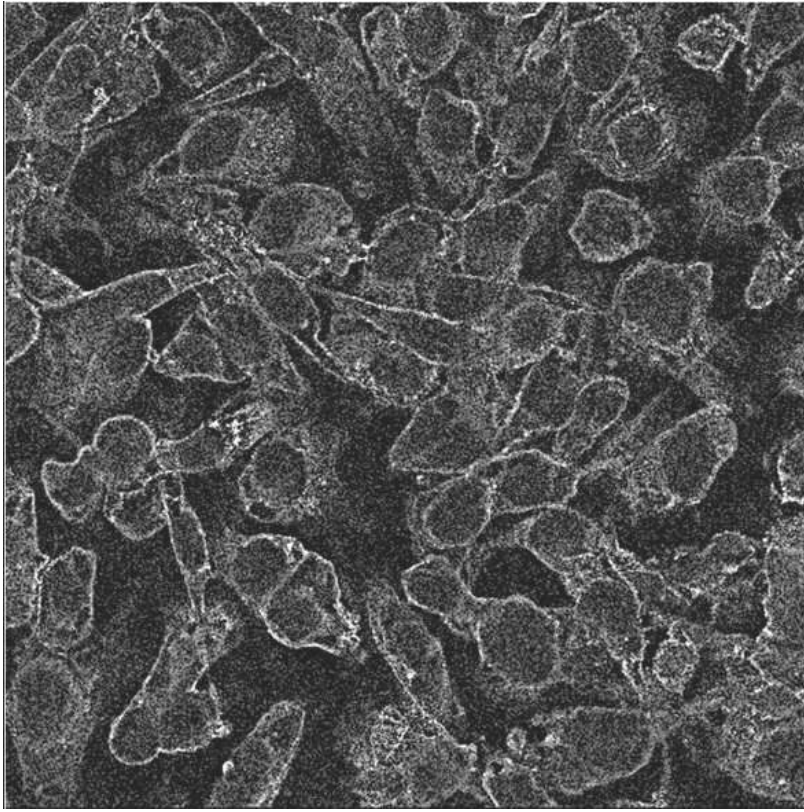
도면2b



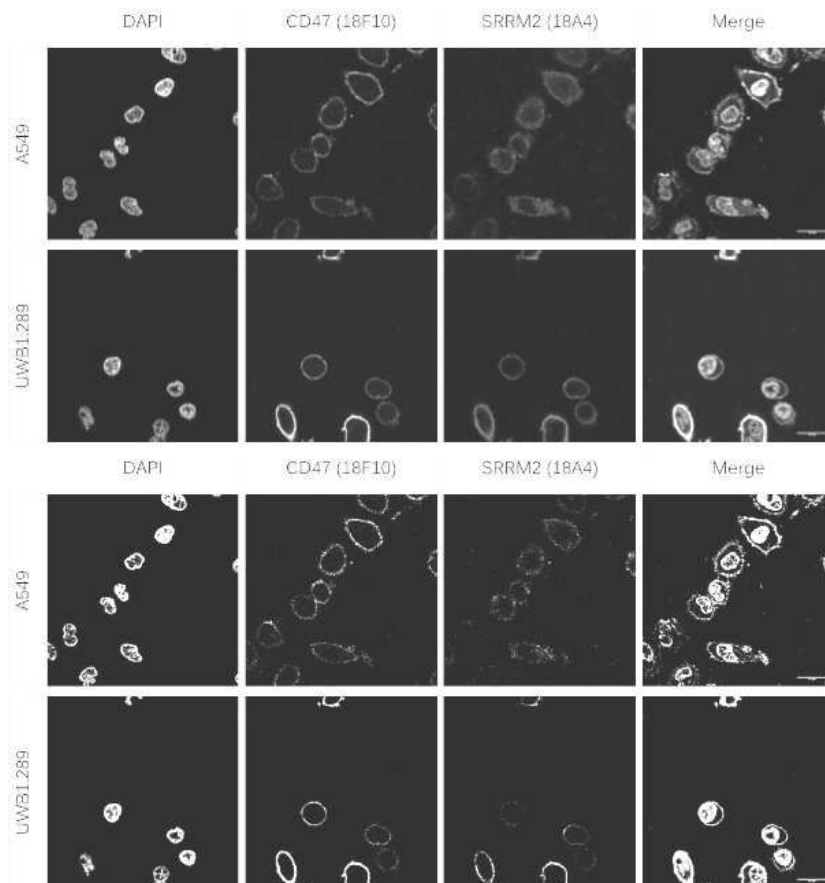
도면3



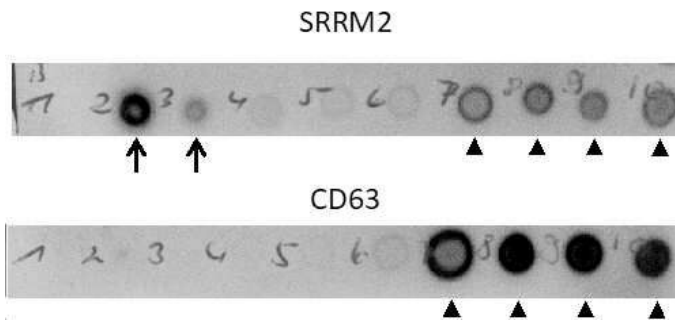
도면4



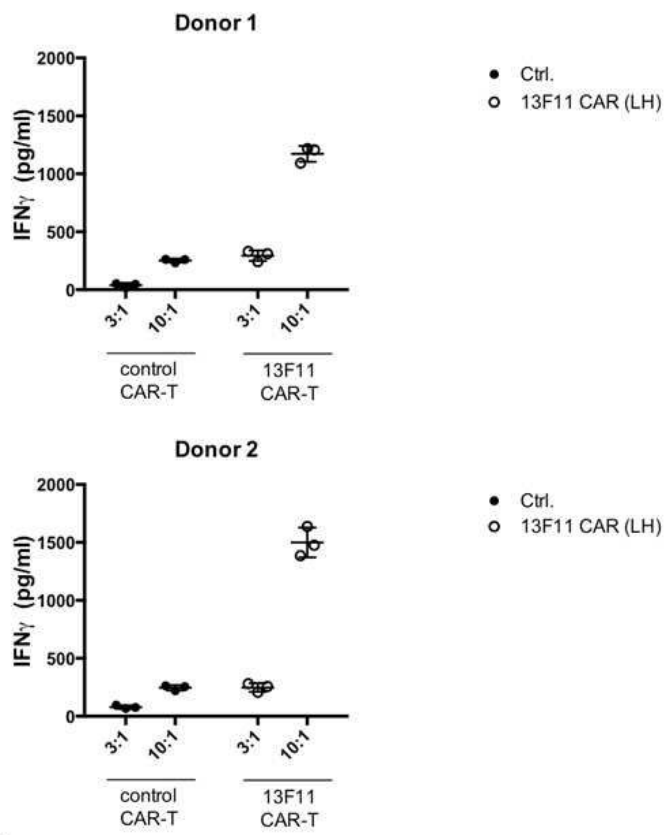
도면5



도면6

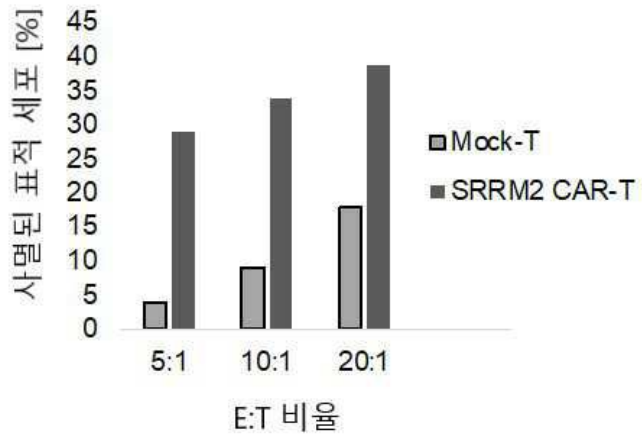


도면7



도면8

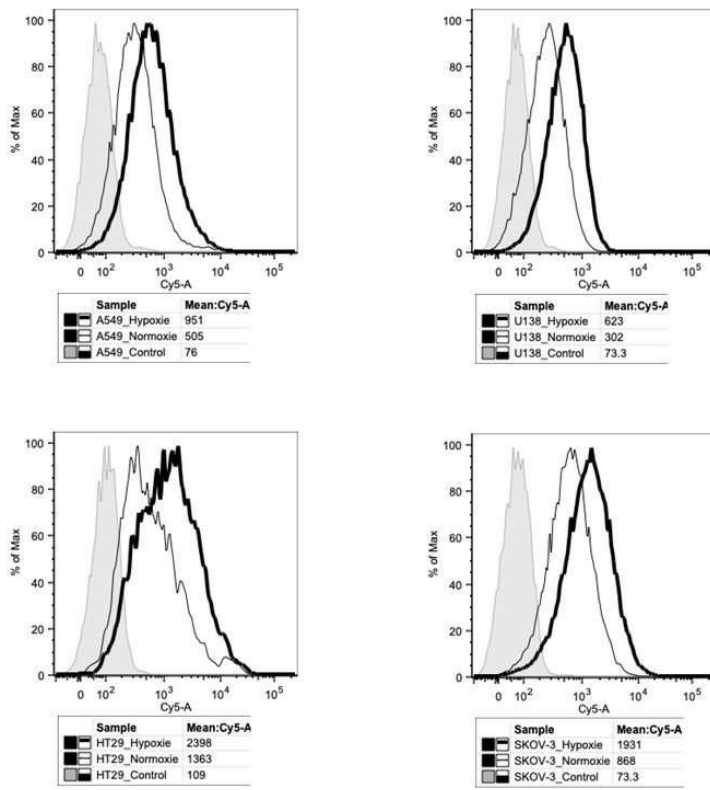
### HO8910 세포의 사멸



도면9

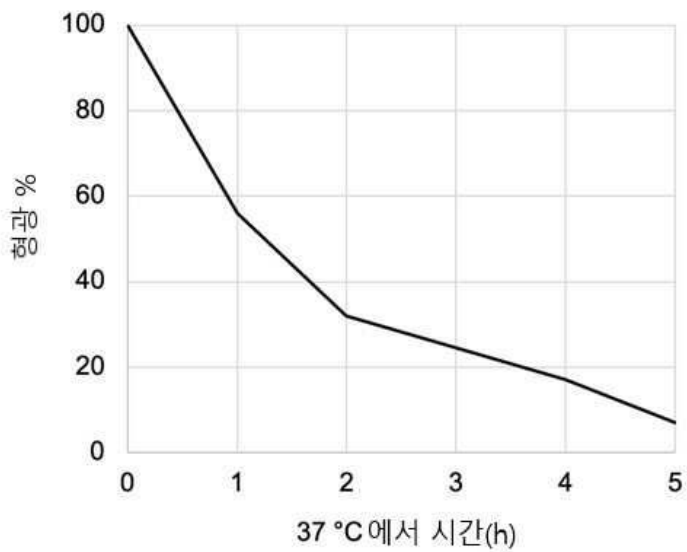


도면10



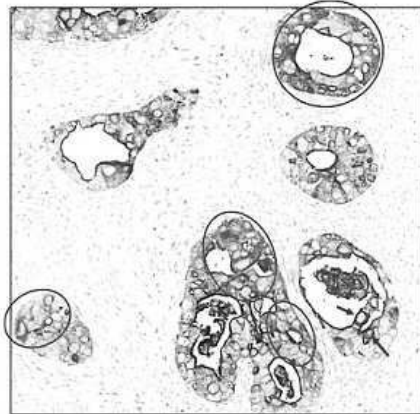
- 이소타입 대조군
- 정상산소 조건
- 저산소 조건

도면11



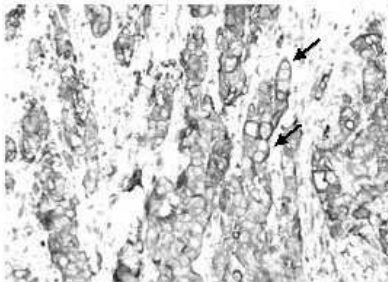
도면12

취장암

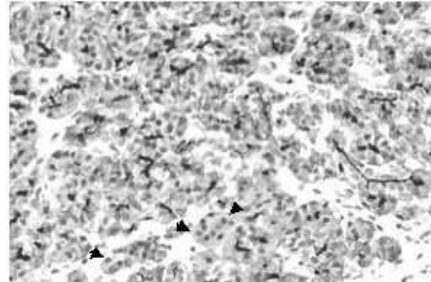


정상 조직으로 둘러싸인 암세포의 집단은 강한 막 염색을 나타냄(화살표와 원)

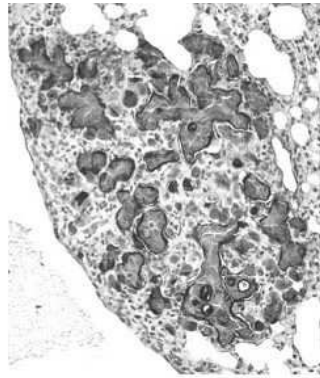
취장암



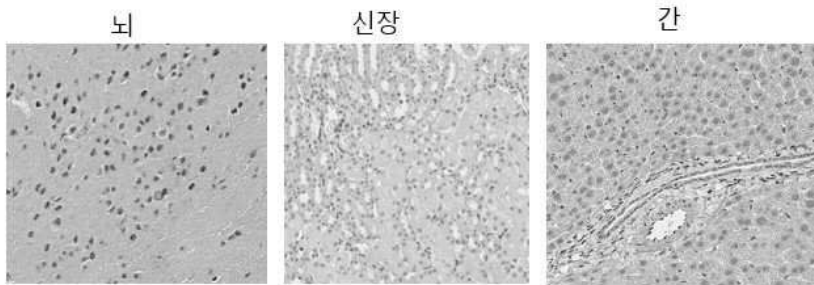
정상 취장



도면13



이종이식된 인간 HUCCT-1 담관암 세포의 폐 전이는 강한 막 염색을 나타냄



도면14

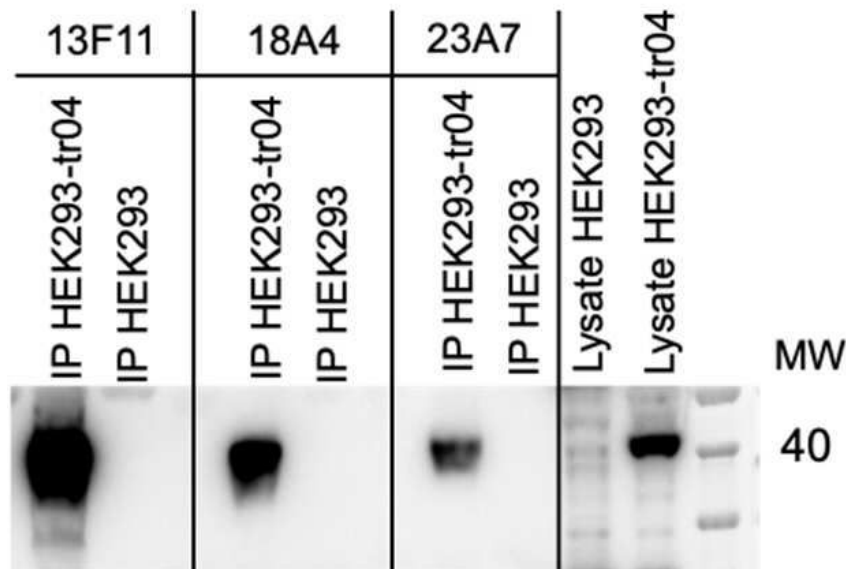
```

13F11 HC 1 EVQLVESGGGLVQPGRSIKLSCAASGRFTFSNYDMAVVRQAAPTKGLEWVASISFSSNVTIYY 60
23A7 HC 1 EVQLVESGGDLVQPGRSIKLSCAASGFTFSNYDMAVVRQAAPTKGLEWVASISGSGGFTIYY 60
18A4 HC 1 EVQLVESGGGLVQPGRSIKLSCAASGFTFSNYDMAVVRQAAPTKGLEWVASISPSGGSIYY 60
*****
*****
*****
13F11 HC 61 RDSVKGRFTVSRDNAKSLYLQMDSLRSEDTATYCARLVHSEFWYDFWFGPTMTVSS 119 (SEQ ID NO: 1)
23A7 HC 61 RDSVKGRFTVSRDNAKSLYLQMDGLRSEDTATYCARHPSEFWYDFWFGPSMTVSS 119 (SEQ ID NO: 3)
18A4 HC 61 RDSVKGRFTVSRDNAKSLYLQMDSLRSEDTATYCARLITTYFWYDFWFGPTMTVSS 119 (SEQ ID NO: 5)
*****
*****
*****
13F11 LC 1 DIVMTQTPSSQAVSAGEKVTMRCKSSQLLYSRNKNKYLAWYQQRPGQSPKLLIYWASTR 60
23A7 LC 1 DIVMTQTPSSQAVSAGEKVTMSCKSGQLLENKKNKDYLAWYQRKPGQSPKLLIYWASTR 60
18A4 LC 1 DIQMTQSPFLSASVGRDRTVINCASQNSNRYLNWYQQKLGAEAPKLLIYNTNINLQTGIPS 60

13F11 LC 61 EGVDFRFLGGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYCOQYKRFPPTFGGTKLELKR 115 (SEQ ID NO: 2)
23A7 LC 61 EGVDFRFLGGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYCOQYKRFPPTFGGTKLELKR 115 (SEQ ID NO: 4)
18A4 LC 61 RFGSGSGTDTLTISLQPEDVATYFCLQHSRMDTFGAGTKLELKR 109 (SEQ ID NO: 6)

```

도면15



도면16

	Cyno 1 (수컷)		
	Mem	Cyto	Nucl
근육	-	-	-
췌장	-	-	+
위	-	-	++
신장	-	-	-
대장	-	-	++
비장	-	-	-
폐	-	-	+
간	-	-	-
식도	-	+	-
뇌	-	-	+
이하선	-	-	++
기관지	-	+	-
림프절	-	-	-
척수	-	-	-
부고환	-	-	+
고환	-	-	-
소장	-	-	-
부신	-	-	-

	Cyno 1 (암컷)		
	Mem	Cyto	Nucl
근육	-	-	-
췌장	-	-	-
위	-	-	++
신장	-	-	-
대장	-	-	++
비장	-	-	-
폐	-	-	+
간	-	-	-
식도	-	-	-
뇌	-	-	+
이하선	-	-	++
기관지	-	-	-
림프절	-	-	-
척수	-	-	-
좌골신경	-	+	-
자궁	-	-	+
소장	-	-	++
부신	-	-	-

도면17

IHC 점수 (염색된 마)	담관	난소	췌장	위
3+	6 (16.2%)	10 (38.5%)	14 (29.2%)	7 (15.2%)
2+	21 (56.8%)	4 (15.4%)	10 (20.8%)	17 (37.0%)
1+	2 (5.4%)	4 (15.4%)	5 (10.4%)	10 (21.7%)
0	8 (21.6%)	8 (30.8%)	19 (39.6%)	12 (26.1%)
샘플 수	37	26	48	46

IHC 점수 (염색된 마)	담관	난소	췌장	위
3+	0.0%	0.0%	2.6%	0.0%
2+	10.7%	0.0%	2.6%	0.0%
1+	0.0%	0.0%	0.0%	2.9%
0	82.1%	100.0%	76.3%	94.3%
샘플이 제공되지 않음	7.1%	0.0%	18.4%	2.9%

암세포

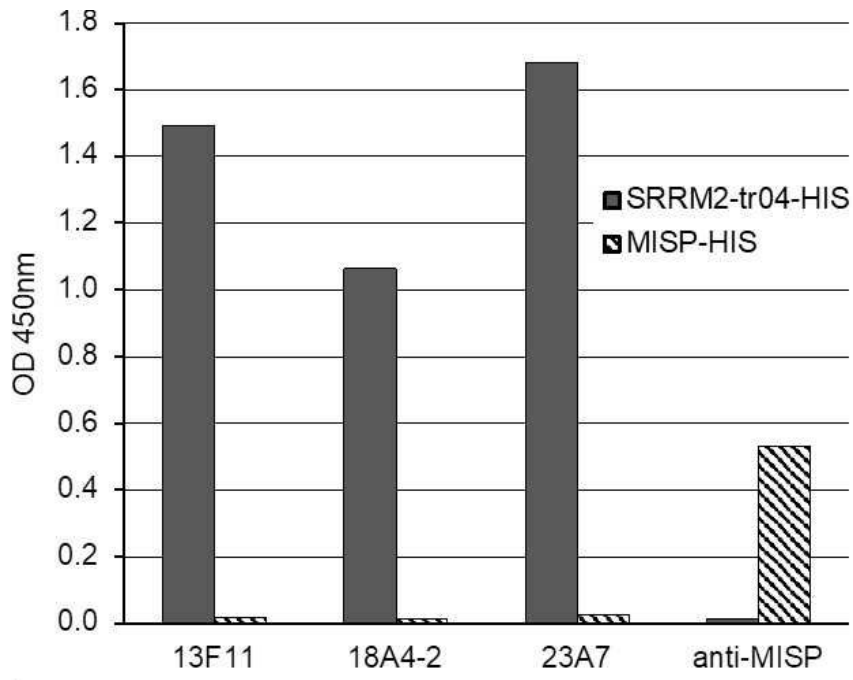
인접조직

도면18

요구	서열 단편	잔기	길이
CDR-H1	NYDMA (SEQ ID NO: 19)	31-35	5
CDR-H2	SISPSGGSIYYRDSVKG (SEQ ID NO: 20)	50-66	17
CDR-H3	LTTYFWYFDF (SEQ ID NO: 21)	99-108	10

요구	서열 단편	잔기	길이
CDR-L1	KSSQSLLYSENKKNYLA (SEQ ID NO: 27)	31-35	17
CDR-L2	WASTRES (SEQ ID NO: 28)	50-66	7
CDR-L3	QQYYKFPPT (SEQ ID NO: 29)	99-108	9

도면19



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.