(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0044292
(43) 공개일자 2025년03월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2851 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2025-7004526
(22) 출원일자(국제) 2023년07월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/070259
(87) 국제공개번호 WO 2024/015993
국제공개일자 2024년01월18일
(30) 우선권주장
63/389,607 2022년07월15일 미국(US)
63/389,610 2022년07월15일 미국(US)

(71) 출원인
피브로겐, 인크.
미국 94133 캘리포니아 샌프란시스코 베이 스트리트 350 스위트 100 #6009
하이파이바이오 인코퍼레이티드
미국 메사추세츠 02139 캠브릿지 퍼트넘 애비뉴 237
(72) 발명자
올센, 데이빗
미국 94303 캘리포니아 팔로 알토 매덕스 드라이브 3117
장, 첸
중국 999077 홍콩 홍콩 센트럴 아이스 하우스 스트리트 2 세인트 조지스 빌딩 써드 플로어 룸 303 하이파이바이오 (에이치케이) 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

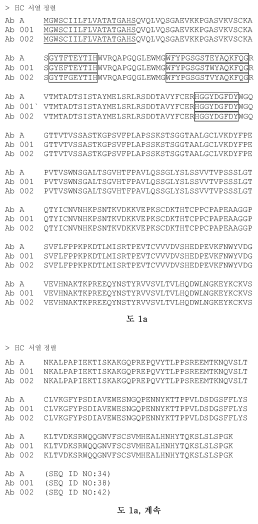
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **변형된 항-갈렉틴-9 항체 및 그의 용도**

(57) 요 약

친화력 성숙 항-갈렉틴-9 (Gal9) 항체가 본원에서 제공된다. 항체는 Gal9에 대한 개선된 결합 친화력을 갖는다. 또한, 암 치료 방법, 이펙터 T 세포 증식을 구제 또는 촉진하는 방법, 이펙터 T 세포 활성을 강화하는 방법, 및/또는 대상체에서 암을 확인하고 치료하는 방법을 포함하는 친화력 성숙 항-Gal9 항체의 사용 방법으로서, 본원에 기술된 항-Gal9 항체의 투여를 포함하는 방법이 본원에서 제공된다. 또한, 본원에 기술된 중쇄 또는 경쇄 또는 그의 항원-결합 부분을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 본원에 기술된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 특히 발현 벡터가 제공된다.

대 표 도



도 1a

도 1a, 계속

(52) CPC특허분류
A61P 35/02 (2018.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
C07K 16/2878 (2013.01)
G01N 33/57484 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자
둥, 링
중국 999077 홍콩 홍콩 센트럴 아이스 하우스 스트리트 2 세인트 조지스 빌딩 써드 플로어 룸 303 하이파이바이오 (에이치케이) 리미티드 내
폴, 톰
미국 87501 뉴 멕시코 산타 페 알칼데사 스트리트 1607 스페시피카 엘엘씨 내
페라라, 포르투나토
미국 87501 뉴 멕시코 산타 페 알칼데사 스트리트 1607 스페시피카 엘엘씨 내
브래드버리, 앤드루
미국 87501 뉴 멕시코 산타 페 알칼데사 스트리트 1607 스페시피카 엘엘씨 내
브레너, 미첼 씨.
미국 94158 캘리포니아 샌프란시스코 일리노이 스트리트 409 피브로겐, 인크. 내
워킨쇼, 게일
미국 94158 캘리포니아 샌프란시스코 일리노이 스트리트 409 피브로겐, 인크. 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서:

(a) 하기를 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR):

(i) 아미노산 서열 $GYX_1FX_2X_3YTIH$ (서열식별번호: 1) [여기서 X_1은 T, E, P, 또는 A로부터 선택되고; X_2는 T, G, 또는 S로부터 선택되고; X_3은 E, S, 또는 D로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR1 서열;

(ii) 아미노산 서열 $WFYPGSGSTX_4YAQKFQG$ (서열식별번호: 8) [여기서 X_4는 E, W, 또는 V로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및

(iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열; 및

(b) 하기를 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR):

(i) 아미노산 서열 $KSSX_5X_6X_7LX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}NX_{14}LA$ (서열식별번호: 13) [여기서 X_5는 Q 또는 R로부터 선택되고; X_6은 S 또는 N으로부터 선택되고; X_7은 L, V, 또는 I로부터 선택되고; X_8은 Y 또는 W로부터 선택되고; X_9는 S 또는 P로부터 선택되고; X_{10}은 N, S, P, 또는 A로부터 선택되고; X_{11}은 N 또는 H로부터 선택되고; X_{12}는 Q, N, 또는 Y로부터 선택되고; X_{13}은 K 또는 R로부터 선택되고; X_{14}는 Y 또는 H로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR1 서열;

(ii) 아미노산 서열 $WX_{15}SX_{16}RX_{17}X_{18}$ [여기서 X_{15}는 A 또는 G로부터 선택되고; X_{16}은 T, N, M, 또는 A로부터 선택되고; X_{17}은 G 또는 E로부터 선택되고; X_{18}은 S, E, Y, P, 또는 T로부터 선택됨]을 갖는 LCVR CDR2 서열; 및

(iii) 아미노산 서열 $QQYYX_{19}X_{20}PFT$ (서열식별번호: 30) [여기서 X_{19}는 S 또는 F로부터 선택되고; X_{20}은 Y 또는 F로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR3 서열,

여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 갈렉틴-9 (Gal9)에 특이적으로 결합하고,

단, 항체가 HCVR CDR1 서열 GYTFTEYTIH (서열식별번호: 2), HCVR CDR2 서열 WFYPGSGSTEYAQKFQG (서열식별번호: 9), HCVR CDR3 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12), LCVR CDR1 서열 KSSQSLLYSNNQKNYLA (서열식별번호: 14), LCVR CDR2 서열 WASTRGS (서열식별번호: 22), 및 LCVR CDR3 서열 QQYYSYPFT (서열식별번호: 31)를 포함하지 않는 것인

단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기를 포함하고:

(a) 하기를 포함하는 HCVR:

(i) 아미노산 서열 $GYX_1FX_2X_3YTIH$ (서열식별번호: 1) [여기서 X_1은 T 또는 E로부터 선택되고, X_2는 T 또는 G로부터 선택되고, X_3은 E임]를 갖는 HCVR CDR1 서열;

(ii) 아미노산 서열 $WFYPGSGSTX_4YAQKFQG$ (서열식별번호: 8) [여기서 X_4는 W 또는 V로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및

(iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열; 및

(b) 하기를 포함하는 LCVR:

(i) 아미노산 서열 $KSSX_5X_6X_7LX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}N\ X_{14}LA$ (서열식별번호: 13) [여기서 X_5는 Q이고, X_6은 S이고, X_7은 L이고, X_8은 Y이고, X_9는 S 또는 P로부터 선택되고, X_{10}은 N이고, X_{11}은 N이고, X_{12}는 Q이고, X_{13}은 K이고; X_{14}는 Y임]를 갖는 LCVR CDR1 서열;

(ii) 아미노산 서열 $WX_{15}SX_{16}RX_{17}X_{18}$ [여기서 X_{15}는 A이고, X_{16}은 T이고, X_{17}은 G이며, X_{18}은 S 또는 E로부터 선택됨]을 갖는 LCVR CDR2 서열, 및

(iii) 아미노산 서열 $QQYYX_{19}X_{20}PFT$ (서열식별번호: 30) [여기서 X_{19}는 S이고, X_{20}은 Y 또는 F로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR3 서열,

여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인

단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기를 포함하고:

(a) 서열식별번호: 3의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 10의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 15의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 23의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 32의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR; 또는

(b) 서열식별번호: 4의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 11의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 14의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 24의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 31의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR),

여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인

단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

HCVR 서열이 서열식별번호: 39이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 41이거나, 또는

HCVR 서열이 서열식별번호: 43이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 45인

단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 하기를 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편:

서열식별번호: 39의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 41의 LCVR 서열; 또는

서열식별번호: 43의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 45의 LCVR 서열.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기를 포함하고:

(a) 하기를 포함하는 HCVR:

(i) 아미노산 서열 $GYX_1FX_2X_3YTIH$ (서열식별번호: 1) [여기서 X_1은 T, P, 또는 A로부터 선택되고; X_2는 T, S, 또는 G로부터 선택되고, X_3은 S 또는 D로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR1 서열;

(ii) 아미노산 서열 $WFYPGSGSTX_4YAQKFQG$ (서열식별번호: 8) [여기서 X_4는 E임]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및

(iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열; 및

(b) 하기를 포함하는 LCVR:

(i) 아미노산 서열 $KSSX_5X_6X_7LX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}N\ X_{14}LA$ (서열식별번호: 13) [여기서 X_5는 Q 또는 R로부터 선택되고; X_6은 S 또는 N으로부터 선택되고; X_7은 L, V, 또는 I로부터 선택되고; X_8은 Y 또는 W로부터 선택되고; X_9는 S이고, X_{10}은 S, P, 또는 A로부터 선택되고; X_{11}은 N 또는 H로부터 선택되고; X_{12}는 N 또는 Y이고; X_{13}은 K 또는 R이고; X_{14}는 Y 또는 H임]를 갖는 LCVR CDR1 서열;

(ii) 아미노산 서열 $WX_{15}SX_{16}RX_{17}X_{18}$ [여기서 X_{15}는 A 또는 G로부터 선택되고; X_{16}은 T, N, M, 또는 A로부터 선택되고; X_{17}은 G 또는 E로부터 선택되고; X_{18}는 S, Y, P, 또는 T로부터 선택됨]을 갖는 LCVR CDR2 서열; 및

(iii) 아미노산 서열 $QQYYX_{19}X_{20}PFT$ (서열식별번호: 30) [여기서 X_{19}는 F이고, X_{20}은 Y임]를 갖는 LCVR CDR3 서열,

여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인

단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 7

제1항 또는 제6항에 있어서, 하기를 포함하고:

(a) 서열식별번호: 5의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 16의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 25의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR), 또는

(b) 서열식별번호: 6의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 17의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 26의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR, 또는

(c) 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 18의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 27의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR, 또는

(d) 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 19의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 28의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR, 또는

(e) 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 20의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 29의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR,

여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인

단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 8

제1항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

HCVR 서열이 서열식별번호: 47이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 49이거나,

HCVR 서열이 서열식별번호: 51이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 53이거나,

HCVR 서열이 서열식별번호: 55이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 57이거나,

HCVR 서열이 서열식별번호: 59이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 61이거나,

HCVR 서열이 서열식별번호: 63이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 65인

단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 9

제1항 및 제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 하기를 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편:

서열식별번호: 47의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 49의 LCVR 서열;

서열식별번호: 51의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 53의 LCVR 서열;

서열식별번호: 55의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 57의 LCVR 서열;

서열식별번호: 59의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 61의 LCVR 서열; 또는

서열식별번호: 63의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 65의 LCVR 서열.

청구항 10

제1항에 있어서, 하기를 포함하고:

(a) 하기를 포함하는 HCVR:

(i) 아미노산 서열 $GYX_1FX_2X_3YTIH$ (서열식별번호: 1) [여기서 X_1은 E 또는 P로부터 선택되고; X_2는 T 또는 S로부터 선택되고; X_3은 E 또는 S로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR1 서열;

(ii) 아미노산 서열 $WF\ YPGSGSTX_4YAQKFQG$ (서열식별번호: 8) [여기서 X_4는 W 또는 E로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및

(iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열, 및

(b) 하기를 포함하는 LCVR:

(i) 아미노산 서열 $KSSX_5X_6X_7LX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}NX_{14}LA$ (서열식별번호: 13) [여기서 X_5는 Q이고, X_6은 S 또는 N으로부터 선택되고, X_7은 L 또는 V로부터 선택되고, X_8은 Y 또는 W로부터 선택되고, X_9는 P 또는 S로부터 선택되고, X_{10}은 N 또는 S로부터 선택되고, X_{11}은 N이고, X_{12}는 Q 또는 N으로부터 선택되고, X_{13}은 K이고; X_{14}는 Y임]를 갖는 LCVR CDR1 서열;

(ii) 아미노산 서열 $WX_{15}SX_{16}RX_{17}X_{18}$ [여기서 X_{15}는 A 또는 G로부터 선택되고; X_{16}은 T 또는 N으로부터 선택되고; X_{17}은 G 또는 E로부터 선택되고, X_{18}은 S임]을 갖는 LCVR CDR2 서열; 및

(iii) 아미노산 서열 $QQYYX_{19}X_{20}PFT$ (서열식별번호: 30) [여기서 X_{19}는 S 또는 F로부터 선택되고; X_{20}은 Y 또는 F로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR3 서열,

여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인

단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 11

제1항 또는 제10항에 있어서, 하기를 포함하고:

(a) 서열식별번호: 3의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 10의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 15의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 23의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 32의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR; 또는

(b) 서열식별번호: 5의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 16의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 25의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR),

여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인

단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 인간화 항체인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 그의 항원-결합 단편이 Fab, Fab', $F(ab')_2$, F_d, 단일쇄 Fv 또는 scFv, 디술피드 연결된 F_v, V-NAR 도메인, IgNar, 인트라바디, $IgGACH_2$, 미니바디, $F(ab')_3$, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, 도메인 항체 (dAb), DVD-Ig, Fcab, mAb_2, $(scFv)_2$, 탠덤 scFv, DART®, TandAb, 나노바디 또는 scFv-Fc인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 약 5 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, 0.05 nM 또는 0.01 nM 미만의 K_d로 인간 Gal9에 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Gal9에 결합하여, Gal9가 Gal9 수용체 (예를 들어, TIM3 또는 CD44)에 결합하는 것을 억제하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Gal9에 결합하여, Gal9가 Gal9 수용체 (예를 들어, TIM3 또는 CD44)에 결합하는 것을 억제하지 않는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 (예컨대 $CD4^+$ T 세포)의 Gal9-유도 Th1 아폽토시스를 역전시키는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, Gal9-유도 Treg 확장을 저해하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 19

암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하며, 이에 의해 대상체에서 암을 치료하는 것을 포함하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 암이 혈액학적 암 또는 고형 종양인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 혈액학적 암이 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 및 모발상 세포 백혈병, AIDS-관련 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 균상 식육종, 비-호지킨 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 세자리 증후군, 피부 T-세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 고형 종양이 유방암, 두경부암, 폐암, 흑색종, 포도막 흑색종, 결장직장암, 신장 암종, 요로상피암, 난소암, 자궁내막암, 간암, 췌장암, 담관암종, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암, 두경부 편평세포암 또는 전립선암인 방법.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 화학요법제, 항-혈관형성 작용제, 성장 억제제, 면역-종양학 작용제, 체크포인트 억제제 및/또는 항-신생물성 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 체크포인트 억제제가 항-PD-1인 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 면역-종양학 작용제가 항-글루코코르티코이드-유도 종양 괴사 인자 수용체 패밀리-관련 단백질 (GITR) 항체인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 중쇄 또는 경쇄 또는 그의 항원-결합 부분을 코딩하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 27

제26항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터로서, 여기서 벡터가 포유동물 발현 벡터, 효모 발현 벡터, 곤충 발현 벡터, 및 박테리아 발현 벡터로 이루어진 군으로부터 선택된 발현 벡터인 벡터.

청구항 28

이펙터 T 세포 증식을 구제 또는 촉진하고/거나, 이펙터 T 세포 활성을 강화하고/거나, 대상체에서 암을 확인하고 치료하는 방법으로서,

(i) 대상체로부터의 샘플 내의 Gal9의 수준을 결정하고,

(ii) Gal9의 기준 수준보다 높은 Gal9의 수준을 갖는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하며,

이에 의해 이펙터 T 세포 증식을 구제 또는 촉진하고/거나, 이펙터 T 세포 활성을 강화하고/거나, 대상체에서 암을 확인하고 치료하는 것

을 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 대상체가 암으로 진단되거나, 암을 발달시킬 위험이 있거나, 또는 암 재발을 갖는 것인 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, Gal9의 기준 수준이 건강한 개체 또는 대조군 개체로부터의 샘플에서 측정된 Gal9의 수준인 방법.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 결정이 샘플 내의 Gal9의 수준을 기준 수준에 비교하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 혈액학적 암 또는 고형 종양인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 혈액학적 암이 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백

혈병, 만성 골수 백혈병, 및 모발상 세포 백혈병, AIDS-관련 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 균상 식육종, 비-호지킨 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 세자리 증후군, 피부 T-세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, 고형 종양이 유방암, 두경부암, 폐암, 흑색종, 포도막 흑색종, 결장직장암, 신장 암종, 요로상피암, 난소암, 자궁내막암, 간암, 췌장암, 담관암종, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암, 두경부 편평세포암 또는 전립선암인 방법.

청구항 35

제28항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 샘플이 혈액 샘플, 혈장 샘플, 혈청 샘플, 종양 생검 샘플, 또는 골수 (BM)-유래 단핵 세포 (MNC) 샘플인 방법.

청구항 36

제28항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 화학요법제, 항-혈관형성 작용제, 성장 억제제, 면역-종양학 작용제, 체크포인트 억제제 및/또는 항-신생물성 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 체크포인트 억제제가 항-PD-1인 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 면역-종양학 작용제가 항-글루코코르티코이드-유도 종양 괴사 인자 수용체 패밀리-관련 단백질 (GITR) 항체인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호-참조**

[0002] 본 출원은 미국 가출원 번호 63/389,607 (2022년 7월 15일에 출원됨) 및 63/389,610 (2022년 7월 15일에 출원됨)을 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권 주장한다. 선행 출원의 개시내용은 전문이 본 출원의 일부인 것으로 간주되고, 본원에서 본 출원의 개시내용에 참조로 포함된다.

[0003] **서열 목록의 포함**

[0004] 첨부된 서열 목록의 자료는 이에 의해 본 출원에 참조로 포함된다. 파일명 148640-004302_SL.xml의 첨부된 서열 목록 xml 파일은 2023년 7월 13일에 생성되었고, 80,112 바이트이다.

배 경 기 술

[0005] 본 발명은 일반적으로 항-갈렉틴-9 항체에 관한 것이고, 더욱 구체적으로 암 치료에서 사용하기 위한 항-갈렉틴-9 항체에 관한 것이다.

[0006] 갈렉틴-9 (또는 Gal9)는 인간에서의 10개를 포함하여 척추동물에 적어도 15개의 구성원이 있는 갈렉틴 (또는 S형 렉틴) 단백질 패밀리의 구성원이다. Gal9는 리더 펩티드가 없는 가용성 34-39 kDa 단백질이지만, 그럼에도 불구하고 비-고전적 메커니즘을 통해 분비된다. 이는 당단백질 및 당지질의 베타-갈락토시드 잔기와 우선적으로 상호작용한다. 인간에서, Gal9는 긴 이소형, 중간 이소형 및 짧은 이소형의 3가지 이소형으로 존재한다.

[0007] β-갈락토시드 결합 단백질의 렉틴 패밀리의 구성원인 Gal9는 가요성 링커에 의해 연결된 2개의 별개의 탄수화물 인식 도메인 (CRD)을 함유한다 (탠덤 반복 갈렉틴). Gal9는 2개의 리간드에 동시에 결합/라이게이션될 수 있어, 신호전달, 가능하게는 수용체 세포내이입의 속도를 변경시키는 것에 이르는 2개 이상의 단량체성 수용체의 회합 또는 조직화를 촉진할 수 있다. Tim3, PD-1, VISTA, Dectin-1, CD44, CD206, 4-1BB (CD137), TNFRSF25, PDI 등을 포함하는 여러 세포 표면 결합 파트너가 확인되었다. Gal9는 여러 면역 세포 유형의 활성

을 조절하여 종양 미세환경 (TME)에서 면역저해성 환경을 생성시키는 중요한 역할을 한다. 특히, Gal9는 (i) CD4+ 및 CD8+ T 세포의 아폽토시스를 유도하고, (ii) Th17 세포 발달을 저해하고, (iii) 저해성 Treg 확장을 유도하고, (iv) 골수-유래 저해인자 세포의 확장을 촉진하고, (v) M2-분극화 종양 연관 포식세포 (TAM) 표현형을 촉진하며, (vi) 천연 킬러 (NK) 세포 기능을 손상시킨다. 이러한 Gal9 활성 중 몇몇이 Gal9 녹아웃 마우스에서의 연구로 입증되었다.

[0008] Gal9는 T-세포 이뮤노글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3 (TIM-3), 일명 A형 간염 바이러스 세포 수용체 2 (HAVCR2)에 대한 가장 많이 연구된 리간드 중 하나이고, 다양한 혈액학적 악성 종양, 예컨대 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 골수형성이상 증후군 (MDS), 호지킨 및 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병 (AML), 뿐만 아니라 고형 종양 예컨대 폐암, 유방암, 및 간세포 암종에서 발현된다.

[0009] Gal9와 TIM-3/HAVCR2의 상호작용은 종양 미세환경 및 만성 감염에서 T-세포 확장 및 이펙터 기능을 약화시키는 것으로 밝혀졌다. 또한, Gal9는 종양 세포 형질전환, 세포-주기 조절, 혈관형성, 및 세포 부착에 의해 종양발생에 기여한다.

[0010] Gal9는 또한 조절 T 림프구 (또는 Treg)에 의해 직접적으로 발현되고, Treg 활성화 동안 그의 발현이 증가된다. 한편으로, Gal9는 이펙터 T 림프구 (예컨대 $CD8^+$ 세포독성 T 림프구)에 의해 매우 약하게 발현되고, 이러한 발현은 이펙터 T 림프구 활성화 동안 사라진다. 항-Gal9 항체에 의한 Gal9 억제는 Treg의 저해인자 활성을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

[0011] 문헌 [Wu *et al.*, Immunity 41 (2): 270-282, 2014]에서 Gal9가 면역 반응을 조절하는데 결정적이라는 것이 보고되었다. "천연" Treg (nTreg) 세포 및 "유도형" Treg (iTreg) 세포의 2개의 Treg 세포 부분집합이 있다. Gal9는 iTreg 세포에 의해 고도로 발현되고, iTreg 세포의 생성 및 기능에 결정적이지만, nTreg 세포에서는 그렇지 않다. iTreg 세포에서의 Gal9 발현은 피드-포워드 루프를 형성하는 전사 인자 Smad3에 의해 구동되고, 이는 추가로 Foxp3 발현을 촉진한다. Gal9는 자신의 수용체 CD44에 직접적으로 결합함으로써 iTreg 세포 안정성 및 기능을 증가시키고, 이는 전환 성장 인자-β (TGF-β) 수용체 I (TGF-βRI) 및 활성화된 Smad3과 복합체를 형성한다. Gal9 신호전달은 Foxp3 로커스의 CNS1 영역을 통해 우세하게 작용함으로써 iTreg 세포 유도를 조절하는 것으로 추가로 밝혀졌다. 외인성 Gal9는, Treg 세포에 대한 이펙터 분자인 것에 더하여, TGF-β와 상승작용적으로 작용하여 iTreg 세포 분화 및 유지를 강화한다.

[0012] 다양한 유형의 T 림프구가 정상적으로는 예를 들어 "이펙터" 세포 또는 이펙터 T 림프구로 발달되고, 이는 숙주 생물을 방어하기 위해 특수한 면역 기능을 수행할 것이다. 따라서, $CD4^+$ T 림프구 또는 보조 T 림프구는 B 림프구를 그의 체액성 기능 (특정 항체의 생산)에서, $CD8^+$ T 림프구를 그의 세포독성 활성에서 보조하는 주요 시토카인을 분비한다.

[0013] Treg는 CD4 및 CD25 분자 (따라서, 이는 "$CD4^+CD25^+$"로도 칭해짐) 및 Foxp3 전사 인자를 구성적으로 과발현한다. 이러한 작은 백분율의 $CD4^+CD25^+$ T 림프구는 자신의 T-세포 수용체 (TCR)에 의해 다양한 자가항원을 인식했을 면역 반응의 행위자를 음성적으로 조절한다. 따라서 Treg는 자가면역 질병의 출현으로부터 생물을 보호함으로서 면역 체계의 생리학에서 주요한 역할을 수행한다.

[0014] Treg는 이펙터 T 림프구 상에서 면역저해인자 활성을 발휘한다. 일단 활성화되면, 이같은 활성은 병리학적 상황 예컨대 종양에서 종양 성장을 촉진한다. 따라서, Treg의 저해인자 활성은 이펙터 T 림프구의 기능을 억제하는 것에 의해 항-종양 면역 반응을 감소시키는 활성으로서 이해될 수 있다.

[0015] Gal9는 상이한 면역 수용체들과의 상호작용으로부터 초래되는 종양 면역저해와 주로 연관된다. 예를 들어, Gal9 차단 시의 Th1 아폽토시스 감소, Gal9 녹아웃 마우스의 콜라겐-유도 관절염 (CIA)에 대한 감수성 증가, 및 Gal9 투여 시의 이식편 생존 연장 및 자가면역 질환 (AID) 저해에 의해 증명되는 바와 같이, Gal9는 Th1 반응을 억제하고, 말초 내성을 유도한다. 또한 Gal9는 말초 NK 세포 기능을 조절하여 모체-태아 내성을 촉진하고, 골수-유래 저해인자 세포 (MDSC)의 확장을 촉진하며, TGF-β와 상승작용을 일으켜 Treg 확장을 촉진한다.

[0016] Gal9의 높은 발현이 여러 고형 종양 및 혈액학적 악성 종양에서 환자의 종양 및 혈액 둘 다에서 명백하고, 공격적인 질환 및 불량한 생존 결과와 상호관련된다. 더욱 최근에는, 여러 공개된 보고서는 항-Gal9 항체를 면역체크포인트 억제제 요법을 포함하는 현재 사용되는 면역요법과 함께 사용하는 조합 요법 접근법에 대한 뒷받침을 제공한다.

[0017] 문헌 [Yang et al., Nature Commun. 12, 832, 2021]에서, (i) PD-1이 Gal9 C-CRD에 결합하고, Gal9 및 PD-L1이 PD-1 상의 상이한 부위에 결합하고; (ii) 펨브롤리주맙이 Gal9가 PD-1에 결합하는 것을 차단하지 않고; (iii) Tim-3 및 PD-1/gal9 C-CRD의 복합체가 Tim3-Gal9 구동 아폽토시스를 제한함으로써 고갈된 T 세포의 지속에 기여하며; (iv) 항-PD-1 및 항-Gal9 항체의 조합 치료가, 각각의 요법이 개별적으로 사용되는 것에 비교하여, 우월한 항-종양 효과 및 일반적인 결과 (예를 들어 생존)을 제공할 수 있다는 것이 실연되었다. 추가로, 상기 문헌 [Yang et al.]에서, 항-PD1 요법으로 치료된 32명의 흑색종 환자로부터 수집된 48개의 종양 샘플로부터 16,291개의 면역 세포 트랜스크립톰이 생성되었고, Gal9 발현 및 이와 치료 결과의 연관성에 대해 평가되었다. 항-PD1 비-반응자로부터의 종양 침윤 림프구 (TIL)는 요법에 반응하는 환자에 비교하여 훨씬 더 높은 수준의 gal9를 발현하였다.

[0018] 문헌 [Limagne et al., Oncoimmunology 8: e1564505, 2019]에서는 전이성 비-소세포 폐암 (mNSCLC) 환자의 집단이 평가되었고, Tim3+ 림프계 세포 및 Gal9+ 단핵구-골수-유래 저해성 세포 (mMDSC)의 축적이 PD-1 차단 저항성과 연관되었음이 밝혀졌다.

[0019] 문헌 [Li et al., Immunotherapy 15, 135, 2023]은 Gal9 및 PD-L1 수준이 정상 조직에 비교하여 췌장관 선암종 (PDAC) 종양에서 더 높았고, 수준이 림프절의 종양 침습 및 종양 절 전이 병기 결정과 유의하게 연관되었음을 제시하였다. 뮤린 KPC 모델 (확립되고 임상적으로 관련된 PDAC 모델)에서, 항-PD-L1 또는 항-Gal9 단독 군 또는 대조군에 비교하여 항-PD-L1 및 항-Gal9 조합 요법 군에서 유의한 종양 성장 억제가 관찰되었다.

[0020] 총괄적으로, 이러한 발견들은 특정 인간 암에서, 조합된 항-Gal9 및 항-PD1 요법이 효과적인 치료 체계일 수 있다는 것을 시사한다.

[0021] Gal9의 순환 수준은 건강한 대조군에 비교하여 특정 암 환자에서 유의하게 더 높다. 따라서, 여전히 암 치료에서 사용하기 위한 항-Gal9 항체에 대한 충족되지 않은 요구가 있다.

발명의 내용

[0022] 본원에 기술된 발명의 측면들은 Gal9에 대해 지시된 항체, 및 조절 T 림프구 (Treg)의 저해인자 활성과 연관된 질환의 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

[0023] 한 측면에서, 본 발명은 (a) (i) 아미노산 서열 $GYX_1FX_2X_3YTIH$ (서열식별번호(SEQ ID NO): 1) [여기서 X_1은 T, E, P, 또는 A로부터 선택되고; X_2는 T, G, 또는 S로부터 선택되고; X_3은 E, S, 또는 D로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 $WFYPGSGSTX_4YAQKFQG$ (서열식별번호: 8) [여기서 X_4는 E, W, 또는 V로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR); 및 (b) (i) 아미노산 서열 $KSSX_5X_6X_7LX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}NX_{14}LA$ (서열식별번호: 13) [여기서 X_5는 Q 또는 R로부터 선택되고; X_6은 S 또는 N으로부터 선택되고; X_7은 L, V, 또는 I로부터 선택되고; X_8은 Y 또는 W로부터 선택되고; X_9는 S 또는 P로부터 선택되고; X_{10}은 N, S, P, 또는 A로부터 선택되고; X_{11}은 N 또는 H로부터 선택되고; X_{12}는 Q, N, 또는 Y로부터 선택되고; X_{13}은 K 또는 R로부터 선택되고; X_{14}는 Y 또는 H로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 $WX_{15}SX_{16}RX_{17}X_{18}$ [여기서 X_{15}는 A 또는 G로부터 선택되고; X_{16}은 T, N, M, 또는 A로부터 선택되고; X_{17}은 G 또는 E로부터 선택되고; X_{18}은 S, E, Y, P, 또는 T로부터 선택됨]을 갖는 LCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 $QQYYX_{19}X_{20}PFT$ (서열식별번호: 30) [여기서 X_{19}는 S 또는 F로부터 선택되고; X_{20}은 Y 또는 F로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서, 단, 항체가 HCVR CDR1 서열 GYTFTEYTIH (서열식별번호: 2), HCVR CDR2 서열 WFYPGSGSTEYAQKFQG (서열식별번호: 9), HCVR CDR3 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12), LCVR CDR1 서열 KSSQSLLYSNNQKNYLA (서열식별번호: 14), LCVR CDR2 서열 WASTRGS (서열식별번호: 22), 및 LCVR CDR3 서열 QQYYSYPFT (서열식별번호: 31)를 포함하지 않고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0024] 한 실시양태에서, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) (i) 아미노산 서열 $GYX_1FX_2X_3YTIH$ (서열식별번호: 1) [여기서 X_1은 T 또는 E로부터 선택되고, X_2는 T 또는 G로부터 선택되고, X_3은 E임]를 갖는

HCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WFYPGSGSTX$_4$YAQKFQG (서열식별번호: 8) [여기서 X$_4$는 W 또는 V로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 (b) (i) 아미노산 서열 KSSX$_5$X$_6$X$_7$LX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$N X$_{14}$LA (서열식별번호: 13) [여기서 X$_5$는 Q이고, X$_6$은 S이고, X$_7$은 L이고, X$_8$은 Y이고, X$_9$는 S 또는 P로부터 선택되고, X$_{10}$은 N이고, X$_{11}$은 N이고, X$_{12}$는 Q이고, X$_{13}$은 K이고; X$_{14}$는 Y임]를 갖는 LCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WX$_{15}$SX$_{16}$RX$_{17}$X$_{18}$ [여기서 X$_{15}$는 A이고, X$_{16}$은 T이고, X$_{17}$은 G이며, X$_{18}$은 S 또는 E로부터 선택됨]을 갖는 LCVR CDR2 서열, 및 (iii) 아미노산 서열 QQYYX$_{19}$X$_{20}$PFT (서열식별번호: 30) [여기서 X$_{19}$는 S이고, X$_{20}$은 Y 또는 F로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합한다.

[0025] 본원에서의 구체적 실시양태에서, 본 발명은 (A) 서열식별번호: 3의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 10의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 15의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 23의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 32의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR; 또는 (B) 서열식별번호: 4의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 11의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 14의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 24의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 31의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0026] 한 실시양태에서, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) (i) 아미노산 서열 GYX$_1$FX$_2$X$_3$YTIH (서열식별번호: 1) [여기서 X$_1$은 T, P, 또는 A로부터 선택되고; X$_2$는 T, S, 또는 G로부터 선택되고, X$_3$은 S 또는 D로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WFYPGSGSTX$_4$YAQKFQG (서열식별번호: 8) [여기서 X$_4$는 E임]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 (b) (i) 아미노산 서열 KSSX$_5$X$_6$X$_7$LX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$N X$_{14}$LA (서열식별번호: 13) [여기서 X$_5$는 Q 또는 R로부터 선택되고; X$_6$은 S 또는 N으로부터 선택되고; X$_7$은 L, V, 또는 I로부터 선택되고; X$_8$은 Y 또는 W로부터 선택되고; X$_9$는 S이고, X$_{10}$은 S, P, 또는 A로부터 선택되고; X$_{11}$은 N 또는 H로부터 선택되고; X$_{12}$는 N 또는 Y이고; X$_{13}$은 K 또는 R이고; X$_{14}$는 Y 또는 H임]를 갖는 LCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WX$_{15}$SX$_{16}$RX$_{17}$X$_{18}$ [여기서 X$_{15}$는 A 또는 G로부터 선택되고; X$_{16}$은 T, N, M, 또는 A로부터 선택되고; X$_{17}$은 G 또는 E로부터 선택되고; X$_{18}$는 S, Y, P, 또는 T로부터 선택됨]을 갖는 LCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 QQYYX$_{19}$X$_{20}$PFT (서열식별번호: 30) [여기서 X$_{19}$는 F이고, X$_{20}$은 Y임]를 갖는 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합한다.

[0027] 본원에서의 구체적 실시양태에서, 본 발명은 (C) 서열식별번호: 5의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 16의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 25의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR); (D) 서열식별번호: 6의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 17의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 26의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR, (E) 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 18의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 27의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR, (F) 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 19의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 28의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR, 또는 (G) 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 20의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 29의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0028] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 (a) (i) 아미노산 서열 GYX$_1$FX$_2$X$_3$YTIH (서열식별번호: 1) [여기서 X$_1$은 E 또는 P로부터 선택되고; X$_2$는 T 또는 S로부터 선택되고; X$_3$은 E 또는 S로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR1 서열; (ii)

아미노산 서열 WF YPGSGSTX$_4$YAQKFQG (서열식별번호: 8) [여기서 X$_4$는 W 또는 E로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR, 및 (b) (i) 아미노산 서열 KSSX$_5$X$_6$X$_7$LX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$NX$_{14}$LA (서열식별번호: 13) [여기서 X$_5$는 Q이고, X$_6$은 S 또는 N으로부터 선택되고, X$_7$은 L 또는 V로부터 선택되고, X$_8$은 Y 또는 W로부터 선택되고, X$_9$는 P 또는 S로부터 선택되고, X$_{10}$은 N 또는 S로부터 선택되고, X$_{11}$은 N이고, X$_{12}$는 Q 또는 N으로부터 선택되고, X$_{13}$은 K이고; X$_{14}$는 Y임]를 갖는 LCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WX$_{15}$SX$_{16}$RX$_{17}$X$_{18}$ [여기서 X$_{15}$는 A 또는 G로부터 선택되고; X$_{16}$은 T 또는 N으로부터 선택되고; X$_{17}$은 G 또는 E로부터 선택되고, X$_{18}$은 S임]을 갖는 LCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 QQYYX$_{19}$X$_{20}$PFT (서열식별번호: 30) [여기서 X$_{19}$는 S 또는 F로부터 선택되고; X$_{20}$은 Y 또는 F로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0029] 본원에서의 구체적 실시양태에서, 본 발명은 (A) 서열식별번호: 3의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 10의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 15의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 23의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 32의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR; 또는 (C) 서열식별번호: 5의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 16의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 25의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0030] 한 측면에서, (A), (B), (C), (D), (E), (F), 또는 (G)의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열은 서열식별번호: 68의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, (A), (B), (C), (D), (E), (F), 또는 (G)의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열은 서열식별번호: 69의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, (A), (B), (C), (D), (E), (F), 또는 (G)의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열은 서열식별번호: 70의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, (A), (B), (C), (D), (E), (F), 또는 (G)의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열은 서열식별번호: 76의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, (A), (B), (C), (D), (E), (F), 또는 (G)의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열은 서열식별번호: 77의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함한다. 한 측면에서, (A), (B), (C), (D), (E), (F), 또는 (G)의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 LCVR 서열은 임의적으로 서열식별번호: 72의 LFR1 서열, 서열식별번호: 73의 LFR2 서열, 서열식별번호: 74의 LFR3 서열, 및/또는 서열식별번호: 75의 LFR4 서열을 추가로 포함한다.

[0031] 또 다른 측면에서, HCVR 서열은 서열식별번호: 39이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 41이거나; 또는 HCVR 서열은 서열식별번호: 43이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 45이거나; 또는 HCVR 서열은 서열식별번호: 47이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 49이거나; 또는 HCVR 서열은 서열식별번호: 51이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 53이거나; 또는 HCVR 서열은 서열식별번호: 55이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 57이거나; 또는 HCVR 서열은 서열식별번호: 59이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 61이거나; 또는 HCVR 서열은 서열식별번호: 63이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 65이다. 일부 측면에서, 항체는 서열식별번호: 39의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 41의 LCVR 서열; 또는 서열식별번호: 43의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 45의 LCVR 서열; 또는 서열식별번호: 47의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 49의 LCVR 서열; 또는 서열식별번호: 51의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 53의 LCVR 서열; 또는 서열식별번호: 55의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 57의 LCVR 서열; 또는 서열식별번호: 59의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 61의 LCVR 서열; 또는 서열식별번호: 63의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 65의 LCVR 서열을 포함한다.

[0032] 한 측면에서, 항체는 인간화 항체이다. 또 다른 측면에서, 그의 항원-결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')$_2$, F$_d$, 단일쇄 Fv 또는 scFv, 디술피드 연결된 F$_v$, V-NAR 도메인, IgNar, 인트라바디, IgGACH$_2$, 미니바디, F(ab')$_3$, 테트

라바디, 트리아바디, 디아바디, 단일-도메인 항체, DVD-Ig, Fcab, mAb_2, $(scFv)_2$, 탠덤 scFv, DART®, TandAb, 나노바디 또는 scFv-Fc이다. 다른 측면에서, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 5 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, 0.05 nM 또는 0.01 nM 미만의 K_d로 인간 Gal9에 결합한다. 한 측면에서, 항체는 Gal9에 결합하여, Gal9가 Gal9 수용체 (예를 들어, TIM3 또는 CD44)에 결합하는 것을 억제한다. 또 다른 측면에서, 항체는 Gal9에 결합하여, Gal9가 Gal9 수용체 (예를 들어, TIM3 또는 CD44)에 결합하는 것을 억제하지 않는다. 한 측면에서, 항체는 T 세포 (예컨대 $CD4^+$ T 세포)의 Gal9-유도 Th1 아폽토시스를 역전시킨다. 또 다른 측면에서, 항체는 Gal9-유도 Treg 확장을 저해한다.

[0033] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 단리된 모노클로날 항체 또는 항원-결합 단편 중 어느 하나를 투여하며, 이에 의해 대상체에서 암을 치료하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0034] 한 측면에서, 암은 혈액학적 암 또는 고형 종양이다. 일부 측면에서, 혈액학적 암은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 및 모발상 세포 백혈병; AIDS-관련 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 균상 식육종, 비-호지킨 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 세자리 증후군, 피부 T-세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 측면에서, 고형 종양은 유방암, 두경부암, 폐암, 흑색종, 포도막 흑색종, 결장직장암, 신장 암종, 요로상피암, 난소암, 자궁내막암, 간암, 췌장암, 담관암종, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암, 두경부 편평세포암, 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 측면에서, 방법은 환자에게 화학요법제, 항-혈관형성 작용제, 성장 억제제, 면역-종양학 작용제, 체크포인트 억제제 및/또는 항-신생물성 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 항-PD-1이다. 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 항-글루코코르티코이드-유도 종양 괴사 인자 수용체 패밀리-관련 단백질 (GITR) 항체이다.

[0035] 추가적인 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 어느 하나의 중쇄 또는 경쇄 또는 그의 항원-결합 부분을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0036] 한 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터로서, 여기서 벡터가 포유동물 발현 벡터, 효모 발현 벡터, 곤충 발현 벡터, 및 박테리아 발현 벡터로 이루어진 군으로부터 선택된 발현 벡터인 벡터를 제공한다.

[0037] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 이펙터 T 세포 증식을 구제 또는 촉진하고/거나, 이펙터 T 세포 활성을 강화하고/거나, 대상체에서 암을 확인하고 치료하는 방법으로서, (i) 대상체로부터의 샘플 내의 Gal9의 수준을 결정하고, (ii) Gal9의 기준 수준보다 높은 Gal9의 수준을 갖는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 어느 하나를 투여하며, 이에 의해 이펙터 T 세포 증식을 구제 또는 촉진하고/거나, 이펙터 T 세포 활성을 강화하고/거나, 대상체를 확인하고 치료하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0038] 한 측면에서, 대상체는 암으로 진단되거나, 암을 발달시킬 위험이 있거나, 또는 암 재발을 갖는다. 또 다른 측면에서, Gal9의 기준 수준은 건강한 개체 또는 대조군 개체로부터의 샘플에서 측정된 Gal9의 수준이다. 일부 측면에서, 결정은 샘플 내의 Gal9의 수준을 기준 수준에 비교하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 암은 혈액학적 암 또는 고형 종양이다. 일부 측면에서, 혈액학적 암은 ALL, AML, CLL, CML, 및 모발상 세포 백혈병; AIDS-관련 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 균상 식육종, 비-호지킨 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 세자리 증후군, 피부 T-세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, DLBCL, 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 측면에서, 고형 종양은 유방암, 두경부암, 폐암, 흑색종, 포도막 흑색종, 결장직장암, 신장 암종, 요로상피암, 난소암, 자궁내막암, 간암, 췌장암, 담관암종, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암, 두경부 편평세포암, 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 측면에서, 샘플은 혈액 샘플, 혈장 샘플, 혈청 샘플, 종양 생검 샘플, 또는 골수 (BM)-유래 단핵 세포 (MNC) 샘플이다. 한 측면에서, 방법은 환자에게 화학요법제, 항-혈관형성 작용제, 성장 억제제, 면역-종양학 작용제, 체크포인트 억제제 및/또는 항-신생물성 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 항-PD-1 항체이다. 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 항-GITR 항체이다.

도면의 간단한 설명

[0039] **도 1a-1d**는 서열 정렬을 제시한다. **도 1a**는 항체 A (Ab A), 항체 001 (Ab 001) 및 항체 002 (Ab 002) 항-Gal9 항체의 중쇄 서열의 정렬을 제시한다. **도 1b**는 Ab A, Ab 001 및 Ab 002 항-Gal9 항체의 경쇄 서열의 정렬을 제시한다. **도 1c**는 항체 A (Ab A), 항체 003 (Ab 003), 항체 004 (Ab 004), 항체 005 (Ab 005), 항체 006 (Ab 006) 및 항체 007 (Ab 007) 항-Gal9 항체의 중쇄 서열의 정렬을 제시한다. **도 1d**는 Ab A, Ab 003, Ab 004, Ab 005, Ab 006, 및 Ab 007 항-Gal9 항체의 경쇄 서열의 정렬을 제시한다.

도 2a-2d는 Gal9-유도 아폽토시스에 대한 항-Gal9 항체의 효과를 제시한다. **도 2a**는 T-세포 아폽토시스에 대한 Ab A 항-Gal9 항체의 효과를 제시한다. **도 2b**는 T-세포 아폽토시스에 대한 친화력 성숙 Ab 001 항-Gal9 항체의 효과를 제시한다. **도 2c**는 Gal9 유도 CD4+ T 세포 아폽토시스에 대한 Ab 001의 효과를 제시한다. **도 2d**는 Gal9 유도 CD8+ T 세포 아폽토시스에 대한 Ab 001의 효과를 제시한다.

도 3은 TIM3 이량체화에 대한 Ab 001 및 Ab 003의 상대적인 효과를 제시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 본원에 기술된 발명의 측면들은 Gal9에 대해 지시된 항체, 및 조절 T 림프구 (Treg)의 저해인자 활성과 연관된 질환의 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

[0041] 본 조성물 및 방법을 기술하기 전에, 본 발명은 기술된 특정한 조성물, 방법 및 실험 조건에 제한되지 않는다는 것을 이해하여야 하는데, 이같은 조성물, 방법 및 조건이 변할 수 있기 때문이다. 본 발명의 범주는 첨부된 청구범위에서만 제한될 것이기 때문에 본원에서 사용된 용어는 특정한 실시양태를 기술하는 목적만을 위한 것이고, 제한적인 것으로 의도되지 않는다는 것도 이해하여야 한다.

[0042] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수형 형태는 문맥적으로 명확하게 달리 지시되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "방법"을 언급하는 것은 하나 이상의 방법 및 또는 본원에 기술된 유형의 단계를 포함하고, 이는 본 개시내용을 읽을 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이다.

[0043] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별적인 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

[0044] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 등가인 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 테스트에서 사용될 수 있지만, 변형 및 변동이 본 개시내용의 취지 및 범주 내에 포괄된다는 것이 이해될 것이다. 이제 바람직한 방법 및 물질이 기술된다.

[0045] Gal9에 특이적으로 결합하는 친화력 성숙 항체가 본원에서 제공된다. 친화력 성숙은 항체로부터 증가된 친화력, 결합력 및 항-항원 활성을 생성시키는데 사용되는 프로세스이다 (예를 들어, 문헌 [Teixeira *et al.*, mAbs 14(1) e2115200, 2022] 참조).

[0046] 국제 공개 번호 WO WO2021/139682에 개시된 항체 HFB9-2hz11 (Ab A)에서 친화력 성숙이 수행되었다. 실질적으로 개선된 Gal9 결합 친화력을 갖는 7개의 항체가 확인되었다. 이러한 항체들에서 모체 항체에 비해 Gal9 결합 시 유지되고 개선된 CDR 영역에서의 가변성이 실연되었다. 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 (a) (i) 아미노산 서열 $GYX_1FX_2X_3YTIH$ (서열식별번호: 1) [여기서 X_1은 T, E, P, 또는 A로부터 선택되고; X_2는 T, G, 또는 S로부터 선택되고; X_3은 E, S, 또는 D로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 $WFYPGSGSTX_4YAQKFQG$ (서열식별번호: 8) [여기서 X_4는 E, W, 또는 V로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR); 및 (b) (i) 아미노산 서열 $KSSX_5X_6X_7LX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}NX_{14}LA$ (서열식별번호: 13) [여기서 X_5는 Q 또는 R로부터 선택되고; X_6은 S 또는 N으로부터 선택되고; X_7은 L, V, 또는 I로부터 선택되고; X_8은 Y 또는 W로부터 선택되고; X_9는 S 또는 P로부터 선택되고; X_{10}은 N, S, P, 또는 A로부터 선택되고; X_{11}은 N 또는 H로부터 선택되고; X_{12}는 Q, N, 또는 Y로부터 선택되고; X_{13}은 K 또는 R로부터 선택되고; X_{14}는 Y 또는 H로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 $WX_{15}SX_{16}RX_{17}X_{18}$ [여기서 X_{15}는 A 또는 G로부터 선택되고; X_{16}은 T, N, M, 또는 A로부터 선택되고; X_{17}은 G 또는 E로부터 선택되고; X_{18}은 S, E, Y, P, 또는 T로부터 선택됨]을 갖는 LCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서

열 QQYYX$_{19}$X$_{20}$PFT (서열식별번호: 30) [여기서 X$_{19}$는 S 또는 F로부터 선택되고; X$_{20}$은 Y 또는 F로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서, 단, 항체가 HCVR CDR1 서열 GYTFTEYTIH (서열식별번호: 2), HCVR CDR2 서열 WFYPGSGSTEYAQKFQG (서열식별번호: 9), HCVR CDR3 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12), LCVR CDR1 서열 KSSQSLLYSNNQKNYLA (서열식별번호: 14), LCVR CDR2 서열 WASTRGS (서열식별번호: 22), 및 LCVR CDR3 서열 QQYYSYPFT (서열식별번호: 31)를 포함하지 않고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0047] 한 실시양태에서, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) (i) 아미노산 서열 GYX$_1$FX$_2$X$_3$YTIH (서열식별번호: 1) [여기서 X$_1$은 T 또는 E로부터 선택되고, X$_2$는 T 또는 G로부터 선택되고, X$_3$은 E임]를 갖는 HCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WFYPGSGSTX$_4$YAQKFQG (서열식별번호: 8) [여기서 X$_4$는 W 또는 V로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 (b) (i) 아미노산 서열 KSSX$_5$X$_6$X$_7$LX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$N X$_{14}$LA (서열식별번호: 13) [여기서 X$_5$는 Q이고, X$_6$은 S이고, X$_7$은 L이고, X$_8$은 Y이고, X$_9$는 S 또는 P로부터 선택되고, X$_{10}$은 N이고, X$_{11}$은 N이고, X$_{12}$는 Q이고, X$_{13}$은 K이고; X$_{14}$는 Y임]를 갖는 LCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WX$_{15}$SX$_{16}$RX$_{17}$X$_{18}$ [여기서 X$_{15}$는 A이고, X$_{16}$은 T이고, X$_{17}$은 G이며, X$_{18}$은 S 또는 E로부터 선택됨]을 갖는 LCVR CDR2 서열, 및 (iii) 아미노산 서열 QQYYX$_{19}$X$_{20}$PFT (서열식별번호: 30) [여기서 X$_{19}$는 S이고, X$_{20}$은 Y 또는 F로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합한다.

[0048] 본원에서의 구체적인 실시양태는 (A) 서열식별번호: 3의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 10의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 15의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 23의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 32의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR; 또는 (B) 서열식별번호: 4의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 11의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 14의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 24의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 31의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0049] 또 다른 실시양태에서, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) (i) 아미노산 서열 GYX$_1$FX$_2$X$_3$YTIH (서열식별번호: 1) [여기서 X$_1$은 T, P, 또는 A로부터 선택되고; X$_2$는 T, S, 또는 G로부터 선택되고, X$_3$은 S 또는 D로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WFYPGSGSTX$_4$YAQKFQG (서열식별번호: 8) [여기서 X$_4$는 E임]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 (b) (i) 아미노산 서열 KSSX$_5$X$_6$X$_7$LX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$N X$_{14}$LA (서열식별번호: 13) [여기서 X$_5$는 Q 또는 R로부터 선택되고; X$_6$은 S 또는 N으로부터 선택되고; X$_7$은 L, V, 또는 I로부터 선택되고; X$_8$은 Y 또는 W로부터 선택되고; X$_9$는 S이고, X$_{10}$은 S, P, 또는 A로부터 선택되고; X$_{11}$은 N 또는 H로부터 선택되고; X$_{12}$는 N 또는 Y이고; X$_{13}$은 K 또는 R이고; X$_{14}$는 Y 또는 H임]를 갖는 LCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WX$_{15}$SX$_{16}$RX$_{17}$X$_{18}$ [여기서 X$_{15}$는 A 또는 G로부터 선택되고; X$_{16}$은 T, N, M, 또는 A로부터 선택되고; X$_{17}$은 G 또는 E로부터 선택되고; X$_{18}$는 S, Y, P, 또는 T로부터 선택됨]을 갖는 LCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 QQYYX$_{19}$X$_{20}$PFT (서열식별번호: 30) [여기서 X$_{19}$는 F이고, X$_{20}$은 Y임]를 갖는 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합한다.

[0050] 본원에서의 구체적인 실시양태는 (C) 서열식별번호: 5의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 16의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 25의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR); (D) 서열식별번호: 6의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 17의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 26의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR, (E) 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 18의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 27의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는

LCVR, (F) 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 19의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 28의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR, 또는 (G) 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 20의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 29의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0051] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 (a) (i) 아미노산 서열 $GYX_1FX_2X_3YTIH$ (서열식별번호: 1) [여기서 X_1은 E 또는 P로부터 선택되고; X_2는 T 또는 S로부터 선택되고; X_3은 E 또는 S로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 $WF\ YPGSGSTX_4YAQKFQG$ (서열식별번호: 8) [여기서 X_4는 W 또는 E로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR, 및 (b) (i) 아미노산 서열 $KSSX_5X_6X_7LX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}NX_{14}LA$ (서열식별번호: 13) [여기서 X_5는 Q이고, X_6은 S 또는 N으로부터 선택되고, X_7은 L 또는 V로부터 선택되고, X_8은 Y 또는 W로부터 선택되고, X_9는 P 또는 S로부터 선택되고, X_{10}은 N 또는 S로부터 선택되고, X_{11}은 N이고, X_{12}는 Q 또는 N으로부터 선택되고, X_{13}은 K이고; X_{14}는 Y임]를 갖는 LCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 $WX_{15}SX_{16}RX_{17}X_{18}$ [여기서 X_{15}는 A 또는 G로부터 선택되고; X_{16}은 T 또는 N으로부터 선택되고; X_{17}은 G 또는 E로부터 선택되고, X_{18}은 S임]을 갖는 LCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 $QQYYX_{19}X_{20}PFT$ (서열식별번호: 30) [여기서 X_{19}는 S 또는 F로부터 선택되고; X_{20}은 Y 또는 F로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0052] 본원에서의 구체적인 실시양태는 (A) 서열식별번호: 3의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 10의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 15의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 23의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 32의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR; 또는 (C) 서열식별번호: 5의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 16의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 25의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0053] 가장 넓은 의미에서의 용어 "항체", "ab", "이뮤노글로불린", 또는 "Ig"는 동일한 구조적 특성을 갖는 당단백질 (즉, 항원에 면역특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자)을 지칭하고, 모노클로날 항체 (키메라 모노클로날 항체, 인간화 모노클로날 항체, 및 인간 모노클로날 항체, 특히 인간화 모노클로날 항체를 포함함), 폴리클로날 항체, 단일쇄 항체, 항체 단편 및 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 천연 또는 인공의 일가 또는 다가 항체를 포함하는 다양한 항체 구조를 포괄한다. 항체는 특정 항원에 대한 결합 특이성을 나타내는 한편, 이뮤노글로불린은 항체, 및 항원 특이성이 결여된 다른 항체-유사 분자 둘 다를 포함한다. "항체"는 출처, 기원 종, 생산 방법 및 특성과 관계 없이 항원-결합 부위를 포함하는 임의의 폴리펩티드를 포괄한다. 용어 "항체"는 중쇄의 상보성 결정 영역 (CDR) 1, CDR2 및 CDR3 및 경쇄의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 분자로서, 여기서 분자가 항원에 결합할 수 있는 분자를 광범위하게 지칭할 수도 있다.

[0054] 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변 영역 (HCVR) 및 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역의 적어도 일부분을 포함하는 적어도 하나의 중쇄 (HC), 및 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역의 적어도 일부분을 포함하는 적어도 하나의 경쇄 (LC)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 각각의 중쇄가 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역의 적어도 일부분을 포함하는 2개의 중쇄, 및 각각의 경쇄가 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역의 적어도 일부분을 포함하는 2개의 경쇄를 포함한다.

[0055] 일반적으로 "천연 항체" 및 "무손상 이뮤노글로불린" 등은 2개의 동일한 경쇄 (L) 및 2개의 동일한 중쇄 (H)로 구성된 약 150,000 돌턴의 이종사량체성 당단백질이다. 임의의 척추동물 종으로부터의 경쇄는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기반으로, 카파 (κ) 및 람다 (λ)로 칭해지는 2개의 명확하게 별개인 유형 중 하나에 할당될 수 있다. 그의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기반으로, 이뮤노글로불린은 상이한 클래스에 할당될 수 있다. 이뮤노글로불린에는 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM의 5가지 주요 클래스가 있고, 이들 중 몇몇은 서

브클래스 (이소타입)로 추가로 나뉠 수 있다. 예를 들어, IgG 항체는 IgG1 (γ1 불변 영역을 포함함), IgG2 (γ2 불변 영역을 포함함), IgG3 (γ3 불변 영역을 포함함), 및 IgG4 (γ4 불변 영역을 포함함) 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않고; IgA 항체는 IgA1 (α1 불변 영역을 포함함) 및 IgA2 (α2 불변 영역을 포함함) 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않으며; IgM 항체는 IgM1 (μ1 불변 영역을 포함함) 및 IgM2 (μ2 불변 영역을 포함함)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 상이한 이뮤노글로불린 클래스에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, δ, ε, γ, 및 μ로 칭해진다. 상이한 이뮤노글로불린 클래스들의 서브유닛 구조 및 3차원 형상이 널리 공지되어 있다.

[0056] 무손상 항체는 하나 이상의 "이펙터 기능"을 가질 수 있고, 이는 항체의 Fc 영역 (천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역 또는 임의의 다른 변형된 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 지칭한다. 항체 이펙터 기능의 예는 C1q 결합; 보체 의존적 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개 세포독성 (ADCC); 포식작용; 세포 표면 수용체 (예를 들어, B 세포 수용체 (BCR))의 하향 조절; 항원 제시 세포 또는 수지상 세포에 의한 항원의 교차-제시를 포함한다.

[0057] 각각의 경쇄는 하나의 공유결합성 디술피드 결합에 의해 중쇄에 연결되는 한편, 디술피드 연결의 수는 상이한 이뮤노글로불린 이소타입의 중쇄마다 다르다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 규칙적으로 이격된 쇄간 디술피드 다리를 또한 갖는다. 각각의 중쇄는 한쪽 단부에 가변 도메인 (V_H)에 이어지는 다수의 불변 도메인을 갖는다. 각각의 경쇄는 한쪽 단부의 가변 도메인 (V_L) 및 그의 다른쪽 단부의 불변 도메인을 갖는다; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다. 특정한 아미노산 잔기가 경쇄와 중쇄 가변 도메인 사이에 계면을 형성하는 것으로 여겨진다. 각각의 가변 영역은 상보성-결정 영역 (CDR) 또는 초가변 영역으로 칭해지는 3개의 분절을 포함하고, 가변 도메인의 더욱 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역 (FR)으로 칭해진다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 β-시트 구조를 연결하고, 일부 경우에는 그의 일부분을 형성하는 3개의 CDR에 의해 연결된, 대체로 β-시트 형상을 채택하는 4개의 FR 영역을 각각 포함한다. 각각의 쇄 내의 CDR은 FR에 의해 매우 근접하게 함께 유지되고, 다른 쇄로부터의 CDR과 함께, 항체의 항원-결합 부위의 형성에 기여한다 (문헌 [Kabat et al., NIH Publ. No. 91-3242, Vol. I, pages 647-669 [1991]] 참조). 불변 도메인은 항체가 항원에 결합하는 것에서 직접적으로 수반되지 않지만, 항체 의존적 세포성 세포독성에 항체가 참여하는 것과 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다.

[0058] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "중쇄 가변 영역 (HCVR)"은, 최소한, 중쇄 CDR1 (CDR-H1), 프레임워크 2 (HFR2), CDR2 (CDR-H2), FR3 (HFR3), 및 CDR3 (CDR-H3)을 포함하는 영역을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 CDR-H1에 대해 N-말단인, FR1 (HFR1)의 적어도 일부분 (예를 들어, 전체), 및/또는 CDR-H3에 대해 C-말단인, FR4 (HFR4)의 적어도 일부분 (예를 들어, 전체)을 또한 포함한다.

[0059] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "중쇄 불변 영역"은 적어도 3개의 중쇄 불변 도메인 CH1, CH2, 및 CH3을 포함하는 영역을 지칭한다. 비제한적인 예시적 중쇄 불변 영역은 γ, δ, 및 α를 포함한다. 비제한적인 예시적 중쇄 불변 영역은 ε 및 μ를 또한 포함한다. 각각의 중쇄 불변 영역은 항체 이소타입에 상응한다. 예를 들어, γ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgG 항체이고, δ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgD 항체이고, α 불변 영역을 포함하는 항체는 IgA 항체이고, ε 불변 영역을 포함하는 항체는 IgE 항체이며, μ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgM 항체이다.

[0060] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "경쇄 가변 영역 (LCVR)"은 경쇄 CDR1 (CDR-L1), 프레임워크 (FR) 2 (LFR2), CDR2 (CDR-L2), FR3 (LFR3), 및 CDR3 (CDR-L3)을 포함하는 영역을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 CDR-L1에 대해 N-말단인, FR1 (LFR1)의 적어도 일부분 (예를 들어, 전체), 및/또는 CDR-L3에 대해 C-말단인, FR4 (LFR4)의 적어도 일부분 (예를 들어, 전체)을 또한 포함한다.

[0061] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "경쇄 불변 영역"은 경쇄 불변 도메인 CL을 포함하는 영역을 지칭한다. 비제한적인 예시적 경쇄 불변 영역은 λ 및 κ를 포함한다.

[0062] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "경쇄"는 리더 서열의 존재 또는 부재 하에 적어도 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 경쇄는 경쇄 불변 영역의 적어도 일부분을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "전장 경쇄"는 리더 서열의 존재 또는 부재 하에 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0063] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 균질한 항체들의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하고, 즉, 집단을 이루는 개별적인 항체들은 미량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 발생 돌연변이를 제외하

고는 동일하다. 모노클로날 항체는 고도로 특이적이어서, 단일한 항원성 부위에 대해 지시된다. 또한, 상이한 결정인자 (에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체들을 전형적으로 포함하는 폴리클로날 항체 제제에 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일한 결정인자에 대해 지시된다. 그의 특이성에 더하여, 모노클로날 항체는 다른 이뮤노글로불린에 의해 오염되지 않는다는 점에서 유리하다. 수식어구 "모노클로날"은 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득되는 것으로서의 항체 특성을 지시하고, 임의의 특정한 방법에 의한 항체 생산을 요구하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al., Nature, 256:495 (1975)]에 최초로 기술된 하이브리도마 방법으로 제조될 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법으로 제조될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호4,816,567 참조). "모노클로날 항체"는, 예를 들어, 문헌 [Clackson et al., Nature, 352:624-628 (1991)] 및 [Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581-597 (1991)]에 기술된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터, 효모 디스플레이로부턴, 및 트랜스제닉 동물로부터 단리될 수도 있다.

[0064] 가장 넓은 의미에서의 용어 "아미노산" 및 "천연 발생 아미노산"은 아미노 및 카르복실산 관능기 둘 다를 포함하는 유기 화합물인 알파-아미노산을 지칭하고, 이로부터 단백질이 생성된다. 각각의 알파-아미노산은 아미노기, 카르복실산, 수소 및 "R" 기에 연결된 중심 탄소 원자를 함유한다. 이러한 "R" 기는 각각의 아미노산마다 다르고, 각각을 구별짓는 특징적인 차이이다. 20개의 아미노산이 진핵생물 유전자 코드에 의해 코딩되고, 단백질 구축 프로세스 동안 폴리펩티드 쇄 내로 천연적으로 혼입되며, 따라서 "천연 발생" 아미노산으로 지칭된다. 단백질에서 발견되지 않거나 또는 진핵생물 세포 내에서 표준 세포 기구에 의해 천연적으로 생산되지 않는 기타 비-천연 발생 아미노산이 공지되어 있다 (예를 들어, 당분해 동안 생성된 중간체로부터의 합성). 20개의 천연 발생 아미노산은 그의 다양한 "R" 기 측쇄의 화학적 성질에 의해 분류된다. 이러한 성질은 양으로 또는 또는 음으로 하전된 측쇄, 하전되지 않은 극성 측쇄, 소수성 측쇄, 및 상기 성질에 의해 쉽게 분류되지 않는 측쇄를 함유하는 글리신, 시스테인 및 프롤린의 특수 사례 측쇄를 포함한다.

[0065] 20개의 천연 발생 아미노산은 하기를 포함한다: 알라닌 (Ala, A), 아르기닌 (Arg, R), 아스파라긴 (Asn, N), 아스파르테이트 (Asp, D), 시스테인 (Cys, C), 글루타민 (Gln, Q), 글루타메이트 (Glu, E), 글리신 (Gly, G), 히스티딘 (His, H), 이소류신 (Ile, I), 류신 (Leu, L), 리신 (Lys, K), 메티오닌 (Met, M), 페닐알라닌 (Phe, F), 프롤린 (Pro, P), 세린 (Ser, S), 트레오닌 (Thr, T), 트립토판 (Trp, W), 티로신 (Tyr, Y) 및 발린 (Val, V).

[0066] 20개의 천연 발생 아미노산 중에서, 5개는 하전될 수 있는 측쇄를 갖는다. pH=7에서, 3개는 양으로 하전되고: 리신 (Lys, K), 아르기닌 (Arg, R) 및 히스티딘 (His, H) (염기성 측쇄); 2개는 음으로 하전된다: 아스파르트산 (Asp, D) 및 글루탐산 (Glu, E) (산성 측쇄). 하전되지 않은 극성 아미노산은 세린 (Ser, S), 트레오닌 (Thr, T), 아스파라긴 (Asn, N) 및 글루타민 (Gln, Q)을 포함하고, 이들은 용이하게 물 및 다른 아미노산과 수소 결합을 형성한다. 이들은 정상 조건에서는 이온화되지 않지만, 세린 프로테아제에서의 촉매성 세린은 두드러지게 제외된다. 비극성 또는 소수성 아미노산은 알라닌 (Ala, A), 발린 (Val, V), 이소류신 (Ile, I), 류신 (Leu, L), 메티오닌 (Met, M), 페닐알라닌 (Phe, F), 트립토판 (Trp, W) 및 티로신 (Tyr, Y)이고, 이들의 상호작용은 단백질을 그의 기능성 3차원 구조로 폴딩하는 프로세스를 지지하는 주요 구동력이다. 티로신의 히드록실이 높은 pH에서 탈양성자화되어 음으로 하전된 페놀레이트를 형성할 수 있는 티로신을 제외하고는, 이러한 아미노산의 측쇄는 쉽게 이온화되지 않고, 따라서 pKa가 없다. 이로 인해, 티로신을 하전되지 않은 극성 아미노산 카테고리에 놓을 수 있지만, 그의 물에서의 매우 낮은 용해도는 소수성 아미노산의 특성에 잘 부합된다.

[0067] 몇몇 측쇄는 하전, 극성, 및 소수성 카테고리에 의해 잘 기술되지 않는다. 글리신 (Gly, G)은 극성 아미노산으로 간주될 수 있는데, 그의 작은 크기는 그의 용해도가 아미노 및 카르복실레이트 기에 의해 주로 결정된다는 것을 의미하기 때문이다. 그러나, 임의의 측쇄의 결여는 단백질 폴딩에 크게 영향을 미치는 아미노산 중에서도 글리신에 독특한 가요성을 제공한다. 시스테인 (Cys, C) 또한 쉽게 수소 결합을 형성하고, 이는 시스테인을 극성 아미노산 카테고리에 놓을 것이지만, 시스테인은 단백질 구조에서 종종 발견되어 디술피드 결합으로 칭해지는 다른 시스테인과의 공유 결합을 형성할 수 있다. 이러한 결합들은 단백질의 폴딩 및 안정성에 영향을 미치고, 항체 형성에서 필수적이다. 프롤린 (Pro, P)은 알킬 측쇄를 갖고, 소수성으로 간주될 수 있지만, 측쇄가 알파 아미노 기 상에 다시 연결되기 때문에, 프롤린은 단백질 내로 혼입될 때 특별히 비가요성이게 된다. 글리신과 같이, 이는 아미노산들 중에서 독특한 방식으로 단백질 구조에 영향을 미친다. G, C 및 P는 일반적으로 "특수 사례 측쇄" 아미노산으로 분류된다.

[0068] 본원에 기술된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합한다.

[0069] 동물 렉틴 패밀리의 구성원인 갈렉틴은 β-갈락토시드를 함유하는 당접합체에 대한 특이적 결합을 부여하는 공유된 컨센서스 아미노산 서열에 의해 정의된다. 갈렉틴 패밀리는 하등 생물, 예컨대 선충류 및 해면부터 고등 포유동물 종, 예컨대 인간까지 편재성으로 발현된다. 탄수화물 인식 도메인 (CRD)에서의 리간드 인식에 결정적인 고도로 보존된 아미노산 잔기와 커플링되어 이같은 단백질의 다수의 종에 걸친 존재는 갈렉틴이 결정적인 보존된 생물학적 프로세스에서 수반된다는 것을 시사한다. 5- 및 6-가닥 β-시트의 샌드위치 구조 내로 치밀하게 폴딩된 약 130개의 아미노산 잔기로 전형적으로 이루어진 갈렉틴 CRD는 N-아세틸락토스아민 (LacNAc)의 기본 구조를 인식한다. 현재까지 포유동물 갈렉틴 패밀리의 15개의 구성원이 확인되었다. 히라바야시(Hirabayashi) & 카사이(Kasai)는 갈렉틴 서브패밀리를 그의 도메인 조직화를 기반으로 프로토-유형, 키메라-유형 또는 탠덤 반복물-유형으로 지정하는 것을 제안하였다. 프로토-유형 갈렉틴 (갈렉틴-1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 및 15)은 짧은 N-말단 서열이 있는 단일 CRD를 함유하는 한편, 탠덤-반복물-유형 갈렉틴 (갈렉틴-4, 6, 8, 9, 및 12)은 짧은 링커 펩티드 서열에 의해 연결된 2개의 동일하지 않은 CRD를 포함한다. 단일한 키메라-유형 갈렉틴 (갈렉틴-3)은 프롤린-티로신-글리신-풍부 모티프의 여러 반복물을 함유하는 연장된 N 말단이 있는 하나의 CRD를 갖는다. 탠덤-반복물-유형 갈렉틴인 Gal9는 처음에는 마우스 배아 신장 세포로부터 단리되었고, 이후에 래트 및 마우스 조직 전반에 걸쳐 널리 분포하는 것으로 밝혀졌다. 대조적으로, 인간 Gal9의 발현은 말초혈 백혈구 및 림프 조직으로 제한된다. 처음에는 인간 T 세포주로부터 클로닝된 강력한 호산구 화학유인물질인 에칼레틴이 인간 Gal9와 동일하다는 것이 보고되었다. 포유동물 Gal9의 여러 이소형이 존재하고, 이들 각각은 다양한 길이의 링커를 갖는다.

[0070] Gal9는 뮤린 흉선세포 및 T 세포 및 인간 흑색종 세포의 세포 응집, 호산구 화학유인, 및 아폽토시스를 포함하는 다양한 생물학적 기능을 나타낸다. 마우스 Gal9는 락토스-억제성 방식으로 흉선세포 아폽토시스를 유도한다. Gal9의 화학유인물질 활성은 그의 탄수화물-결합 활성에 좌우되고, 둘 다의 CRD를 필요로 한다. 따라서, Gal9의 생리학적 기능은 아마도 그의 탄수화물 인식 능력에 좌우될 것이다. 마우스 Gal9에 대한 2개의 생리학적 표적인 Tim-3 및 글루코스 수송체 (GLUT)-2가 보고되었다. Tim-3은 T 헬퍼 1형 (Th1) 세포의 표면에서 특이적으로 발현된다. Gal9는 Tim-3에 공유결합으로 결합된 탄수화물(들)을 인식한다; Gal9-Tim3 경로는 Th1 세포에서 세포 사멸을 유도하고, 이는 Gal9가 Th1 반응의 하향-조절에서 결정적인 역할을 한다는 것을 시사한다.

[0071] 그러나, Gal9는 세포외 표면 상에서 글루코스-자극 인슐린 분비에 필수적인 췌장 β 세포의 표면에서 발현되는 글루코스 수송체인 GLUT-2와도 상호작용한다. 탄수화물 모이어티의 인식을 통해 Gal9가 GLUT-2를 인식하는 것이 세포 표면 상에서의 GLUT-2 체류에 요구된다. 글리코실화 상실 또는 글리칸 부가는 세포 표면 상의 GLUT-2의 반감기를 약화시키고, 엔도솜 및 라이소솜 내로의 재분포로 수용체 세포내이입을 유발한다.

[0072] 생체내에서 Gal9가 인식하는 정확한 표적 탄수화물 구조는 확인되지 않았지만, 시험관내 분석에서 인간 Gal9가 β-갈락토시드를 함유하는 다수의 올리고사카라이드에 대해 높은 친화력을 갖는다는 것이 실연되었다. 시험관내 분석에서, 인간 Gal9의 N-말단 CRD (NCRD) 및 C-말단 CRD (CCRD)가 상이한 올리고사카라이드 결합 친화력을 갖는다는 것이 밝혀졌다. 인간 Gal9의 CCRD와 비교하여, NCRD는 복합적인 당접합체, 예컨대 포르스만 (Forssman) 펜타사카라이드 및 중합된 N-아세틸락토스아민에 대한 놀라운 친화력을 나타낸다.

[0073] 인간 Gal9의 생물학적 활성은 각각의 CRD의 리간드 특이성 및 2개의 CRD에 의해 부여되는 후속적인 다가 결합에 좌우될 것이기 때문에, 인간 Gal9 NCRD의 특정한 탄수화물 인식 성질의 구조 분석은 Gal9의 생리학적 기능에 대한 통찰을 제공할 것이다.

[0074] 한 측면에서, (A), (B), (C), (D), (E), (F), 또는 (G)의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열은 서열식별번호: 68의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, (A), (B), (C), (D), (E), (F), 또는 (G)의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열은 서열식별번호: 69의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, (A), (B), (C), (D), (E), (F), 또는 (G)의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열은 서열식별번호: 70의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, (A), (B), (C), (D), (E), (F), 또는 (G)의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열은 서열식별번호: 76의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, (A), (B), (C), (D), (E), (F), 또는 (G)의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열은 서열식별번호: 77의

HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함한다. 한 측면에서, (A), (B), (C), (D), (E), (F), 또는 (G)의 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 LCVR 서열은 임의적으로 서열식별번호: 72의 LFR1 서열, 서열식별번호: 73의 LFR2 서열, 서열식별번호: 74의 LFR3 서열, 및/또는 서열식별번호: 75의 LFR4 서열을 추가로 포함한다.

[0075] 또 다른 측면에서, HCVR 서열은 서열식별번호: 39이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 41이거나; 또는 HCVR 서열은 서열식별번호: 43이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 45이거나; 또는 HCVR 서열은 서열식별번호: 47이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 49이거나; 또는 HCVR 서열은 서열식별번호: 51이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 53이거나; 또는 HCVR 서열은 서열식별번호: 55이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 57이거나; 또는 HCVR 서열은 서열식별번호: 59이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 61이거나; 또는 HCVR 서열은 서열식별번호: 63이고/거나 LCVR 서열은 서열식별번호: 65이다. 일부 측면에서, 항체는 서열식별번호: 39의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 41의 LCVR 서열; 또는 서열식별번호: 43의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 45의 LCVR 서열; 또는 서열식별번호: 47의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 49의 LCVR 서열; 또는 서열식별번호: 51의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 53의 LCVR 서열; 또는 서열식별번호: 55의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 57의 LCVR 서열; 또는 서열식별번호: 59의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 61의 LCVR 서열; 또는 서열식별번호: 63의 HCVR 서열 및 서열식별번호: 65의 LCVR 서열을 포함한다.

[0076] 한 특정한 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호: 3의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 10의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 15의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 23의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 32의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Ga19에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다. 한 측면에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열은 서열식별번호: 68의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, HCVR 서열은 서열식별번호: 39이다. 다른 측면에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 LCVR 서열은 임의적으로 서열식별번호: 72의 LFR1 서열, 서열식별번호: 73의 LFR2 서열, 서열식별번호: 74의 LFR3 서열, 및/또는 서열식별번호: 75의 LFR4 서열을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, LCVR 서열은 서열식별번호: 41이다. 서열식별번호: 38의 중쇄 서열 및 서열식별번호: 40의 경쇄 서열을 갖는 것으로서의 항체가 특히 본원에서 예시된다 (Ab 001).

[0077] 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호: 5의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 서열식별번호: 16의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 25의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함하고, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Ga19에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다. 한 측면에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열은 서열식별번호: 69의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, HCVR 서열은 서열식별번호: 47이다. 다른 측면에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 LCVR 서열은 임의적으로 서열식별번호: 72의 LFR1 서열, 서열식별번호: 73의 LFR2 서열, 서열식별번호: 74의 LFR3 서열, 및/또는 서열식별번호: 75의 LFR4 서열을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, LCVR 서열은 서열식별번호: 49이다. 서열식별번호: 46의 중쇄 서열 및 서열식별번호: 48의 경쇄 서열을 갖는 것으로서의 항체가 특히 본원에서 예시된다 (Ab 003).

[0078] 한 측면에서, 항체는 인간화 항체이다.

[0079] 비-인간 (예를 들어, 뮤린) 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 이뮤노글로불린, 이뮤노글로불린 쇄 또는 그의 단편 (예컨대 Fv, Fab, Fab', F(ab')2 또는 항체의 기타 항원-결합 하위서열)이다. 대부분의 부분에 대해, 인간화 항체는 수용자의 상보성 결정 영역 (CDR)으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화력 및 용량을 갖는 비-인간 종 (공여자 항체) 예컨대 마우스, 래트, 또는 토끼의 CDR로부터의 잔기로 교체된 인간 이뮤노글로불린 (수용체 항체)이다. 일부 경우에, 인간 이뮤노글로불린의 프레임워크 영역 (FR) 잔기가 상응하는 비-인간 잔기로 교체된다. 추가로, 인간화 항체는 수용자 항체 또는 유입된 CDR 또는 프레임워크 서열 내에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 제작가능성, 안정성 및/또는 성능을 추가로 정련하고 최대화하기 위해 이루어진다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 하나, 전형적으로는 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR은 비-인간 이뮤노글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체는 최적으로는 이뮤노글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부분, 전형적으로는 인간

이뮤노글로불린의 것을 또한 포함할 것이다. 추가 상세사항에 대해, 문헌 [Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986)]; [Reichmann et al., Nature, 332:323-329 (1988)]; 및 [Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2:593-596 (1992)]을 참조한다. 인간화 항체는 항체의 항원-결합 영역이 마카크 원숭이를 관심 항원으로 면역화시킴으로써 생산된 항체로부터 유래되는 프라이머타이즈드(PRIMATIZED)™ 항체를 포함한다 (문헌 [Weber, J et al., From rabbit antibody repertoires to rabbit monoclonal antibodies. Exp Mol Med 49, e305 (2017)] 참조).

[0080] 비-인간 항체를 인간화시키는 방법이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (문헌 [Yaghoub Safdariet al., (2013) Antibody humanization methods - a review and update, Biotechnology and Genetic Engineering Reviews, 29:2, 175-186, DOI: 10.1080/02648725.2013.801235] 참조). 바람직하게는, 인간화 항체는 비-인간인 공급원으로부터 인간화 항체 내로 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이러한 비-인간 아미노산 잔기는 종종 "유입" 잔기로 지칭되고, 이는 전형적으로 "유입" 가변 도메인으로부터 취해진다. 본질적으로 인간화는 윈터(Winter) 및 공동-작업자의 방법 (Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536 [1988])에 따라, 설치류 CDR 또는 CDR 서열로 인간 항체의 상응하는 서열을 치환함으로써 수행될 수 있다. 따라서, 이같은 "인간화" 항체는 무손상 인간 가변 도메인보다 실질적으로 작은 부분이 비-인간 종으로부터의 상응하는 서열로 치환된 키메라 항체 (미국 특허 번호 4,816,567)이다. 실제로, 인간화 항체는 전형적으로 일부 CDR 잔기 및 가능하게는 일부 FR 잔기가 설치류 항체 내의 유사 부위로부터의 잔기로 치환된 인간 항체이다.

[0081] 인간화 항체를 만드는데 사용될 인간 가변 도메인 (경쇄 및 중쇄 둘 다)의 선택은 항원성을 감소시키는데 매우 중요하다. 소위 "베스트-핏" 방법에 따르면, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열을 공지된 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 스크리닝한다. 그 후, 설치류의 것에 가장 가까운 인간 서열이 인간화 항체를 위한 인간 프레임워크 영역 (FR)으로서 수락된다 (Sims et al., J. Immunol., 151:2296 (1993); Chothia et al., J. Mol. Biol., 196:901 [1987]). 또 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정한 하위군의 모든 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 특정한 프레임워크 영역을 사용한다. 여러 상이한 인간화 항체에 대해 동일한 프레임워크가 사용될 수 있다 (Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol., 151:2623 [1993]).

[0082] 항체가 항원에 대한 높은 친화력 및 다른 바람직한 생물학적 성질을 유지하면서 인간화되는 것이 추가로 중요하다. 이러한 목적을 달성하기 위해, 바람직한 방법에 따르면, 모체 서열 및 다양한 개념적 인간화 생성물을 모체 및 인간화 서열의 3차원 모델을 사용하여 분석하는 공정에 의해 인간화 항체가 제조된다. 3차원 이뮤노글로불린 모델은 통상적으로 이용가능하고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙하다. 선택된 후보 이뮤노글로불린 서열의 가능한 3차원 형상 구조를 도해하고 디스플레이하는 컴퓨터 프로그램이 이용가능하다. 이러한 디스플레이의 검사는 후보 이뮤노글로불린 서열의 기능화에서의 잔기의 가능한 역할의 분석, 즉, 후보 이뮤노글로불린의 그의 항원에 결합하는 능력에 영향을 미치는 잔기의 분석을 허용한다. 이러한 방식으로, 원하는 항체 특성, 예컨대 표적 항원(들)에 대한 증가된 친화력이 달성되도록 수용자 및 유입 서열 서열로부터 FR 잔기를 선택하고 조합할 수 있다. 일반적으로, CDR 잔기는 항원 결합에 영향을 미치는 것에서 직접적으로, 그리고 가장 실질적으로 수반된다.

[0083] 별법적으로, 면역화 시, 내인성 이뮤노글로불린 생산의 부재 하에 인간 항체의 전체 레퍼토리를 생산할 수 있는 트랜스제닉 동물 (예를 들어, 마우스)을 생산하는 것이 이제 가능하다. 예를 들어, 키메라 및 생식-계열 돌연변이체 마우스에서의 항체 중쇄 연결 영역 (JH) 유전자의 동종접합 결실이 내인성 항체 생산의 완전한 억제를 초래한다는 것이 기술되었다. 이같은 생식-계열 돌연변이체 마우스에서의 인간 생식-계열 이뮤노글로불린 유전자 어레이의 전달은 항원 챌린지 시 인간 항체의 생산을 초래할 것이다. 예를 들어, 문헌 [Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:2551 (1993)]; [Jakobovits et al., Nature, 362:255-258 (1993)]; [Bruggermann et al., Year in Immuno., 7:33 (1993)]을 참조한다. 항체-디스플레이 라이브러리, 예를 들어, 파지-디스플레이 라이브러리로부터 인간 항체가 유래될 수도 있다 (문헌 [Hoogenboom et al., J. Mol. Biol., 227:381 (1991)]; [Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581-597 [1991]], 및 [Valldorf, Bernhard et al., "Antibody display technologies: selecting the cream of the crop" Biological Chemistry, vol. 403, no. 5-6, 2022, pp. 455-477]).

[0084] 항원 결합에서 직접적으로 수반되지 않는 Fv 가변 영역의 서열을 인간 Fv 가변 영역으로부터의 등가의 서열로 교체함으로써 항체가 인간화될 수 있다. 인간화 키메라 항체의 일반적인 리뷰가 문헌 [Morrison et al., (Science 229:1202-1207 (1985))] 및 [Oi et al. (BioTechniques 4:214 (1986))]에 의해 제공된다. 이러한 방

법들은 중쇄 또는 경쇄 중 적어도 하나로부터의 이뮤노글로불린 Fv 가변 영역 전체 또는 그의 일부분을 코딩하는 핵산 서열의 단리, 조작 및 발현을 포함한다. 이같은 핵산의 공급원은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 항체 생산 하이브리도마로부터 예를 들어 수득될 수 있다. 그 후, 인간화 또는 키메라 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 재조합 DNA를 적합한 발현 벡터 내로 클로닝할 수 있다.

[0085] 별법적으로 CDR 치환에 의해 인간화 항체가 생산될 수 있다 (미국 특허 번호5,225,539; 문헌 [Jones, Nature 321:552-525 (1986)]; [Verhoeyan et al., Science 239:1534 (1988)]; 및 [Beidler, J. Immunol. 141:4053-4060 (1988)]).

[0086] 또 다른 측면에서, 그의 항원-결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, F_d, 단일쇄 Fv 또는 scFv, 디술피드 연결된 F_v, V-NAR 도메인, IgNar, 인트라바디, $IgGACH_2$, 미니바디, $F(ab')_3$, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, 단일-도메인 항체, DVD-Ig, Fcab, mAb_2, $(scFv)_2$, 탠덤 scFv, DART®, TandAb, 나노바디 (mdpi.com/2073-4468/8/2/28/pdf 참조) 또는 scFv-Fc이다.

[0087] 실험적으로, 항체가 단백질분해 효소 파파인으로 절단될 수 있고, 이는 각각의 중쇄의 파괴를 야기하여, 3개의 별개의 항체 단편이 생산된다. "항체 단편"은 무손상 항체의 일부분, 바람직하게는 무손상 항체의 항원 결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab' 및 $F(ab')_2$, Fc 단편 또는 Fc-융합 생성물, 단일쇄 Fv (scFv), 디술피드-연결된 Fv (sdfv), VL 또는 VH 도메인을 포함하는 단편; 디아바디, 트리아바디 등을 포함한다 (Zapata et al. Protein Eng. 8(10):1057-1062 [1995]). (항체의) "항체 단편" 또는 "항원 결합 부분"이라는 용어는 항원에 결합할 수 있는 단편을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 경쇄의 질량과 거의 동일한 중쇄의 단편 및 경쇄로 이루어지는 2개의 단위는 Fab 단편 (즉, "항원 결합" 단편)으로 칭해진다. 중쇄의 2개의 동일한 분절로 이루어지는 제3 단위는 Fc 단편으로 칭해진다. Fc 단편은 전형적으로 항원-항체 결합에 수반되지는 않지만, 신체에서 항원을 제거하는데 수반되는 후속 프로세스에서 중요하다

[0088] Fab 단편은 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인 (CH1)을 함유한다. "Fab"는 분자량이 약 50,000 돌턴인 항체 단편을 지칭하고, 항원에 결합하는 활성을 갖는다. 이는 디술피드 다리에 의해 연결된 중쇄의 N-말단 측면의 거의 절반 및 경쇄 전체를 포함한다. Fab는 특히 이뮤노글로불린을 프로테아제인 파파인으로 처리함으로써 수득될 수 있다. Fab' 단편은 몇몇 잔기가 항체 힌지 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 CH1 도메인의 카르복시 말단에 부가되는 것에 의해 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 유리 티올 기를 보유하는 Fab'에 대한 본원에서의 명칭이다.

[0089] $F(ab')_2$ 항체 단편은 본래 힌지 시스테인이 사이에 있는 Fab' 단편의 쌍으로서 생산되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링 또한 공지되어 있다. 용어 "$F(ab')_2$"는 약 100,000 돌턴이고 항원에 결합하는 활성이 있는 단편을 지칭한다. 이러한 단편은 힌지 영역에서 디술피드 다리를 통해 연결된 2개의 Fab 단편보다 약간 더 크다. 이러한 단편은 이뮤노글로불린을 프로테아제인 펩신으로 처리함으로써 수득된다. 힌지 영역의 디술피드 다리를 절단함으로써 $F(ab')_2$ 단편으로부터 Fab 단편이 수득될 수 있다.

[0090] 항체의 Fc 영역은 세포 표면 수용체 및 보체 시스템의 일부 단백질과 상호작용하는 항체의 꼬리 영역이다. 이러한 성질은 항체가 면역 체계를 활성화시키는 것을 허용한다. IgG, IgA 및 IgD 항체 이소타입에서, Fc 영역은 항체의 2개의 중쇄의 제2 및 제3 불변 도메인으로부터 유래된 2개의 동일한 단백질 단편으로 구성된다; IgM 및 IgE Fc 영역은 각각의 폴리펩티드 쇄 내에 3개의 중쇄 불변 도메인 (CH 도메인 2-4)을 함유한다. IgG의 Fc 영역은 고도로 보존된 N-글리코실화 부위를 보유한다. Fc 단편의 글리코실화는 Fc 수용체-매개 활성에 필수적이다. 이러한 부위에 부착된 N-글리칸은 주로 복합체 유형의 코어-푸코실화 2안테나성 구조이다. 추가적으로, 소량의 이러한 N-글리칸은 이분성 GlcNAc 및 α-2,6 연결된 시알산 잔기를 또한 보유한다.

[0091] Fc-융합 단백질 (일명 Fc 키메라 융합 단백질, Fc-Ig, Ig-기반 키메라 융합 단백질 및 Fc-tag 단백질)은 관심 펩티드 또는 단백질에 유전적으로 연결된 IgG의 Fc 도메인으로 구성된다. Fc-융합 단백질은 생체내 및 시험관내 연구에 유용한 시약이 되었다. Fc-융합 결합 파트너는 단일 펩티드, 세포 표면 수용체와의 결합 시 활성화되는 리간드, 신호전달 분자, 이량체화 시 활성화되는 수용체의 세포외 도메인, 또는 단백질 마이크로어레이에서 결합 파트너를 확인하는데 사용되는 미끼 단백질에 이를 수 있다. 생체내에서의 Fc 도메인의 가장 유용한 특색 중 하나는 관심 단백질의 혈장 반감기를 극적으로 연장시킬 수 있다는 것이고, 이는 바이오-치료제의 경우, Fc-융합 단백질을 매력적인 바이오-치료제로 만든 속성인 개선된 치료 효능을 초래한다.

[0092] Fc 융합 단백질은 Fc 융합 단백질 및 제약상 허용되는 담체 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물의 일부일

수 있다. 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)). 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비-독성이고, 완충제 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기 산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드, 예컨대 XTEN (문헌 [Haeckel A, et al., XTEN as Biological Alternative to PEGylation Allows Complete Expression of a Protease-Activatable Killin-Based Cytostatic. PLoS One. 2016 Jun 13;11(6):e 0157193. doi: 10.1371/journal.pone.0157193. PMID: 27295081; PMCID: PMC4905650] 참조); 단백질 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린; 친수성 중합체 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 포함하는, 모노사카라이드, 디사카라이드 및 기타 탄수화물; 킬레이팅제 예컨대 EDTA; 당 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 카운터-이온 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비-이온성 계면활성제 트윈(TWEEN)™, 플루로닉스(PLURONICS)™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함할 수 있다.

[0093] "Fv"는 완전한 항원-인식 및 -결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. "scFv"의 이량체는 펩티드 결합에 의해 함께 연결된 2개의 scFv 분자에 상응한다. 이러한 Fv 쇄는 빈번하게 펩티드를 코딩하는 링커 서열에 의해 연결된 VH 및 VL을 코딩하는 유전자를 포함하는 융합 유전자가 발현된 결과이다. 인간 scFv 단편은 적합한 형상으로 유지되는 CDR 영역을 포함할 수 있고, 이는 바람직하게는 유전자 재조합 기술의 사용에 의한 것이다. 이러한 영역은 치밀하게 비-공유결합으로 회합된 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다. 이러한 형상에서, 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR이 상호작용하여 VH-VL 이량체의 표면 상에 항원-결합 부위를 정의한다. 총괄적으로, 6개의 CDR이 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나, 단일 가변 도메인 (또는 항원에 대해 특이적인 3개의 CDR만 포함하는 Fv의 절반)조차도, 전체 결합 부위보다는 더 낮은 친화력이지만, 항원을 인식하고 이에 결합하는 능력을 가질 수 있다.

[0094] "단일쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하고, 여기서 이러한 도메인들은 단일 폴리펩티드 쇄 내에 존재한다. 바람직하게는, Fv 폴리펩티드는 VH 및 VL 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 추가로 포함하고, 이는 sFv가 항원 결합을 위한 원하는 구조를 형성할 수 있게 한다. sFv의 리뷰를 위해, 문헌 [Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)]을 참조한다.

[0095] "dsFv" 단편은 디술피드 다리에 의해 안정화된 VH-VL 이종이량체이다; 이는 2가일 수 있다 ($dsFv_2$). 2가 $sc(Fv)_2$ 또는 다가 항체의 단편은 1가 scFv의 회합에 의해 자발적으로 형성될 수 있거나, 또는 펩티드 결합 서열에 의해 scFvs 단편을 연결함으로써 생산될 수 있다.

[0096] Fc 단편은 항체의 생물학적 성질, 특히 면역 이펙터에 의해 인식되거나 또는 보체를 활성화하는 그의 능력의 지지체이다. 이는 힌지 영역 너머의 중쇄의 불변 단편으로 이루어진다.

[0097] 용어 "디아바디"는 2개의 항원 고정 부위를 갖는 소형 항체 단편을 의미한다. 이러한 단편은, 동일한 VH-VL 폴리펩티드 쇄 내에, 가변 경쇄 도메인 VL에 연결된 가변 중쇄 도메인 VH를 포함한다. 동일한 쇄의 2개의 도메인의 매칭을 허용하기에는 너무 짧은 결합 서열을 사용하여, 또 다른 쇄의 2개의 상보성 도메인과의 매칭이 필연적으로 발생하고, 따라서 2개의 항원 고정 부위가 생성된다.

[0098] 항체 단편의 생산을 위해 다양한 기술이 개발되었다. 전통적으로, 이러한 단편은 무손상 항체의 단백질분해성 소화를 통해 유래되었다 (예를 들어, 문헌 [Morimoto et al., Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117 (1992)] 및 [Brennan et al., Science, 229:81 [1985]] 참조). 그러나, 이러한 단편은 이제는 재조합 숙주 세포에 의해 직접적으로 생산될 수 있다. 예를 들어, 상기 논의된 항체 파지 라이브러리로부터 항체 단편이 단리될 수 있다. 별법적으로, 이. 콜라이(E. coli)로부터 Fab'-SH 단편이 직접적으로 회수되고 화학적으로 커플링되어 $F(ab')_2$ 단편을 형성할 수 있다 (Carter et al., Bio/Technology 10:163-167 [1992]). 또 다른 접근법에 따르면, $F(ab')_2$ 단편이 재조합 숙주 세포 배양물로부터 직접적으로 단리될 수 있다. 항체 단편의 생산을 위한 다른 기술이 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 다른 실시양태에서, 선택된 항체는 단일쇄 Fv 단편 (scFv)이다. WO 93/16185를 참조한다.

[0099] 다른 측면에서, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 5 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, 0.05 nM 또는 0.01 nM 미만의 K_d로 인간 Gal9에 결합한다.

[0100] 일부 측면에서, 친화력 성숙 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 비-친화력 성숙 Ab A에 비교하여 약 2-10배 증가된 Gal9에 대한 친화력을 갖는다. 예를 들어, 친화력 성숙 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 비-친화력 성숙 Ab A에 비교하여 약 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 그 초과의 배수로 증가된 Gal9에 대한 친화력을 갖는다.

[0101] 용어 "항원-결합 도메인"은 항원의 일부분 또는 전체에 특이적으로 결합하거나 또는 이에 상보적인 구역을 포함하는 항체 분자의 일부분을 지칭한다. 항원이 큰 경우, 항체는 항원의 특정한 부분에만 결합할 수 있다. "에피토프" 또는 "항원 결정인자"는 항체의 항원-결합 도메인과의 상호작용을 담당하는 항원 분자의 일부분이다. 항원-결합 도메인은 하나 이상의 항체 가변 도메인 (예를 들어, VH 도메인으로 이루어진 소위 Fd 항체 단편)에 의해 제공될 수 있다. 항원-결합 도메인은 항체 경쇄 가변 영역 (VL) 및 항체 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함할 수 있다.

[0102] 본 발명에 따른 "항원"은 면역 반응을 유발할 임의의 물질을 포괄한다. 특히, "항원"은 항체 또는 T-림프구 (T 세포)와 특이적으로 반응하는 임의의 물질, 바람직하게는 펩티드 또는 단백질에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 용어 "항원"은 적어도 하나의 에피토프를 포함하는 임의의 분자를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 맥락에서의 항원은, 임의적으로는 프로세싱 후에, 면역 반응을 유도하는 분자이다. 본 발명에 따르면, 임의의 적절한 항원이 사용될 수 있고, 이는 면역 반응에 대한 후보이며, 여기서 면역 반응은 바람직하게는 세포성 면역 반응이다. 본 발명의 실시양태의 맥락에서, 바람직하게는 항원은 MHC 분자의 맥락에서 질환에 걸린 세포, 특히 암 세포를 포함하는 세포, 바람직하게는 항원 제시 세포에 의해 제시되고, 이는 항원에 대한 면역 반응을 초래한다. 항원은 바람직하게는 천연 발생 항원에 상응하거나 또는 이로부터 유래되는 생성물이다. 이같은 천연 발생 항원은 종양 항원을 포함한다.

[0103] 용어 "에피토프"는 항원과 같은 분자의 항원 결정인자, 즉, 면역 체계에 의해 인식되는 분자 내의 일부분 또는 이러한 분자의 단편을 지칭한다. 종양 항원과 같은 단백질의 에피토프는 바람직하게는 상기 단백질의 연속적 또는 불연속적 일부분을 포함한다.

[0104] 용어 "에피토프", "항원 펩티드", "항원 에피토프", "면역원성 펩티드" 및 "MHC 결합 펩티드"는 본원에서 상호 교환가능하게 사용될 수 있고, 바람직하게는 항원의 불완전한 표시에 관한 것이며, 이는 바람직하게는 항원, 또는 항원을 발현하거나 포함하고, 바람직하게는 항원을 제시하는 세포에 대한 면역 반응을 유발할 수 있다.

[0105] 일반적으로 용어 "결합-친화력"은 분자 (예를 들어, 항체)의 단일 결합 부위와 그의 결합 파트너 사이의 비공유 결합 상호작용의 총합의 강도를 지칭한다. 결합 친화력 또는 결합 활성을 측정하는 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있고, 이들 중 임의의 것이 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다. 구체적인 예시적 실시양태가 하기에서 기술된다.

[0106] 본원에서 사용된 바와 같이, "특이적 결합"은 미리 결정된 항원에 대한 항체 결합을 지칭한다. 전형적으로, 항체는 약 10^{-8} M 이하의 K_D에 상응하는 친화력으로 결합하고, 미리 결정된 항원 또는 밀접하게 관련된 항원 이외의 비-특이적 항원 (예를 들어, BSA, 카세인)에 결합하는 것에 대한 그의 친화력 (K_D - 해리 상수로 표현됨)보다 적어도 10배 더 적고, 바람직하게는 적어도 100배 더 적은 친화력으로 미리 결정된 항원에 결합한다. 별법적으로, 항체는 약 10^6 M^{-1}, 또는 약 10^7 M^{-1}, 또는 약 10^8 M^{-1}, 또는 10^9 M^{-1} 또는 그 초과의 K_A에 상응하는 친화력으로 결합할 수 있고, 미리 결정된 항원 또는 밀접하게 관련된 항원 이외의 비-특이적 항원 (예를 들어, BSA, 카세인)에 결합하는 것에 대한 그의 친화력 (K_A - 회합 상수로 표현됨)보다 적어도 10배 더 높고, 바람직하게는 적어도 100배 더 높은 친화력으로 미리 결정된 항원에 결합한다.

[0107] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "k_d" (sec^{-1})는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리 속도 상수를 지칭하도록 의도된다. 이러한 값은 오프 값으로도 지칭된다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "K_D" (M^{-1})는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리 평형 상수를 지칭하도록 의도된다.

[0108] 일부 실시양태에서, 본 발명의 Gal9 항체는 Gal9, 예를 들어 인간 Gal9에 대해 ≤ 5 nM, ≤ 1 nM, ≤ 0.1 nM,

≤ 0.01 nM, 또는 ≤ 0.001 nM (예를 들어, 10^{-8} M 이하, 예를 들어, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예를 들어, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시양태에서, Gal9 항체는 Gal9, 예를 들어 인간 Gal9에 대해 ≤ 5 nM, ≤ 1 nM, ≤0.1 nM, ≤ 0.01 nM, 또는 ≤ 0.001 nM (예를 들어, 10^{-8} M 이하, 예를 들어, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예를 들어, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_d)를 갖는다

[0109] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "k_a" ($M^{-1}sec^{-1}$)는 특정한 항체-항원 상호작용의 회합 속도 상수를 지칭하도록 의도된다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "K_A" (M)는 특정한 항체-항원 상호작용의 회합 평형 상수를 지칭하도록 의도된다.

[0110] 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 검정법을 사용하여 또는 용액 평형 검정법 (SEA)을 사용하여 본원에 기술된 항체가 특성화될 수 있다.

[0111] 표면 플라즈몬 공명 (SPR)은 SPR 칩 상의 얇은 금 표면에서 발생하는 물리적 현상이다. SPR 검정법에서, 피분석물의 결합 표적-예를 들어, 항체-이 덱스트란 링커로 표면에 공유결합으로 부착된다. 피분석물이 표면을 지나 흐르면, 이와 표면 사이에서 발생하는 결합을 국소 굴절 지수의 변화로서 직접적으로 측정할 수 있다. 이는 결합 및 해리 곡선, 뿐만 아니라 결합 최대값 데이터를 생성시킨다. SPR 검정법은 전형적으로 플레이트-기반 검정법보다 더욱 민감하고, 훨씬 더 광범위한 범위의 항체를 검출한다. 이는 전형적으로 대부분의 저친화력 표적 집단을 제거할 세정 단계의 결여에 주로 기인한다. SPR의 무표지 성질은 가교 표지로부터의 혼동 효과를 또한 제거하여, 분석을 단순화하고 거짓-음성을 유의하게 줄인다. 또한 SPR 검정법은 회합 단계 후 항-이소타입 항체의 부가를 통해 인라인 이소타입 결정을 가능하게 한다.

[0112] SPR 검정법 또는 무표지 상호작용 측정은 항체 특이성의 결정, 상호작용의 열역학의 연구, 작용 메커니즘의 조사, 또는 에피토프 특성화 또는 친화력 스크리닝에 적용될 수 있다.

[0113] 미정제 샘플과의 친화력을 신뢰할 수 있게 추정하는 능력은 효율적인 스크리닝의 전제 조건이다. 고처리량 친화력-스크리닝 프로세스의 사용은 시간을 소비하는 정제 단계를 피하고 짧은 시간 내에 수천 개의 항체 후보의 초기 특성화를 가능하게 하는 것에 의해 전반적인 프로젝트 비용 및 기간의 감소를 가능하게 한다. 이같은 친화력-스크리닝 도구의 필수적인 특색은 (1) 친화력이 개선된 후보의 신뢰할 수 있는 확인; (2) 각각의 클론의 합리적인 평형 해리 상수 (KD) 추정; (3) 조질 생산 매트릭스, 예컨대 박테리아 추출물 또는 세포 배양 상청액과의 상용성; 및 (4) 고처리량 프로세싱 (예를 들어, 모든 샘플-취급 단계의 자동화에 의함)이다. 표면 플라즈몬 공명 (SPR; 예를 들어, 비아코어(Biacore)) 및 생물층 간섭계 (BLI; 예를 들어, 옥텟(Octet))과 같은 최신식 기술이 이러한 기준을 부분적으로 충족시키지만,4,5 합리적인 처리량에서 피코몰 (pM) 범위의 친화력을 구별하는 것은 난제이다.

[0114] 용액 평형 적정 (SET) 또는 용액 평형 검정법 (SEA)은 고도로 민감한 전기화학발광을 판독 시스템으로서 사용한다. 결합 파트너가 표지되지 않았기 때문에, 생성된 KD는 실제 친화력의 견실한 근사값을 나타낸다. 스크리닝을 위해, 희석된 박테리아 용해물 또는 세포 배양 상청액을 4개의 상이한 농도의 가용성 표적 분자로 평형화시키고, 후속적으로 미결합 항체를 각각의 항원으로 코팅된 384웰 메조 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery) (MSD) 플레이트에서 정량한다. 생성된 적정 곡선으로부터 KD 값을 결정하기 위해, 1:1 및 2:1 결합 모드에 대한 질량 작용 법칙으로부터 추론된 피트 모델을 적용하여, 수백 개의 상호작용을 동시에 평가한다.

[0115] 한 측면에서, 항체는 Gal9에 결합하여, Gal9가 Gal9 수용체 (예를 들어, TIM3 또는 CD44)에 결합하는 것을 억제한다. 또 다른 측면에서, 항체는 Gal9에 결합하여, Gal9가 Gal9 수용체 (예를 들어, TIM3 또는 CD44)에 결합하는 것을 억제하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 특성 중 임의의 것을 갖는 Gal9 항체는 Gal9의 신호전달의 적어도 25%, 50%, 75%, 80%, 90% 또는 100%를 억제한다.

[0116] 또 다른 측면에서, 항체는 T 세포 (예컨대 CD4+ T 세포)의 Gal9-유도 Th1 아폽토시스를 역전시킨다.

[0117] 한 측면에서, 항체는 Gal9-유도 Treg 확장을 저해한다.

[0118] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 단리된 모노클로날 항체 또는 항원-결합 단편 중 어느 하나를 투여하며, 이에 의해 대상체에서 암을 치료하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0119] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "대상체"는 대상 방법이 수행되는 임의의 개체 또는 환자를 지칭한다. 일반적으로, 대상체는 인간이지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해할 바와 같이, 대상체는 동물일 수 있다. 따라서, 척추동물 예컨대 설치류 (마우스, 래트, 햄스터, 및 기니 피그를 포함함), 고양이, 개, 토끼, 소, 말, 염소, 양, 돼지, 닭 등을 포함하는 농장 동물, 및 영장류 (원숭이, 침팬지, 오랑우탄, 및 고릴라를 포함함)를 포함하는 기타 동물이 대상체의 정의 내에 포함된다.

[0120] 용어 "치료"는 본원에서 용어 "치료 방법"과 상호교환가능하게 사용되고, 1) 진단된 병리학적 병태 또는 장애를 치유하고/거나, 늦추고/거나, 그의 증상을 경감시키고/거나 그의 진행을 정지시키는 치료적 처치 또는 수단, 및 2) 예방/방지 수단 둘 다를 지칭한다. 치료를 필요로 하는 이들은 이미 특정한 의학적 장애가 있는 개체, 뿐만 아니라 궁극적으로 장애를 얻을 수 있는 이들 (즉, 방지 수단을 필요로 하는 이들)을 포함할 수 있다. "치료"는 인간을 포함하는 포유동물에서의 질환 (본원에서 "장애" 또는 "병태"로도 지칭됨)에 대한 치료제의 임의의 투여 또는 적용을 포괄하고, 질환 또는 질환 진행을 억제하는 것, 질환 또는 그의 진행을 억제하거나 늦추는 것, 그의 발달을 저지하는 것, 질환을 부분적으로 또는 완전히 완화하는 것, 질환의 하나 이상의 증상을 부분적으로 또는 완전히 완화하는 것, 또는 손실되거나 상실되거나 결함이 있는 기능을 복구하거나 복원하는 것; 또는 불충분한 프로세스를 자극하는 것을 포함한다. 용어 "치료"는 임의의 표현형 특성의 중증도를 감소시키고/거나 이러한 특성의 발생, 정도 또는 가능성을 감소시키는 것을 또한 포함한다.

[0121] 용어 "치료적 유효량", "유효 용량", "치료적 유효 용량", "유효량" 등은 연구원, 수의사, 의사 또는 기타 임상의학자가 추구하는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발할 대상 화합물의 양을 지칭한다. 일반적으로, 반응은 환자에서의 증상 호전, 또는 원하는 생물학적 결과 (예를 들어, 암 치료)이다. 본 발명의 Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편의 치료적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 요인, 및 항체 및 그의 항원 결합 단편이 개체에서 원하는 반응을 유발하는 능력에 따라 변할 수 있다. 치료적 유효량은 Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편의 임의의 독성이거나 해로운 효과가 치료적으로 이로운 효과보다 우세한 양을 포괄한다.

[0122] 용어 "의 투여" 및 또는 "투여하는"은 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량으로 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 투여 경로는 장, 국소 또는 비경구일 수 있다. 따라서, 투여 경로는 피부내, 피하, 정맥내, 근육내, 유리체내, 복강내, 동맥내, 수막강내, 낭내, 안와내, 심장내, 피내, 경피, 기관내, 표피하, 관절내, 낭하, 지주막하, 척추내 및 흉골내, 경구, 설하 협측, 직장, 질, 비강, 안구 투여, 뿐만 아니라 주입, 흡입 및 분무를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용된 바와 같은 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여되는"이라는 구절은 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미한다. 다양한 실시양태에서, Gal9 항체는 피하로 또는 정맥내로 투여될 수 있다.

[0123] 본원에 기술된 항체 및 그의 항원-결합 단편은 항체 또는 그의 항원-결합 단편 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에서 제조될 수 있다. "제약상 허용되는 담체"는 대상체에게 투여하기 위한 "제약 조성물"을 함께 이루는 치료제와 함께 사용하기 위한 관련 기술분야에서 통상적인 비-독성의 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질, 제형 보조제, 또는 담체를 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비-독성이고, 제형의 다른 성분과 상용성이다. 제약상 허용되는 담체는 사용된 제형에 적합하다. 예를 들어, 치료제가 경구로 투여되는 경우, 담체는 겔 캡슐일 수 있다. 치료제가 피하로 투여되는 경우, 담체는 이상적으로는 피부에 자극성이지 않고, 주사 부위 반응을 야기하지 않는다.

[0124] 제약 조성물은 투여 방법에 따라 다양한 단위 투여량 형태로 투여될 수 있다. 적절한 단위 투여량 형태는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 로젠지, 좌제, 패치, 비강 스프레이, 주사제, 이식형 지속 방출 제형, 액체 복합체 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0125] 대상 조성물은 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌제, 관장제, 주사제, 흡입제 및 에어로졸을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태의 제제로 제형화될 수 있다.

[0126] 다양한 실시양태에서, Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물은 광범위한 제약상 허용되는 담체가 있는 제형으로 제공된다 (예를 들어, 문헌 [Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003)]; [Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004)]; [Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)], [Strickley RG, Lambert WJ. A review of Formulations of Commercially Available Antibodies. J Pharm Sci. 2021 Jul;110(7):2590-2608.e56. doi: 10.1016/j.xphs.2021.03.017. Epub 2021 Mar 28. PMID: 33789155] 참조). 비히클, 아주반트

및 희석제를 포함하는 다양한 제약상 허용되는 담체가 이용가능하다. 또한, 다양한 제약상 허용되는 보조 물질, 예컨대 pH 조정 및 완충 작용제, 장력 조정제, 안정화제, 습윤화제 등이 또한 이용가능하다. 비-제한적인 예시적 담체는 식염수, 완충 염수, 덱스트로스, 물, 글리세롤, 에탄올 및 그의 조합물을 포함한다.

[0127] 다양한 실시양태에서, Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물은, 원한다면 통상적인 첨가제 예컨대 용해제, 등장성 작용제, 현탁제, 유화제, 안정화제 및 보존제와 함께, 이를 수성 또는 비수성 용매, 예컨대 식물 또는 기타 오일, 합성 지방족 산 글리세리드, 고급 지방족 산의 에스테르, 또는 프로필렌 글리콜에 용해시키거나, 현탁시키거나 유화시킴으로써 피하 투여를 포함하는 주사용으로 제형화될 수 있다.

[0128] 다양한 실시양태에서, 예를 들어, 허용가능한 가압된 추진제 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등을 사용하여, 조성물이 흡입용으로 제형화될 수 있다.

[0129] 다양한 실시양태에서, 예컨대 생분해성 또는 비-생분해성 중합체와 함께, 조성물이 지속 방출 마이크로캡슐 내로 제형화될 수도 있다. 비-제한적인 예시적 생분해성 제형은 폴리락트산-글리콜산 (PLGA) 중합체를 포함한다. 비-제한적인 예시적 비-생분해성 제형은 폴리글리세린 지방산 에스테르를 포함한다. 이같은 제형을 제조하는 특정 방법이, 예를 들어, EP 1125584 A1에서 기술된다.

[0130] 각각 1회 이상의 용량의 Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편을 함유하는 하나 이상의 용기를 포함하는 제약 투여 팩이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 단위 투여량이 하나 이상의 추가적인 작용제의 존재 또는 부재 하에 Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편을 포함하는 미리 정해진 양의 조성물을 함유하는 단위 투여량이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이같은 단위 투여량은 1회용의 미리 채워진 주입용 주사기에서 공급된다. 다양한 실시양태에서, 단위 투여량에 함유된 조성물은 식염수, 수크로스 등; 완충제, 예컨대 포스페이트 등을 포함할수 있고/거나; 안정적이고 효과적인 pH 범위 내에서 제형화될 수 있다. 별법적으로, 일부 실시양태에서, 조성물은 동결건조 분말로서 제공될 수 있고, 이는 적합한 액체, 예를 들어, 멸균수를 첨가하면 재구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수크로스 및 아르기닌을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 단백질 응집을 억제하는 하나 이상의 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 헤파린 및/또는 프로테오글리칸을 포함한다.

[0131] 제약 조성물은 특정 적응증의 치료 또는 예방에 효과적인 양으로 투여된다. 전형적으로, 치료적 유효량은 치료 중인 대상체의 체중, 대상체의 신체적 또는 건강 병태, 치료될 병태의 광범위성, 또는 치료 중인 대상체의 연령에 좌우된다.

[0132] 일부 실시양태에서, Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편은 용량당 약 50 μg/체중 kg 내지 약 50 mg/체중 kg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편은 용량당 약 100 μg/체중 kg 내지 약 50 mg/체중 kg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편은 용량당 약 100 μg/체중 kg 내지 약 20 mg/체중 kg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편은 용량당 약 0.5 mg/체중 kg 내지 약 20 mg/체중 kg 범위의 양으로 투여될 수 있다.

[0133] 일부 실시양태에서, Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편은 용량당 약 10 mg 내지 약 1,000 mg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편은 용량당 약 20 mg 내지 약 500 mg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편은 용량당 약 20 mg 내지 약 300 mg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편은 용량당 약 20 mg 내지 약 200 mg 범위의 양으로 투여될 수 있다.

[0134] Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편 조성물은 필요에 따라 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효 용량의 Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편이 대상체에게 1회 이상 투여된다. 다양한 실시양태에서, 유효 용량의 Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편이 월 1회로, 월 1회 미만으로, 예를 들어, 2개월마다, 3개월마다, 또는 6개월마다 대상체에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 유효 용량의 Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편이 월 1회 초과로, 예를 들어, 2주마다, 1주일마다, 주 2회, 주 3회, 매일, 또는 매일 여러 번 투여된다. 유효 용량의 Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편은 대상체에게 적어도 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 유효 용량의 Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편이 적어도 1개월, 적어도 6개월, 또는 적어도 1년의 기간 동안을 포함하여 여러 번 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편은 병태의 하나 이상의 증상을 완화하도록 필요에 따라 대상체에게 투여된다.

[0135] 본원에 기술된 항체는 암 치료에 사용될 수 있다.

[0136] 암은 신체의 다른 부분으로 침습되거나 확산될 잠재력이 있는 비정상적인 세포 성장을 수반하는 질환 군이다.

2015년에, 약 9050만명이 암에 걸렸고, 매년 약 1410만 건의 신규 사례가 발생하며, 이는 약 880만명의 사망을 야기하였다 (사망의 15.7%). 남성에서의 가장 통상적인 암 유형은 폐암, 전립선암, 결장직장암 및 위암이다. 여성에서는, 가장 통상적인 유형은 유방암, 결장직장암, 폐암 및 자궁경부암이다.

[0137] 용어 "암"은 한 부위 (원발성 부위)에서 시작된 비정상적이고 제어되지 않은 세포 증식을 특징으로 하는 질환군을 지칭하고, 다른 부위 (2차 부위, 전이)로 침습 및 확산될 잠재력이 있으며, 이는 암 (악성 종양)을 양성 종양과 구별짓는다. 사실상, 모든 장기가 영향을 받을 수 있어, 인간에게 영향을 미칠 수 있는 100가지를 초과하는 유형의 암에 이른다. 암은 유전적 소인, 바이러스 감염, 이온화 방사선에 대한 노출, 환경 오염 물질에 대한 노출, 담배 및/또는 알콜 사용, 비만, 불량한 식이, 신체 활동 부족, 또는 그의 임의의 조합을 포함하는 다수의 원인으로부터 초래될 수 있다.

[0138] 본원에서 사용된 바와 같이, "신생물" 또는 "종양" (그의 문법적 변형을 포함함)은 조직의 새로운 비정상적인 성장을 의미하고, 이는 양성 또는 암성일 수 있다. 관련 측면에서, 신생물은 다양한 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는 신생물성 질환 또는 장애를 지시한다. 예를 들어, 이같은 암은 전립선암, 췌장암, 담관암, 결장암, 직장암, 간암, 신장암, 폐암, 고환암, 유방암, 난소암, 췌장암, 뇌암 및 두경부암, 흑색종, 육종, 다발성 골수종, 백혈병, 림프종 등을 포함할 수 있다.

[0139] 한 측면에서, 암은 혈액학적 암 또는 고형 종양이다.

[0140] 혈액을 형성하는 조직, 예컨대 골수, 또는 면역 체계의 세포에서 시작되는 암은 혈액학적 암, 또는 혈액암으로 지칭된다. 혈액학적 암은 혈액 세포의 생산 및 기능에 영향을 미치고, 3가지 주요 유형으로 분류된다: 백혈병, 림프종, 및 다발성 골수종.

[0141] 본원에서 사용된 바와 같이, "백혈병"은 비정상적인 백혈구의 급속한 생산에 의해 야기된 혈액암을 지칭한다. 백혈병의 예는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 및 모발상 세포 백혈병을 포함한다.

[0142] 본원에서 사용된 바와 같이, "림프종"은 림프계에 영향을 미치는 혈액암 유형을 지칭한다. 림프종의 예는 AIDS-관련 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 균상 식육종, 비-호지킨 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 세자리 증후군, 피부 T-세포 림프종, 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 포함한다.

[0143] 본원에서 사용된 바와 같이, "골수종"은 형질 세포의 암이다. 골수종의 예는 만성 골수증식성 신생물, 랑게스한스 세포 조직구증, 다발성 골수종, 형질 세포 신생물, 골수형성이상 증후군, 및 골수형성이상/골수증식성 신생물을 포함한다.

[0144] 일부 실시양태에서, 본 발명의 Ga19 항체 및 그의 항원 결합 단편은 단독으로 사용될 수 있거나, 또는 별법적으로 질환 또는 적응증을 치료할 수 있는 것으로 공지된 임의의 다른 적절한 화합물과 조합되어 사용될 수 있다.

[0145] 일부 측면에서 투여는 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합될 수 있다. "조합 요법", "와 조합된" 등의 구절은 반응을 증가시키도록 하나를 초과하는 투약 또는 치료를 동시에 사용하는 것을 지칭한다. 본 발명의 조성물은, 예를 들어, 암을 치료하기 위해 사용되는 다른 약물 또는 치료와 조합되어 사용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 조성물을 대상체에게 투여하는 것이 임의의 항암 요법과 조합될 수 있다. 이같은 요법은 본 발명의 조성물의 투여 전에, 그의 투여와 동시에, 또는 그의 투여 후에 투여될 수 있다.

[0146] 특정 실시양태에서, Ga19 항체는 동시에 또는 연속적으로 또 다른 치료와 함께 대상체, 예를 들어, 암에 걸린 대상체에게 투여된다. 예를 들어, Ga19 항체는 방사선요법, 수술 또는 화학요법, 예를 들어, 표적화된 화학요법 또는 면역요법 중 하나 이상과 함께 투여될 수 있다. 두 가지 작용제의 투여는 예를 들어 30분, 60분, 90분, 120분, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 5일, 7일 또는 1주일 이상의 간격인 시간에 시작될 수 있거나, 또는 제2 작용제의 투여가 제1 작용제가 투여되고 나서 예를 들어 30분, 60분, 90분, 120분, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 5일, 7일 또는 1주일 이상 후에 시작될 수 있다.

[0147] 일부 측면에서, 혈액학적 암은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 및 모발상 세포 백혈병, AIDS-관련 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 균상 식육종, 비-호지킨 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 세자리 증후군, 피부 T-세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0148] 급성 골수성 백혈병 (AML)의 프랑스-미국-영국 (FAB) 분류는 AML을 상이한 질환 병기들로 분류한다. FAB 아형

이 표 1에서 제시된다.

[0149] 표 1: FAB 분류

FAB 아형	설명
M0	미분화 급성 골수모구성 백혈병
M1	최소 성숙을 동반한 급성 골수모구성 백혈병
M2	성숙을 동반한 급성 골수모구성 백혈병
M3	급성 전골수구성 백혈병 (APL)
M4	급성 골수단핵구성 백혈병
M5	급성 단핵구성 백혈병
M6	급성 적혈모구성 백혈병
M7	급성 거핵모구성 백혈병

[0150]

[0151] 고형 암의 예는 암종, 육종, 편평세포암, 소세포 폐암, 뇌하수체암, 식도암, 성상세포종, 연조직 육종, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종, 폐의 편평세포 암종, 복막암, 간세포 암, 위장암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장암, 신암, 간암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 뇌암, 자궁내막암, 고환암, 담관암종, 담낭 암종, 위암, 흑색종, 위식도암, 식도암, 자궁경부암, 및 다양한 유형의 두경부암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0152] 다른 측면에서, 고형 종양은 유방암, 두경부암, 폐암, 흑색종, 포도막 흑색종, 결장직장암, 신장 암종, 요로상피암, 난소암, 자궁내막암, 간암, 췌장암, 담관암종, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암, 두경부 편평세포암, 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0153] 한 측면에서, 방법은 환자에게 화학요법제, 항-혈관형성 작용제, 성장 억제제, 면역-종양학 작용제, 체크포인트 억제제 및/또는 항-신생물성 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0154] "화학요법제"는 암 치료에서 유용할 수 있는 화학적 화합물이다. 화학요법제의 예는 알킬화제 예컨대 티오테파 및 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올로멜라민을 포함하는, 에틸렌이민 및 메틸라멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘류테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕타인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라님누스틴; 항생제 예컨대 엔다이인 항생제 (예를 들어, 칼리케아마이신, 특히 칼리케아마이신 감마I 및 칼리케아마이신 오메가11 (예를 들어, 문헌 [Agnew, Chem Intl. Ed. Engl, 33: 183-186 (1994)] 참조); 다이네마이신 A를 포함하는 다이네마이신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련된 색소단백질 엔다이인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신 (모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사산물 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-부신제 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리

코시드; 아미노레불린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; 폴리사카라이드 복합체 (JHS 내츄럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 오리건주 유진); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라큐린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, 파클리탁셀 (브리스톨-마이어스 스퀍 옹콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주 프린스톤) 및 크레모포어-프리(Cremophor-free), 파클리탁셀의 알부민-조작 나노입자 제형 (아메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners), 일리노이주 샴버그), 냅-파클리탁셀 (셀진(Celgene)), 및 도세탁셀 (롱-프랑 로러(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니); 클로람부실; 겜시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 이리노테칸 (캄프토사르(Camptosar), CPT-11) (이리노테칸 + 5 FU 및 류코보린의 치료 체계를 포함함); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 카페시타빈; 콤브레타스타틴; 류코보린 (LV); 옥살리플라틴 치료 체계 (FOLFOX)를 포함하는 옥살리플라틴; 세포 증식을 감소시키는 PKC-알파, Raf, H-Ras, EGFR (예를 들어, 에를로티닙) 및 VEGF-A의 억제제, 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0155] 추가의 비제한적인 예시적 화학요법제의 예는, 예를 들어, 타목시펜 (타목시펜 포함), 랄록시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시 타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜을 포함하는, 암에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하도록 작용하는 항-호르몬제 예컨대 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM); 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 아로마타제 효소를 억제하는 아로마타제 억제제, 예를 들어, 4 (5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트, 엑세메스탄, 포르메스테인, 파드로졸, 보로졸, 레트로졸 및 아나스트로졸; 및 항-안드로겐 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 및 고셀레린; 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 비정상적인 세포 증식에 연루된 신호전달 경로 내의 유전자, 예를 들어, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras의 발현을 억제하는 것들; 리보자임 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예를 들어, 리보자임) 및 HER2 발현 억제제; 백신 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어, 백신, 백신, 및 백신; rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제; rmRH; 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

[0156] "항-혈관형성 작용제" 또는 "혈관형성 억제제"는 혈관형성, 맥관형성, 또는 바람직하지 않은 혈관 투과성을 직접적으로 또는 간접적으로 억제하는, 분자량이 작은 물질, 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 억제성 RNA (RNAi 또는 siRNA) 포함), 폴리펩티드, 단리된 단백질, 재조합 단백질, 항체, 또는 그의 접합체 또는 융합 단백질을 지칭한다. 항-혈관형성 작용제는 혈관형성 인자 또는 그의 수용체에 결합하고 그의 혈관형성 활성을 차단하는 작용제를 포함한다는 것을 이해하여야 한다. 예를 들어, 항-혈관형성 작용제는 혈관형성 작용제에 대한 항체 또는 기타 길항제, 예를 들어, VEGF-A (예를 들어, 베바시주맙) 또는 VEGF-A 수용체 (예를 들어, KDR 수용체 또는 Flt-1 수용체)에 대한 항체, 항-PDGFR 억제제 예컨대 (이마티닙 메실레이트), VEGF 수용체 신호전달을 차단하는 소형 분자 (예를 들어, PTK787/ZK2284, SU6668, /SUI 1248 (수마티닙 말레이트), AMG706, 또는, 예를 들어, 국제 특허 출원 WO 2004/113304에 기술된 것들)이다. 항-혈관형성 작용제는 천연 혈관형성 억제제, 예를 들어, 안지오스타틴, 엔도스타틴 등을 또한 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Klagsbrun and D'Amore (1991) Annu. Rev. Physiol. 53: 217-39]; [Streit and Detmar (2003) Oncogene 22: 3172-3179] (예를 들어, 악성 흑색종에서의 항-혈관형성 요법이 열거된 표 3); [Ferrara & Alitalo (1999) Nature Medicine 5 (12): 1359-1364]; [Tonini et al. (2003) Oncogene 22: 6549-6556] (예를 들어, 공지된 항-혈관형성 인자가 열거된 표 2); 및 [Sato (2003) Int. J. Clin. Oncol. 8: 200-206] (예를 들어, 임상 시험에서 사용된 항-혈관형성 작용제가 열거된 표 1)을 참조한다.

[0157] 본원에서 사용된 바와 같은 "성장 억제제"는 시험관내에서 또는 생체내에서 세포 (예컨대 VEGF를 발현하는 세포)의 성장을 억제하는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 따라서, 성장 억제제는 S기의 세포 (예컨대 VEGF를 발현하는 세포)의 백분율을 유의하게 감소시키는 것일 수 있다. 성장 억제제의 예는 (S기 이외의 위치에서) 세포 주기 진행을 차단하는 작용제, 예컨대 G1 정지 및 M기 정지를 유도하는 작용제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 고전적인 M기 차단제는 빈카 (빈크리스틴 및 빈블라스틴), 탁산, 및 토포이소머라제 II 억제제 예컨대

독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 에토포시드, 및 블레오마이신을 포함한다. G1을 정지시키는 작용제, 예를 들어, DNA 알킬화제 예컨대 타목시펜, 프레드니손, 다카르바진, 메클로르에타민, 시스플라틴, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실 및 ara-C 또한 S기 정지로 파급된다. 추가 정보를 문헌 [Mendelsohn and Israel, eds., The Molecular Basis of Cancer, Chapter 1, "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs", Murakami et al. (W.B. Saunders, Philadelphia, 1995)], 예를 들어, p. 13에서 확인할 수 있다. 탁산 (파클리탁셀 및 도세탁셀)은 둘 다 주목으로부터 유래된 항암 약물이다. 유럽 주목으로부터 유래된 도세탁셀 (롱-프랑 로러)은 파클리탁셀 (브리스톨-마이어스 스퀍)의 반합성 유사체이다. 파클리탁셀 및 도세탁셀은 튜불린 이량체로부터 미세관의 어셈블리를 촉진하고, 탈중합을 방지함으로써 미세관을 안정화시키며, 이는 세포에서 유사분열 억제를 초래한다.

[0158] 용어 "항-신생물성 조성물"는 적어도 하나의 활성 치료제를 포함하는 암 치료에 유용한 조성물을 지칭한다. 치료제의 예는, 예를 들어, 화학요법제, 성장 억제제, 세포독성 작용제, 방사선 요법에서 사용되는 작용제, 항-혈관형성 작용제, 암 면역요법제 (면역-종양학 작용제로도 지칭됨), 아폽토시스 작용제, 항-튜불린 작용제, 및 암을 치료하기 위한 기타 작용제, 예컨대 항-HER-2 항체, 항-CD20 항체, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 길항제 (예를 들어, 티로신 키나제 억제제), HER1/EGFR 억제제 (예를 들어, 에를로티닙 혈소판 유래 성장 인자 억제제 (예를 들어, 이마티닙 메실레이트), COX-2 억제제 (예를 들어, 셀레콕십), 인터페론, CTLA4 억제제 (예를 들어, 항-CTLA 항체 이필리무맙), PD-1 억제제 (예를 들어, 항-PD-1 항체, BMS-936558), PD-L1 억제제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, MPDL3280A), PD-L2 억제제 (예를 들어, 항-PD-L2 항체), VISTA 억제제 (예를 들어, 항-VISTA 항체), 시토카인, 하기 표적 ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-베타, BlyS, APRIL, BCMA, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, VISTA, 또는 VEGF 수용체(들) 중 하나 이상에 결합하는 길항제 (예를 들어, 중화 항체), TRAIL/Apo2, 및 기타 생물활성 및 유기 화학 작용제 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 그의 조합물 또한 본 발명에 포함된다.

[0159] "체크포인트 억제제 요법"은 면역 체계 기능화에 영향을 미치는 면역 체크포인트를 사용하는 현재의 암 치료 형태이다. 면역 체크포인트는 자극성 또는 억제성일 수 있다. 종양은 이러한 체크포인트를 사용하여 자신을 면역 체계의 공격으로부터 보호한다. 체크포인트 요법은 억제성 체크포인트를 차단하여, 면역 체계 기능을 복원할 수 있다. 체크포인트 단백질은 프로그래밍된 세포 사멸 1 단백질 (PDCD1, PD-1; 일명 CD279) 및 그의 리간드인 PD-1 리간드 1 (PD-L1, CD274), 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (CTLA-4), A2AR (아데노신 A2A 수용체), B7-H3 (또는 CD276), B7-H4 (또는 VTCN1), BTLA (B 및 T 림프구 감쇠제, 또는 CD272), IDO (인돌아민 2,3-디옥시게나제), KIR (킬러-세포 이뮤노글로불린-유사 수용체), LAG3 (림프구 활성화 유전자-3), TIM-3 (T-세포 이뮤노글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 3), 및 VISTA (T 세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제저해)를 포함한다.

[0160] 프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1, 일명 PD-1 및 CD279 (분화 클러스터 279)는 T 세포 염증성 활성을 저해함으로써 자가-내성을 촉진하는 것과 면역 체계를 하향-조절하는 것에서 중요한 역할을 하는 세포 표면 수용체이다. PD-1은 면역 체크포인트이고, 림프절에서 항원-특이적 T-세포에서의 아폽토시스 (프로그래밍된 세포 사멸)를 촉진하면서, 동시에 조절 T 세포 (항-염증성, 저해성 T 세포)에서의 아폽토시스를 감소시키는 이중 메커니즘을 통해 자가면역에 대해 방어한다.

[0161] PD-1에는 2개의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2가 있고, 이들은 B7 패밀리의 구성원이다. PD-L1 단백질은 LPS 및 GM-CSF 처리에 반응하여 포식세포 및 수지상 세포 (DC)에서 상향조절되고, TCR 및 B 세포 수용체 신호전달 시 T 세포 및 B 세포에서 상향조절되는 반면, 휴식 중인 마우스에서는, PD-L1 mRNA가 심장, 폐, 흉선, 비장 및 신장에서 검출될 수 있다. PD-L1은 IFN-γ 처리 시 PA1 골수종, P815 비만세포종, 및 B16 흑색종을 포함하는 거의 모든 뮤린 종양 세포주에서 발현된다. PD-L2 발현은 더욱 제한적이고, 주로 DC 및 몇몇 종양 세포주에 의해 발현된다.

[0162] CTLA4 또는 CTLA-4 (세포독성 T-림프구-연관 단백질 4), 일명 CD152 (분화 클러스터 152)는 면역 체크포인트로서 기능하여 면역 반응을 하향조절하는 단백질 수용체이다. CTLA4는 조절 T 세포에서 구성적으로 발현되지만, 통상적인 T 세포에서는 활성화 후에만 상향조절된다 - 암에서 특히 두드러지는 현상. CTLA4는 활성화된 T 세포에 의해 발현되고 T 세포에 억제성 신호를 전달하는 이뮤노글로불린 슈퍼패밀리의 구성원이다. CTLA4는 T-세포 공동-자극성 단백질인 CD28에 상동성이고, 둘 다의 분자는 항원-제시 세포 상의 각각 B7-1 및 B7-2로도 칭해지는 CD80 및 CD86에 결합한다. CTLA-4는 CD28보다 더 큰 친화력 및 결합력으로 CD80 및 CD86에 결합하고, 따라서 CD28을 그의 리간드에 대해 능가하는 것을 가능하게 한다. CTLA4는 T 세포에 억제성 신호를 전달하는 반면, CD28은 자극성 신호를 전달한다. CTLA4는 조절 T 세포에서 또한 발견되고, 그의 억제성 기능에 기여한다. T

세포 수용체 및 CD28을 통한 T 세포 활성화는 CTLA-4의 발현 증가에 이른다.

[0163] 현재 암을 치료하는데 사용되는 여러 체크포인트 억제제가 있다. PD-1 억제제는 펨브롤리주맙(Pembrolizumab) (키트루다(Keytruda)) 및 니볼루맙(Nivolumab) (옵디보(Opdivo))을 포함한다. PD-L1 억제제는 아테졸리무맙(Atezolizumab) (티쎈트릭(Tecentriq)), 아벨루맙(Avelumab) (바벤시오(Bavencio)) 및 두르발루맙(Durvalumab) (임핀지(Imfinzi))을 포함한다. CTLA-4 억제제는 이필리무맙(Iplimumab) (여보이(Yervoy))을 포함한다. 항 B7-H3 항체 (MGA271), 항-KIR 항체 (릴리무맙(Lirilumab)) 및 항-LAG3 항체 (BMS-986016)를 포함하는 여러 다른 체크포인트 억제제가 개발 중이다.

[0164] 본원에서 사용된 바와 같이, "면역-종양학 작용제"는 면역 체계를 표적화함으로써 암을 특이적으로 표적화하는 항암제를 지칭한다; 이는 일반적으로 치료용 항체를 지칭한다. 일부 측면에서, 면역-종양학 작용제는 항-글루코코르티코이드-유도 종양 괴사 인자 수용체 패밀리-관련 단백질 (GITR) 항체이다.

[0165] 활성화-유도성 TNFR 패밀리 수용체 (AITR)로도 칭해지는, 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 18 (TNFRSF18), 일명 글루코코르티코이드-유도 TNFR-관련 단백질 (GITR) 또는 CD357은 1번 염색체에서 TNFRSF18 유전자에 의해 코딩된다.

[0166] GITR은 TNFR 슈퍼패밀리의 구성원이고, 시스테인 가성-반복물을 특징으로 하는 세포질 도메인에서의 고도의 상동성을 TNFRSF의 다른 구성원, 예컨대 CD137, OX40 또는 CD27과 공유한다. GITR은 CD25+CD4+ 조절 T 세포에서 구성적으로 발현되고, 활성화 후 모든 T 세포 서브세트에서 그의 발현이 상향조절된다. GITR은 뮤린 호중구 및 NK 세포에서 또한 발현된다. GITR은 항원-제시 세포 (APC) 및 내피 세포 상에서 발현되는 그의 리간드 (GITRL)와 상호작용한다.

[0167] GITR은 암 치료에서 잠재력이 있는 면역 체크포인트 분자이다. GITR 신호전달은 항종양 및 항-감염 면역 반응을 촉진할 수 있지만, 또한 자가면역 질환의 구동자일 수도 있다. GITR 신호전달에 대한 상이한 반응은 상이한 면역 세포 유형 상에서의 GITR 발현에 의존적이다. 상이한 세포들에서 어떻게 GITR 신호전달이 조정되는지는 여전히 미지이다. GITR 효능제 항체는 이펙터 CD8 T 세포의 활성화제로서 임상 시험 중인 한편, 순환 중인 저해성 조절 T 세포의 수를 감소시킨다. 항-PD-1 또는 항-CTLA-4 요법과의 조합 시 GITR 효능제 항체에 대한 제한된 반응이 강화된다.

[0168] 추가적인 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 어느 하나의 중쇄 또는 경쇄 또는 그의 항원-결합 부분을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0169] 본 발명은 본원에 기술된 항체, 예컨대 항-Gal9 항체의 하나 이상의 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 분자를 또한 제공한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 본원에 기술된 항체의 중쇄 또는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 본원에 기술된 항체의 중쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 본원에 기술된 항체의 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 둘 다를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 핵산 분자는 중쇄를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 제2 핵산 분자는 경쇄를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0170] 일부 이같은 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄는 하나의 핵산 분자로부터 또는 2개의 별개의 핵산 분자로부터 2개의 별개의 폴리펩티드로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 예컨대 항체가 scFv인 경우, 단일 폴리뉴클레오티드가 함께 연결된 중쇄 및 경쇄 둘 다를 포함하는 단일 폴리펩티드를 코딩한다.

[0171] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항체의 중쇄 또는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 리더 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 이는 번역되었을 때 중쇄 또는 경쇄의 N-말단에 위치한다. 상기 논의된 바와 같이, 리더 서열은 천연 중쇄 또는 경쇄 리더 서열일 수 있거나 또는 또 다른 이종성 리더 서열일 수 있다.

[0172] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "핵산" 또는 "올리고뉴클레오티드"는 폴리뉴클레오티드 예컨대 데옥시리보핵산 (DNA) 또는 리보핵산 (RNA)을 지칭한다. 핵산은 게놈 DNA, cDNA, mRNA, iRNA, miRNA, tRNA, ncRNA, rRNA, 및 재조합으로 생산되고 화학적으로 합성된 분자 예컨대 앱타머, 플라스미드, 안티센스 DNA 가닥, shRNA, 리보자임, 접합된 핵산 및 올리고뉴클레오티드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명에 따르면, 핵산은 단일-가닥 또는 이중-가닥이고 선형이거나 공유결합에 의해 원형으로 폐쇄된 분자로서 존재할 수 있다. 핵산은 단리될 수 있다. 용어 "단리된 핵산"은 핵산이 (i) 예를 들어, 중합효소 연쇄 반응 (PCR)을 통해, 시험관내에서 증폭되었거나, (ii) 클로닝에 의해 재조합으로 생산되었거나, (iii) 예를 들어, 겔 전기영동에 의한 절단 및 분리에 의해, 정제되었거나, (iv) 예를 들어, 화학적 합성에 의해, 합성되었거나, (vi) 샘플로부터 추출되었음을 의미한다. 핵산은, 특히 DNA 주형으로부터 시험관내 전사에 의해 제조될 수 있는 RNA의 형태로, 세포 내로

의 도입, 즉, 세포의 형질감염을 위해 사용될 수 있다. 또한 RNA는 서열 안정화, 캡핑 및 폴리아데닐화에 의해 적용 전에 변형될 수 있다.

[0173] 용어 "샘플"은 전혈, 혈장, 혈청, 백혈구 연층, 체액, 림프구, 조직, 양수, 배양 세포 등을 포함할 수 있다. 용어 "샘플"은 소변 샘플, 타액 샘플, 혈액 세포가 없는 DNA, 및 면봉에 의해 검사될 피부, 점막 또는 기타 신체 구역 또는 표면의 검체 또는 이로부터의 검체를 지칭할 수도 있다. 다양한 실시양태에서, 샘플을 수집하는 데 사용된 수단은 보존제를 함유할 수 있다. 보존제는 염산, 붕산, 아세트산, 톨루엔 또는 티몰과 같은 보존제를 포함할 수 있다.

[0174] 핵산은 유기 용매 예컨대 페놀 및 클로로포름의 혼합물을 사용한 후 에탄올로 침전시키는 것을 포함하는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 샘플로부터 추출될 수 있다. 무세포 핵산을 추출하는 방법들 중에서, 한 이같은 방법은, 예를 들어, 폴리리신-코팅 실리카 입자를 사용하는 것을 포함한다. 별법적으로, 시판되는 키트, 예를 들어, QlAamp® DNA 미니키트 (퀴아젠(Qiagen), 메릴랜드주 저먼타운)를 사용하여 무세포 DNA를 추출할 수 있다.

[0175] 추출된 핵산은 관련 기술분야에 널리 공지된 별법적인 증폭 방법 중 하나에 의해 증폭되고, 이는 예를 들어 하기를 포함한다: 미시적 폴리스티렌 비드의 표면 상의 생물학적 테스트의 판독을 통해 최대 500개의 바이오어세이의 동시 분석을 허용하는 루미넥스(Luminex)의 Xmap® 기술; 여러 DNA 서열의 동시 증폭을 허용하는 다중 PCR; 단일한 쌍의 프라이머를 사용하는 다중 표적의 증폭을 위한 다중 라이게이션-의존적 프로브 증폭 (MLPA); 실시간으로 증폭을 측정하고 정량하는 정량적 PCR (qPCR); 전체 서열을 커버하는 프라이머를 사용하여 증폭시키며, 이에 의해 돌연변이가 있는 서열의 증폭을 방지하는 라이게이션 연쇄 반응 (LCR); 원형 DNA의 증폭 전에 서열의 2개의 단부가 리가제로 연결되는 롤링 서클 증폭 (RCA); 이중 가닥 DNA의 분리를 위해 헬리카제에 의존하는 헬리카제 의존적 증폭 (HDA); 가닥 전위 활성이 높은 DNA 중합효소를 사용하는 루프 매개 등온 증폭 (LAMP); 핵산 서열 기반 증폭, 특히 RNA 표적을 위해 디자인된 것; 프라이머 내에 함유된 부위에서 가닥-제한 제한 엔도뉴클레아제 또는 니킹 효소에 의해 생성된 닉에서 복제를 개시시키기 위해 가닥-전위 DNA 중합효소에 의존하는 가닥 전위 증폭 (SDA); 및 박테리오파지 Ø29로부터의 고도로 진행성인 가닥 전위 DNA 중합효소의 사용을 기반으로 하는 다중 전위 증폭 (MDA). 본원에서 사용된 바와 같은 증폭 방법은 관련 기술분야에서 사용 및 테스트되었고, 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.

[0176] 본원에서 사용된 바와 같이, "증폭된 DNA" 또는 "PCR 생성물"은 규정된 크기의 증폭된 DNA 단편을 지칭한다. PCR 생성물을 검출하기 위해 다양한 기술이 이용가능하고 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. PCR 생성물 검출 방법은 하기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 아가로스 또는 폴리아크릴아미드 겔을 사용하고 에티듐 브로라이드 염색 (DNA 삽입제), 표지된 프로브 (방사성 또는 비-방사성 표지, 서던 블롯팅), 표지된 데옥시리보뉴클레오티드 (방사성 또는 비-방사성 표지의 직접적인 혼입용) 또는 증폭된 PCR 생성물의 직접적인 가시화를 위한 은 염색을 추가하는 겔 전기영동; 아가로스 또는 폴리아크릴아미드 겔 또는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의존하는 제한 엔도뉴클레아제 소화; 증폭된 DNA의 특정한 표지된 프로브 (방사성 또는 비-방사성 표지) 상에서의 혼성화를 사용하는 도트 블롯; 자외선 검출을 사용하는 고압 액체 크로마토그래피; 전압-개시 화학 반응/광자 검출과 커플링된 전기-화학발광; 및 관심 DNA 단편으로 뉴클레오티드의 정확한 순서를 결정하기 위한 방사성 또는 형광 표지 데옥시리보뉴클레오티드를 사용한 직접적인 시퀀싱, 올리고 라이게이션 검정법 (OLA), PCR, qPCR, DNA 시퀀싱, 형광, 겔 전기영동, 자기 비드, 대립유전자 특이적 프라이머 연장 (ASPE) 및/또는 직접적인 혼성화.

[0177] 일반적으로, 다양한 기술 예컨대 문헌 [Green and Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Fourth Edition), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Woodbury, NY 2,028 pages (2012)]에 기술된 것에 의해; 또는 미국 특허 7,957,913; 미국 특허 7,776,616; 미국 특허 5,234,809; 미국 공개 2010/0285578; 및 미국 공개 2002/0190663에 기술된 바와 같이 핵산이 추출, 단리, 증폭 또는 분석될 수 있다.

[0178] 핵산 분석의 예는 시퀀싱 및 DNA-단백질 상호작용을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 시퀀싱은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의한 것일 수 있다. DNA 시퀀싱 기술은 표지된 종결인자 또는 프라이머 및 슬랩 또는 모세관에서의 겔 분리를 사용하는 고전적인 디데옥시 시퀀싱 반응 (생어(Sanger) 방법), 및 차세대 시퀀싱 방법 예컨대 가역적으로 종결된 표지된 뉴클레오티드를 사용하는 합성에 의한 시퀀싱, 파이로시퀀싱, 454 시퀀싱, 일루미나(Illumina)/솔렉사(Solexa) 시퀀싱, 표지된 올리고뉴클레오티드 프로브의 라이브러리에 대한 대립유전자 특이적 혼성화, 표지된 클론의 라이브러리에 대한 대립유전자 특이적 혼성화 후의 라이게이션을 사용하는 합성에 의한 시퀀싱, 중합 단계 동안의 표지된 뉴클레오티드의 혼입의 실시간 모니터링, 폴로니 시퀀싱, 및

SOLiD 시퀀싱을 포함한다. 분리된 분자를 중합효소 또는 리가제를 사용하는 순차적이거나 단일한 연장 반응에 의해, 뿐만 아니라 프로브 라이브러리와의 단일하거나 순차적인 차등 혼성화에 의해 시퀀싱할 수 있다.

[0179] DNA-단백질 상호작용은 ChIP-시퀀싱, 일명 ChIP-seq에 의해 분석할 수 있다. ChIP-seq는 크로마틴 면역침전(ChIP)을 대량 병렬 DNA 시퀀싱과 조합하여 DNA-연관 단백질의 결합 부위를 확인한다. 이는 임의의 관심 단백질에 대해 전반적인 결합 부위를 정확하게 맵핑하는데 사용될 수 있다. 이전에는, ChIP-온-칩이 이러한 단백질-DNA 관계를 연구하는데 사용된 가장 통상적인 기술이었다. ChIP 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고 기술되어 있다.

[0180] 한 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터로서, 여기서 벡터가 포유동물 발현 벡터, 효모 발현 벡터, 곤충 발현 벡터, 및 박테리아 발현 벡터로 이루어진 군으로부터 선택된 발현 벡터인 벡터를 제공한다.

[0181] 본원에 기술된 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 제공된다. 이같은 벡터는 DNA 벡터, 파지 벡터, 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 벡터는 중쇄를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 서열 및 경쇄를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄는 벡터로부터 2개의 별개의 폴리펩티드로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 항체가 scFv인 경우, 중쇄 및 경쇄는 단일 폴리펩티드의 일부로서 발현된다.

[0182] 일부 실시양태에서, 제1 벡터는 중쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 제2 벡터는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 벡터 및 제2 벡터는 유사한 양 (예컨대 유사한 몰 양 또는 유사한 질량 양)으로 숙주 세포 내로 형질감염된다. 일부 실시양태에서, 5:1 내지 1:5의 몰- 또는 질량-비의 제1 벡터 및 제2 벡터가 숙주 세포 내로 형질감염된다. 일부 실시양태에서, 중쇄를 코딩하는 벡터 및 경쇄를 코딩하는 벡터에 대한 1:1 내지 1:5의 질량 비가 사용된다. 일부 실시양태에서, 중쇄를 코딩하는 벡터 및 경쇄를 코딩하는 벡터에 대한 1:2의 질량 비가 사용된다.

[0183] 일부 실시양태에서, CHO 또는 CHO-유래 세포, 또는 NSO 세포에서의 폴리펩티드 발현에 대해 최적화된 벡터가 선택된다. 예시적인 벡터가, 예를 들어, 문헌 [Running Deer et al., Biotechnol. Prog. 20: 880-889 (2004)]에 기술되어 있다. 일부 실시양태에서, 인간을 포함하는 동물에서의 Gal9 항체 및 그의 항원 결합 단편의 생체내 발현을 위해 벡터가 선택된다. 일부 이같은 실시양태에서, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드들의 발현은 조직-특이적 방식으로 기능하는 프로모터 또는 프로모터들의 제어 하에 있다. 예를 들어, 간-특이적 프로모터가, 예를 들어, PCT 공개 번호 WO 2006/076288에 기술되어 있다.

[0184] 용어 "벡터", "발현 벡터", 또는 "플라스미드 DNA"는 본원에서 인간 개입에 의해 조작되는 재조합 핵산 구축물을 지칭하도록 사용된다. 재조합 핵산 구축물은 천연에서는 생성물이 세포에서 발견되지 않도록 하는 방식으로 연결된 2개 이상의 뉴클레오티드 서열을 함유할 수 있다. 특히, 2개 이상의 뉴클레오티드 서열, 예컨대 관심 단백질, 하나 이상의 단백질 태그, 기능성 도메인 등을 코딩하는 유전자가 작동적으로 연결될 수 있다.

[0185] 단백질 및/또는 단백질 접합체의 제조에 사용하기에 적절한 벡터는 배큘로바이러스, 파지, 플라스미드, 파지미드, 코스미드, 박테리아 인공 염색체, 바이러스 DNA, P1-기반 인공 염색체, 효모 플라스미드, 및 효모 인공 염색체로부터 선택된 것을 포함한다. 예를 들어, 바이러스 DNA 벡터는 우두, 아데노바이러스, 계두 바이러스, 가성광견병, 및 SV40의 유도체로부터 선택될 수 있다. 한 벡터 유형은 숙주 세포의 염색체 DNA 내로 통합되어질 수 있는 게놈 통합 벡터 또는 "통합 벡터"이다. 또 다른 벡터 유형은 에피솜 벡터, 예를 들어, 염색체외 복제가 가능한 핵산이다. 자신이 작동적으로 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있는 벡터는 본원에서 "발현 벡터"로 지칭된다. 바이러스 벡터는 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스 (AAV), 레트로바이러스, 렌티바이러스, 우두 바이러스, 홍역 바이러스, 헤르페스 바이러스, 및 소 유두종 바이러스 벡터를 포함한다 (바이러스 및 비-바이러스 벡터의 리뷰를 위해 문헌 [Kay et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:12744-12746 (1997)]을 참조함). 바이러스의 천연 향성 및 병원성이 변경되거나 제거되도록 바이러스 벡터가 변형된다. 바이러스의 감염성을 증가시키고 관심 폴리펩티드를 코딩하는 핵산의 패키징을 수용하도록 바이러스의 게놈이 또한 변형될 수 있다.

[0186] 본 발명의 핵산 구축물이 변경될 세포 내로 도입되어, 세포 내에서 키메라 단백질의 발현을 허용할 수 있다. 바이러스 및 비-바이러스 매개 기술을 포함하여, 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있고 세포 내로의 핵산 도입을 위해 적절하다. 전형적인 비-바이러스 매개 기술의 예는 전기천공, 인산칼슘 매개 전달, 뉴클레오펙

션, 초음파천공, 열 충격, 마그네토펙션, 리포솜 매개 전달, 미세주입, 미세발사체 매개 전달 (나노입자), 양이온성 중합체 매개 전달 (DEAE-덱스트란, 폴리에틸렌이민, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 등) 또는 세포 융합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 기타 형질감염 방법은 특허권 형질감염 시약 예컨대 리포펙타민(Lipofectamine)™, 도진도(Dojindo)의 힐리맥스(Hilymax)™, 퓨진(Fugene)™, jetPEI™, 이펙텐(Effectene)™ 및 드림펙트(DreamFect)™를 포함한다.

[0187] 본 발명의 핵산 구축물이 변경될 숙주 세포 내로 도입되어, 세포 내에서 키메라 단백질의 발현을 허용할 수 있다. 다양한 숙주 세포가 관련 기술분야에 공지되어 있고, 키메라 단백질 발현에 적절하다. 형질감염을 위해 사용되는 전형적인 세포의 예는 박테리아 세포, 진핵생물 세포, 효모 세포, 곤충 세포, 또는 식물 세포를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 이. 콜라이(*E. coli*), 바실루스(*Bacillus*), 스트렙토마이세스(*Streptomyces*), 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*), 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*), 드로소필라(Drosophila) S2, 스포돕테라(Spodoptera) SJ9, CHO, COS (예를 들어, COS-7), 3T3-F442A, HeLa, HUVEC, HUAEC, NIH 3T3, Jurkat, 293, 293H, 또는 293F.

[0188] 다양한 실시양태에서, 본원에 기술된 항체의 중쇄 및/또는 경쇄는 원핵생물 세포, 예컨대 박테리아 세포에서; 또는 진핵생물 세포, 예컨대 진균 세포 (예컨대 효모), 식물 세포, 곤충 세포, 및 포유동물 세포에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 관련 기술분야에 공지된 절차에 따라, 이같은 발현이 수행될 수 있다. 폴리펩티드를 발현시키는데 사용될 수 있는 예시적인 진핵생물 세포는 COS 7 세포를 포함하는 COS 세포; 293-6E 세포를 포함하는 293 세포; CHO-S 및 DG44 세포를 포함하는 CHO 세포; PER.C6® 세포 (크루셀(Crucell)); 및 NSO 세포를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항체의 중쇄 및/또는 경쇄는 효모에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 미국 공개 번호 US 2006/0270045 A1을 참조한다. 일부 실시양태에서, 특정한 진핵생물 숙주 세포가 Gal9 항체의 중쇄 및/또는 경쇄에 원하는 번역후 변형을 일으키는 그의 능력을 기반으로 선택된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, CHO 세포는 293 세포에서 생산된 동일한 폴리펩티드보다 높은 시알릴화의 수준을 갖는 폴리펩티드를 생산한다.

[0189] 하나 이상의 핵산을 원하는 숙주 세포 내로 도입하는 것은 인산칼슘 형질감염, DEAE-덱스트란 매개 형질감염, 양이온성 지질-매개 형질감염, 전기천공, 형질도입, 감염 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 비제한적인 예시적 방법이, 예를 들어, 문헌 [Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)]에 기술되어 있다. 임의의 적절한 방법에 따라 핵산이 원하는 숙주 세포 내로 일시적으로 또는 안정적으로 형질감염될 수 있다.

[0190] 일부 실시양태에서, 임의의 적절한 방법에 따라, 폴리펩티드를 코딩하는 하나 이상의 핵산 분자로 조작 또는 형질감염된 동물에서 하나 이상의 폴리펩티드가 생체내에서 생산될 수 있다.

[0191] 폴리뉴클레오티드는 벡터 (예를 들어, 발현 벡터)에서 세포 (예를 들어, 표적 세포 또는 세포 유형 및/또는 비-표적 세포 유형을 포함하는 복수의 상이한 세포 또는 세포 유형)에 전달될 수 있다. 벡터의 예는 (a) 비-바이러스 벡터 예컨대 선형 올리고뉴클레오티드 및 원형 플라스미드를 포함하는 핵산 벡터; 인공 염색체 예컨대 인간 인공 염색체 (HAC), 효모 인공 염색체 (YAC), 및 박테리아 인공 염색체 (BAC 또는 PAC); 에피솜 벡터; 트랜스포존 (예를 들어, 피기백(PiggyBac)); 및 (b) 바이러스 벡터 예컨대 레트로바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 및 AAV 벡터를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바이러스 벡터는 높은 감염력 및/또는 특정 세포 또는 조직에 대한 향성을 포함하여, 핵산 전달을 위한 여러 장점을 갖는다. 일부 경우에, 바이러스 벡터가 본원에 기술된 폴리뉴클레오티드를 전달하는데 사용될 수 있다.

[0192] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 이펙터 T 세포 증식을 구제 또는 촉진하고/거나, 이펙터 T 세포 활성을 강화하고/거나, 대상체를 확인하고 치료하는 방법으로서, (i) 대상체로부터의 샘플 내의 Gal9의 수준을 결정하고, (ii) Gal9의 기준 수준보다 높은 Gal9의 수준을 갖는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 어느 하나를 투여하며, 이에 의해 이펙터 T 세포 증식을 구제 또는 촉진하고/거나, 이펙터 T 세포 활성을 강화하고/거나, 대상체를 확인하고 치료하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0193] "조절 T 림프구의 저해인자 활성과 연관된 질병"은, 특히 질병의 발달 또는 지속을 촉진하는 것에 의해, 조절 T 림프구의 저해인자 활성이 역할을 하는 임의의 질병 (자가면역 아님)을 의미한다. 특히, 조절 T 림프구의 저해인자 활성이 종양 발달을 촉진한다는 것이 실연되었다. 따라서, 본 발명은 T 림프구의 저해인자 활성이 역할을 하는 암을 더욱 특히 목표로 한다.

[0194] 병리학적 상황에서, Treg는 부적합한 면역 저해를 야기할 수 있고, 이는 예를 들어 종양 성장을 촉진할 수

있다. Treg는 항-종양 면역 반응을 감소시키는 것과 연관되었고, 특히 이펙터 T 림프구의 활성을 부적합하게 억제함으로써 그러하였으며, 따라서 수많은 암 유형의 발달을 촉진한다.

[0195] 활성화 동안, Gal9는 Treg에 의해 직접적으로 발현되는 한편, 이펙터 T 림프구에 의해서는 매우 약하게만 발현되거나 또는 전혀 발현되지 않는다. 따라서, 예를 들어, Gal9-특이적 항체를 사용하여, Gal9를 표적화하는 것은 이펙터 T 림프구의 고갈을 야기하는 위험을 감수하지 않으면서 조절 T 림프구의 저해인자 활성을 특이적으로 억제할 수 있다. 따라서, Gal9에 대해 지시되고 조절 T 림프구의 저해인자 활성을 억제하는 본 발명에 따른 항체가 조절 T 림프구의 저해인자 활성과 연관된 질환 또는 병태의 치료, 특히 암 치료에서 사용될 수 있다.

[0196] 본 발명의 방법/용도로 치료가능한 암은 조절 T 림프구가 그의 저해인자 활성을 발휘하는 것, 예컨대 비교적 많은 양의 조절 T 림프구가 종양 조직 또는 순환계에 존재하는 암을 포함한다. 조절 T 림프구의 확장 (Treg의 빈도에 의해 측정될 수 있음)은 일반적으로 Treg 활성화의 증가와 상호관련된다. 조절 T 림프구의 빈도를 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 종양내 림프구 또는 순환 림프구의 유동 세포측정법 (FACS) 분석에 의해, 또는 종양 조직의 면역조직학적 염색에 의해 평가할 수 있다.

[0197] 한 측면에서, 대상체는 암으로 진단되거나, 암을 발달시킬 위험이 있거나, 또는 암 재발을 갖는다.

[0198] 또 다른 측면에서, Gal9의 기준 수준은 건강한 개체 또는 대조군 개체로부터의 샘플에서 측정된 Gal9의 수준이다.

[0199] "기준 샘플", "기준 세포", 또는 "기준 조직"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 확인하기 위해 본 발명의 방법 또는 조성물이 사용되고 있는 질환 또는 병태에 걸리지 않은 것으로 공지되었거나 또는 여겨지는 공급원으로부터 수득된 샘플, 세포 또는 조직을 지칭한다. 한 실시양태에서, 기준 샘플, 기준 세포 또는 기준 조직은 본 발명의 조성물 또는 방법을 사용하여 질환 또는 병태가 확인되고 있는 동일한 대상체 또는 환자의 건강한 신체 부위로부터 수득된다. 한 실시양태에서, 기준 샘플, 기준 세포 또는 기준 조직은 본 발명의 조성물 또는 방법을 사용하여 질환 또는 병태가 확인되고 있는 대상체 또는 환자가 아닌 적어도 1명의 개체의 건강한 신체 부위로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 기준 샘플, 기준 세포 또는 기준 조직은 질환 또는 병태가 발달되기 전에 또는 질환 또는 병태의 초기 단계에 환자로부터 기존에 수득되었다.

[0200] 일부 측면에서, 결정은 샘플 내의 Gal9의 수준을 기준 수준에 비교하는 것을 포함한다.

[0201] 한 측면에서, 암은 혈액학적 암 또는 고형 종양이다. 일부 측면에서, 혈액학적 암은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 및 모발상 세포 백혈병, AIDS-관련 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 균상 식육종, 비-호지킨 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 세자리 증후군, 피부 T-세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 측면에서, 고형 종양은 유방암, 두경부암, 폐암, 흑색종, 포도막 흑색종, 결장직장암, 신장 암종, 요로상피암, 난소암, 자궁내막암, 간암, 췌장암, 담관암종, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암, 두경부 편평세포암, 또는 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0202] 한 측면에서, 샘플은 혈액 샘플, 혈장 샘플, 혈청 샘플, 종양 생검 샘플, 또는 골수 (BM)-유래 단핵 세포 (MNC) 샘플이다.

[0203] 한 측면에서, 방법은 환자에게 화학요법제, 항-혈관형성 작용제, 성장 억제제, 면역-종양학 작용제, 체크포인트 억제제, 및/또는 항-신생물성 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 체크포인트 억제제는 항-PD-1이다. 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 항-글루코코르티코이드-유도 종양 괴사 인자 수용체 패밀리-관련 단백질 (GITR) 항체이다.

[0204] **추가적인 실시양태**

[0205] **실시양태 1.** 하기를 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서:

[0206] (a) (i) 아미노산 서열 $GYX_1FX_2X_3YTIH$ (서열식별번호: 1) [여기서 X_1은 T, E, P, 또는 A로부터 선택되고; X_2는 T, G, 또는 S로부터 선택되고; X_3은 E, S, 또는 D로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 $WFYPGSGSTX_4YAQKFQG$ (서열식별번호: 8) [여기서 X_4는 E, W, 또는 V로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및

[0207] (b) (i) 아미노산 서열 KSSX$_5$X$_6$X$_7$LX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$NX$_{14}$LA (서열식별번호: 13) [여기서 X$_5$는 Q 또는 R로부터 선택되고; X$_6$은 S 또는 N으로부터 선택되고; X$_7$은 L, V, 또는 I로부터 선택되고; X$_8$은 Y 또는 W로부터 선택되고; X$_9$는 S 또는 P로부터 선택되고; X$_{10}$은 N, S, P, 또는 A로부터 선택되고; X$_{11}$은 N 또는 H로부터 선택되고; X$_{12}$는 Q, N, 또는 Y로부터 선택되고; X$_{13}$은 K 또는 R로부터 선택되고; X$_{14}$는 Y 또는 H로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WX$_{15}$SX$_{16}$RX$_{17}$X$_{18}$ [여기서 X$_{15}$는 A 또는 G로부터 선택되고; X$_{16}$은 T, N, M, 또는 A로부터 선택되고; X$_{17}$은 G 또는 E로부터 선택되고; X$_{18}$은 S, E, Y, P, 또는 T로부터 선택됨]을 갖는 LCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 QQYYX$_{19}$X$_{20}$PFT (서열식별번호: 30) [여기서 X$_{19}$는 S 또는 F로부터 선택되고; X$_{20}$은 Y 또는 F로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR,

[0208] 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 갈렉틴-9 (Gal9)에 특이적으로 결합하고,

[0209] 단, 항체가 HCVR CDR1 서열 GYTFTEYTIH (서열식별번호: 2), HCVR CDR2 서열 WFYPGSGSTEYAQKFQG (서열식별번호: 9), HCVR CDR3 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12), LCVR CDR1 서열 KSSQSLLYSNNQKNYLA (서열식별번호: 14), LCVR CDR2 서열 WASTRGS (서열식별번호: 22), 및 LCVR CDR3 서열 QQYYSYPFT (서열식별번호: 31)를 포함하지 않는 것인

[0210] 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0211] **실시양태 2.** 실시양태 1에 있어서, 하기를 포함하고:

[0212] (a) (i) 아미노산 서열 GYX$_1$FX$_2$X$_3$YTIH (서열식별번호: 1) [여기서 X$_1$은 T 또는 E로부터 선택되고, X$_2$는 T 또는 G로부터 선택되고, X$_3$은 E임]를 갖는 HCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WFYPGSGSTX$_4$YAQKFQG (서열식별번호: 8) [여기서 X$_4$는 W 또는 V로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및

[0213] (b) (i) 아미노산 서열 KSSX$_5$X$_6$X$_7$LX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$N X$_{14}$LA (서열식별번호: 13) [여기서 X$_5$는 Q이고, X$_6$은 S이고, X$_7$은 L이고, X$_8$은 Y이고, X$_9$는 S 또는 P로부터 선택되고, X$_{10}$은 N이고, X$_{11}$은 N이고, X$_{12}$는 Q이고, X$_{13}$은 K이고; X$_{14}$는 Y임]를 갖는 LCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WX$_{15}$SX$_{16}$RX$_{17}$X$_{18}$ [여기서 X$_{15}$는 A이고, X$_{16}$은 T이고, X$_{17}$은 G이며, X$_{18}$은 S 또는 E로부터 선택됨]을 갖는 LCVR CDR2 서열, 및 (iii) 아미노산 서열 QQYYX$_{19}$X$_{20}$PFT (서열식별번호: 30) [여기서 X$_{19}$는 S이고, X$_{20}$은 Y 또는 F로부터 선택됨]를 갖는 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR,

[0214] 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인

[0215] 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0216] **실시양태 3.** 실시양태 1 또는 2에 있어서, 하기를 포함하고:

[0217] (A) 서열식별번호: 3의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 10의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 15의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 23의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 32의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR; 또는

[0218] (B) 서열식별번호: 4의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 11의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 14의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 24의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 31의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR),

[0219] 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인

[0220] 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0221] **실시양태 4.** 실시양태 1에 있어서, 하기를 포함하고:

[0222] (a) (i) 아미노산 서열 GYX$_1$FX$_2$X$_3$YTIH (서열식별번호: 1) [여기서 X$_1$은 T, P, 또는 A로부터 선택되고; X$_2$는 T, S, 또는 G로부터 선택되고, X$_3$은 S 또는 D로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열

WFYPGSGSTX$_4$YAQKFQG (서열식별번호: 8) [여기서 X$_4$는 E임]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및

[0223] (b) (i) 아미노산 서열 KSSX$_5$X$_6$X$_7$LX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$N X$_{14}$LA (서열식별번호: 13) [여기서 X$_5$는 Q 또는 R로부터 선택되고; X$_6$은 S 또는 N으로부터 선택되고; X$_7$은 L, V, 또는 I로부터 선택되고; X$_8$은 Y 또는 W로부터 선택되고; X$_9$는 S이고, X$_{10}$은 S, P, 또는 A로부터 선택되고; X$_{11}$은 N 또는 H로부터 선택되고; X$_{12}$는 N 또는 Y이고; X$_{13}$은 K 또는 R이고; X$_{14}$는 Y 또는 H임]를 갖는 LCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WX$_{15}$SX$_{16}$RX$_{17}$X$_{18}$ [여기서 X$_{15}$는 A 또는 G로부터 선택되고; X$_{16}$은 T, N, M, 또는 A로부터 선택되고; X$_{17}$은 G 또는 E로부터 선택되고; X$_{18}$는 S, Y, P, 또는 T로부터 선택됨]을 갖는 LCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 QQYYX$_{19}$X$_{20}$PFT (서열식별번호: 30) [여기서 X$_{19}$는 F이고, X$_{20}$은 Y임]를 갖는 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR,

[0224] 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인

[0225] 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0226] **실시양태 5.** 실시양태 1 또는 4에 있어서, 하기를 포함하고:

[0227] (C) 서열식별번호: 5의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 16의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 25의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR); 또는

[0228] (D) 서열식별번호: 6의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 17의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 26의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR, 또는

[0229] (E) 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 18의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 27의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR, 또는

[0230] (F) 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 19의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 28의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR, 또는

[0231] (G) 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 20의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 29의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR,

[0232] 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인

[0233] 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0234] **실시양태 6.** 실시양태 1에 있어서, 하기를 포함하고:

[0235] (a) (i) 아미노산 서열 GYX$_1$FX$_2$X$_3$YTIH (서열식별번호: 1) [여기서 X$_1$은 E 또는 P로부터 선택되고; X$_2$는 T 또는 S로부터 선택되고; X$_3$은 E 또는 S로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WFYPGSGSTX$_4$YAQKFQG (서열식별번호: 8) [여기서 X$_4$는 W 또는 E로부터 선택됨]를 갖는 HCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 HGGYDGFDY (서열식별번호: 12)를 갖는 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR, 및

[0236] (b) (i) 아미노산 서열 KSSX$_5$X$_6$X$_7$LX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$NX$_{14}$LA (서열식별번호: 13) [여기서 X$_5$는 Q이고, X$_6$은 S 또는 N으로부터 선택되고, X$_7$은 L 또는 V로부터 선택되고, X$_8$은 Y 또는 W로부터 선택되고, X$_9$는 P 또는 S로부터 선택되고, X$_{10}$은 N 또는 S로부터 선택되고, X$_{11}$은 N이고, X$_{12}$는 Q 또는 N으로부터 선택되고, X$_{13}$은 K이고; X$_{14}$는 Y임]를 갖는 LCVR CDR1 서열; (ii) 아미노산 서열 WX$_{15}$SX$_{16}$RX$_{17}$X$_{18}$ [여기서 X$_{15}$는 A 또는 G로부터 선택되고; X$_{16}$은 T 또는 N으로부터 선택되고; X$_{17}$은 G 또는 E로부터 선택되고, X$_{18}$은 S임]을 갖는 LCVR CDR2 서열; 및 (iii) 아미노산 서열 QQYYX$_{19}$X$_{20}$PFT (서열식별번호: 30) [여기서 X$_{19}$는 S 또는 F로부터 선택되고; X$_{20}$은 Y 또는 F로부터

선택됨]를 갖는 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR),

[0237] 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Ga19에 특이적으로 결합하는 것인

[0238] 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0239] **실시양태 7.** 실시양태 1 또는 6에 있어서, 하기를 포함하고:

[0240] (A) 서열식별번호: 3의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 10의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 15의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 23의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 32의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR; 또는

[0241] (C) 서열식별번호: 5의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 16의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 25의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR),

[0242] 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Ga19에 특이적으로 결합하는 것인

[0243] 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0244] **실시양태 8.** 서열식별번호: 3의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 10의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 15의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 23의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 32의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Ga19에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0245] **실시양태 9.** 실시양태 8에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 68의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0246] **실시양태 10.** 실시양태 8에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 69의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0247] **실시양태 11.** 실시양태 8에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 70의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0248] **실시양태 12.** 실시양태 8에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 76의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0249] **실시양태 13.** 실시양태 8에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 77의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0250] **실시양태 14.** 실시양태 8-13 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 LCVR 서열이 서열식별번호: 72의 LFR1 서열, 서열식별번호: 73의 LFR2 서열, 서열식별번호: 74의 LFR3 서열, 및/또는 서열식별번호: 75의 LFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0251] **실시양태 15.** 실시양태 8에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 39이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 41인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0252] **실시양태 16.** 실시양태 8 또는 5에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 39이고 LCVR 서열이 서열식별번호: 41인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0253] **실시양태 17.** 서열식별번호: 4의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 11의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 14의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 24의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 31의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 갈렉틴-9 (Ga19)에 특이적으로

결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0254] **실시양태 18.** 실시양태 17에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 68의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0255] **실시양태 19.** 실시양태 17에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 69의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0256] **실시양태 20.** 실시양태 17에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 70의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0257] **실시양태 21.** 실시양태 17에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 76의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0258] **실시양태 22.** 실시양태 17에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 77의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0259] **실시양태 23.** 실시양태 17-22 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 LCVR 서열이 서열식별번호: 72의 LFR1 서열, 서열식별번호: 73의 LFR2 서열, 서열식별번호: 74의 LFR3 서열, 및/또는 서열식별번호: 75의 LFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0260] **실시양태 24.** 실시양태 17에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 43이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 45인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0261] **실시양태 25.** 실시양태 17 또는 24에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 43이고 LCVR 서열이 서열식별번호: 45인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0262] **실시양태 26.** 서열식별번호: 5의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 16의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 25의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 Gal9에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0263] **실시양태 27.** 실시양태 26에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 68의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0264] **실시양태 28.** 실시양태 26에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 69의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0265] **실시양태 29.** 실시양태 26에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 70의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0266] **실시양태 30.** 실시양태 26에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 76의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0267] **실시양태 31.** 실시양태 26에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 77의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0268] **실시양태 32.** 실시양태 26-31 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 LCVR 서열이 서열식별

번호: 72의 LFR1 서열, 서열식별번호: 73의 LFR2 서열, 서열식별번호: 74의 LFR3 서열, 및/또는 서열식별번호: 75의 LFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0269] **실시양태 33.** 실시양태 26에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 47이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 49인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0270] **실시양태 34.** 실시양태 26 또는 33에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 47이고 LCVR 서열이 서열식별번호: 49인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0271] **실시양태 35.** 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 18의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 27의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 갈렉틴-9 (Gal9)에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0272] **실시양태 36.** 실시양태 35에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 68의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0273] **실시양태 37.** 실시양태 35에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 69의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0274] **실시양태 38.** 실시양태 35에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 70의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0275] **실시양태 39.** 실시양태 35에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 76의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0276] **실시양태 40.** 실시양태 35에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 77의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0277] **실시양태 41.** 실시양태 35-40 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 LCVR 서열이 서열식별번호: 72의 LFR1 서열, 서열식별번호: 73의 LFR2 서열, 서열식별번호: 74의 LFR3 서열, 및/또는 서열식별번호: 75의 LFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0278] **실시양태 42.** 실시양태 35에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 51이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 53인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0279] **실시양태 43.** 실시양태 35 또는 42에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 51이고 LCVR 서열이 서열식별번호: 53인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0280] **실시양태 44.** 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 18의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 27의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 갈렉틴-9 (Gal9)에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0281] **실시양태 45.** 실시양태 44에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 68의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0282] **실시양태 46.** 실시양태 44에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 69의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0283] **실시양태 47.** 실시양태 44에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 70의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0284] **실시양태 48.** 실시양태 44에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 76의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0285] **실시양태 49.** 실시양태 44에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 77의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0286] **실시양태 50.** 실시양태 44-49 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 LCVR 서열이 서열식별번호: 72의 LFR1 서열, 서열식별번호: 73의 LFR2 서열, 서열식별번호: 74의 LFR3 서열, 및/또는 서열식별번호: 75의 LFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0287] **실시양태 51.** 실시양태 44에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 55이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 57인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0288] **실시양태 52.** 실시양태 44 또는 51에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 55이고 LCVR 서열이 서열식별번호: 57인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0289] **실시양태 53.** 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의 HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 19의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 28의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 갈렉틴-9 (Gal9)에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0290] **실시양태 54.** 실시양태 53에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 68의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0291] **실시양태 55.** 실시양태 53에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 69의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0292] **실시양태 56.** 실시양태 53에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 70의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0293] **실시양태 57.** 실시양태 53에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 76의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0294] **실시양태 58.** 실시양태 53에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 77의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0295] **실시양태 59.** 실시양태 53-58 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 LCVR 서열이 서열식별번호: 72의 LFR1 서열, 서열식별번호: 73의 LFR2 서열, 서열식별번호: 74의 LFR3 서열, 및/또는 서열식별번호: 75의 LFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0296] **실시양태 60.** 실시양태 53에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 59이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 61인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0297] **실시양태 61.** 실시양태 53 또는 60에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 59이고 LCVR 서열이 서열식별번호: 61인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0298] **실시양태 62.** 서열식별번호: 7의 HCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 9의 HCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 12의

HCVR CDR3 서열을 포함하는 HCVR; 및 서열식별번호: 20의 LCVR CDR1 서열, 서열식별번호: 29의 LCVR CDR2 서열, 및 서열식별번호: 33의 LCVR CDR3 서열을 포함하는 LCVR을 포함하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서, 여기서 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 갈렉틴-9 (Gal9)에 특이적으로 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0299] **실시양태 63.** 실시양태 62에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 68의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0300] **실시양태 64.** 실시양태 62에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 69의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0301] **실시양태 65.** 실시양태 62에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 70의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0302] **실시양태 66.** 실시양태 62에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 76의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0303] **실시양태 67.** 실시양태 62에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 HCVR 서열이 서열식별번호: 77의 HFR3 서열을 추가로 포함하고, 임의적으로, 서열식별번호: 66의 HFR1 서열, 서열식별번호: 67의 HFR2 서열, 및/또는 서열식별번호: 71의 HFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0304] **실시양태 68.** 실시양태 62-67 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 LCVR 서열이 서열식별번호: 72의 LFR1 서열, 서열식별번호: 73의 LFR2 서열, 서열식별번호: 74의 LFR3 서열, 및/또는 서열식별번호: 75의 LFR4 서열을 추가로 포함하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0305] **실시양태 69.** 실시양태 62에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 63이고/거나 LCVR 서열이 서열식별번호: 65인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0306] **실시양태 70.** 실시양태 62 또는 69에 있어서, HCVR 서열이 서열식별번호: 63이고 LCVR 서열이 서열식별번호: 65인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0307] **실시양태 71.** 실시양태 1-71 중 어느 하나에 있어서, 항체가 인간화 항체인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0308] **실시양태 72.** 실시양태 1-71 중 어느 하나에 있어서, 그의 항원-결합 단편이 Fab, Fab', $F(ab')_2$, F_d, 단일쇄 Fv 또는 scFv, 디술피드 연결된 F_v, V-NAR 도메인, IgNar, 인트라바디, $IgGACH_2$, 미니바디, $F(ab')_3$, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, 도메인 항체 (dAb), DVD-Ig, Fcab, mAb_2, $(scFv)_2$, 탠덤 scFv, DART®, TandAb, 나노바디 또는 scFv-Fc인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0309] **실시양태 73.** 서열식별번호: 38의 중쇄 서열 및 서열식별번호: 40의 경쇄 서열을 포함하는 단리된 모노클로날 항체.

[0310] **실시양태 74.** 서열식별번호: 42의 중쇄 서열 및 서열식별번호: 44의 경쇄 서열을 포함하는 단리된 모노클로날 항체.

[0311] **실시양태 75.** 서열식별번호: 46의 중쇄 서열 및 서열식별번호: 48의 경쇄 서열을 포함하는 단리된 모노클로날 항체.

[0312] **실시양태 76.** 서열식별번호: 50의 중쇄 서열 및 서열식별번호: 52의 경쇄 서열을 포함하는 단리된 모노클로날 항체.

[0313] **실시양태 77.** 서열식별번호: 54의 중쇄 서열 및 서열식별번호: 56의 경쇄 서열을 포함하는 단리된 모노클로날 항체.

[0314] **실시양태 78.** 서열식별번호: 58의 중쇄 서열 및 서열식별번호: 60의 경쇄 서열을 포함하는 단리된 모노클로날

항체.

[0315] **실시양태 79.** 서열식별번호: 62의 중쇄 서열 및 서열식별번호: 64의 경쇄 서열을 포함하는 단리된 모노클로날 항체.

[0316] **실시양태 80.** 실시양태 1-79 중 어느 하나에 있어서, 상기 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 약 5 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM, 0.05 nM 또는 0.01 nM 미만의 K_d로 인간 Gal9에 결합하는 것인 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0317] **실시양태 81.** 실시양태 1-80 중 어느 하나에 있어서, Gal9에 결합하여, Gal9가 Gal9 수용체 (예를 들어, TIM3 또는 CD44)에 결합하는 것을 억제하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0318] **실시양태 82.** 실시양태 1-80 중 어느 하나에 있어서, Gal9에 결합하여, Gal9가 Gal9 수용체 (예를 들어, TIM3 또는 CD44)에 결합하는 것을 억제하지 않는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0319] **실시양태 83.** 실시양태 1-82 중 어느 하나에 있어서, T 세포 (예컨대 $CD4^+$ T 세포)의 Gal9-유도 Th1 아폽토시스를 역전시키는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0320] **실시양태 84.** 실시양태 1-83 중 어느 하나에 있어서, Gal9-유도 Treg 확장을 저해하는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

[0321] **실시양태 85.** 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 실시양태 1-84 중 어느 하나의 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하며, 이에 의해 대상체에서 암을 치료하는 것을 포함하는 방법.

[0322] **실시양태 86.** 요로상피암, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암 및/또는 두경부 편평세포암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 요로상피암, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암 및/또는 두경부 편평세포암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 실시양태 1-84 중 어느 하나의 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하며, 이에 의해 대상체에서 암을 치료하는 것을 포함하는 방법.

[0323] **실시양태 87.** 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 실시양태 1-84 중 어느 하나의 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편 및 항-PD-1 항체를 투여하며, 이에 의해 대상체에서 암을 치료하는 것을 포함하는 방법.

[0324] **실시양태 88.** 요로상피암, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암 및/또는 두경부 편평세포암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 요로상피암, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암 및/또는 두경부 편평세포암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 실시양태 1-84 중 어느 하나의 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-1 항체 및 항-GITR 항체를 투여하며, 이에 의해 대상체에서 암을 치료하는 것을 포함하는 방법.

[0325] **실시양태 89.** 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 실시양태 1-84 중 어느 하나의 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편 및 항-PD-1 항체를 투여하며, 이에 의해 대상체에서 암을 치료하는 것을 포함하는 방법.

[0326] **실시양태 90.** 요로상피암, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암 및/또는 두경부 편평세포암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 요로상피암, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암 및/또는 두경부 편평세포암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 실시양태 1-69 중 어느 하나의 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-PD-1 항체 및 항-GITR 항체를 투여하며, 이에 의해 대상체에서 암을 치료하는 것을 포함하는 방법.

[0327] **실시양태 91.** 실시양태 85, 87 또는 89에 있어서, 암이 혈액학적 암 또는 고형 종양인 방법.

[0328] **실시양태 92.** 실시양태 91에 있어서, 혈액학적 암이 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 및 모발상 세포 백혈병, AIDS-관련 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 균상 식육종, 비-호지킨 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 세자리 증후군, 피부 T-세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0329] **실시양태 93.** 실시양태 91에 있어서, 고형 종양이 유방암, 두경부암, 폐암, 흑색종, 포도막 흑색종, 결장직장암, 신장 암종, 요로상피암, 난소암, 자궁내막암, 간암, 췌장암, 담관암종, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암, 두경부 편평세포암 또는 전립선암인 방법.

[0330] **실시양태 94.** 실시양태 85, 87, 89 또는 91-93 중 어느 하나에 있어서, 환자에게 화학요법제, 항-혈관형성 작용제, 성장 억제제, 면역-종양학 작용제, 체크포인트 억제제 및/또는 항-신생물성 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0331] **실시양태 95.** 실시양태 94에 있어서, 체크포인트 억제제가 항-PD-1인 방법.

[0332] **실시양태 96.** 실시양태 94에 있어서, 면역-종양학 작용제가 항-글루코코르티코이드-유도 종양 괴사 인자 수용체 패밀리-관련 단백질 (GITR) 항체인 방법.

[0333] **실시양태 97.** 실시양태 1-84 중 어느 하나의 중쇄 또는 경쇄 또는 그의 항원-결합 부분을 코딩하는 폴리뉴클레오티드.

[0334] **실시양태 98.** 실시양태 97의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터로서, 여기서 벡터가 포유동물 발현 벡터, 효모 발현 벡터, 곤충 발현 벡터, 및 박테리아 발현 벡터로 이루어진 군으로부터 선택된 발현 벡터인 벡터.

[0335] **실시양태 99.** 이펙터 T 세포 증식을 구제 또는 촉진하고/거나, 이펙터 T 세포 활성을 강화하고/거나, 대상체에서 암을 확인하고 치료하는 방법으로서,

[0336] (i) 대상체로부터의 샘플 내의 Gal9의 수준을 결정하고,

[0337] (ii) Gal9의 기준 수준보다 높은 Gal9의 수준을 갖는 대상체에게 유효량의 실시양태 1-84 중 어느 하나의 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하며,

[0338] 이에 의해 이펙터 T 세포 증식을 구제 또는 촉진하고/거나, 이펙터 T 세포 활성을 강화하고/거나, 대상체를 확인하고 치료하는 것

[0339] 을 포함하는 방법.

[0340] **실시양태 100.** 이펙터 T 세포 증식을 구제 또는 촉진하고/거나, 이펙터 T 세포 활성을 강화하고/거나, 대상체에서 암을 확인하고 치료하는 방법으로서,

[0341] (i) 대상체로부터의 샘플 내의 Gal9의 수준을 결정하고,

[0342] (ii) Gal9의 기준 수준보다 높은 Gal9의 수준을 갖는 대상체에게 유효량의 실시양태 1-84 중 어느 하나의 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편 및 항-PD-1 항체를 투여하며,

[0343] 이에 의해 이펙터 T 세포 증식을 구제 또는 촉진하고/거나, 이펙터 T 세포 활성을 강화하고/거나, 대상체를 확인하고 치료하는 것

[0344] 을 포함하는 방법.

[0345] **실시양태 101.** 이펙터 T 세포 증식을 구제 또는 촉진하고/거나, 이펙터 T 세포 활성을 강화하고/거나, 대상체에서 암을 확인하고 치료하는 방법으로서,

[0346] (i) 대상체로부터의 샘플 내의 Gal9의 수준을 결정하고,

[0347] (ii) Gal9의 기준 수준보다 높은 Gal9의 수준을 갖는 대상체에게 유효량의 실시양태 1-84 중 어느 하나의 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 및 항-PD-1 항체 및 항-GITR 항체를 투여하며,

[0348] 이에 의해 이펙터 T 세포 증식을 구제 또는 촉진하고/거나, 이펙터 T 세포 활성을 강화하고/거나, 대상체를 확인하고 치료하는 것

[0349] 을 포함하는 방법.

[0350] **실시양태 102.** 실시양태 99-101 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 암으로 진단되거나, 암을 발달시킬 위험이 있거나, 또는 암 재발을 갖는 것인 방법.

[0351] **실시양태 103.** 실시양태 99-102 중 어느 하나에 있어서, Gal9의 기준 수준이 건강한 개체 또는 대조군 개체로부터의 샘플에서 측정된 Gal9의 수준인 방법.

[0352] **실시양태 104.** 실시양태 99-103 중 어느 하나에 있어서, 결정이 샘플 내의 Gal9의 수준을 기준 수준에 비교하는 것을 포함하는 것인 방법.

[0353] **실시양태 105.** 실시양태 99-104 중 어느 하나에 있어서, 암이 혈액학적 암 또는 고형 종양인 방법.

[0354] **실시양태 106.** 실시양태 105에 있어서, 혈액학적 암이 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 및 모발상 세포 백혈병, AIDS-관련 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 균상 식육종, 비-호지킨 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 세자리 증후군, 피부 T-세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0355] **실시양태 107.** 실시양태 105에 있어서, 고형 종양이 유방암, 두경부암, 폐암, 흑색종, 포도막 흑색종, 결장직장암, 신장 암종, 요로상피암, 난소암, 자궁내막암, 간암, 췌장암, 담관암종, 위암, 위식도암, 식도암, 자궁경부암, 두경부 편평세포암 또는 전립선암인 방법.

[0356] **실시양태 108.** 실시양태 99-107 중 어느 하나에 있어서, 샘플이 혈액 샘플, 혈장 샘플, 혈청 샘플, 종양 생검 샘플, 또는 골수 (BM)-유래 단핵 세포 (MNC) 샘플인 방법.

[0357] **실시양태 109.** 실시양태 99 또는 102-106 중 어느 하나에 있어서, 환자에게 화학요법제, 항-혈관형성 작용제, 성장 억제제, 면역-종양학 작용제, 체크포인트 억제제 및/또는 항-신생물성 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0358] **실시양태 110.** 실시양태 109에 있어서, 체크포인트 억제제가 항-PD-1인 방법.

[0359] **실시양태 111.** 실시양태 110에 있어서, 면역-종양학 작용제가 항-글루코코르티코이드-유도 종양 괴사 인자 수용체 패밀리-관련 단백질 (GITR) 항체인 방법.

[0360] **실시예**

[0361] **실시예 1**

[0362] **인간화 항-GAL9 항체 친화력 성숙**

[0363] 원래의 Ab A 항-Ga19 항체에 비교하여 인간 Ga19에 대한 결합 친화력이 개선된 항-Ga19 항체를 개발하기 위해, 3개의 CDR (H1-H2-L2 또는 L1-L3-H3)에서의 무작위 돌연변이가 수행되었고, 변이체의 라이브러리가 생성되었다.

[0364] 2개의 항체가 Ab A 항-Ga19 항체에 비교하여 최상의 결합 친화력을 갖는 것으로 확인되었다: 항-ga19 항체 Ab 001 및 Ab 002. 중쇄 및 경쇄 서열의 정렬이 각각 **도 1a 및 1b**에서 도해되고, 여기서 CDR은 서열에서 사각형으로 표시된다.

[0365] 항체의 친화력 결합을 표면 플라즈몬 공명 및 용액 평형 검정법을 사용하여측정하였다. 표 2에 제시된 바와 같이, 항-Ga19 항체 Ab 001 및 Ab 002가 K_D 값의 감소에 의해 정의되는 바와 같이 Ab A 항체보다 더 큰 결합 친화력을 갖는 것으로 확인되었다.

[0366] 표 2: 친화력 성숙 항체의 결합 데이터

[0367]

서열 ID	K_D(pM)	k_a	k_d	K_D(pM)SEA	
	SPR 검정법			인간	마우스
AbA	7179	1.4E+06	9.9E-03	3100	49,000
Ab001	211	2.4E+06	4.7E-03	350	>60,000
Ab002	563	8.3E+06	5.2E-04	1500	29,000

[0368] 별도로, 원래의 Ab A 항-Ga19 항체에 비교하여 인간 Ga19에 대한 결합 친화력이 개선된 항-Ga19 항체를 개발하기 위해, 효모 디스플레이 접근법이 사용되었다.

[0369] 5개의 항체가 Ab A 항-Ga19 항체에 비교하여 최상의 결합 친화력을 갖는 것으로 확인되었다: 항-ga19 항체 Ab 003, Ab 004, Ab 005, Ab 006 및 Ab 007. 중쇄 및 경쇄 서열의 정렬이 각각 **도 1c 및 1d**에서 도해되고, 여기서 CDR은 서열에서 사각형으로 표시된다.

[0370] 항체의 친화력 결합을 표면 플라즈몬 공명 및 용액 평형 검정법을 사용하여측정하였다. 표 3에 제시된 바와 같이, 항-Ga19 항체 Ab 003-007이 K_D 값의 감소에 의해 정의되는 바와 같이 Ab A 항체보다 더 큰 결합 친화력을 갖는 것으로 확인되었다. 놀랍게도, 적어도 항체 Ab 003-005 및 Ab 007는 항체 Ab A에 비교하여 마우스 Ga19에 대해 실질적으로 개선된 친화력을 또한 나타냈다.

[0371] 표 3: 친화력 성숙 항체의 결합 데이터

서열 ID	K_D (pM)	k_a	k_d	K_D (pM) SEA	
	SPR 검정법			인간	마우스
Ab A	4900	1.6E+05	7.7E-04	3100	49,000
Ab 003	110	9.3E+04	1.0E-05	650	1240
Ab 004	450	9.6E+04	4.3E-05	740	4470
Ab 005	510	9.3E+04	5.4E-05	800	1490
Ab 006	620	1.0E+05	6.6E-05	신호 없음	신호 없음
Ab 007	1400	7.7E+04	1.1E-04	1010	1760

[0372]

[0373] **실시예 2**

[0374] **GAL9-유도 아폽토시스에 대한 항-GAL9 항체의 효과**

[0375] 모체 Ab A 항-Gal9 항체에 비교하여 친화력 성숙 Ab 001 항-Gal9 항체를 특성화하기 위해, Gal9-유도 아폽토시스에 대한 항체 효과의 비교가 수행되었다.

[0376] **도 2b**에 도해된 바와 같이, 친화력 성숙 항-Gal9 항체가 Ab A 항체에 비교하여 CD4+ T 세포 아폽토시스를 감소시키는데 더욱 강력한 것으로 확인되었다 (**도 2a**에도 제시됨). 계산된 IC50 값은 Ab A에 대해 18.7 nM, Ab 001에 대해 1.9 nM이었다.

[0377] Ab 002 항체가 Gal9-유도 아폽토시스를 억제하는 효능을 평가하기 위해 T-세포 아폽토시스 검정법이 사용될 것이다.

[0378] 수행될 항체의 추가적인 특성화는 다른 Gal9 패밀리 구성원에 대한 항체의 교차-반응성의 평가, 생화학적 및 생물물리학적 성질 평가 (예를 들어, 응집 데이터를 포함함), 탈아민화, 산화 평가, 단백질분해 (특히, 열 스트레스 전 및 후)를 포함할 것이다.

[0379] 항-Gal9 항체 Ab 001이 Gal9 유도 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T-세포 아폽토시스를 억제하는 능력을 아넥신 V^+ 및 프로피듐 아이오다이드$^+$ (PI) 이중 양성 세포의 유동 세포측정법 분석에 의해 평가하였다.

[0380] $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포가, Gal9와 함께, 분열촉진 자극 항-CD3 및 항-CD28로 활성화되었다. 활성화된 T-세포를 항-Gal9 항체 Ab 001 또는 이소타입 대조군과 함께 공동-배양하였다. **도 2c** 및 **2d**에 도해된 바와 같이, 이소타입 대조군에 비교하여, Ab 001의 포함은 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T-세포 아폽토시스 둘 다의 유의한 감소를 초래하였다.

[0381] **실시예 3**

[0382] **생체외 AML 아폽토시스의 평가**

[0383] 항-Gal9 친화력 성숙 항체 (Ab 001 및 Ab 002)의 효과가 백혈병 줄기 세포 (LSC, CD34+, CD38-) 아폽토시스에 대해 평가될 것이고, 비-친화력 성숙 항-Gal9 항체 (Ab A)에 의해 유도된 효과에 비교될 것이다.

[0384] AML 골수 샘플이 수집될 것이고, 실험에 사용될 때까지 동결될 것이다. LSC 세포가 그의 CD34 및 CD38 발현을 기반으로 샘플로부터 분류될 것이다.

[0385] Tim3/Gal9 발현 수준이 세포 표면에서 평가될 것이고, 뿐만 아니라 분비된/방출된 gal9의 수준도 평가될 것이다. 세포가 항체의 존재 또는 부재 하에 96시간 동안 현탁액에서 배양될 것이고, 아폽토시스가 유동 세포측정법에 의해 평가될 것이다. 내부 대조군은 다른 기존의 항-Gal9 항체, 양성 대조군 (aGal9), 및 음성 대조군을 포함할 것이다.

[0386] **실시예 4**

[0387] **생체내에서의 AML 환자 샘플에 대한 친화력 성숙 항-GAL9 항체의 효과의 평가**

[0388] 생체내에서의 친화력 성숙 항-Gal9 항체의 효능을 평가하기 위해, AML 생체내 전신 모델을 사용하여 NOD scid 감마 (NSG) 면역손상 마우스가 생착될 것이다. FLT3, IDH1/2, 및 TP53 유전자가 돌연변이체 확인을 위해 시퀀싱될 것이다; 세포유전학, 임상, 면역표현형 결정 평가가 수행될 것이다.

[0389] 전신 생착 동역학이 측정될 것이다.

[0390] 약 6-12주 동안 생착 기간이 지속될 것이고, CD45/CD33 세포를 검출하기 위한 유동 세포측정법에 의한 AML 생착

평가가 이어질 것이다. 그 후, AML 작용제가 테스트될 것이다. 실험 종점은 생존일 것이고, 이때 단일 항-Gal9 항체 또는 항-Gal9 항체와 화학요법의 조합으로 동물을 처리하면서, 비장세포, 전혈, 골수 CD45/CD33의 유동 세포측정법 분석이 수행될 것이다.

[0391] 인간화 AML 모델에 대한 대안으로서, 챔피온스(Champions)의 AML 환자 모델의 잘 특성화된 은행에 액세스하면서, (단일 작용제로서 또는 조합으로) 자가 공동-배양 시스템에서 면역-종양학 치료제를 테스트하는 능력을 제공하기 위해, 자가 AML 플랫폼이 사용될 것이다. 관심 항체 (단독 또는 또 다른 치료제와 조합됨)의 존재 하에 환자의 1차 AML 세포가 환자의 매칭된 T 세포와 함께 공동-배양될 것이다. 세포가 강화된 성장 배지에서 성장될 것이고, 유동 세포측정법에 의한 표현형 결정, T 세포 활성화, 루미넥스에 의한 시토카인 생산, 및 AML 빈도를 포함하여, 다양한 파라미터가 평가될 것이다.

[0392] 개념 증명 실험으로서, MC38 마우스 동계 모델 (결장직장암)을 사용하는 고형 종양의 모델이 추가의 생체내 분석에 사용될 것이다. 항-Gal9 항체 또는 항-PD-1 항체를 사용하는 단일 요법 연구, 뿐만 아니라 용량 반응 실험이 MC38 동물에서 수행될 것이다. 생체내에서의 작용 메커니즘을 이해하기 위해 항-Gal9 항체 및 항-PD-1의 조합 연구가 수행될 것이다.

[0393] **실시예 5**

[0394] **GAL9-유도 TIM-3 이량체화의 Ab 001 억제 효과의 평가**

[0395] TIM-3 이량체화를 유로핀스 디스커버X(Eurofins DiscoverX) 검정법으로 평가하였다. 이 검정법은 효소 단편 상보성에 의존하고, 여기서 β-갈락토시다제 효소가 효소 어셉터 (EA) 및 효소 도너 (ED)의 2개의 단편으로 분할되고, 수용체 TIM-3의 세포질 꼬리에 융합된다. 리간드 Gal9가 그의 수용체인 TIM-3에 결합하는 경우, 수용체가 동종이량체화되어, EA 및 ED를 함께 결집시키고, 이는 검정법 기질을 대사하고 정량가능한 광자를 생성시킨다.

[0396] **도 3**에 도해된 바와 같이, 이소타입 대조군에 비교하여, 항-Gal9 항체 Ab001 또는 Ab003의 포함은 방출된 광자의 켄칭에 의해 입증되는 바와 같이 TIM-3 동종이량체를 형성시키는 가용성 Gal9의 능력을 억제하였다.

[0397] **실시예 6**

[0398] **개념 증명 마우스 모델에서의 조합 요법으로서의 항-GAL9 항체의 효능**

[0399] MC38 마우스 동계 결장 암종 모델에서 종양 성장을 억제하는 효능을 평가하하기 위해, 항-Gal9 항체를 개별적으로 또는 체크포인트 억제제 항체와 조합하여 테스트하였다. 테스트된 항체는 항-GITR, 항-PD-1 및 항-Gal9를 포함하였다. 시판되는 항-Gal9 항체 (항Gal9 Ab RG9-1) 및 본 발명의 항체 중 하나 (Ab 003)인 2개의 항-Gal9 항체가 별개의 실험에서 사용되었다.

[0400] 이러한 모델에서 이소타입 대조군에 비교하여 모든 단독요법이 최소의 종양 성장 억제를 제공하는 것으로 나타난 한편, 항-Gal9 항체 및 항-GITR 또는 항-PD-1로의 조합 요법은 적당한 종양 성장 억제를 초래하였다 (이중 요법에서 Ab 003에 대해 49-51% 종양 성장 억제). 항-Gal9, 항-GITR 및 항-PD1로의 삼중 요법은 더욱 더 큰 종양 성장 억제를 제공하였다 (삼중 요법에서 Ab 003에 대해 67% 종양 성장 억제).

[0401] **실시예 7**

[0402] **재발성/난치성 진행성 선택된 고형 종양에서의 1a/1b상의 임상 개요**

[0403] BOIN 디자인 방법에 따라, 1a/1b상 임상 시험이 재발성/난치성 진행성 고형 종양이 있는 환자에서 본 발명의 항-Gal9 항체의 최대 허용 용량 (MTD)을 평가할 것이다.

[0404] Gal9 발현 수준을 기반으로 적응증이 선택되고, 하기와 같다: 결장직장 암종, 위암, 위식도 접합부 선암종, 식도암, 요로상피 암종, 자궁경부 암종, 및 두경부 편평세포 암종. 용량 상승 단계는 표준 3+3 베이지안 최적 간격 디자인이다. 일단 권장 용량이 확립되면, 용량 확장 단계는 최소 안전 생물학적 유효 용량이 확인될 때까지 펨브롤리주맙의 존재 또는 부재 하에 2개의 용량 수준의 항-Gal9를 투여하는 것을 포함한다. 용량 확장 단계의 완료 후에 II상 시험이 계획된다.

[0405] 본 발명이 상기 예를 참조로 기술되었지만, 변형 및 변동이 본 발명의 취지 및 범주 내에 포괄된다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 본 발명은 하기 청구범위에 의해서만 제한된다.

서열:

밑줄: 신호 서열

사각형: **CDR**

>VH-CDR1
GYX$_1$FX$_2$X$_3$YTIH (SEQ ID NO:1)
X$_1$은 T, E, P, 또는 A임
X$_2$는 T, G, 또는 S임
X$_3$은 E, S, 또는 D임

>VH-CDR2
WFYPGSGSTX$_4$YAQKFQG (SEQ ID NO:8)
X$_4$는 E, W, 또는 V임

>VH-CDR3
HGGYDGFDY (SEQ ID NO:12)

>VL-CDR1
KSSX$_5$X$_6$X$_7$LX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$X$_{12}$X$_{13}$NX$_{14}$LA (SEQ ID NO:13)
X$_5$는 Q 또는 R임
X$_6$은 S 또는 N임
X$_7$은 L, V, 또는 I임
X$_8$은 Y 또는 W임
X$_9$는 S 또는 P임
X$_{10}$은 N, S, P, 또는 A임
X$_{11}$은 N 또는 H임
X$_{12}$는 Q, N, 또는 Y임
X$_{13}$은 K 또는 R임
X$_{14}$는 Y 또는 H임

>VL-CDR2
WX$_{15}$SX$_{16}$RX$_{17}$X$_{18}$
X$_{15}$는 A 또는 G임
X$_{16}$은 T, N, M, 또는 A임
X$_{17}$은 G 또는 E임
X$_{18}$은 S, E, Y, P, 또는 T임

>VL-CDR3
QQYYX$_{19}$X$_{20}$PFT (SEQ ID NO:30)
X$_{19}$는 S 또는 F임
X$_{20}$은 Y 또는 F임

>Ab A HC (SEQ ID NO:34)
MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIHWVRQAPGQGLEWMG
WFYPGSGSTEYAQKFQGRVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCERHGGYDGFDYWGQGTTVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM

[0406]

ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>Ab A VH (SEQ ID NO:35)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTEYAQKFQGRV
TMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCERHGGYDGFDYWGQGTTVTVSS

>Ab A VH-CDR1 (SEQ ID NO:2)
GYTFTEYTIH

>Ab A VH-CDR2 (SEQ ID NO:9)
WFYPGSGSTEYAQKFQG

>Ab A VH-CDR3 (SEQ ID NO:12)
HGGYDGFDY

>Ab A HFR1 (SEQ ID NO:66)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS

>Ab A HFR2 (SEQ ID NO:67)
WVRQAPGQGLEWMG

>Ab A HFR3 (SEQ ID NO:68)
RVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCER

>Ab A HFR4 (SEQ ID NO:71)
WGQGTTVTVSS

>Ab A LC (SEQ ID NO:36)
MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQP
PKLLIYWASTRGSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPFTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>Ab A VL (SEQ ID NO:37)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRGSGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPFTFGGGTKVEIK

>Ab A VL-CDR1 (SEQ ID NO:14)
KSSQSLLYSNNQKNYLA

>Ab A VL-CDR2 (SEQ ID NO:22)
WASTRGS

>Ab A VL-CDR3 (SEQ ID NO:31)
QQYYSYPFT

>Ab A LFR1 (SEQ ID NO:72)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC

>Ab A LFR2 (SEQ ID NO:73)
WYQQKPGQPPKLLIY

[0407] >Ab A LFR3 (SEQ ID NO:74)

GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC

>Ab A LFR4 (SEQ ID NO:75)
FGGGTKVEIK

>Ab 001 HC (SEQ ID NO:38)
MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYEFTEYTIHWVRQAPGQGLEWMG
WFYPGSGSTWYAQKFQGRVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCERHGGYDGFDYWGQGTTVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>Ab 001 VH (SEQ ID NO:39)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYEFTEYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTWYAQKFQGRV
TMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCERHGGYDGFDYWGQGTTVTVSS

>Ab 001 VH-CDR1 (SEQ ID NO:3)
GYEFTEYTIH

>Ab 001 VH-CDR2 (SEQ ID NO:10)
WFYPGSGSTWYAQKFQG

>Ab 001 VH-CDR3 (SEQ ID NO:12)
HGGYDGFDY

>Ab 001 HFR1 (SEQ ID NO:66)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS

>Ab 001 HFR2 (SEQ ID NO:67)
WVRQAPGQGLEWMG

>Ab 001 HFR3 (SEQ ID NO:68)
RVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCER

>Ab 001 HFR4 (SEQ ID NO:71)
WGQGTTVTVSS

>Ab 001 LC (SEQ ID NO:40)
MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYPNNQKNYLAWYQQKPGQP
PKLLIYWASTRGSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSFPFTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>Ab 001 VL (SEQ ID NO:41)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYPNNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRGSGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSFPFTFGGGTKVEIK

>Ab 001 VL-CDR1 (SEQ ID NO:15)
KSSQSLLYPNNQKNYLA

>Ab 001 VL-CDR2 (SEQ ID NO:23)
[0408] WASTRGS

>Ab 001 VL-CDR3 (SEQ ID NO:32)
QQYYSFPFT

>Ab 001 LFR1 (SEQ ID NO:72)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC

>Ab 001 LFR2 (SEQ ID NO:73)
WYQQKPGQPPKLLIY

>Ab 001 LFR3 (SEQ ID NO:74)
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC

>Ab 001 LFR4 (SEQ ID NO:75)
FGGGTKVEIK

>Ab 002 HC (SEQ ID NO:42)
MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGEYTIHWVRQAPGQGLEWMG
WFYPGSGSTVYAQKFQGRVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCERHGGYDGFDYWGQGTTVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>Ab 002 VH (SEQ ID NO:43)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGEYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTVYAQKFQGRV
TMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCERHGGYDGFDYWGQGTTVTVSS

>Ab 002 VH-CDR1 (SEQ ID NO:4)
GYTFGEYTIH

>Ab 002 VH-CDR2 (SEQ ID NO:11)
WFYPGSGSTVYAQKFQG

>Ab 002 VH-CDR3 (SEQ ID NO:12)
HGGYDGFDY

>Ab 002 HFR1 (SEQ ID NO:66)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS

>Ab 002 HFR2 (SEQ ID NO:67)
WVRQAPGQGLEWMG

>Ab 002 HFR3 (SEQ ID NO:68)
RVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCER

>Ab 002 HFR4 (SEQ ID NO:71)
WGQGTTVTVSS

>Ab 002 (E07) LC (SEQ ID NO:44)
MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQP
PKLLIYWASTRGEGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPFTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0409]

>Ab 002 VL (SEQ ID NO:45)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRGEGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPFTFGGGTKVEIK

>Ab 002 VL-CDR1 (SEQ ID NO:14)
KSSQSLLYSNNQKNYLA

>Ab 002 VL-CDR2 (SEQ ID NO:24)
WASTRGE

>Ab 002 VL-CDR3 (SEQ ID NO:31)
QQYYSYPFT

>Ab 002 LFR1 (SEQ ID NO:72)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC

>Ab 002 LFR2 (SEQ ID NO:73)
WYQQKPGQPPKLLIY

>Ab 002 LFR3 (SEQ ID NO:74)
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC

>Ab 002 LFR4 (SEQ ID NO:75)
FGGGTKVEIK

>Ab 003 HC (SEQ ID NO:46)
MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFSSYTIHWVRQAPGQGLEWMG
WFYPGSGSTEYAQKFQGRVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCEVHGGYDGFDYWGQGTTVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>Ab 003 VH (SEQ ID NO:47)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFSSYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTEYAQKFQGRV
TMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCEVHGGYDGFDYWGQGTTVTVSS

>Ab 003 VH-CDR1 (SEQ ID NO:5)
GYPFSSYTIH

>Ab 003 VH-CDR2 (SEQ ID NO:9)
WFYPGSGSTEYAQKFQG

>Ab 003 VH-CDR3 (SEQ ID NO:12)
HGGYDGFDY

>Ab 003 HFR1 (SEQ ID NO:66)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS

>Ab 003 HFR2 (SEQ ID NO:67)
WVRQAPGQGLEWMG

[0410]

>Ab 003 HFR3 (SEQ ID NO:69)
RVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCEV

>Ab 003 HFR4 (SEQ ID NO:71)
WGQGTTVTVSS

>Ab 003 LC (SEQ ID NO:48)
MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNVLWSSNNKNYLAWYQQKPGQP
PKLLIYWGSNRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>Ab 003 VL (SEQ ID NO:49)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNVLWSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWGSNRESGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIK

>Ab 003 VL-CDR1 (SEQ ID NO:16)
KSSQNVLWSSNNKNYLA

>Ab 003 VL-CDR2 (SEQ ID NO:25)
WGSNRES

>Ab 003 VL-CDR3 (SEQ ID NO:33)
QQYYFYPFT

>Ab 003 LFR1 (SEQ ID NO:72)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC

>Ab 003 LFR2 (SEQ ID NO:73)
WYQQKPGQPPKLLIY

>Ab 003 LFR3 (SEQ ID NO:74)
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC

>Ab 003 LFR4 (SEQ ID NO:75)
FGGGTKVEIK

>Ab 004 HC (SEQ ID NO:50)
MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMG
WFYPGSGSTEYAQKFQGRVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCEVHGGYDGFDYWGQGTTVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>Ab 004 VH (SEQ ID NO:51)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTEYAQKFQGRV
TMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCEVHGGYDGFDYWGQGTTVTVSS

>Ab 004 VH-CDR1 (SEQ ID NO:6)
GYAFTDYTIH

[0411] >Ab 004 VH-CDR2 (SEQ ID NO:9)

WFYPGSGSTEYAQKFQG

>Ab 004 VH-CDR3 (SEQ ID NO:12)
HGGYDGFDY

>Ab 004 HFR1 (SEQ ID NO:66)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS

>Ab 004 HFR2 (SEQ ID NO:67)
WVRQAPGQGLEWMG

>Ab 004 HFR3 (SEQ ID NO:76)
RVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCEV

>Ab 004 HFR4 (SEQ ID NO:71)
WGQGTTVTVSS

>Ab 004 LC (SEQ ID NO:52)
MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSRNILYSPHNKNYLAWYQQKPGQP
PKLLIYWASMRGSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>Ab 004 VL (SEQ ID NO:53)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSRNILYSPHNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASMRGSGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIK

>Ab 004 VL-CDR1 (SEQ ID NO:17)
KSSRNILYSPHNKNYLA

>Ab 004 VL-CDR2 (SEQ ID NO:26)
WASMRGS

>Ab 004 VL-CDR3 (SEQ ID NO:33)
QQYYFYPFT

>Ab 004 LFR1 (SEQ ID NO:72)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC

>Ab 004 LFR2 (SEQ ID NO:73)
WYQQKPGQPPKLLIY

>Ab 004 LFR3 (SEQ ID NO:74)
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC

>Ab 004 LFR4(SEQ ID NO:75)
FGGGTKVEIK

>Ab 005 HC (SEQ ID NO:54)
MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGDYTIHWVRQAPGQGLEWMG
WFYPGSGSTEYAQKFQGRVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCEIHGGYDGFDYWGQGTTVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM

[0412]

ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>Ab 005 VH (SEQ ID NO:55)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTEYAQKFQGRV
TMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCEIHGGYDGFDYWGQGTTVTVSS

>Ab 005 VH-CDR1 (SEQ ID NO:7)
GYTFGDYTIH

>Ab 005 VH-CDR2 (SEQ ID NO:9)
WFYPGSGSTEYAQKFQG

>Ab 005 VH-CDR3 (SEQ ID NO:12)
HGGYDGFDY

>Ab 005 HFR1 (SEQ ID NO:66)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS

>Ab 005 HFR2 (SEQ ID NO:67)
WVRQAPGQGLEWMG

>Ab 005 HFR3 (SEQ ID NO:70)
RVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCEI

>Ab 005 HFR4 (SEQ ID NO:71)
WGQGTTVTVSS

>Ab 005 LC (SEQ ID NO:56)
MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSANNRNYLAWYQQKPGQP
PKLLIYWGSAREYGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>Ab 005 VL (SEQ ID NO:57)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSANNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWGSAREYGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIK

>Ab 005 VL-CDR1 (SEQ ID NO:18)
KSSQSVLYSANNRNYLA

>Ab 005 VL-CDR2 (SEQ ID NO:27)
WGSAREY

>Ab 005 VL-CDR3 (SEQ ID NO:33)
QQYYFYPFT

>Ab 005 LFR1 (SEQ ID NO:72)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC

>Ab 005 LFR2 (SEQ ID NO:73)
[0413] WYQQKPGQPPKLLIY

>Ab 005 LFR3 (SEQ ID NO:74)
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC

>Ab 005 LFR4 (SEQ ID NO:75)
FGGGTKVEIK

>Ab 006 HC (SEQ ID NO:58)
MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGDYTIHWVRQAPGQGLEWMG
WFYPGSGSTEYAQKFQGRVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCEIHGGYDGFDYWGQGTTVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>Ab 006 VH (SEQ ID NO:59)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTEYAQKFQGRV
TMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCEIHGGYDGFDYWGQGTTVTVSS

>Ab 006 VH-CDR1 (SEQ ID NO:7)
GYTFGDYTIH

>Ab 006 VH-CDR2 (SEQ ID NO:9)
WFYPGSGSTEYAQKFQG

>Ab 006 VH-CDR3 (SEQ ID NO:12)
HGGYDGFDY

>Ab 006 HFR1 (SEQ ID NO:66)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS

>Ab 006 HFR2 (SEQ ID NO:67)
WVRQAPGQGLEWMG

>Ab 006 HFR3 (SEQ ID NO:77)
RVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCEI

>Ab 006 HFR4 (SEQ ID NO:71)
WGQGTTVTVSS

>Ab 006 LC (SEQ ID NO:60)
MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNYKNHLAWYQQKPGQP
PKLLIYWGSTREPGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>Ab 006 VL (SEQ ID NO:61)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNYKNHLAWYQQKPGQPPKLLIYWGSTREPGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIK

>Ab 006 VL-CDR1 (SEQ ID NO:19)
KSSQSLLYSSNYKNHLA

>Ab 006 VL-CDR2 (SEQ ID NO:28)
[0414] WGSTREP

>Ab 006 VL-CDR3 (SEQ ID NO:33)
QQYYFYPFT

>Ab 006 LFR1 (SEQ ID NO:72)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC

>Ab 006 LFR2 (SEQ ID NO:73)
WYQQKPGQPPKLLIY

>Ab 006 LFR3 (SEQ ID NO:74)
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC

>Ab 006 LFR4 (SEQ ID NO:75)
FGGGTKVEIK

>Ab 007 HC (SEQ ID NO:62)
MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGDYTIHWVRQAPGQGLEWMG
WFYPGSGSTEYAQKFQGRVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCEIHGGYDGFDYWGQGTTVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>Ab 007 VH (SEQ ID NO:63)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTEYAQKFQGRV
TMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCEIHGGYDGFDYWGQGTTVTVSS

>Ab 007 VH-CDR1 (SEQ ID NO:7)
GYTFGDYTIH

>Ab 007 VH-CDR2 (SEQ ID NO:9)
WFYPGSGSTEYAQKFQG

>Ab 007 VH-CDR3 (SEQ ID NO:12)
HGGYDGFDY

>Ab 007 HFR1 (SEQ ID NO:66)
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS

>Ab 007 HFR2 (SEQ ID NO:67)
WVRQAPGQGLEWMG

>Ab 007 HFR3 (SEQ ID NO:70)
RVTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCEI

>Ab 007 HFR4 (SEQ ID NO:71)
WGQGTTVTVSS

>Ab 007 LC (SEQ ID NO:64)
MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNVLWSSNNRNYLAWYQQKPGQP
PKLLIYWGSTRETGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
[0415]

TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>Ab 007 VL (SEQ ID NO:65)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQNVLWSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWGSTRETGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIK

>Ab 007 VL-CDR1 (SEQ ID NO:20)
KSSQNVLWSSNNRNYLA

>Ab 007 VL-CDR2 (SEQ ID NO:29)
WGSTRET

>Ab 007 VL-CDR3 (SEQ ID NO:33)
QQYYFYPFT

>Ab 007 LFR1 (SEQ ID NO:72)
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC

>Ab 007 LFR2 (SEQ ID NO:73)
WYQQKPGQPPKLLIY

>Ab 007 LFR3 (SEQ ID NO:74)
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC

>Ab 007 LFR4 (SEQ ID NO:75)
FGGGTKVEIK
[0416]

도면

도면1aa

```
> HC 서열 정렬
Ab A    MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA
Ab 001  MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA
Ab 002  MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA

Ab A    SGYTFTEYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTEYAQKFQGR
Ab 001  SGYEFTEYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTWYAQKFQGR
Ab 002  SGYTFGEYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTVYAQKFQGR

Ab A    VTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCERHGGYDGFDYWGQ
Ab 001` VTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCERHGGYDGFDYWGQ
Ab 002  VTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCERHGGYDGFDYWGQ

Ab A    GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
Ab 001  GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
Ab 002  GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE

Ab A    PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
Ab 001  PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
Ab 002  PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT

Ab A    QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP
Ab 001  QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP
Ab 002  QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP

Ab A    SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
Ab 001  SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
Ab 002  SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG

Ab A    VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
Ab 001  VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
Ab 002  VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
```

도 1a

도면1ab

```
> HC 서열 정렬
Ab A    NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
Ab 001  NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
Ab 002  NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT

Ab A    CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
Ab 001  CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
Ab 002  CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS

Ab A    KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Ab 001  KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Ab 002  KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Ab A    (SEQ ID NO:34)
Ab 001  (SEQ ID NO:38)
Ab 002  (SEQ ID NO:42)
```

도 1a, 계속

도면1b

> HC 서열 정렬

```
Ab A    MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKS
Ab 001  MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKS
Ab 002  MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKS

Ab A    SQSLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRGSGVPDRFS
Ab 001  SQSLLYPNNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRGSGVPDRFS
Ab 002  SQSLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRGEGVPDRFS

Ab A    GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPFTFGGGTKVEIK
Ab 001  GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSFPFTFGGGTKVEIK
Ab 002  GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPFTFGGGTKVEIK

Ab A    RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
Ab 001  RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
Ab 002  RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD

Ab A    NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
Ab 001  NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
Ab 002  NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE

Ab A    VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:36)
Ab 001  VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:40)
Ab 002  VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:44)
```

도면1ca

```
> HC 서열 정렬
Ab A    MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA
Ab 003  MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA
Ab 004  MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA
Ab 005  MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA
Ab 006  MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA
Ab 007  MGWSCIILFLVATATGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA

Ab A    SGYTFTEYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTEYAQKFQGR
Ab 003  SGYPFSSYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTEYAQKFQGR
Ab 004  SGYAFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTEYAQKFQGR
Ab 005  SGYTFGDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTEYAQKFQGR
Ab 006  SGYTFGDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTEYAQKFQGR
Ab 007  SGYTFGDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWFYPGSGSTEYAQKFQGR

Ab A    VTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCERHGGYDGFDYWGQ
Ab 003  VTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCEVHGGYDGFDYWGQ
Ab 004  VTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCEVHGGYDGFDYWGQ
Ab 005  VTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCEIHGGYDGFDYWGQ
Ab 006  VTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCEIHGGYDGFDYWGQ
Ab 007  VTMTADTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCEIHGGYDGFDYWGQ

Ab A    GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
Ab 003  GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
Ab 004  GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
Ab 005  GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
Ab 006  GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
Ab 007  GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE

Ab A    PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
Ab 003  PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
Ab 004  PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
Ab 005  PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
Ab 006  PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
Ab 007  PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
```

도 1c

도면1cb

```
> HC 서열 정렬
Ab A    QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
Ab 003  QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
Ab 004  QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
Ab 005  QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
Ab 006  QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
Ab 007  QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG

Ab A    PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
Ab 003  PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
Ab 004  PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
Ab 005  PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
Ab 006  PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
Ab 007  PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV

Ab A    DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
Ab 003  DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
Ab 004  DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
Ab 005  DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
Ab 006  DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
Ab 007  DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

Ab A    KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
Ab 003  KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
Ab 004  KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
Ab 005  KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
Ab 006  KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
Ab 007  KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
```

도 1c, 계속

도면1cc

```
> HC 서열 정렬

Ab A    SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
Ab 003  SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
Ab 004  SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
Ab 005  SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
Ab 006  SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
Ab 007  SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF

Ab A    FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
Ab 003  FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
Ab 004  FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
Ab 005  FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
Ab 006  FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
Ab 007  FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

Ab A    G           (SEQ ID NO:34)
Ab 003  GK          (SEQ ID NO:46)
Ab 004  GK          (SEQ ID NO:50)
Ab 005  GK          (SEQ ID NO:54)
Ab 006  GK          (SEQ ID NO:58)
Ab 007  GK          (SEQ ID NO:62)
```

도 1c, 계속

도면1da

> HC 서열 정렬

```
Ab A    MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKS
Ab 003  MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKS
Ab 004  MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKS
Ab 005  MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKS
Ab 006  MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKS
Ab 007  MGWSCIILFLVATATGAHSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKS

Ab A    SQSLLYSNNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRGSGVPDRFS
Ab 003  SQNVLWSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWGSNRESGVPDRFS
Ab 004  SRNILYSPHNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASMRGSGVPDRFS
Ab 005  SQSVLYSANNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWGSAREYGVPDRFS
Ab 006  SQSLLYSSNYKNHLAWYQQKPGQPPKLLIYWGSTREPGVPDRFS
Ab 007  SQNVLWSSNNRNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWGSTRETGVPDRFS

Ab A    GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSYPFTFGGGTKVEIK
Ab 003  GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIK
Ab 004  GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIK
Ab 005  GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIK
Ab 006  GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIK
Ab 007  GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYFYPFTFGGGTKVEIK

Ab A    RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
Ab 003  RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
Ab 004  RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
Ab 005  RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
Ab 006  RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
Ab 007  RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
```

도 1d

도면1db

> HC 서열 정렬

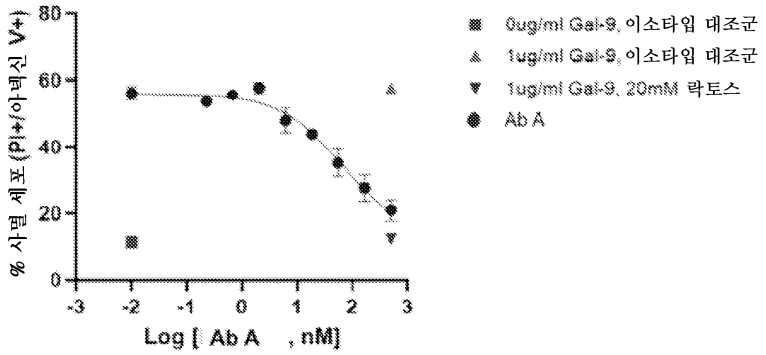
```
Ab A    NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab 003  NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab 004  NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab 005  NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab 006  NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab 007  NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

Ab A    CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC    (SEQ ID NO:36)
Ab 003  CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC    (SEQ ID NO:48)
Ab 004  CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC    (SEQ ID NO:52)
Ab 005  CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC    (SEQ ID NO:56)
Ab 006  CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC    (SEQ ID NO:60)
Ab 007  CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC    (SEQ ID NO:64)
```

도 1d, 계속

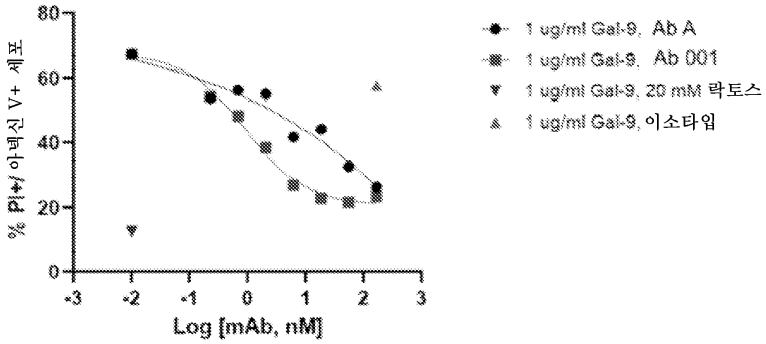
도면2a

Gal-9 유도 CD4+ T 세포 아폽토시스에 대한 Ab A의 효과
(3회 실험의 평균)

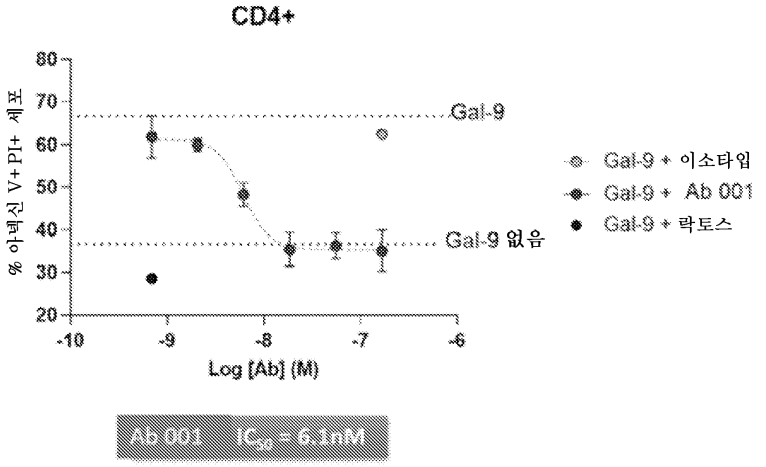


도면2b

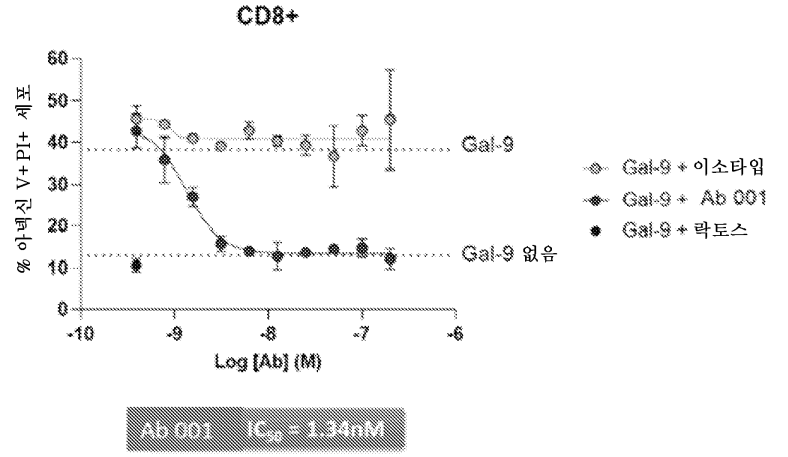
Gal-9 유도 CD4+ T 세포 아폽토시스에 대한 Ab A vs. Ab 001 변이체의 효과
(CB22-355-116)



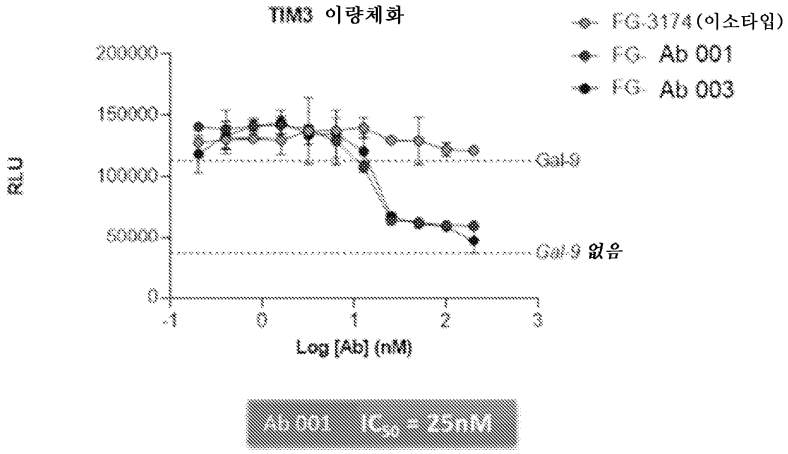
도면2c



도면2d


CD8+
% 아넥신 V+ PI+ 세포
60
50
40
30
20
10
0
-10
-9
-8
-7
-6
Log [Ab] (M)
Gal-9
Gal-9 없음
Gal-9 + 이소타입
Gal-9 + Ab 001
Gal-9 + 락토스
Ab 001 IC50 = 1.34nM

도면3


TIM3 이량체화
RLU
200000
150000
100000
50000
0
-1
0
1
2
3
Log [Ab] (nM)
Gal-9
Gal-9 없음
FG-3174 (이소타입)
FG- Ab 001
FG- Ab 003
Ab 001 IC50 = 25nM

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.