



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0023081
(43) 공개일자 2017년03월02일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 39/395</i> (2006.01) <i>A61K 31/7088</i> (2006.01)
 <i>A61K 38/19</i> (2006.01) <i>A61K 38/20</i> (2006.01)
 <i>A61K 38/21</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)
 <i>C07K 16/28</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 39/39558</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/7088</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7001261
 (22) 출원일자(국제) 2015년07월16일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년01월16일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2015/040770
 (87) 국제공개번호 WO 2016/011264
 국제공개일자 2016년01월21일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/025,394 2014년07월16일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 제넨테크, 인크.
 미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
 쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1</p> <p>(72) 발명자
 그로간, 제인, 엘.
 미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
 엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이귀동</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 106 항

(54) 발명의 명칭 TIGIT 억제제 및 항암제를 사용한 암 치료 방법

(57) 요약

본 개시내용은 상기 개체에게 유효량의, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 및/또는 항암 요법을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 항암제, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 또는 둘 모두, 뿐만 아니라 이의 사용 설명서를 포함하는 키트가 추가로 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 38/193 (2013.01)

A61K 38/20 (2013.01)

A61K 38/217 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07K 16/2803 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

개체의 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서, 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 또는 항암 요법을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 2

개체의 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하는 방법으로서, 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 또는 항암 요법을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 3

암을 가진 개체의 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서, 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 또는 항암 요법을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 4

암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하는 방법으로서, 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 또는 항암 요법을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 T 세포 기능이상 장애를 가지고 있는, 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 T 세포 기능이상 장애는 시토카인을 분비하거나, 세포용해 활성을 급증시키거나 실행시키기 위한 T 세포 무감작(anergy) 또는 감소된 능력을 특징으로 하는, 방법.

청구항 7

청구항 5에 있어서, 상기 T 세포 기능이상 장애는 T 세포 고갈을 특징으로 하는, 방법.

청구항 8

청구항 5 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 T 세포는 CD4+ 및 CD8+ T 세포인, 방법.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제, PVR 발현 및/또는 활성의 길항제, TIGIT와 PVR과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, TIGIT와 PVRL2와의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, TIGIT와 PVRL3과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, PVR에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제, PVRL2에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제, PVRL3에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 11

청구항 9에 있어서, 상기 PVR 발현 및/또는 활성의 길항제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 12

청구항 9에 있어서, 상기 TIGIT와 PVR과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 13

청구항 9에 있어서, 상기 TIGIT와 PVRL2와의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 14

청구항 9에 있어서, 상기 TIGIT와 PVRL3과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 15

청구항 9에 있어서, 상기 PVR에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 16

청구항 9에 있어서, 상기 PVRL2에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 17

청구항 9에 있어서, 상기 PVRL3에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 18

청구항 10에 있어서, 상기 억제성 핵산은 안티센스 폴리뉴클레오티드, 저해성 RNA, 촉매적 RNA, 및 RNA-DNA 키메라로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 19

청구항 9에 있어서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제는 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간화된 항체, 키메라성 항체, 이중특이적 항체, 이중콘주게이트 항체, 및 면역독소로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 21

청구항 19 또는 20에 있어서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기의 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 적어도 1종의 HVR을 포함하는, 방법: (1) KSSQSLYYSGVKENLLA (서열 번호:1), ASIRFT (서열 번호:2), QQGINPLT (서열 번호:3), GFTFSSFTMH (서열 번호:4), FIRSGSGIVFYADAVRG (서열 번호:5),

호:5), 및 RPLGHNTFDS (서열 번호:6); 또는

(2) RSSQSLVNSYGNFLS (서열 번호:7), GISNRFS (서열 번호:8), LQGTHQPPT (서열 번호:9), GYSFTGHLMN (서열 번호:10), LIIPYNGGTSYNQKFKG (서열 번호:11), 및 GLRGFYAMDY (서열 번호:12).

청구항 22

청구항 19 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 경쇄는 DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYSGVKENLLAWYQQKPGQS

PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFDGTGLEIKR (서열 번호:13) 또는 DVVLQTQPLSLSVSFGDQVSI SCRSSQSLVNSYGNFLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYCLQGTHQPPT FGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 23

청구항 19 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 중쇄는 EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTSSFTMHVVRQSPGKLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKNNLLFLQMNLDKSEDTAMYYCARRPLG

HNTFDSWGQGLTVTVSS (서열 번호:15) 또는 EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDDSAVYFCRGLRG FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 24

청구항 19 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 경쇄는 DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYSGVKENLLAWYQQKPGQS

PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFDGTGLEIKR (서열 번호:13) 또는 DVVLQTQPLSLSVSFGDQVSI SCRSSQSLVNSYGNFLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYCLQGTHQPPT FGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 상기 항체 중쇄는 EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTSSFTMHVVRQSPGKLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKNNLLFLQMNLDKSEDTAMYYCARRPLG HNTFDSWGQGLTVTVSS (서열 번호:15) 또는 EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDDSAVYFCRGLRG FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 25

청구항 19 또는 20에 있어서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 중 임의의 하나에서 제시된 HVR과 적어도 90% 동일한 적어도 1종의 HVR을 포함하는, 방법: (1) KSSQSLYSGVKENLLA (서열 번호:1), ASIRFT (서열 번호:2), QQGINNPLT (서열 번호:3), GFTSSFTMH (서열 번호:4), FIRSGSGIVFYADAVRG (서열 번호:5), 및 RPLGHNTFDS (서열 번호:6); 또는 (2) RSSQSLVNSYGNFLS (서열 번호:7), GISNRFS (서열 번호:8), LQGTHQPPT (서열 번호:9), GYSFTGHLMN (서열 번호:10), LIIPYNGGTSYNQKFKG (서열 번호:11), 및 GLRGFYAMDY (서열 번호:12).

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 단편은 DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYSGVKENLLAWYQQKPGQS

PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFDGTGLEIKR (서열 번호:13) 또는 DVVLQTQPLSLSVSFGDQVSI SCRSSQSLVNSYGNFLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYCLQGTHQPPT FGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및/또는

EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTSSFTMHVVRQSPGKLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKNNLLFLQMNLDKSEDTAMYYCARRPLG HNTFDSWGQGLTVTVSS (서열 번호:15) 또는 EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDDSAVYFCRGLRG FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 에서 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 방법.

청구항 27

청구항 1 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체에게 유효량의 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 항암제, 및 항암 요법을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 28

청구항 1 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암제는 1종 이상의 항암제인, 방법.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 1종 이상의 항암제는 2종 이상의 항암제인, 방법.

청구항 30

청구항 28에 있어서, 상기 1종 이상의 항암제는 3종 이상의 항암제인, 방법.

청구항 31

청구항 28에 있어서, 상기 1종 이상의 항암제는 4종 이상의 항암제인, 방법.

청구항 32

청구항 1 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 1종 이상의 항암 요법인, 방법.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 2종 이상의 항암 요법인, 방법.

청구항 34

청구항 32에 있어서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 3종 이상의 항암 요법인, 방법.

청구항 35

청구항 32에 있어서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 4종 이상의 항암 요법인, 방법.

청구항 36

청구항 1 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 방사선 요법, 수술, 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 골수 이식, 나노요법, 단클론성 항체 요법, 보조(adjuvant) 요법, 선행보조(neoadjuvant) 요법, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 37

청구항 32 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 방사선 요법, 수술, 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 골수 이식, 나노요법, 단클론성 항체 요법, 보조 요법, 선행보조 요법, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 38

청구항 1 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암제는 화학치료적 또는 성장 억제성 제제, 표적화된 치료제, 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체-약물 콘주게이트, 혈관형성 억제제, 항신생물성 제제, 암 백신, 보조제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 39

청구항 28 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 항암제는 화학치료적 또는 성장 억제성 제제, 표적화된 치료제, 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체-약물 콘주게이트, 혈관형성 억제제, 항신생물성 제제, 암 백신, 보조제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 40

청구항 38 또는 39에 있어서, 상기 화학치료적 또는 성장 억제성 제제는 알킬화제, 안트라사이클린, 항-호르몬제, 아로마타제(aromatase) 억제제, 항-안드로겐, 단백질 키나제 억제제, 지질 키나제 억제제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임, 항대사물질, 토포이소머라제 억제제, 세포독성 약물 또는 항종양 항생제, 프로테아솜 억제제, 항-미세소관 제제, EGFR 길항제, 레티노이드, 티로신 키나제 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 41

청구항 38 또는 39에 있어서, 상기 표적화된 치료제는 B-raf 억제제, MEK 억제제, K-ras 억제제, c-Met 억제제, Alk 억제제, 포스포티달이노시톨 3-키나제 억제제, Akt 억제제, mTOR 억제제, 이중 포스포티달이노시톨 3-키나제/mTOR 억제제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 42

청구항 38 또는 39에 있어서, 상기 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포는 음성-음성 TGF 베타 수용체를 포함하는, 방법.

청구항 43

청구항 38 또는 39에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법: 알렘투주맙, 베바시주맙, 세툽시맙, 파니투무맙, 리툽시맙, 페르투주맙, 트라스투주맙, 토시투모맙, 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피뉴주맙, 세델리주맙, 세르톨리주맙 페골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 클리바투주맙, 다클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에를리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리바주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 페르투주맙, 펙셀리주맙, 랄리비주맙, 라니바이주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 루폴리주맙, 시브로투주맙, 시폴리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트락세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토랄리주맙, 투코투주맙 셀모류킨, 투쿠시투주맙, 우마비주맙, 우르톡사주맙, 우스테키누맙, 비실리주맙, 항-IL-12, 및 항-IL-17.

청구항 44

청구항 38 또는 39에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CD52, VEGF-A, EGFR, CD20, HER2, HLA-DRB, CD62L, IL-6R, 아밀로이드 베타, CD44, CanAg, CD4, TNF 알파, IL-2, CD25, 보체 C5, CD11a, CD22, CD18, 호흡기 세포융합 바이러스 F, 인터페론 감마, CD33, CEACAM5, IL-5, 인테그린 알파 4, IgE, IL-4, IL-5, CD154, FAP, CD2, MUC-1, AFP, 인테그린 α IIb β 3, C1fA, IL6R, CD40L, EpCAM, 시가-유사 독소 II, IL-12, IL-23, IL-17, 및 CD3 로 구성된 군으로부터 선택된 표적에 특이적으로 결합하는, 방법.

청구항 45

청구항 38 또는 39에 있어서, 상기 항체-약물 콘주게이트는 메르탄신, 모노메틸 아우리스타틴 E, 칼리키아마이신, 에스페라마이신, 및 방사선동위원소 킬레이터로 구성된 군으로부터 선택된 약물을 포함하는, 방법.

청구항 46

청구항 38 또는 39에 있어서, 상기 혈관형성 억제제는 VEGF 길항제 및 안지오프로테틴 2 길항제로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 47

청구항 38 또는 39에 있어서, 상기 항신생물성 제제는 CSF-1R 표적화 제제, 인터페론, GM-CSF, IL-2, IL-12, 및 CD20 표적화 항체로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 48

청구항 38 또는 39에 있어서, 상기 암 백신은 펩티드 암 백신, 개인화된 펩티드 백신, 다가의 긴(multivalent long) 펩티드 백신, 다중-펩티드 백신, 펩티드 콕테일 백신, 혼성 펩티드 백신, 및 펩티드-펄스 수지상 세포 백신으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 49

청구항 1 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암제는 TLR 작용제, 종양 괴사 인자 알파, IL-1, HMGB1, IL-10 길항제, IL-4 길항제, IL-13 길항제, CX3CL1 표적화 치료, CXCL9 표적화 치료, CXCL10 표적화 치료, CCL5 표적화 치료, LFA-1 작용제, ICAM1 작용제, 및 셀렉틴 작용제로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 50

청구항 28 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 항암제는 TLR 작용제, 종양 괴사 인자 알파, IL-1, HMGB1, IL-10 길항제, IL-4 길항제, IL-13 길항제, CX3CL1 표적화 치료, CXCL9 표적화 치료, CXCL10 표적화 치료, CCL5 표적화 치료, LFA-1 작용제, ICAM1 작용제, 셀렉틴 작용제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 51

1 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 계속해서 투여되는, 방법.

청구항 52

1 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 간헐적으로 투여되는, 방법.

청구항 53

청구항 1 내지 52 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암제 또는 항암 요법은 계속해서 투여되는, 방법.

청구항 54

청구항 1 내지 52 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암제 또는 항암 요법은 간헐적으로 투여되는, 방법.

청구항 55

청구항 1 내지 54 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 항암제 또는 항암 요법 전에 투여되는, 방법.

청구항 56

청구항 1 내지 55 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 항암제 또는 항암 요법과 동시에 투여되는, 방법.

청구항 57

청구항 1 내지 56 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 항암제 또는 항암 요법 후에 투여되는, 방법.

청구항 58

청구항 1 내지 57 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 신장 세포 암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부 암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선 암종, 백혈병, 림프종, 골수종, 근상식육종, 메르켈 세포 암, 및 다른 혈액성 악성종양으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 59

청구항 58에 있어서, 상기 암은 상승된 수준의 T 세포 침윤을 갖는, 방법.

청구항 60

청구항 1 내지 59 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체 중 활성화된 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 γ -IFN⁺ 생산 CD4

및/또는 CD8 T 세포 및/또는 상기 조합물의 투여 전과 비교하여 증진된 세포용해 활성을 특징으로 하는, 방법.

청구항 61

청구항 60에 있어서, 상기 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 IFN- γ , TNF- α 및 인터류킨으로 구성된 군으로부터 선택된 시토카인의 증가된 방출을 나타내는, 방법.

청구항 62

청구항 60 또는 61에 있어서, 상기 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 효과기 기억 T 세포인, 방법.

청구항 63

청구항 62에 있어서, 상기 CD4 및/또는 CD8 효과기 기억 T 세포는 CD44^고 CD62L^저의 발현을 갖는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 64

항암제 및 개체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 상기 항암제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 65

항암제 및 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 및 개체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 상기 항암제 및 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 66

TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 개체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 67

항암제 및 암을 가진 개체에서 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 상기 항암제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 68

항암제 및 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 및 상기 항암제 및 암을 가진 개체에서 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하기 위해 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 69

TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 암을 가진 개체에서 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하기 위해 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 70

항암제 및 암을 가진 개체에서 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 상기 항암제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 71

항암제 및 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 및 상기 항암제 및 암을 가진 개체에서 종

양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 72

TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 암을 가진 개체에서 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 73

항암제 및 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 상기 항암제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 74

항암제 및 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 및 상기 항암제 및 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하기 위해 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 75

TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하기 위해 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 76

청구항 64 내지 75 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암제는 1종 이상의 항암제인, 키트.

청구항 77

청구항 76에 있어서, 상기 1종 이상의 항암제는 2종 이상의 항암제인, 키트.

청구항 78

청구항 76에 있어서, 상기 1종 이상의 항암제는 3종 이상의 항암제인, 키트.

청구항 79

청구항 76에 있어서, 상기 1종 이상의 항암제는 4종 이상의 항암제인, 키트.

청구항 80

청구항 66, 69, 72, 또는 75 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 1종 이상의 항암 요법인, 키트.

청구항 81

청구항 80에 있어서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 2종 이상의 항암 요법인, 키트.

청구항 82

청구항 80에 있어서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 3종 이상의 항암 요법인, 키트.

청구항 83

청구항 80에 있어서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 4종 이상의 항암 요법인, 키트.

청구항 84

청구항 66, 69, 72, 또는 75 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암 요법은 방사선 요법, 수술, 화학요법, 유전자

요법, DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 골수 이식, 나노요법, 단클론성 항체 요법, 보조 요법, 선행보조 요법, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 85

청구항 66, 69, 72, 75, 또는 80 내지 83 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 방사선 요법, 수술, 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 골수 이식, 나노요법, 단클론성 항체 요법, 보조 요법, 선행보조 요법, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 86

청구항 64 내지 85 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제, PVR 발현 및/또는 활성의 길항제, TIGIT와 PVR과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, TIGIT와 PVRL2와의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, TIGIT와 PVRL3과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, PVR에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제, PVRL2에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제, 및 PVRL3에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제로 구성된 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 87

청구항 86에 있어서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제는 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 키트.

청구항 88

청구항 87에 있어서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기의 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 적어도 1종의 HVR을 포함하는, 키트: (1) KSSQLYSGVKENLLA (서열 번호:1), ASIRFT (서열 번호:2), QQGINPLT (서열 번호:3), GFTFSSTMH (서열 번호:4), FIRSGSGIVFYADAVRG (서열 번호:5), 및 RPLGHNTFDS (서열 번호:6); 또는 (2) RSSQLVNSYGNFTLS (서열 번호:7), GISNRFS (서열 번호:8), LQGTHQPPT (서열 번호:9), GYSFTGHLMN (서열 번호:10), LIIPYNGGTSYNQKFKG (서열 번호:11), 및 GLRGFYAMDY (서열 번호:12).

청구항 89

청구항 87 또는 88에 있어서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 경쇄는 DIVMTQSPSSLAVSPGKVTMTCKSSQLYSGVKENLLAWYQQKPGQS
PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINPLTFDGTGLEIKR (서열 번호:13) 또는 DVVLTTQPLSLSVSFGDQVSISSRSSQLVNSYGNFTLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYYCLQGTHQPPTFGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 키트.

청구항 90

청구항 87 내지 89 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 중쇄는 EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLLTVSS (서열 번호:15) 또는 EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSFTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDSAVYFCRGLRGFYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 키트.

청구항 91

청구항 87 내지 89 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 경쇄는 DIVMTQSPSSLAVSPGKVTMTCKSSQLYSGVKENLLAWYQQKPGQS
PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINPLTFDGTGLEIKR (서열 번호:13) 또는 DVVLTTQPLSLSVSFGDQVSISSRSSQLVNSYGNFTLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYYCLQGTHQPPTFGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 상기 항체 중쇄는 EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLLTVSS (서열 번호:15) 또는

EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSFTGHLNWNVQKSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDDSAVYFCSRGLRG
FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호: 16) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 키트.

청구항 92

청구항 87에 있어서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 중 임의의 하나에서 제시된 HVR과 적어도 90% 동일한 적어도 1종의 HVR을 포함하는, 키트: (1) KSSQSLYSGVKENLLA (서열 번호:1), ASIRFT (서열 번호:2), QQGINNPLT (서열 번호:3), GFTFSSFTMH (서열 번호:4), FIRSGSGIVFYADAVRG (서열 번호:5), 및 RPLGHNTFDS (서열 번호:6); 또는 (2) RSSQSLVNSYGNFTLS (서열 번호:7), GISNRFS (서열 번호:8), LQGTQPPT (서열 번호:9), GYSFTGHLN (서열 번호:10), LIIPYNGGTSYNQKFKG (서열 번호:11), 및 GLRGFYAMDY (서열 번호:12).

청구항 93

청구항 92에 있어서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 단편은
DIVMTQSPSSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYSGVKENLLAWYQQKPGQS
PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFDGTGLEIKR (서열 번호:13) 또는
DVVLTTQPLSLSVSGFDQVSISSRSQSLVNSYGNFTLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYYCLQGTQPPT
FGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
및/또는
EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKNNLLFLQMNLDKSEDTAMYYCARRPLG
HNTFDSWGQGTSLTVTVSS (서열 번호:15) 또는
EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSFTGHLNWNVQKSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDDSAVYFCSRGLRG
FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 에서 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는
중쇄를 포함하는, 키트.

청구항 94

청구항 64 내지 93 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암제는 화학치료적 또는 성장 억제성 제제, 표적화된 치료제, 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체-약물 콘주게이트, 혈관형성 억제제, 항신생물성 제제, 암 백신, 보조제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 95

청구항 76 내지 93 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 항암제는 화학치료적 또는 성장 억제성 제제, 표적화된 치료제, 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체-약물 콘주게이트, 혈관형성 억제제, 항신생물성 제제, 암 백신, 보조제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 96

청구항 94 또는 95에 있어서, 상기 화학치료적 또는 성장 억제성 제제는 알킬화제, 안트라사이클린, 항-호르몬제, 아로마타제 억제제, 항-안드로겐, 단백질 키나제 억제제, 지질 키나제 억제제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임, 항대사물질, 토포이소머라제 억제제, 세포독성 약물 또는 항종양 항생제, 프로테아솜 억제제, 항-미세소관 제제, EGFR 길항제, 레티노이드, 티로신 키나제 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 97

청구항 94 또는 95에 있어서, 상기 표적화된 치료제는 B-raf 억제제, MEK 억제제, K-ras 억제제, c-Met 억제제, Aik 억제제, 포스포티딜이노시톨 3-키나제 억제제, Akt 억제제, mTOR 억제제, 이중 포스포티딜이노시톨 3-키나제/mTOR 억제제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 98

청구항 94 또는 95에 있어서, 상기 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포는 음성-음성 TGF 베타 수용체를 포함하는, 키트.

청구항 99

청구항 94 또는 95에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 키트: 알렘투주맙, 베바시주맙, 세록시맙, 파니투무맙, 리톡시맙, 페르투주맙, 트라스투주맙, 토시투모맙, 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피뉴주맙, 세텔리주맙, 세르톨리주맙, 페골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 클리바투주맙, 다클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에를리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리바주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 페르투주맙, 펙셀리주맙, 칼리비주맙, 라니바이주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 루폴리주맙, 시브로투주맙, 시폴리주맙, 손투주맙, 타카투주맙, 테트락세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토탈리주맙, 투코투주맙, 셀모류킨, 투쿠시투주맙, 우마비주맙, 우르톡사주맙, 우스테키누맙, 비실리주맙, 항-IL-12, 및 항-IL-17.

청구항 100

청구항 94 또는 95에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CD52, VEGF-A, EGFR, CD20, HER2, HLA-DRB, CD62L, IL-6R, 아밀로이드 베타, CD44, CanAg, CD4, TNF 알파, IL-2, CD25, 보체 C5, CD11a, CD22, CD18, 호흡기 세포융합 바이러스 F, 인터페론 감마, CD33, CEACAM5, IL-5, 인테그린 알파 4, IgE, IL-4, IL-5, CD154, FAP, CD2, MUC-1, AFP, 인테그린 α IIb β 3, C1fA, IL6R, CD40L, EpCAM, 시가-유사 독소 II, IL-12, IL-23, IL-17, 및 CD3 로 구성된 군으로부터 선택된 표적에 특이적으로 결합하는, 키트.

청구항 101

청구항 94 또는 95에 있어서, 상기 항체-약물 콘주게이트는 메르탄신, 모노메틸 아우리스타틴 E, 칼리키아마이신, 에스페라마이신, 및 방사선동위원소 킬레이터로 구성된 군으로부터 선택된 약물을 포함하는, 키트.

청구항 102

청구항 94 또는 95에 있어서, 상기 혈관형성 억제제는 VEGF 길항제 및 안지오프로테틴 2 길항제로 구성된 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 103

청구항 94 또는 95에 있어서, 상기 항신생물성 제제는 CSF-1R 표적화 제제, 인터페론, GM-CSF, IL-2, IL-12, 및 CD20 표적화 항체로 구성된 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 104

청구항 94 또는 95에 있어서, 상기 암 백신은 펩티드 암 백신, 개인화된 펩티드 백신, 다가 긴 펩티드 백신, 다중-펩티드 백신, 펩티드 콕테일 백신, 혼성 펩티드 백신, 및 펩티드-펄스 수지상 세포 백신으로 구성된 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 105

청구항 64 내지 93 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항암제는 TLR 작용제, 종양 괴사 인자 알파, IL-1, HMGB1, IL-10 길항제, IL-4 길항제, IL-13 길항제, CX3CL1 표적화 치료, CXCL9 표적화 치료, CXCL10 표적화 치료, CCL5 표적화 치료, LFA-1 작용제, ICAM1 작용제, 및 셀렉틴 작용제로 구성된 군으로부터 선택되는, 키트.

청구항 106

청구항 76 내지 93 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 항암제는 TLR 작용제, 종양 괴사 인자 알파, IL-1, HMGB1, IL-10 길항제, IL-4 길항제, IL-13 길항제, CX3CL1 표적화 치료, CXCL9 표적화 치료, CXCL10 표적화 치료, CCL5 표적화 치료, LFA-1 작용제, ICAM1 작용제, 셀렉틴 작용제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 교차 참조
- [0002] 본원은 2014년 7월 16일 출원된 미국 가출원 시리즈 번호 62/025,394의 우선권 이점을 주장하며, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 편입되어 있다.
- [0003] ASCII 텍스트 파일 상에서의 서열목록 제출
- [0004] ASCII 텍스트 파일 상에서의 하기 제출된 내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독가능 형태 (CRF) (파일명: 146392027240SEQLISTING.TXT, 기록된 날짜: 2015년 7월 9일, 크기: 11 KB).
- [0005] 분야
- [0006] 본 개시내용은 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 및/또는 항암 요법을 투여하여 암 및/또는 종양 면역성을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0007] 많은 면역 관련된 질환은 공지되어 있고 광범위하게 연구되어 왔다. 그와 같은 질환은 면역-매개된 염증성 질환, 비-면역-매개된 염증성 질환, 감염성 질환, 및 면역결핍 질환을 포함한다. 그러나, 다양한 면역 세포가 항암 세포 반응을 일으킬 수 있기 때문에, 많은 암이 면역계와도 상호연결되지만, 암 세포는 또한 이들 반응을 억제하거나 피할 수 있는 기전을 가지고 있다. 이들 질환의 기원은 종종 다단계 경로 및 종종 다중 상이한 생물학적 시스템/경로를 수반하지만, 이들 경로 중 1종 이상의 중요한 지점에서의 개입은 완화 또는 치료 효과를 가질 수 있다. 치료적 개입은 해로운 과정/경로의 길항작용 또는 유익한 과정/경로의 자극에 의해 발생할 수 있다.
- [0008] T 림프구 (T 세포)은 포유동물 면역 반응의 중요한 성분이다. T 세포는 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 내의 유전자에 의해 암호화된 자기-분자와 관련된 항원을 인식한다. 항원은 항원 제시 세포, 바이러스 감염된 세포, 및 또한 암 세포의 표면 상에서 MHC 분자와 함께 표시될 수 있다. T 세포 시스템은 숙주 포유동물에 건강상의 위협이 되는 이러한 변경된 세포를 제거한다. T 세포는 헬퍼 T 세포 및 세포독성 T 세포를 포함한다. 헬퍼 T 세포는 항원 제시 세포에서 항원-MHC 복합체의 인식 후 광범위하게 증식한다. 헬퍼 T 세포는 또한, B 세포, 세포독성 T 세포 및 면역 반응에 참여하는 다양한 다른 세포의 활성화에 중추적 역할을 하는 다양한 시토카인, 즉, 림포카인을 분비한다. 헬퍼 T 세포의 또 다른 하위카테고리는 여포성 헬퍼 T 세포 (T_{fh})이다 (검토하기 위해, 참고: Vineusa et al., *Nat. Rev. Immunol.* 5: 853-865 (2005)). CXC-케모카인 수용체 5의 특징적인 발현에 의해 검출가능하며 (Schaerli et al., *J. Exp. Med.* 192: 1553-62 (2000)), IL-10 및 가능하게는 IL-21을 생산하는 것으로 밝혀졌다. T_{fh} 세포는, 특히 B 세포의 생존 및 번식을 돕고 B 세포와 공동배양하는 동안 항체 생산을 강력하게 유도하는 종자-중심 B 세포를 지원한다. 그들은 또한 내성형성에 연루되었다.
- [0009] 조절 T 세포 (T_{reg})는 자가-반응성 면역 반응의 억제에 결정적인 역할을 하는 헬퍼 T 세포의 서브세트이고 만성적 염증의 부위 예컨대 종양 조직에서 종종 발견된다 (Wang, H. Y. & Wang, R. F., *Curr Opin Immunol* 19, 217-23 (2007)). T_{reg} 는 접촉-의존적 기전 및 시토카인 생산을 통해 활성화된 T 세포에 대한 억제 작용을 수행한다 (Fehervari, Z. & Sakaguchi, *Curr Opin Immunol* 16, 203-8 (2004)). T_{reg} 는 또한 수지상 세포 (DC) 상의 리간드와의 직접적인 상호작용에 의해 면역 반응을 조절한다. DC는 자체 또는 비-자체 항원에 대한 면역력 또는 내성을 유도할 수 있는 전문 항원-제시 세포이다. DC-증식된 T_{reg} 는 시험관내에서 동종반응성 반응을 억제하고 (Yamazaki, S. et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 2758-63 (2006); Ahn, J. S., Krishnadas, D. K. & Agrawal, *Int Immunol* 19, 227-37 (2007)), 그리고 적응성 전달 시, 적절한 T_{reg} 는 NOD.scid 마우스에서 당뇨병 (Tarbell, K. V. et al., *J Exp Med* 199, 1467-77 (2004)) 또는 실험적으로 유도된 천식 (Lewkowich, I. P. et al. *J Exp Med* 202, 1549-61 (2005)).
- [0010] T_{reg} 세포에서 발현된 신규 공통자극 분자를 탐색하기 위해 Ig 도메인 및 면역수용체 티로신-기반 활성화 또는 억제 (ITAM/ITIM) 모티프 둘 모두를 가지고 있는 T 세포에서 특이적으로 발현된 유전자를 확인하기 위해 탐색을 수행했다 (Abbas, A. R. et al., *Genes Immun* 6, 319-31 (2005)). 이들 2종의 게놈-전체 생물정보학 검색 전략의 교차점을 통해, IgV 도메인, 막통과 도메인, 및 2종의 추정 면역수용체 티로신 억제된 모티프를 암호화하는 단백질을 갖는 신규 세포 표면-결합된 단백질이 확인되었다 (참고 미국 특허 공개 번호 US20040121370, 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). (T-세포-Ig 및 ITIM 도메인에 대한) TIGIT로 명명된 단백질은 T 세포-특히 T_{reg}

및 기억 세포 서브세트—뿐만 아니라 NK 세포 상에서 발현되는 것으로 나타났다.

[0011] 항암 반응을 일으키기 위해 면역계의 세포를 조절하는 신규 치료제 및 방법이 필요하다. 특히, 암 세포를 박멸할 수 있는 NK 세포의 항암 작용, 및/또는, 지속적인 항암 반응을 유지할 수 있는 기억 T 세포를 촉진시키는 제제가 매우 유리하다.

[0012] 특허 출원, 특허 공개, 및 UniProtKB/Swiss-Prot 수탁 번호를 포함하는, 본 명세서에서 인용된 모든 참조문헌은, 각 개별 참조가 참고로 편입될 수 있도록 구체적으로 그리고 개별적으로 지적된 바와 같이 그 전체가 참고로 본 명세서에 편입되어 있다.

발명의 내용

[0013] 본 개시내용은 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 및/또는 항암 요법을 포함하는 병용 치료를 기재한다.

[0014] 특정 양태에서, 본 개시내용은 개체의 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 또는 항암 요법을 투여하는 것을 포함한다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 개체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 약제의 제조에서의, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제의 용도를 제공하고, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용된다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 개체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 약제의 제조에서의, 유효량의 항암제의 용도를 제공하고, 상기 항암제는 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 사용된다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 항암제 또는 항암 요법과 함께 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 데 사용하기 위한, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 사용하기 위한, 항암제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0015] 다른 양태에서, 본 개시내용은 개체의 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 또는 항암 요법을 투여하는 것을 포함한다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 개체에서 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하기 위한 약제의 제조에서의, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제의 용도를 제공하고, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용된다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 개체에서 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하기 위한 약제의 제조에서의, 유효량의 항암제의 용도를 제공하고, 상기 항암제는 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 사용된다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 항암제 또는 항암 요법과 함께 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하는 데 사용하기 위한, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하는 데 사용하기 위한, 항암제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0016] 다른 양태에서, 본 개시내용은 암을 가진 개체의 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 또는 항암 요법을 투여하는 것을 포함한다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 암을 가진 개체에서 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 약제의 제조에서의, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제의 용도를 제공하고, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용된다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 암을 가진 개체에서 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 약제의 제조에서의, 유효량의 항암제의 용도를 제공하고, 상기 항암제는 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 사용된다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 항암제 또는 항암 요법과 함께 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 데 사용하기 위한, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 데 사용하기 위한, 항암제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0017] 다른 양태에서, 본 개시내용은 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하는 방법을 제공하고, 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암

제 또는 항암 요법을 투여하는 것을 포함한다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하기 위한 약제의 제조에서의, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제의 용도를 제공하고, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용된다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하기 위한 약제의 제조에서의, 유효량의 항암제의 용도를 제공하고, 상기 항암제는 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 사용된다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 항암제 또는 항암 요법과 함께 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하는데 사용하기 위한, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하는데 사용하기 위한, 항암제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0018] 다른 양태에서, 본 개시내용은 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제를 포함하는 조합물을 제공한다.

[0019] 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 개체는 T 세포 기능이상 장애를 갖는다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 T 세포 기능이상 장애는 시토킨을 분비하거나, 세포용해 활성을 급증시키거나 실행시키기 위한 T 세포 무감작 또는 감소된 능력을 특징으로 한다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 T 세포 기능이상 장애는 T 세포 고갈을 특징으로 한다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 T 세포는 CD4+ 및 CD8+ T 세포이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제, PVR 발현 및/또는 활성의 길항제, TIGIT와 PVR과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, TIGIT와 PVRL2와의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, TIGIT와 PVRL3과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, PVR에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제, PVRL2에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제, PVRL3에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 PVR 발현 및/또는 활성의 길항제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, TIGIT의 PVR과의 상호작용을 억제하고/억제하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, TIGIT의 PVRL2과의 상호작용을 억제하고/억제하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, TIGIT의 PVRL3과의 상호작용을 억제하고/억제하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, PVR에 대해 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/억제하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, PVRL2에 대해 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/억제하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, PVRL3에 대해 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/억제하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 억제성 핵산은 안티센스 폴리뉴클레오타이드, 저해성 RNA, 촉매적 RNA, 및 RNA-DNA 키메라로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간화된 항체, 키메라성 항체, 이중특이적 항체, 이중클론주계이트 항체, 및 면역독소로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기의 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 적어도 1종의 HVR을 포함한다:

(1) KSSQSLYYSGVKENLLA (서열 번호:1), ASIRFT (서열 번호:2), QQGINNPLT (서열 번호:3), GFTFSSFTMH (서열 번호:4), FIRSGSGIVFYADAVRG (서열 번호:5), 및 RPLGHNTFDS (서열 번호:6); 또는 (2) RSSQSLVNSYGNFTLS (서열 번호:7), GISNRFS (서열 번호:8), LQGTHQPPT (서열 번호:9), GYSFTGHLMN (서열 번호:10), LIIPYNGGTSYNQKFKG (서열 번호:11), 및 GLRGFYAMDY (서열 번호:12). 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 중쇄는

DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQS

PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGKLEIKR (서열 번호:13) 또는

DVVLTTQTPLSLSVSFGDQVSI SCRSSQSLVNSYGNFTLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYCLQGTHQPPT

FGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 중쇄는

EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHVVRQSPGKLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKNNLFLQMNLDKSEDTAMYYCARRPLG

HNTFDSWGQGTLLTVSS (서열 번호:15) 또는

EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDSAVYFCRGLRG

FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 중쇄는

DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQS

PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGKLEIKR (서열 번호:13) 또는

DVVLTTQTPLSLSVSFGDQVSI SCRSSQSLVNSYGNFTLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYCLQGTHQPPT

FGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 상기 항체 중쇄는

EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHVVRQSPGKLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKNNLFLQMNLDKSEDTAMYYCARRPLG

HNTFDSWGQGTLLTVSS (서열 번호:15) 또는

EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDSAVYFCRGLRG

FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 중 임의의 하나에서 제시된 HVR과 적어도 90% 동일한 적어도 1종의 HVR을 포함한다: (1) KSSQSLYYSGVKENLLA (서열 번호:1), ASIRFT (서열 번호:2), QQGINNPLT (서열 번호:3), GFTFSSFTMH (서열 번호:4), FIRSGSGIVFYADAVRG (서열 번호:5), 및 RPLGHNTFDS (서열 번호:6); 또는 (2) RSSQSLVNSYGNFTLS (서열 번호:7), GISNRFS (서열 번호:8), LQGTHQPPT (서열 번호:9), GYSFTGHLMN (서열 번호:10), LIIPYNGGTSYNQKFKG (서열 번호:11), 및 GLRGFYAMDY (서열 번호:12).

선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 단편은

DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQS

PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGKLEIKR (서열 번호:13) 또는

DVVLTTQTPLSLSVSFGDQVSI SCRSSQSLVNSYGNFTLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYCLQGTHQPPT

FGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 및/또는

EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHVVRQSPGKLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKNNLFLQMNLDKSEDTAMYYCARRPLG

HNTFDSWGQGTLLTVSS (서열 번호:15) 또는

EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDSAVYFCRGLRG

FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 에서 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 항암제, 및 항암 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항암제는 1종 이상의 항암제이다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 1종 이상의 항암제는 2종 이상, 3종 이상, 4종 이상, 5종 이상, 6종 이상, 7종 이상, 8종 이상, 9종 이상, 또는 10종 이상의 항암제이다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암제는 2종 이상의 항암제이다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암제는 3종 이상의 항암제이다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암제는 4종 이상의 항암제이다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암제는 5종 이상의 항암제이다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항암 요법은 1종 이상의 항암 요법이다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 1종 이상의 항암 요법 2종 이상, 3종 이상, 4종 이상, 5종 이상, 6종 이상, 7종 이상, 8종 이상, 9종 이상, 또는 10종 이상의 항암 요법이다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 2종 이상의 항암 요법이다. 선행 구현에 중 임

의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 3종 이상의 항암 요법이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 4종 이상의 항암 요법이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 5종 이상의 항암 요법이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항암 요법은 방사선 요법, 수술, 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 골수 이식, 나노요법, 단클론성 항체 요법, 보조 요법, 선행보조 요법, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 방사선 요법, 수술, 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 골수 이식, 나노요법, 단클론성 항체 요법, 보조 요법, 선행보조 요법, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항암제는 화학치료적 또는 성장 억제성 제제, 표적화된 치료제, 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체-약물 콘주게이트, 혈관형성 억제제, 항신생물성 제제, 암 백신, 보조제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암제는 화학치료적 또는 성장 억제성 제제, 표적화된 치료제, 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체-약물 콘주게이트, 혈관형성 억제제, 항신생물성 제제, 암 백신, 보조제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 항암제, 및 항암 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 화학치료적 또는 성장 억제성 제제는 알킬화제, 안트라사이클린, 항-호르몬제, 아로마타제 억제제, 항-안드로겐, 단백질 키나제 억제제, 지질 키나제 억제제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임, 항대사물질, 토포이소머라제 억제제, 세포독성 약물 또는 항종양 항생제, 프로테아솜 억제제, 항-미세소관 제제, EGFR 길항제, 레티노이드, 티로신 키나제 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 표적화된 치료제는 B-raf 억제제, MEK 억제제, K-ras 억제제, c-Met 억제제, Alk 억제제, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제, Akt 억제제, mTOR 억제제, 이중 포스파티딜이노시톨 3-키나제/mTOR 억제제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포는 음성-음성 TGF 베타 수용체를 포함한다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 알렘투주맙, 베바시주맙, 세툽시맙, 파니투무맙, 리툽시맙, 페르투주맙, 트라스투주맙, 토시투모맙, 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피뉴주맙, 세렐리주맙, 세르톨리주맙 페골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 클리바투주맙, 다클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에를리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리바주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 페르투주맙, 펙셀리주맙, 팔리비주맙, 라니바이주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 루폴리주맙, 시브로투주맙, 시폴리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트락세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토랄리주맙, 투코투주맙 셀모류킨, 투쿠시투주맙, 우마비주맙, 우르톡사주맙, 우스테키누맙, 비실리주맙, 항-IL-12, 및 항-IL-17. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 항암제는 CD52, VEGF-A, EGFR, CD20, HER2, HLA-DRB, CD62L, IL-6R, 아밀로이드 베타, CD44, CanAg, CD4, TNF 알파, IL-2, CD25, 보체 C5, CD11a, CD22, CD18, 호흡기 세포융합 바이러스 F, 인터페론 감마, CD33, CEACAM5, IL-5, 인테그린 알파 4, IgE, IL-4, IL-5, CD154, FAP, CD2, MUC-1, AFP, 인테그린 α IIb β 3, C1fA, IL6R, CD40L, EpCAM, 시가-유사 독소 II, IL-12, IL-23, IL-17, 및 CD3 로부터 선택된 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항체-약물 콘주게이트는 메르탄신, 모노메틸 아우리스타틴 E, 칼리키아마이신, 에스페라마이신, 및 방사선동위원소 킬레이터로 구성된 군으로부터 선택된 약물을 포함한다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 혈관형성 억제제는 VEGF 길항제 및 안지오프이에틴 2 길항제로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항신생물성 제제는 CSF-1R 표적화 제제, 인터페론, GM-CSF, IL-2, IL-12, 및 CD20 표적화 항체로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 암 백신은 펩티드 암 백신, 개인화된 펩티드 백신, 다가 긴 펩티드 백신, 다중-펩티드 백신, 펩티드 각테일 백신, 혼성 펩티드 백신, 및 펩티드-펄스 수지상 세포 백신으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항암제는 TLR 작용제, 중양 괴사 인자 알파, IL-1, HMGB1, IL-10 길항제, IL-4 길항제, IL-13 길항제, CX3CL1 표적화 치료, CXCL9 표적화 치료, CXCL10 표적화 치료, CCL5 표적화 치료, LFA-1 작용제, ICAM1 작용제, 및 선택된 작용제로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의

의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암제는 TLR 작용제, 종양 괴사 인자 알파, IL-1, HMGB1, IL-10 길항제, IL-4 길항제, IL-13 길항제, CX3CL1 표적화 치료, CXCL9 표적화 치료, CXCL10 표적화 치료, CCL5 표적화 치료, LFA-1 작용제, ICAM1 작용제, 셀렉틴 작용제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 계속해서 투여된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 간헐적으로 투여된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항암제 또는 항암 요법은 계속해서 투여된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항암제 또는 항암 요법은 간헐적으로 투여된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 항암제 또는 항암 요법 전에 투여된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 항암제 또는 항암 요법과 동시에 투여된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 항암제 또는 항암 요법 후에 투여된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 암은 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 신장 세포 암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부 암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선 암종, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종, 메르켈 세포 암, 및 다른 혈액성 악성종양으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 암은 상승된 수준의 T 세포 침윤을 갖는다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 개체 중 활성화된 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 γ -IFN⁺ 생산 CD4 및/또는 CD8 T 세포 및/또는 상기 조합물의 투여 전과 비교하여 증진된 세포용해 활성을 특징으로 하는, 방법. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 IFN- γ , TNF- α 및 인터류킨으로 구성된 군으로부터 선택된 시토카인의 증가된 방출을 보여준다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 효과기 기억 T 세포인, 방법. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 CD4 및/또는 CD8 효과기 기억 T 세포는 CD44^고 CD62L^저의 발현을 갖는 것을 특징으로 하는, 방법.

[0020] 다른 양태에서, 본원은 하기를 제공한다: 항암제 및 개체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 상기 항암제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트. 다른 양태에서, 본원은 하기를 제공한다: 항암제 및 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 및 개체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 상기 항암제 및 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트. 다른 양태에서, 본원은 하기를 제공한다: TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 개체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

[0021] 다른 양태에서, 본원은 하기를 제공한다: 항암제 및 암을 가진 개체에서 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 상기 항암제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트. 다른 양태에서, 본원은 하기를 제공한다: 항암제 및 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 및 상기 항암제 및 암을 가진 개체에서 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하기 위해 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트. 다른 양태에서, 본원은 하기를 제공한다: TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 암을 가진 개체에서 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

[0022] 다른 양태에서, 본원은 하기를 제공한다: 항암제 및 암을 가진 개체에서 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 상기 항암제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트. 다른 양태에서, 본원은 하기를 제공한다: 항암제 및 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 및 상기 항암제 및 암을 가진 개체에서 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트. 다른 양태에서, 본원은 하기를 제공한다: TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 암을 가진 개체에서 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지

연시키기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

[0023]

다른 양태에서, 본원은 하기를 제공한다: 항암제 및 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 상기 항암제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트. 다른 양태에서, 본원은 하기를 제공한다: 항암제 및 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 및 상기 항암제 및 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하기 위해 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트. 다른 양태에서, 본원은 하기를 제공한다: TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트.

[0024]

선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 1종 이상의 항암제는 2종 이상, 3종 이상, 4종 이상, 5종 이상, 6종 이상, 7종 이상, 8종 이상, 9종 이상, 또는 10종 이상의 항암제이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암제는 2종 이상의 항암제이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암제는 3종 이상의 항암제이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암제는 4종 이상의 항암제이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암제는 5종 이상의 항암제이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항암 요법은 1종 이상의 항암 요법이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 1종 이상의 항암 요법 2종 이상, 3종 이상, 4종 이상, 5종 이상, 6종 이상, 7종 이상, 8종 이상, 9종 이상, 또는 10종 이상의 항암 요법이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 2종 이상의 항암 요법이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 3종 이상의 항암 요법이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 4종 이상의 항암 요법이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 5종 이상의 항암 요법이다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항암 요법은 방사선 요법, 수술, 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 골수 이식, 나노요법, 단클론성 항체 요법, 보조 요법, 선행보조 요법, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암 요법은 방사선 요법, 수술, 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 골수 이식, 나노요법, 단클론성 항체 요법, 보조 요법, 선행보조 요법, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제, PVR 발현 및/또는 활성의 길항제, TIGIT와 PVR과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, TIGIT와 PVRL2와의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, TIGIT와 PVRL3과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, PVR에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제, PVRL2에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제, 및 PVRL3에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제는 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 키트. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기의 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 적어도 1종의 HVR을 포함한다: (1) KSSQSLYSGVKENLLA (서열 번호:1), ASIRFT (서열 번호:2), QQGINNPLT (서열 번호:3), GFTFSSFTMH (서열 번호:4), FIRSGSGIVFYADAVRG (서열 번호:5), 및 RPLGHNTFDS (서열 번호:6); 또는 (2) RSSQSLVNSYGNFTLS (서열 번호:7), GISNRFS (서열 번호:8), LQTHQPPT (서열 번호:9), GYSFTGLHLMN (서열 번호:10), LIIPYNGGTSYNQKFKG (서열 번호:11), 및 GLRGFYAMDY (서열 번호:12). 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 중쇄는 DIVMTQSPSSSLAVSPGKVTMTCKSSQSLYSGVKENLLAWYQKPGQS (서열 번호:13) 또는 DVVLTQTPLSLSVSGFDQVSISSRSSQSLVNSYGNFTLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYCLQGTHQPPTFGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 중쇄는 EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTSSFTMHVVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKLLFLQMDLKSSEDAMYYCARRPLG

HNTFDSWGQGLTVTVSS (서열 번호:15) 또는
EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDSAVYFCRGLRG
FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될
수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 경쇄는
DIVMTQSPSSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYSGVKENLLAWYQKPGQS
PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGKLEIKR (서열 번호:13) 또는
DVVLTTQTPLSLSVSFGDQVSI SCRSSQSLVNSYGNFTLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVPRDFSGSGSDFTLKI STIKPEDLGMYYCLQGTHQPPT
FGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 상기 항체 중쇄는
EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHVVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLG
HNTFDSWGQGLTVTVSS (서열 번호:15) 또는
EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDSAVYFCRGLRG
FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합
될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 중 임의의 하나에서 제시된
HVR과 적어도 90% 동일한 적어도 1종의 HVR을 포함한다: (1) KSSQSLYSGVKENLLA (서열 번호:1), ASIRFT (서열
번호:2), QQGINNPLT (서열 번호:3), GFTFSSFTMH (서열 번호:4), FIRSGSGIVFYADAVRG (서열 번호:5), 및
RPLGHNTFDS (서열 번호:6); 또는 (2) RSSQSLVNSYGNFTLS (서열 번호:7), GISNRFS (서열 번호:8), LQGHQPPT (서
열 번호:9), GYSFTGHLMN (서열 번호:10), LIIPYNGGTSYNQKFKG (서열 번호:11), 및 GLRGFYAMDY (서열 번호:12).
선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 단편은
DIVMTQSPSSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYSGVKENLLAWYQKPGQS
PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGKLEIKR (서열 번호:13) 또는
DVVLTTQTPLSLSVSFGDQVSI SCRSSQSLVNSYGNFTLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVPRDFSGSGSDFTLKI STIKPEDLGMYYCLQGTHQPPT
FGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
및/또는
EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHVVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLG
HNTFDSWGQGLTVTVSS (서열 번호:15) 또는
EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDSAVYFCRGLRG
FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 에서 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는
중쇄를 포함한다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항암제는 화학치료적 또
는 성장 억제성 제제, 표적화된 치료제, 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포, 항체 또는 이의 항원-결합
단편, 항체-약물 콘주게이트, 혈관형성 억제제, 항신생물성 제제, 암 백신, 보조제, 및 이들의 조합으로 구성된
군으로부터 선택된다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암제는
화학치료적 또는 성장 억제성 제제, 표적화된 치료제, 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포, 항체 또는
이의 항원-결합 단편, 항체-약물 콘주게이트, 혈관형성 억제제, 항신생물성 제제, 암 백신, 보조제, 및 이들의
조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 화
학치료적 또는 성장 억제성 제제는 알킬화제, 안트라사이클린, 항-호르몬제, 아로마타제 억제제, 항-안드로젠,
단백질 키나제 억제제, 지질 키나제 억제제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임, 항대사물질, 토포이소머
라제 억제제, 세포독성 약물 또는 항종양 항생제, 프로테아솜 억제제, 항-미세소관 제제, EGFR 길항제, 레티노
이드, 티로신 키나제 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.
선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 표적화된 치료제는 B-raf 억제제, MEK 억제
제, K-ras 억제제, c-Met 억제제, A1k 억제제, 포스포타디이노시톨 3-키나제 억제제, Akt 억제제, mTOR 억제제,
이중 포스포타디이노시톨 3-키나제/mTOR 억제제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현에
중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포는 음성-음성
TGF 베타 수용체를 포함한다. 선행 구현에 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항체 또는 이
의 항원-결합 단편은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 알렘투주맵, 베바시주맵, 세톡시맵, 파니투주맵, 리
톡시맵, 페르투주맵, 트라스투주맵, 토시투모맵, 아폴리주맵, 아셀리주맵, 아틀리주맵, 바피뉴주맵,
세델리주맵, 세르톨리주맵 페골, 시드푸시투주맵, 시드투주맵, 클리바투주맵, 다클리주맵, 에쿨리주맵, 에팔리
주맵, 에프라투주맵, 에를리주맵, 펠비주맵, 폰톨리주맵, 라벤투주맵, 린투주맵, 마투주맵, 메폴리주맵, 모타비
주맵, 모토비주맵, 나탈리주맵, 니모투주맵, 놀로비주맵, 누마비주맵, 오크렐리주맵, 오말리주맵, 팔리바주맵,
파스콜리주맵, 펙푸시투주맵, 페르투주맵, 펙셀리주맵, 탈리비주맵, 라니바이주맵, 레슬리비주맵, 레슬리주맵,
레시비주맵, 루폴리주맵, 시브로투주맵, 시플리주맵, 손투주맵, 타카투주맵 테트라세탄, 타도시주맵, 탈리주맵,
테피바주맵, 토실리주맵, 토랄리주맵, 투코투주맵 셀모류킨, 투쿠시투주맵, 우마비주맵, 우르톡사주맵, 우스테

키누맵, 비실리주맵, 항-IL-12, 및 항-IL-17. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CD52, VEGF-A, EGFR, CD20, HER2, HLA-DRB, CD62L, IL-6R, 아밀로이드 베타, CD44, CanAg, CD4, TNF 알파, IL-2, CD25, 보체 C5, CD11a, CD22, CD18, 호흡기 세포융합 바이러스 F, 인터페론 감마, CD33, CEACAM5, IL-5, 인테그린 알파 4, IgE, IL-4, IL-5, CD154, FAP, CD2, MUC-1, AFP, 인테그린 α IIb β 3, C1fA, IL6R, CD40L, EpCAM, 시가-유사 독소 II, IL-12, IL-23, IL-17, 및 CD3 로 구성된 군으로부터 선택된 표적에 특이적으로 결합한다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항체-약물 콘주게이트는 메르탄신, 모노메틸 아우리스타틴 E, 칼리키아마이신, 에스페라마이신, 및 방사선동위원소 킬레이터로 구성된 군으로부터 선택된 약물을 포함한다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 혈관형성 억제제는 VEGF 길항제 및 안지오펀에틴 2 길항제로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항신생물성 제제는 CSF-1R 표적화 제제, 인터페론, GM-CSF, IL-2, IL-12, 및 CD20 표적화 항체로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 암 백신은 펩티드 암 백신, 개인화된 펩티드 백신, 다가 긴 펩티드 백신, 다중-펩티드 백신, 펩티드 카테일 백신, 혼성 펩티드 백신, 및 펩티드-펄스 수지상 세포 백신으로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 항암제는 TLR 작용제, 종양 괴사 인자 알파, IL-1, HMGB1, IL-10 길항제, IL-4 길항제, IL-13 길항제, CX3CL1 표적화 치료, CXCL9 표적화 치료, CXCL10 표적화 치료, CCL5 표적화 치료, LFA-1 작용제, ICAM1 작용제, 및 선택된 작용제로 구성된 군으로부터 선택된다. 선행 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 특정 구현예에서, 상기 1종 이상의 항암제는 TLR 작용제, 종양 괴사 인자 알파, IL-1, HMGB1, IL-10 길항제, IL-4 길항제, IL-13 길항제, CX3CL1 표적화 치료, CXCL9 표적화 치료, CXCL10 표적화 치료, CCL5 표적화 치료, LFA-1 작용제, ICAM1 작용제, 선택된 작용제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 일반적인 기술

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

II. 정의

용어 “길항제”는 가장 광범위한 의미로 사용되고, 본원에 기술된 천연 폴리펩티드의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전하게 차단, 억제, 또는 중화하는 임의의 분자를 포함한다. 유사한 방식으로, 용어 “작용제”는 가장 광범위한 의미로 사용되고, 본원에 기술된 천연 폴리펩티드의 생물학적 활성을 모방하는 임의의 분자를 포함한다. 적합한 작용제 또는 길항제 분자는 특히 하기를 포함한다: 천연 폴리펩티드, 펩티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 소형 유기 분자 등의 작용제 또는 길항제 항체 또는 항체 단편, 단편 또는 아미노산 서열

변이체. 작용제 또는 길항제를 식별하는 방법은 하기를 포함할 수 있다: 폴리펩티드를 후보 작용제 또는 길항제 분자와 접촉시키는 단계 및 상기 폴리펩티드와 정상적으로 연관된 1종 이상의 생물학적 활성의 검출가능한 변화를 측정하는 단계.

[0029] 용어 "엡타머" 는 표적 분자, 예컨대 폴리펩티드에 결합할 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 예를 들어, 본 발명의 엡타머는 TIGIT 폴리펩티드에, 또는 TIGIT의 발현을 조절하는 신호전달 경로 내의 분자에 특이적으로 결합할 수 있다. 엡타머의 생성 및 치료적 용도는 본 분야에 잘 확립되어 있다. 참고: 예를 들어, 미국 특허 번호 5,475,096 및 연령-관련된 황반 변성을 치료하기 위한 Macugen® (Eyetechnology, New York)의 치료적 효능.

[0030] 용어 "TIGIT 길항제" 및 "TIGIT 활성 또는 TIGIT 발현의 길항제" 는 상호교환가능하게 사용되고, 하기에 의하여 TIGIT의 정상 작용을 억제하는 화합물을 지칭한다: TIGIT-암호화 핵산의 전사 또는 번역을 감소시킴에 의하여, 또는 TIGIT 폴리펩티드 활성 또는 둘 다를 억제 또는 차단함에 의하여. TIGIT 길항제의 예시는 비제한적으로 하기를 포함하며: 안티센스 폴리뉴클레오타이드, 억제성 RNA, 촉매성 RNA, RNA-DNA 키메라, TIGIT-특이적 엡타머, 항-TIGIT 항체, 항-TIGIT 항체의 TIGIT-결합 단편, TIGIT-결합 소분자, TIGIT-결합 펩티드, 및 TIGIT에 특이적으로 결합하는 기타 폴리펩티드 (임의로 1종 이상의 추가 도메인에 융합된 1종 이상의 TIGIT 리간드의 TIGIT-결합 단편을 비제한적으로 포함), 이로써 TIGIT 길항제 및 TIGIT 간의 상호작용은 TIGIT 활성 또는 발현의 감소 또는 중지를 유발한다. 당해 분야의 당업자에 의해 이해될 것은, 일부 경우에, TIGIT 길항제는 기타 TIGIT 활성에 영향을 미치지 않고 한 TIGIT 활성을 길항할 수 있다는 것이다. 예를 들어, 본원의 특정 방법에서 사용되기 위한 목적 TIGIT 길항제는, 예를 들어, 기타 TIGIT 상호작용 중 임의의 것에 영향을 미치지 않거나 최소한의 영향만을 미치면서 PVR 상호작용, PVRL3 상호작용, 또는 PVRL2 상호작용 중 하나와 반응하여 TIGIT 활성을 길항하는 TIGIT 길항제이다.

[0031] 용어 "PVR 길항제" 및 "PVR 활성 또는 PVR 발현의 길항제" 는 상호교환가능하게 사용되고, 하기에 의하여 PVR의 정상 작용을 억제하는 화합물을 지칭한다: PVR-암호화 핵산의 전사 또는 번역을 감소시킴에 의하여, 또는 PVR 폴리펩티드 활성 또는 둘 다를 억제 또는 차단함에 의하여. PVR 길항제의 예시는 비제한적으로 하기를 포함하며: 안티센스 폴리뉴클레오타이드, 억제성 RNA, 촉매성 RNA, RNA-DNA 키메라, PVR-특이적 엡타머, 항-PVR 항체, 항-PVR 항체의 PVR-결합 단편, PVR-결합 소분자, PVR-결합 펩티드, 및 PVR에 특이적으로 결합하는 기타 폴리펩티드 (임의로 1종 이상의 추가 도메인에 융합된 1종 이상의 PVR 리간드의 PVR-결합 단편을 비제한적으로 포함), 이로써 PVR 길항제 및 PVR 간의 상호작용은 PVR 활성 또는 발현의 감소 또는 중지를 유발한다. 당해 분야의 당업자에 의해 이해될 것은, 일부 경우에, PVR 길항제는 기타 PVR 활성에 영향을 미치지 않고 한 PVR 활성을 길항할 수 있고, 이는 예컨대, 하기이다: PVR 및 TIGIT 이외의 분자 간의 상호작용을 길항하지 않고 PVR 및 TIGIT 간의 상호작용을 길항하는 PVR 길항제, 또는 TIGIT 이외의 분자와의 상호작용과 반응하여 PVR 활성을 길항함이 없이 TIGIT 상호작용과 반응하여 PVR 활성을 길항하는 PVR 길항제.

[0032] 면역 기능 이상의 맥락에서의 용어 "기능이상" 은 항원성 자극에 대한 감소된 면역 반응성의 상태를 지칭한다. 상기 용어는 항원 인식이 발생할 수 있으나, 차후의 면역 반응이 감염 또는 종양 성장을 조절하기에 비효과적인 고갈 및/또는 무감작(anergy) 둘 모두의 통상적 요소를 포함한다.

[0033] 용어 "기능이상" 은, 본원에 사용된 바와 같이, 또한 항원 인식에 대한 내화성 또는 비반응성, 특히 항원 인식을 다운-스트림 T 세포 효과기 작용, 예컨대 증식, 시토카인 생산 (예컨대, IL-2) 및/또는 표적 세포 사멸로 번역하는 능력의 손상을 포함한다.

[0034] 용어 "무감작" 은, T 세포 수용체를 통하여 전달된 불완전하거나 불충분한 신호로 인하여 유발된 항원 자극에 대한 비반응성 상태 (예컨대, ras-활성화의 부재 하에서 세포내 Ca^{+2} 의 증가)를 지칭한다. T 세포 무감작은 또한, 공-자극의 부재하에서 항원에 의한 자극에서의 결과일 수 있으며, 이는 세포 내에서 공자극의 맥락 내에서도 항원에 의한 차후 활성화에 내화성이 되는 것을 유발한다. 비반응성 상태는 종종 인터류킨-2의 존재에 의하여 무시될 수 있다. 무감작 T 세포는 클론성 증식을 경험하고/하거나 효과기 작용을 획득하지 않는다.

[0035] 용어 "고갈" 은 다수의 만성 감염 및 암 동안 발생하는 지속된 TCR 신호전달로부터 야기된 T 세포 기능 이상의 상태로서의 T 세포 고갈을 지칭한다. 이는, 이것이 불완전하거나 결핍된 신호전달을 통하여 야기되나, 지속된 신호전달로부터 야기된다는 점에서 무감작과 구별된다. 이는 하기에 의하여 정의된다: 불량한 효과기 작용, 억제성 수용체의 지속된 발현, 및 작용성 효과기 또는 기억 T 세포의 것과 구별되는 전사 상태. 고갈은 감염 및 종양의 최적 조절을 방해한다. 고갈은 하기 둘 모두에 의하여 유발될 수 있다: 음성 조절 경로 (예컨대, 면역조절 시토카인), 뿐만 아니라 고유 음성 조절 (공자극) 경로.

- [0036] “T 세포 작용 증진”은, 지속되거나 증폭된 생물학적 작용을 갖기 위하여, 또는 고갈되거나 비활성인 T 세포를 갱신하거나 재활성화하기 위하여, T 세포를 유도, 유발, 또는 자극하는 것을 의미한다. T 세포 작용 증진의 예시는 하기를 포함한다: $CD8^+$ T-세포 유래의 γ -인터페론의 증가된 분비, 증가된 증식, 증가된 항원 반응성 (예컨대, 바이러스, 병원체, 또는 종양 청소율) (처치 전 수준과 비교하여). 일 구현예에서, 증진의 수준은 적어도 50%, 대안적으로 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 150%, 200%이다. 이러한 증진을 측정하는 방식은 본 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다.
- [0037] “T 세포 기능이상 장애”는 항원 자극에 대하여 (예컨대 면역원을 발현하는 종양에 대하여) 감소된 반응성으로 특징화된 T 세포의 장애 또는 병태이다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는, T 세포가 시토카인을 분비하고, 세포용해 활성을 증식 또는 실행하는데 있어서 무감작성이거나 감소된 능력을 갖는 것이다. 특정 양태에서, 감소된 반응성은 면역원을 발현하는 종양의 비효과적 조절을 유발한다. T 세포 기능이상으로 특징화되는 T 세포 기능이상 장애의 예시는 종양 면역성 및 암을 포함한다.
- [0038] “종양 면역성”은 종양이 면역 인식 및 청소율에 대해 회피되는 과정을 지칭한다. 따라서, 치료 개념으로서, 종양 면역성은, 상기 회피가 약화되고, 상기 종양이 면역계에 의하여 인식되고 공격될 경우 “치료된” 것이다. 종양 인식의 예시는 종양 결합, 종양 수축, 및 종양 청소를 포함한다.
- [0039] “면역원성”은 면역 반응을 일으키는 특정 물질의 능력을 지칭한다. 종양은 면역원성이며, 면역 반응에 의한 종양 세포의 청소를 보조하는 종양 면역원성을 증진시킨다. 종양 면역원성 증진의 예시는 TIGIT 억제제 (예컨대, 항-TIGIT 항체)로의 치료를 비제한적으로 포함한다.
- [0040] “지속된 반응”은, 치료 중지 후 종양 성장 감소에 대한 지속된 효과를 지칭한다. 예를 들어, 종양 크기는, 투여 단계의 개시시점에서의 크기와 비교하여 상동하거나 보다 작게 유지될 수 있다. 일부 구현예에서, 지속된 반응은, 적어도 치료 기간의 적어도 1.5X, 2.0X, 2.5X, 또는 3.0X 길이의 치료 기간과 상동한 기간을 갖는다.
- [0041] 용어 “항체”는 단클론성 항체(면역글로불린 Fc 영역을 갖는 전장 항체를 포함하는), 폴리에피토프 특이성을 갖는 항체 조성물, 다중특이적 항체 (예컨대, 이중특이적 항체, 디아바디, 및 단일-쇄 분자, 뿐만 아니라 항체 단편 (예컨대, Fab, F(ab')₂, 및 Fv)를 포함한다. 용어 “면역글로불린” (Ig)는 본원에서 “항체”와 상호교환적으로 사용된다.
- [0042] 기본적인 4-쇄 항체 단위는 2개의 동일한 경쇄(L) 및 2개의 동일한 중쇄(H)로 이루어진 이종사량체 당단백질이다. IgM 항체는 J 쇄로 불리우는 추가 폴리펩티드와 함께 염기성 이종사량체 단위 중 5개로 구성되고, 10개의 항원 결합 부위를 함유하며, 한편 IgA 항체는 중합하여 J 쇄와 조합된 다중 집합체를 형성할 수 있는 염기성 4-쇄 단위의 2 내지 5개를 포함한다. IgG의 경우에, 4-쇄 유닛은 일반적으로 약 150,000 달톤이다. 각각의 L 쇄는 하나의 공유 이황화 결합에 의해 H 쇄에 연결되어 있고, 2개의 H 쇄는 H 쇄 이소형에 따라 1종 이상의 이황화 결합에 의해 서로 연결되어 있다. 각각의 H 및 L 쇄는 또한 일정하게 공간 배치된 내부쇄 디설파이드 가교를 갖는다. 각각의 H 쇄는 N 말단에서 가변 도메인(V_H)에 이어서 α 및 γ 쇄의 각각에 대한 3개의 불변 도메인(C_H) 및 μ 및 ϵ 이소형에 대한 4개의 C_H 도메인을 갖는다. 각각의 L 쇄는 N 말단에서, 가변 도메인(V_L)에 이어서 이의 다른 말단에 불변 도메인을 갖는다. V_L은 V_H와 함께 정렬되고 C_L은 중쇄의 제1 불변 도메인(C_{H1})과 함께 정렬된다. 특정 아미노산 잔기들은 경쇄와 중쇄 가변 도메인 사이에 계면을 형성하는 것으로 사료된다. V_H와 V_L 이 함께 쌍형성되는 것은 단일 항원 결합 부위를 형성한다. 상이한 부류의 항체의 구조 및 성질에 대해서는 예를 들어, 하기를 참고한다: *Basic and Clinical Immunology*, 8th Edition, Daniel P. Sties, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6. 임의의 척추동물 종 유래의 L 쇄는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기준으로 카파 및 람다로 불리우는 2개의 명백히 구분되는 유형 중 하나로 할당될 수 있다. 그들의 중쇄의 불변 도메인 (CH)의 아미노산 서열에 따라서, 면역글로불린은 상이한 “부류” 또는 이소형으로 지정될 수 있다. 5개 주요 부류의 면역글로불린이 있다: α , δ , ϵ , γ 및 μ 각각으로 지정된 중쇄를 갖는, IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM. γ 및 α 부류는 추가로, CH 서열 및 작용의 상대적으로 미세한 차이를 기준으로 하여, 하위부류, 예컨대, 하기 하위부류를 발현하는 인간으로 나뉜다. IgG1, IgG2A, IgG2B, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2.
- [0043] 항체의 “가변 영역” 또는 “가변 도메인”은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 “VH” 및 “VL”, 각각으로 지칭될 수 있다. 이들 도메인은 일반적으로 항체 (상동한 부류의 기타 항체와 비교하여) 의 가장 가변적인 부분이며, 항원-결합 부위를 함유한다.

- [0044] 용어 "가변"은 가변 도메인의 특정 분절에서 항체 간 서열이 항체 중 차례로 광범위하게 상이한 사실을 지칭한다. V 도메인은 항원 결합을 매개하고, 이의 특정 항원에 대해 특정 항체의 특이성을 정의한다. 그러나 가변성은 전체 가변 도메인에 걸쳐 고르게 분포되지는 않는다. 대신에, 이는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 모두에서 초가변성 영역(HVR)으로 불리는 3 개 분절에 집중된다. 가변 도메인의 보다 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역(FR)으로 불린다. 천연 중쇄 및 경쇄 각각의 가변 도메인은 대부분 베타-시트 배치를 채용하며, 베타-시트 구조를 연결하고 일부 경우에서 그 일부를 형성하는 루프를 형성하는 3 개의 HVR에 의해 연결된 4 개의 FR 영역을 포함한다. 각 쇠에서 HVR은 FR 영역에 의해 가까운 부근에서 함께 유지되며, 다른 쇠로부터의 HVR과 함께 항체의 항원-결합 부위 형성에 기여한다(Kabat *et al.*, *Sequences of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991) 참고). 불변 도메인은 항원에 대한 항체 결합에 직접적으로 관여되지는 않지만, 다양한 효과기 작용, 예컨대 항체-의존적 세포성 독성에서의 항체 참여를 나타낸다.
- [0045] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 균일한 항체의 집단으로부터 얻어진 항체를 지칭하고, 즉 집단을 포함하는 개별 항체가 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 발생 돌연변이 및/또는 번역-후 변형 (예컨대, 이성질화, 아미드화)를 제외하고 동일하다. 단클론성 항체는 고도로 특이적이며, 단일 항원 부위에 대해 유도된다. 전형적으로 상이한 결정인자 (에피토프)에 관련된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 제조와 대조되게, 각각의 단클론성 항체는 항원에서 단일 결정인자에 관련된다. 이들의 특이성 이외에도, 단클론성 항체는 이들이 다른 항체에 의해서 오염되지 않고 혼성세포 배양에 의하여 합성될 수 있다는 점에서 유리하다. 수식어 "단클론성"은 항체의 실질적으로 균일한 집단으로부터 수득되는 항체의 특징을 시사하며, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 단클론성 항체는, 예를 들면 혼성세포 방법을 포함하는 다양한 기술 (예컨대, Kohler and Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo *et al.*, *Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow *et al.*, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling *et al.*, in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), 재조합 DNA 방법 (참고: 예컨대, 미국 특허 번호 4,816,567), 파지-디스플레이 기술 (참고: 예컨대 Clackson *et al.*, *Nature*, 352: 624-628 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Sidhu *et al.*, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee *et al.*, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee *et al.*, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004), 및 인간 면역글로불린 유전자좌(locus) 또는 인간 면역글로불린 서열을 암호화하는 유전자의 일부 또는 모두를 갖는 동물에서 인간 또는 인간-유사 항체를 생산하기 위한 기술 (참고: 예를 들면, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993); Jakobovits *et al.*, *Nature* 362: 255-258 (1993); Bruggemann *et al.*, *Year in Immunol.* 7:33 (1993); 미국 특허 번호 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 및 5,661,016; Marks *et al.*, *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992); Lonberg *et al.*, *Nature* 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994); Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996); 및 Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995).
- [0046] 용어 "네이키드 항체(naked antibody)"는 세포독성 모이어티 또는 방사성 표지에 콘주게이트되지 않은 항체를 지칭한다.
- [0047] 용어 "전장 항체," "온전한 항체" 또는 "전체 항체"는 항체 단편이 아닌, 이의 실질적으로 온전한 형태의 항체를 지칭하기 위하여 상호교환적으로 사용된다. 특히, 전체 항체는 Fc 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 갖는 것들을 포함한다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인 (예를 들어, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 일부 경우에서, 온전한 항체는 1종 이상의 효과기 작용을 가질 수 있다.
- [0048] "항체 단편"은 온전한 항체의 부분, 바람직하게는 온전한 항체의 항원 결합 및/또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 하기를 포함한다: Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체 (참고: 미국 특허 5,641,870, 실시예 2; Zapata *et al.*, *Protein Eng.* 8(10): 1057-1062 [1995]); 단일쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체. 항체의 파파인 소화는 "Fab" 단편으로 불리는 2개의 동일한 항원 결합 단편을 생산하고, 그리고 쉽게 결정화하는 능력을 반영하는 명칭인 잔여 "Fc" 단편을 생산하였다. Fab 단편은 하기에 따른 전체 L 쇠로 구성된다: H 쇠의 가변 영역 도메인 (V_H), 및 일 중쇄의 제1 불변 도메인 (C_H1). 각 Fab 단편은, 항원 결합에 대하여 1가이며, 즉, 이는 단일 항원 결합 부위를 갖는다. 항체의 펩신 처리는 단일의 큰 F(ab')₂ 단편을 산출하고, 이는 일상적으로 상이한 항원-결합 활성을 갖는 2개의 이황화 연결된 Fab 단편에 상

응하고, 여전히 항원과 가교결합할 수 있다. Fab' 단편은 항체-항원 영역으로부터의 1종 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 C_H1 도메인의 카복시 말단에서 추가의 소수 잔기를 가짐에 의하여 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 유리 티올 그룹을 갖는 Fab'에 대한 본원에서의 명칭이다. F(ab')₂ 항체 단편은 본래 이들 사이에 항원 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 쌍으로서 생산되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링이 또한 공지되어 있다.

[0049] Fc 단편은 이황화물에 의하여 함께 보유된 둘 모두의 H 쇠의 카복시-말단 부분을 포함한다. 항체의 효과기 작용은 Fc 영역 내의 서열에 의하여 측정되며, 상기 영역은 특정 유형의 세포 상에서 발견되는 Fc 수용체 (FcR)에 의하여 또한 인식된다.

[0050] "Fv"는 완전한 항원 결합-인식 부위 및 -결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이러한 단편은 조밀한, 비-공유 연합으로 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 영역의 이량체로 구성된다. 이러한 2개 도메인으로부터, 항원 결합에 대하여 아미노산 잔기를 기여하고 항체에 항원 결합 특이성을 부여하는 6개 초가변 루프 (H 및 L 쇠로부터 각각 3개 루프)가 산출된다. 그러나, 전체 결합 부위에 비해 더 낮은 친화도에서지만, 단일 가변 도메인 (또는 항원에 대해 특이적인 3 개의 HVR만을 포함하는 Fv의 절반)도 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.

[0051] "단일쇄 Fv" (또한 "sFv" 또는 "scFv" 로 간략화됨)는 단일 폴리펩티드 쇠로 연결되는 V_H 및 V_L 항체 도메인을 포함하는 항체 단편이다. 바람직하게는, sFv 폴리펩티드는 V_H 및 V_L 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 더욱 포함하는데, 이것은 sFv가 항원 결합을 위한 목적 구조를 형성할 수 있게 한다. sFv의 재고를 위해, Pluckthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)를 참조한다.

[0052] 본원의 항체의 "작용적 단편"은 일반적으로 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역 또는 변형된 FcR 결합 능력을 보유하거나 갖는 항체의 Fc 영역을 포함하는 온전한 항체 부분을 포함한다. 항체 단편의 예에는 선형 항체; 단일-쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중-특이적 항체가 포함된다.

[0053] 용어 "디아바디"는 V_H 및 V_L 도메인 사이에 짧은 링커 (약 5-10 잔기)를 갖는 (선행 문단 참고) sFv를 작제하여 이로써 V 도메인의 쇠-내가 아닌 쇠-간 쌍형성이 달성되어, 2가 단편, 즉, 2개 항원-결합 부위를 갖는 단편을 유발함으로써 제조되는 소형 항체 단편을 지칭한다. 이중특이적 디아바디는 2개 항체의 V_H 및 V_L 도메인이 상이한 폴리펩티드 쇠 상에 존재하는, 2개의 "크로스오버(crossover)" sFv 항체 단편의 이중이량체이다. 디아바디는 예를 들면, 하기에서 더욱 자세히 기술된다: EP 404,097; WO 93/11161; Hollinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993).

[0054] 본원의 단클론성 항체는 구체적으로 "키메라" 항체(면역글로불린)를 포함하고, 여기서, 중쇄 및/또는 경쇄 부분은 특정 종으로부터 유래된 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 이에 상동성이거나 특정 항체 부류 또는 아부류에 속하고, 쇠(들)의 나머지는 또 다른 종으로부터 유래된 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이거나 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 상기 항체의 단편 뿐만 아니라 또 다른 항체 부류 또는 아부류에 속한다(미국 특허 번호 4,816,567; Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)). 키메라성 항체에는 PRIMATIZED[®] 항체가 포함되며, 여기서 항체의 항원-결합 영역은, 예를 들면 관심 항원으로 마카크 원숭이를 면역화하여 생산된 항체로부터 유도된다. 본원에 사용된 바와 같이, "인간화된 항체"는 "키메라 항체"의 하위세트로 사용된다.

[0055] 비인간 (예를 들어, 무린) 항체의 "인간화된" 형태는 비인간 면역글로불린으로부터 유래하는 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 일 구현예에서, 인간화 항체는 수령체의 HVR (이하 정의됨)로부터의 잔기가 목적 특이성, 친화도, 및/또는 수용력을 갖는 비-인간 종(공여체 항체), 예컨대 마우스, 랫트, 토끼, 또는 비인간 영장류의 HVR로부터의 잔기로 대체되는 인간 면역글로불린(수령체 항체)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 프레임워크 ("FR") 잔기들은 상응하는 비-인간 잔기들에 의해 대체된다. 더욱이, 인간화 항체는 수령체 항체 또는 공여체 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능, 예컨대 결합 친화도를 추가 정련하기 위해 제조될 수 있다. 일반적으로, FR 영역이 항체 성능, 예컨대 결합 친화도, 이성질화, 면역원성 등을 개선하는 1종 이상의 개별 FR 잔기 치환을 가질 수 있다고 하더라도, 인간화된 항체는 실질적으로 모든 적어도 1개, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 면역글로불린 서열의 것들에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 서열의 영역들이다. FR 내의 이러한 아미노산 치환의 수는 전형적으로 H 쇠 중 6개 이하, L 쇠 중 3개 이하이다. 인간

화 항체는 임의로 또한 전형적으로 인간 면역글로불린의, 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부를 포함할 것이다. 추가 세부사항에 대해서는, 예를 들면 하기를 참고한다: Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988); and Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992). 또한, 예를 들어 하기를 참고한다: Vaswani and Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurle and Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); 및 미국 특허 6,982,321 및 7,087,409.

[0056] "인간 항체"는 인간에 의해 생산된 항체에 대응하고/하거나 본원에서 개시된 바와 같은 인간 항체를 제조하기 위한 임의의 기술을 이용해서 제조된 아미노산 서열을 보유하는 항체이다. 인간 항체의 이러한 정의는 특히 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 배제한다. 인간 항체는 파지-디스플레이 라이브러리를 포함하는 당해기술에 공지된 다양한 기술을 이용해서 생산될 수 있다. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). 또한 인간 단클론성 항체의 제조를 위해 하기에 기재된 방법이 이용 가능하다: Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991). 또한 하기를 참고한다: van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001). 인간 항체는 항원을 하기에 투여함으로써 제조될 수 있다: 항원 유발접종에 반응하여 그와 같은 항체를 생산하기 위해 변형되었지만, 그 내인성 유전자위가 불활성화된 형질전환(transgenic) 동물, 예를 들면 면역화된 제노마우스(예를 들면, 참고: XENOMOUSE™ 기술에 관한 미국 특허 6,075,181 및 6,150,584). 또한 예를 들어, 참고: Li *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) (인간 B-세포 혼성세포 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관한).

[0057] 본원에서 사용되는 용어 "초가변 영역", "HVR" 또는 "HV"는 서열이 초가변성이고/이거나 구조적으로 정의된 루프를 형성하는 항체-가변 도메인 영역을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6 개의 HVR; VH에 3 개(H1, H2, H3), 및 VL에 3 개(L1, L2, L3)를 포함한다. 천연 항체에서, H3 및 L3은 6 개 HVR의 가장 큰 다양성을 나타내며, H3은 특히 항체에 대해 미세한 특이성을 부여하는데 있어서 독특한 역할을 담당하는 것으로 여겨진다. 예를 들면, 다음을 참고: Xu *et al.*, *Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson and Wu, *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003). 사실상, 중쇄만으로 구성된 천연 발생 낙타과(camelid) 항체는 경쇄의 부재 하에서 작용적이고 안정하다. 예를 들면, 다음을 참고: Hamers-Casterman *et al.*, *Nature* 363:446-448 (1993); Sheriff *et al.*, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996).

[0058] 수많은 HVR 묘사가 사용되며, 본원에서 포괄된다. 카밧 상보성-결정 영역(CDR)은 서열 가변성에 기반하며, 가장 일반적으로 사용된다(Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). 초티아는 대신에, 구조적 루프의 위치를 지칭한다(Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). AbM HVR은 카밧 CDR 및 초티아 구조적 루프 간 절충을 나타내며, Oxford Molecular의 AbM 항체-모델링 소프트웨어에 의해 이용된다. "접촉" HVR은 이용 가능한 복합체 결정 구조의 분석에 기반한다. 이들 HVR 각각으로부터의 잔기가 아래에 주지된다.

[0059] 루프 카밧 AbM 초티아 접촉점

[0060] L1 L24-L34 L24-L34 L26-L32 L30-L36

[0061] L2 L50-L56 L50-L56 L50-L52 L46-L55

[0062] L3 L89-L97 L89-L97 L91-L96 L89-L96

[0063] H1 H31-H35B H26-H35B H26-H32 H30-H35B (카밧 넘버링)

[0064] H1 H31-H35 H26-H35 H26-H32 H30-H35 (초티아 넘버링)

[0065] H2 H50-H65 H50-H58 H53-H55 H47-H58

[0066] H3 H95-H102 H95-H102 H96-H101 H93-H101

[0067] HVR은 하기와 같이 "연장된 HVR"을 포함할 수 있다: 24-36 또는 24-34 (L1), 46-56 또는 50-56 (L2) 및 89-97 또는 89-96 (L3) (VL 중) 및 26-35 (H1), 50-65 또는 49-65 (H2) 및 93-102, 94-102, 또는 95-102 (H3) (VH 중). 초가변 도메인 잔기들은 이들 정의의 각각에 대해 문헌(Kabat *et al.*, 상기)에 따라 넘버링한다.

[0068] 표현 "카밧에서의 가변-도메인 잔기-넘버링" 또는 "카밧에서의 아미노산-위치 넘버링" 및 이들의 변형은 [Kabat *et al.*, 상기]에서 항체 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 대해 사용된 넘버링 시스템을 지칭

한다. 상기 넘버링 시스템을 이용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 HVR의 단축 또는 이것으로의 삽입에 대응하는 더 적거나 더 많은 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들면, 중쇄 가변 도메인에는 H2의 잔기 52 뒤에 단일 아미노산 삽입(카밧에 따른 잔기 52a) 및 중쇄 FR 잔기 82 뒤에 삽입된 잔기(예를 들면, 카밧에 따른 잔기 82a, 82b, 및 82c 등)가 포함될 수 있다. 잔기의 카밧 넘버링은 항체 서열의 상동성 영역에서 "표준" 카밧 넘버링된 서열과의 정렬에 의해 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다.

[0069] "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본원에서 정의된 바와 같이 HVR 잔기 이외의 가변-도메인 잔기이다.

[0070] "인간 공통 프레임워크" 또는 "수용체 인간 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에 있어서 가장 흔히 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위그룹으로부터이다. 일반적으로, 서열의 하위그룹은 하기와 같다: Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). 예시는 하기를 포함한다: VL에 대하여, 하위그룹은 하위그룹 카파 I, 카파 II, 카파 III 또는 카파 IV 일 수 있다 (Kabat *et al.*, *상기*). 추가로, VH에 대하여, 하위그룹은 하위그룹 I, 하위그룹 II, 또는 하위그룹 III 일 수 있다 (Kabat *et al.*, *상기*). 대안적으로, 인간 공통 프레임워크는, 특정 잔기, 예컨대 인간 프레임워크 잔기가 다양한 인간 프레임워크 서열의 집합체를 갖는 공여체 프레임워크 서열을 정렬함으로써 공여체 프레임워크에 대한 이의 상동성을 기반으로 선택될 경우, 상기로부터 유도될 수 있다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크 "로부터 유도된" 수용체 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 또는 이것은 기존 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 기존 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다.

[0071] "VH 하위그룹 III 공통 프레임워크"는 하기를 포함한다: 가변 중쇄 하위그룹 III (Kabat *et al.*, *상기*) 내의 아미노산 서열로부터 수득된 공통 서열. 일 구현예에서, VH 하위그룹 III 공통 프레임워크 아미노산 서열은 하기 서열 중 전체 또는 각각의 적어도 부분을 포함한다: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (HC-FR1)(서열 번호:19), WVRQAPGKGLEWV (HC-FR2), (서열 번호:20), RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (HC-FR3, 서열 번호:21), WGQGTILVTVSA (HC-FR4), (서열 번호:22).

[0072] "VL 카파 I 공통 프레임워크"는 하기를 포함한다: 가변 경쇄 하위그룹 I (Kabat *et al.*, *상기*) 내의 아미노산 서열로부터 수득된 공통 서열. 일 구현예에서, VH 하위그룹 I 공통 프레임워크 아미노산 서열은 하기 서열 중 전체 또는 각각의 적어도 부분을 포함한다: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (LC-FR1) (서열 번호:23), WYQQKPGKAPKLLIY (LC-FR2) (서열 번호:24), GVPSTRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYC (LC-FR3)(서열 번호:25), FGQGTKVEIKR (LC-FR4)(서열 번호:26).

[0073] 예를 들면 Fc 영역의 명시된 위치에서의 "아미노산 변형"은 명시된 잔기의 치환 또는 결실, 또는 명시된 잔기에 인접한 적어도 1종의 아미노산 잔기의 삽입을 지칭한다. 명시된 잔기에 "인접한" 삽입이란 이들의 하나 또는 두 잔기 내의 삽입을 의미한다. 삽입은 명시된 잔기에 대해 N-말단 또는 C-말단일 수 있다. 바람직한 본원의 아미노산 변형은 치환이다.

[0074] "친화도-성숙된" 항체는 변경(들)을 보유하지 않는 모계 항체에 비해, 항원에 대한 항체의 친화도 증진을 일으키는 이들의 1종 이상의 HVR에 1종 이상의 변경을 갖는 것이다. 일 구현예에서, 친화도-성숙된 항체는 표적 항원에 대한 나노몰 또는 심지어 피코몰 농도의 친화도를 갖는다. 친화도-성숙된 항체는 당해기술에서 공지된 절차에 의해 생산된다. 예를 들면, [Marks *et al.*, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992)]은 VH- 및 VL-도메인 서플링에 의한 친화도 성숙을 기재한다. HVR 및/또는 프레임워크 잔기의 무작위 돌연변이생성은, 예를 들면 하기에 기술된다: Barbas *et al.* *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994); Schier *et al.* *Gene* 169:147-155 (1995); Yelton *et al.* *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson *et al.*, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); 및 Hawkins *et al.*, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992).

[0075] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이에 특이적으로 결합하는" 또는 "이에 특이적인"은, 표적 및 항체 간의 결합과 같은 측정가능하고 재생가능한 상호작용을 지칭하며, 이는 생물학적 분자를 포함하는 분자의 이중성 집단의 존재 하에서의 표적의 존재에 대한 측정요인이다. 예를 들면, 표적 (에피토프일 수 있음)에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 표적에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합능으로, 더욱 쉽게, 및/또는 더 긴 지속시간으로 상기 표적에 결합하는 항체이다. 일 구현예에서, 비관련 표적에 대한 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정 시, 약 10% 미만의 항체의 결합이다. 특정 구현예에서, 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 $\leq 1\mu\text{M}$, $\leq 100\text{ nM}$, $\leq 10\text{ nM}$, $\leq 1\text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1\text{ nM}$ 의 해리 상수 (Kd)를 갖는다. 특정

구현예에서, 항체는 상이한 종으로부터의 단백질 중에서 보존된 단백질의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 또 다른 구현예에서, 특이적 결합은 필연적으로 (비록 포함할 수 있어도) 배타적인 결합을 요구하지 않는다.

[0076] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역접합체(*immunoadhesin*)"는 이중성 단백질 ("접합체")의 결합 특이성을 면역글로불린 불변 도메인의 효과기 작용과 조합하는 항체-유사 분자를 가리킨다. 구조적으로, 면역접합체는 원하는 결합 특이성을 갖는 아미노산 서열의 융합을 포함하고, 이는 항체의 항원 인식 및 결합 부위 (즉, "이중성"임) 및 면역글로불린 불변 도메인 서열 이외의 것이다. 면역접합체 분자의 접합체 부분은 전형적으로 적어도 수용체 또는 리간드의 결합 부위를 포함하는 인접 아미노산 서열이다. 면역접합체 내의 면역글로불린 불변 도메인 서열은 임의의 면역글로불린, 예컨대 IgG-1, IgG-2 (IgG2A 및 IgG2B 포함), IgG-3, 또는 IgG-4 하위 유형, IgA (IgA-1 및 IgA-2 포함), IgE, IgD, 또는 IgM으로부터 취득될 수 있다. Ig 융합은 바람직하게는 하기를 포함한다: 본원에 기술된 폴리펩티드 또는 항체의 도메인의, Ig 분자 내의 적어도 1종의 가변 영역을 대신한 치환. 특히 바람직한 구현예에서, 면역글로불린 융합은 IgG1 분자의, 힌지, CH2 및 CH3, 또는 힌지, CH1, CH2 및 CH3 영역을 포함한다. 면역글로불린 융합의 생산에 관하여는, 또한 하기를 참고한다: 미국 특허 번호 5,428,130 (1995년 6월 27일 발행). 세포 표면 수용체의 Ig Fc 및 ECD의 면역접합체 조합은 종종 가용성 수용체로 분리된다.

[0077] "융합 단백질" 및 "융합 폴리펩티드"는 함께 공유 결합된 2개 부분을 갖는 폴리펩티드를 지칭하며, 상기 부분의 각각은 상이한 특성을 갖는 폴리펩티드이다. 상기 특성은 생물학적 특성, 예컨대 시험관내 또는 생체내에서의 활성일 수 있다. 상기 특성은 또한 단순한 화학적 또는 물리적 특성, 예컨대 표적 분자로의 결합, 반응의 촉매작용 등일 수 있다. 상기 2개 부분은 단일 펩티드 결합에 의하여 직접, 또는 펩티드 링커를 통하여 연결될 수 있으나, 서로 해독 틀 내에 존재한다.

[0078] "차단" 항체 또는 "길항제" 항체는 이 항체가 결합하는 항원의 생물학적 활성을 억제하거나 감소시키는 것이다. 일부 구현예에서, 차단 항체 또는 길항제 항체는 항원의 발현 또는 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 억제한다. 예를 들어, 본 개시내용의 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 수행할 수 있다: TIGIT 발현 억제, TIGIT의 PVR과의 상호작용 차단, TIGIT의 PVRL2과의 상호작용 차단, TIGIT의 PVRL3과의 상호작용 차단, PVR에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달의 억제 및/또는 차단, PVRL2에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달의 억제 및/또는 차단, 및/또는 PVRL3에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달의 억제 및/또는 차단.

[0079] "작용제" 또는 활성화 항체는 이 항체가 결합하는 항원의 신호전달을 증진하거나 개시하는 것이다. 일부 구현예에서, 작용제 항체는 천연 리간드의 존재 없이 신호전달을 야기 또는 활성화한다.

[0080] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 천연-서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는, 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 비록 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계가 다양할지라도, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 보통 위치 Cys226에서 아미노산 잔기로부터, 또는 Pro230으로부터 그 카복실-말단까지 확장하기 위해 정의된다. Fc 영역의 C-말단 리신 (EU 넘버링 시스템에 따른 잔기 447)는, 예를 들어 항체의 중쇄를 암호화하는 핵산을 재조합 가공함에 의하여, 또는 항체의 생산 또는 정제 동안, 제거될 수 있다. 따라서, 온전한 항체 조성물은 하기를 포함할 수 있다: 전체 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 전혀 제거되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기가 존재하는, 그리고 부재한 항체의 혼합물을 갖는 항체 집단. 본 발명의 항체에서 사용되기 위한 적합한 천연-서열 Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2 (IgG2A, IgG2B), IgG3 및 IgG4를 포함한다.

[0081] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기술한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 게다가, 바람직한 FcR은 IgG 항체 (감마 수용체)를 결합하는 것이고 그리고, 대립유전자 변이체 및 대안적으로 이들 수용체의 스플라이스된 형태를 포함하여, Fc γ RI, Fc γ RII, 및 Fc γ RIII 하위부류의 수용체를 포함하고, Fc γ RII 수용체는 Fc γ RIIA ("활성화 수용체") 및 Fc γ RIIB ("억제 수용체")를 포함하고, 이는 이의 세포질 도메인 내에서 주로 상이한 유사 아미노산 서열을 갖는다. 활성화 수용체 Fc γ RIIA는 그 세포질 도메인에 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)를 함유한다. 억제 수용체 Fc γ RIIB는 그 세포질 도메인에 면역수용체 티로신계 억제 모티프(ITIM)를 함유한다. (참고: M. Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997)). FcRs은 하기에 검토된다: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-92 (1991); Capel *et al.*, *Immunomethods* 4: 25-34 (1994); 및 de Haas *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 126: 330-41 (1995). 향후 확인될 것들을 포함하는 다른 FcRs이 본원에서 용어 "FcR"에 포괄된다.

[0082] 용어 "Fc 수용체" 또는 "FcR"에는 또한 신생아 수용체, FcRn이 포함되며, 이는 모계 IgG의 태아로의 전달에 관여한다. Guyer *et al.*, *J. Immunol.* 117: 587 (1976) 및 Kim *et al.*, *J. Immunol.* 24: 249 (1994). FcRn로

의 결합을 측정하는 방법이 공지된다 (예를 들어, 참고: Ghetie and Ward, *Immunol. Today* **18**: (12): 592-8 (1997); Ghetie *et al.*, *Nature Biotechnology* **15** (7): 637-40 (1997); Hinton *et al.*, *J. Biol. Chem.* **279** (8): 6213-6 (2004); WO 2004/92219 (Hinton *et al.*). 생체내 FcRn로의 결합 및 인간 FcRn 고-친화도 결합 폴리펩티드의 혈청 반감기가 하기에서 검정될 수 있다: 예컨대, 인간 FcRn를 발현하는 형질전환 마우스 또는 형질 감염 인간 세포주에서, 또는 변이체 Fc 영역을 갖는 폴리펩티드가 투여되는 영장류에서. WO 2004/42072 (Presta)는 FcR로의 개선되거나 감소된 결합을 갖는 항체 변이체를 기술한다. 예를 들면, 참고: Shields *et al.*, *J. Biol. Chem.* **276**(2): 6591-6604 (2001).

[0083] 어구 "실질적으로 감소된", 또는 "실질적으로 상이한"은 본원에서 사용된 바와 같이, 당해분야의 숙련가가 두 값 간 차이를 상기 값(예를 들면, Kd 값)에 의해 측정된 생물학적 특성의 맥락에서 생물학적 및/또는 통계적 유의도를 고려하도록 하는, 두 수치 값(일반적으로 분자와 관련된 것 및 참조/대조 분자와 관련된 다른 것) 간 충분히 높은 정도의 차이를 나타낸다. 상기 두 값의 차이는, 예를 들어, 기준/비교 분자에 대한 값의 함수로서 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 및/또는 약 50% 초과이다.

[0084] 용어 "실질적으로 유사한", 또는 "실질적으로 동일한"은 본원에서 사용된 바와 같이, 당해분야의 숙련가가 두 값 간 차이를 상기 값(예를 들면, Kd 값)에 의해 측정된 생물학적 특성의 맥락에서 생물학적 및/또는 통계적 유의도가 거의 또는 전혀 없는 것으로 고려하도록 하는, 두 수치 값(예를 들면, 본 발명의 항체와 관련된 것 및 참조/대조 항체와 관련된 다른 것) 간 충분히 높은 정도의 유사성을 나타낸다. 상기 두 값의 차이는, 예를 들어, 기준/비교 값의 함수로서 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 및/또는 약 10% 미만이다.

[0085] 본원에 사용된 바와 같이, "담체"는 하기를 포함한다: 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 안정화제 (이용된 투여량 및 농도에서 이에 노출된 세포 또는 포유동물에 비독성임). 생리학적으로 허용가능한 담체는, 종종, 수성 pH 완충액이다. 생리학적으로 허용되는 담체의 예는 완충제, 예를 들어, 포스페이트, 시트레이트, 및 기타 유기산; 아스코르브산을 포함하는 항산화제; 저분자량(약 10개 잔기 미만) 폴리펩티드; 단백질, 예를 들어, 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예를 들어, 글라이신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신; 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 포함하는 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 다른 탄수화물; 킬레이팅제, 예를 들어, EDTA; 당 알콜, 예를 들어, 만니톨 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온, 예를 들어, 나트륨; 및/또는 비이온성 계면활성제, 예를 들어 TWEEN™, 폴리 에틸렌글리콜(PEG), 및 PLURONICS™ 을 포함한다.

[0086] "포장 삽입물"은 용법, 복용량, 투여, 금기사항, 포장된 생성물과 병용되는 기타 치료 생성물, 및/또는 이와 같은 치료 생성물의 사용과 관련된 경고문 등을 함유한 약제의 상업적 포장 내에 관례적으로 포함되는 지시사항에 관한 정보를 함유한 약제의 상업적 포장 내에 관례적으로 포함된 설명서를 지칭한다.

[0087] 본원에 사용된 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는"은 임상 병리학적 과정, 예컨대 암 또는 종양 면역성 동안 치료받는 개체 또는 세포의 본래의 과정을 변화시키려는 시도에서의 임상적 중재를 지칭한다. 목적 치료 효과는 하기를 포함한다: 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 완화 또는 경감, 차도, 또는 개선된 진단성. 예를 들어, 개체는, 만약 암과 관련된 1종 이상의 증상이 비제한적으로 하기를 포함하여 경감 또는 제거되었다면 성공적으로 "치료된" 것이다: 암성 세포의 증식 감소 (또는 파괴), 질환으로 유발된 증상의 감소, 질환을 앓는 군의 생활의 질 증가, 질환을 치료하는데 요구되는 기타 약제의 투여량 감소, 질환의 진행 지연, 및/또는 개체 생존의 연장.

[0088] 본원에서 사용된 바와 같이, "질환의 진행 지연"은 질환 (예컨대 암 또는 종양 면역성)의 진행을 보류, 방해, 지체, 저지, 안정화, 및/또는 연기하는 것을 의미한다. 상기 지연은 질환의 이력 및/또는 치료받는 개체에 따라 다양한 시간의 길이일 수 있다. 당해분야의 숙련가에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의미한 지연은, 사실상, 개체에서 질환이 발병하지 않는다는 점에서, 예상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 말기 암, 예컨대 전이의 발병이 지연될 수 있다.

[0089] 본원에 사용된 바와 같이, "암 재발의 감소 또는 억제"는 종양 또는 암 재발 또는 종양 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하는 것을 의미한다. 본원에 개시된 바와 같이, 암 재발 및/또는 암 진행은 비제한적으로 암 전이를 포함한다.

[0090] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 규제되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는, 포유류에서의 생리적 병태를 가리키거나 또는 기술한다. 상기 정의에는 양성 및 악성 암뿐만 아니라 휴면기 종양 또

는 미세전이물이 포함된다. 암의 예에는 비제한적으로, 암종, 림프종, 아세포종, 육종, 및 백혈병이 포함된다. 상기 암의 더욱 특정한 예시는 하기를 포함한다: 편평상피 세포 암, 폐암(소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평상피 암종 포함), 복막암, 간세포 암, 위 암 또는 위암(위장관 암 포함), 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 자궁경부암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액샘 암종, 신장암 또는 신장 암, 간암, 전립선암, 외음부 암, 갑상샘암, 간 암종 및 다양한 유형의 두경부 암뿐만 아니라 B-세포 림프종(저등급/난포성 비-호지킨 림프종(NHL); 소 림프구(SL) NHL; 중간 등급/난포성 NHL; 중간 등급 확산성 NHL; 고등급 면역아세포성 NHL; 고등급 림프아세포성 NHL; 고등급 소형 비-절단 세포 NHL; 대부피 질환 NHL; 외투 세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 및 발텐스트롬 거대글로불린혈증 포함); 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 림프아세포성 백혈병(ALL); 모발 세포 백혈병; 만성적 골수아세포성 백혈병; 및 이식후 림프증식성 장애(PTLD)뿐만 아니라 모반증에 관련된 비정상 혈관 증식, 부종(예컨대 뇌종양에 관련된 부종), 및 메이그 증후군이 포함된다.

[0091] 본원에 사용된 바와 같이, "전이"는 암 세포의 원발성 위치로부터 신체의 다른 부분으로의 확산을 의미한다. 암 세포는 원발성 종양으로부터 촉발하여, 림프관 또는 혈관을 통하여 침투하고, 혈류를 통하여 순환하고, 그리고 체내 정상 조직 내의 원격 병소 내에서 성장 (전이)할 수 있다. 전이는 국지적이거나 원격일 수 있다. 전이는, 원발성 종양으로부터 촉발하여, 혈류를 통하여 이동하고, 그리고 원격 부위에서 증식하는 종양 세포 상에 따른 순차적 과정이다. 신규 부위에서, 세포는 혈액 공급을 수립하고, 생명-위협적인 덩어리(mass)를 형성하도록 성장할 수 있다. 종양 세포 내의 자극성 및 억제성 분자 경로 둘 다는 이의 행위를 조절하고, 원격 부위 내의 종양 세포 및 숙주 세포 사이의 상호작용은 또한 유의미하다.

[0092] "유효량"은 특정 장애의 측정가능한 개선 또는 예방을 부여하는데 요구되는 최소한의 최소 농도이다. 본원의 유효량은 개체의 질환 단계, 연령, 성별 및 체중과 같은 요인, 및 환자에서의 목적 반응을 일으키는 항체의 능력에 따라 가변될 수 있다. 유효량은 또한, 치료의 임의의 독성 또는 유해 효과가 치료적 유익 효과를 능가하는 것이다. 예방 용도에 대하여, 유익한 또는 원하는 결과는 결과 예컨대 위험 제거 또는 감소, 중증도 약화, 또는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동 증상, 질환의 발달 동안 나타나는 그 합병증 및 중간체 병리적 표현형을 포함하여, 질환의 개시 지연을 포함한다. 치료 용도에 대하여, 유익한 또는 원하는 결과는 임상 결과 예컨대 질환에서 비롯되는 1종 이상의 증상 감소, 질환을 앓는 군의 삶의 질 증가, 질환을 치료하는데 필요한 다른 약제의 용량 감소, 예컨대 질환의 표적화, 질환 진행의 지연을 통한 기타 약제의 효과 증강, 및/또는 생존 연장을 포함한다. 암 또는 종양의 경우, 치료학적 유효량의 약물은 암 세포수를 감소시키고/시키거나; 종양 크기를 감소시키고/시키거나; 말초 장기로의 암 세포 침윤을 억제(즉, 어느 정도 느리게 하거나 정지)하고/하거나; 종양 전이를 억제(즉, 어느 정도 느리게 하거나 바람직하게는 정지)하고/하거나; 종양 성장을 어느 정도로 억제하고/하거나; 장애와 관련된 1종 이상의 증상을 어느 정도로 완화시키는 것에 대한 효과를 가질 수 있다. 유효량은 1종 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 유효량은 직접적으로 또는 간접적으로 예방적 또는 치료적 처치를 달성하는데 충분한 양이다. 임상 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 유효량은 또 다른 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물과 함께 달성될 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 따라서, "유효량"은 1종 이상의 치료제 투여의 맥락에서 고려될 수 있고, 그리고 만일 1종 이상의 다른 제제와 함께 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 달성되면 단일 제제는 효과적인 양으로 제공되는 것으로 고려될 수 있다.

[0093] 본원에 사용된 바와 같이, "~와 결합하여"는 기타 치료 양식에 더하여 일 치료 양식을 투여하는 것을 지칭한다. 따라서, "~와 결합하여"는 개체에게 기타 치료 양식을 투여하기 전, 동안, 또는 후의 일 치료 양식을 투여하는 것을 지칭한다. 용어 "조합하여"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0094] 본원에 사용된 바와 같이, "개체" 또는 "대상체"는, 상호교환적으로 사용될 수 있고, 비제한적으로, 인간 또는 비-인간 포유동물, 예컨대 소, 말, 개, 양, 또는 고양이를 포함하는, 포유동물을 지칭한다. 바람직하게는, 개체 또는 대상체는 인간이다. 환자는 또한 본원에서의 개체 또는 대상체이다.

[0095] 본원에 사용된 바와 같이, "완전 반응" 또는 "CR"은, 전체 표적 병변의 소멸을 지칭하고; "부분 반응" 또는 "PR"은 표적 병변의 최장 직경 (SLD)의 총합에서의 적어도 30% 감소를 지칭하고 (SLD 기준선 참고하여); 그리고 "안정적 질환" 또는 "SD"는 PR에 대하여 자격부여하는 표적 병변의 충분한 수축, PD에 대하여 자격부여하는 충분한 증가 중 어떤 것도 없는 것을 지칭한다 (치료 개시 이후 최소 SLD를 참고하여).

[0096] 본원에 사용된 바와 같이, "진행성 질환" 또는 "PD"는 표적 병변의 SLD의 적어도 20% 증가를 지칭한다 (치료 개시 또는 1종 이상의 신규 병변의 존재 이후 보고된 최소 SLD를 참고로 하여).

- [0097] 본원에 사용된 바와 같이, “무진행 생존” (PFS)은, 질환이 더 나빠지지 않는, 치료된 질환 (예컨대 암)의 치료 동안 및 치료 후의 시간 길이를 지칭한다. 무진행 생존은, 환자가 완전 반응 또는 부분 반응을 경험한 시간의 양, 뿐만 아니라 환자가 안정적 질환을 경험한 시간의 양을 포함할 수 있다.
- [0098] 본원에 사용된 바와 같이, “전체 반응 속도” (ORR)은 완전 반응 (CR) 속도 및 부분 반응 (PR) 속도의 총합을 지칭한다.
- [0099] 본원에 사용된 바와 같이, “전체 생존”은 특정 기간 후 생존할 가능성이 큰 군 중 개체의 백분율을 지칭한다.
- [0100] 용어 “세포 증식성 장애” 및 “증식성 장애”는 일정 정도의 비정상 세포 증식과 연관된 장애를 지칭한다. 일 구현예에서, 세포 증식성 장애는 암이다. 일 구현예에서, 세포 증식성 장애는 종양이다.
- [0101] 본원에서 사용된 “종양”은 악성이든 양성이든, 모든 신생물성 세포 성장 및 증식, 그리고 모든 전-암성 및 암성 세포 및 조직을 나타낸다. 용어들 “암”, “암성”, “세포 증식성 장애”, “증식성 장애” 및 “종양”은 본원에서 상호 배타적인 것이 아니다.
- [0102] “화학치료제”는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학치료제의 비제한적인 예에는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 사이클로포스파이드(CYTOXAN®); 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸톨로멜라민; 아세토게닌(특히 블라타신 및 블라타시논); 델타-9-테트라하이드로칸나비놀(드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파론; 라파콜; 콜히친; 베틀린산; 캄프토테신(합성 유사체 토포테칸(HYCANTIN® 포함); CPT-11 (이리노테칸, CAMPTOSAR®), 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프토테신); 페메트렉시드; 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 바이젤레신 합성 유사체 포함); 포도필로톡신; 포도필린산; 테니포사이드; 크립토파이신(특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘루테로빈; 판크라티스타틴; TLK-286; CDP323, 경구 알파-4 인테그린 억제제; 사르코닥티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로르암부실, 클로르나파진, 콜로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노베헤친, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라신 머스타드; 나이트로스우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니누스틴; 항생제, 예컨대 엔딘 항생제(예를 들면, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 감마II 및 칼리키아마이신 오메가I1 (예를 들어, 참고: Nicolaou *et al.*, *Angew. Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183-186(1994); 다이네마이신, 다이네마이신 A 포함; 에스페라마이신뿐만 아니라 네오키노스타틴 발색단 및 관련된 색소단백질 엔딘 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오텐라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 락티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신(ADRIAMYCIN®, 모폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 독소루비신 HCl 리포솜 주사(DOXIL®) 및 데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 예소루비신, 아이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질, 예컨대 메토트렉세이트, 젬시타빈(GEMZAR®), 테가푸르(UFTORAL®), 카페시타빈(XELODA®), 에포틸론, 및 5-플루오로우라실(5-FU); 염산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록수리딘; 및 이마티닙 (2-페닐아미노피리미딘 유도체), 뿐만 아니라 기타 c-키트 억제제; 항-부신물질, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 염산 보충물, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코사이드; 아미노레불린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데베콜신; 디아지쿠온; 엘포르미딘; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다인; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK® 다당류 복합체(JHS Natural Products, Eugene, OR); 라족산; 라이족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아진산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리메틸아민; 트리코테센(특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신(ELDISINE®, FILDESIN®); 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라바이노사이드("Ara-C"); 티오테파; 탁소이드, 예를 들면, 파클리탁셀(TAXOL®), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형(ABRAXANE™), 및 독세탁셀(TAXOTERE®); 클로

란부실; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토티렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴 (VELBAN®), 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토산트론; 빈크리스틴 (ONCOVIN®); 옥살리플라틴; 류코보빈; 비노렐빈 (NAVELBINE®); 노반트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 이반드로네이트; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오미딘 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 및 임의의 상기의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체뿐만 아니라 상기의 2 이상의 조합, 예컨대 CHOP(사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론의 병용 요법에 대한 약어), 및 FOLFOX(5-FU 및 류코보빈과 조합된 옥살리플라틴(ELOXATIN™)을 이용한 치료 레지멘에 대한 약어).

[0103] “화학치료제”는 또한, 비제한적으로 암의 성장을 촉진할 수 있는 호르몬 효과를 조절, 감소, 차단 또는 억제하는데 작용하고, 종종 전신성, 또는 전신 치료의 형태인 항-호르몬 제제를 포함한다. 이는 호르몬 그 자체일 수 있다. 비-제한적인 예는 하기를 포함하는 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절물질 (SERM)을 포함한다: 예를 들면, 타목시펜 (NOLVADEX® 타목시펜 포함), 랄록시펜 (EVISTA®), 트롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케녹시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜 (FARESTON®); 항-프로게스테론; 에스트로겐 수용체 하향-조절물질 (ERD); 에스트로겐 수용체 길항제 예컨대 폴베스트란트 (FASLODEX®); 난소를 억제 또는 폐쇄하는 작용을 하는 제제, 루틴화 호르몬-방출 호르몬 (LHRH) 작용제 예컨대 류프롤라이드 아세테이트 (LUPRON® 및 ELIGARD®), 고세렐린 아세테이트, 부세렐린 아세테이트 및 트립테레린; 항-안드로겐 예컨대 플루타미드, 닐루타마이드 및 바이칼루타마이드; 및 부신 내 에스트로겐 생산을 조절하는 아로마타제 효소를 억제하는 아로마타제 억제제, 예컨대, 예를 들면, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트 (MEGASE®), 엑세메스탄 (AROMASIN®), 포르메스타니, 파드로졸, 보로졸 (RIVISOR®), 레트로졸 (FEMARA®), 및 아나스트로졸 (ARIMIDEX®). 또한, 화학치료제의 상기 정의는 하기를 포함한다: 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트 (예를 들면, BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티드로네이트 (DIDROCAL®), NE-58095, 졸레드로논산/졸레드로네이트 (ZOMETA®), 알렌드로네이트 (FOSAMAX®), 팔미드로네이트 (AREDIA®), 티루드로네이트 (SKELID®), 또는 리센드로네이트 (ACTONEL®); 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 비정상 세포 증식과 관련된 신호전달 경로 내의 유전자의 발현을 억제하는 것들, 예컨대, 예를 들면, PKC-알파, Raf 및 H-Ras, 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신 예컨대 THERATOPE® 백신 및 유전자 요법 백신, 예를 들면, ALLOVECTIN® 백신, LEUVECTIN® 백신, 및 VAXID® 백신; 토포이소머라제 1 억제제 (예를 들면, LURTOTECAN®); 항-에스트로겐 예컨대 폴베스트란트; 키트 억제제 예컨대 이마티닙 또는 EXEL-0862 (티로신 키나제 억제제); EGFR 억제제 예컨대 에를로티닙 또는 세툽티맙; 항-VEGF 억제제 예컨대 베바시주맙; 아리노테칸; rrmR (예를 들면, ABARELIX®); 라파티닙 및 라파티닙 디토실레이트 (ErbB-2 및 EGFR 이중 티로신 키나제 소분자 억제제 (GW572016로도 공지됨)); 17AAG (열충격 단백질 (Hsp) 90 독인 젤다나마이신 유도체), 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체.

[0104] “방사선 요법”은 세포를 정상적으로 작용하도록 하거나 세포를 파괴하는 것을 함께 제한하기 위하여 세포에 충분한 손상을 유도하기 위하여 지시된 감마선 또는 베타선의 사용을 의미한다. 치료의 투여량 또는 기간을 결정하기 위하여 본 분야에서 많은 방법이 있을 것이라는 것이 고려된다. 전형적인 치료를 1회성 투여로 실시하였으며, 전형적인 투여량은 1일 당 10 내지 200 단위 (Grays)의 범위이다.

[0105] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 “시토카인”은 일반적으로 단백질을 생산하는 세포 상에서 자가분비 효과를 갖거나 세포내 매개인자로서 기타 세포 상에서 작용하는 일 세포 집단에 의하여 방출된 단백질을 지칭한다. 상기 시토카인의 예시는 하기를 포함한다: 림포카인, 모노카인, 인터류킨 (“IL”) 예컨대 IL-1, IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17A-F, IL-18 내지 IL-29 (예컨대 IL-23), IL-31 (PROLEUKIN® 포함) rIL-2; 종양-괴사 인자 예컨대 TNF- α 또는 TNF- β , TGF β 1-3; 및 기타 폴리펩티드 인자 (백혈병 억제성 인자 (“LIF”), 모양체 신경영양 인자 (“CNTF”), CNTF-유사 시토카인 (“CLC”), 카디오트로핀 (“CT”), 및 키트 리간드 (“KL”) 포함).

[0106] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 “케모카인”은 백혈구의 주화성 및 활성화를 선택적으로 유도하는 능력을 갖는 가용성 인자 (예컨대, 시토카인)를 지칭한다. 이는 또한 혈관형성, 염증, 상처 치료 및 종양형성의 과정을 유발한다. 예시적 케모카인은 하기를 포함한다: IL-8, 무린 각질세포 화학주성 (KC)의 인간 동족체.

[0107] 본원에서 사용된 바와 같이 어구 “약제학적으로 허용가능한 염”은 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염을 언급한다. 예시적인 염은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레이트, 탄네이트, 판토테

네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설폰에이트 "메실레이트", 에탄설폰에이트, 벤젠설폰에이트, *p*-톨루엔설폰에이트, 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토네이트)) 염, 알칼리 금속 (예를 들면, 나트륨 및 칼륨) 염, 알칼리토 금속 (예를 들면, 마그네슘) 염, 및 암모늄 염. 약제학적으로 허용가능한 염은 또 다른 분자 예컨대 아세테이트 이온, 석시네이트 이온 또는 다른 반대 이온의 봉입을 포함할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물에서 전하를 안정시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 더욱이, 약제학적으로 허용가능한 염은 그 구조에서 1 초과 하전된 원자를 가질 수 있다. 다중 하전된 원자가 약제학적으로 허용가능한 염의 일부인 경우는 다중 반대 이온을 가질 수 있다. 그러므로, 약제학적으로 허용가능한 염은 1종 이상의 하전된 원자 및/또는 1종 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.

[0108] 만일 본 발명의 화합물이 염기이면, 원하는 약제학적으로 허용가능한 염은 당해기술에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메탄설폰산, 인산 등과, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 말레산, 석신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글라이콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파 하이드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 설폰산, 예컨대 *p*-톨루엔설폰산 또는 에탄설폰산, 또는 기타와 유리 염기의 치료에 의해 제조될 수 있다.

[0109] 만일 본 발명의 화합물이 산이면, 원하는 약제학적으로 허용가능한 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민 (1차, 2차 또는 3차), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물, 또는 기타와 유리 산의 치료에 의해 제조될 수 있다. 적합한 염의 예증적인 예는, 비제한적으로, 아미노산, 예컨대 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 1차, 2차, 및 3차 아민, 및 사이클릭 아민, 예컨대 피페리딘, 모폴린 및 피페라진으로부터 유도된 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유도된 무기 염을 포함한다.

[0110] 어구 "약제학적으로 허용가능한"은 물질 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분, 및/또는 이것으로 치료되는 포유동물과 화학적으로 및/또는 독물학적으로 양립가능해야 함을 표시한다.

[0111] 본 명세서에서 그리고 첨부되는 청구범위에서, 단수 형태는 달리 명확하게 표시되지 않는 한 복수의 대상을 포함한다.

[0112] 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 상기 값 또는 파라미터 그 자체에 관한 변이를 포함한다 (그리고 기재한다). 예를 들면, "약 X"를 언급하는 기술은 "X"의 언급을 포함한다.

[0113] 본원에 기재된 발명의 양태 및 구현예는 "구성되는(consisting)" 및/또는 "~로 본질적으로 구성되는"의 양태 및 구현예를 포함하는 것으로 이해된다.

[0114] III. 방법

[0115] 일 양태에서, 개체의 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서, 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 또는 항암 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 본원에 제공된다.

[0116] 또 다른 양태에서, 개체의 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하는 방법으로서, 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 또는 항암 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 본원에 제공된다.

[0117] 또 다른 양태에서, 암을 가진 개체의 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서, 상기 방법은 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 및/또는 항암 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 본원에 제공된다.

[0118] 또 다른 양태에서, 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하는 방법으로서, 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 및/또는 항암 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 본원에 제공된다.

[0119] 특정 구현예에서, 항암제는 본 개시내용의 1종 이상의 항암제일 수 있다. 예를 들어, 1종 이상의 항암제는 본 개시내용 중 2종 이상, 3종 이상, 4종 이상, 5종 이상, 6종 이상, 7종 이상, 8종 이상, 9종 이상, 또는 10종 이상의 항암제일 수 있다. 하기가 이해될 것이다: 상기 1종 이상의 항암제는 본 개시내용의 항암제 중 상동한 균류래의 1종 이상의 항암제이다 (예컨대, 본 개시내용의 1종 이상의 화학치료적 또는 성장 억제성 제제, 1종 이

상의 표적화된 치료제, 1종 이상의 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포, 1종 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 1종 이상의 항체-약물 콘주게이트, 1종 이상의 혈관형성 억제제, 1종 이상의 항신생물성 제제, 1종 이상의 암 백신, 1종 이상의 보조제). 대안적으로, 상기 1종 이상의 항암제는 1종 이상의 항암제를 지칭할 수 있으며, 상기 1종 이상의 항암제 각각은 본 개시내용의 항암제의 상이한 군으로부터 유래한다 (예컨대, 화학 치료적 또는 성장 억제성 제제, 표적화된 치료제, 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체-약물 콘주게이트, 혈관형성 억제제, 항신생물성 제제, 암 백신, 및 보조제). 특정 구현예에서, 항암 요법은 본 개시내용의 1종 이상의 항암 요법일 수 있다. 예를 들어, 1종 이상의 항암 요법은 본 개시내용 중 2종 이상, 3종 이상, 4종 이상, 5종 이상, 6종 이상, 7종 이상, 8종 이상, 9종 이상, 또는 10종 이상의 항암요법일 수 있다.

[0120] 본 발명의 방법은, 암 또는 T 세포 기능이상 장애의 치료를 위하여 종양 면역원성을 증가시키는 것과 같은 증진된 면역원성이 바람직할 경우, 병태의 치료에 있어 용도를 발견할 수 있다. 다양한 암이 치료될 수 있으며, 또는 이들의 진행이 이러한 방법에 의하여 지연될 수 있다.

[0121] 일부 구현예에서, 개체는 비-소세포 폐암을 갖는다. 비-소세포 폐암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 소세포 폐암을 갖는다. 소세포 폐암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 신장 세포 암을 갖는다. 신장 세포 암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 결장직장암을 갖는다. 결장직장암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 난소암을 갖는다. 난소암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 유방암을 갖는다. 유방암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 췌장암을 갖는다. 췌장암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 위 암종을 갖는다. 위 암종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 방광암을 갖는다. 방광암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 식도암을 갖는다. 식도암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 중피종을 갖는다. 중피종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 흑색종을 갖는다. 흑색종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 두경부암을 갖는다. 두경부암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 갑상선암을 갖는다. 갑상선암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 육종을 갖는다. 육종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 전립선암을 갖는다. 전립선암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 교모세포종을 갖는다. 교모세포종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 자궁경부암을 갖는다. 자궁경부암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 흉선 암종을 갖는다. 흉선 암종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 백혈병을 갖는다. 백혈병은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 림프종을 갖는다. 림프종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 골수종을 갖는다. 골수종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 균상식육종(mycosis fungoides)을 갖는다. 균상식육종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 메르켈 세포 암을 갖는다. 메르켈 세포 암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 혈액 악성종양을 갖는다. 혈액 악성종양은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 인간이다.

[0122] 본 개시내용의 방법 중 일부 구현예에서, 상기 암은 상승된 수준의 T 세포 침윤을 갖는다. 본원에 사용된 바와 같이, 암의 T 세포 침윤은 하기를 지칭할 수 있다: 예컨대 종양-침윤 림프구 (TIL), 내에서 또는 달리 암조직과 연관된, T 세포의 존재. T 세포 침윤은 특정 암에서 개선된 임상적 결과와 연관될 수 있다는 것이 본 분야에 공지된다 (참고: 예를 들어, Zhang *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 348(3):203-213 (2003)).

[0123] 그러나, T 세포 고갈은 또한 하기를 갖는 암의 주요 면역학적 특징이다: 효과기 시토카인을 생산하는 능력이 부재하고, 높은 수준의 억제성 공-수용체를 발현하는 다수의 종양-침윤 림프구 (TIL) (Wherry, E.J. *Nature immunology* 12: 492-499 (2011); Rabinovich, G.A., *et al.*, *Annual review of immunology* 25:267-296 (2007)). 본 개시내용의 방법 중 일부 구현예에서, 상기 개체는 T 세포 기능이상 장애를 갖는다. 본 개시내용의 방법 중 일부 구현예에서, 상기 T 세포 기능이상 장애는 시토카인을 분비하거나, 세포용해 활성을 급증시키거나 실행시키기 위한 T 세포 무감작 또는 감소된 능력을 특징으로 한다. 본 개시내용의 방법 중 일부 구현예에서, 상기 T 세포 기능이상 장애는 T 세포 고갈을 특징으로 한다. 본 개시내용의 방법 중 일부 구현예에서, 상기 T 세포는 CD4+ 및 CD8+ T 세포이다.

- [0124] 본 개시내용의 방법 중 일부 구현예에서, 상기 개체 중 활성화된 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 γ -IFN⁺ 생산 CD4 및/또는 CD8 T 세포 및/또는 상기 조합물의 투여 전과 비교하여 증진된 세포용해 활성을 특징으로 한다. γ -IFN⁺ 은 본 분야에 공지된 임의의 수단 (예컨대, γ -IFN에 대한 항체로의 세포 고정화, 투과화, 및 염색을 수반하는 세포내 시토카인 염색 (ICS)을 포함)에 의하여 측정될 수 있다. 세포용해 활성은 본 분야에 공지된 임의의 수단에 의하여, 예컨대, 혼합 효과기 및 표적 세포를 갖는 세포 사멸 검정을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0125] 본 개시내용의 방법 중 일부 구현예에서, 상기 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 IFN- γ , TNF- α 및 인터류킨으로 구성된 군으로부터 선택된 시토카인의 증가된 방출을 보여준다. 시토카인 방출은 본 분야에 공지된 임의의 수단에 의하여, 예컨대, 웨스턴 블랏, ELISA, 또는 CD4 및/또는 CD8 T 세포를 함유하는 샘플 내에서 방출된 시토카인의 존재를 검출하는 면역조직화학 검정을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0126] 본 개시내용의 방법 중 일부 구현예에서, 상기 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 효과기 기억 T 세포이다. 본 개시내용의 방법 중 일부 구현예에서, 상기 CD4 및/또는 CD8 효과기 기억 T 세포는 CD44^고 CD62L^저의 발현을 갖는 것을 특징으로 한다. CD44^고 CD62L^저의 발현은 본 분야에 공지된 임의의 수단에 의하여, 예컨대, 조직 (예컨대, 암 조직)의 단일 세포 현탁액의 제조 및 CD44 및 CD62L에 대한 상업적 항체를 사용한 표면 염색 및 유동 세포측정의 수행에 의하여 검출될 수 있다.
- [0127] TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제
- [0128] 본 개시내용의 특정 양태는 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제에 관한 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, “TIGIT”는 Ig 및 ITIM 도메인 폴리펩티드를 갖는 T 세포 면역수용체로서 작용하는 것으로 특징화되거나 이로 예견된, 임의의 폴리펩티드 또는 이의 동족체를 지칭할 수 있다. TIGIT 폴리펩티드의 비제한적인 예는 하기로 나타난 인간 유전자에 의하여 암호화된 임의의 폴리펩티드이다 (NCBI 유전자 ID 번호 201633, 예컨대 NCBI RefSeq 번호 NP_776160로 기술된 서열을 갖는 폴리펩티드). TIGIT 폴리펩티드 및 이의 생물학적 활성의 추가의 기술은 하기에서 발견될 수 있다: Yu *et al.*, *Nat. Immunol.* 10:48-57 (2009), 미국 특허 공보 번호 US20040121370, 및 미국 특허 공보 번호 US20130251720.
- [0129] 개체의 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서, 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 또는 항암 요법을 투여하는 것을 포함하는, 방법이 본원에 제공된다. 개체의 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하는 방법으로서, 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 또는 항암 요법을 투여하는 것을 포함하는, 방법이 또한 본원에 제공된다. 암을 가진 개체의 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서, 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 또는 항암 요법을 투여하는 것을 포함하는, 방법이 또한 본원에 제공된다. 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하는 방법으로서, 상기 개체에게 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 유효량의 제제 및 항암제 또는 항암 요법을 투여하는 것을 포함하는, 방법이 또한 본원에 제공된다.
- [0130] 일부 구현예에서, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 하기를 포함한다: TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제, PVR 발현 및/또는 활성의 길항제, TIGIT와 PVR과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, TIGIT와 PVRL2와의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, TIGIT와 PVRL3과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제, PVR에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제, PVRL2에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제, PVRL3에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제, 및 이들의 조합.
- [0131] 일부 구현예에서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드를 포함한다.
- [0132] 일부 구현예에서, 상기 PVR 발현 및/또는 활성의 길항제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드를 포함한다.
- [0133] 일부 구현예에서, 상기 TIGIT와 PVR과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드를 포함한다.
- [0134] 일부 구현예에서, 상기 TIGIT와 PVRL2와의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드를 포함한다.

- [0135] 일부 구현예에서, 상기 TIGIT와 PVRL3과의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드를 포함한다.
- [0136] 일부 구현예에서, 상기 PVR에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드를 포함한다.
- [0137] 일부 구현예에서, 상기 PVRL2에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드를 포함한다.
- [0138] 일부 구현예에서, 상기 PVRL3에 결합하는 TIGIT에 의해 매개된 세포내 신호전달을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제성 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 앵타머, 억제성 핵산, 및 억제성 폴리펩티드를 포함한다.
- [0139] 일부 구현예에서, TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제는 안티센스 폴리뉴클레오타이드, 저해성 RNA, 측매적 RNA, 및 RNA-DNA 키메라로 구성된 군으로부터 선택된 억제성 핵산이다.
- [0140] 일부 구현예에서, 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제는 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.
- [0141] 상기 항체, 예컨대 WO 2009/126688에 기술된 것들을 함유하는 조성물을 포함하는, 본 발명에서 유용한 항-TIGIT 항체는 항암제와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0142] 항-TIGIT 항체
- [0143] 본 발명은 항-TIGIT 항체를 제공한다. 예시적 항체는 다클론성, 단클론성, 인간화, 이중특이적, 및 이중콘주게이트 항체를 포함한다. 본 분야에 숙련가에 의하여 이해될 것은, 본 발명이 또한 기타 폴리펩티드 (즉, 항-PVR 항체)에 대한 항체를 제공한다는 것과, 특히 항-TIGIT 항체의 형성, 생산, 변종, 용도 또는 기타 양태의 방법에 관한 본 발명의 임의의 기술이 또한 기타 비-TIGIT 폴리펩티드에 대해 특이적인 항체에 적용가능하다는 것이다.
- [0144] 다클론성 항체
- [0145] 항-TIGIT 항체는 다클론성 항체를 포함할 수 있다. 다클론성 항체의 제조 방법은 본 분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 다클론성 항체는 포유동물, 예를 들어, 면역화제, 그리고 원한다면 보조제의 1종 이상의 주사제에 의하여 제기될 수 있다. 전형적으로, 면역화제 및/또는 보조제는 다중 피하 또는 복강내 주사에 의하여 포유동물 내에서 주사될 것이다. 면역화제는 TIGIT 폴리펩티드 또는 이의 융합 단백질을 포함할 수 있다. 이는 면역화되는 포유동물 내에서 면역원성으로 공지된 단백질에 대해 면역화제를 콘주게이트하는데 유용할 수 있다. 상기 면역원성 단백질의 예시는 비제한적으로 하기를 포함한다: 키텔 림프 헤모시아닌, 혈청 알부민, 소 티로글로불린, 및 대두 트립신 억제제. 이용될 수 있는 보조제의 예시는 하기를 포함한다: 프로인트 완전 보조제 및 MPL-TDM 보조제 (모노포스포릴 지질 A, 합성 트레할로오스 디코리노마이코레이트). 면역화 프로토콜은 과도한 실험 없이 당해분야의 숙련가에 의해 선택될 수 있다.
- [0146] 단클론성 항체
- [0147] 항-TIGIT 항체는 대안적으로, 단클론성 항체일 수 있다. 단클론성 항체는 혼성세포 방법, 예컨대 [Kohler and Milstein, *Nature*, 256:495 (1975)]에 기재된 것들을 이용해서 제조될 수 있다. 혼성세포 방법에서, 마우스, 햄스터, 또는 다른 적절한 숙주 동물은 면역화 제제에 특이적으로 결합할 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 림프구를 야기하는 면역화제에 의해 전형적으로 면역화된다. 대안적으로, 림프구는 *시험관내* 면역화될 수 있다.
- [0148] 면역화제는 전형적으로 TIGIT 폴리펩티드 또는 이의 융합 단백질을 포함할 것이다. 일반적으로, 말초 혈액 림프구 ("PBL")는, 인간 유래의 세포가 바람직할 경우 사용되며, 비장 세포 또는 림프절 세포는 비-인간 포유동물 공급원이 바람직할 경우 사용된다. 림프구는 이후 적절한 융합 제제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 불멸화된 세포주와 융합되어 혼성세포를 형성한다 [Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, Academic Press, (1986) pp. 59-103]. 불멸화된 세포주는 보통 변형된 포유동물 세포, 특히 설치류, 소, 및 인간 유래의 골수종 세포이다. 보통, 랫트 또는 마우스 골수종 세포주가 이용된다. 혼성세포는 비융합, 불멸화된 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 1종 이상의 물질을 바람직하게 함유하는 적절한 배양 배지 내에서 배양될 수 있다. 예를 들어, 만약 친계 세포가 효소 하이포잔틴 구아닌 포스포리보실전달효소 (HGPRT 또는 HPRT)가 부재하다면, 혼성세포를 위한 배양 배지는 전형적으로 하기를 포함할 것이다: HGPRT-결핍 세포의 성장을 방지하는 물

질인, 하이포잔틴, 아미노프테린, 티미딘 ("HAT 배지").

- [0149] 바람직한 불멸화된 세포주는, 효율적으로 융합하고, 선택된 항체-생산 세포에 의한 안정한 고 수준의 항체 발현을 지지하는 것들이고, 이는 예컨대 HAT 배지와 같은 배지에 민감성이다. 더욱 바람직한 불멸화된 세포주는 무린 골수종 세포주이며, 이는 예컨대 하기로부터 수득될 수 있다: Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, California and the American Type Culture Collection, Manassas, Virginia. 인간 골수종 및 마우스-인간 이종성골수종 세포주가 또한, 인간 단클론성 항체의 생산에 대해 하기와 같이 기술되었다: [Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker, Inc., New York, (1987) pp. 51-63].
- [0150] 혼성 세포가 배양되는 배양 배지는 이후 폴리펩티드에 대해 지향된 단클론성 항체의 존재에 대해 검정될 수 있다. 바람직하게는, 혼성세포에 의하여 생산된 단클론성 항체의 결합 특이성은 하기에 의하여 측정된다: 면역 침전 또는 시험관내 결합 검정, 예컨대 방사면역검정 (RIA) 또는 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA). 상기 기술 및 검정은 당해 분야에 공지되어 있다. 단클론성 항체의 결합 친화도는, 예를 들어 하기에 의하여 측정될 수 있다: 스캐처드(Scatchard) 분석 (Munson and Pollard, Anal. Biochem., 107:220 (1980)).
- [0151] 목적 혼성세포가 식별된 후, 클론은 희석 과정을 제한함으로써 서브클로닝 될 수 있고, 표준 방법에 의하여 재배될 수 있다 [Goding, 상기]. 이러한 목적을 위한 적절한 배양 배지는, 예를 들어 하기를 포함한다: 돌베코 변형 이글 배지 및 RPMI-1640 배지. 대안적으로, 혼성세포는 포유동물 내에서 복수로서 생체내에서 재배될 수 있다.
- [0152] 서브클론에 의하여 분비된 단클론성 항체는 기존 면역글로불린 정제 절차, 예컨대 A-세포라제(Sephrose), 하이드록실아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 또는 친화성 크로마토그래피에 의해 배양 배지 또는 복수 유체로부터 분리 또는 정제될 수 있다.
- [0153] 단클론성 항체는 또한 미국 특허 4,816,567에 기재된 바와 같은 재조합 DNA 방법을 이용해서 제조될 수 있다. 본 발명의 단클론성 항체를 암호화하는 DNA는 종래의 절차를 이용하여 (예를 들면, 무린 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 이용함으로써) 쉽게 분리되고 그리고 서열분석된다. 본 발명의 혼성세포는 상기 DNA의 바람직한 공급원으로서 작용한다. 일단 분리되면, DNA는 발현 벡터 내에 배치될 수 있으며, 그 다음 발현 벡터는 숙주 세포, 예컨대 원숭이 COS 세포, 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포, 또는 그렇지 않으면 면역글로불린 단백질을 생산하지 않는 골수종 세포 내로 형질감염되어, 재조합 숙주 세포에서 단클론성 항체의 합성물을 얻는다. DNA는 또한, 예를 들면, 상동성 무린 서열 [미국 특허 번호 4,816,567; Morrison et al., 상기] 대신 인간 중쇄 및 경쇄 불변 도메인을 위한 암호화 서열을 치환함으로써, 또는 비-면역글로불린 폴리펩티드를 위한 면역글로불린 암호화 서열 모두 또는 암호화 서열의 일부에 공유적으로 연결함으로써 변형될 수 있다. 상기 비-면역글로불린 폴리펩티드는 본 발명의 항체의 불변 도메인에 대해 치환되거나, 또는 본 발명의 항체의 일 항원-조합 부위의 가변 도메인에 대해 치환되어 키메라 2가 항체를 형성할 수 있다.
- [0154] 항체는 1가 항체일 수 있다. 1가 항체의 생산 방법은 당해기술에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 일 방법은 면역글로불린 경쇄 및 변형된 중쇄의 재조합 발현을 포함한다. 중쇄는 중쇄 가교결합을 방지하기 위하여 Fc 영역 내의 임의의 지점에서 일반적으로 절단된다. 대안적으로, 관련 시스테인 잔기는 기타 아미노산 잔기로 치환되거나, 가교결합을 방지하기 위하여 결실된다.
- [0155] 시험관내 방법은 또한 1가 항체를 제조하기에 적합하다. 이의 단편, 특히 Fab 단편을 생산하는 항체의 소화는 당업계에 공지된 일상적인 방법을 사용하여 달성될 수 있다.
- [0156] 인간 항체 및 인간화 항체
- [0157] 본 발명이 항-TIGIT 항체는 인간화 항체 또는 인간 항체를 추가로 포함할 수 있다. "인간화된" 항체는 특정 키메라성 면역글로불린, 면역글로불린 쇠인 비-인간 (예를 들면 무린) 항체의 형태, 또는 비-인간 면역글로불린으로부터 유도된 최소 서열을 함유하는 그 단편 (예컨대 Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원-결합 하위서열)을 언급한다. 인간화된 항체는 수령체의 상보성 결정 영역 (CDR)으로부터 잔기가 원하는 특이성, 친화도, 및 생물학적 활성을 갖는 비-인간 중 (공여체 항체) 예컨대 마우스, 랫트, 또는 토끼의 CDR로부터 잔기로 대체되는 인간 면역글로불린 (수령체 항체)를 포함한다. 일부 예에서, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 인간화된 항체는 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열 또는 수용 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 적어도 1종의, 및 전형적으로 2개의

가변 도메인의 실질적으로 모두를 포함할 것이고, 여기에서 CDR 영역의 모두 또는 실질적으로 모두는 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고 그리고 FR 영역의 모두 또는 실질적으로 모두는 인간 면역글로불린 공통 서열의 것이다. 인간화된 항체는 최적적으로, 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 일부를 포함한다 [Jones et al., *Nature*, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature*, 332:323-329 (1988); and Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2:593-596 (1992)].

[0158] 비-인간 항체의 인간화 방법은 당해기술에 공지되어 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 비-인간인 공급원으로부터 이것내로 도입된 1종 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이들 비-인간 아미노산 잔기는 흔히 도입 가변 도메인으로부터 전형적으로 취해지는 도입 잔기로 지칭된다. 인간화는 Winter와 동료들의 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 따라서, 설치류 CDR 또는 CDR 서열로 인간 항체의 대응하는 서열을 치환함으로써, 필수적으로 수행될 수 있다. 따라서, 그와 같은 인간화된 항체는 키메라성 항체(미국 특허 번호 4,816,567)이며, 여기서 실질적으로 한개 미만의 온전한 인간 가변 도메인은 비-사람 종으로부터의 상응하는 서열에 의해 치환된다. 실제로, 인간화된 항체는 전형적으로 인간 항체이며, 여기서 일부 CDR 잔기 및 가능하게는 일부 FR 잔기는 설치류 항체에서 비슷한 부위로부터의 잔기로 치환된다.

[0159] 인간 항체는 또한 파지-디스플레이 라이브러리를 포함하는 당해기술에 공지된 다양한 기술을 이용해서 생성될 수 있다[Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991)]. 또한 인간 단클론성 항체의 제조를 위해 (Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985) and Boerner et al., *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)]에 기재된 기술 (Cole et al. and Boerner et al.)이 이용 가능하다. 유사하게, 인간 항체는 내인성 면역글로불린 유전자가 부분적으로 또는 완전히 불활성화되는 형질전환 동물, 예를 들면, 마우스에 인간 면역글로불린 유전자좌를 도입함으로써 제조될 수 있다. 유발 상에서, 인간 항체 생산이 관찰되며, 이는 유전자 재배열, 조립, 및 항체 페퍼토리를 포함한, 모든 양태에서 인간 내에서 보여지는 것과 밀접하게 유사하다. 상기 접근법은 하기에 기술된다: 미국 특허 번호 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016, 및 하기 학문적 출판물: Marks et al., *Bio/Technology* 10, 779-783 (1992); Lonberg et al., *Nature* 368 856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368, 812-13 (1994); Fishwild et al., *Nature Biotechnology* 14, 845-51 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnology* 14, 826 (1996); Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13 65-93 (1995).

[0160] 항체는 상기 기술된 공지된 선택 및/또는 돌연변이생성 방법을 사용하여 또한 친화도 성숙될 수 있다. 바람직한 친화도 성숙 항체는 하기의 친화도를 갖는다: 성숙 항체가 제조되는 개시 항체 (일반적으로 무린, 인간화, 또는 인간) 보다 5배, 더욱 바람직하게는 10배, 더 더욱 바람직하게는 20 또는 30배 초과.

[0161] 이중특이적 항체

[0162] 이중특이적 항체는 적어도 두 가지 상이한 항원에 대한 결합 특이성을 갖는, 단클론성, 바람직하게는 인간 또는 인간화, 항체이다. 본 경우에서, 결합 특이성을 중 하나는 TIGIT에 대한 것이고 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이며, 바람직하게는 세포-표면 단백질 또는 수용체 또는 수용체 하부단위에 대한 것이다.

[0163] 이중특이적 항체를 제조하는 방법은 본 분야에 알려져 있다. 전통적으로, 이중특이적 항체의 재조합 생산은 전장 이중특이적 항체의 전통적 생산은 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 공-발현에 근거하며, 여기서 2개의 중쇄는 상이한 특이성을 갖는다 [Milstein and Cuello, *Nature*, 305:537-539 (1983)]. 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 무작위 집합으로 인하여, 이러한 혼성세포 (4혼성체(quadroma))는 10개의 상이한 항체 분자의 잠재적 혼합물을 생산하며, 이중 오직 하나만이 정확한 이중특이적 구조를 갖는다. 교정 분자의 정제는 보통 친화도 크로마토그래피 단계에 의하여 달성된다. 유사한 절차가 하기에 개시된다: WO 93/08829 (1993년 5월 13일 공보됨), 및 Traunecker et al., *EMBO J.*, 10:3655-3659 (1991).

[0164] 원하는 결합 특이성을 갖는 항체 가변 도메인 (항체-항원 조합 부위)은 면역글로불린 불변 도메인 서열에 융합될 수 있다. 융합은 바람직하게는 면역글로불린 중쇄 불변 도메인을 갖고, 힌지, CH2 및 CH3 영역의 적어도 일부를 포함한다. 융합의 적어도 1종에 존재하는, 경쇄 결합에 필요한 부위를 함유하는 제1 중쇄 불변 영역 (CH1)을 갖는 것이 바람직하다. 면역글로불린 중쇄 융합 및, 원할 시 면역글로불린 경쇄를 암호화하는 DNA는 개별 발현 벡터에 삽입되고, 적절한 숙주 유기체에 공-형질감염된다. 이중특이적 항체 생성의 추가적인 세부사항에 대해서는, 예를 들어, 하기를 참조한다: Suresh et al., *Methods in Enzymology*, 121:210 (1986).

[0165] WO 96/27011에 기술된 또 다른 접근에 따르면, 항체 분자 쌍 간의 계면은 재조합 세포 배양으로부터 회수되는

이중이량체 백분율을 최대화하기 위해 조작될 수 있다. 바람직한 계면은 항체 불변 도메인의 CH3 영역의 적어도 일부를 포함한다. 이러한 방법에서, 제1 항체 분자 계면으로부터 1종 이상의 작은 아미노산 측쇄가 더 큰 측쇄(예로, 티로신 또는 트립토판)로 대체된다. 큰 아미노산 측쇄를 작은 것(예로, 알라닌 또는 트레오닌)으로 대체하여 큰 측쇄(들)에 대해 동일하거나 유사한 크기의 보상적 "내강"이 제2 항체 분자의 계면 상에 생성된다. 이는 동종이량체와 같은 다른 원치 않는 최종 산물에 비해 이중이량체 수율을 증가시키기 위한 기전을 제공한다.

[0166] 이중특이성 항체는 전장 항체 또는 항체 단편(예컨대, $F(ab')_2$ 이중특이적 항체)으로 제조될 수 있다. 항체 단편으로부터 이중특이적 항체를 생성하기 위한 기술은 하기 문헌에 기술되어 있다. 예를 들면, 이중특이적 항체는 화학적 연결을 사용하여 제조될 수 있다. [Brennan *et al.*, *Science* 229:81 (1985)]은 온전한 항체가 $F(ab')_2$ 단편을 생성하기 위하여 단백질가수분해적으로 절단되는 절차를 기술한다. 이러한 단편은 이웃한 디티올을 안정화하고 분자간 이황화 형성을 방지하기 위하여 디티올 복합화제 아비산나트륨의 존재 하에서 환원된다. 생성된 Fab' 단편은 이후 티오니트르벤조에이트(TNB) 유도체로 전환된다. Fab' -TNB 유도체 중 하나는 이후 메르캅토에틸아민으로의 환원에 의하여 Fab' -티올로 재전환되고, 기타 Fab' -TNB 유도체의 등몰량으로 혼합되어 이중특이적 항체를 형성한다. 생산된 이중특이적 항체는 효소의 선택적 고정화를 위한 제제로서 사용될 수 있다.

[0167] Fab' 단편은 *in vitro* 콜리로부터 직접 회수되고, 화학적으로 커플링되어 이중특이적 항체 단편을 형성할 수 있다. Shalaby *et al.*, *J. Exp. Med.* 175:217-225 (1992)는 완전히 인간화된 이중특이적 항체 $F(ab')_2$ 분자의 생산을 기술한다. 각 Fab' 단편은 *in vitro* 콜리로부터 개별 분리되고, 시험관내에서 화학적으로 커플링 지시되어 이중특이적 항체를 형성하였다. 이에 따라 형성된 이중특이적 항체는 ErbB2 수용체 및 노말 인간 T 세포를 과발현하는 세포에 결합할 수 있었을 뿐만 아니라, 인간 유방 종양 표적에 대한 인간 세포독성 림프구의 용해 활성을 유발할 수 있었다.

[0168] 재조합 세포 배양물로부터 직접 유래한 이중특이적 항체 단편을 제조하고 분리하는 다양한 기술이 또한 기술되었다. 예를 들면, 이중특이적 항체는 류신 지퍼를 사용하여 생산되었다. Kostelny *et al.*, *J. Immunol.* 148(5):1547-1553 (1992). Fos 및 Jun 단백질 유래의 류신 지퍼 펩티드는 유전자 융합에 의한 2개의 상이한 항체의 Fab' 부분에 연결되었다. 항체 동종이량체는 힌지 영역에서 환원되어 모노머를 형성하고, 이후 재-산화되어 항체 이중이량체를 형성하였다. 이러한 방법이 또한 항체 동종이량체의 생산을 위하여 이용될 수 있다. “디아바디” 기술은 하기에 의하여 기술되며: Hollinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993), 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 대안적 기전을 제공하였다. 단편은 동일한쇄 상의 두 도메인 간 쌍형성을 허용하기에는 너무 짧은 링커에 의해 경쇄 가변 도메인(V_L)과 연결된 중쇄 가변 도메인(V_H)을 포함한다. 따라서, 한 단편의 V_H 및 V_L 도메인이 또 다른 단편의 상보적 V_H 및 V_L 도메인과 쌍형성하도록 유도되어 두 항원-결합 부위를 형성한다. 단일쇄 Fv(sFv) 이량체의 사용에 의한, 이중특이적 항체 단편의 제조를 위한 기타 전략이 또한 보고되었다. 참고: Gruber *et al.*, *J. Immunol.* 152:5368 (1994).

[0169] 2 초과와 원자가를 갖는 항체가 고려된다. 비제한적인 예로서, 삼중특이적 항체가 제조될 수 있다. 참고: 예를 들면, Tutt *et al.*, *J. Immunol.* 147:60 (1991).

[0170] 예시적인 이중특이적 항체는 본원에 소정의 TIGIT 폴리펩티드 상의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 대안적으로, 항-TIGIT 폴리펩티드 아암은 T 세포 수용체 분자(예를 들어, CD3), 또는 IgG($Fc\gamma R$)에 대한 Fc 수용체 예컨대 $Fc\gamma RI$ (CD64), $Fc\gamma RII$ (CD32) 및 $Fc\gamma RIII$ (CD16)의 백혈구 상에서 특정 TIGIT 폴리펩티드를 발현하는 세포에 세포 방어 기전을 집중시키기 위하여 촉발 분자에 결합하는 아암과 조합될 수 있다. 이중특이적 항체는 또한 특정 TIGIT 폴리펩티드를 발현하는 세포에 세포독성제를 국소화하는데 사용될 수 있다. 이러한 항체는 TIGIT-결합 아암 및 EOTUBE, DPTA, DOTA, 또는 TETA와 같은 세포독성 제제 또는 방사성 핵종 킬레이터에 결합하는 아암을 소지한다. 기타 관심 이중특이적 항체는 TIGIT-폴리펩티드에 결합하고, 추가로 조직 인자(TF)에 결합한다.

[0171] 이중콘주게이트 항체

[0172] 이중콘주게이트 항체는 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 이중콘주게이트 항체는 두가지의 공유결합된 항체로 구성되어 있다. 예를 들어, 상기 항체는 원치않는 세포에 대해 면역계 세포를 표적하기 위해 (미국 특허 번호 4,676,980), 그리고 HIV 감염의 치료를 위해(WO 91/00360; WO 92/200373; EP 03089) 제시되고 있다. 항체들은 알려진 방법을 사용하여, 가교제를 포함한 것들을 포함하는 합성 단백질 화학에서 시험관내 제조될 수 있다. 예를 들면, 면역독소는 이황화 교환 반응을 이용하여 또는 티오에테르 결합을 형성함으로써 제작될 수 있다. 이러

한 목적을 위해 적합한 시약의 예는 이미노티올레이트 및 메틸-4-머캅토부티르이미데이트 및 미국 특허 번호 4,676,980에 기술된 것들을 포함한다.

[0173] 효과기 작용 가공

[0174] 효과기 작용에 관하여, 예컨대 암 치료에 있어서 항체의 유효성을 증진시키기 위하여, 본 발명의 항체를 변형하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 시스테인 잔기(들)은 Fc 영역에 도입되어, 이로써 상기 영역 내에 쇠간 이황화 결합을 형성하도록 할 수 있다. 이로써 생성된 동종이량체 항체는 하기를 가질 수 있다: 개선된 내재화 능력 및/또는 증가된 보체-매개된 세포 사멸, 및 항체-의존적 세포 세포독성 (ADCC). 참고: Caron *et al.*, *J. Exp Med.*, 176: 1191-1195 (1992) 및 Shopes, *J. Immunol.*, 148: 2918-2922 (1992). 증진된 항-종양 활성을 갖는 동종이량체 항체는 또한, 하기에 기술된 이중이중작용성 가교결합제를 사용하여 또한 제조될 수 있다: Wolff *et al.* *Cancer Research*, 53: 2560-2565 (1993). 대안적으로, 이중 Fc 영역을 갖는 항체가 가공될 수 있고, 이로써 증진된 보체 용해 및 ADCC 능력을 가질 수 있다. 참고: Stevenson *et al.*, *Anti-Cancer Drug Design*, 3: 219-230 (1989).

[0175] 일부 구현예에서, 램스터-항-마우스 항체였던 항-TIGIT 항체가 생성되었다. 10A7 및 1F4의 2개 항체가 또한 인간 TIGIT에 특이적으로 결합한다. 10A7 항체의 경쇄 및 중쇄의 아미노산 서열은 표준 기술을 사용하여 결정되었다. 이러한 항체의 경쇄 서열은: DIVMTQSPSSSLAVSPGKVTMTCKSSQSLYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGKLEIKR (서열 번호:13)이고, 이러한 항체의 중쇄 서열은: EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSFTMHVVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKNNLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGLTVTVSS (서열 번호:15)이며, 여기서 각 쇠의 추가변 영역 (HVR) 은 진한 글씨로 나타난다. 따라서, 10A7 경쇄의 HVR1는 KSSQSLYSGVKENLLA (서열 번호:1)의 서열을 갖고, 10A7 경쇄의 HVR2는 ASIRFT (서열 번호:2)의 서열을 갖고, 그리고 10A7 경쇄의 HVR3는 QQGINNPLT (서열 번호:3)의 서열을 갖는다. 10A7 중쇄의 HVR1는 GFTFSFTMH (서열 번호:4)의 서열을 갖고, 10A7 중쇄의 HVR2는 FIRSGSGIVFYADAVRG (서열 번호:5)의 서열을 갖고, 그리고 10A7 중쇄의 HVR3는 RPLGHNTFDS (서열 번호:6)의 서열을 갖는다.

[0176] 1F4 항체의 경쇄 및 중쇄의 아미노산 서열이 또한 결정된다. 이러한 항체의 경쇄 서열은: DVVLVTQPLSLVSPFGDQVSISSCRSSQSLVNSYGNFTLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYYCLQGTHQPPTFGPGTKLEVK (서열 번호:14)이고, 이러한 항체의 중쇄 서열은: EVQLQQSGPELVKPGTSMKISKASGYSFTGHLNWNVVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDDSAVYFCRGLRGFYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16)이며, 여기서 각 쇠의 추가변 영역 (HVR) 은 진한 글씨로 나타난다. 따라서, 1F4 경쇄의 HVR1는 RSSQSLVNSYGNFTLS (서열 번호:7)의 서열을 갖고, 1F4 경쇄의 HVR2는 GISNRFS (서열 번호:8)의 서열을 갖고, 그리고 1F4 경쇄의 HVR3는 LQGTHQPPT (서열 번호:9)의 서열을 갖는다. 1F4 중쇄의 HVR1는 GYSFTGHLN (서열 번호:10)의 서열을 갖고, 1F4 중쇄의 HVR2는 LIIPYNGGTSYNQKFKG (서열 번호:11)의 서열을 갖고, 그리고 1F4 중쇄의 HVR3는 GLRGFYAMDY (서열 번호:12)의 서열을 갖는다.

[0177] 1F4 경쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 하기로 결정되고: GATGTTGTGTGACTCAAACCTCACTCTCCCTGTCTGTGACGCTTGGAGATCAAGTTCTATCTCTTGCAGGTCTAGTCAGAGTCTTGTAACAGTTATGGG AACACCTTTTGTCTTGGTACCTGCACAAGCCTGGCCAGTCTCCACAGCTCCTCATCTTTGGGATTCCAACAGATTTCTGGGGTGCCAGACAGGTTCAAGT GGCAGTGGTTCAAGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCACAATAAAGCCTGAGGACTTGGGAATGTATTACTGCTTACAAGGTACGCATCAGCCTCCACG TTCGGTCTGGGACCAAGCTGGAGGTGAAA (서열 번호:17), 그리고 1F4 중쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 하기로 결정된다: GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGAACCTCAATGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCATTCACTGGCCATCTTATG AACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAACCTTGAGTGGATTGGACTTATTATCTTACAATGGTGTACAAGCTATAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCC ACATTGACTGTAGACAAGTCATCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCTCAGTCTGACTTCTGATGACTCTGCAGTCTATTTCTGTTCAGAGGCCTTAGGGC TTCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTACCGTCTCTCTCA (서열 번호:18).

[0178] 일부 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기의 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 적어도 1종의 HVR을 포함한다: KSSQSLYSGVKENLLA (서열 번호:1), ASIRFT (서열 번호:2), QQGINNPLT (서열 번호:3), GFTFSFTMH (서열 번호:4), FIRSGSGIVFYADAVRG (서열 번호:5), 및 RPLGHNTFDS (서열 번호:6); 또는 RSSQSLVNSYGNFTLS (서열 번호:7), GISNRFS (서열 번호:8), LQGTHQPPT (서열 번호:9), GYSFTGHLN (서열 번호:10), LIIPYNGGTSYNQKFKG (서열 번호:11), 및 GLRGFYAMDY (서열 번호:12).

[0179] 일부 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 경쇄는

DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYSGVKENLLAWYQQKPGQS

PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFDGTGLEIKR (서열 번호:13) 또는 DVVLTQTPLSLSVSFGDQVSISSRSSQLVNSYGNFTLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI STIKPEDLGMYYCLQGTHQPPT FGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0180] 일부 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 중쇄는 EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSFTMHVVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKNNLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLG HNTFDSWGQGLTVTVSS (서열 번호:15) 또는 EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDSAVYFCRGLRG FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0181] 일부 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 항체 경쇄는 DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYSGVKENLLAWYQQKPGQS PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFDGTGLEIKR (서열 번호:13) 또는 DVVLTQTPLSLSVSFGDQVSISSRSSQLVNSYGNFTLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI STIKPEDLGMYYCLQGTHQPPT FGPGTKLEVK (서열 번호:14) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 상기 항체 중쇄는 EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSFTMHVVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKNNLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLG HNTFDSWGQGLTVTVSS (서열 번호:15) 또는 EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDSAVYFCRGLRG FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 에서 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0182] 일부 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간화된 항체, 키메라성 항체, 이중특이적 항체, 이중큰주게이트 항체, 및 면역독소로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0183] 일부 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기 중 임의의 하나에서 제시된 HVR과 적어도 90% 동일한 적어도 1종의 HVR을 포함한다: KSSQSLYSGVKENLLA (서열 번호:1), ASIRFT (서열 번호:2), QQGINNPLT (서열 번호:3), GFTFSFTMH (서열 번호:4), FIRSGSGIVFYADAVRG (서열 번호:5), 및 RPLGHNTFDS (서열 번호:6); 또는 RSSQLVNSYGNFTLS (서열 번호:7), GISNRFS (서열 번호:8), LQGTHQPPT (서열 번호:9), GYSFTGHLMN (서열 번호:10), LIIPYNGGTSYNQKFKG (서열 번호:11), 및 GLRGFYAMDY (서열 번호:12).

[0184] 일부 구현예에서, 상기 항-TIGIT 항체 또는 이의 단편은 DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYSGVKENLLAWYQQKPGQS PKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFDGTGLEIKR (서열 번호:13), 또는 DVVLTQTPLSLSVSFGDQVSISSRSSQLVNSYGNFTLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI STIKPEDLGMYYCLQGTHQPPT FGPGTKLEVK (서열 번호:14), EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSFTMHVVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNKNNLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLG HNTFDSWGQGLTVTVSS (서열 번호:15), 또는 EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDSAVYFCRGLRG FYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열 번호:16) 각각에서 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및/또는 중쇄를 포함한다.

[0185] 항암제 및 항암요법

[0186] 본 발명의 특정 양태는 항암제 및 항암 요법에 관한 것이다. 이론에 구속됨이 없이, 하기가 고려된다: TIGIT의 특성으로 인하여 (참고: 예컨대, 미국 특허 공보 번호 US20040121370 및 미국 특허 공보 번호 US20130251720), TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소 또는 억제하는 제제는 예컨대, 하기에 의하여 항암제 및/또는 항암 요법의 효과를 증진할 수 있다: 암의 치료 또는 암 진행의 지연에 의하여; 암 재발 또는 암 진행의 감소 또는 억제에 의하여; 종양 면역성의 치료 또는 이의 진행의 지연에 의하여; 및/또는 암을 갖는 개체에서의 면역 반응 또는 작용의 증가, 증진 또는 자극에 의하여. 본 분야의 숙련가에게 인식될 바와 같이, 본원에 기술된 항암제 및 항암 요법은 개별적으로 또는 결합하여 사용될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 하기로 부여된다: 본 개시내용의 항암제, 본 개시내용이 항암 요법, 또는 본 개시내용의 항암제 및 본 개시내용의 항암 요법.

[0187] 일부 구현예에서, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제는 항암 요법과 결합하여 부여될 수 있다. 본 개시내용의 항암 요법은 하기를 포함할 수 있다: 방사선 요법, 수술, 화학요법, 유전자 요법 (예컨대, 유전자 요법 백신 예컨대 ALLOVECTIN[®], LEUVECTIN[®], 및 VAXID[®]), DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요

법, 골수 이식, 나노요법, 단클론성 항체 요법, 또는 이의 조합. 항암 요법은 보조 또는 선행보조(neoadjuvant) 요법의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 항암 요법은 부작용 제한 제제 (예컨대, 치료 부작용의 발생 및/또는 중증도를 경감하도록 의도된 제제, 예컨대 항-어지럼증 제제 등)의 투여이다. 일부 구현예에서, 항암 요법은 방사선 요법이다. 일부 구현예에서, 항암 요법은 수술이다. 일부 구현예에서, 항암 요법은 본원에 기술된 화학치료제 중 1종 이상일 수 있다. 이러한 요법 중 임의의 것은 본 개시내용의 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제의 결합하여 투여될 수 있다.

[0188] 일부 구현예에서, 상기 항암제는 화학치료적 또는 성장 억제성 제제, 표적화된 치료제, 키메라성 항원 수용체를 발현시키는 T 세포, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체-약물 콘주게이트, 혈관형성 억제제, 항신생물성 제제, 암 백신, 보조제, 및 이들의 조합이다.

[0189] 일부 구현예에서, 항암제는 화학치료적 또는 성장 억제성 제제이다. 예를 들어, 상기 화학치료적 또는 성장 억제성 제제는 알킬화제, 안트라사이클린, 항-호르몬제, 아로마타제 억제제, 항-안드로겐, 단백질 키나제 억제제, 지질 키나제 억제제, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임, 항대사물질, 토포이소머라제 억제제, 세포독성 약물 또는 항종양 항생제, 프로테아솜 억제제, 항-미세소관 제제, EGFR 길항제, 레티노이드, 티로신 키나제 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0190] 화학치료제의 예시는 하기를 포함할 수 있다: 예를로티닙 (TARCEVA[®], Genentech/OSI Pharm.), 보르테조미드 (VELCADE[®], Millennium Pharm.), 디설피람, 에피갈로카테킨 갈레이트, 살리노스포라마이드 A, 카르필조미드, 17-AAG (젤다나마이신), 라디시콜, 락테이트 탈수소효소 A (LDH-A), 플베스트란트 (FASLODEX[®], AstraZeneca), 서니팅 (SUTENT[®], Pfizer/Sugen), 레트로졸 (FEMARA[®], Novartis), 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC[®], Novartis), 피나서네이트 (VATALANIB[®], Novartis), 옥살리플라틴 (ELOXATIN[®], Sanofi), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시롤리무스, RAPAMUNE[®], Wyeth), 라파티닙 (TYKERB[®], GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파미드 (SCH 66336), 소라페닙 (NEXAVAR[®], Bayer Labs), 게피티닙 (IRESSA[®], AstraZeneca), AG1478, 알킬 설포네이트 예컨대 부셀판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민 (하기 포함: 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸로멜라민(trimethylomelamine); 아세토게닌 (특히 블라타신 및 블라타시논); 캄프토테신 (하기 포함: 토포테칸 및 이리노테칸); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (하기 포함: 이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 바이젤레신 합성 유사체); 크립토파이신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 아드레노코르티코스테로이드 (하기 포함: 프레드니손 및 프레드니솔론); 사이프로테론 아세테이트; 5 α -환원효소 (하기 포함: 피나스테라이드 및 두타스테라이드)); 보리노스테트, 로미렙신, 파노비노스테트, 발프로산, 모세티노스테트 돌라스타틴; 알데스류긴, 탈크 듀오카르마이신 (하기 포함: 합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1); 엘뤼테로빈; 판크라티스타틴; 사르코티딘; 스폰지스타틴; 항생제 예컨대 엔딘 항생제 (예를 들면, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 γ II 및 칼리키아마이신 ω II (*Angew Chem. Int'l. Ed. Engl.* 1994 33:183-186); 다이네마이신 (하기 포함: 다이네마이신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오키노스타틴 발색단 및 관련된 색소단백질 엔딘 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르루신, ADRIAMYCIN[®] (독소루비신), 모폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피머, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 염산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항-부신 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 염산 보충물 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스포마이드 글리코사이드; 아미노레벌린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트랙세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트

론; 모피담놀; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소크산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK[®] 다당류 복합체(JHS 다당류 복합체 (JHS 천연 생성물, Eugene, Oreg.); 라족산; 라이족산; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아진산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("아라(Ara)-C"); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들면, 탁솔 (파클리탁셀; Bristol-Myers Squibb 중앙학, Princeton, N.J.), ABRAXANE[®] (크레모포어 부제), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), 및 TAXOTERE[®] (도세탁셀, 독세탁셀; Sanofi-Aventis); 클로르람부실; GEMZAR[®] (젬시타빈); 6-티오구아닌; 머캅토포린; 메토티렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE[®] (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 테다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (XELODA[®]); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0191] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있다: 알킬화제 (하기를 포함: 일작용성 및 이작용성 알킬화제) 예컨대 티오테파, CYTOXAN[®] 사이클로스포스파마이드(cyclophosphamide), 질소 머스타드 예컨대 클로르람부실, 클로마파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님무스틴; 테모졸로마이드; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0192] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있다: 안트라사이클린 예컨대 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 발루비신, 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0193] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있다: 항-호르몬제 예컨대 항-에스트로젠 및 선택적 에스트로젠 수용체 조절물질 (SERM) (하기를 포함: 예를 들면, 타목시펜 (NOLVADEX[®]; 타목시펜 시트레이트 포함), 탈록시펜, 드롤록시펜, 아오독시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케녹시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON[®] (토레미핀 시트레이트)); 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0194] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있다: 부신 내 에스트로젠 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제 예컨대, 예를 들면, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE[®] (메게스트롤 아세테이트), AROMASIN[®] (엑세메스탄; Pfizer), 포르메스타니, 파드로졸, RIVISOR[®] (보로졸), FEMARA[®] (레트로졸; Novartis), 및 ARIMIDEX[®] (아나스트로졸; AstraZeneca); 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0195] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있다: 항-안드로젠 예컨대 플루타미드, 닐루타마이드, 바이칼루타마이드, 류프롤라이드 및 고세렐린; 부세렐린, 트립테렐린, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 디에틸스틸베스트롤, 프레마린, 플루옥시메스테론, 모든 트랜스레티노산, 펜레티나이드, 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0196] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있다: 단백질 키나제 억제제, 지질 키나제 억제제, 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식이 수반된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것, 예컨대, 예를 들면, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras.

[0197] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있다: 리보자임 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예를 들면, ANGIOZYME[®]) 및 HER2 발현 억제제.

[0198] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있다: 세포독성 약물 또는 항종양 항생제, 예컨대 닥티노마이신, 악티노마이신, 블레오마이신, 플리카마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

- [0199] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있다: 프로테아솜 억제제 예컨대 보르테조미드 (VELCADE[®], Millennium Pharm.), 에폭소마이신 예컨대 카르필조미드 (KYPROLIS[®], Onyx Pharm.), 마리조미드 (NPI-0052), MLN2238, CEP-18770, 오프로조미드, 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.
- [0200] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있다: 항-미세소관 제제 예컨대 빈카 알칼로이드, (빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 및 비노렐빈 포함); 탁산 (파클리탁셀 및 도세탁셀 포함); 포도필로톡신; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.
- [0201] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있고: “EGFR 길항제,” (EGFR에 결합하거나, 달리는 이에 직접 상호작용하고, 이의 신호전달 활성을 예방 또는 감소시키는 화합물로 지칭되고, 대안적으로 “EGFR i”로 지칭됨). 상기 제제의 예시는 EGFR에 결합하는 항체 및 소분자를 포함한다. EGFR에 결합하는 항체의 예시는 하기를 포함한다: MAb 579 (ATCC CRL HB 8506), MAb 455 (ATCC CRL HB8507), MAb 225 (ATCC CRL 8508), MAb 528 (ATCC CRL 8509) (참고: 미국 특허 번호 4,943, 533, Mendelsohn *et al.*) 및 이의 변이체, 예컨대 키메라화된 225 (C225 또는 세툽시맵; ERBUTIX[®]) 및 재형상화된 인간 225 (H225) (참고, WO 96/40210, Imclone Systems Inc.); IMC-11F8, 완전 인간, EGFR-표적 항체 (Imclone); 유형 II 돌연변이체 EGFR에 결합하는 항체 (미국 특허 번호 5,212,290); 미국 특허 번호 5,891,996에 기재된, EGFR에 결합하는 인간화되고 키메라성인 항체; 및 EGFR에 결합하는 인간 항체, 예컨대 파니투무맵의 ABX-EGF (참고 WO98/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto *et al. Eur. J. Cancer* 32A:636-640 (1996)); EMD7200 (마투주맵) EGFR 결합 (EMD/Merck)을 위하여 EGF 및 TGF-알파 둘 모두와 경쟁하는 EGFR에 대하여 지향된, 인간화된 EGFR 항체; 및 인간 EGFR 항체, HuMax-EGFR (GenMab); 완전 인간 항체 (하기로 공지됨: E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 및 E7.6.3 그리고 하기에 기술됨: US 6,235,883); MDX-447 (Medarex Inc); 및 mAb 806 또는 인간화된 mAb 806 (Johns *et al., J. Biol. Chem.* 279(29):30375-30384 (2004)). 항-EGFR 항체는 세포독성 제제와 콘주게이트되어 이로써 면역접합체를 생성할 수 있다 (참고: 예를 들어 EP659439A2, Merck Patent GmbH). EGFR 길항제는 하기를 포함한다: 하기에 기술된 화합물과 같은 소분자: 5,616,582, 5,457,105, 5,475,001, 5,654,307, 5,679,683, 6,084,095, 6,265,410, 6,455,534, 6,521,620, 6,596,726, 6,713,484, 5,770,599, 6,140,332, 5,866,572, 6,399,602, 6,344,459, 6,602,863, 6,391,874, 6,344,455, 5,760,041, 6,002,008, 및 5,747,498, 뿐만 아니라 하기의 PCT 공보: WO98/14451, WO98/50038, WO99/09016, 및 WO99/24037. 특정한 소분자 EGFR 길항제는 하기를 포함한다: OSI-774 (CP-358774, 에를로티닙, TARCEVA[®] Genentech/OSI 의약품); PD 183805 (CI 1033, 2-프로펜아미드, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모폴리닐)프로폭시]-6-퀴나졸리닐]-, 디하이드로클로라이드, Pfizer Inc.); ZD1839, 게피티닙 (IRESSA[®]) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-N2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,8-디아민, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-페닐에틸)아미노]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀); (R)-6-(4-하이드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘); CL-387785 (N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸리닐]-2-부틴아미드(butynamide)); EKB-569 (N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부틴아미드) (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); 이중 EGFR/HER2 티로신 키나제 억제제 예컨대 라파티닙 (TYKERB[®], GSK572016 또는 N-[3-클로로-4-[(3 플루오로페닐)메톡시]페닐]-6[5[[[2메틸설포닐)에틸]아미노]메틸]-2-푸라닐]-4-퀴나졸린아민).
- [0202] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있다: 티로신 키나제 억제제 (선행 단락에 주지된 EGFR-표적화된 약물 포함); 소분자 HER2 티로신 키나제 억제제 예컨대 TAK165 (Takeda로부터 이용가능함); CP-724,714, ErbB2 수용체 티로신 키나제의 경구 선택적 억제제 (Pfizer 및 OSI); 이중-HER 억제제 예컨대 EKB-569 (Wyeth로부터 이용가능함) (EGFR에 우선적으로 결합하지만 HER2 및 EGFR-과발현 세포 둘 모두를 억제함); 라파티닙 (GSK572016; Glaxo-SmithKline로부터 이용가능함), 경구 HER2 및 EGFR 티로신 키나제 억제제; PKI-166 (Novartis로부터 이용가능함); 팬(pan)-HER 억제제 예컨대 카네르티닙 (CI-1033; Pharmacia); Raf-1 억제제 예컨대 안티센스 제제 ISIS-5132 (Raf-1 신호전달을 억제하는 ISIS 의약품으로부터 이용가능함); 비-HER 표적화된 TK 억제제 예컨대 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC[®], Glaxo SmithKline로부터 이용가능함); 다중-표적화된 티로신 키나제 억제제 예컨대 수니티닙 (SUTENT[®], Pfizer로부터 이용가능함); VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제 예컨대 바탈라닙 (PTK787/ZK222584, Novartis/Schering AG로부터 이용가능함); MAPK 세포외 조절된 키나제 I 억제제 CI-1040 (Pharmacia로부터 이용가능함); 퀴나졸린, 예컨대 PD 153035, 4-(3-클로로아닐리노) 퀴나졸린; 피리도피리미딘; 피리미도피리미딘; 피롤로피리미딘, 예컨대 CGP 59326, CGP 60261 및 CGP 62706; 피라졸로피리

미딘, 4-(페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘; 쿠르쿠민 (디페롤로일 메탄, 4,5-비스 (4-플루오로아닐리노)프탈이미드); 타이르포스틴 (니트로티오펜 모이어티 함유); PD-0183805 (Warner-Lambers); 안티센스 분자 (예를 들면, HER-암호화 핵산에 결합하는 것들); 퀴녹살린 (미국 특허 번호 5,804,396); 트리포스틴 (미국 특허 번호 5,804,396); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); 팬(pan)-HER 억제제 예컨대 CI-1033 (Pfizer); 아피니타 (ISIS 3521; Isis/Lilly); 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); 세막시닙 (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), 라파마이신 (시클리무스, RAPAMUNE®); 또는 하기 특허 공보 중 임의의 것에 기재된 것들: 미국 특허 번호 5,804,396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca) 및 WO 1996/33980 (Zeneca).

[0203] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있다: 레티노이드 예컨대 레티노산 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0204] 일부 구현예에서, 화학치료제는 항-대사물질을 포함할 수 있다. 항-대사물질의 예시는 하기를 포함할 수 있다: 엽산 유사체 및 항엽산제 예컨대 데노프테린, 메토틱렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피리딘, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 5-플루오로우라실 (5-FU), 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 뉴클레오시드 유사체; 및 뉴클레오티드 유사체.

[0205] 일부 구현예에서, 화학치료제는 토포이소머라제 억제제를 포함할 수 있다. 토포이소머라제 억제제의 예시는 하기를 포함할 수 있다: 토포이소머라제 I 억제제 예컨대 LURTOTECAN® 및 ABARELIX® rrmH; 토포이소머라제 II 억제제 예컨대 독소루비신, 에피루비신, 에토포시드, 및 블레오마이신; 및 토포이소머라제 억제제 RFS 2000.

[0206] 일부 구현예에서, 화학치료제는 하기를 포함할 수 있다: 히스톤 탈아세틸화효소 억제제 예컨대 보리노스태트, 로미덱신, 벨리노스태트, 모세티노스태트, 발프로산, 파노비노스테이트(panobinostat), 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0207] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 텍소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 알코올, 모메타손, 암시노나이드, 부테소나이드, 데소나이드, 플루오시노나이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 베타메타손, 베타메타손 나트륨 포스페이트, 텍사메타손, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 플루오코르톨론, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-발레레이트, 아클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 프레드니카르베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타손-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트 및 플루프레드니텐 아세테이트; 면역 선택적 항-염증성 펩티드 (ImSAIDs) 예컨대 페닐알라닌-글루타민-글리신 (FEG) 및 이의 D-이성질체 형태 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); 항-류마티스성 약물 예컨대 아자티오프린, 사이클로스포린 (사이클로스포린 A), D-페니실아민, 금 염, 하이드록시클로로퀸, 레플루노마이드미노사이클린, 설파살라진, 중앙 피사 인자 알파 (TNF α) 차단제 예컨대 에타네르셉트 (엔브렐), 인플릭시맵 (레미케이드), 아달리우맵 (휴미라), 세르톨리주맵 페골 (심지아), 골리우맵 (심포니), 인터류킨 1 (IL-1) 차단제 예컨대 아나킨라 (Kineret), T 세포 상호작용 차단제 예컨대 아바타셉트 (Orencia), 인터류킨 6 (IL-6) 차단제 예컨대 토실리주맵 (ACTEMERA®); 인터류킨 13 (IL-13) 차단제 예컨대 레브리키주맵; 인터페론 알파 (IFN) 차단제 예컨대 론탈리주맵; 베타 7 인테그린 차단제 예컨대 rhuMab Beta7; IgE 경로 차단제 예컨대 항-M1 prime; 분비된 동형삼량체 LTa3 및 막 결합된 헤테로트머 LTa1/ β 2 차단제 예컨대 항-림프독소 알파 (LTa); 방사성 동위원소 (예를 들면, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu의 방사성 동위원소); 여러 종류의 조사 제제 예컨대 티오플라틴, PS-341, 페닐부티레이트, ET-18- OCH₃, 또는 파르네실 전달효소 억제제 (L-739749, L-744832); 폴리페놀 예컨대 쿠에르세틴, 레스베라트롤, 피세아탄놀, 에피갈로카테카인(epigallocatechine) 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아니딘, 베틀린산 및 이의 유도체; 자가포식 억제제 예컨대 클로로퀸; 델타-9-테트라하이드로칸나비놀 (드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파콘; 라파콘; 콜히친; 베틀린산; 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프토테신; 포도필로톡신; 테가푸르 (UFTORAL®); 백사로텐 (TARGRETIN®); 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트 (예를 들면, BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티드로네이트 (DIDROCAL®), NE-58095, 졸레드론산/졸레드로네이트 (ZOMETA®), 알렌드로네이트 (FOSAMAX®), 팔미드로네이트 (AREDIA®), 티루드로네이트 (SKELID®), 또는 리센드로네이트 (ACTONEL®); 및 표피 성장 인자

수용체 (EGF-R); 백신 예컨대 THERATOPE® 백신; 페리포신, COX-2 억제제 (예를 들면 셀레코싹 또는 에토리코싹), 프로테오솜 억제제 (예를 들면 PS341); CCI-779; 티피파르닙 (R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 억제제 예컨대 오블리메르센 나트륨 (GENASSENSE®); 픽산트론; 파르네실전달효소 억제제 예컨대 로나파르닙 (SCH 6636, SARASAR™); 및 상기 중 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기 중 2종 이상의 조합 예컨대 CHOP, 하기의 병용요법에 대한 약어: 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론; 및 폴폭스(FOLFOX), 하기를 갖는 치료 레지멘에 대한 약어: 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (ELOXATIN™).

[0208]

화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 진통, 해열 및 항-염증성 효과를 갖는 비-스테로이드 항-염증성 약물. NSAID는 효소 사이클로옥시게나제의 비-선택적 억제제를 포함한다. NSAID의 구체적인 예는 하기를 포함한다: 아스피린, 프로피온산 유도체 예컨대 이부프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루르바이프로펜, 옥사프로진 및 나프록센, 아세트산 유도체 예컨대 인도메타신, 설린락, 에토돌락, 디클로페낙, 에놀산 유도체 예컨대 피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 로르녹시캄 및 이속시캄, 페남산 유도체 예컨대 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톨페남산, 및 COX-2 억제제 예컨대 셀레코싹, 에토리코싹, 루미라코싹, 파레코싹, 로페코싹, 로페코싹, 및 발데코싹. NSAID는 하기 병태의 증상 완화에 대해 표지될 수 있다: 예컨대 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 관절병증, 강직 척추염, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 급성 통풍, 월경이상증, 전이성 골 통증, 두통 및 편두통, 수술후 통증, 염증 및 조직 부상으로 인한 경도-내지-중간 정도 통증, 열증, 장폐색증, 및 신장 산통.

[0209]

본원에서 사용되는 "성장 억제성 제제"는 시험관내 또는 생체내 세포의 성장을 억제하는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 따라서, 당해분야의 숙련가는, 많은 제제 (예컨대 상기 기술된 것들 중 다수)가 화학치료제 및 성장 억제성 제제들 모두로 범주화될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일 구현예에서, 성장 억제성 제제는 항원이 결합하는 항원을 발현하는 세포의 증식을 예방 또는 감소시키는 성장 억제성 항체이다. 또 다른 구현예에서, 성장 억제성 제제는 S 상에서 세포의 백분율을 유의미하게 감소시키는 것일 수 있다. 성장 억제제의 예는 세포 주기 진행을 차단하는 제제(S 상 이외의 지점에서), 예컨대 G1 정지 및 M-상 정지를 유도하는 제제가 포함될 수 있다. 전형적인 M-상 차단제는 하기를 포함한다: 빈카 알칼로이드 (빈크리스틴 및 빈블라스틴), 탁산, 및 토포이소머라제 II 억제제, 예컨대 독소루비신, 에토포시드, 및 블레오마이신. G1을 정지시키는 제제, 예를 들면, DNA 알킬화제, 예컨대 타목시펜, 프레드니손, 카카르바진, 메클로레타민, 시스플라틴, 메토타렉세이트, 5-플루오로우라실, 및 아라-C도 S-상 정지로 변진다. 추가 정보는 하기에서 발견될 수 있다: Mendelsohn and Israel, eds., The Molecular Basis of Cancer, Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami et al. (W.B. Saunders, Philadelphia, 1995), e.g., p. 13. 탁산 (파클리탁셀 및 도세탁셀)은 둘 다 주목(yew tree)에서 유도된 항암 약물이다. 유럽 주목에서 유도된 도세탁셀 (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer)은 파클리탁셀의 반합성 유사체(TAXOL®, Bristol-Myers Squibb)이다. 파클리탁셀 및 도세탁셀은 튜블린 이량체로부터 미세소관의 조립을 촉진하고, 탈중합 방지에 의해 미세소관을 안정화하여 세포에서 유사분열의 억제를 야기한다.

[0210]

일부 구현예에서, 항암제는 표적화된 치료제이다. 예를 들어, 상기 표적화된 치료제는 B-raf 억제제, MEK 억제제, K-ras 억제제, c-Met 억제제, Alk 억제제, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제, Akt 억제제, mTOR 억제제, 이중 포스파티딜이노시톨 3-키나제/mTOR 억제제, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "억제제"는 가장 광범위한 의미로 사용되며, 이의 표적의 생물학적 활성을 억제하는, 임의의 소분자, 단백질, 또는 기타 거대분자를 포괄한다.

[0211]

일부 구현예에서, 표적화된 치료제는 하기를 포함할 수 있다: B-Raf 억제제 예컨대 베무라페닙 (Zelboraf®로도 공지됨), 다브라페닙 (Tafinlar®로도 공지됨), 및 에를로티닙 (Tarceva®로도 공지됨); MEK 억제제, 예컨대 MEK1 억제제 (MAP2K1로도 공지됨) 또는 MEK2 (MAP2K2로도 공지됨), 코비메티닙 (GDC-0973 또는 XL-518로도 공지됨), 및 트라메티닙 (Mekinist®로도 공지됨); K-Ras 억제제; c-Met 억제제 예컨대 오나투주맙 (MetMAB로도 공지됨); Alk 억제제 예컨대 AF802 (CH5424802 또는 알렉티닙으로도 공지됨); 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제 예컨대 이텔랄리싹 (GS-1101 또는 CAL-101로도 공지됨), BKM120, 및 페리포신 (KRX-0401로도 공지됨); Akt 억제제 예컨대 GSK690693, MK2206, 및 GDC-0941; an mTOR 억제제 예컨대 시롤리무스 (라파마이신으로도 공지됨), 템시롤리무스 (CCI-779 또는 Torisel®로도 공지됨), 에버롤리무스 (RAD001로도 공지됨), 리다포롤리무스 (AP-23573, MK-8669, 또는 데포르리무스로도 공지됨), OSI-027, AZD8055, 및 INK128; 및 이중 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K)/mTOR 억제제 예컨대 XL765, GDC-0980, BEZ235 (NVP-BEZ235로도 공지됨), BGT226, GSK2126458, PF-04691502, 및 PF-05212384 (PKI-587로도 공지됨).

- [0212] 일부 구현예에서, 항암제는 키메라 항원 수용체를 발현하는 T 세포이다. 본원에 사용된 바와 같이, 키메라 항원 수용체 (또는 CAR)은, T 세포 내에서 발현될 경우, T 세포 상에 CAR의 특이성을 부여하는 관심 항원에 특이적인 임의의 가공된 수용체를 지칭할 수 있다. 표준 분자 기술을 사용하여 일단 형성되면, 키메라 항원 수용체를 발현하는 T 세포는 환자 내로, 입양 세포 전달과 같은 기술로 도입될 수 있다. 예를 들어, 키메라 항원 수용체를 발현하는 T 세포는 하기를 발현할 수 있다: 양성-음성 TGF 베타 수용체, *예컨대*, 양성-음성 TGF 베타 type II 수용체. 키메라 항원 수용체 및 양성-음성 TGF 베타 수용체를 발현하는 T 세포를 사용하는 치료의 예시는 하기를 HERCREEM 프로토콜을 포함한다 (참고: 예를 들어, ClinicalTrials.gov Identifier NCT00889954).
- [0213] 일부 구현예에서, 항암제는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다: 알렘투주맵 (캄패스 (Campath)), 베바시주맵 (아바스틴 (AVASTIN®), Genentech); 세특시맵 (에르비투스 (ERBITUX®), Im클론); 과니투무맵 (벡티빅스 (VECTIBIX®), Amgen), 리툽시맵 (리툽산 (RITUXAN®), Genentech/Biogen Idec), 퍼투주맵 (옵니타그 (OMNITARG®), 2C4, Genentech), 트라스투주맵 (헤르셉틴 (HERCEPTIN®), Genentech), 토시투모맵 (벡사르 (Bexxar), Corixa), 및 항체 약물 콘주게이트, 켄투주맵 오조가미신 (마일로타그 (MYLOTARG®), Wyeth) 및 이의 조합. 본 발명의 화합물과 조합된 제제로서 치료적 잠재력을 갖는 추가의 인간화된 단클론성 항체는 하기를 포함한다: 아폴리주맵, 아셀리주맵, 아틀리주맵, 바피뉴주맵, 비바투주맵 메르탄신, 칸투주맵 메르탄신, 세델리주맵, 세르톨리주맵 페골, 시드푸시투주맵, 시드투주맵, 클리바투주맵, 다클리주맵, 에쿨리주맵, 에팔리주맵, 에프라투주맵, 에를리주맵, 펠비주맵, 폰톨리주맵, 켄투주맵 오조가미신, 이노투주맵 오조가미신, 라베투주맵, 린투주맵, 마투주맵, 메폴리주맵, 모타비주맵, 모토비주맵, 나탈리주맵, 니모투주맵, 놀로비주맵, 누마비주맵, 오크렐리주맵, 오말리주맵, 팔리비주맵, 파스콜리주맵, 펙푸시투주맵, 퍼투주맵, 펙셀리주맵, 랄리비주맵, 라니비주맵, 레슬리비주맵, 레슬리주맵, 레시비주맵, 루폴리주맵, 시브로투주맵, 시폴리주맵, 손투주맵, 타카투주맵 테트라세탄, 타도시주맵, 탈리주맵, 테피바주맵, 토실리주맵, 토랄리주맵, 트라스투주맵, 투코투주맵 셀모류킨, 투쿠시투주맵, 우마비주맵, 유르톡사주맵, 및 비실리주맵, 항-IL-12 (*예컨대*, ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories (IL-12 p40 단백질을 인식하기 위하여 유전적으로 변형된 재조합 배타적 인간-서열, 전장 IgG₁ λ 항체)), 항-IL-17 (*예컨대*, MCAF5352A 또는 RG7624), 및 이의 조합.
- [0214] 일부 구현예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CD52, VEGF-A, EGFR, CD20, HER2, HLA-DRB, CD62L, IL-6R, 아밀로이드 베타, CD44, CanAg, CD4, TNF 알파, IL-2, CD25, 보체 C5, CD11a, CD22, CD18, 호흡기 세포 융합 바이러스 F, 인터페론 감마, CD33, CEACAM5, IL-5, 인테그린 알파 4, IgE, IL-4, IL-5, CD154, FAP, CD2, MUC-1, AFP, 인테그린 αIIbβ3, C1fA, IL6R, CD40L, EpCAM, 시가-유사 독소 II, IL-12, IL-23, IL-17, 및 CD3로 선택된 표적에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, IL-17 (*예컨대* 상기 기술된 항-IL-17)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F, 및 이의 조합에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다.
- [0215] 일부 구현예에서, 항암제는 항체-약물 콘주게이트이다. 예를 들면, 항체-약물 콘주게이트는 하기를 포함할 수 있다: 메르탄신 또는 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE), *예컨대* 항-NaPi2b 항체-MMAE 콘주게이트 (DNIB0600A 또는 RG7599로도 공지됨), 트라스투주맵 엠탄신 (T-DM1, 아도-트라스투주맵 엠탄신, 또는 KADCYLA®, Genentech로도 공지됨), DMUC5754A, 비바투주맵 메르탄신 또는 칸투주맵 메르탄신, 및 엔도텔린 B 수용체 (EDNBR)를 표적화하는 항체-약물 콘주게이트, 예를 들면, MMAE에 콘주게이트된 EDNBR에 대해 지향된 항체. 예를 들면, 항체-약물 콘주게이트는 또한 하기를 포함할 수 있다: 칼리키아마이신 또는 에스페라마이신 (예를 들면, 칼리키아마이신 k 또는 에스페라마이신 A1), *예컨대* 켄투주맵 오조가미신 (MYLOTARG®, Wyeth) 또는 이노투주맵 오조가미신. 예를 들면, 항체-약물 콘주게이트는 또한 하기를 포함할 수 있다: 방사선동위원소 킬레이터, 예를 들면, 테트라세탄, *예컨대* 타카투주맵 테트라세탄 또는 클리바투주맵 테트라세탄, 또는 티옥세탄, *예컨대* 이브리투모맵 티옥세탄 (ZEVALIN®, Spectrum Pharma.). 본 개시내용의 항체-약물 콘주게이트에 관한, 용어 “항체”는, 이들이 목적 생물학적 활성, 즉, 약물에 콘주게이트될 수 있는 능력 및 항원으로의 특이적 결합을 나타내는 한, 가장 광범위한 의미에서 사용되고, 특히 하기를 포괄한다: 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중특이적 항체 (*예를 들면*, 이중특이적 항체) (적어도 2종의 온전한 항체, 및 항체 단편으로부터 형성됨) (*예를 들면*, Fab 단편, scFv, 미니바디, 디아바디, scFv 다량체, 또는 이중특이적 항체 단편).
- [0216] 일부 구현예에서, 항암제는 혈관형성 억제제이다. 예를 들어, 혈관형성 억제제는 하기를 포함할 수 있다: VEGF 길항제, *예컨대*, VEGF-A 길항제 *예컨대* 베바시주맵 (또한 하기로 공지됨: AVASTIN®, Genentech); 및 안지오프로이테틴 2 길항제 (또한 하기로 공지됨: Ang2) *예컨대* MEDI3617. 일부 구현예에서, 혈관형성 억제제는 항체를 포

함할 수 있다.

- [0217] 일부 구현예에서, 항암제는 항신생물성 억제제이다. 예를 들면, 항신생물성 제제는 하기를 포함할 수 있다: CSF-1R 표적화 제제 (M-CSFR 또는 CD115 로도 공지됨) 예컨대 항-CSF-1R (IMC-CS4로도 공지됨); 인터페론, 예를 들면, 인터페론 알파 또는 인터페론 감마, 예컨대 로페론-A (재조합 인터페론 알파-2a로도 공지됨); GM-CSF (재조합 인간 과립구 대식세포 집락 자극 인자, rhu GM-CSF, 사르그라모스틴, 또는 Leukine®로도 공지됨); IL-2 (알데스류킨 또는 Proleukin®로도 공지됨); IL-12; 및 CD20 표적화 항체 예컨대 오비누투주맙 (GA101 또는 Gazyva®로도 공지됨) 또는 리툽시맙.
- [0218] 일부 구현예에서, 항암제는 암 백신이다. 예를 들어, 암 백신은, 일부 구현예에서 개인화된 펩티드 백신인, 펩티드 암 백신을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서 펩티드 암 백신은, 다가의 긴 펩티드 백신, 다중-펩티드 백신, 펩티드 콕테일 백신, 혼성 펩티드 백신, 또는 펩티드-펄스(peptide-pulsed) 수지상 세포 백신 (참고: 예컨대, Yamada et al., Cancer Sci, 104:14-21, 2013).
- [0219] 일부 구현예에서, 항암제는 보조제이다. 예컨대 암-관련 항원에 대한 항암 면역 반응을 증진하거나, 면역계 성분에 대한 암 항원의 제시를 보조하는 임의의 물질이, 본 개시내용의 항암 보조제로 고려된다.
- [0220] 일부 구현예에서, 상기 항암제는 TLR 작용제, 예컨대, 폴리-ICLC (Hiltonol®로도 공지됨), LPS, MPL, 또는 CpG ODN; 종양 괴사 인자 (TNF) 알파; IL-1; HMGB1; IL-10 길항제; IL-4 길항제; IL-13 길항제; CX3CL1 표적화 치료; CXCL9 표적화 치료; CXCL10 표적화 치료; CCL5 표적화 치료; LFA-1 또는 ICAM1 작용제; 및 셀렉틴 작용제로부터 선택된다.
- [0221] **IV. 키트**
- [0222] 또 다른 양태에서, 항암제 및 개체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 상기 항암제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트가 제공된다. TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 및/또는 항암 요법 중 임의의 것이 키트에 포함된다.
- [0223] 또 다른 양태에서, 항암제 및 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 및 개체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 상기 항암제 및 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트가 제공된다. TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 및/또는 항암 요법 중 임의의 것이 키트에 포함된다.
- [0224] 또 다른 양태에서, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 개체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트가 제공된다. TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 또는 항암 요법 중 임의의 것이 키트에 포함된다.
- [0225] 또 다른 양태에서, 항암제 및 암을 가진 개체에서 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 상기 항암제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트가 제공된다. TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 및/또는 항암 요법 중 임의의 것이 키트에 포함된다.
- [0226] 또 다른 양태에서, 항암제 및 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 및 상기 항암제 및 암을 가진 개체에서 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하기 위해 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트가 제공된다. TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 및/또는 항암 요법 중 임의의 것이 키트에 포함된다.
- [0227] 또 다른 양태에서, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 암을 가진 개체에서 암 재발 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트가 제공된다. TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 또는 항암 요법 중 임의의 것이 키트에 포함된다.
- [0228] 또 다른 양태에서, 항암제 및 암을 가진 개체에서 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 상기 항암제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트가 제공된다. TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암

제 및/또는 항암 요법 중 임의의 것이 키트에 포함된다.

- [0229] 또 다른 양태에서, 항암제 및 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 및 상기 항암제 및 암을 가진 개체에서 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트가 제공된다. TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 및/또는 항암 요법 중 임의의 것이 키트에 포함된다.
- [0230] 또 다른 양태에서, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 암을 가진 개체에서 종양 면역성을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트가 제공된다. TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 또는 항암 요법 중 임의의 것이 키트에 포함된다.
- [0231] 또 다른 양태에서, 항암제 및 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제와 함께 상기 항암제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트가 제공된다. TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 및/또는 항암 요법 중 임의의 것이 키트에 포함된다.
- [0232] 또 다른 양태에서, 항암제 및 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제, 및 상기 항암제 및 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하기 위해 상기 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트가 제공된다. TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 및/또는 항암 요법 중 임의의 것이 키트에 포함된다.
- [0233] 또 다른 양태에서, TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 암을 가진 개체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나 자극하기 위해 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제를 항암제 또는 항암 요법과 함께 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장 삽입물을 포함하는, 키트가 제공된다. TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 제제 및 항암제 또는 항암 요법 중 임의의 것이 키트에 포함된다.
- [0234] 일부 구현예에서, 키트는 본원에 기술된 TIGIT 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 1종 이상의 제제 및 항암제를 함유하는 용기를 포함한다. 적절한 용기는, 예를 들어, 하기를 포함한다: 보틀, 바이알 (예를 들어, 이중 챔버 바이알), 주사기 (예컨대 단일 또는 이중 챔버 주사기) 및 시험 튜브. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로부터 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 키트는 라벨 (예컨대, 용기와 결합되거나 또는 그 위에 있음) 또는 포장 삽입물을 포함할 수 있다. 라벨 또는 포장 삽입물은, 그 안에 함유된 화합물이, 암을 갖는 개체의 면역 반응을 증진하기 위하여, 또는 개체 내에서 암을 치료 또는 이의 진행을 지연시키기 위하여 유용하거나 이를 위해 의도될 수 있다는 것을 표시할 수 있다. 키트는 기타의 완충제, 희석제, 충전제, 니들, 및 주사기를 포함한, 상업적 및 사용자 견지에서 바람직한 기타의 물질을 추가로 포함할 수 있다.
- [0235] 본 명세서에서 지칭된 모든 특허, 특허 출원, 문서, 및 논문은 그 전체가 참고로써 본 명세서에 통합되어 있다.

서 열 목 록

- <110> Genentech, Inc.
GROGAN, Jane L.
- <120> METHODS OF TREATING CANCER USING TIGIT INHIBITORS AND ANTI-CANCER AGENTS
- <130> 146392027240
- <150> US 62/025,394
- <151> 2014-07-16
- <160> 26
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 1
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser Gly Val Lys Glu Asn Leu Leu
 1 5 10 15
 Ala

<210> 2
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 2
 Ala Ser Ile Arg Phe Thr
 1 5

<210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 3
 Gln Gln Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr
 1 5

<210> 4
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 4
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Thr Met His
 1 5 10

<210> 5
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 5
 Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val Arg
 1 5 10 15
 Gly

<210> 6
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 6
 Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser
 1 5 10

<210>
 > 7
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 7
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Asn Ser Tyr Gly Asn Thr Phe Leu Ser
 1 5 10 15

<210> 8
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 8
 Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

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

<400> 9
 Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Pro Thr
 1 5

<210> 10
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 10
 Gly Tyr Ser Phe Thr Gly His Leu Met Asn
 1 5 10

<210> 11
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 11
 Leu Ile Ile Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 12
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 12
 Gly Leu Arg Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 13

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser

20 25 30

Gly Val Lys Glu Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln

85 90 95

Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg

<210> 14

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 14

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

1 5 10 15

Asp Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Asn Ser

[illegible]

<210> 15

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 16

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

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

1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly His

20 25 30

Leu Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Leu Ile Ile Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ser Arg Gly Leu Arg Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 17

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

gatgttgtgt tgactcaaac tccactctcc ctgtctgtca gctttggaga tcaagtttct 60

atctcttgca ggtctagtca gagtcttgta aacagttatg ggaacacctt tttgtcttgg 120

tacctgcaca agcctggcca gtctccacag ctctcatct ttgggatttc caacagattt 180
tctggggtgc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggga cagatttcac actcaagatc 240
agcacaataa agcctgagga cttgggaatg tattactgct tacaaggtac gcatcagcct 300

cccacgttcg gtcttgggac caagctggag gtgaaa 336

<210> 18

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggaacttc aatgaagata 60

tcctgcaagg ctcttggtta ctcttactt ggccatctta tgaactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga accttgagtg gattggactt attattcctt acaatggtgg tacaagctat 180

aaccagaagt tcaagggaac ggccacattg actgtagaca agtcatccag cacagcctac 240

atggagctcc tcagtctgac ttctgatgac tctgcagtct atttctgttc aagaggcctt 300

aggggcttct atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctca 357

<210> 19

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 20

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

1 5 10

<210> 21

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 21

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 22

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

1 5 10

<210> 23

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 24

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

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

1 5 10 15

<210> 25

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 25

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 26

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10