



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0004624
(43) 공개일자 2025년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7030152
(22) 출원일자(국제) 2023년02월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/012836
(87) 국제공개번호 WO 2023/154482
국제공개일자 2023년08월17일
(30) 우선권주장
63/308,800 2022년02월10일 미국(US)

(71) 출원인
넥스트포인트 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 5층 플로어 메
인 스트리트 238
(72) 발명자
에테마드-길버트슨 비잔
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 5층 플로어 메
인 스트리트 238 넥스트포인트 테라퓨틱스, 인코
포레이티드 내
라우쉬 매튜
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 5층 플로어 메
인 스트리트 238 넥스트포인트 테라퓨틱스, 인코
포레이티드 내
(74) 대리인
장훈

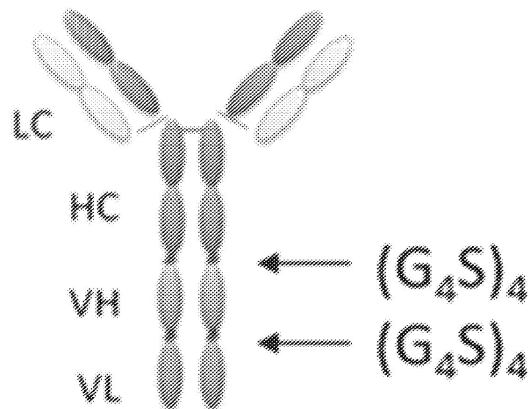
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 T 세포 및 NK 세포 인계이저

(57) 요약

본 개시내용은 T 세포 및/또는 NK 세포 관여 제제 및 이의 용도에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (i) 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2)에 선택적으로 결합하는 제1 항원 결합 도메인; 및 (ii) 적어도 하나의 종양 연관 항원(TAA)에 선택적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 본원에 개시된 이러한 제제(예를 들어, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편)는 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하고/하거나 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법에서 사용될 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/02 (2018.01)

C07K 16/2827 (2013.01)

C07K 16/2887 (2013.01)

G01N 33/57484 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/622 (2013.01)

C07K 2317/71 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편으로서,

(i) 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2)에 선택적으로 결합하는 제1 항원 결합 도메인; 및

(ii) 적어도 하나의 종양 연관 항원(TAA)에 선택적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인

을 포함하는, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인은 면역 효과기 세포를 활성화하는, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인은 면역 효과기 세포를 종양 미세환경에 동원하는, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 면역 효과기 세포는 T 세포 및/또는 NK 세포이거나 이들을 포함하는, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 TAA는 HHLA2, CD123, B7-H3, B7-H4, CD33, CD30, HER2, CD22, CD79b, Nectin-4, Trop-2, BCMA, CD19, 엽산 수용체 α , EGFR 또는 이들의 조합이거나 이들을 포함하는, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인은 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나 이들을 포함하는, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원 결합 도메인은 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나 이들을 포함하는, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 항원 결합 단편은 scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, 나노바디 또는 낙타 항체이거나 이들을 포함하는, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

(i) 키메라, 인간 또는 인간화된 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편; 및/또는

(ii) 단일클론 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편이거나 이들을 포함하는, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 10

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

(i) IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택된 중쇄 불변 영역, 및/또는

(ii) 카파 또는 람다의 경쇄 불변 영역으로부터 선택된 경쇄 불변 영역이거나 이들을 포함하는, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 11

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편은 기준 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 비해 감소된 효과기 기능을 갖는 Fc 영역을 포함하는, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 12

제11항에 있어서, Fc 영역은 EU 인덱스에 따라 넘버링하여 L234A 및/또는 L235A 중 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원 결합 도메인은 scFv이거나 이를 포함하고, 제2 항원 결합 도메인은 항체 분자이거나 이를 포함하는, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 14

제13항에 있어서, scFv 및 항체 분자는 펩타이드 링커에 의해 공유로 연결된, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 15

약제학적 조성물로서, 적어도 하나의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하고/하거나 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 제15항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 대상체는 암을 갖거나 암이 발생할 위험에 있는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 대상체는 고형 종양 또는 혈액 암을 갖는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 고형 종양은 신장암, 골암, 피부암, 유방암, 자궁경부암, 대장직장암, 자궁내막암, 폐암, 난소암, 간암, 담관암종 또는 갑상선암 중 하나 이상이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 혈액 암은 백혈병 또는 림프종이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 백혈병은 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 백혈병 또는 급성 백혈병이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 림프종은 호지킨 림프종(HL), 비호지킨 림프종, 림프구성 림프종 또는 미만성 거대 B 세포 림

프종(DLBCL)이거나 이들을 포함하는, 방법.

청구항 23

제16항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 하나의 추가 제제와 조합되어 투여되는, 방법.

청구항 24

핵산 분자로서, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는, 핵산 분자.

청구항 25

발현 벡터로서, 제24항의 핵산 분자를 포함하는, 발현 벡터.

청구항 26

숙주 세포로서, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편, 제24항의 핵산 분자 또는 제25항의 발현 벡터를 포함하거나 발현하는, 숙주 세포.

청구항 27

이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는 방법으로서,

(i) 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 발현에 적합한 조건 하에 제24항의 핵산 분자 또는 제25항의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 및

(ii) 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 회수하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 28

샘플에서 TMIGD2 폴리펩타이드 및/또는 TAA의 존재 또는 수준을 검출하는 방법으로서, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하여 샘플에서 TMIGD2 폴리펩타이드 및/또는 TAA를 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 29

키트로서, 적어도 하나의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편 및 사용 설명서를 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 2월 10일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/308,800호의 우선권을 주장하고, 이의 내용은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 암을 포함하는 많은 질환 및 장애에 대해 면역요법이 조사되었지만, 여전히 해결될 필요가 있는 기능적 제한을 마주친다. 공동자극 및 공동저해 리간드 및 수용체의 네트워크는 면역계를 단단히 제어한다. 면역 관문은 복잡한 상호작용에 기초하여 면역 반응 진행을 음으로 조절한다. 일부 환자에서 현재 이용 가능한 면역요법은 면역 반응을 조절할 수 있지만, 환자 사이에서 면역 관문 발현 및 자연 결합 파트너와의 상호작용이 변할 수 있다.

[0004] 따라서, 특히 종양 미세환경에서 종양 부위를 표적화하기 위해 최적화된 새롭고 개선된 치료학적 양상의 개발에 대한 수요가 존재한다.

발명의 내용

요약

[0005]

[0006]

본 개시내용은, 다른 것들 중에서, 특정한 표적과 상호작용하는 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편 및 이러한 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2)에 선택적으로 결합하는 제1 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 하나의 종양 연관 항원(TAA)에 선택적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함한다. HERV-H LTR 연관 2(HHLA2)는 여러 가지의 종양 및 항원 제시 세포에서 광범위하게 발현된 B7 유전자 패밀리를 구성원인 예시적인 TAA이다. HHLA2는 T 세포 및 NK 세포 기능을 조절하기 위해 저해 수용체 및 자극 수용체 둘 다와 상호작용한다. TMIGD2는 T 세포 및 NK 세포 활성화를 공동자극하기 위해 HHLA2와 상호작용하는 T 세포 및 NK 세포 둘 다에서 발현된 HHLA2에 대한 활성화 수용체이다.

[0007]

면역요법으로서 다양한 TAA 결합 제제가 조사되었지만, 본 개시내용은 특히 암 세포에서 발현된 적어도 하나의 TAA에 선택적으로 결합하고, 면역 효과기 세포, 특히 T 세포(예를 들어, 미경험 T 세포 및/또는 효과기 T 세포) 및/또는 NK 세포에서 발현된 TMIGD2에 선택적으로 결합할 수 있는 신규의 활성을 갖는 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 발견을 포함한다. 환자에서 면역 조절을 증가시키기 위한 이러한 종양 지시 접근법의 조합은 종양 부위에서, 특히 종양 미세환경(TME)에서 면역 반응을 생성하고 형성하기 위한 강력한 전략을 제공할 수 있다. 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 선천성 면역계 및 적응성 면역계 둘 다를 활성화할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 고형 종양 또는 혈액 종양을 포함하는 여러 가지의 암을 치료할 뿐만 아니라 대상체에서 면역 반응을 조절하는 데 특히 유용한 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 몇몇 예를 제공한다.

[0008]

일 양태에서, 본 개시내용은 (i) TMIGD2에 선택적으로 결합하는 제1 항원 결합 도메인; 및 (ii) 적어도 하나의 TAA에 선택적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시형태에서, 제1 항원 결합 도메인은 면역 효과기 세포를 활성화한다. 일부 실시형태에서, 제1 항원 결합 도메인은 면역 효과기 세포를 종양 미세환경에 동원한다. 일부 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 T 세포(예를 들어, 미경험 T 세포 및/또는 효과기 T 세포) 및/또는 NK 세포를 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 HHLA2, CD123, B7-H3, B7-H4, CD33, CD30, HER2, CD22, CD79b, Nectin-4, Trop-2, BCMA, CD19, 엽산 수용체 α , EGFR 또는 이들의 조합을 포함하거나 이들이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 HHLA2를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 CD123을 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 B7-H3을 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 B7-H4를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 CD33을 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 CD30을 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 HER2를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 CD22를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 CD79b를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 Nectin-4를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 Trop-2를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 BCMA를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 CD19를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 엽산 수용체 α 를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 EGFR을 포함하거나 이것이다.

[0009]

일부 실시형태에서, 제1 항원 결합 도메인은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 제2 항원 결합 도메인은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 단편은 scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, 나노바디 또는 닥타 항체를 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (i) 키메라, 인간 또는 인간화된 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 및/또는 (iii) 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나 이들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (i) IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택된 중쇄 불변 영역 및/또는 (ii) 카파 또는 람다의 경쇄 불변 영역으로부터 선택된 경쇄 불변 영역이거나 이들을 포함한다.

[0010]

일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 감소된 효과기 기능을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 영역은 EU 인덱스에 따라 넘버링하여 L234A 및/또는 L235A 중 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형은 EU 인덱스에 따라 넘버링하여 N297A를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하거나 이것이고, 제2 항원 결합 도메인은 항체를 포함하거나 이것이다. 일부 실시

태에서, scFv 및 항체는 펩타이드 링커에 의해 공유로 연결된다. 일부 실시형태에서, 펩타이드 링커는 적어도 5 개의 아미노산 길이보다 크다.

- [0011] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태의 적어도 하나의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0012] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 본원에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 본원에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법을 제공한다.
- [0013] 일부 실시형태에서, 대상체는 암을 갖거나 암이 발생할 위험에 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 고형 종양 또는 혈액 암을 갖는다. 일부 실시형태에서, 고형 종양은 신장암, 골암, 피부암, 유방암, 자궁경부암, 대장직장암, 자궁내막암, 폐암, 난소암, 간암, 담관암 또는 갑상선암 중 하나 이상이거나 이들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 혈액 암은 백혈병 또는 림프종을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 백혈병은 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 백혈병 또는 급성 백혈병을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 림프종은 호지킨 림프종(HL), 비호지킨 림프종, 림프구성 림프종 또는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)을 포함하거나 이들이다.
- [0014] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태의 적어도 하나의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 하나의 추가 제제와 조합되어 투여된다.
- [0015] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태의 적어도 하나의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 분자(예를 들어, 표 1 내지 표 5에서의 하나 이상의 핵산 분자)를 제공한다.
- [0016] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태의 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터를 제공한다.
- [0017] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태의 적어도 하나의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편, 본원에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태의 핵산 분자 또는 본원에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태의 발현 벡터를 포함하거나 발현하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0018] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 (i) 적어도 하나의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 발현에 적합한 조건 하에 본원에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태의 핵산 분자 또는 본원에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계 및 (ii) 적어도 하나의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 회수하는 단계를 포함하는 적어도 하나의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0019] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태의 적어도 하나의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하여 샘플에서 TMIGD2 폴리펩타이드 및/또는 TAA를 검출하는 단계를 포함하는 샘플에서 TMIGD2 폴리펩타이드 및/또는 TAA의 존재 또는 수준을 검출하는 방법을 제공한다.
- [0020] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태의 적어도 하나의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편 및 사용 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0021] 도면(drawing)을 함께 구성하는 하기 기재된 도면(figure)들은 제한을 위한 것이 아니라 오직 예시 목적을 위한 것이다.

도 1은 TAA를 표적화하는 IgG 항체의 중쇄의 C 말단에 부착된 TMIGD2를 표적화하는 scFv를 사용한 이중특이적 항체 분자의 예시적인 형식을 보여주는 도식이다. scFv 도메인 내의 (V_H 도메인과 V_L 도메인 사이의) 및 scFv와 Fc 영역 사이의 링커는 둘 다 $(G_4S)_4$ 반복부이다.

도 2a-도 2b는 TMIGD2-주르카트 NFAT 리포터 세포에서 플레이트 결합된 (**도 2a**) 및 가용성인 (**도 2b**) 항-TMIGD2/항-CD20 이중특이적 항체 분자(TankeC4S2), 항-TMIGD2 IgG4(Amp4.5) 또는 인간 IgG4 아이소타입 대조군의 항-CD3 자극 단독에 대한 T 세포 활성화의 배수 변화를 보여주는 그래프이다.

도 3은 TAA (CD20) 발현 라지(Raji) 표적 세포의 존재 하에 NFAT TMIGD2-주르카트 리포터 검정에서 항-CD3 또는 인간 IgG4 아이소타입 대조군과 조합된 항-TMIGD2/항-CD20 이중특이적 항체 분자(Tanke)의 항-CD3 자극 단독에 대한 T 세포 활성화의 배수 변화를 보여주는 그래프이다.

도 4는 TAA (CD20) 발현 라지 표적 세포의 존재 하에 NFAT TMIGD2-주르카트 리포터 검정에서 항-CD3 또는 항-CD20(IgG1 LALA) 대조군과 조합된 항-TMIGD2/항-CD20 이중특이적 항체 분자(TK20-17C7-01 및 TK20-39C9-2134)의 항-CD3 자극 단독에 대한 T 세포 활성화의 배수 변화를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

본 개시내용을 보다 용이하게 이해하기 위해, 처음에 소정의 용어가 하기에 정의되어 있다. 본 명세서에 걸쳐 하기 용어 및 다른 용어에 대한 추가 정의가 기재되어 있다. 본 개시내용의 배경을 기재하고 이의 실행에 관한 추가 상세내용을 제공하기 위해 본원에 언급된 공보 및 다른 참고문헌 자료는 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

본 출원에서, 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, (i) "a"의 용어는 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해될 수 있고; (ii) "또는"의 용어는 "및/또는"을 의미하는 것으로 이해될 수 있고; (iii) "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)"의 용어는 홀로 제시되든 또는 하나 이상의 추가 성분 또는 단계와 함께 제시되든 항목화된 성분 또는 단계를 포함하는 것으로 이해될 수 있고; (iv) 범위가 제공되는 경우, 종점이 포함된다.

약: 본원에 사용된 것과 같이, "약"의 용어는 하나 이상의 관심 있는 값에 적용되면서 언급된 기준 값과 유사한 값을 지칭한다. 일부 실시형태에서, "약"의 용어는 언급된 기준 값의 어느 한 방향(초과 또는 미만)에서의 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 미만 내에 해당하는 값의 범위를, 달리 기술되지 않는 한 또는 (이러한 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우를 제외하고) 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, 지칭한다.

친화도 성숙된: 본원에 사용된 것과 같이, "친화도 성숙된"의 용어는 하나 이상의 CDR의 하나 이상의 변경을 갖는 항체 분자를 지칭하고, 이는 이들 하나 이상의 변경을 보유하지 않는 모 항체 분자와 비교하여 항원에 대한 항체 분자의 친화도를 개선시킨다. 일부 실시형태에서, 친화도 성숙된 항체 분자는 표적 항원에 대한 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화도를 가질 것이다. 친화도 성숙된 항체 분자는 당해 분야에서 알려진 임의의 여러 가지의 절차에 의해 제조될 수 있다. V_H 및 V_L 도메인 서플링에 의한 친화도 성숙은 Marks et al., BioTechnology 10:779-783 (1992)에 기재되어 있다. CDR 및/또는 프레임워크 잔기의 랜덤 돌연변이유발은 Barbas et al. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A 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)에 기재되어 있다.

제제: 본원에 사용된 것과 같이, "제제"의 용어는 치료, 예를 들어 생물학적 치료, 화학적 치료 또는 다른 치료의 형태를 지칭한다. 예를 들어, 생물학적 제제는 예를 들어 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편, 유기 분자(예를 들어, 소분자), 펩타이드(예를 들어, 융합 단백질), 압타머, 핵산, 키메라 항원 수용체, 당단백질, 사카라이드, 지질, 성장 인자, 효소, 합성 분자, 탄수화물, 지질, 호르몬, 중합체, 또는 이들의 유도체, 변이, 복합체 또는 임의의 조합을 포함하는 생물학적 집합체 및/또는 화합물이거나 이들을 포함할 수 있다. 적절한 상황에서, 문맥으로부터 당업자에게 명확한 것과 같이, 상기 용어는 세포 또는 유기체, 또는 이의 분획, 추출물 또는 성분이거나 이들을 포함하는 집합체를 지칭하기 위해 이용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 문맥이 명확하게 하면서, 상기 용어는 자연 생성물을 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 다시 문맥으로부터 명확한 것과 같이, 상기 용어는 하나 이상의 집합체가 인간 작용을 통해 설계되고/되거나 조작되고/되거나 제조되고/되거나 자연에서 발견되지 않는다는 점에서 인공인 그 집합체를 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제제는 단리된 형태 또는 순수한 형태로 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제제는 미정제 형태로 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제제는 그 제제 내에 활성체를 확인하거나 규명하기 위해 스크리닝될 수 있는 수집품 또는 라이브러리로서 제공한다. 제제는 표적 또는 표적 세포 상에 존재하는 임의의 세포 모이어티, 예컨대 수용체, 항원 결합부위 또는 다른 결합 부위에 결합할 수 있다. 다양한 제제는 본원에 기재된 조성물 및 방법에서 유용하다.

예를 들어, 제제는 화학치료제, 호르몬 요법, 세포 기반 요법, 온열요법에 의한 치료, 광역학 요법, 수술, 방사

선 또는 이식 중 하나 이상이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학치료제는 하나 이상의 안트라사이클린, 하나 이상의 세포골격 파괴자(예를 들어, 미세소관 표적화제, 예컨대 탁산, 메이탄신 및 이의 유사체), 하나 이상의 에포틸론, 하나 이상의 히스톤 데아세틸라제 저해제(HDAC), 하나 이상의 토포아이스머라제 저해제(예를 들어, 토포아이스머라제 I 또는 토포아이스머라제 II의 저해제 중 하나 이상), 하나 이상의 키나제 저해제, 하나 이상의 뉴클레오타이드 유사체 또는 뉴클레오타이드 전구체 유사체, 하나 이상의 펩타이드 항생제, 하나 이상의 백금 기반 제제, 하나 이상의 레티노이드, 하나 이상의 빈카 알칼로이드 또는 이들의 조합을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 화학치료제는 악티노마이신, 올-트랜스 레티노산, 아우리스타틴, 아자시티딘, 아자티오프린, 블레오마이신, 보르테조미, 카보플라틴, 카펙시타빈, 시스플라틴, 클로르암부실, 사이클로포스파미드, 커큐민, 사이타라빈, 다우노루비신, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 에피루비신, 에포틸론, 에토포사이드, 플루다라빈, 플루오로우라실, 겐시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 메이탄신 및/또는 이의 유사체(예를 들어, DM1), 메클로르에타민, 머캅토퍼린, 메토트렉세이트, 미톡산트론, 메이탄시노이드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 리톡산, 테니포사이드, 티오구아닌, 토포테칸, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 또는 비노렐빈 중 하나 이상을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 화학치료제는 항체-약물 접합체(ADC)를 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, ADC는 hLL1-독소루비신, hRS7-SN-38, hMN-14-SN-38, hLL2-SN-38, hA20-SN-38, hPAM4-SN-38, hLL1-SN-38, hRS7-Pro-2-P-Dox, hMN-14-Pro-2-P-Dox, hLL2-Pro-2-P-Dox, hA20-Pro-2-P-Dox, hPAM4-Pro-2-P-Dox, hLL1-Pro-2-P-Dox, P4/D10-독소루비신, 겐투주맙 오조가미신, 브렌톡시맙 베도틴, 트라스투주맙 엠탄신, 이노투주맙 오조가미신, 글렘바투모맙 베도틴, SAR3419, SAR566658, BIIB015, BT062, SGN-75, SGN-CD19A, AMG-172, AMG-595, BAY-94-9343, ASG-5ME, ASG-22ME, ASG-16M8F, MDX-1203, MLN-0264, 항-PSMA ADC, RG-7450, RG-7458, RG-7593, RG-7596, RG-7598, RG-7599, RG-7600, RG-7636, ABT-414, IMGN-853, IMGN-529, 보르세투주맙 마포도틴, 로르보투주맙 메르탄신 또는 이들의 조합을 포함하거나 이들이다.

[0029] 일부 실시형태에서, 호르몬 요법은 타목시펜, 람록시펜, 류프롤라이드, 비칼루타마이드, 그라니세트론, 플루타마이드 또는 이들의 조합이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포 기반 요법은 키메라 항원 수용체 T(CAR-T) 세포, TCR 형질도입된 T 세포, 수지상 세포, 중앙 침윤 림프구(TIL), 자연 살해(NK) 세포 또는 이들의 조합을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 온열요법에 의한 치료는 국부 온열요법(예를 들어, 외부 온열요법, 관내 온열요법 또는 간질성 온열요법), 국소 온열요법(예를 들어, 심부 조직 온열요법, 국소 관류 또는 (연속 고열 복강 관류) 또는 전신 온열요법을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 광역학 요법은 감광제, 예컨대 헤마토포르피린 및 이의 유도체, 베르테포르핀(BPD-MA), 프탈로시아닌, 감광제 Pc4, 데메톡시-하이포크렐린 A, 2BA-2-DMHA 또는 이들의 조합의 투여를 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 수술은 암성 조직 또는 전암성 조직을 제거하기 위한 수술을 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 이식은 줄기 세포 이식 또는 장기 이식을 포함하거나 이들이다.

[0030] **항체 분자:** 본원에 사용된 것과 같이, "항체 분자"의 용어는 특정한 표적, 예를 들어 항원에 대한 특이적 결합을 부여하기에 충분한 정규 면역글로불린 서열 요소를 포함하는 폴리펩타이드, 예를 들어 면역글로불린 사슬 또는 이의 단편을 지칭한다. "항체 분자"의 용어는 항체 및 항체 단편을 포함한다. 당해 분야에서 알려진 것과 같이, 자연에서 제조된 것과 같은 온전한 항체는 서로 회합하여 "Y 형상"의 구조로 흔히 지칭되는 것이 되는 2개의 동일한 중쇄 폴리펩타이드(각각 약 50 kD) 및 2개의 동일한 경쇄 폴리펩타이드(각각 약 25 kD)를 포함하는 대략 150 kD의 사합체 제제이다. 각각의 중쇄는 아미노 말단 가변(V_H) 도메인, 이어서 CH1, CH2 및 (Y의 줄기의 기부부에 위치한) 카복시 말단 CH3인 3개의 불변 도메인인 적어도 4개의 도메인(각각 약 110개의 아미노산 길이)을 포함한다. "스위치"로 알려진 짧은 영역은 중쇄 가변 영역 및 불변 영역을 연결한다. "힌지" 영역은 CH2 및 CH3 도메인을 CH1 도메인에 연결한다. 이 힌지 영역에서의 2개의 디설파이드 결합은 온전한 항체 분자에서 2개의 중쇄 폴리펩타이드를 서로에 연결한다. 각각의 경쇄는 아미노 말단 가변(V_L) 도메인, 이어서 또 다른 "스위치" 영역에 의해 서로 분리된 카복시 말단 불변(CL) 도메인인 2개의 도메인을 포함한다. 자연적으로 제조된 항체는 통상적으로 CH2 도메인에서 글리코실화된다. 항체에서의 각각의 도메인은 압축된 역평행 베타 배럴에서 서로에 대해 패킹된 2개의 베타 시트(예를 들어, 3-가닥 시트, 4-가닥 시트 또는 5-가닥 시트)로부터 형성된 "면역글로불린 폴드"를 특징으로 하는 구조를 갖는다. 각각의 가변 도메인은 "상보성 결정 영역"(CDR1, CDR2 및 CDR3)으로 알려진 3개의 초가변 루프 및 4개의 어느 정도 비변이체인 "프레임워크" 영역(FR1, FR2, FR3 및 FR4)을 함유한다. 자연 항체가 폴딩할 때, FR 영역은 도메인에 대한 구조 프레임워크를 제공하는 베타 시트를 형성하고, 중쇄 및 경쇄 둘 다로부터의 CDR 루프 영역은 Y 구조의 선단에 위치한 단일 초가변 항원 결합 부위를 생성하기 위해 3차원 공간에 함께 있다. 자연 발생 항체의 Fc 영역은 세포독성을 매개하는, 예를 들어 효과기

세포를 포함하는 효과기 세포 상의 수용체에 결합한다. Fc 수용체에 대한 Fc 영역의 친화도 및/또는 다른 결합 속성은 글리코실화 또는 다른 변형을 통해 조절될 수 있다.

[0031] 일부 실시형태에서, 충분한 면역글로불린 도메인 서열을 포함하는 임의의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드의 복합체는 이러한 폴리펩타이드가 자연적으로 제조되든(예를 들어, 항원과 반응하는 유기체에 의해 생성되든) 또는 재조합 조작, 화학 합성, 또는 다른 인공 시스템 또는 방법론에 의해 제조되든 "항체 분자"로 지칭되고/되거나 "항체 분자"로서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 단일클론이다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 다중클론이다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 마우스, 토끼, 영장류 또는 인간 항체에 특징적인 불변 영역 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 항체 분자 서열은 당해 분야에서 알려진 것과 같이 인간화되거나 영장류화되거나 키메라이다. 게다가, "항체 분자"의 용어는 항체 구조 특징 및 기능 특징을 이용하기 위한 임의의 분야에 알려진 또는 개발된 작제물 또는 형식을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 항체 분자는 비제한적인 예로서 하위종류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)를 포함하는 온전한 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체; 및/또는 항체 단편(바람직하게는 항원 결합 항체 단편)으로부터 선택된 형식일 수 있다. 항체 분자는 면역글로불린, 중쇄 항체, 경쇄 항체, 류신 농후 반복부(LRR) 기반 항체 또는 항체 유사 특성을 갖는 다른 단백질 스캐폴드일 수 있다. 항체 분자는 비제한적인 예로서 scFv, Fab, Fab', Fab'₂, Fab₂, Fab₃, F(ab')₂, Fd, Fd', Fv, Feb, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 막시바디, tandab, DVD, BiTe, TandAb, 단일 도메인 항체(예를 들어, 상어 단일 도메인 항체, 예컨대 IgNAR 또는 이의 단편), 낙타 항체, 마스킹된 항체(예를 들어, Probodyes®), Small Modular ImmunoPharmaceutical(SMIP™), 단일 사슬 또는 Tandem 디아바디(TandAb®), VHH, Anticalin®, Nanobody®, BiTE®, 안키린 반복 단백질 또는 DARPIN®, Avimer®, DART, TCR 유사 항체, Adnectin®, Affilin®, Trans-body®, Affibody®, TrimerX®, MicroProtein, Fynomer®, Centyrin®, KALBITOR® 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 당해 분야에서 알려진 임의의 면역학적 결합 모이어티일 수 있다.

[0032] 일부 실시형태에서, "항체 분자"는 CDR로서 당업자에 의해 인식된 하나 이상의 구조 요소를 포함하는 폴리펩타이드이거나 이것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 기준 항체에서 발견된 것과 실질적으로 동일한 적어도 하나의 CDR(예를 들어, 적어도 하나의 V_H CDR 및/또는 적어도 하나의 V_L CDR)을 포함하는 폴리펩타이드이거나 이것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 기준 CDR과 실질적으로 동일한 CDR은 기준 CDR과 비교하여 1개 내지 5개의 아미노산 치환을 함유하거나 동일하다. 일부 실시형태에서 CDR은 기준 CDR과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성만큼 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 실시형태에서, CDR은 적어도 하나의 아미노산(예를 들어, 1개 내지 5개의 아미노산)이 기준 CDR과 비교하여 결실되거나 추가되거나 치환되지만, CDR이 그 외에 기준 CDR과 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다.

[0033] 항체 중쇄: 본원에 사용된 것과 같이, "항체 중쇄"의 용어는 이의 자연 발생 입체형태에서 항체 분자에 존재하는 폴리펩타이드 사슬의 2개의 유형 중 더 큰 것을 지칭한다.

[0034] 항체 경쇄: 본원에 사용된 것과 같이, "항체 경쇄"의 용어는 이의 자연 발생 입체형태에서 항체 분자에 존재하는 폴리펩타이드 사슬의 2개의 유형 중 더 작은 것을 지칭한다.

[0035] 항원: 본원에 사용된 것과 같이, "항원" 또는 "Ag"의 용어는 면역 반응을 유발할 수 있는 분자를 지칭한다. 이 면역 반응은 항체 생성, 특이적 면역 적격성 세포의 활성화 또는 둘 다 중 어느 것을 수반할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 펩타이드를 포함하는 임의의 거대분자가 항원으로서 작용할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 더욱이, 항원은 재조합 또는 게놈 DNA로부터 유래될 수 있다. 당업자는 면역 반응을 일으키는 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 또는 부분 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 임의의 DNA가 그 용어가 본원에 사용되면서 "항원"을 암호화한다는 것을 이해할 것이다. 더욱이, 당업자는 항원이 오로지 유전자의 전장 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 필요가 없다는 것을 이해할 것이다. 본 개시내용이 하나 초과 유전자의 부분 뉴클레오타이드 서열의 사용을 포함하지만 이것으로 제한되지는 않고, 원하는 면역 반응을 일으키도록 이들 뉴클레오타이드 서열이 다양한 조합으로 배열된다는 것이 용이하게 명확하다. 게다가, 당업자는 항원이 결코 "유전자"에 의해 암호화될 필요가 없다는 것을 이해할 것이다. 항원이 생성되거나 합성될 수 있거나, 생물학적 샘플로부터 유래될 수 있다는 것이 용이하게 명확하다. 이러한 생물학적 샘플은 조직 샘플, 종양 샘플, 세포 또는 생물학적 유체를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0036] 항원 결합 단편: 본원에 사용된 것과 같이, "항원 결합 단편"의 용어는 온전한 항체 또는 온전한 항체가 결합하

는 표적, 예를 들어 항원에 결합하는 이의 재조합 변이체의 부분을 지칭한다. 항원 결합 단편은 특정한 표적, 예를 들어 항원에 대한 항체 단편의 인식 및 특이적 결합을 부여하기에 충분한 온전한 항체의 항원 결합 도메인, 예를 들어 항원성 결정 가변 영역을 지칭한다. 항원 결합 단편은 복합체를 형성하기 위해 항원에 특이적으로 결합하는 임의의 자연 발생, 효소로 수득 가능한, 합성 또는 유전 조작된 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다. 예시적인 항원 결합 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂ 및 Fv 단편; 단일 사슬 항체 분자, 예컨대 scFv, VHH 또는 낙타; 단일 도메인 항체, 예컨대 sdAb(V_L 또는 V_H 중 어느 것); 선형 항체; 또는 항체 단편, 예컨대 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개 이상의 Fab 단편을 포함하는 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체 분자를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 항원 결합 단편은 단일 도메인 항체, 막시바디, 미니바디, 나노바디, 인트라바디, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, v-NAR 또는 비스-scFv로 혼입될 수 있다 (예를 들어, Hollinger 및 Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005 참조). 항원 결합 단편은 폴리펩타이드, 예컨대 피브로넥틴 III형(Fn3)에 기초하여 스캐폴드로 그래프팅될 수 있다(피브로넥틴 폴리펩타이드 미니바디를 기술하는 미국 특허 제6,703,199호 참조). 항원 결합 단편은 온전한 항체 분자에서처럼 단일특이적 또는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적)일 수 있다. 다중특이적 항원 결합 단편은 각각 별개의 항원 또는 동일한 항원의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 수 있다. 임의의 수단에 의해 항원 결합 단편을 제조할 수 있다. 예를 들어, 온전한 항체 또는 항체 제제의 단편화에 의해 효소적으로 또는 화학적으로 항원 결합 단편을 제조할 수 있다. 대안적으로, 재조합으로 항원 결합 단편을 제조할 수 있다. 전체적으로 또는 부분적으로 합성으로 항원 결합 단편을 제조할 수 있다. 항원 결합 단편은 길이가 적어도 약 50개, 60개, 70개, 80개, 90개, 100개, 110개, 120개, 130개, 140개, 150개, 160개, 170개, 180개, 190개 또는 200개 또는 초과의 아미노산일 수 있다.

[0037] **항체 의존적 세포 독성:** 본원에 사용된 것과 같이, "항체 의존적 세포 독성" 또는 "ADCC"의 용어는 항체 분자에 의해 결합된 표적 세포가 면역 효과기 세포에 의해 사멸되는 현상을 지칭한다. 이론에 의해 구속되고자 바라지 않으면서, ADCC는 통상적으로 항체 코팅된 표적 세포(예를 들어, 이의 표면 상에 항체가 결합된 특이적 항원을 발현하는 세포)를 인식하고 후속하여 사멸하는 Fc 수용체(FcR) 보유 효과기 세포를 수반하는 것으로 이해된다. ADCC를 매개하는 면역 효과기 세포는 NK 세포, 대식세포, 호중구 및 호산구를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0038] **연관된:** 본원에 사용된 것과 같이, 2개의 사건 또는 집합체는 1개의 사건 또는 집합체의 존재, 수준, 정도, 유형 및/또는 형태가 다른 사건 또는 집합체의 것과 상관되면 서로 "연관된다". 예를 들어, 특정한 집합체(예를 들어, 항원, 폴리펩타이드, 유전 서명, 대사물질 또는 미생물)는 이의 존재, 수준 및/또는 형태가 (예를 들어, 관련 집단에 걸쳐) 특정한 질환, 장애 또는 병태의 발생을 및/또는 이에 대한 감수성과 상관되면 그 질환, 장애 또는 병태와 연관되는 것으로 여겨진다.

[0039] **결합:** 본원에 사용된 것과 같이, "결합"의 용어는 2종 이상의 집합체 사이의 또는 중의 비공유 회합을 지칭한다. "직접" 결합은 집합체 또는 모이어티 사이의 물리적 접촉을 수반한다. 간접 결합은 하나 이상의 중간 집합체와의 물리적 접촉의 방식에 의한 물리적 상호작용을 수반한다. 2종 이상의 집합체 사이의 결합은 통상적으로 상호작용 집합체 또는 모이어티가 단리 시 또는 더 복잡한 시스템의 맥락에서(예를 들면, 공유로 또는 그렇지 않으면 운반 집합체와 회합된 채 그리고/또는 생물학적 시스템 또는 세포에 있으면서) 연구되는 경우를 포함하여 임의의 여러 가지의 맥락에서 평가될 수 있다.

[0040] **이중특이적 항체 분자:** 본원에 사용된 것과 같이, "이중특이적 항체 분자"의 용어는 2개의 구별되는 결합 특이성을 갖는 항체 분자를 지칭한다. 통상적으로, 이중특이적 결합 분자는, 각각 상이한 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하는, 적어도 2개의 항원 결합 도메인을 포함한다. 이중특이적 항체 분자의 여러 가지의 상이한 구조는 당해 분야에서 알려져 있다. 일부 실시형태에서, 각각의 항원 결합 도메인은 적어도 하나의 V_H 영역 및/또는 적어도 하나의 V_L 영역을 포함하는 항체 분자 또는 이의 항원 발견 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, V_H 영역 및/또는 V_L 영역은 특정한 단일클론 항체 유래이다. 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 (i) 항체 단편(예를 들어, scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, 나노바디 또는 낙타 항체)을 포함하거나 이것인 제1 항원 결합 도메인; 및 (ii) 전장 항체 분자를 포함하거나 이것인 제2 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0041] **암:** 본원에 사용된 것과 같이, "암", "악성상태", "신생물", "종양" 및 "암종"의 용어는 비교적 비정상적이고/이거나 비제어되고/되거나 자율적인 성장을 나타내어서, 상당한 세포 증식 제어 소실을 특징으로 하는 비정상 성장 표현형을 나타내는 세포를 지칭한다. 암 세포는 국부로 또는 혈류 및 림프계를 통해 다른 신체 부분으로 확

산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 종양은 전암성(예를 들어, 양성), 악성, 전이전(pre-metastatic), 전이 및/또는 비전이인 세포이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 암은 고형 종양이거나 이것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암은 혈액 종양이거나 이것을 포함한다. 다양한 암의 예는 본원에 기재되어 있고, 조혈 암(예를 들어, 백혈병, 림프종(호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종) 골수종 및 골수증식성 장애); 육종; 흑색종; 선종, 고형 조직의 암종; 입, 목, 후두 및 폐의 편평 세포 암종; 간암; 비뇨생식기암(예를 들어, 전립선암, 자궁경부암, 방광암, 자궁암, 자궁내막암 및 신장 세포 암종); 골암; 췌장암; 피부암; 피부 흑색종 또는 안와내 흑색종; 내분비계, 갑상샘 또는 부갑상샘의 암; 두경부암; 유방암; 위장암; 신경계 암; 양성 병변, 예컨대 유두종; 또는 이들의 임의의 조합뿐만 아니라 본원에서 다른 곳에 기재된 암을 포함하는 몇몇 다른 유형을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0042] **담체:** 본원에 사용된 것과 같이, "담체"의 용어는 조성물이 투여되는 희석제, 면역증강제(adjutant), 부형제 및/또는 비히클을 지칭한다. 일부 예시적인 실시형태에서, 담체는, 예를 들어 물 및, 예를 들어 낙화생유, 대두유, 광유, 참깨유 및 기타와 같은, 석유 기원, 동물 기원, 식물 기원 또는 합성 기원의 오일을 포함하는 오일과 같은 멸균 액체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 담체는 하나 이상의 고체 성분이거나 이것을 포함한다.

[0043] **CDR:** 본원에 사용된 것과 같이, "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"의 용어는 항원 특이성 및 결합 친화도를 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 예를 들어, 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역에서의 3개의 CDR(예를 들어, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 각각의 경쇄 가변 영역에서의 3개의 CDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)이 있다. 정확한 정의식 CDR 경계 및 길이는 상이한 분류 및 넘버링 시스템으로 처리된다. CDR 경계를 정의하기 위해 당해 분야에서 소정의 시스템(예를 들어, 카바트, IMGT, 초티아 또는 이들의 조합)이 확립되었다. CDR은 따라서 카바트, 초티아, IMGT 또는 당해 분야에서 알려진 임의의 다른 경계 정의에 의해 지칭될 수 있다. 예를 들어, 조합된 카바트 및 초티아 넘버링 체계에서, CDR은 카바트 CDR, 초티아 CDR 또는 둘 다의 일부인 아미노산 잔기에 상응한다. 이들 시스템의 각각은 다른 경계에도 불구하고 가변 서열 내에 "초가변 영역"을 구성하는 것에서 약간의 정도의 중첩을 갖는다. 이들 시스템에 따른 CDR 정의는 인접한 프레임워크 영역과 관련하여 길이 및 경계 구역이 상이할 수 있다(예를 들어, Kabat et al., in "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Edition, U.S. Department of Health and Human Services, 1992; Chothia et al. (1987) J. Mol. Biol. 196, 901; 및 MacCallum et al., J. Mol. Biol. (1996) 262, 732 참조). 당업자는 이들 시스템 사이의 차이 및 이들 중의 차이를 이해하고, 본원에서의 청구항 및 개시내용을 이해하고 실행하는 데 필요한 정도로 CDR 경계를 이해할 수 있다.

[0044] **키메라 항체:** 본원에 사용된 것과 같이, "키메라 항체"의 용어는 아미노산 서열이 제1 종에서 발견된 V_H 영역 서열 및 V_L 영역 서열 및 제2의 상이한 종에서 발견된 불변 영역 서열을 포함하는 항체 분자를 지칭한다. 많은 실시형태에서, 키메라 항체는 인간 불변 영역에 연결된 V_H 영역 및 V_L 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 비인간 불변 영역(예를 들어, 마우스 불변 영역)에 연결된 인간 V_H 영역 및 V_L 영역을 갖는 항체는 "역 키메라 항체"로 지칭된다.

[0045] **조성물:** 본원에 사용된 것과 같이, "조성물"의 용어는 하나 이상의 규정된 성분을 포함하는 별개의 물리적 집합체를 지칭한다. 일반적으로, 달리 규정되지 않는 한, 조성물은 임의의 형태, 예를 들어 가스, 겔, 액체 또는 고체일 수 있다.

[0046] **포함하는:** 본원에 사용된 것과 같이, 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하는" 것으로 본원에 기재된 조성물 또는 방법은 개방 말단이고, 이는 그 명명된 요소(들) 또는 단계(들)가 필수적이지만, 그 조성물 또는 방법의 범위 내에서 다른 요소 또는 단계가 추가될 수 있다는 것을 의미한다. 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하는" 것으로 기재된 임의의 조성물 또는 방법은 또한 동일한 명명된 요소 또는 단계로 "본질적으로 이루어진" 상응하는 더 제한된 조성물 또는 방법을 기재하고, 이는 그 조성물 또는 방법이 명명된 필수 요소 또는 단계를 포함하고, 그 조성물 또는 방법의 기본적인 신규한 특징(들)에 중요하게 영향을 미치지 않는 추가 요소 또는 단계를 또한 포함할 수 있다는 것을 의미한다. 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하는" 또는 이들로 "본질적으로 이루어진" 것으로 본원에 기재된 임의의 조성물 또는 방법은 또한 임의의 다른 명명되지 않은 요소 또는 단계의 배제로 명명된 요소 또는 단계로 "이루어진" 상응하는 더 제한되고 폐쇄 말단인 조성물 또는 방법을 기재한다. 본원에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 임의의 명명된 필수 요소 또는 단계의 알려지거나 개시된 등가물은 그 요소 또는 단계에 대해 치환될 수 있다.

[0047] **조합 요법:** 본원에 사용된 것과 같이, "조합 요법"의 용어는 중첩 섭생에서 2종 이상의 상이한 치료제(예를 들

어, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편 및 적어도 하나의 추가 제제)가 투여되어 대상체가 치료제 둘 다에 동시에 노출되는 상황을 지칭된다. 2종 이상의 상이한 치료제는 조합 요법에서 사용될 때 동시에 또는 별개로 투여될 수 있다 조합에서의 이 투여는 동일한 투여량 형태의 2종 이상의 치료제의 동시의 투여, 별개의 투여량 형태의 동시의 투여 및 별개의 투여를 포함할 수 있다. 즉, 2종 이상의 치료제는 동일한 투여량 형태로 함께 제형화되고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 2종 이상의 치료제는 별개의 제형에서 동시에 투여될 수 있다. 또 다른 대안에서, 제1 치료제, 이어서 하나 이상의 추가 치료제가 투여될 수 있다. 별개의 투여 프로토콜에서, 2종 이상의 치료제는 몇 분 간격으로, 몇 시간 간격으로, 몇 일 간격으로 또는 몇 주 간격으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 2종 이상의 치료제는 몇 시간 간격으로(예를 들어, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간 또는 약 5시간 미만) 투여될 수 있다.

[0048] **유효량:** 본원에 사용된 것과 같이, "유효량"의 용어는 개체에서 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 암)의 적어도 하나의 징후 및/또는 증상을 예방하거나 치료하기에 적절한 용량을 지칭한다. 치료학적 사용 또는 예방학적 사용에 유효한 양은 예를 들어 치료되는 질환, 장애 또는 병태의 병기 및 중증도; 환자의 연령, 체중 및 일반 건강 상태; 및 처방의의 판단에 따라 달라질 수 있다. 용량의 크기는 또한 선택된 활성 성분/치료제; 투여 방법; 투여 시기 및 빈도; 특정한 활성제의 투여를 수반할 수 있는 임의의 유해한 부작용의 존재, 성질 및 정도; 및 원하는 생리학적 효과에 의해 결정될 것이다. 다양한 질환, 장애 또는 병태가 다수의 투여를 수반하는 연장된 치료를 필요로 할 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 본 개시내용의 목적을 위해, 투여되는 치료제(예를 들어, 하나 이상의 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편)의 양 또는 용량은 합당한 시간 프레임에 걸쳐 대상체에서의 치료 반응 또는 예방 반응(예를 들어, 적어도 하나의 징후 또는 증상의 중증도 또는 기간의 감소 또는 다른 줄어듦)을 가져오기에 충분해야 한다. 예를 들어, 용량은 투여 시간으로부터 약 2시간 또는 초과, 예를 들어 약 12시간 내지 약 24시간 또는 초과에 암을 검출하거나 치료하거나 예방하기에 충분해야 한다. 일부 실시형태에서, 시간 기간은 훨씬 더 길다. 투약은 하나 이상의 특정한 치료제의 효능 및 대상체(예를 들어, 인간)의 상태뿐만 아니라 치료되는 대상체(예를 들어, 인간)의 체중에 의해 결정될 것이다.

[0049] **암호화하는:** 본원에 사용된 것과 같이, "암호화"의 용어는 뉴클레오타이드(예를 들어, rRNA, tRNA 또는 mRNA)의 한정된 서열 또는 아미노산의 한정된 서열 중 어느 것을 갖는 생물학적 과정에서 다른 중합체 및 거대분자의 합성을 위한 주형으로서 작용하기 위한 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 유전자, cDNA 또는 mRNA에서의 뉴클레오타이드의 특정 서열의 고유한 특성 및 이로부터 생긴 생물학적 특성을 지칭한다. 이와 같이, 유전자는 세포 또는 다른 생물학적 시스템에서 그 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 단백질을 제조하면 단백질을 암호화한다. 코딩 가닥(mRNA 서열에 상응하고 통상적으로 서열 목록에 제공된 뉴클레오타이드 서열) 및 (유전자 또는 cDNA의 전사에 대한 주형으로서 사용된) 비코딩 가닥 둘 다는 단백질 또는 그 유전자 또는 cDNA의 다른 산물을 암호화하는 것으로서 지칭될 수 있다.

[0050] **에피토프:** 본원에 사용된 것과 같이, "에피토프"의 용어는 면역글로불린(예를 들어, 항체 또는 수용체) 결합 성분에 의해 특이적으로 인식되는 임의의 모이어티를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 에피토프는 항원 상의 복수의 화학 원자 또는 기로 구성된다. 일부 실시형태에서, 이러한 화학 원자 또는 기는 항원이 관련 3차원 입체형태를 채택할 때 표면 노출된다. 일부 실시형태에서, 이러한 화학 원자 또는 기는 항원이 이러한 입체형태를 채택할 때 공간에서 물리적으로 서로의 근처에 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 일부의 이러한 화학 원자 또는 기는 항원이 대안적인 입체형태를 채택할 때(예를 들어, 선형화될 때) 물리적으로 서로 분리된다.

[0051] **발현:** 본원에 사용된 것과 같이, 핵산 서열의 "발현"의 용어는 핵산 서열(예를 들어, 하나 이상의 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 서열)로부터의 임의의 유전자 산물의 생성을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 유전자 산물은 전사체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 유전자 산물은 폴리펩타이드일 수 있다. 일부 실시형태에서, 핵산 서열의 발현은 (1) (예를 들어, 전사에 의한) DNA 서열로부터의 RNA 주형의 생성; (2) (예를 들어, 스플라이싱, 편집, 5' 캡 형성 및/또는 3' 말단 형성에 의한) RNA 전사체의 가공; (3) 폴리펩타이드 또는 단백질로의 RNA의 번역; 및/또는 (4) 폴리펩타이드 또는 단백질의 번역후 변형 중 하나 이상을 수반한다.

[0052] **단편:** 본원에 사용된 것과 같이, "단편"의 용어는 전체 구조의 별개의 부분을 포함하지만, 전체 구조에서 발견된 하나 이상의 모이어티가 결여된 구조를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 단편은 이러한 별개의 부분으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 단편은 전체 구조에서 발견된 특징적인 구조 요소 또는 모이어티를 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 단편(예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 단편)은 전체 항체 분자에서 발견된 것과 같은 적어도 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개,

19개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 55개, 60개, 65개, 70개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개, 100개, 110개, 120개, 130개, 140개, 150개, 160개, 170개, 180개, 190개, 200개, 210개, 220개, 230개, 240개, 250개, 275개, 300개, 325개, 350개, 375개, 400개, 425개, 450개, 475개, 500개 또는 초과와 단량체성 단위(예를 들어, 아미노산)이거나 이들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단편(예를 들어, 본원에 기재된 항원 결합 단편)은 전체 항체 분자에서 발견된 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 25%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과와 단량체성 단위(예를 들어, 잔기)를 포함하거나 이들로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 뉴클레오타이드 단편은 전체 뉴클레오타이드에서 발견된 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 25%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과와 단량체성 단위(예를 들어, 잔기)를 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0053] **프레임워크 영역:** 본원에 사용된 것과 같이, "프레임워크 영역" 또는 "FR"의 용어는 가변 영역을 제외한 CDR의 서열을 지칭한다. 상이한 시스템에 의해 CDR 서열이 결정될 수 있으므로, 마찬가지로 프레임워크 서열은 상응하게 상이한 해석으로 처리된다. 6개의 CDR은 중쇄 및 경쇄 상의 프레임워크 영역을 각각의 사슬에서 4개의 하위 영역(FR1, FR2, FR3 및 FR4)으로 나누는데, 여기서 CDR1은 FR1과 FR2 사이에 위치하고, CDR2는 FR2와 FR3 사이에 위치하고, CDR3은 FR3과 FR4 사이에 위치한다. FR1, FR2, FR3 또는 FR4로서 특정한 하위영역을 규정하지 않으면서, 다른 것에 의해 지칭되는 것과 같은 프레임워크 영역은 단일의 자연 발생 면역글로불린 사슬의 가변 영역 내의 조합된 FR을 나타낸다. 본원에 사용된 것과 같이, FR은 4개의 하위영역 중 1개를 나타낸다. 예를 들어, FR1은 CDR1과 관련하여 가변 영역의 아미노 말단 끝 및 5'에 가장 가까운 제1 프레임워크 영역을 나타낸다. FR은 프레임워크 영역을 구성하는 2개 이상의 하위영역을 나타낸다.

[0054] **HHLA2:** 본원에 사용된 것과 같이, "HHLA2" 또는 "인간 내인성 레트로바이러스-H 긴 말단 반복부-연관 단백질 2"의 용어는 B7 패밀리의 구성원을 지칭한다. HHLA2는 HERV-H LTR-연관 2, B7y, B7H7 또는 B7-H7로도 알려져 있다. HHLA2 단백질은 정상 인간 조직에서 제한된 발현을 갖지만, 인간 암에서 널리 발현된다. HHLA2는 3개의 Ig 유사 도메인(IgV-IgC-IgV)을 갖는 막 단백질인 한편, B7 패밀리의 다른 구성원은 일반적으로 오직 2개의 Ig 도메인(IgV-IgC)을 갖는다. 정상 인간 조직에서의 HHLA2는 신장, 장, 쓸개 및 유방의 상피뿐만 아니라 태반 세포 영양막 세포에서 발현된다. 면역계에서, HHLA2는 인간 단핵구 및 대식세포에서 구성적으로 발현된다. HHLA2는 예를 들어 T 세포 및 NK 세포 증식 및 사이토카인 생성을 포함하는 인간 T 세포 및 HK 세포 기능을 조절한다. HHLA2는 비제한적인 예로서 대장직장암, 신장암, 폐암, 췌장암, 난소암 및 전립선암을 포함하는 인간 암의 넓은 범위에서 더 높은 수준으로 발현된다. HHLA2는 또한 갑상선, 흑색종, 간, 방광, 대장, 신장, 유방 및 식도 조직의 인간 암에서 발현된다.

[0055] "HHLA2"의 용어는 이의 단편, 변이체(예를 들어, 대립유전자 변이체) 및 유도체를 포함한다. 대표적인 인간 HHLA2 cDNA 및 인간 HHLA2 단백질 서열은 National Center for Biotechnology Information(NCBI)으로부터 공공에서 이용 가능하다. 인간 HHLA2 변이체는 변이체 1(가장 긴 전사체를 나타내고 가장 긴 아이소폼 a를 암호화하는, NM_007072.3 및 NP_009003.1), 변이체 2(변이체 1과 비교하여 교대하는 프로모터를 포함하고 5' UTR에서 상이한, NM_001282556.1 및 NP_001269485.1), 변이체 3(변이체 1과 비교하여 교대하는 프로모터를 포함하고 5' UTR에서 상이한, NM_001282557.1 및 NP_001269486.1), 변이체 4(아이소폼 a보다 더 짧은 아이소폼을 생성시키는, 변이체 1과 비교하여 아이소폼 b를 암호화하고 교대하는 프로모터를 포함하고 5' UTR에서 상이하고 3' 코딩 영역에서 교대하는 인프레임 엑손이 결여된, NM_001282558.1 및 NP_001269487.1) 및 변이체 5(구별되는 N 말단 및 아이소폼 a보다 더 짧은 폴리펩타이드를 생성시키는, 변이체 1과 비교하여 아이소폼 c를 암호화하고 교대하는 프로모터를 포함하고 구별되는 5' UTR 및 교대하는 개시 코돈에서 번역 개시 시작을 갖는, NM_001282559.1 및 NP_001269488.1)를 포함한다.

[0056] **숙주 세포:** 본원에 사용된 것과 같이, "숙주 세포"의 용어는 외인성 DNA(재조합 또는 그 외)가 도입된 세포를 지칭한다. 당업자는 본 개시내용을 읽을 시 이러한 용어가 특정한 대상 세포뿐만 아니라 이러한 세포의 자손을 지칭한다는 것을 이해할 것이다. 돌연변이 또는 환경 영향 중 어느 것으로 인해 다음 세대에서 소정의 변형이 발생할 수 있으므로, 이러한 자손은 사실 모 세포와 동일하지 않을 수 있고, 본원에 사용된 것과 같은 "숙주 세포"의 용어의 범위 내에 여전히 포함된다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 외인성 DNA(예를 들어, 재조합 핵산 서열)를 발현하기에 적합한 생물체의 임의의 계로부터 선택된 원핵 세포 및 진핵 세포를 포함한다. 예시적인 세포는 원핵생물 및 진핵생물의 것(단세포 또는 다세포), 박테리아 세포(예를 들어, 이. 콜라이(*E. coli*), 바실러스 종(*Bacillus spp.*) 또는 스트렙토마이세스 종(*Streptomyces spp.*)의 균주), 마이코박테리아 세포, 진균 세포, 효모 세포(예를 들어, 에스. 세레비시아에(*S. cerevisiae*), 에스. 폼베(*S. pombe*), 피. 파스토리스(*P. pastoris*) 또는 피. 메타놀리카(*P. methanolica*)), 식물 세포, 곤충 세포(예를 들어, SF-9, SF-21, 바콜로바이

러스 감염된 곤충 세포 또는 트리코프루시아 니(Trichoplusia ni), 비인간 동물 세포, 인간 세포 또는 세포 융합체(예를 들어, 하이브리도마 또는 쿼드로마)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 인간, 원숭이, 유인원, 햄스터, 래트 또는 마우스 세포를 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 CHO(예를 들어, CHO K1, DXB-1 CHO, Veggie-CHO), COS(예를 들어, COS-7), 망막 세포, Vero, CV1, 신장(예를 들어, HEK293, 293 EBNA, MSR 293, MDCK, HaK, BHK), HeLa, HepG2, WI38, MRC 5, Colo205, HB 8065, HL-60(예를 들어, BHK21), 주르카트, 다우디(Daudi), A431(표피), CV-1, U937, 3T3, L 세포, C127 세포, SP2/0, NS-0, MMT 060562, 세르톨리 세포, BRL 3 A 세포, HT1080 세포, 골수종 세포, 종양 세포 또는 상기 언급된 세포로부터 유래된 세포주 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 하나 이상의 바이러스 유전자를 포함한다.

[0057] **인간 항체:** 본원에 사용된 것과 같이, "인간 항체"의 용어는 인간 면역글로불린 서열로부터 생성된(또는 어셈블링된) 가변 영역 및 불변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 이의 아미노산 서열이, 예컨대 하나 이상의 CDR, 특히 CDR3에서, 인간 생식선 면역글로불린 서열(예를 들어, 시험관내 랜덤 돌연변이 유발 또는 부위 특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입될 수 있는 서열 변이)에 의해 암호화되지 않은 잔기 또는 요소를 포함하더라도 "인간"으로 여겨질 수 있다.

[0058] **인간화된:** 본원에 사용된 것과 같이, "인간화된"의 용어는 아미노산 서열이 비인간 종(예를 들어, 마우스)에서 길러진 기준 항체로부터의 V_H 영역 서열 및/또는 V_L 영역 서열을 포함하지만, 이것이 더 "인간 유사"이게 하거나 인간 생식선 가변 서열과 더 유사하게 하도록 의도된 기준 항체에 대한 이 서열의 변형을 또한 포함하는 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 인간화된 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 관심 있는 항원에 면역특이적으로 결합하는 것이고, 인간 항체의 아미노산 서열을 실질적으로 갖는 FR 및 비인간 항체의 아미노산 서열을 실질적으로 갖는 CDR을 갖는다. 인간화된 항체 분자는 적어도 1개 및 통상적으로 2개의 가변 도메인(Fab, Fab', F(ab')₂, FabC, Fv)의 실질적으로 모두를 포함하고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비인간 면역글로불린(예를 들어, 공여자 면역글로불린)에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 프레임워크 영역은 인간 면역글로불린 공통 서열에 상응한다. 일부 실시형태에서, 인간화된 항체 분자는 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 통상적으로 인간 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부를 또한 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간화된 항체 분자는 경쇄뿐만 아니라 중쇄의 적어도 가변 도메인 둘 다를 포함한다. 항체 분자는 또한 CH1, 힌지, CH2, CH3 및 선택적으로 중쇄 불변 영역의 CH4 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간화된 항체 분자는 오직 인간화된 VL 영역을 함유한다. 일부 실시형태에서, 인간화된 항체 분자는 오직 인간화된 VH 영역을 함유한다. 일부 소정의 실시형태에서, 인간화된 항체 분자는 인간화된 VH 영역 및 VL 영역을 함유한다.

[0059] **면역글로빈:** 본원에 사용된 것과 같이, "면역글로불린" 또는 "Ig"의 용어는 항체 분자로서 기능하는 단백질의 종류를 지칭한다. B 세포에 의해 발현된 항체 분자는 BCR(B 세포 수용체) 또는 항원 수용체로 지칭될 수 있다. 이 단백질 종류에 포함된 5개의 구성원은 IgA, IgG, IgM, IgD 및 IgE인데, 이들은 하위종류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)를 추가로 포함한다. IgA는 신체 분비물, 예컨대 타액, 눈물, 모유, 위장 분비물, 및 기도 및 비뇨생식관의 점액 분비물에 존재하는 주요 항체이다. IgG는 가장 흔한 순환 항체이다. IgM은 대부분의 대상체에서 주요 면역 반응에서 제조된 주요 면역글로불린이다. 이것은 응집, 보체 고정 및 다른 항체 반응에서 가장 효율적인 면역글로불린이고, 박테리아 및 바이러스에 대한 방어에서 중요하다. IgD는 알려진 항체 기능을 갖지 않고 항원 수용체로서 작용할 수 있는 면역글로불린이다. IgE는 알레르겐에 노출 시 비만 세포 및 호염기구로부터의 매개자의 방출을 야기하여서 즉각적인 과민증을 매개하는 면역글로불린이다.

[0060] **동일성:** 본원에 사용된 것과 같이, "동일성"의 용어는 2개의 중합체성 분자, 특히 2개의 아미노산 분자, 예컨대 2개의 폴리펩타이드 분자 사이의 아단위 서열 동일성을 지칭한다. 2개의 아미노산 서열이 동일한 위치에서 동일한 잔기를 가질 때, 예를 들어 아르기닌이 2개의 폴리펩타이드 분자의 각각에서의 위치를 점유하면, 이들은 그 위치에서 동일하다. 2개의 아미노산 서열이 배열에서 동일한 위치에서 동일한 잔기를 갖는 동일성 또는 정도는 대개 백분율로서 표현된다. 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성은 일치하는 위치 또는 동일한 위치의 수의 직접적인 함수이고, 예를 들어 2개의 서열에서의 위치의 절반(예를 들어, 10개의 아미노산 길이의 중합체에서의 5개의 위치)이 동일하면, 2개의 서열은 50% 동일하고; 그 위치의 90%(예를 들어, 10개의 아미노산 길이의 중합체에서의 9개의 위치)가 동일하면, 2개의 아미노산 서열은 90% 동일하다.

[0061] **실질적인 동일성:** 본원에 사용된 것과 같이, "실질적인 동일성"의 용어는 아미노산 서열 또는 핵산 서열 사이의 비교를 지칭한다. 당업자에 의해 이해되는 것과 같이, 2개의 서열은 이들이 상응하는 위치에서 동일한 잔기를

함유하면 "실질적으로 동일한" 것으로 일반적으로 여겨진다. 당해 분야에서 잘 알려진 것과 같이, 뉴클레오타이드 서열에 대해 BLASTN 및 아미노산 서열에 대해 BLASTP, 깬 BLAST 및 PSI-BLAST와 같은 상업적 컴퓨터 프로그램에서 이용 가능한 것을 포함하여 임의의 여러 가지의 알고리즘을 사용하여 아미노산 서열 또는 핵산 서열은 비교될 수 있다. 일부 실시형태에서, 2개의 서열은 관련 잔기 스트레치에 걸쳐 이의 상응하는 잔기의 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과가 동일하면 실질적으로 동일한 것으로 여겨진다. 일부 실시형태에서, 관련 스트레치는 완전한 서열이다. 일부 실시형태에서, 관련 스트레치는 적어도 10개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 55개, 60개, 65개, 70개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개, 100개, 125개, 150개, 175개, 200개, 225개, 250개, 275개, 300개, 325개, 350개, 375개, 400개, 425개, 450개, 475개, 500개 또는 초과인 잔기이다. "실질적인 동일성"의 언급은 CDR의 문맥에서 통상적으로 기준 CDR의 아미노산 서열과 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 CDR을 지칭한다.

[0062] **면역 효과기 세포:** 본원에 사용된 것과 같이, "면역 효과기 세포"의 용어는 면역 반응, 예를 들어 면역 반응의 촉진에 수반된 세포를 지칭한다. 면역 효과기 세포의 예는 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, 단핵구, 수지상 세포, 중성구, 호산구, 비만 세포, 혈소판, 대형 과립 림프구, 랑게르한스 세포 또는 B 림프구를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0063] **면역 반응:** 본원에 사용된 것과 같이 "면역 반응"의 용어는 림프구가 외래로서 항원 분자를 확인하고 항원을 제거하기 위해 항체의 형성을 유도하고/하거나 림프구를 활성화할 때 발생하는 항원에 대한 세포 반응 및/또는 전신 반응을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 면역 세포 반응은 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)의 증식, 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)에 의한 사이토카인 생성 및/또는 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)에 의한 페르포린 및/또는 그랜자임을 포함하는 세포독성 과립의 방출을 포함할 수 있다.

[0064] **"개선한다", "증가시킨다", "저해한다" 또는 "감소시킨다":** 본원에 사용된 것과 같이, "개선한다", "증가시킨다", "저해한다" 및 "감소시킨다"의 용어 및 이의 문법적 균등물은 기준선 또는 다른 기준 측정과 관련된 값을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 적절한 기준 측정은 특정한 제제 또는 치료의 부재 존재(예를 들어, 전에 및/또는 후에) 또는 적절한 필적하는 기준 제제의 존재 하에 달리 필적하는 조건 하에 특정한 시스템(예를 들어, 단일 개체)에서의 측정이거나 이것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적절한 기준 측정은 관련 제제 또는 치료의 존재 하에 특정한 방식으로 반응하는 것으로 알려지거나 기대된 필적하는 시스템에서의 측정이거나 이것을 포함한다.

[0065] **조절하는:** 본원에 사용된 것과 같이 "조절하는"의 용어는 치료가 없는 대상체 또는 비치료된 대상체에서의 반응 수준 및/또는 반응 성질과 비교하여 대상체에서의 반응 수준의 검출 가능한 증가 또는 감소 및/또는 반응 성질의 변화를 매개하는 것을 지칭한다. 상기 용어는 자연적 신호 또는 반응을 동요시키고/시키거나 이것에 영향을 미쳐서 대상체, 바람직하게는 인간에서 유리한 치료학적 반응을 매개하는 것을 포함한다.

[0066] **단일클론 항체:** 본원에 사용된 것과 같이, "단일클론 항체" 또는 "mAb"의 용어는, (예를 들어, 자연 발생 돌연변이를 함유하거나 단일클론의 제조 동안 생긴) 가능한 변이체 항체를 제외하고 실질적으로 균질한 항체의 집단에서의 개별 항체가 실질적으로 동일하고/하거나 동일한 에피토프에 결합하도록, 그 집단으로부터 얻은 항체를 지칭하는데, 이러한 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다. 상이한 결정부위(에피토프)에 대하여 지향된 상이한 항체 분자를 통상적으로 포함하는 다중클론 항체 조제물과는 대조적으로, 이러한 조제물에서의 각각의 단일클론 항체 분자는 항원 상의 단일 결정부위에 대하여 지향된다. 이와 같이, "단일클론"은 통상적으로 항체의 집단이 별개의 항체의 혼합물이 아니라는 것을 나타낸다.

[0067] **핵산 분자:** 본원에 사용된 것과 같이, "핵산 분자"의 용어는 적어도 3개의 뉴클레오타이드의 중합체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 DNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 RNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 단일 가닥이다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 이중 가닥이다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 단일 가닥 부분 및 이중 가닥 부분 둘 다를 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 하나 이상의 포스포디에스테르 연결을 포함하는 골격을 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 포스포디에스테르 연결 및 비포스포디에스테르 연결 둘 다를 포함하는 골격을 포함한다. 예를 들어, 핵산 분자는, 예를 들어 펩타이드 핵산 분자에서처럼, 하나 이상의 포스포로티오에이트 또는 5'-N-포스포르아미데이트 연결 및/또는 하나 이상의 펩타이드 결합을 포함하는 골격을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 하나 이상의 또는 모든 자연 잔기(예를 들어, 아데닌, 시토신, 테옥시아데노신, 테옥시시티딘, 테옥시구아노신, 테옥시티미딘,

구아닌, 티민 및/또는 우라실)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 하나 이상의 또는 모든 비자연 잔기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 비자연 잔기는 뉴클레오사이드 유사체(예를 들어, 2-아미노아데노신, 2-티오티미딘, 이노신, 피콜로-피리미딘, 3-메틸 아데노신, 5-메틸시티딘, C-5 프로피닐-시티딘, C-5 프로피닐-우리딘, 2-아미노아데노신, C5-브로모우리딘, C5-플루오로우리딘, C5-요오도우리딘, C5-프로피닐-우리딘, C5-프로피닐-시티딘, C5-메틸시티딘, 2-아미노아데노신, 7-테아자아데노신, 7-테아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, 0(6)-메틸구아닌, 2-티오시티딘, 메틸화된 염기, 인터칼레이팅된 염기 또는 이들의 조합)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 비자연 잔기는 자연 잔기에서의 것과 비교하여 하나 이상의 변형된 당(예를 들어, 2'-플루오로리보스, 리보스, 2'-데옥시리보스, 아라비노스, 핵소스 또는 이들의 조합)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 RNA 또는 폴리펩타이드와 같은 기능적 유전자 산물을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 하나 이상의 인트론을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 자연 소스로부터의 단리, (예를 들어, (예를 들어, 생체내 또는 시험관내) 상보성 주형에 기초한 중합에 의한) 효소 합성, 재조합 세포 또는 시스템에서의 재생 또는 화학 합성에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자는 적어도 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 55개, 60개, 65개, 70개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개, 100개, 110개, 120개, 130개, 140개, 150개, 160개, 170개, 180개, 190개, 20개, 225개, 250개, 275개, 300개, 325개, 350개, 375개, 400개, 425개, 450개, 475개, 500개, 600개, 700개, 800개, 900개, 1000개, 1500개, 2000개, 2500개, 3000개, 3500개, 4000개, 4500개, 5000개 또는 초과 잔기 길이이다.

[0068] **약제학적으로 허용 가능한:** 본원에 사용된 것과 같이, "약제학적으로 허용 가능한"의 용어는 충분한 의학 판단의 범위 내에 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 유익성/위해성 비에 알맞은 화합물, 재료, 조성물 및/또는 투여량 형태를 지칭한다.

[0069] **약제학적으로 허용 가능한 담체:** 본원에 사용된 것과 같이, "약제학적으로 허용 가능한 담체"의 용어는 하나의 신체 장기 또는 부분으로부터 또 다른 신체 장기 또는 부분으로 대상 화합물을 운반하거나 수송하는 데 수반된 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 또는 용매 캡슐화 재료와 같은 약제학적으로 허용 가능한 재료, 조성물 또는 비히클을 지칭한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 상용성이고 대상체에게 해롭지 않다는 점에서 "허용 가능"해야 한다. 일부 예시적인 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 낙화생유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원 비함유 물; 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알코올; pH 완충 용액; 폴리에스테르, 폴리카보네이트 또는 폴리엔하이드라이드; 또는 이들의 조합 및 약제학적 제형에서 사용된 다른 비독성 상용성 물질을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0070] **폴리펩타이드:** 본원에 사용된 것과 같이, "폴리펩타이드" 또는 "단백질"의 용어는 펩타이드 결합에 의해 통상적으로 연결된 잔기(예를 들어, 아미노산)의 임의의 중합체성 사슬을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 자연에서 발생하는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 자연에서 발생하지 않는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 이것이 인간의 손의 작용을 통해 설계되고/되거나 제조된다는 점에서 조작된 아미노산 서열을 갖는다. 폴리펩타이드는 자연 아미노산, 비자연 아미노산 또는 둘 다를 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다. 폴리펩타이드는 오직 자연 아미노산 또는 오직 비자연 아미노산을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다. 폴리펩타이드는 D-아미노산, L-아미노산 또는 둘 다를 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 하나 이상의 펩티드 기 또는 예를 들어 N 말단, C 말단 또는 둘 다에서 하나 이상의 아미노산 측쇄를 변형시키거나 이에 부착된 다른 변형을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 펩티드 기 또는 변형은 아세틸화, 아미드화, 지질화, 메틸화 또는 페닐화 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 폴리펩타이드는 환식일 수 있고/있거나 환식 부분을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 환식이 아니고/아니거나 임의의 환식 부분을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 선형이다. 폴리펩타이드는 스테이플드(stapled) 폴리펩타이드이거나 이것을 포함할 수 있다. "폴리펩타이드"의 용어는 기준 폴리펩타이드, 활성 또는 구조의 명칭에 부착될 수 있고; 이러한 경우에, 이것은 관련 활성 또는 구조를 공유하는 폴리펩타이드를 지칭하기 위해 본원에 사용되고, 이에 의해 폴리펩타이드의 동일한 종류 또는 패밀리의 구성원으로 여겨질 수 있다. 각각의 이러한 종류에 대해, 본 개시내용은 아미노산 서열 및/또는 기능이 알려진 이러한 종류 내에 예시적

인 폴리펩타이드를 제공하고/하거나 당업자는 이를 알 것이다. 일부 실시형태에서, 이러한 예시적인 폴리펩타이드는 폴리펩타이드 종류 또는 패밀리에 대한 기준 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드 종류 또는 패밀리의 구성원은 종류의 기준 폴리펩타이드와 상당한 서열 상동성 또는 동일성을 보여주고/주거나 공통 서열 모티프(예를 들어, 특징적인 서열 요소)를 공유하고/하거나 (일부 실시형태에서 필적하는 수준에서 또는 지정된 범위 내에) 공통 활성을 공유한다. 예를 들어, 구성원 폴리펩타이드는 적어도 약 30% 내지 40%이고, 대개 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과이고/이거나 매우 높은 서열 동일성, 대개 90% 초과 또는 심지어 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 보여주는 적어도 하나의 영역(예를 들어, 특징적인 서열 요소이거나 이것을 포함할 수 있는 보존된 영역)을 포함하는 기준 폴리펩타이드와 서열 상동성 또는 동일성의 전체 정도를 가질 수 있다. 이러한 보존된 영역은 보통 적어도 3개 내지 4개 및 대개 최대 20개 또는 초과 아미노산을 포함하고; 일부 실시형태에서, 보존된 영역은 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개 또는 초과인 접한 아미노산의 적어도 하나의 스트레치를 포함한다. 유용한 폴리펩타이드는 모 폴리펩타이드의 단편을 포함하거나 이것으로 이루어질 수 있다. 유용한 폴리펩타이드는 복수의 단편을 포함하거나 이것으로 이루어질 수 있는데, 이들의 각각은 관심 있는 폴리펩타이드가 이의 모 폴리펩타이드의 유도체이도록 관심 있는 폴리펩타이드에서 발견된 것보다 서로에 대해 상이한 공간 배열에서 동일한 모 폴리펩타이드에서 발견된다(예를 들어, 모체에서 직접 연결된 단편은 관심 있는 폴리펩타이드에서 공간상 분리될 수도 있고 그 반대로도 될 수 있고/같거나 단편은 모체보다 관심 있는 폴리펩타이드에서 상이한 순서로 존재할 수 있음).

[0071] *scFv*: 본원에 사용된 것과 같이, "scFv"의 용어는 경쇄의 가변 영역을 포함하는 적어도 하나의 항체 단편 및 중쇄의 가변 영역을 포함하는 적어도 하나의 항체 단편을 포함하는 융합 단백질을 지칭하고, 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역은 짧은 가요성 폴리펩타이드 링커를 통해 인접하여 연결된다. scFv는 단일 사슬 폴리펩타이드로서 발현될 수 있고, 이것이 유래된 온전한 항체의 특이성을 유지한다. scFv가 V_L -링커- V_H 를 포함할 수 있거나 V_H -링커- V_L 를 포함할 수 있도록 scFv는 기술되지 않는 한 폴리펩타이드의 N 말단 끝 및 C 말단 끝과 관련하여 어느 한 순서로 V_L 영역 및 V_H 영역을 가질 수 있다.

[0072] *대상체*: 본원에 사용된 것과 같이, "대상체"의 용어는 유기체, 예를 들어 포유류(예를 들어, 인간, 비인간 포유류, 비인간 영장류, 영장류, 실험실 동물, 마우스, 래트, 햄스터, 게르빌루스쥐, 고양이 또는 개)를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체는 성인, 청소년 또는 소아 대상체이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어 본원에 제공된 것과 같이 치료될 수 있는 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어 본원에 열거된 암 또는 종양을 겪는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태에 감수성이다. 일부 실시형태에서, 감수성 대상체는 (기준 대상체 또는 집단에서 관찰된 평균 위험과 비교하여) 질환, 장애 또는 병태를 발생시킬 증가된 위험의 소인이 있고/있거나 이를 보여준다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태의 특정한 증상(예를 들어, 질환의 임상 표출) 또는 특징을 나타내지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태의 임의의 증상 또는 특징을 나타내지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 진단 또는 요법 중 하나 이상이 부여되는 개체이다.

[0073] *실질적으로*: 본원에 사용된 것과 같이, "실질적으로"의 용어는 관심 있는 특징 또는 특성의 전체 또는 전체근처 규모 또는 정도를 나타내는 정성적 상태를 지칭한다. 생물학적 분야의 당업자는 생물 현상 및 화학 현상이 설사 완성돼 가고/가거나 완성까지 나아가거나 절대 결과를 달성하거나 피한다고 하더라도 극히 드물다는 것을 이해할 것이다. "실질적으로"의 용어는 따라서 많은 생물 현상 및 화학 현상에서 고유한 완성의 가능한 부족을 포착하기 위해 본원에 사용된다.

[0074] *치료학적*: 본원에 사용된 것과 같이, "치료학적"의 용어는 치료 및/또는 예방을 지칭한다. 예를 들어, 질환 상태의 억제, 관해 또는 근절에 의해 치료학적 효과를 얻는다.

[0075] *치료학적 유효량*: 본원에 사용된 것과 같이, "치료학적 유효량"의 용어는 치료학적 섭생의 일부로서 투여될 때 원하는 생물학적 반응을 일으키는 물질(예를 들어, 치료제, 조성물 및/또는 제형)의 양을 의미한다. 일부 실시형태에서, 물질의 치료학적 유효량은 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하고/하거나 진단하고/하거나 예방하고/하거나 이의 발생을 지연시키기 위해 질환, 장애 및/또는 병태로 고통받거나 이에 감수성인 대상체에게 투여될 때 충분한 양이다. 당업자에 의해 이해되는 것과 같이, 물질의 유효량은 원하는 생물학적 종점, 전달되는 물질 및/또는 표적 세포 또는 조직과 같은 인자에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 제형에서의 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 유효량은 질환, 장애 또는 병

태의 하나 이상의 증상 또는 특징을 완화하고/하거나 개선하고/하거나 경감하고/하거나 저해하고/하거나 예방하고/하거나 이의 발생을 지연시키고/시키거나 이의 중증도를 감소시키고/시키거나 이의 발생률을 감소시키는 양이다. 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량은 단일 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량을 전달하기 위해 다중 단위 용량이 필요하다.

[0076] **TMIGD2:** 본원에 사용된 것과 같이, "TMIGD2" 또는 "막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2)"의 용어는 세포의 IgV 유사 도메인, 막관통 영역 및 2개의 티로신 신호전달 모티프를 갖는 프롤린 농후 세포질 도메인을 갖는 막 단백질을 지칭한다. TMIGD2는 T 조절 세포 또는 B 세포가 아니라 미경험 T 세포 및 NK 세포 상에서 구성적으로 발현된다. TMIGD2 발현은 T 세포의 반복적 자극에 의해 천천히 소실된다. TMIGD2는 이와 일치하여 기억 T 세포의 오직 거의 절반에서 발현되고, TMIGD2 음성 T 세포는 말단 분화된 노화 표현형을 갖는다. TMIGD2는 또한 내피 세포 및 상피 세포에서 발현되고, 세포 이동을 감소시키고 혈관신생 동안 모세관 형성을 촉진하도록 기능한다.

[0077] "TMIGD2"의 용어는 이의 단편, 변이체(예를 들어, 대립유전자 변이체) 및 유도체를 포함하도록 의도된다. 대표적인 인간 TMIGD2 cDNA 및 인간 TMIGD2 단백질 서열은 NCBI로부터 공공에서 이용 가능하다. 인간 TMIGD2 아이소폼은 아이소폼 1(NM_144615.2 및 NP_653216.2), 아이소폼 2(아이소폼 1과 비교하여 더 짧은 아이소폼을 생성시키는, 변이체 1과 비교하여 3' 코딩 영역에서 교대하는 인프레임 슬라이스 부위를 사용하는, NM_001169126.1 및 NP_001162597.1) 및 아이소폼 3(아이소폼 1과 비교하여 더 짧은 아이소폼을 생성시키는, 변이체 1과 비교하여 5' 코딩 영역에서 교대하는 인프레임 엑손이 결여된, NM_001308232.1 및 NP_001295161.1)을 포함한다. 예를 들어, 침팬지 TMIGD2(XM_009434393.2 및 XP_009432668.2, 및 XM_001_138228.4 및 XP_001138228.3) 및 소 TMIGD2(XM_005208980.3 및 XP_005209037.1, XM_005208979.3 및 XP_005209036.1, 및 XM_002688933.5 및 XP_002688979.1)를 포함하여, 인간 이외의 유기체에서의 TMIGD2 오솔로그의 핵산 서열 및 폴리펩타이드 서열이 또한 알려져 있다.

[0078] **치료한다:** 본원에 사용된 것과 같이, "치료한다", "치료" 또는 "치료하는"의 용어는 본원에 기재된 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특징의 부분 또는 완전 완화, 개선, 발생의 지연, 저해, 예방, 경감 및/또는 발생률 및/또는 중증도의 감소를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 치료는 질환, 장애 및/또는 병태의 징후 또는 특징을 나타내지 않는 대상체에게 투여된다(예를 들어, 예방적일 수 있음). 일부 실시형태에서, 치료는, 예를 들어 본원에 기재된 질환, 장애 및/또는 병태와 연관된 병리학을 발생시킬 위험을 감소시키기 위해, 본원에 기재된 질환, 장애 및/또는 병태의 초기 또는 경증 징후 또는 특징을 나타내는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 치료는 본원에 기재된 질환, 장애 및/또는 병태의 확립된 징후, 중증 징후 및/또는 후기 병기 징후를 나타내는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 치료는 대상체에게 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함한다.

[0079] **종양:** 본원에 사용된 것과 같이, "종양"의 용어는 비정상인 세포 성장 또는 조직 성장을 지칭한다. 종양은 전암성(예를 들어, 양성), 악성, 전이전, 전이 및/또는 비전이인 세포를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 종양은 암의 징후와 연관되거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 종양은 분산성 종양 또는 액체 종양이다. 일부 실시형태에서, 종양은 고형 종양이다.

[0080] 본 개시내용에 걸쳐, 다양한 양태는 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 설명이 단지 편의성 및 간결함을 위한 것이고, 본 개시내용의 범위에 융통성 없는 제한으로서 해석되지 않아야 한다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 범위의 설명은 구체적으로는 개시된 모든 가능한 하위범위뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 숫자 값을 갖는 것으로 여겨져야 한다. 예를 들면, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 구체적으로는 개시된 하위범위, 예컨대 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6 및 3 내지 6뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 숫자, 예를 들면 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5 및 6을 갖는 것으로 여겨져야 한다. 이는 범위의 폭에 무관하게 적용된다.

[0081] 상세한 설명

[0082] 본 개시내용은, 다른 것들 중에서, (i) 적어도 하나의 TAA에 선택적으로 결합하여서 암 세포를 표적화할 수 있고; (ii) 종양 미세환경(TME)에서 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2)를 포함하거나 발현하는 면역효과기 세포(예를 들어, T 세포(예를 들어, 미경험 T 세포 및/또는 효과기 T 세포) 및/또는 NK 세포)를 동원하고 활성화할 수 있어서 파괴를 위해 암 세포를 표적화하는, 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 따라서, 본 개시내용은 고형 종양 또는 혈액 종양을 포함하는 여러 가지의 암을 치료할 뿐만 아니라 대상체에서 면역 반응을 조절하는 데 특히 유용한 이러한 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 및

몇 예를 제공한다.

[0083] **이중특이적 항체 분자 및 이의 항원 결합 단편**

[0084] 본 개시내용은, 다른 것들 중에서, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 2개의 항원에 대한 특이성을 가질 수 있다. 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 항원에 대한 결합 특이성을 갖는 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 항원에 대한 결합 특이성을 갖는 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 할 수 있다.

[0085] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 (i) 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2)에 선택적으로 결합하는 제1 항원 결합 도메인 및 (ii) 적어도 하나의 본원에 기재된 종양 연관 항원 (TAA)(예를 들어, HHLA2)에 선택적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 항원 결합 도메인은 종양 미세환경(TME)에 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포(예를 들어, 미경험 T 세포 및/또는 효과기 T 세포) 및/또는 NK 세포)를 활성화하고/하거나 동원한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 (i) 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포 및/또는 NK 세포) 상의 TMIGD2에 선택적으로 결합하여 TME에서 면역 효과기 세포를 동원하고/하거나 활성화하는 제1 항원 결합 도메인; 및 (ii) 적어도 하나의 본원에 기재된 TAA에 선택적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0086] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 항원 결합 도메인은 TMIGD2 상의 적어도 하나의 에피토프에 선택적으로 결합할 수 있다. 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 제2 항원 결합 도메인은 본원에 기재된 TAA의 적어도 하나의 에피토프에 선택적으로 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 HHLA2, CD123, B7-H3, B7-H4, CD33, CD30, HER2, CD22, CD79b, Nectin-4, Trop-2, BCMA, CD19, 엽산 수용체 α , EGFR 또는 이들의 조합을 포함하거나 이들이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 HHLA2(B7y, B7H7 또는 B7-H7로도 지칭됨)를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 CD123을 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 B7-H3을 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 B7-H4를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 CD33을 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 CD30을 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 HER2를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 CD22를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 CD79b를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 Nectin-4를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 Trop-2를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 BCMA를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 CD19를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 엽산 수용체 α 를 포함하거나 이것이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 EGFR을 포함하거나 이것이다.

[0087] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 TAA는 HHLA2(B7y, B7H7 또는 B7-H7로도 지칭됨); CD20; CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1(CD2 하위집단 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및 19A24로도 지칭됨); C형 렉틴 유사 분자-1(CLL-1 또는 CLECL1); CD33; 표피 성장 인자 수용체 변이체 III(EGFRvIII); 강글리오사이드 G2(GD2); 강글리오사이드 GD3(aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); TNF 수용체 패밀리 구성원; B 세포 성숙(BCMA); Tn 항원(Tn Ag 또는 GalNAc α -Ser/Thr); 전립선 특이적 막 항원(PSMA); 수용체 티로신 키나제 유사 고아 수용체 1(ROR1); FMS 유사 티로신 키나제 3(FLT3); 종양 연관 당단백질 72(TAG72); CD38; CD44v6; 암배아 항원(CEA); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); B7H3(CD276); KIT(CD117); 인터류킨-13 수용체 아단위 알파-2(IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메소텔린; 인터류킨 11 수용체 알파(IL-11Ra); 전립선 줄기 세포 항원(PSCA); 프로테아제 세린 21(테스티신 또는 PRSS21); 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2); 루이스(Y) 항원; CD24; 혈소판 유래 성장 인자 수용체 베타(PDGFR-베타); 발생단계 특이적 배아 항원-4(SSEA-4); 엽산 수용체 알파; HER2(수용체 티로신-단백질 키나제 erbB-2 또는 CD340으로도 지칭됨); 뮤신 1, 세포 표면 연관 (MUC1); 표피 성장 인자 수용체(EGFR); 자연 세포 부착 분자(NCAM); 프로스타제(칼리크레인 4(KLK4) 또는 EMSP1로도 지칭됨); 전립선 산 포스파타제(PAP); 돌연변이된 연장 인자 2(ELF2M); 에프린 B2; 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 인슐린 유사 성장 인자 1 수용체(IGF-I 수용체), 탄산 무수화효소 IX(CAIX); LMP2; 당단백질 100(gp100); 파괴점 클러스터 영역(BCR) 및 아벨슨 췌장 백혈병 바이러스 종양유전자 동족체 1(Ab1)로 이루어진 종양유전자 융합 단백질(bcr-ab1); 티로시나제; 에프린 A형 수용체 2(EphA2); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 강글리오사이드 GM3(aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); 트랜스글루타미나제 5(TGS5); 고분자량-흑색종 연관 항원(HMWMAA); o-아세틸-GD2 강글리오사이드(OAcGD2); 엽산 수용체 베타; 종양 내피 마커 1(TEM1/CD248); 종양 내피 마커 7 관련(TEM7R); 클라우딘 6(CLDN6); 갑상선 자극 호르몬 수용체(TSHR); G 단백질 결합 수용체 C 종류 5

그룹, D 구성원(GPRC5D); X 염색체 오픈 리딩 프레임 61(CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 림프종 키나제(ALK); 폴리시알산; 태반 특이적 1(PLAC1); globoH 글리코세라마이드(GloboH)의 헥사사카라이드 부분; 유선 분화 항원(NY-BR-1); 유로플라킨 2(UPK2); A형 간염 바이러스 세포 수용체 1(HAVCR1); 아드레날린수용체 베타 3(ADRB3); 파넥신 3(PANX3); G 단백질 결합 수용체 20(GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 로커스 K 9(LY6K); 후각 수용체 51E2(OR51E2); TCR 감마 교대 리딩 프레임 단백질(TARP); 윌름스 종양 단백질(WT1); 암/고환 항원 1(NY-ESO-1); 암/고환 항원 2(LAGE-1a); 흑색종 연관 항원 1(MAGE-A1); 염색체 12p에 위치한 ETS 전좌-변이체 유전자 6(ETV6-AML); 정자 단백질 17(SPA17); X 항원 패밀리, 예컨대 1A 구성원(XAGE1); 안지오펜에틴 결합 세포 표면 수용체 2(Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1(MAD-CT-1); 흑색종 암 고환 항원-2(MAD-CT-2); Fos 관련 항원 1; 종양 단백질 p53(p53); p53 돌연변이체; 프로스테인; 서바이빙(surviving); 텔로머라제; 전립선 암종 종양 항원-1(PCA-1 또는 갈렉틴 8), T 세포 1에 의해 인식된 흑색종 항원(MelanA 또는 MART1); 래트 육종(Ras) 돌연변이체; 인간 텔로머라제 역전사효소(hTERT); 육종 전좌 파괴점; 아포토시스의 흑색종 저해제(ML-IAP); ERG; N-아세틸 글루코사미닐-트랜스퍼라제 V(NA17); 페어드(paired) 박스 단백질 Pax-3(PAX3); 안드로겐 수용체; 사이클린 B1; v-myc 조류 골수구종종 바이러스 종양유전자 신경모세포종 유래 동족체(MYC); Ras 동족체 패밀리 C 구성원(RhoC); 티로시나제 관련 단백질 2(TRP-2); 사이토크롬 P450 1B1(CYP1B1); CCCTC 결합 인자(징크 핑거 단백질) 유사(BORIS 또는 임프린트 사이트 규제기관의 형제(Brother of the Regulator of Imprinted Site)), T 세포 3에 의해 인식된 편평 세포 암종 항원(SART3); 페어드 박스 단백질 Pax-5(PAX5); 프로아크로신 결합 단백질 sp32(OY-TES1); 림프구 특이적 단백질 티로신 키나제(LCK); 키나제 앵커 단백질 4(AKAP-4); 활막 육종, X 파괴점 2(SSX2); 최종 당화 산물에 대한 수용체(RAGE-1); 신장 유비쿼터스 1(RU1); 신장 유비쿼터스 2(RU2); 레구메인; 인간 유두종 바이러스 E6(HPV E6); 인간 유두종 바이러스 E7(HPV E7); 장 카복실 에스테라제; 돌연변이된 열 충격 단백질 70-2(mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구 연관 면역글로불린 유사 수용체 1(LAIR1); IgA 수용체의 Fc 단편(FCAR 또는 CD89); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 A 하위패밀리 2 구성원(LILRA2); CD300 분자 유사 패밀리 구성원 f(CD300LF); C형 렉틴 도메인 12 패밀리 A 구성원(CLEC12A); 골수 기저 세포 항원 2(BST2); EGF 유사 모듈 함유 뮤신 유사 호르몬 수용체 유사 2(EMR2); 림프구 항원 75(LY75); 글리피칸-3(GPC3); Fc 수용체 유사 5(FCRL5); 면역글로불린 람다 유사 폴리펩타이드 1(IGLL1) 중 하나 이상; 또는 이들의 조합을 포함하거나 이들이다. 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 항원 결합 도메인은 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하거나 이들일 수 있다. 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 제2 항원 결합 도메인은 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하거나 이들일 수 있다. 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 비제한적인 예로서 scFv, Fab, Fab', Fab'₂, Fab₂, Fab₃, F(ab')₂, Fd, Fd', Fv, Feb, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 막시바디, tandab, DVD, BiTe, TandAb, 단일 도메인 항체(예를 들어, 상어 단일 도메인 항체, 예컨대 IgNAR 또는 이의 단편), 낙타 항체, 전장 항체, 마스킹된 항체(예를 들어, Probodyes®), Small Modular ImmunoPharmaceutical(SMIP™), 단일 사슬 또는 Tandem 디아바디(TandAb®), VHH, Anticalin®, Nanobody®, BiTE®, 안키린 반복 단백질 또는 DARPIN®, Avimer®, DART, TCR 유사 항체, Adnectin®, Affilin®, Trans-body®, Affibody®, TrimerX®, MicroProtein, Fynomer®, Centyrin®, KALBITOR® 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 임의의 면역학적 결합 모이어티일 수 있다.

[0088] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 항원 결합 도메인은 이의 항원 결합 단편을 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 제2 항원 결합 도메인은 이의 항원 결합 단편을 포함하거나 이것이다. 항원 결합 단편은 임의의 항체, 예를 들어 본원에 기재된 항체로부터 유래된 V_H 또는 V_L의 적어도 하나의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 면역글로불린의 적어도 일부를 포함하는 임의의 폴리펩타이드 또는 펩타이드 함유 분자를 포함하거나 이들일 수 있다. 당업자에게 알려진 종래의 기법을 사용하여 항원 결합 단편을 얻을 수 있고, 온전한 항체와 동일한 방식으로 이용성에 대해 그 단편을 스크리닝한다. 이러한 기능적 항체 단편은 TMIGD2 또는 적어도 하나의 본원에 기재된 TAA에 의해 선택적으로 결합하는 능력을 보유할 수 있다.

[0089] 본원에 기재된 항원 결합 단편의 예는 (i) V_L, V_H, CL 및 CH1 도메인을 포함하는 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) V_H 도메인 및 CH1 도메인을 포함하는 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 V_L 도메인 및 V_H 도메인을 포함하는 Fv 단편, (v) V_H 도메인을 포함하는 디아바디 (dAb) 단편; (vi) 낙타 또는 낙타화된 가변 도메인; (vii) V_H 영역 및

V_L 영역의 융합 단백질인 scFv; (viii) 단일 도메인 항체; 또는 (viii) 중쇄(및 경쇄(예를 들어, 절반 항체))를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 항원 결합 단편은 scFv를 포함하거나 이것이다.

[0090] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 항원 결합 도메인은, 예를 들어 면역글로불린 Fc 영역을 포함하는 전장 항체를 포함하거나 이것일 수 있다. 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 제2 항원 결합 도메인은, 예를 들어 Fc 영역을 포함하는 전장 항체를 포함하거나 이것일 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc 영역은 기준 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 비해 감소된 효과기 기능을 갖는다. 일부 실시형태에서, Fc 영역은 Fc 영역의 글리코실화를 감소시키는 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형은 EU 인덱스에 따라 넘버링하여 N297A, L234A, L235A, C220, C226S, C229S, P238S, C226S, C229S, E3233P, L234V, L235A, L234F, L235E, P331S인 아미노산 치환 중 하나 이상 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 변형은 EU 인덱스에 따라 넘버링하여 위치 234, 235, 237 또는 이들의 조합에서 CH2 영역에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.

[0091] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 V_H 도메인 및 V_L 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 4개의 폴리펩타이드 사슬, 예를 들어 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄의 면역글로불린 분자를 포함한다. 중쇄는 V_H 도메인 및 중쇄 불변 도메인을 포함할 수 있다. 중쇄 불변 도메인은 CH1, 힌지, CH2, CH3 및 선택적으로 CH4 영역을 포함할 수 있다. 경쇄는 V_L 도메인 및 경쇄 불변 도메인을 포함할 수 있다. 경쇄 불변 도메인은 CL 도메인을 포함할 수 있다.

[0092] V_H 및/또는 V_L은 프레임워크 영역(FR)이라 칭하는 더 보존된 영역이 개재된 CDR이라 칭하는 가변성의 영역으로 추가로 하위분할될 수 있다. 이러한 V_H 도메인 및/또는 V_L 도메인은 각각 아미노 말단에서 카복실 말단으로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 프레임워크 영역을 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4인 순서로 포함할 수 있고, 이들의 하나 이상은 본원에 기재된 것과 같이 조작될 수 있다. 일반적으로, 각각의 V_H 영역에서의 3개의 CDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 각각의 V_L 영역에서의 3개의 CDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)이 있다. 다수의 잘 알려진 체계를 사용하여 프레임워크 영역 및 CDR은 정의될 수 있다(예를 들어, Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH 공개 제91-3242호; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; 및 Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된 AbM 정의 참조, 이들의 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함됨).

[0093] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 각각 표 1 내지 표 5에서의 V_H CDR과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과 동일성을 갖는 1개, 2개 또는 3개의 V_H CDR 서열을 포함하는 V_H; 및/또는 (b) 각각 표 1 내지 표 5에서의 V_L CDR과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과 동일성을 갖는 1개, 2개 또는 3개의 V_L CDR 서열을 포함하는 V_L이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 각각 표 1 내지 표 5의 V_H CDR과 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 더 높은 동일성을 갖는 1개, 2개 또는 3개의 V_H CDR 서열을 포함하는 V_H; 및/또는 (b) 각각 표 1 내지 표 5의 V_L CDR과 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 더 높은 동일성을 갖는 1개, 2개 또는 3개의 V_L CDR 서열을 포함하는 V_L이거나 이들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 각각 표 1 내지 표 5의 V_H CDR을 포함하거나 이것으로 이루어지는 1개, 2개 또는 3개의 V_H CDR 서열을 포함하는 V_H; 및/또는 (b) 각각 표 1 내지 표 5의 V_L CDR을 포함하거나 이것으로 이루어지는 1개, 2개 또는 3개의 V_L CDR 서열을 포함하는 V_L이거나 이들을 포함한다.

[0094] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 표 1 내지 표 5에서의 V_H와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과 동일성을 갖는 V_H; 및/또는 (a) 표 1 내지 표 5에서의 V_L과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과 동일성을 갖는 V_L이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 표 1 내지 표 5의 V_H와 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 더 높은 동일성을 갖는 V_H; 및/또는 (b) 표 1 내지 표 5의 V_L과 적어도 약 90%, 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 더 높은 동일성을 갖는 VL이거나 이들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 표 1 내지 표 5의 VH를 포함하거나 이것으로 이루어지는 VH; 및/또는 (b) 표 1 내지 표 5의 VL을 포함하거나 이것으로 이루어지는 VL이거나 이들을 포함한다.

[0095] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 표 1 내지 표 5에서의 중쇄와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과 동일성을 갖는 중쇄; 및/또는 (a) 표 1 내지 표 5에서의 경쇄와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과 동일성을 갖는 경쇄이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 표 1 내지 표 5의 중쇄와 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 더 높은 동일성을 갖는 중쇄; 및/또는 (b) 표 1 내지 표 5의 경쇄와 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 더 높은 동일성을 갖는 경쇄이거나 이들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 표 1 내지 표 5의 중쇄를 포함하거나 이것으로 이루어지는 중쇄; 및/또는 (b) 표 1 내지 표 5의 경쇄를 포함하거나 이것으로 이루어지는 경쇄이거나 이들을 포함한다.

[0096] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 212의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 213의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 214의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 223의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 224의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 225의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 215의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 216의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 217의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 226의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 227의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 228의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 218의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 219의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 220의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 229의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 230의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 231의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0097] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 211의 아미노산 서열 또는 서열 번호 211과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 222의 아미노산 서열 또는 서열 번호 222와 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 211의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 222의 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0098] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 221의 아미노산 서열을 포함하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 209의 아미노산 서열을 포함하거나 이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 205의 아미노산 서열을 포함하거나 이를 갖는다.

[0099] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-CD20 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 207의 아미노산 서열 또는 서열 번호 207과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-CD20 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 208의 아미노산 서열 또는 서열 번호 208과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-CD20 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 207의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 208의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0100] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이

재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 280의 아미노산 서열 또는 서열 번호 280과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 269의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0106] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 267의 아미노산 서열을 포함하거나 이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 263의 아미노산 서열을 포함하거나 이를 갖는다.

[0107] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-CD20 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 265의 아미노산 서열 또는 서열 번호 265와 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-CD20 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 266의 아미노산 서열 또는 서열 번호 266과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-CD20 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 265의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 266의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0108] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 3의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 4의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 5의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 39의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 40의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 41의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 6의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 7의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 8의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 42의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 43의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 44의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 9의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 10의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 11의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 45의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 46의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 47의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0109] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 12의 아미노산 서열 또는 서열 번호 12와 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 48의 아미노산 서열 또는 서열 번호 48과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0110] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 14의 아미노산 서열 또는 서열 번호 14와 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 50의 아미노산 서열 또는 서열 번호 50과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0111] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 19의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 20의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서

열 번호 21의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 30의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 31의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 32의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 22의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 23의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 24의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 33의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 34의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 35의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 25의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 26의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 27의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 36의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 37의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 38의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0112] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 18의 아미노산 서열 또는 서열 번호 18과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 29의 아미노산 서열 또는 서열 번호 29와 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0113] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하거나 이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-TMIGD2 및 항-HHLA2 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하거나 이를 갖는다.

[0114] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 54의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 55의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 56의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 90의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 92의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 93의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 57의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 58의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 59의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 94의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 95의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 96의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 60의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 61의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 62의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 97의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 98의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 99의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0115] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 63의 아미노산 서열 또는 서열 번호 63과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 100의 아미노산 서열 또는 서열 번호 100과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0116] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 65의 아미노산 서열 또는 서열 번호 65와 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 102의

아미노산 서열 또는 서열 번호 102와 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 102의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0117] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 70의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 71의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 72의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 81의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 82의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 83의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 73의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 74의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 75의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 84의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 85의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 86의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 76의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 77의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 78의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 87의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 88의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 89의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0118] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 69의 아미노산 서열 또는 서열 번호 69와 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 80의 아미노산 서열 또는 서열 번호 80과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0119] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하거나 이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-TMIGD2 및 항-HHLA2 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하거나 이를 갖는다.

[0120] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 105의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 106의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 107의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 141의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 142의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 143의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 108의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 109의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 110의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 144의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 145의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 146의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 111의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 112의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 113의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 147의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 148의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 149의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0121] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 114의 아미노산 서열 또는 서열 번호 114와 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 150의 아미노산 서열 또는 서열 번호 150과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의

항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 150의 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0122] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 116의 아미노산 서열 또는 서열 번호 116과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 152의 아미노산 서열 또는 서열 번호 152와 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 152의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0123] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 121의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 122의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 123의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 132의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 133의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 134의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 124의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 125의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 126의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 135의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 136의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 137의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 127의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 128의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 129의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 138의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 139의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 140의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0124] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 120의 아미노산 서열 또는 서열 번호 120과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 131의 아미노산 서열 또는 서열 번호 131과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 120의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0125] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 118의 아미노산 서열을 포함하거나 이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-TMIGD2 및 항-HHLA2 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 103의 아미노산 서열을 포함하거나 이를 갖는다.

[0126] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 156의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 157의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 158의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 192의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 193의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 194의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 159의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 160의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 161의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 195의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 196의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 197의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 162의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 163의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 164의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 198의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 199의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 200의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는

VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0127] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 165의 아미노산 서열 또는 서열 번호 165와 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 201의 아미노산 서열 또는 서열 번호 201과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 165의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 201의 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0128] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 167의 아미노산 서열 또는 서열 번호 167과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 203의 아미노산 서열 또는 서열 번호 203과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 167의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0129] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 172의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 173의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 174의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 183의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 184의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 185의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 175의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 176의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 177의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 186의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 187의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 188의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 178의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 179의 VH CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 180의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열 번호 189의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 190의 VL CDR2 아미노산 서열 및 서열 번호 191의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0130] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 171의 아미노산 서열 또는 서열 번호 171과 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 182의 아미노산 서열 또는 서열 번호 182와 적어도 85%, 90%, 95% 또는 99% 또는 더 높게 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 171의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 182의 아미노산 서열을 포함하는 VL이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0131] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항-TMIGD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 169의 아미노산 서열을 포함하거나 이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-TMIGD2 및 항-HHLA2 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 154의 아미노산 서열을 포함하거나 이를 갖는다.

예시적인 이중특이적 항체 분자 및 이의 항원 결합 단편의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열.

[illegible]

[illegible]

[0133]

ACCGTGAGCAGC	
중쇄 - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFASYKMHWRQAPGQ RLEWMGDIPAGTGNTHYSQKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDRGYYYSWDDWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	서열 번호 14
중쇄 - DNA 서열 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCG GGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCT TTGCGAGCTATAAAATGCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAG CGCCTGGAATGGATGGCGGATATTCGGCGGGCACCGCAACAC CCATTATAGCCAGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATACCCGCGA TACCAGCGCGAGCACCGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCA GCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGATCGCGCGGC TATTATTATGATAGCTGGGATGATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTG ACCGTGAGCAGCGCGAGCACCAAAGGCCGAGCGTGTTCCGC TGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACAGCGCGCGCACCGCGCGCGCT GGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTCCGGAACCGGTGACCGTGA GCTGGAACAGCGCGCGCTGACAGCGCGCTGCATACCTTTCCG GCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGT GACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTTGCA ACGTGAACATAAACCGAGCAACACCAAAGTGATAAAAAAGC GGAACCGAAAAGCTGCGATAAAACCATACCTGCCCGCCGTGCC CGCGCCCGGAAGCGGCGGGCGGCCGAGCGTGTTCTGTTTCC GCCGAAACCGAAAGATACCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAG TGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTG AAATTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGATAACGCGAA AACCAAACCGCGCAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTGG TGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACCGCAAA GAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGCGCGCGAT TGAAAAAACCATAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACC CAGGTGTATACCTGCCGCCGAGCCGCGATGAAGTGAACAAAAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAAGGCTTTTATCCGAGCG ATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGGAACAA CTATAAAACCAACCCGCCGCTGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTT TCTGTATAGCAAACGACCGTGGATAAAAGCGCTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAAC CATTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGC	서열 번호 15
TMIGD2에 대한 scFv VH - 링커 - VL - 아미노산 서열 QVQLQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSATWNWIRQSPSRG LEWLGRTYYRSKWSDDYAVSVKSRMTINADTSKNQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARSGLDYGLDVWGKGTMTVSSGGGGSGGGGSG	서열 번호 16

[0134]

GGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRTVTSCTGSSSNIGAGYDVH WYQQLPGTAPKLLIYGNNRPSGVPDRFSGSKSGTSGSLAITGLQA EDEADYYCQSYDSLGSVFGGGTKLTVLG	
VH - 링커 - VL - DNA 서열 cagggtgcagctgcagcagagcgcccgggcctgggtgaaaccgagccagacccctgagcctg acctgcgcgattagcggcgatagcgtgagcagcaacagcgacccctggaactggattcgc cagagcccgagcccgccctgggaatggctggccgcacctattatcgagcaaatggagc gatgattatgcgggtgagcgtgaaaaagccgatgaccattaacgggataccagcaaaac cagtttagcctgcagctgaacagcgtgaccccggaagatacccggtgtattattgcgcg cgagcgccctggattttgattatggcctggatgtgtgggcaaaagccacctgggtgacc gtgagcagcgccggcgccggcagcgccggcgccggcgagcgccggcgccggcgagcgccggcgcc ggcagccagagcgtgctgaccagccgcccagcgtgagcgccgcccggccagcgctgaccatt agctgcaccggcagcagcagcaacattggcgccggcctatgatgtgattgg tatcagcagctgccggcgccgcccgaactgctgattatggcaacaacacccgccg agcgcgctgcgggatcgcttttagcgcgagcaaaagcgccagcggcagcctggcgatt accgacctgcagcgcggaagatgaagcgattattatgccagagctatgatagaccctg agcgcgagcgtgtttggcgccggcaccacaaactgaccgtgctggcg	서열 번호 17
VH 도메인 QVQLQSQSGPLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSATWNWIRQSPSRGL EWLGRITYYRSKWSDDYAVSVKSRMTINADTSKNQFSLQLNSVTPE DTAVYYCARSGLDYGLDVWVGKGMTMTVSS	서열 번호 18
HCDR1 (IMGT) GDSVSSNSAT	서열 번호 19
HCDR2 (IMGT) TYYRSKWSD	서열 번호 20
HCDR3 (IMGT) ARSGLDYGLDV	서열 번호 21
HCDR1 (카뎃) SNSATWN	서열 번호 22
HCDR2 (카뎃) RTYYRSKWSDDYAVSVKS	서열 번호 23
HCDR3 (카뎃) SGLDFDYGLDV	서열 번호 24
HCDR1 (조합된 카뎃/IMGT) GDSVSSNSATWN	서열 번호 25
HCDR2 (조합된 카뎃/IMGT) RTYYRSKWSDDYAVSVKS	서열 번호 26
HCDR3 (조합된 카뎃/IMGT) SGLDFDYGLDV	서열 번호 27
링커 GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG	서열 번호 28
VL 도메인 QSVLTQPPSVSGAPGQRTVTSCTGSSSNIGAGYDVHWWYQQLPGTAP KLLIYGNNRPSGVPDRFSGSKSGTSGSLAITGLQAEDEADYYCQS	서열 번호 29

[0135]

YDSTLSGSVFGGGKLTVLG	
LCDR1 (IMGT) SSNIGAGYD	서열 번호 30
LCDR2 (IMGT) GN	서열 번호 31
LCDR3 (IMGT) QSYDSTLSGSV	서열 번호 32
LCDR1 (카밧) TGSSSNIGAGYDVH	서열 번호 33
LCDR3 (카밧) QSYDSTLSGSV	서열 번호 34
LCDR3 (카밧) QSYDSTLSGSV	서열 번호 35
LCDR1 (조합된 카밧/IMGT) TGSSSNIGAGYDVH	서열 번호 36
LCDR2 (조합된 카밧/IMGT) GNNNRPS	서열 번호 37
LCDR3 (조합된 카밧/IMGT) QSYDSTLSGSV	서열 번호 38
경쇄: HHLA2에 대한 IgG 도메인	
LCDR1 (IMGT) QSISSY	서열 번호 39
LCDR2 (IMGT) GA	서열 번호 40
LCDR3 (IMGT) QQVPFEPPT	서열 번호 41
LCDR1 (카밧) RASQSISSYLN	서열 번호 42
LCDR2 (카밧) GASSLQS	서열 번호 43
LCDR3 (카밧) QQVPFEPPT	서열 번호 44
LCDR1 (조합된 카밧/IMGT) RASQSISSYLN	서열 번호 45

[0136]

LCDR2 (조합된 카뎃/IMGT)	서열 번호 46
GASSLQS	
LCDR3 (조합된 카뎃/IMGT)	서열 번호 47
QQVPFEPPT	
VL - 아미노산 서열	서열 번호 48
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL LIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQVPFE PPTFGGGTKVEIK	
VL - DNA 서열	서열 번호 49
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAG CAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTA AGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTACTCTCACC ATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCTAG CAAGTACCGTTTCGAGCCTCCTACTTTTGCGGAGGGACCAAGGT TGAGATCAAA	
경쇄 - 아미노산 서열	서열 번호 50
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL LIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQVPFE PPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
경쇄 - DNA 서열	서열 번호 51
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAG CAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTA AGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTACTCTCACC ATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCTAG CAAGTACCGTTTCGAGCCTCCTACTTTTGCGGAGGGACCAAGGT TGAGATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGT GCCTGTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACA AAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT	

[0137]

표 2

예시적인 이중특이적 항체 분자 및 이의 항원 결합 단편의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열.

클론	서열	서열 번호
TK89CB113	중쇄: HHLA2에 대한 IgG 도메인 + 링커 + TMIGD2에 대한 scFv	
	IgG 도메인 - 링커 - ScFv 도메인 - 아미노산 서열	서열 번호 52
	IgG 도메인 - 링커 - ScFv 도메인 - DNA 서열	서열 번호 53

[0138]

ccggaagataccgcgatttatttgcgcgagcgtgtgtgctggaagcagcagcagc cgccattttgattattgggcaaaaggcaccctgtgaccgtgagcagcggcggcggcgc agcgcggcggcggcgcagcggcggcggcgcagcggcggcggcgcgaaattgtgtgacca gagccgggcaccctgagcctgagccgggcgaacgcgcgaccctgagctgccgc gcgagccagagcgtgagcagcagctatctggcgtgtatcagcagaaaccggccagggc ccgcgcctgtgatttatgcccgcagcagcggcgcgaccggcatccggatcgttttagc ggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagccgctggaaaccggaagatttt gcggtgtatttttccagcattatggcggcagcccgccgcttggccagggcaccaaa gtggaataaacgc	
HHLA2에 대한 IgG 도메인	
중쇄	
HCDR1 (IMGT)	서열 번호 54
GYTFASYK	
HCDR2 (IMGT)	서열 번호 55
IPAGTGNT	
HCDR3 (IMGT)	서열 번호 56
ARDRGGYYDSWDD	
HCDR1 (카밧)	서열 번호 57
SYKMH	
HCDR2 (카밧)	서열 번호 58
DIPAGTGNTTHYSQKFQG	
HCDR3 (카밧)	서열 번호 59
DRGGYYDSWDD	
HCDR1 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 60
GYTFASYKMH	
HCDR2 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 61
DIPAGTGNTTHYSQKFQG	
HCDR3 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 62
DRGGYYDSWDD	
VH - 아미노산 서열	서열 번호 63
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYKMHWVRQAPGQ RLEWMGDIPAGTGNTTHYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDRGYYDSWDDWGQGLTVTVSS	
VH - DNA 서열	서열 번호 64
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCG GGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGTATACCT TTGCGAGCTATAAAATGCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAG CGCCTGGAATGGATGGGCGATATTCGGCGGGCACCGGCAACAC CCATTATAGCCAGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATACCCGCGA TACCAGCGCGAGCACCGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCA	

[0139]

GCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCATCGCGGCGGC TATTATTATGATAGCTGGGATGATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACCGTGAGCAGC	
중쇄 - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFASYKMHVVRQAPGQ RLEWMGDIPAGTGNTHYSQKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDRGYYYSWDDWGQGLTVVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF FLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	서열 번호 65
중쇄 - DNA 서열 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCG GGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGCTATACCT TTGCCAGCTATAAAATGCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAG CGCCTGGAATGGATGGGCGATATTCCGCGCGGCACCGGCAACAC CCATTATAGCCAGAAATTTTCAGGGCCGCGTGACCATTACCGCGA TACCAGCGCGAGCACCGCGTATATGAACTGAGCAGCCTGCGCA GCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCATCGCGGCGGC TATTATTATGATAGCTGGGATGATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACCGTAGCAGCGCGAGCACCAAAGGCCGAGCGTGTTCGCGC TGGCGCGGAGCAGCAAAAGCACCGAGCGCGGCACCGCGCGCT GGGCTGCCTGTGAAAGATTATTTCCGGAACCGGTGACCGTGA GCTGGAACAGCGCGCGCTGACCAGCGCGTGCATACCTTTCCG GCGGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTATAGCTGAGCAGCGTGGT GACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTGCA ACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGATATAAAAAAGC GGAACCGAAAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCGTGCC CGGCGCGGAAGCGGCGGGCGGCCGAGCGTGTTCGTGTTCC GCCGAAACCGAAAGATACCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAG TGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTG AAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGATAACGCGAA AACCAAACCGCGCAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTGG TGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGTGAAACGGCAAA GAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGCGCGCGAT TGAAAAAACCATAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCG CAGGTGTATACCCTGCCGCGGAGCCGCGATGAAC TGACCAAAAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAAGGCTTTTATCCGAGCG ATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGGAACAA CTATAAAACCAACCCGCCGCTGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTT TCTGTATAGCAAACTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAAC CATTATACCCAGAAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGC	서열 번호 66
TMIGD2에 대한 scFv VH - 펄커 - VL - 아미노산 서열 QVQLQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRG LEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQMNSVTP EDTAIYYCASDVVLESSSRHFDYWGKGTLVTVSSGGGGSGGGGS	서열 번호 67

[0140]

GGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYFCQHYGGSPRPFQGQTKVEIKR	
VH - 링커 - VL - DNA 서열 cagggtgcagctgcagcagcggccggcctggtgaaaccgagccagacctgagcctg acctgcgcgattagcggcgatagcgtgagcagcaacagcggcgctggaactggattcgc cagagcccgagccggcctggaatgctggccgcacattatcgcagcaaatgggtat aacgattatcggtgagcgtgaaaagccgattaccattaacccgataccagcaaaaac cagtttagcctgcagatgaacagcgtgacccggagataccgcgatttattatgcgcg agcgtatgtgtctggaagcagcagcggccattttgattatggggcaaggccacc ctggtgaccgtgagcagcggcgccggcgagcggcgccggcgagcggcgccggcgagc gcggcgccggcgagcgaattgtgtgaccagagccggcgccacctgagcctgagc ccggcgcaacgcggccacctgagctgccgcgagccagagcgtgagcagcagctatctg gcgtggtatcagcagaaccgggcccagcgccgcctgctgattatggcgagcagc cgcgcgaccggcattccggtcgttttagcggcagcggcagcggcaccgattttaccctg accattagccgctgggaaccgggaagattttgcgtgtatttttccagcattatgcgcgc agcccgcccccgtttgccaggcgaccaaagtggaaattaaacgc	서열 번호 68
VH 도메인 QVQLQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRG LEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQMNSVTPE DTAIYYCASDVVLESSSRHFDYWGKGLTVTVSS	서열 번호 69
HCDR1 (IMGT)	서열 번호 70
GDSVSSNSAA	
HCDR2 (IMGT)	서열 번호 71
TYYSRSKWYN	
HCDR3 (IMGT)	서열 번호 72
ASDVVLESSSRHFDY	
HCDR1 (카밧)	서열 번호 73
SNSAAWN	
HCDR2 (카밧)	서열 번호 74
RTYYRSKWYNDYAVSVKS	
HCDR3 (카밧)	서열 번호 75
DVVLESSSRHFDY	
HCDR1 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 76
GDSVSSNSAAWN	
HCDR2 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 77
RTYYRSKWYNDYAVSVKS	
HCDR3 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 78
DVVLESSSRHFDY	
링커 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	서열 번호 79
VL 도메인 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYFCQHYG	서열 번호 80

[0141]

GSPRPFGGQTKVEIKR	
LCDR1 (IMGT) QSVSSSY	서열 번호 81
LCDR2 (IMGT) GA	서열 번호 82
LCDR3 (IMGT) QHYGGSPP	서열 번호 83
LCDR1 (카뎃) RASQSVSSSYLA	서열 번호 84
LCDR3 (카뎃) GASSRAT	서열 번호 85
LCDR3 (카뎃) QHYGGSPP	서열 번호 86
LCDR1 (조합된 카뎃/IMGT) RASQSVSSSYLA	서열 번호 87
LCDR2 (조합된 카뎃/IMGT) GASSRAT	서열 번호 88
LCDR3 (조합된 카뎃/IMGT) QHYGGSPP	서열 번호 89
경쇄: HHLA2에 대한 IgG 도메인	
LCDR1 (IMGT) QSISSY	서열 번호 90
LCDR1 (IMGT) QSISSY	서열 번호 91
LCDR2 (IMGT) GA	서열 번호 92
LCDR3 (IMGT) QQVPFEPPT	서열 번호 93
LCDR1 (카뎃) RASQSISSYLN	서열 번호 94
LCDR2 (카뎃) GASSLQS	서열 번호 95
LCDR3 (카뎃) QQVPFEPPT	서열 번호 96

[0142]

LCDR1 (조합된 카뱃/IMGT)	서열 번호 97
RASQSISSYLN	
LCDR2 (조합된 카뱃/IMGT)	서열 번호 98
GASSLQS	
LCDR3 (조합된 카뱃/IMGT)	서열 번호 99
QQVPFEPPT	
VL - 아미노산 서열	서열 번호 100
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL LIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQVPFE PPTFGGGTKVEIK	
VL - DNA 서열	서열 번호 101
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAG CAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTA AGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAG CAAGTACCGTTTCGAGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGT TGAGATCAAA	
경쇄 - 아미노산 서열	서열 번호 102
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL LIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQVPFE PPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	

[0143]

예시적인 이중특이적 항체 분자 및 이의 항원 결합 단편의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열.

- 42 -

ggcggcgccggcagcggcgccgcggcagcggcgccggcgccagccagagcgctgacccagcgcgcgagcgtgagcggcgccgcgcgcggcgccagcgcgtgaccattagctgcaccggcagcagcagcaacattggcgcggcgctatgatgtgcattggtatcagcagctgccggcaccgcgcggaactcgtgattatggcaacaacaaccgccgagcggcgctgccggtatcgctttagcggcagcaaaaagcggcaccagcggcagcctggcgattaccggcctgcagcgcggaagatgaaagcgattattattgccagagctatgatagcaccctgagcggcagcgtgttggcgccggcaccgaaactgaccgtctggcg	
HHLA2에 대한 IgG 도메인	
중쇄	
HCDR1 (IMGT)	서열 번호 105
GFTFDDHA	
HCDR2 (IMGT)	서열 번호 106
ISWSSNSI	
HCDR3 (IMGT)	서열 번호 107
AKGSIVAGFWLGYFDL	
HCDR1 (카밧)	서열 번호 108
DHAMF	
HCDR2 (카밧)	서열 번호 109
GISWSSNSIAYADSVKG	
HCDR3 (카밧)	서열 번호 110
GSIVAGFWLGYFDL	
HCDR1 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 111
GFTFDDHAMF	
HCDR2 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 112
GISWSSNSIAYADSVKG	
HCDR3 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 113
GSIVAGFWLGYFDL	
VH - 아미노산 서열	서열 번호 114
EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHAMFWVRQAPGKGL EWVSGISWSSNSIAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKGSIVAGFWLGYFDLWGRGLTVVSS	
VH - DNA 서열	서열 번호 115
GAAGTGCAGCTGGTGGAAGCGGCGGCGCTGGTGCAGCCGG GCCGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTT GATGATCATGCGATGTTTTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAGG CCTGGAATGGGTGAGCGGCATTAGCTGGAGCAGCAACAGCATTG CGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGCGATA ACGCGAAAAACAGCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCG GAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAAGGCAGCATTGTGGC GGGCTTTTGGCTGGGCTATTTTGATCTGTGGGGCCGCGGCACCTC	

[0145]

GGTGACCGTGAGCAGC	
중쇄 - 아미노산 서열 EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHAMFWVRQAPGKGL EWVSGISWSSNSIAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKGSIVAGFWLGYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG	서열 번호 116
중쇄 - DNA 서열 GAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGCGCGCGCCTGGTGCAGCCGG GCCGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTT GATGATCATGCGATGTTTTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGG CCTGGAATGGGTGAGCGGCATTAGCTGGAGCAGCAACAGCATTG CGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGCGATA ACGCGAAAAACAGCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCG GAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAAGGCAGCATTGTGGC GGGCTTTTGGCTGGGCTATTTTGATCTGTGGGGCCGCGGCACCT GGTGACCGTGAGCAGCGCGAGCACCAAGGCCCGAGCGTGTTT CCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCGCGCGGCACCGCGG CGCTGGGCTGCCGTGGTGAAAGATTATTTCCGGAACCGGTGACC TTCGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGACATACCT TTCGCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCGCTGTATAGCCTGAGCAGCG TGGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATT TGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAA AAGCGGAAACCGGAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCC GTGCCCCGCGCCGGAAGCGGCGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTG TTTCCGCGGAAACCGAAAGATACCTGATGATTAGCCGCACCCC GGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGATGTGAGCCATGAAGATCCGG AAGTGAAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAAC GCGAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCTATC GCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAAC GGCAAAGAAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGG CGCCGATTGAAAAAACATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCG CGAACCAGGTGTATACCTGCCGCGGAGCCGCGATGAACTGA CCAAAAACCAAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAAGGCTTTAT CCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGG AAAACAACTATAAAACACCCCGCCGGTGCTGGATAGCGATGGC AGCTTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGG CAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCT GCATAACCATATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGC	서열 번호 117
TMIGD2에 대한 scFv	
VH - 링커 - VL - 아미노산 서열 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSATWNWIRQSPSRG LEWLGRITYYRSKWSDDYAVSVKSRMTINADTSKNQFSLQLNSVTP EDTAVYYCARSGLDFDYGLDVWGKGTMTVTSSGGGGSGGGGSG	서열 번호 118

[0146]

[illegible]

[0147]

YDSTLSGSVFGGGKLTVLG	
LCDR1 (IMGT) SSNIGAGYD	서열 번호 132
LCDR2 (IMGT) GN	서열 번호 133
LCDR3 (IMGT) QSYDSTLSGSV	서열 번호 134
LCDR1 (카밧) TGSSSNIGAGYDVH	서열 번호 135
LCDR3 (카밧) GNNNRPS	서열 번호 136
LCDR3 (카밧) QSYDSTLSGSV	서열 번호 137
LCDR1 (조합된 카밧/IMGT) TGSSSNIGAGYDVH	서열 번호 138
LCDR2 (조합된 카밧/IMGT) GNNNRPS	서열 번호 139
LCDR3 (조합된 카밧/IMGT) QSYDSTLSGSV	서열 번호 140
경쇄: HHLA2에 대한 IgG 도메인	
LCDR1 (IMGT) QSVSSY	서열 번호 141
LCDR2 (IMGT) DA	서열 번호 142
LCDR3 (IMGT) QQVSGNPLWT	서열 번호 143
LCDR1 (카밧) RASQSVSSYLA	서열 번호 144
LCDR2 (카밧) DASNRAT	서열 번호 145
LCDR3 (카밧) QQVSGNPLWT	서열 번호 146
LCDR1 (조합된 카밧/IMGT) RASQSVSSYLA	서열 번호 147

[0148]

LCDR2 (조합된 카뎀/IMGT)	서열 번호 148
DASNRAT	
LCDR3 (조합된 카뎀/IMGT)	서열 번호 149
QQVSGNPLWT	
VL - 아미노산 서열	서열 번호 150
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQVSGNPL WTFGGGTKVEIK	
VL - DNA 서열	서열 번호 151
GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCTGAGCCTGAGCC CGGGCGAACGCGCGACCTGAGCTGCCGCGGAGCCAGAGCGT GAGCAGCTATCTGGCGTGGTATCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGC CGCGCCTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCGCGCGACCGGCATT CCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCT GACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGATTTTGCAGGTGATTATTG CCAGCAGGTGAGCGGCAACCGCTGTGGACCTTTGGCGGCGGC ACCAAAGTGGAATTA	
경쇄 - 아미노산 서열	서열 번호 152
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQVSGNPL WTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLILSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
경쇄 - DNA 서열	서열 번호 153
GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCTGAGCCTGAGCC CGGGCGAACGCGCGACCTGAGCTGCCGCGGAGCCAGAGCGT GAGCAGCTATCTGGCGTGGTATCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGC CGCGCCTGCTGATTTATGATGCGAGCAACCGCGCGACCGGCATT CCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCT GACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGATTTTGCAGGTGATTATTG CCAGCAGGTGAGCGGCAACCGCTGTGGACCTTTGGCGGCGGC ACCAAAGTGGAATTAACGACCGTGGCGGCGCCGAGCGTGT TTATTTTCCGCCGAGCGATGAACAGCTGAAAAGCGGCACCGCG AGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTTTATCCGCGCGAAGCGAA AGTGCAGTGGAAGTGGATAACGCGCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATAG CCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAAC ATAAAGTGATGCGTGCGAAGTGACCATCAGGGCCTGAGCAGC CCGGTGACCAAAAGCTTTAACCGCGGCGAATGC	

[0149]

예시적인 이중특이적 항체 분자 및 이의 항원 결합 단편의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열.

- 48 -

agccgcattaccattaacccggataccagcaaaaaccagtttagccctgcagatgaacagc gtagcccccggagataaccgcgatttattatgcgcgagcgaatggtgctggaaagcagc agcagccgccattttgattattgggcaaaagccaccctggtgacctgagcagcggcggc ggcggcagcggcggcggcggcagcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc tgaccagagcccgccgacccctgagcctgagcccgggcgaacgcgcgacccctgagc tgccgcgcgagccagagcgtgagcagcagctatctggcgtggtatcagcagaaccgggc cagcgccgcgcctgctgattatggcggcagcagccgcgcgaccggcattccggatcgc tttagcggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagccgcctggaaccggaa gattttgcgggtattttgccagcattatggcggcagccgcggccgtttggccagggc accaaaagtggaattaaacgc	
HHLA2에 대한 IgG 도메인	
중쇄	
HCDR1 (IMGT)	서열 번호 156
GFTFDDHA	
HCDR2 (IMGT)	서열 번호 157
ISWSSNSI	
HCDR3 (IMGT)	서열 번호 158
AKGSIVAGFWLGYFDL	
HCDR1 (카밧)	서열 번호 159
DHAME	
HCDR2 (카밧)	서열 번호 160
GISWSSNSIAYADSVKG	
HCDR3 (카밧)	서열 번호 161
GSIVAGFWLGYFDL	
HCDR1 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 162
GFTFDDHAME	
HCDR2 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 163
GISWSSNSIAYADSVKG	
HCDR3 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 164
GSIVAGFWLGYFDL	
VH - 아미노산 서열	서열 번호 165
EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHMFVWRQAPGKGL EWVS GISWSSNSIAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKGSIVAGFWLGYFDLWGRGTLTVSS	
VH - DNA 서열	서열 번호 166
GAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGCGGGCCTGGTGCAGCCGG GCCGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGCGCAGCGGCTTTACCTTT GATGATCATGCGATGTTTTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAGG CCTGGAAATGGGTGAGCGGCATTAGCTGGAGCAGCAACAGCATTTG	

[0151]

CGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGCGATA ACGCGAAAAACAGCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCG GAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAAGGCAGCATTGTGGC GGGCTTTTGGCTGGGCTATTTTGATCTGTGGGGCCGCGGCACCCT GGTGACCGTGAGCAGC	
중쇄 - 아미노산 서열 EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHAMFWVRQAPGKGL EWVSGISWSSNSIAYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKGSIVAGFWLGYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	서열 번호 167
중쇄 - DNA 서열 GAAGTGCAGCTGGTGAAAGCGGCGGCGGCTGGTGACGCCGG GCCGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTT GATGATCATGCGATGTTTTGGGTGCGCCAGGCGCGGGCAAAGG CCTGGAATGGGTGAGCGGCATTAGCTGGAGCAGCAACAGCATTG CGTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGCGATA ACGCGAAAAACAGCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCG GAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAAGGCAGCATTGTGGC GGGCTTTTGGCTGGGCTATTTTGATCTGTGGGGCCGCGGCACCCT GGTGACCGTGAGCAGCGGAGCACAAAGGCCGAGCGTGTTT CCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCGCGCGCACCGCGG CGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTCCGGAACCGGTGACC GTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGCGTGCATACCTT TCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTATAGCCTGAGCAGCG TGGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATT TGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGAATAAAA AAGCGGAACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCC GTGCCCGGCGCCGGAAGCGGCGGCGGCGCCGAGCGTGTTCTG TTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCTGATGATTAGCCGCACCCC GGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGG AAGTGAAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGATAAC GCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCTATC GCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAAC GGCAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGG CGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCG CGAACCAGCGGTGTATACCTGCCGCGGAGCCGCGATGAACTGA CCAAAAACCAAGTGAGCCTGACCTGCCCTGGTGAAAGGCTTTAT CCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGG AAAACAACATAAAACACCCCGCGGTGCTGGATAGCGATGGC AGCTTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACCGTGGAATAAAGCCGCTGG CAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCT GCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGC	서열 번호 168
TMIGD2에 대한 scFv	
VH - 링커 - VL - 아미노산 서열 QVQLQQSGPGLVKPSQTLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRG	서열 번호 169

[0152]

LEWLGRITYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQMNSVTP EDTAIYYCASDVVLESSSRHFDYWGKGLTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAW YQKPKGQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYFCQHYGGSRPFGQGTKVEIKR	
VH - 령커 - VL - DNA 서열 cagggtgcagctgcagcagagcggcccgccctggtgaaaccgagccagaccctgagcctg acctgcgcgattagcggcgatagcgtgagcagcaacagcgcggcggtggaactggattcgc cagagcccgagcccgccctggaatgctggtggccgcacctattatcgcagcaaatggtat aacgattatgcgggtgagcgtgaaaagccgattaccattaaccggataccagcaaaaac cagtttagcctgcagatgaacagcgtgaccccggaagataccgcgatttattattgcgcg agcgtatggtgctggaagcagcagcagccgcatcttgattattgggcaaggccacc ctgggtgaccgtgagcagcggcgccggcgagcggcgccggcgagcggcgccggcgagcgg ggcgccggcgagcagcaaatggtgctgaccagagcccgccaccctgagcctgagc ccggcggaacgcgcgaccctgagctgccgcgcgagccagagcgtgagcagcagctatctg gcgtggtatcagcaaaaccggccagcggcgccgctgctgattatggcgagcagc cgcgcgaccggcattccggatcgctttagcgagcggcgagcggcaccgattttaccctg accattagccgctggaaccggaagatttgcgtgtattttgccagcattatggcggc agcccgcgcccggttgccagggcaccaaaagtggaattaaacgc	서열 번호 170
VH 도메인 QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRG LEWLGRITYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQMNSVTP DTAIYYCASDVVLESSSRHFDYWGKGLTVTVSS	서열 번호 171
HCDR1 (IMGT) GDSVSSNSAA	서열 번호 172
HCDR2 (IMGT) TYYRSKWYN	서열 번호 173
HCDR3 (IMGT) ASDVVLESSSRHFDY	서열 번호 174
HCDR1 (카뎃) SNSAAWN	서열 번호 175
HCDR2 (카뎃) RTYYRSKWYNDYAVSVKS	서열 번호 176
HCDR3 (카뎃) DVVLESSSRHFDY	서열 번호 177
HCDR1 (조합된 카뎃/IMGT) GDSVSSNSAAWN	서열 번호 178
HCDR2 (조합된 카뎃/IMGT) RTYYRSKWYNDYAVSVKS	서열 번호 179

[0153]

HCDR3 (조합된 카뎃/IMGT) DVVLESSSRHFDY	서열 번호 180
링커 GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS	서열 번호 181
VL 도메인 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFLTISRLEPEDFAVYFCQHYG GSPRPFQGQTKVEIKR	서열 번호 182
LCDR1 (IMGT) QSVSSSY	서열 번호 183
LCDR2 (IMGT) GA	서열 번호 184
LCDR3 (IMGT) QHYGGSPRP	서열 번호 185
LCDR1 (카뎃) RASQSVSSSYLA	서열 번호 186
LCDR2 (카뎃) GASSRAT	서열 번호 187
LCDR3 (카뎃) QHYGGSPRP	서열 번호 188
LCDR1 (조합된 카뎃/IMGT) RASQSVSSSYLA	서열 번호 189
LCDR2 (조합된 카뎃/IMGT) GASSRAT	서열 번호 190
LCDR3 (조합된 카뎃/IMGT) QHYGGSPRP	서열 번호 191
경쇄: HHLA2 에 대한 IgG 도메인	
LCDR1 (IMGT) QSVSSSY	서열 번호 192
LCDR2 (IMGT) DA	서열 번호 193

[0154]

LCDR3 (IMGT) QQVSGNPLWT	서열 번호 194
LCDR1 (카밧) RASQSVSSYLA	서열 번호 195
LCDR2 (카밧) DASNRAT	서열 번호 196
LCDR3 (카밧) QQVSGNPLWT	서열 번호 197
LCDR1 (조합된 카밧/IMGT) RASQSVSSYLA	서열 번호 198
LCDR2 (조합된 카밧/IMGT) DASNRAT	서열 번호 199
LCDR3 (조합된 카밧/IMGT) QQVSGNPLWT	서열 번호 200
VL - 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVY YCQQVSGNPLWTFGGG TKVEIK	서열 번호 201
VL - DNA 서열 GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCTGAGCCTG AGCCCGGGCGAACGCGCGACCTGAGCTGCCGCGCGAGC CAGAGCGTGAGCAGCTATCTGGCGTGGTATCAGCAGAAA CCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATTATGATGCGAGCA ACCGCGCGACCGGCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCG GCAGCGGCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGGA ACCGGAAGATTTTGCAGGTGATTATTGCCAGCAGGTGAGC GGCAACCCGCTGTGGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTG GAAATTAA	서열 번호 202
경쇄 - 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVY YCQQVSGNPLWTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSF NRGEC	서열 번호 203

경쇄 - DNA 서열 GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCTGAGCCTG AGCCCGGGCGAACGCGCGACCTGAGCTGCCGCGCGAGC CAGAGCGTGAGCAGCTATCTGGCGTGGTATCAGCAGAAA CCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATTATGATGCGAGCA ACCGCGCGACCGGCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCG GCAGCGGCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGGA ACCGGAAGATTTTGCAGGTGATTATTGCCAGCAGGTGAGC GGCAACCCGCTGTGGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTG GAAATTAAACGCACCGTGGCGGCGCCGAGCGTGTATTT TTCCGCCGAGCGATGAACAGCTGAAAAGCGGCACCGCGA GCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTTATCCGCGCGAAGC GAAAGTGCAGTGGAAAGTGGATAACGCGCTGCAGAGCGG CAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAG ATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAA AGCGGATTATGAAAAACATAAAGTGATGCGTGCGAAGTG ACCCATCAGGGCCTGAGCAGCCCGGTGACCAAAGCTTT AACCGCGGCGAATGC	서열 번호 204
---	-----------

표 5

예시적인 이중특이적 항체 분자 및 이의 항원 결합 단편의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열.

클론	서열	서열 번호
TK20-39C9-2134	중쇄: CD20에 대한 IgG 도메인(중쇄)(리튬시랍) + 링커 + TMIGD2에 대한 scFv	
	IgG 도메인 - 링커 - ScFv 도메인 - 링커 - ScFv 도메인 - 아미노산 서열	서열 번호 205
	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTTVTSAASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSITSDFAWNWLRQHPGKLEWIGYINYAGSSSYNPSHKSRVTISRDTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYCARSNYRNDAMDWSWGQGTITVTVSSSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGDIQLTQSPSFLSASVGD RVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSTRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQFSGFPWTFGGGTKVEIK	
	IgG 도메인 - 링커 - ScFv 도메인 - DNA 서열	서열 번호 206
	CAGGTGCAGCTGCAGCAGCCGGCGCGGAACCTGGTGAAACCGGCGCGAGCGTGAAAATGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCTTTACCAGCTATAACATGCATTGGGTGAAACAGACCCCGGCGCGCGCTGGAATGGATTGGCGCGATTATCCGGCAACGCGGATACCA GCTATAACCAGAAATTTAAAGGCAAAAGCGACCCCTGACCGCGGAT AAAAGCAGCAGCACCGCGTATATGAGCTGAGCAGCCTGACCA GCGAAGATAGCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCAGCACCTATTATG CGGCGGATTGGTATTTTAAACGTGTGGGCGCGGGCACCCCGTG ACCGTGAGCGCGCGAGCACCAAAAGGCCCGAGCGTGTTCGCG TGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCGCGCGCACCCGCGCGCT GGGCTGCCGTGGTGAAGATTATTTCCGGAACCGGTGACCGTGA GCTGGAACAGCGCGCGCTGACCGAGCGCGCTGCATACCTTTCCG GCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGT GACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTGCA ACGTGAAACATAAACCGAGCAACACCAAGTGGAATAAAAAAGC GGAACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCCCGGTGCC CGGCGCCGGAAGCGCGCGGCGGCCGAGCGTGTTCGTGTTCC GCCGAAACCGAAAAGATACCTGATGATTAGCCGCACCCGGAAG TGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTG AAATTTAACTGGTATGTGGATGCGCTGGAAGTGCATAACGCGAA AACCAAACCGCGCAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTGG TGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAA GAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGGCGCGGAT TGAAAAAACCATTAAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGCAACCG CAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGATGAAGTACCAAAAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCGTGGTGAAGGCTTTTATCCGAGCG	

[0157]

ATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGGAAAAACAA CTATAAACACCCCGCCGGTGTGGATAGCGATGGCAGCTTTT TCTGTATAGCAAACCTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAAC CATTATACCCAGAAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGCGGCGGCGG CGGCAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGGCGG CGGCGGCGAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAAAGCGGCCGGGGCTG GTGAAACCGAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGACCG GCTATAGCATTACCAGCGATTTTGCCTGGAAGTGGCTGCGCCAGC ATCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGATTGGCTATATTAACCTATGCGG GCAGCAGCAGCTATAACCCGAGCCATAAAAGCCGCGTGACCAT AGCCGCGATACCAGCAAAAACAGTTTTTTCTGAAACTGAGCAG CGTGACCGCGGCGGATACCGCGGTGATTATTGCGCGCGCAGCA ACTATCGCAACGATGATGCGATGGATAGCTGGGGCCAGGGCACC ACCGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGGCGGCGGCG GCAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGATATTCA GCTGACCCAGAGCCCGAGCTTTCTGAGCGCGAGCGTGGGCGAT CGCGTGAACATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGGGCACCGC GGTGGCGTGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTG CTGATTATTGGGCGAGCACCCGCCATACCGCGGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG GCAGCCTGCAGCCGAAGATTTTGCAGCTATTATTGCCAGCAG TTTAGCGGCTTTCCGTGGACCTTTGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG AATTAAA	
CD20에 대한 IgG 도메인	
중쇄 - 아미노산 서열 QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGR GLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCD KTHITCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	서열 번호 207
경쇄 - 아미노산 서열 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFAQKPGSSPKPWI YATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSN PPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	서열 번호 208
TMIGD2에 대한 scFv	
VH - 링커 - VL - 아미노산 서열 QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSDFAWNWLRQHPGKG LEWIGYINYAGSSSYNPSHKSRVTISRDTSKNQFFLKLSSVTAADTA VYYCARSNYRNDDAMDSWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGGS GGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYQQKP GKAPKLLIYWASTRHIGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY	서열 번호 209

[0158]

CQQFSGFPWTFGGGTKVEIK	
VH - 령커 - VL - DNA 서열 CAGGTGCAGCTGCAGGAAAGCGGCCCGGGCCTGGTGAAACCGA GCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGACCGGTATAGCATT ACCAGCGATTTTTCGTGGAAGTGGCTGCGCCAGCATCCGGGCAA AGGCCTGGAATGGATTGGCTATATTAAGTATGCGGGCAGCAGCAG CTATAACCCGAGCCATAAAAGCCGCGTGACCATTAGCCGCGATAC CAGCAAAAACAGTTTTTTCTGAAACTGAGCAGCGTGACCGCG GCGGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCAGCAACTATCGCAAC GATGATGCGATGGATAGCTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGT GAGCAGCGGCGGGCGGCGCAGCGGCGGCGGCGCAGCGGCGG CGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCGCAGCGATATTAGCTGACCCAG AGCCCCGAGCTTTCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCAT TACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGGGCACCGCGGTGGCGTGG TATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTATTG GGCGAGCACCCGCCATACCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCA GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGACCATAGCAGCCTGCAG CCGGAAGATTTTGCAGACTATTATTGCCAGCAGTTTAGCGGCTTT CCGTGGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGAAATTAAA	서열 번호 210
VH 도메인 QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTGYSTSDFAWNWLRQHPGKGL EWIGYINYAGSSSYNPSHKSRVTISRDTSKNQFFLKLSSVTAADTAV YYCARSNYRNDDAMDSWGQGTITVTVSS	서열 번호 211
HCDR1 (IMGT) GYSITSDEFA	서열 번호 212
HCDR2 (IMGT) INYAGSS	서열 번호 213
HCDR3 (IMGT) ARSNYRNDDAMDS	서열 번호 214
HCDR1 (카뎡) SDFAWN	서열 번호 215
HCDR2 (카뎡) YINYAGSSSYNPSHKS	서열 번호 216
HCDR3 (카뎡) SNYRNDDAMDS	서열 번호 217
HCDR1 (조합된 카뎡/IMGT) GYSITSDEFAWN	서열 번호 218
HCDR2 (조합된 카뎡/IMGT) YINYAGSSSYNPSHKS	서열 번호 219

[0159]

HCDR3 (조합된 카뎀/IMGT) SNYRNDDAMDS	서열 번호 220
링커 GGGGSGGGSGGGSGGGGS	서열 번호 221
VL 도메인 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCKASQDVGTA VAWYQQKPGKAPK LLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFS GFPWTFGGGGTKVEIK	서열 번호 222
LCDR1 (IMGT) QDVGTA	서열 번호 223
LCDR2 (IMGT) WA	서열 번호 224
LCDR3 (IMGT) QQFSGFPWT	서열 번호 225
LCDR1 (카뎀) KASQDVGTA V A	서열 번호 226
LCDR2 (카뎀) WASTRHT	서열 번호 227
LCDR3 (카뎀) QQFSGFPWT	서열 번호 228
LCDR1 (조합된 카뎀/IMGT) KASQDVGTA V A	서열 번호 229
LCDR2 (조합된 카뎀/IMGT) WASTRHT	서열 번호 230
LCDR3 (조합된 카뎀/IMGT) QQFSGFPWT	서열 번호 231
경쇄: CD20에 대한 IgG 도메인	
경쇄 - 아미노산 서열 QIVLSQSPAILSASPGKEVTMTCRASSSVSYIHWQQKPGSSPKPWI YATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSN PPTFGGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	서열 번호 232

[0160]

	경쇄 - DNA 서열 CAGATTGTGCTGAGCCAGAGCCCGGCGATTCTGAGCGCGAGCCC GGGCGAAAAAGTGACCATGACCTGCCGCGGAGCAGCAGCGTG AGCTATATTCAATTGGTTTCAGCAGAAACCGGGCAGCAGCCGAA ACCGTGGATTATGCGACCAGCAACCTGGCGAGCGGCGTGCCGG TGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCAGCTATAGCCTGACC ATTAGCCGCGTGGAAGCGGAAGATGCGGCGACCTATTATTGCCA GCAGTGGACCAGCAACCCGCCGACCTTTGGCGGCGGCACCAAA CTGGAAATTAACGCACCGTGGCGGCGCCGAGCGTGTTATTTT TCCGCCGAGCGATGAACAGCTGAAAAGCGGCACCGCGAGCGTG GTGTGCTGCTGAACAACCTTTATCCGCGCGAAGCGAAAGTGCA GTGGAAAGTGGATAACGCGCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAA AGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATAGCCTGAG CAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAG TGTATGCGTGCGAAGTGACCATCAGGGCCTGAGCAGCCCGGTG ACCAAAAGCTTTAACCGCGGCGAATGC	서열 번호 233
TK20-17C7-01	중쇄: CD20에 대한 IgG 도메인(중쇄)(리독시맵) + 링커 + TMIGD2에 대한 scFv	
	IgG 도메인 - 링커 - ScFv 도메인 - 링커 - ScFv 도메인 - 아미노산 서열 QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGR GLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKS CDKTHCTPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTSYDINWVRQAPGQGLEWMGWITPGEGSTNYNEKFKG RVITITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGLRYFDYWGQG TTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQDIRNYLNWYQQKPKGVPKLLIYYSRLHSGVPSRFSG SGSGTDFLTITSSLPEDVATYYCQQVNTLPWTFGGGTKVEIK	서열 번호 234
	IgG 도메인 - 링커 - ScFv 도메인 - DNA 서열 CAGGTGCAGCTGCAGCAGCCGGGCGCGGAACTGGTGAAACCGG GCGCGAGCGTGAAAATGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCTTT ACCAGCTATAACATGCATTGGGTGAAACAGACCCCGGGCCGCG CCTGGAATGGATTGGCGCGATTATCCGGGCAACGGCGATACCA GCTATAACCAGAAATTTAAAGGCAAAGCGACCTGACCGCGGAT AAAAGCAGCAGCACCGCGTATATGCAGCTGAGCAGCCTGACCA GCGAAGATAGCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCAGCACCTATTATG GCGGCGATTGGTATTTAACGTGTGGGGCGCGGGCACCACCGTG ACCGTGAGCGCGGCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTCGCG TGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAAGCGCGGCACCGCGCGCT GGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTCCGGAACCGGTGACCGTGA	서열 번호 235

[0161]

GCTGGAACAGCGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCG GCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTATAGCTGAGCAGCGTGGT GACCGTGCCGAGCAGCAGCTGGGCACCCAGACCTATTTGCA ACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGATAAAAAAGC GGAACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCGTGCC CGGCGCCGGAAGCGGCGGCGGCCGAGCGTGTTTCTGTTTCC GCCGAAACCGAAAAGATACCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAG TGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTG AAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGAAGTGCATAACCGCAA AACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTGG TGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAA GAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGCGCGCGAT TGAAAAAACATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCG CAGGTGTATACCTGCCGCGGAGCCGCGATGAAGTGAACAAAAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGCTTTTATCCGAGCG ATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGGAACAA CTATAAACACCCCGCGCGGTGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTT TCTGTATAGCAAACAGCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAAC CATTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGCGGCGGCGG CGGCAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGGCG CGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTG AAAAAACCGGCAGCAGCGTGAAGTGAGCTGCAAAGCGAGC GGCTATACCTTTACCGCTATGATATTAAGTGGTGCGCCAGGCG CCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATTTATCCGGGCGA AGGCAGCACCAACTATAACGAAAAATTTAAAGGCCGCGTGACCA TTACCGCGGATAAAAGCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTGAAG AGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGTGATTATTGCGCGCGCCG CGCCCTGCGCTATTATTTGATTATTGGGGCCAGGGCACCACCGT GACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGAG CGGCGGCGGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGATATTAGATG ACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCG TGACCATTACCTGCCGCGGAGCCAGGATATTGCAACTATCTGA ACTGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGTGCCGAAACTGCTGATT TATTATACCGCGCCTGCATAGCGGCGTGCCGAGCGCTTTAGC GGCAGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCG GCAGCCGGAAGATGTGGCGACCTATTATTGCCAGCAGGTGAACA CCCTGCCGTGGACCTTTGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG	
CD20에 대한 IgG 도메인	
중쇄 - 아미노산 서열 QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGR GLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTTVSAASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCD KTHCTPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	서열 번호 236

[0162]

경쇄 - 아미노산 서열 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWI YATSNLASGVVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQWTSN PPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLTKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC TMIGD2에 대한 scFv	서열 번호 237
중쇄	
VH - 링커 - VL - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYDINWVRQAPGQG LEWMGWYIPGEGSTNYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARRGLRYYFDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGGG SGGGSGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNYLNWYQQKP GKVPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYY CQQVNTLPWTFGGGTKEIK	서열 번호 238
VH - 링커 - VL - DNA 서열 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCG GGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGTATACCT TTACCAGCTATGATATTAAGTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAG GGCCTGGAATGGATGGGCTGGATTATCCGGGCGAAGGCAGCAC CAACTATAACGAAAAATTAAAGGCCGCGTGACCATTACCGCGG ATAAAAGCACCCAGCACCGCGTATATGGAAGTGCAGCAGCCTGCGC AGCGAAGATACCGCGGTGTATTATGCGCGCGCCGCGGCTGCG CTATTATTTGATTATTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACCGTGAG CAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGG CGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGATATTCAGATGACCCAGAGC CCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGCGGCGATCGCGTGACCATAC CTGCCGCGCGAGCCAGGATATTGCAACTATCTGAAGTGGTATCA GCAGAAACCGGGCAAAGTGCCGAAACTGCTGATTATTATACCA GCCGCTGCATAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTAGCGGCAGCGGC AGCGGCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGA AGATGTGGCGACCTATTATTGCCAGCAGGTGAACACCTGCGGT GGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAATTAATA	서열 번호 239
VH 도메인 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYDINWVRQAPGQGL EWMGWYIPGEGSTNYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRGLRYYFDYWGQGTITVTVSS	서열 번호 240
HCDR1 (IMGT) GYTFTSYD	서열 번호 241
HCDR2 (IMGT) IYPGEGST	서열 번호 242
HCDR3 (IMGT) ARRGLRYYFDY	서열 번호 243

[0163]

HCDR1 (카뎡)	서열 번호 244
SYDIN	
HCDR2 (카뎡)	서열 번호 245
WIYPGEGSTINYNEKFKG	
HCDR3 (카뎡)	서열 번호 246
RGLRYYFDY	
HCDR1 (조합된 카뎡/IMGT)	서열 번호 247
GYTFTSYDIN	
HCDR2 (조합된 카뎡/IMGT)	서열 번호 248
WIYPGEGSTINYNEKFKG	
HCDR3 (조합된 카뎡/IMGT)	서열 번호 249
RGLRYYFDY	
링커	서열 번호 250
GGGGSGGGSGGGSGGGGS	
VL 도메인	서열 번호 251
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNYLNWYQQKPGKVPKL LIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQVNIL PWTFGGGTKVEIK	
LCDR1 (IMGT)	서열 번호 252
QDIRNY	
LCDR2 (IMGT)	서열 번호 253
YT	
LCDR3 (IMGT)	서열 번호 254
QQVNILPWT	
LCDR1 (카뎡)	서열 번호 255
RASQDIRNYLN	
LCDR2 (카뎡)	서열 번호 256
YTSRLHS	
LCDR3 (카뎡)	서열 번호 257
QQVNILPWT	
LCDR1 (조합된 카뎡/IMGT)	서열 번호 258
RASQDIRNYLN	
LCDR2 (조합된 카뎡/IMGT)	서열 번호 259
YTSRLHS	
LCDR3 (조합된 카뎡/IMGT)	서열 번호 260
QQVNILPWT	

[0164]

	경쇄: CD20에 대한 IgG 도메인	
	경쇄 - 아미노산 서열	서열 번호 261
	QIVLSQSPAIL.SASPGKEKVTMTCRASSSVSYIHWQKPGSSPKPWI YATSNLASGVPPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSN PPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	
	경쇄 - DNA 서열	서열 번호 262
TK20- 29F8-16	CAGATTGTGCTGAGCCAGAGCCCGGCGATTCTGAGCGCGAGCCC GGGCGAAAAAGTGACCATGACCTGCCGCGCAGCAGCAGCGTG AGCTATATTCATTGGTTTCAGCAGAAACCGGCAGCAGCCCGAA ACCGTGGATTATGCGACCAGCAACCTGGCGAGCGCGTGCCGG TGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGCACACAGCTATAGCCTGACC ATTAGCCGCGTGGAAGCGGAAGATGCGGCGACCTATTATTGCCA GCAGTGGACCAGCAACCCGCCGACCTTTGGCGGCGGCACCAAA CTGGAATTAACGCACCGTGCGGCGCGCGAGCGTGTATTATTT TCCGCCGAGCGATGAACAGCTGAAAAGCGGCACCGCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTTTATCCGCGCGAAGCGAAAGTGCA GTGGAAGTGGATAACGCGCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAA AGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATAGCCTGAG CAGCACCCCTGACCCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAG TGTATGCGTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGAGCAGCCCGGTG ACCAAAAGCTTTAACCGCGCGCAATGC	
	중쇄: CD20에 대한 IgG 도메인(중쇄)(리튬시말) + 링커 + TMIGD2에 대한 scFv	
	IgG 도메인 - 링커 - ScFv 도메인 - 링커 - ScFv 도메인 - 아미노산 서 열	서열 번호 263
	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTGR GLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKKAEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVETCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSC AASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISQGGGTYSVDSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGADYYGTSWFGNW GQGTILVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSQSLVHSNANTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGGG TKVEIK	
	IgG 도메인 - 링커 - ScFv 도메인 - DNA 서열	서열 번호 264
	CAGGTGCAGCTGCAGCAGCCGGCGCGGAACCTGGTGAAACCGG	

[0165]

GCGCGAGCGTGAAAATGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCTTT ACCAGCTATAACATGCATTGGGTGAAACAGACCCCGGGCCGCGG CCTGGAATGGATTGGCGCGATTATCCGGGCAACGGCGATACCA GCTATAACCAGAAATTTAAAGGCAAAGCGACCCCTGACCGCGGAT AAAAGCAGCAGCACCGCGTATATGCAGCTGAGCAGCCTGACCA GCGAAGATAGCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCAGCACCTATTATG GCGGCGATTGGTATTTAACGTGTGGGGCGCGGGCACCACCGTG ACCGTGAGCGCGGCGAGCACCAAAGGCCGAGCGTGTTCGCG TGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACAGCGGCGGCACCAGCGCGCT GGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTCCGGAACCGGTGACCGTGA GCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCG CCGGTGTGCAGAGCAGCGGCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGT GACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCAACCAGACCTATATTTGCA ACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGC GGAACCGAAAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCGTGCC CGGCGCCGGAAGCGGCGGGCGGCCGAGCGTGTTCGTGTTCC GCCGAAACCGAAAGATACCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAG TGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTG AAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGCGAA AACCAAACCGCGCAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTGG TGAGCGTGCTGACCGTGTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAA GAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGCGCGCGAT TGAAAAAACCATAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCG CAGGTGTATACCTGCCGCGGAGCCGCGATGAACTGACCAAAAA CCAGGTGAGCCTGACCTGCTGGTGAAGGCTTTTATCCGAGCG ATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGAAAAACAA CTATAAACACCCCGCGGTGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTT TCTGTATAGCAAATGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAAC CATTATACCCAGAAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGCGCGCGCG CGGCAGCGCGCGCGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGGCG CGGCGGCGAGCGAAAGTGAGCTGGTGAAAGCGGCGGCGGCTG GTGAAACCGGCGGCGAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCG GCTTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAGGCG CCGGGCAAAGGCCCTGGAATGGGTGAGCAGCATTAGCCAGGCG GCGGCACCTATAGCCCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTA GCCGCGATAACGCGAAAAACAGCCTGTATCTGCAGATGAACAGC CTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGGCG GGATTATTATGGCACCAGCTGGTTTGGCAACTGGGGCCAGGGCA CCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGGCGGCG CGGCAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGATATT GTGATGACCCAGAGCCCGCTGAGCCTGCGCGTGACCCCGGCG AACCAGCGAGCATTAGCTGCCGAGCGGCCAGAGCCTGGTGCAT AGCAACGCGAACACCTATCTGCATTGGTATCTGCAGAAACCGGG CCAGAGCCCGCAGCTGCTGATTTATAAAGTGAGCAACCGCTTTA GCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAT TTTACCCTGAAAATTAGCCGCGTGGAAGCGGAAGATGTGGGCGT GTATTATTGCAGCCAGAGCACCCATGTGCCGTGGACCTTTGGCG GCGGCACCAAAGTGGAATTAAA	
CD20에 대한 IgG 도메인	
중쇄 - 아미노산 서열 QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGR	서열 번호 265

[0166]

GLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTTVTSAASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
경쇄 - 아미노산 서열 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFOQKPGSSPKPWI YATSNLASGVPRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSN PPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSPDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	서열 번호 266
TMIGD2에 대한 scFv	
중쇄	
VH - 링커 - VL - 아미노산 서열 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSSISQGGGTYSPPDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARGADYYGTSWFGNWWGQTLVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSGGGGSDIVMTQSPSLSPVTPGEPASISCRSGQLVHNSNANTYLN WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCSQSTHPVTFGGGTKEIK	서열 번호 267
VH - 링커 - VL - DNA 서열 GAAGTGCAGCTGGTGAAAGCGGCGGCGCCTGGTGAAACCGG GCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTT AGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAG GCCTGGAATGGGTGAGCAGCATTAGCCAGGGCGGCGGCACCTAT AGCCCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGCGATAA CGCGAAAAACAGCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGG AAGATACCGCGGTGATTATTGCGCGCGCGGCGCGGATTATTATG GCACCAGCTGGTTTGGCAACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGAC CGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGGCGG CGGCGGCGGCGAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG AGAGCCCGCTGAGCCTGCCGGTGACCCCGGGCGAACC GGCGGAG CATTAGCTGCCGCGAGCGGCCAGAGCCTGGTGATAGCAACGCGA ACACCTATCTGCATTGGTATCTGCAGAAACCGGGCCAGAGCCCG CAGCTGCTGATTATAAAGTGAGCAACCGCTTTAGCGGCGTGCC GGATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTGA AAATTAGCCGCGTGGAAGCGGAAGATGTGGGCGTGATTATTGC AGCCAGAGCACCCATGTGCCGTGGACCTTTGGCGGCGGCACCA AAGTGGAATTAATAA	서열 번호 268
VH 도메인 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGL EWVSSISQGGGTYSPPDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARGADYYGTSWFGNWWGQTLVTVSS	서열 번호 269

[0167]

HCDR1 (IMGT)	서열 번호 270
GFTFSSYA	
HCDR2 (IMGT)	서열 번호 271
ISQGGGT	
HCDR3 (IMGT)	서열 번호 272
ARGADYYGTSWFGN	
HCDR1 (카밧)	서열 번호 273
SYAMS	
HCDR2 (카밧)	서열 번호 274
SISQGGGTYSPPSVKGG	
HCDR3 (카밧)	서열 번호 275
GADYYGTSWFGN	
HCDR1 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 276
GFTFSSYAMS	
HCDR2 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 277
ISQGGGTYSPPSVKGG	
HCDR3 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 278
GADYYGTSWFGN	
링커	서열 번호 279
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	
VL 도메인	서열 번호 280
DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSGQSLVHSNANTYLHWYLQKPG QSPQLLIYKVSNRFGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC SQSTHVPWTFGGGKVEIK	
LCDR1 (IMGT)	서열 번호 281
QSLVHSNANTY	
LCDR2 (IMGT)	서열 번호 282
KV	
LCDR3 (IMGT)	서열 번호 283
SQSTHVPWT	
LCDR1 (카밧)	서열 번호 284
RSGQSLVHSNANTYLH	
LCDR2 (카밧)	서열 번호 285
KVSNRFS	

[0168]

LCDR3 (카밧)	서열 번호 286
SQSTHVPWT	
LCDR1 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 287
RSGQSLVHSNANTY	
LCDR2 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 288
KVSNRFS	
LCDR3 (조합된 카밧/IMGT)	서열 번호 289
SQSTHVPWT	
경쇄: CD20에 대한 IgG 도메인	
경쇄 - 아미노산 서열	
QIVLSQSPAILSASPGKEKVTMTCRASSSVSYIHWFAQKPGSSPKPWI YATSNLASGVPRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSN PPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	서열 번호 290
경쇄 - DNA 서열	
CAGATTGTGCTGAGCCAGAGCCCGGCGATTCTGAGCGCGAGCCC GGGCGAAAAAGTGACCATGACCTGCCGCGCGAGCAGCAGCGTG AGCTATATTCATTGGTTTCAGCAGAAACCGGCGAGCAGCCCGAA ACCGTGGATTATGCGACCGAGCAACCTGGCGAGCGCGCTGCCGG TGCGCTTAGCGGCGAGCGGCGAGCGGCGACAGCTATAGCCTGACC ATTAGCCGCGTGGAAGCGGAAGATGCGGCGACCTATTATTGCCA GCAGTGGACCGAGCAACCCGCCGACCTTTGGCGGCGGCGACCAAA CTGGAAATTAACGCACCGTGCGGCGCGCGAGCGTGTATTATTT TCCGCGGAGCGATGAACAGCTGAAAAGCGGCGACCGCGAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACCTTTATCCGCGCGAAGCGAAAGTGCA GTGGAAAGTGGATAACGCGCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAA AGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATAGCCTGAG CAGCACCTGACCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAG TGTATGCGTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGAGCAGCCCGGTG ACCAAAAGCTTTAAACCGCGCGCAATGC	서열 번호 291

[0169]

[0170]

본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 비제한적인 예로서 IgG, IgA, IgM, IgD 및 IgE를 포함하는 항체의 임의의 종류, 및 항체의 임의의 하위종류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4) 기원일 수 있다. 본원에 기재된 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 인간, 인간화된, CDR 그래프팅된 또는 시험관내 생성된 항체이거나 이들을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 갖거나 이를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 예를 들어 카파 또는 람다로부터 선택된 경쇄를 갖거나 이를 포함할 수 있다.

[0171]

본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 단일 클론 항체이거나 이것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 특정한 에피토프에 대한 단일클론 항체는 단일 세포주(예를 들어, B 세포주)로부터 유래된다.

[0172]

일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 다중클론 항체이거나 이것을 포함한다. 단일클론 항체와는 대조적으로, 다중클론 항체는 통상적으로 불균질한 항체 집단으로부터 얻어져서, 특정한 집단에서의 항체는 구조 변이, 예를 들어 특정한 표적(예를 들어, 본원에 기재된 TMIGD2 또는 TAA) 상의 상이한 에피토프에 대한 친화도를 포함한다. 다중클론 항체를 제조하는 몇몇 방법은 알려져 있고, 선택적으로 하나 이상의 면역증강제의 공동투여를 포함하여, 예를 들어 동물로의 관련 항원의 다수의 피하 주사 및/또는 복강내 주사의 사용을 포함한다.

[0173]

많은 다중특이적 항체 작제물은 당해 분야에서 알려져 있고, 본원에 제공된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 임의의 적합한 다중특이적 작제물의 형태로 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 다중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 다중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 1개 초과 항원, 예를 들어 적어도 2개의 항원, 적어도 3개의 항원, 적어도 4개의 항원 또는 적어도 5개의 항원에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 다중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 TMIGD2 상의 1개 초과 항원 에피토프, 예를 들어 TMIGD2 상의 적어도 2개 또는 적어도 3개의 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 다중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 TAA(예를 들어, HHLA2) 상의 1개 초과 항원 에피

토프, 예를 들어 본원에 기재된 TAA(예를 들어, HHLA2) 상의 적어도 2개 또는 적어도 3개의 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 다중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 2개 이상의 TAA에 결합한다.

[0174] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 항체의 중쇄 또는 경쇄의 N 말단 또는 C 말단에 부착된 제1 항체 또는 이의 단편을 포함하거나 이것일 수 있다(예를 들어, Coloma 및 Morrison, Nature Biotechnol., 1997, 15:159-163 참조; 그 전문이 참고로 포함됨). 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 4가 이중특이적 항체 분자를 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 전장 항체(예를 들어, IgG)의 중쇄의 C 말단에 부착된 scFv를 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 2개의 상이한 중쇄 가변 영역 및 적어도 2개의 상이한 경쇄 가변 영역을 포함하는 하이브리드 면역글로불린을 포함하거나 이것이다(예를 들어, Milstein 및 Cuello, Nature, 1983, 305:537-540; 및 Staerz and Bevan, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, 83:1453-1457 참조; 이들의 각각은 그 전문이 참고로 포함됨).

[0175] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 다중특이성을 갖지 않는 부산물의 형성을 감소시키는 변형을 갖는 하나 이상의 면역글로불린 사슬을 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 "놈-인트-홀(knob-into-hole)" 변형을 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제5,731,168호 참조; 본원에 그 전문이 참고로 포함됨).

[0176] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제1 절반 항체 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제2 절반 항체를 포함하는 2개의 절반 항체를 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제1 scFv 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제2 scFv를 포함하는 2개의 scFv를 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 이중특이적 단일 사슬 분자를 포함하거나 이것이다(예를 들어, Traunecker et al., EMBO J., 1991, 10:3655-3659; 및 Gruber et al., J. Immunol., 1994, 152:5368-5374 참조; 이들의 각각은 그 전문이 참고로 포함됨).

[0177] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 항원 결합 도메인 및 제2 항원 결합 도메인을 연결하는 링커를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 55개, 60개, 65개, 70개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개, 100개 또는 초과인 아미노산 길이를 포함하거나 이들이다. 통상적으로, 링커는 이것이 경질 3차원 구조를 채택하지 않는 경향이 있고, 오히려 폴리펩타이드(예를 들어, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편)에 가요성을 제공한다는 점에서 특징지어진다. 링커는, 예를 들어 응집 감소 및/또는 안정성 증가와 같은, 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편에 부여된 특정 특성에 기초하여 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편에서 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 G_4S 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 $(G_4S)_n$ 링커를 포함하며, 여기서, n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 초과이다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 $(G_4S)_2$ 링커를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 $(G_4S)_3$ 링커를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 $(G_4S)_4$ 링커를 포함한다.

[0178] 제조 방법

[0179] 본 개시내용은, 다른 것들 중에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 디스플레이 기술, 예컨대 효모 디스플레이, 파지 디스플레이 또는 리보솜 디스플레이를 사용하여 확인된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하이브리도마 라이브러리(예를 들어, 포유류 하이브리도마 라이브러리, 예를 들어 마우스 하이브리도마 라이브러리), 이어서 상청액 스크리닝을 사용하여 확인된다.

- [0180] 항체 분자를 생성하기 위한 조합 방법은 당해 분야에서 알려져 있다(예를 들어, Ladner 외의 미국 특허 제 5,223,409호; Kang 외의 국제 공보 WO 92/18619호; Dower 외의 국제 공보 WO 91/17271호; Winter 외의 국제 공보 WO 92/20791호; Markland 외의 국제 공보 WO 92/15679호; Breitling 외의 국제 공보 WO 93/01288호; McCafferty 외의 국제 공보 WO 92/01047호; Garrard 외의 국제 공보 WO 92/09690호; Ladner 외의 국제 공보 WO 90/02809호; Fuchs et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay et al. (1992) *Hum Antibody Hybridomas* 3:81-85; Huse et al. (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffiths et al. (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins et al. (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson et al. (1991) *Nature* 352:624-628; Gram et al. (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrard et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; 및 Barbas et al. (1991) *PNAS* 88:7978-7982에 기재된 것과 같음, 이들의 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함됨).
- [0181] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다른 종류로부터 유래될 수 있다. 인간화된 항체는 재조합 DNA 기술에 의해 제조된 항체이고, 여기서 동족 비인간 항체의 경쇄 또는 중쇄로부터의 상응하는 아미노산에 대해 치환하기 위해 항원 결합에 필요하지 않은 인간 면역글로불린 경쇄 또는 중쇄의 일부 또는 전부의 아미노산(예를 들어, 가변 도메인의 불변 영역 및/또는 프레임워크 영역)이 사용된다. 예에 의해, 주어진 항원에 대한 쥐와 항체의 인간화된 버전은 중쇄 및 경쇄 둘 다 상에 (1) 인간 항체의 불변 영역; (2) 인간 항체의 가변 도메인으로부터의 FR; 및 (3) 쥐와 항체로부터의 CDR을 갖는다. 인간 FR은 마우스 FR 서열에 대한 이의 가장 높은 서열 상동성에 기초하여 선택될 수 있다. 인간 FR에서의 하나 이상의 잔기는 필요할 때 표적에 대한 인간화된 항체의 결합 친화도를 보존하기 위해 쥐와 항체에서 상응하는 위치에서의 잔기로 변경될 수 있다. 이 변경은 때때로 "역돌연변이"로 불린다. 유사하게, 원하는 이유에 대해, 예를 들어 안정성 또는 표적에 대한 친화도에 대해 쥐와 서열로 다시 되돌아가도록 정방향 돌연변이가 이루어질 수 있다. 인간화된 항체는 일반적으로 일반적으로 이것이 상당히 더 적은 비인간 성분을 함유하므로 키메라 인간 항체와 비교하여 인간에서 면역 반응을 덜 일으킬 것이다.
- [0182] 비인간 항체를 인간화하는 방법은 당해 분야에서 잘 알려져 있다. 본 개시내용에 따라 인간화된 항체를 제조하기에 적합한 방법은, 예를 들어 Winter EP 0 239 400호; Jones et al., *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., *Science* 239: 1534-1536 (1988); Queen et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 86:10029 (1989); 미국 특허 제6,180,370호; 및 Orlandi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:3833 (1989)에 기재되어 있고; 이들의 각각의 개시내용은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다. 일반적으로, 인간 항체로의 비인간(예를 들어, 쥐와) CDR의 이식은 하기와 같이 달성된다. 하이브리도마로부터 VH 및 VL을 암호화하는 cDNA가 단리되고, 시퀀싱에 의해 CDR을 포함하는 VH 및 VL을 암호화하는 핵산 서열이 결정된다. CDR을 암호화하는 핵산 서열은 인간 항체 VH 또는 VL 코딩 서열의 상응하는 영역으로 삽입되고, 원하는 아이소타입(예를 들어, CH에 대해 γ 1 및 CL에 대해 κ)의 인간 불변 영역 유전자 분절에 부착된다. 인간화된 중쇄 및 경쇄 유전자는 가용성 인간화된 항체를 제조하기 위해 포유류 숙주 세포(예를 들어, CHO 또는 NSO 세포)에서 공동발현된다. 항체의 대규모 제조를 수월하게 하기 위해, 제조사 라인에서 예를 들어 DHFR 유전자 또는 GS 유전자를 사용하여 고 발현자에 대해 선택하는 것이 대개 바람직하다.
- [0183] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편이거나 이들을 포함할 수 있다. 완전한 인간 항체는 인간 대상체의 치료학적 치료에 특히 바람직할 수 있다. 인간 항체는 인간 면역글로불린 서열로부터 유래된 항체 라이브러리를 사용하여 상기에 기재된 파지 디스플레이 방법을 포함하는 당해 분야에서 알려진 여러 가지의 방법에 의해 제조될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제4,444,887호 및 제4,716,111호; 및 PCT 공보 WO 98/46645호, WO 98/60433호, WO 98/24893호, WO 98/16664호, WO 96/34096호, WO 96/33735호 및 WO 91/10741호 참조; 이들의 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함됨). 예를 들어, 이들의 각각이 본원에 그 전문이 참고로 포함된 Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Riss, (1985); 및 Boerner et al., *J. Immunol.*, 147(1):86-95, (1991)에서 인간 단일클론 항체의 제조를 위해 기법이 또한 이용 가능하다.
- [0184] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 키메라 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편이거나 이들을 포함할 수 있다. 키메라 항체를 제조하는 예시적인 방법은, 예를 들어 미국 특허 제4,816,567호; 및 Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81:6851-6855에 기재되어 있고; 이들의 각각은 그 전문이 참고로 포함된다. 일부 실시형태에서, 키메라 항체는 재조합 기법을 사용해 비인간 가변 영역(예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼 또는 비인간 영장류, 예컨대 원숭이로부터 유래된 가변 영역)을 인간 불변 영역과 조합하여 제조된다.

- [0185] 오류 빈발 PCR, 사슬 서플링 및 올리고뉴클레오타이드 지시 돌연변이유발, 예컨대 트리뉴클레오타이드 지시 돌연변이유발(TRIM)을 포함하는, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드 서열로 가변성을 도입하기 위해 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 몇몇 CDR 잔기(예를 들어, 한 번에 4개 내지 6개의 잔기)가 무작위화된다. 예를 들어, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 사용하여 항원 결합에 수반된 CDR 잔기가 특이적으로 확인될 수 있다. CDR-H3 및 CDR-L3은 특히 대개 성숙에 대해 표적화된다. 2차 라이브러리를 제조하기 위해 가변 영역 및/또는 CDR로의 다양성의 도입이 사용될 수 있다. 이후, 개선된 친화도를 갖는 항체 변이체를 확인하기 위해 2차 라이브러리가 스크리닝된다. 2차 라이브러리로부터 작제하고 재선택함으로써 친화도 성숙은, 예를 들어 전문이 참고로 포함된 Hoogenboom et al., *Methods in Molecular Biology*, 2001, 178:1-37에 기재되어 있다.
- [0186] **핵산**
- [0187] 본 개시내용은, 다른 것들 중에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산을 제공한다. 본 개시내용은 하나 이상의 중쇄, VH 도메인, 중쇄 FR, 중쇄 CDR, 중쇄 불변 도메인, 경쇄, VL 도메인, 경쇄 FR, 경쇄 CDR, 경쇄 불변 도메인, 또는 본원에 개시된 다른 면역글로불린 유사 서열, 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산을 포함한다. 이러한 핵산은 벡터에 존재할 수 있다. 이러한 핵산은 세포, 예를 들어 치료를 필요로 하는 대상체의 세포 또는 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 제조를 위한 세포, 예를 들어 적어도 하나의 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 제조를 위한 포유류 세포의 게놈에 존재할 수 있다.
- [0188] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산은 특정한 세포 유형 또는 유기체에서의 발현을 위해 최적화된 코돈을 포함하도록 변형될 수 있다. 코돈 최적화 서열은 합성 서열이고, 바람직하게는 비-코돈 최적화 모 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 동일한 폴리펩타이드(또는 전장 폴리펩타이드와 실질적으로 동일한 활성을 갖는 전장 폴리펩타이드의 생물학적 활성 단편)를 암호화한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산의 코딩 영역은, 전체적으로 또는 부분적으로, 특정한 세포 유형(예를 들어, 진핵 세포 또는 원핵 세포)에 대해 코돈 용법을 최적화하도록 변경된 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 박테리아 세포에서의 발현을 위해 본원에 기재된 것과 같은 인간화된 중쇄(또는 경쇄) 가변 영역에 대한 코딩 서열이 최적화될 수 있다. 대안적으로, 포유류 세포(예를 들어, CHO 세포)에서의 발현을 위해 코딩 서열이 최적화될 수 있다. 이러한 서열은 코돈 최적화 서열로서 기재될 수 있다.
- [0189] 본 개시내용의 핵산 작제물은 당해 분야에서 알려진 방법에 의해 발현 벡터로 삽입될 수 있고, 핵산은 발현 조절 서열에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 본원에 사용된 것과 같이, "작동 가능하게 연결된"의 용어는, 이중성 핵산 서열의 발현을 생성시키는, 예를 들어 조절 서열과 이중성 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭한다. 예를 들어, 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적 관계에 놓일 때 제1 핵산 서열은 제2 핵산 서열과 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미치면 프로모터는 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된다. 일반적으로, 작동 가능하게 연결된 DNA 서열은 인접하고, 2개의 단백질 코딩 영역을 연결하는 것이 필요한 경우에는 동일한 리딩 프레임에 있다.
- [0190] 본원에 기재된 임의의 핵산 또는 이의 단편을 포함하는 벡터는 본 개시내용에 의해 추가로 제공된다. 본원에 기재된 임의의 핵산 또는 이의 단편은 임의의 적합한 벡터로 클로닝될 수 있고, 임의의 적합한 숙주를 형질전환하거나 형질주입하기 위해 사용될 수 있다. 벡터 및 이를 작제하기 위한 방법의 선택은 당업자에게 흔히 알려져 있다(예를 들어, "Recombinant DNA Part D," *Methods in Enzymology*, Vol. 153, Wu 및 Grossman, eds., Academic Press (1987) 참조).
- [0191] 외래 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA)을 원핵 숙주 세포 또는 진핵 숙주 세포로 도입하기 위해, 예를 들어, 전기영동, 인산칼슘 침전, DEAE-덱스트란 형질주입 또는 리포펙션을 포함하는 종래에 사용된 기법이 사용될 수 있다. 바람직하게는, 벡터는 조절 서열, 예컨대 전사 및/또는 번역 개시 및/또는 종결 코돈을 포함할 수 있고, 이들은 벡터가 DNA 또는 RNA인지를 고려하여 적절한 바대로 벡터가 도입되어야 하는 숙주(예를 들어, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물)의 유형에 특이적이다. 일부 실시형태에서, 벡터는 숙주 세포의 속에 특이적인 조절 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 벡터는 숙주의 종에 특이적인 조절 서열을 포함한다.
- [0192] 핵산 작제물은 복제 시스템 및 삽입된 핵산 이외에 하나 이상의 마커 유전자를 포함할 수 있고, 이는 형질전환되거나 형질주입된 숙주의 선택을 허용한다. 예시적인 마커 유전자는 원영양을 제공하기 위해 영양요구 숙주에

서의, 예를 들어 살생물제 내성(예를 들어, 항생제 내성 또는 중금속 내성) 또는 상보성을 포함한다.

[0193] 발현 벡터는 상기에 기재된 것과 같은 단리되거나 정제된 핵산에 작동 가능하게 연결된 자연적 프로모터 또는 비자연적 프로모터를 포함할 수 있다. 프로모터, 예를 들어 강한 프로모터, 약한 프로모터, 유도성 프로모터, 조직 특이적 프로모터 및/또는 발생 특이적 프로모터의 선택은 당업자의 기술 내에 있다. 유사하게, 상기에 기재된 것과 같은 핵산과 프로모터의 조합은 또한 당업자의 기술 내에 있다.

[0194] 적합한 벡터는 전파 및 확장 및/또는 발현을 위해 설계된 것을 포함한다. 예를 들어, 클로닝 벡터는 pUC 시리즈, pBluescript 시리즈(Stratagene, 캘리포니아주 라졸라), pET 시리즈(Novagen, 위스콘신주 매디슨), pGEX 시리즈(Pharmacia Biotech, 스웨덴 웁살라) 또는 pEX 시리즈(Clontech, 캘리포니아주 팔로 알토)로부터 선택될 수 있다. 박테리오파지 벡터, 예컨대 λGT10, λGT11, λZapII(Stratagene), λEMBL4 및 λNM1149가 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 식물 발현 벡터의 예는 pBI110, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 또는 pBIN19(Clontech)를 포함한다. 사용될 수 있는 동물 발현 벡터의 예는 pEUK-C1, pMAM 또는 pMAMneo(Clontech)를 포함한다. 제조사의 추천에 따라 TOPO 클로닝 시스템(Invitrogen, 캘리포니아주 칼스바드)을 또한 사용할 수 있다.

[0195] 클로닝 및/또는 발현에서 기능을 최적화하기 위해, 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산의 단리를 보조하기 위해 또는 세포로의 핵산의 도입을 개선하기 위해 이러한 클로닝 및/또는 발현 서열에 추가 서열을 추가할 수 있다. 클로닝 벡터, 발현 벡터, 어댑터 및 링커의 사용은 당해 분야에서 잘 알려져 있다(예를 들어, Sambrook et al., Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 2d edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989); 및 Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates 및 John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994) 참조, 이들의 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함됨).

[0196] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 핵산 및 벡터는 단리되고/되거나 정제된다. 예를 들어, 알칼리/SDS 처리, CsCl 결합, 칼럼 크로마토그래피 및/또는 아가로스 겔 전기영동을 포함하여 당해 분야에서 알려진 표준 기법을 사용하여 단리된 핵산 및 벡터를 제조할 수 있다. 조성물은 본원에 추가로 기재된 것과 같은 다른 성분을 포함할 수 있다.

[0197] 전사 조절 신호 및/또는 번역 조절 신호의 제어 하에 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 발현 벡터를 작제하기 위해 벡터로 핵산을 삽입하기 위한 당업자에게 알려진 임의의 방법이 사용될 수 있다. 이들 방법은 시험관내 재조합 DNA 및 합성 기법 및 생체내 재조합을 포함할 수 있다(예를 들어, 상기 Ausubel; 또는 상기 Sambrook 참조).

[0198] 동일한 에피토프에 결합하는 항체

[0199] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 표 1 내지 표 5에 기재된 항체 분자 또는 이의 단편과 동일한 에피토프 중 하나 이상에 결합하는 항체 및 항체 단편을 포함한다. 본원에 사용된 것과 같이, "에피토프"의 용어는 면역글로불린(예를 들어, 항체 또는 수용체) 결합 성분에 의해 특이적으로 인식되는 임의의 모이어티를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 에피토프는 항원 상의 복수의 화학 원자 또는 기로 구성된다. 일부 실시형태에서, 이러한 화학 원자 또는 기는 항원이 관련 3차원 입체형태를 채택할 때 표면 노출된다. 일부 실시형태에서, 이러한 화학 원자 또는 기는 항원이 이러한 입체형태를 채택할 때 공간에서 물리적으로 서로의 근처에 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 일부의 이러한 화학 원자 또는 기는 항원이 대안적인 입체형태를 채택할 때(예를 들어, 선형화될 때) 물리적으로 서로 분리된다.

[0200] 추가의 항체 분자 또는 항원 결합 단편은 TMIGD2 결합 검정 및/또는 TAA(예를 들어, HHLA2) 결합 검정에서 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편과 교차경쟁하는(예를 들어, 통계학적으로 유의미한 방식으로 이들의 결합을 경쟁적으로 저해하는) 이의 능력에 기초하여 확인될 수 있다. TMIGD2에 대한 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 결합을 저해하는 시험 항체 분자 또는 항원 결합 단편의 능력은 시험 항체 분자 또는 항원 결합 단편이 TMIGD2에 대한 결합에 대해 그 이중특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편과 경쟁할 수 있다는 것을 입증한다. 따라서, 이러한 항체 분자 또는 항원 결합 단편은 TMIGD2 상의 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편과 동일한 에피토프 또는 관련된 에피토프에 결합할 수 있다. TAA(예를 들어, HHLA2)에 대한 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 결합을 저해하는 시험 항체 분자 또는 항원 결합 단편의 능력은 시험 항체 분자 또는 항원 결합 단편이 TAA(예를 들어, HHLA2)에 대한 결합에 대해 그 이중특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편과 경쟁할 수 있다는 것

을 입증한다. 따라서, 이러한 항체 분자 또는 항원 결합 단편은 TAA(예를 들어, HHLA2) 상의 본원에 기재된 이 중독이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편과 동일한 에피토프 또는 관련된 에피토프에 결합할 수 있다.

[0201] **추가 제제**

[0202] 본 개시내용은, 다른 것들 중에서, 조합 요법에서 본원에 기재된 이중독이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편과 투여될 수 있는 1종 이상의 추가 제제(예를 들어, 2종, 3종, 4종, 5종 또는 초과)의 추가 제제)를 제공한다. 본원에 사용된 것과 같이, 추가 제제는 특정한 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 암)에 대한 임의의 알려진 치료이거나 이것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 추가 제제는 화학치료제, 호르몬 요법, 세포 기반 요법, 온열요법에 의한 치료, 광역학 요법, 수술, 방사선 또는 이식 중 하나 이상이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0203] 일부 실시형태에서, 화학치료제는 하나 이상의 안트라사이클린, 하나 이상의 세포골격 파괴자(예를 들어, 미세소관 표적화제, 예컨대 탁산, 메이탄신 및 이의 유사체), 하나 이상의 에포틸론, 하나 이상의 히스톤 데아세틸라제 저해제(HDAC), 하나 이상의 토포아이스오머라제 저해제(예를 들어, 토포아이스오머라제 I 또는 토포아이스오머라제 II의 저해제 중 하나 이상), 하나 이상의 키나제 저해제, 하나 이상의 뉴클레오타이드 유사체 또는 뉴클레오타이드 전구체 유사체, 하나 이상의 펩타이드 항생제, 하나 이상의 백금 기반 제제, 하나 이상의 레티노이드, 하나 이상의 빈카 알칼로이드 또는 이들의 조합을 포함하거나 이들이다.

[0204] 일부 실시형태에서, 화학치료제는 악티노마이신, 올-트랜스 레티노산, 아우리스타틴, 아자시티딘, 아자티오프린, 블레오마이신, 보르테조미, 카보플라틴, 카펙시타빈, 시스플라틴, 클로르암부실, 사이클로포스파미드, 커큐민, 사이타라빈, 다우노루비신, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 에피루비신, 에포틸론, 에토포사이드, 플루다라빈, 플루오로우라실, 겐시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 메이탄신 및/또는 이의 유사체(예를 들어, DM1), 메클로르에타민, 머캅토포린, 메토크세이트, 미톡산트론, 메이탄시노이드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 리톡산, 테니포사이드, 티오구아닌, 토포테칸, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈테신 또는 비노렐빈 중 하나 이상을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 화학치료제는 항체-약물 접합체(ADC)를 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, ADC는 hLL1-독소루비신, hRS7-SN-38, hMN-14-SN-38, hLL2-SN-38, hA20-SN-38, hPAM4-SN-38, hLL1-SN-38, hRS7-Pro-2-P-Dox, hMN-14-Pro-2-P-Dox, hLL2-Pro-2-P-Dox, hA20-Pro-2-P-Dox, hPAM4-Pro-2-P-Dox, hLL1-Pro-2-P-Dox, P4/D10-독소루비신, 겐투주맵 오조가미신, 브렌투시맵 베도틴, 트라스투주맵 엠탄신, 이노투주맵 오조가미신, 글렘바투모맵 베도틴, SAR3419, SAR566658, BIIB015, BT062, SGN-75, SGN-CD19A, AMG-172, AMG-595, BAY-94-9343, ASG-5ME, ASG-22ME, ASG-16M8F, MDX-1203, MLN-0264, 항-PSMA ADC, RG-7450, RG-7458, RG-7593, RG-7596, RG-7598, RG-7599, RG-7600, RG-7636, ABT-414, IMGN-853, IMGN-529, 보르세투주맵 마포도틴, 로르보투주맵 메르탄신 또는 이들의 조합을 포함하거나 이들이다.

[0205] 일부 실시형태에서, 호르몬 요법은 타목시펜, 랄록시펜, 류프롤라이드, 비칼루타마이드, 그라니세트론, 플루타마이드 또는 이들의 조합이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포 기반 요법은 키메라 항원 수용체 T(CAR-T) 세포, CAR-NK 세포, TCR 형질도입된 T 세포, 수지상 세포, 중앙 침윤 림프구(TIL), 자연 살해(NK) 세포 또는 이들의 조합을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 온열요법에 의한 치료는 국부 온열요법(예를 들어, 외부 온열요법, 관내 온열요법 또는 간질성 온열요법), 국소 온열요법(예를 들어, 심부 조직 온열요법, 국소 관류 또는 (연속 고열 복강 관류) 또는 전신 온열요법을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 광역학 요법은 감광제, 예컨대 헤마토포르피린 및 이의 유도체, 베르테포르핀(BPD-MA), 프탈로시아닌, 감광제 Pc4, 테메톡시-하이포크렐린 A, 2BA-2-DMHA 또는 이들의 조합의 투여를 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 수술은 암성 조직 또는 전암성 조직을 제거하기 위한 수술을 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 이식은 줄기 세포 이식 또는 장기 이식을 포함하거나 이들이다.

[0206] 일부 실시형태에서, 추가 제제는 본원에 기재된 이중독이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 전에, 이것과 실질적으로 동시에 또는 이것 후에 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중독이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편 및 추가 제제의 투여는 본원에 기재된 이중독이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편 또는 추가 제제 단독 중 어느 것에 의해 생성된 개선보다 큰 정도로 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 암)의 개선을 초래한다. 조합 효과와 각각의 제제 단독의 효과 사이의 차이는 통계학적으로 유의미한 차이일 수 있다. 일부 실시형태에서, 조합 효과는 상승 효과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 이중독이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편 및 추가 제제의 조합된 투여는 추가 제제에 대한 표준 투약 섭생, 예를 들어 허가된 투약 섭생과 비교하여 감소된 용량, 감소된 용량 수 및/또는 감소된 투여량 빈도에서의 추가 제제의 투여를 허용한다.

[0207] **치료제에 대한 접합체**

[0208] 본 개시내용은, 다른 것들 중에서, 하나 이상의 치료제에 접합된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시형태에서, 치료제는 세포독성제, 약물 및/또는 방사성 동위원소를 포함하거나 이들이다. 이러한 접합체는 세포독성제에 접합될 때 "면역독소"로 지칭될 수 있다. 세포독성제는 세포에 해로운(예를 들어, 세포를 사멸시킬 수 있는) 임의의 제제를 포함한다. 세포독성제의 예는 탁솔, 시토칼라신 B, 그라미시딘 D, 에티뎀 브로마이드, 에메틴, 미토마이신, 에토포사이드, 테노포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 독소루비신, 다우노루비신, 디하이드록시 안트라신 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-데하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤 및 푸로마이신, 및 상기의 어느 것의 유사체 또는 동족체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0209] 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 비제한적인 예로서 항대사물질(예를 들어, 메토타렉세이트, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 사이타라빈 및/또는 5-플루오로우라실 데카르바진), 알킬화제(예를 들어, 메클로르에타딘, 티오테파 클로르암부실, 멜팔란, 카르무스틴(BSNU), 로무스틴(CCNU), 사이클로포스파미드, 부술판, 디브로모만니톨, 스트렙토조신, 미토마이신 C 및/또는 시스-디클로로디아민 백금(II)(DDP) 시스플라틴), 안트라사이클린(예를 들어, 다우노루비신(이전에 다우노마이신) 및/또는 독소루비신), 항생제(예를 들어, 닥티노마이신, 블레오마이신, 미트라마이신 및/또는 안트라마이신(AMC)) 및 항유사분열제(예를 들어, 빈크리스틴 및/또는 빈블라스틴)를 포함하는 하나 이상의 치료제(예를 들어, 하나 이상의 약물)에 접합될 수 있다. 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태, 예컨대 본원에 기재된 암을 치료하기 위한 세포독성 방사성 의약품을 생성하기 위해 하나 이상의 방사성 동위원소(예를 들어, 방사성 요오드)에 접합될 수 있다.

[0210] **약제학적 조성물**

[0211] 본 개시내용은, 다른 것들 중에서, 하나 이상의 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 조합된 하나 이상의 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0212] "치료학적 유효량"이 표시될 때, 적어도 하나의 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 정확한 양은 대상체의 연령, 체중, 면역 반응 및 상태의 개별 차이의 고려에 의해 의사에 의해 결정될 수 있다.

[0213] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 비제한적인 예로서 중성 완충 식염수 또는 인산염 완충 식염수(PBS)를 포함하는 완충제; 탄수화물, 예컨대 글루코스, 만노스, 수크로스, 텍스트란 또는 만니톨; 단백질, 폴리펩타이드 또는 아미노산(예를 들어, 글리신); 항산화제; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA 또는 글루타티온; 면역증강제(예를 들어, 수산화알루미늄); 및 보존제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 실질적으로 오염물질이 없고, 예를 들어 적어도 하나의 오염물질(예를 들어, 내독소)의 검출 가능한 수준이 없다.

[0214] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 치료되거나 예방되는 질환, 장애 또는 병태에 적절한 임의의 방식으로 투여될 수 있다. 임상 실험에 의해 적절한 투여량이 결정될 수 있지만, 환자의 상태, 및 환자의 질환, 장애 또는 병태의 유형 및 중증도와 같은 인자에 의해 투여의 분량 및 빈도가 결정될 것이다.

[0215] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 여러 가지의 형태일 수 있다. 이들은 예를 들어 액체, 반고체 및 고체 투여량 형태, 예컨대 액체 용액(예를 들어, 주사용 용액 및 주입용 용액), 분산액 또는 현탁액, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 바람직한 조성물은 주사용 용액 및 주입용 용액일 수 있다. 정맥내, 피하, 진피내, 종양내, 결절내, 골수내, 근육내, 경동맥 또는 복강내 투여를 위해 본원에 기재된 약제학적 조성물이 제형화될 수 있다.

[0216] 일부 실시형태에서, 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내) 투여를 위해 본원에 기재된 약제학적 조성물이 제형화된다. 일부 실시형태에서, 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사 또는 주입을 위해 본원에 기재된 약제학적 조성물이 제형화된다. 바람직한 실시형태에서, 주입의 피하 또는 정맥내 주사를 위해 본원에 기재된 약제학적 조성물이 제형화된다. 면역요법에서 흔히 알려진 주입 기법을 사용하여 투여되도록 본원에 기재된 약제학적 조성물이 제형화될 수 있다(예를 들어, Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988 참조, 이것은 본원에 그 전문이 참고로 포함됨).

[0217] 본원에 사용된 것과 같이, "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"의 용어는 보통 주사 또는 주입에 의한 장용 투여 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 지칭하고, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 피막내,

안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막, 종양내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0218] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 하나 이상의 추가 제제와 (예를 들어, 전에, 실질적으로 동시에 또는 후에) 조합되어 투여된다. 일부 실시형태에서, 추가 제제는 하나 이상의 화학치료제(예를 들어, 악티노마이신, 올-트랜스 레티노산, 아우리스타틴, 아자시티딘, 아자티오프린, 블레오마이신, 보르테조미, 카보플라틴, 카팩시타빈, 시스플라틴, 클로르암부실, 사이클로포스파미드, 커큐민, 사이타라빈, 다우노루비신, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 에피루비신, 에포틸론, 에토포사이드, 플루다라빈, 플루오로우라실, 겐시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 메이탄신 및/또는 이의 유사체(예를 들어, DM1), 메클로르에타민, 머캅토피린, 메토트렉세이트, 미톡산트론, 메이탄시노이드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 리톡산, 테니포사이드, 티오구아닌, 토포테칸, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈 또는 이들의 조합)를 사용한 골수 이식 또는 림프구 절제 요법이거나 이들을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 고용량 화학요법에 의한 표준 치료, 이어서 말초혈 줄기 세포 이식을 겪는다. 소정의 실시형태에서, 이식 후, 대상체는 하나 이상의 본원에 기재된 약제학적 조성물을 받는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 수술 전에 또는 후에 투여된다.

[0219] 대상체에게 투여되는 임의의 상기 언급된 요법의 투여량은 치료되는 질환, 장애 또는 병태에 의해 그리고 특정 대상체에 기초하여 변할 것이다. 분야 인정된 실행에 따라 인간 투여에 대한 투여량의 조정을 수행할 수 있다.

[0220] 본 개시내용은, 다른 것들 중에서, 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편 및 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포(예를 들어, 미경험 T 세포 및/또는 효과기 T 세포) 및/또는 NK 세포)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 면역 효과기 세포는 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편이 로딩된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 면역 효과기 세포는 동결보존 전에 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편이 예비로딩된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 면역 효과기 세포는 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편이 로딩되기 전에 동결보존된다. 본원에 기재된 것과 같은 하나 이상의 이종특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편이 예비로딩된 면역 효과기 세포를 포함하는 약제학적 조성물은 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태를 겪는 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 T 세포(예를 들어, 미경험 T 세포 및/또는 효과기 T 세포)를 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 NK 세포를 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 면역 효과기 세포는 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태를 겪는 환자로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 면역 효과기 세포는 탭줄 조직, 태반 조직, 유도 다능성 줄기 세포(iPSC) 또는 말초혈 단핵 세포(PBMC)로부터 단리된다.

[0221] 치료 방법

[0222] 본 개시내용은, 다른 것들 중에서, 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량의 적어도 하나의 본원에 기재된 약제학적 조성물은 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여된다.

[0223] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 약제로서 사용하기 위한 표 1에서 발견된 아미노산 서열을 포함하는 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 사용하기 위한 표 1에서 발견된 아미노산 서열을 포함하는 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 표 1에서 발견된 아미노산 서열을 포함하는 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편의 용도를 제공한다.

[0224] (예를 들어, 표 1 내지 표 5에서) 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 대상체에서 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물은 대상체에서 면역 반응을 조절하기 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물은, 단독으로 또는 치료제, 절차 또는 양상 중 하나 이상이거나 이들을 포함할 수 있는 하나 이상의 추가 제제와 (예를 들어, 전에, 실질적으로 동시에 또는 후에) 조합되어, 본원에 기재된 투여량 섭생에 따라 대상체에게 투여될 수 있다.

- [0225] 본원에 기재된 방법에 의해 치료되는 대상체는 포유류(예를 들어, 영장류, 마우스, 인간화된 마우스, 래트, 비 인간 포유류, 가축 동물, 예컨대 개, 고양이, 소 또는 말)일 수 있고, 바람직하게는 인간(예를 들어, 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 가질 위험에 있는 환자)이다. 대상체는 암의 동물 모델, 예컨대 인간 유래 암의 이종이식 동물 모델일 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료, 예컨대 화학요법, 방사선 요법, 표적화 요법 및/또는 면역 관문 요법을 겪지 않았다. 또 다른 실시형태에서, 대상체는 치료, 예컨대 화학요법, 방사선 요법, 표적화 요법 및/또는 면역 관문 요법을 겪었다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 암성 조직 또는 전암성 조직을 제거하는 수술을 받았다. 다른 실시형태에서, 암성 조직은 제거되지 않고, 예를 들어 암성 조직은 수술로 치료할 수 없는 신체 부위, 예컨대 생명에 필수적인 조직 또는 수술 절차가 대상체에게 상당한 피해 위험을 야기하는 부위에 위치할 수 있다.
- [0226] 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물에 의해 대상체에서 암 또는 종양을 치료하는(예를 들어, 이의 감소, 저해 또는 진행의 지연 중 하나 이상을 하는) 방법이 제공된다. 대상체는 암의 성인 형태 또는 소아 형태를 가질 수 있다. 암은 초기 병기, 중간 병기 또는 후기 병기, 또는 전이성 암에 있을 수 있다.
- [0227] 하나 이상의 본원에 기재된 이종특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물에 의해 대상체에서 암의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 치료하는(예를 들어, 이의 감소, 저해 또는 진행의 지연 중 하나 이상을 하는) 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 암의 하나 이상의 징후 또는 증상의 발생을 지연시키거나 이의 진행을 느리게 하거나 이를 개선하기에 유용하다. 일부 실시형태에서, 암의 생리학적 징후 또는 증상은 종양 부피의 증가, 암 세포 수의 증가, 전이 수의 증가, 기대 수명의 감소, 암 세포 증식의 증가 또는 암 세포 생존의 증가 중 하나 이상을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 암의 물리적 징후 또는 증상은 피부 병변(예를 들어, 혹 또는 점), 체중 감소, 소화 문제, 불편, 피로, 통증, 삼킴의 어려움, 기침, 흔히 않은 출혈 및/또는 배출, 장 및/또는 방광 습성의 변화, 또는 정신 혼동 중 하나 이상을 포함하거나 이들이다.
- [0228] 암은 고형 종양, 혈액 암(예를 들어, 백혈병, 림프종 또는 골수종, 예를 들어 다발성 골수종), 전이성 병변 또는 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 고형 종양의 예는 악성상태, 예를 들어 육종 및 암종, 예를 들어 다양한 장기 시스템의 선암, 예컨대 폐, 유방, 난소, 림프절, 생식기, 위장(예를 들어, 대장) 및 비뇨생식관(예를 들어, 신장, 요로상피, 방광 세포 또는 전립선), 인두, CNS(예를 들어, 뇌, 자연 또는 신경교 세포), 두경부, 피부(예를 들어, 흑색종, 예를 들어 피부 흑색종), 췌장 및 골(예를 들어, 척삭종)에 영향을 미치는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0229] 일부 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암(NSCLC(예를 들어, 편평 조직학 및/또는 비편평 조직학을 갖는 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 NSCLC 선암) 또는 소세포 폐암(SCLC)), 피부암(예를 들어, 메르켈 세포 암종 또는 흑색종(예를 들어, 진행성 흑색종)), 난소암, 중피종, 방광암, 연조직 육종(예를 들어, 혈관주위세포종(HPC)), 골암(골 육종), 신장암(예를 들어, 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종)), 간암(예를 들어, 간세포 암종), 담관암종, 육종, 골수이형성 증후군(MDS), 전립선암, 유방암(예를 들어, 1개, 2개의 또는 모든 에스트로겐 수용체를 발현하지 않는 유방암, 프로게스테론 수용체 또는 Her2/neu, 예를 들어 삼중 음성 유방암(TNBC)), 대장직장암(예를 들어, 재발성 대장직장암 또는 전이성 대장직장암, 예를 들어 미세부수체 불안정 대장직장암, 미세부수체 안정 대장직장암, 미스매치 복구 정상 대장직장암 또는 미스매치 복구 결핍 대장직장암), 비인두암, 십이지장암, 자궁내막암, 췌장암, 두경부암(예를 들어, 두경부 편평 세포 암종(HNSCC)), 항문암, 위식도암, 갑상선암(예를 들어, 역형성 갑상선 암종), 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부의 편평 세포 암종), 신경내분비 종양(예를 들어, 비정형 폐 카르시노이드 종양), 림프종(예를 들어, 이식후 림프종(예를 들어, 이식후 림프종(예를 들어, T 세포 림프종, B 세포 림프종 또는 비호지킨 림프종)), 골수종(예를 들어, 다발성 골수종), 백혈병(예를 들어, 골수성 백혈병 또는 림프성 백혈병) 또는 이들의 조합을 포함하거나 이들이다.
- [0230] 일부 실시형태에서, 암은 뇌종양, 예를 들어 교모세포종, 신경교육종 또는 재발성 뇌종양을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 암은 췌장암, 예를 들어 진행성 췌장암을 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 암은 피부암, 예를 들어 흑색종(예를 들어, II-IV 병기 흑색종, HLA-A2 양성 흑색종, 비절제형 흑색종 또는 전이성 흑색종) 또는 메르켈 세포 암종을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 암은 신장암, 예를 들어 신장 세포 암종(RCC)(예를 들어, 전이성 신장 세포 암종)을 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 암은 유방암, 예를 들어 전이성 유방 암종 또는 IV 병기 유방 암종, 예를 들어 TNBC를 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 암은 바이러스 연관 암을 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 암은 항문관암(예를 들어, 항문관의 편평 세포 암종)을 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부의 편평 세포

암종)을 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 암은 위암(예를 들어, 엡스테인 바 바이러스(EBV) 양성 위암 또는 위 또는 위-식도 접합부 암종)을 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 암은 두경부암(예를 들어, HPV 양성 또는 음성의 두경부의 편평 세포 암(SCCHN))을 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 암은 비인두암(NPC)을 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 암은 대장직장암, 예를 들어 재발성 대장직장암, 전이성 대장직장암, 예를 들어 미세부수체 불안정 대장직장암, 미세부수체 안정 대장직장암, 미스매치 복구 정상 대장직장암 또는 미스매치 복구 결핍 대장직장암을 포함하거나 이들이다.

[0231] 일부 실시형태에서, 암은 혈액 암을 포함하거나 이것이다. 일부 실시형태에서, 암은 백혈병, 예를 들어 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 백혈병 또는 급성 백혈병을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 암은 림프종, 예를 들어 호지킨 림프종(HL), 비호지킨 림프종, 림프구성 림프종 또는 DLBCL(예를 들어, 재발성 또는 불응성 HL 또는 DLBCL)을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 암은 골수종, 예를 들어 다발성 골수종을 포함하거나 이것이다.

[0232] 하나 이상의 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 투여는 임의의 의학적으로 적절한 방식(예를 들어, 주사, 섭취, 수혈, 흡입, 주입 또는 이식)으로 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 경동맥, 피하, 정맥내, 진피내, 종양내, 결합내, 골수내, 근육내 또는 복강내 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 비경구로(예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내) 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 대상체에서 염증 부위, 국부 질환 부위, 림프절, 장기, 종양 또는 감염 부위로 직접 주사될 수 있다.

[0233] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편은 하나 이상의 다른 치료제 또는 양상과 조합되어 투여된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 제제(예를 들어, 치료제 또는 양상)는 항암 제제 또는 양상을 포함하거나 이들이다. 일부 실시형태에서, 이러한 조합 요법은 암을 치료하는 데 있어서 상승 효과를 보여준다. 알려진 추가 제제(예를 들어, 암을 치료하는 데 있어서 치료적 효능을 보여주는 화합물 또는 치료)는, 예를 들어 하나 이상의 화학치료제, 알킬화제, 항대사물질, 항미세소관 제제, 토포아이스머라제 저해제, 세포독성 항생제, 혈관신생 저해제, 면역조절제, 백신, 세포 기반 요법(예를 들어, 동종이계 또는 자기 유래 줄기 세포 이식), 장기 이식, 방사선 요법 또는 수술을 포함할 수 있다.

[0234] 일부 실시형태에서, 화학치료제는 하나 이상의 안트라사이클린, 하나 이상의 세포골격 파괴자(예를 들어, 미세소관 표적화제, 예컨대 탁산, 메이탄신 및 이의 유사체), 하나 이상의 에포틸론, 하나 이상의 히스톤 데아세틸라제 저해제(HDAC), 하나 이상의 토포아이스머라제 저해제(예를 들어, 토포아이스머라제 I 또는 토포아이스머라제 II의 저해제 중 하나 이상), 하나 이상의 키나제 저해제, 하나 이상의 뉴클레오타이드 유사체 또는 뉴클레오타이드 전구체 유사체, 하나 이상의 펩타이드 항생제, 하나 이상의 백금 기반 제제, 하나 이상의 레티노이드, 하나 이상의 빈카 알칼로이드 또는 이들의 조합이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학치료제는 악티노마이신, 올-트랜스 레티노산, 아우리스타틴, 아자티딘, 아자티오프린, 블레오마이신, 보르테조미, 카보플라틴, 카펙시타빈, 시스플라틴, 클로르암부실, 사이클로포스파미드, 커큐민, 사이타라빈, 다우노루비신, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 에피루비신, 에포틸론, 에토포사이드, 플루다라빈, 플루오로우라실, 겐시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 메이탄신 및/또는 이의 유사체(예를 들어, DM1), 메클로르에타민, 머캅토프린, 메토타렉세이트, 미톡산트론, 메이탄시노이드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 리톡산, 테니포사이드, 티오구아닌, 토포테칸, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 또는 비노렐빈 중 하나 이상이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학치료제는 항체-약물 접합체(ADC)일 수 있다. 일부 실시형태에서, ADC는 hLL1-독소루비신, hRS7-SN-38, hMN-14-SN-38, hLL2-SN-38, hA20-SN-38, hPAM4-SN-38, hLL1-SN-38, hRS7-Pro-2-P-Dox, hMN-14-Pro-2-P-Dox, hLL2-Pro-2-P-Dox, hA20-Pro-2-P-Dox, hPAM4-Pro-2-P-Dox, hLL1-Pro-2-P-Dox, P4/D10-독소루비신, 겐투주맵 오조가미신, 브렌톡시맵 베도틴, 트라스투주맵 엠탄신, 이노투주맵 오조가미신, 글렘바투모맵 베도틴, SAR3419, SAR566658, BIIB015, BT062, SGN-75, SGN-CD19A, AMG-172, AMG-595, BAY-94-9343, ASG-5ME, ASG-22ME, ASG-16M8F, MDX-1203, MLN-0264, 항-PSMA ADC, RG-7450, RG-7458, RG-7593, RG-7596, RG-7598, RG-7599, RG-7600, RG-7636, ABT-414, IMGN-853, IMGN-529, 보르세투주맵 마포도틴, 로르보투주맵 메르탄신 또는 이들의 조합을 포함하거나 이들이다.

[0235] **키트**

- [0236] 본 개시내용은, 다른 것들 중에서, 하나 이상의 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편 및 사용 및/또는 투여 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시형태에서, 키트는 하나 이상의 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 항원 결합 단편 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 사용 및/또는 투여 설명서를 포함한다.
- [0237] 일부 실시형태에서, 키트는 본원에 기재된 임의의 방법에서 사용하기 위한 설명서를 포함한다. 설명서는 대상체에서 의도된 활성을 달성하기 위해 대상체에 대한 제1 약제학적 조성물 및 제2 조성물(예를 들어, 및 추가 제제)의 투여의 설명을 포함할 수 있다. 키트는 대상체가 치료를 필요로 하는지를 확인하는 것에 기초하여 치료에 적합한 대상체를 선택하는 것의 설명을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 설명서는 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물을 투여하는 것의 설명을 포함한다.
- [0238] 본원에 기재된 제1 약제학적 조성물 및 제2 조성물(예를 들어, 추가 제제)에 관한 설명서는 일반적으로 의도된 치료에 대한 투여량, 투약 스케줄 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 벌크 패키지(예를 들어, 다용량 패키지) 또는 하위단위 용량일 수 있다. 본원에 기재된 키트에 제공된 설명서는 통상적으로 라벨 또는 패키지 인서트에서의 서면 설명서이다. 라벨 또는 패키지 인서는 대상체에서 질환, 장애 또는 병태를 치료하고/하거나 이들의 발병을 지연시키고/시키거나 이들을 완화하기 위해 하나 이상의 약제학적 조성물이 사용된다는 것을 나타낸다.
- [0239] 본원에 제공된 키트는 적합한 패키지에 있다. 적합한 패키징은 바이알, 병, 통(jar) 및/또는 가요성 패키징을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 특정 장치, 예컨대 주입 장치와 조합하여 사용하기 위한 패키지가 또한 고려된다. 키트는 멸균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 침이 관통할 수 있는 스톱퍼를 갖는 바이알일 수 있음). 용기는 또한 멸균 접근 포트를 가질 수 있다.
- [0240] 키트는 선택적으로 추가 성분, 예컨대 완충액 및/또는 해석적 정보를 제공할 수 있다. 보통, 키트는 용기 및 용기 상의 또는 이와 연관된 라벨 또는 패키지 인서트(들)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 키트의 내용물을 포함하는 제조 물품을 제공한다.
- [0241] **참고에 의한 포함**
- [0242] GenBank 수탁 번호를 포함하는 본원에 언급된 모든 공보, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 그 전문이 참고로 포함된다. 게다가, 재료, 방법 및 예는 오직 예시이고 제한인 것으로 의도되지 않는다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 분야의 당업자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 개시내용의 실행 또는 시험에서 본원에 기재된 방법 및 재료와 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 본원에 기재되어 있다.
- [0243] 본 개시내용은 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다. 오직 예시적인 목적을 위해 실시예가 제공된다. 이것은 어떠한 방식으로든 본 개시내용의 범위 또는 내용을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0244] **실시예**
- [0245] 하기 실시예는 본원에 기재된 방법 및 조성물을 어떻게 제조하고 사용하는지를 당업자에게 서술하도록 제공되고, 본 개시내용의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다.
- [0246] **실시예 1: 소정의 TMIGD2-TAA 이중특이적 항체 분자의 규명**
- [0247] 본 실시예는 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편, 구체적으로는 본원에 기재된 항-TMIGD2 및 항-중양 연관 항원(TAA) 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 규명하기 위한 방법을 입증한다. 본 실시예는 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 관련한 기능적 활성을 결정하고/하거나 규명하기 위한 다양한 방법을 추가로 제공한다.
- [0248] TAA를 표적화하는 IgG 항체의 중쇄의 C 말단에 부착된 TMIGD2를 표적화하는 scFv를 포함하는 예시적인 이중특이적 항체 분자(4가 Morrison 이중특이적 형식)의 도식은 **도 1**에 도시되어 있다. 효과기 기능을 감소시키고 순환에서 TMIGD2 발현 면역 세포의 파괴를 방지하기 위해 Fc 영역에서 L234A/L235A 돌연변이를 도입하였다. (V_H 도메인과 V_L 도메인 사이의) scFv 도메인 내의 내부 링커는 $(G_4S)_4$ 반복부를 포함하거나 이것일 수 있다. Fc 꼬리와 scFv 도메인 사이의 링커는 $(G_4S)_2$, $(G_4S)_3$ 또는 $(G_4S)_4$ 반복부를 포함하거나 이들일 수 있다.
- [0249] 본원에 기재된 검정에서 CD20을 표적화하는 IgG 항체(리툽시맵)의 중쇄의 C 말단에 부착된 TMIGD2를 표적화하는

scFv(본원에 그 전문이 참고로 포함된 WO2014100823A1에 기재된 것과 같은 Amplimmune 4.5 (Amp4.5))를 포함하는 예시적인 이중특이적 항체 분자를 작제하고 사용하였다. 본원에서의 검정에서 추가의 예시적인 항-TMIGD2/항-CD20 이중특이적 항체(TK20-17C7-01, TK20-29F8-16 및 TK20-39C9-2134)를 또한 작제하고 사용하였다.

[0250] **주르카트 리포터 검정**

[0251] 예시적인 항-TMIGD2/항-CD20 항체 분자에 의한 TCR 자극의 향상을 평가하기 위해, NFAT 유발 루시페라제 리포터를 발현하는 주르카트 세포에서 TMIGD2를 과발현하였다. 이중특이적 항체 분자가 플라스틱에서 부동화될 때(도 2a) 또는 CD20+ 라지 세포에 결합될 때(도 3) 이들 세포 상의 본원에 제공된 항-TMIGD2/항-CD20 항체 분자와의 TMIGD2의 관여는 T 세포 활성화를 항-CD3 자극 단독 초과로 증가시켰다. 이들 결과는 본원에 제공된 추가의 항-TMIGD2/항-CD20 항체 분자(TK20-17C7-01, TK20-29F8-16 및 TK20-39C9-2134)에 의해 확증되었고, 이는 이러한 항-TMIGD2/항-CD20 항체 분자가 CD20+ 라지 세포에 결합될 때(도 4) T 세포 활성화를 증가시켰다는 것을 확인시켜준다.

[0252] 항-TMIGD2/항-CD20 이중특이적 항체 분자에 의해 유도된 T 세포 활성화의 향상은 Amp4.5의 인간 IgG4 버전에 의해 관찰된 것보다 우수하였다(도 2a). 항-TMIGD2/항-CD20 이중특이적 항체 분자를 용액에서 첨가할 때 T 세포 신호전달의 향상이 관찰되지 않았고(도 2b), 플레이트 결합된 항-TMIGD2/항-CD20 이중특이적 항체 분자는 항-CD3 항체의 부재 하에 T 세포 활성화를 유도하지 않았다. 이들 데이터는 TMIGD2/항-CD20 이중특이적 항체 분자가 TAA (CD20)-발현 라지 표적 세포의 존재 하를 포함하여 TMIGD2-주르카트 리포터 검정에서 작용제 활성 및 향상된 T 세포 활성화를 나타냈다는 것을 보여준다.

[0253] **플레이트 결합된 검정**

[0254] 항-TMIGD2/항-CD20 이중특이적 항체 분자, 항-TMIGD2 IgG4(Amp4.5) 또는 인간 IgG4 아이소타입 대조군을 4 °C에서 밤새 50 μ l의 PBS에서 0.5 μ g/mL의 항-CD3 항체(OKT3)를 갖는 10 μ g/mL에서의 96웰 백색 편평 바닥 조직 배양 플레이트의 웰에 코팅하였다. 플레이트를 PBS로 3회 세척하고, 4×10^4 개의 TMIGD2-주르카트 NFAT 리포터 세포를 10% FBS를 함유하는 100 μ l의 완전 RPMI에서 각각의 웰에 첨가하였다. 일부 웰에서, 항-TMIGD2/항-CD20 이중특이적 항체 분자를 배양 배지에서 10 μ g/mL에서 첨가하였다. 세포를 37 °C에서 6시간 동안 항온처리하고, 100 μ l의 Bio-Glo™ 루시페라제 검정 시약(Promega®, G7940)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트 판독기에서 루시페라제 활성을 측정하였다.

[0255] **라지 공동배양 검정**

[0256] 라지 세포(2×10^4)를 10% FBS를 함유하는 50 μ l의 완전 RPMI에서 10 μ g/mL의 항-TMIGD2/항-CD20 이중특이적 항체 분자를 갖는 96웰 백색 편평 바닥 조직 배양 플레이트에서 플레이트팅하고, 37 °C에서 30분 동안 항온처리하였다. TMIGD2-주르카트 NFAT 리포터 세포(4×10^4)를 50 μ l의 완전 RPMI에서 1 μ g/mL의 항-CD3 항체(OKT3) 또는 마우스 IgG2a 아이소타입 대조군을 갖는 각각의 웰에 첨가하였다. 세포를 37 °C에서 6시간 동안 항온처리하고, 100 μ l의 Bio-Glo™ 루시페라제 검정 시약(Promega®, G7940)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트 판독기에서 루시페라제 활성을 측정하였다.

[0257] 라지 세포(2×10^4)를 10 내지 0.5 μ g/mL의 범위의 3배 연속 희석에서 50 μ l의 R10 배지(RPMI 1640 + 10% 소 태아 혈청)에서 항-TMIGD2/항-CD20 이중특이적 항체(TK20-17C7-01, TK20-29F8-16 및 TK20-39C9-2134)를 갖는 96 웰 백색 편평 바닥 조직 배양 플레이트에서 플레이트팅하였다. 항-CD20(IgG1 LALA)은 음성 대조군으로서 포함되었다. 세포를 37 °C에서 30분 동안 항온처리하였다. TMIGD2-주르카트 NFAT 리포터 세포(4×10^4)를 50 μ l의 R10 배지에서 1 μ g/mL의 항-CD3 항체(OKT3)를 갖는 각각의 웰에 첨가하였다. 세포를 37°C에서 6시간 동안 항온처리하고, 100 μ l의 Bio-Glo™ 루시페라제 검정 시약(Promega®, G7940)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트 판독기에서 루시페라제 활성을 측정하였다.

[0258] **실시예 2: 소정의 TMIGD2-TAA 이중특이적 항체 분자의 규명**

[0259] 본 실시예는 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편, 구체적으로는 본원에 기재된 항-TMIGD2 및 항-TAA(예를 들어, HHLA2) 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편을 규명하기 위한 방법을 입증한다. 본 실시예는 본원에 기재된 이중특이적 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편의 관련한 기능적 활성을 결정하고/하거나 규명하기 위한 다양한 방법을 추가로 제공한다. 본원에 기재된 검정(예를 들어, 표 1 내지 표 4 참조)에서 HHLA2를 표적화하는 IgG 항체의 중쇄의 C 말단에 부착된 TMIGD2를 표적화하는 scFv를 포함하는 예시적인 이중특

이적 항체 분자가 작제되고 사용될 것이다.

[0260] **주르카트 리포터 검정**

[0261] 예시적인 항-TMIGD2/항-HHLA2 항체 분자에 의한 TCR 자극의 향상을 평가하기 위해, NFAT 유발 루시퍼라제 리포터를 발현하는 주르카트 세포에서 TMIGD2가 과발현될 것이다. 이들 세포 상의 항-TMIGD2/항-HHLA2 항체 분자와의 TMIGD2의 관여는 항-CD3 항체 자극 단독을 플라스틱에서, 용액에서 또는 HHLA2 발현 라지 세포의 존재 하에 부동화된 TMIGD2/항-HHLA2 이중특이적 항체 분자와 비교하여 평가될 것이다.

[0262] **플레이트 결합된 검정**

[0263] 항-TMIGD2/항-HHLA2 항체 분자, 항-TMIGD2 IgG 또는 Fc 침묵화 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 아이소타입 대조군이 4 °C에서 밤새 약 50 μ l의 PBS에서 약 0.5 μ g/mL의 항-CD3 항체(OKT3)를 갖는 약 10 μ g/mL에서의 96웰 백색 편평 바닥 조직 배양 플레이트의 웰에 코팅될 것이다. 플레이트는 PBS로 3회 세척되고, 약 4×10^4 개의 TMIGD2-주르카트 NFAT 리포터 세포는 약 10% FBS를 함유하는 100 μ l의 완전 RPMI에서 각각의 웰에 첨가될 것이다. 일부 웰에서, 항-TMIGD2/항-HHLA2 이중특이적 항체 분자가 배양 배지에서 약 10 μ g/mL에서 첨가될 것이다. 세포가 약 37 °C에서 약 6시간 동안 항온처리되고, 약 100 μ l의 Bio-Glo™ 루시퍼라제 검정 시약(Promega®, G7940)이 각각의 웰에 첨가될 것이다. 플레이트 판독기에서 루시퍼라제 활성이 측정될 것이다.

[0264] **라지 공동배양 검정**

[0265] 라지 세포(2×10^4)가 약 10% FBS를 함유하는 약 50 μ l의 완전 RPMI에서 약 10 μ g/mL의 항-TMIGD2/항-HHLA2 이중특이적 항체 분자를 갖는 96웰 백색 편평 바닥 조직 배양 플레이트에서 플레이팅되고, 약 37 °C에서 약 30분 동안 항온처리될 것이다. TMIGD2-주르카트 NFAT 리포터 세포(약 4×10^4)가 약 50 μ l의 완전 RPMI에서 약 1 μ g/mL의 항-CD3(OKT3) 또는 마우스 IgG 아이소타입 대조군을 갖는 각각의 웰에 첨가될 것이다. 세포가 약 37 °C에서 약 6시간 동안 항온처리되고, 약 100 μ l의 Bio-Glo™ 루시퍼라제 검정 시약(Promega®, G7940)이 각각의 웰에 첨가될 것이다. 플레이트 판독기에서 루시퍼라제 활성이 측정될 것이다.

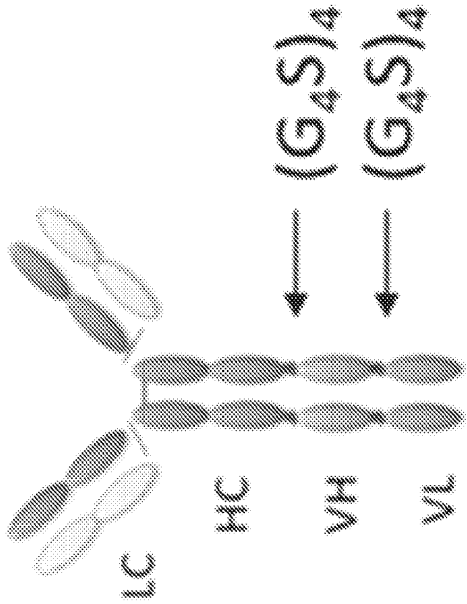
[0266] **균등물**

[0267] 당업자에게 본 개시내용의 다양한 변경, 변형 및 개선이 용이하게 일어날 것이라는 것이 당업자에 의해 이해되어야 한다. 이러한 변경, 변형 및 개선은 본 개시내용의 일부이도록 의도되고, 본 개시내용의 사상 및 범위 내에 있도록 의도된다. 따라서, 상기 설명 및 도면은 오직 예에 의하고, 하기하는 청구항에 의해 자세히 추가로 기재되면 본 개시내용에 기재된 임의의 발명에 의한다.

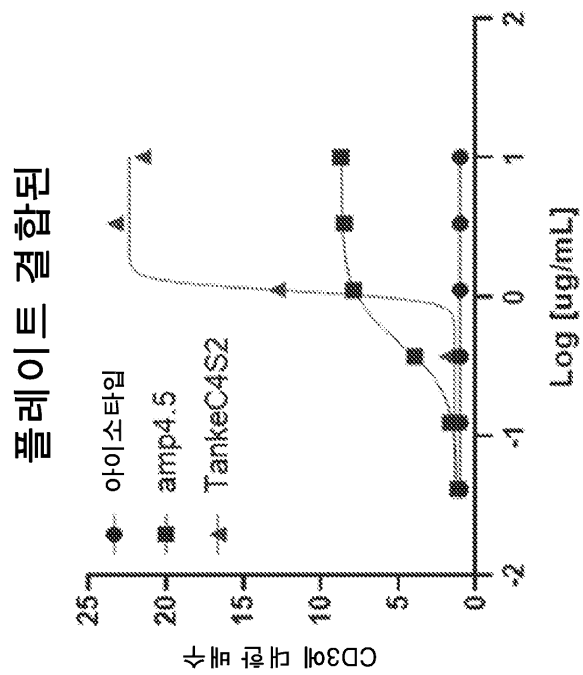
[0268] 당업자는 본원에 기재된 검정 또는 다른 공정에서 얻은 값에 기인하는 편차 또는 오류의 통상적인 표준을 이해할 것이다. 본 개시내용의 배경을 기재하고 이의 실행에 관한 추가 상세내용을 제공하기 위해 본원에 언급된 공보, 웹사이트 및 다른 참고문헌 자료는 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

도면

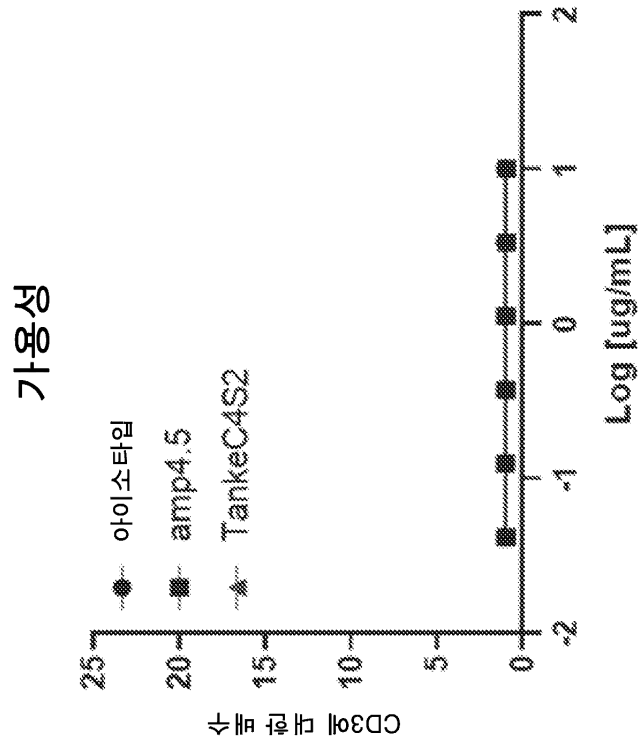
도면1



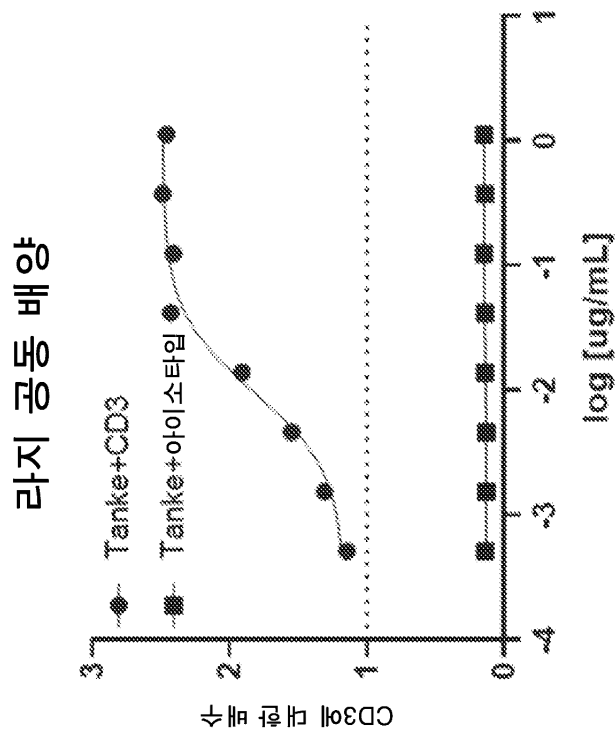
도면2a



도면2b



도면3



도면4

