(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0123846
(43) 공개일자 2024년08월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 14/725* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 39/4611 (2023.05)
(21) 출원번호 10-2024-7020850
(22) 출원일자(국제) 2022년11월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/050934
(87) 국제공개번호 WO 2023/097024
국제공개일자 2023년06월01일
(30) 우선권주장
63/282,887 2021년11월24일 미국(US)

(71) 출원인
다나-파버 캔서 인스티튜트 인크.
미국 메사추세츠 02215 보스턴 브룩클린 애비뉴 450
(72) 발명자
마라스코 웨인 에이
미국 02481 메사추세츠 웰즐리 라이스 스트리트 43
창 매튜
미국 02135 메사추세츠 브루클린 버논 스트리트 35
(74) 대리인
김진희, 김태홍

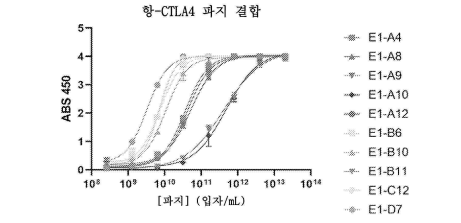
전체 청구항 수 : 총 124 항

(54) 발명의 명칭 **CTLA-4에 대한 항체 및 이의 사용 방법**

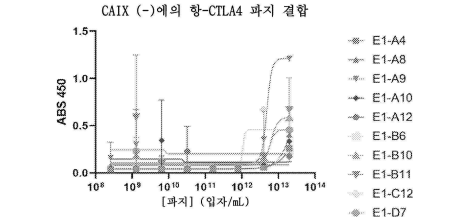
(57) 요 약

본 발명은 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4)에 대한 항체 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



E1-D7은 제1 세트의 가용성 단백질 패닝에서 식별된 양성 대조군 파지이다



E1-D7은 제1 세트의 가용성 단백질 패닝에서 식별된 양성 대조군 파지이다

(52) CPC특허분류
A61K 39/4631 (2023.05)
A61K 39/464411 (2023.05)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/52 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/732 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4)에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 단편:

(a) 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(b) 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(c) 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(d) 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(e) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 75의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(f) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(g) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(h) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(i) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(j) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(k) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(l) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(m) 서열 번호 413의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 414의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 415의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(n) 서열 번호 416의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 418의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(o) 서열 번호 419의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 420의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 461의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 462의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 463의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(p) 서열 번호 422의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 423의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 424의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 464의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 465의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 466의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(q) 서열 번호 425의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 426의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 427의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 467의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 468의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 469의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(r) 서열 번호 428의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 429의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 470의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 471의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(s) 서열 번호 431의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 432의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 433의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 473의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 474의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 475의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(t) 서열 번호 434의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 435의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 436의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 476의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 477의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 478의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(u) 서열 번호 437의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 438의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 439의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 479의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 480의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 481의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(v) 서열 번호 440의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 441의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 442의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 482의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 483의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 484의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(w) 서열 번호 443의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 444의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 445의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 485의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 486의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 487의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(x) 서열 번호 446의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 447의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 488의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 489의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 490의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(y) 서열 번호 449의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 450의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 451의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 491의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 492의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 493의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(z) 서열 번호 452의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 453의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 494의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 495의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 496의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(aa) 서열 번호 857의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 858의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 859의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 892의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열

번호 893의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 894의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(bb) 서열 번호 860의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 861의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 862의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 895의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 896의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 897의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(cc) 서열 번호 863의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 864의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 899의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 900의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(dd) 서열 번호 866의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 867의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 868의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 901의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 902의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 903의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ee) 서열 번호 869의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 870의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 871의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 904의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 905의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 906의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ff) 서열 번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 873의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 907의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 908의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(gg) 서열 번호 875의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 877의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 911의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 912의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(hh) 서열 번호 878의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 1000의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 879의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 915의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ii) 서열 번호 880의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 881의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 882의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 916의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(jj) 서열 번호 883의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 884의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 885의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 919의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(kk) 서열 번호 886의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 887의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 888의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 923의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 924의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ll) 서열 번호 889의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 890의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 891의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 925의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 926의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 927의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3.

청구항 2

하기를 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체:

(a) 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(b) 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(c) 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서

열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(d) 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(e) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 75의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(f) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(g) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(h) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(i) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(j) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(k) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(l) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(m) 서열 번호 413의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 414의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 415의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(n) 서열 번호 416의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 418의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(o) 서열 번호 419의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 420의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 461의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 462의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 463의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(p) 서열 번호 422의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 423의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 424의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 464의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 465의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 466의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(q) 서열 번호 425의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 426의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 427의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 467의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 468의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 469의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(r) 서열 번호 428의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 429의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 470의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 471의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(s) 서열 번호 431의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 432의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 433의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 473의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 474의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 475의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(t) 서열 번호 434의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 435의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 436의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 476의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 477의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 478의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(u) 서열 번호 437의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 438의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 439의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 479의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 480의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 481의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(v) 서열 번호 440의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 441의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 442의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 482의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 483의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 484의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(w) 서열 번호 443의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 444의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 445의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 485의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 486의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 487의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(x) 서열 번호 446의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 447의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 488의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 489의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 490의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(y) 서열 번호 449의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 450의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 451의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 491의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 492의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 493의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(z) 서열 번호 452의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 453의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 494의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 495의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 496의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(aa) 서열 번호 857의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 858의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 859의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 892의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 893의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 894의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(bb) 서열 번호 860의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 861의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 862의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 895의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 896의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 897의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(cc) 서열 번호 863의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 864의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 899의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 900의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(dd) 서열 번호 866의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 867의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 868의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 901의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 902의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 903의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ee) 서열 번호 869의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 870의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 871의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 904의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 905의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 906의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ff) 서열 번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 873의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 907의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열

번호 908의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(gg) 서열 번호 875의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 877의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 911의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 912의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(hh) 서열 번호 878의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 1000의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 879의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 915의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ii) 서열 번호 880의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 881의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 882의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 916의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(jj) 서열 번호 883의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 884의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 885의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 919의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(kk) 서열 번호 886의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 887의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 888의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 923의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 924의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ll) 서열 번호 889의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 890의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 891의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 925의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 926의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 927의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3.

청구항 3

서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 1001, 1003, 1005, 1007, 1009, 1011, 1013, 1015, 1017, 1019, 1021 및 1023으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 368, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, 406, 408, 410, 412, 1002, 1004, 1006, 1008, 1010, 1012, 1014, 1016, 1018, 1020, 1022 및 1024로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 단편.

청구항 4

서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 1001, 1003, 1005, 1007, 1009, 1011, 1013, 1015, 1017, 1019, 1021 및 1023으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 368, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, 406, 408, 410, 412, 1002, 1004, 1006, 1008, 1010, 1012, 1014, 1016, 1018, 1020, 1022 및 1024로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체.

청구항 5

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 1과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 2와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 6

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 1과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 2와 약 95%

동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 7

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 3과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 4와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 8

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 3과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 4와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 9

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 5와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 6과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 10

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 5와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 6과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 11

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 7과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 8과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 12

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 7과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 8과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 13

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 9와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 10과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 14

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 9와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 10과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 15

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 11과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 12와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결

합 단편.

청구항 16

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 11과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 12와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 17

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 13과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 14와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 18

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 13과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 14와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 19

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 15와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 16과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 20

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 15와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 16과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 21

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 17과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 18과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 22

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 17과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 18과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 23

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 19와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 20과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 24

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 19와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 20과 약

95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 25

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 21과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 22와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 26

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 21과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 22와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 27

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 23과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 24와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 28

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 23과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 24와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 29

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 385와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 386과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 30

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 385와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 386과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 31

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 387과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 388과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 32

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 387과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 388과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 33

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 389와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 390과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원

-결합 단편.

청구항 34

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 389와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 390과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 35

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 391과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 392와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 36

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 391과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 392와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 37

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 393과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 394와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 38

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 393과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 394와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 39

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 395와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 396과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 40

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 395와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 396과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 41

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 397과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 398과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 42

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 397과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 398과 약

95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 43

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 399와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 400과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 44

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 399와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 400과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 45

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 401과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 402와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 46

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 401과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 402와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 47

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 403과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 404와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 48

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 403과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 404와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 49

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 405와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 406과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 50

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 405와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 406과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 51

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 407과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 408과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원

-결합 단편.

청구항 52

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 407과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 408과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 53

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 409와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 410과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 54

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 409와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 410과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 55

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 411과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 412와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 56

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 411과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 412와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 57

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 1001과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1002와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 58

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 1001과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1002와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 59

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 1003과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1004와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 60

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 1003과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1004와

약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 61

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 1005와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1006과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 62

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 1005와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1006과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 63

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 1007과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1008과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 64

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 1007과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1008과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 65

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 1009와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1010과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 66

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 1009와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1010과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 67

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 1011과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1012와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 68

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 1011과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1012와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 69

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 1013과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1014와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항

원-결합 단편.

청구항 70

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 1013과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1014와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 71

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 1015와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1016과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 72

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 1015와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1016과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 73

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 1017과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1018과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 74

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 1017과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1018과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 75

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 1019와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1020과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 76

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 1019와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1020과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 77

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 1021과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1022와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 78

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 1021과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1022와

약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 79

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 중쇄는 서열 번호 1023과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1024와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 80

중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체로서, 중쇄는 서열 번호 1023과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1024와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 scFv 항체.

청구항 81

제1항, 제3항, 제5항, 제7항, 제9항, 제11항, 제13항, 제15항, 제17항, 제19항, 제21항, 제23항, 제25항, 제27항, 제29항, 제31항, 제33항, 제35항, 제37항, 제39항, 제41항, 제43항, 제45항, 제47항, 제49항, 제51항, 제53항, 제55항, 제57항, 제59항, 제61항, 제63항, 제65항, 제67항, 제69항, 제71항, 제73항, 제75항, 제77항 또는 제79항의 단리된 단일클론 항체 또는 항원-결합 단편으로서, 야생형 Fc 또는 변형된 Fc를 포함하는 단리된 단일클론 항체 또는 항원-결합 단편.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항의 항체 또는 단편, 및 면역 세포 상의 분자에 대해 특이성을 갖는 제2 항원-결합 단편을 포함하는 단리된 이중특이적 항체.

청구항 83

제82항에 있어서, 분자는 CCR4, B7H3, B7H4, CD27, CD28, CD40, CD40L, CD47, CD122, CTLA-4, GITR, GITRL, ICOS, ICOSL, LAG-3, LIGHT, OX-40, OX40L, PD-1, TIM3, 4-1BB, TIGIT, VISTA, HEVM, BTLA, CD47, PDL1, MICA, MICB 및 KIR로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이중특이적 항체.

청구항 84

제82항에 있어서, 단편 및 제2 단편은 각각 Fab 단편, 단일-사슬 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체로부터 독립적으로 선택되는, 이중특이적 항체.

청구항 85

제82항에 있어서, Fc 단편을 추가로 포함하는 이중특이적 항체.

청구항 86

제85항에 있어서, Fc 단편은 야생형 Fc 단편 또는 변형된 Fc 단편을 포함하는, 이중특이적 항체.

청구항 87

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 항체를 인코딩하는 핵산.

청구항 88

제82항 내지 제86항 중 어느 한 항에 따른 이중특이적 항체를 인코딩하는 핵산.

청구항 89

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 단편, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 90

제89항에 있어서, 적어도 하나의 부가적인 치료제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 91

제90항에 있어서, 치료제는 독소, 방사성표지, siRNA, 저분자 또는 사이토카인인, 약학적 조성물.

청구항 92

제82항 내지 제86항 중 어느 한 항에 따른 이중특이적 항체, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 93

제92항에 있어서, 적어도 하나의 부가적인 치료제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 94

제93항에 있어서, 치료제는 독소, 방사성표지, siRNA, 저분자 또는 사이토카인인, 약학적 조성물.

청구항 95

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 단편을 인코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드(들)를 포함하는 단리된 세포.

청구항 96

제82항 내지 제86항 중 어느 한 항의 이중특이적 항체 또는 이의 단편을 인코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드(들)를 포함하는 단리된 세포.

청구항 97

제95항 또는 제96항에 있어서, 면역 세포인 단리된 세포.

청구항 98

제97항에 있어서, 면역 세포는 T 세포, NK 세포 또는 B 세포인, 단리된 세포.

청구항 99

제87항 또는 제88항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 100

제99항의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 101

제100항에 있어서, 면역 세포인 세포.

청구항 102

제101항에 있어서, 면역 세포는 T 세포, NK 세포 또는 B 세포인, 세포.

청구항 103

치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제81항 중 어느 한 항의 CTLA-4 항체 또는 이의 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 104

치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제82항 내지 제86항 중 어느 한 항

의 CTLA-4 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 105

세포내 신호전달 도메인, 막관통 도메인 및 세포외 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR: chimeric antigen receptor)로서, 세포외 도메인은 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 단일클론 항체 또는 이의 단편은 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하고, 중쇄는 하기를 포함하는, 키메라 항원 수용체(CAR):

(a) 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(b) 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(c) 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(d) 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(e) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 75의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(f) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(g) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(h) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(i) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(j) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(k) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(l) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(m) 서열 번호 413의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 414의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 415의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열

번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(n) 서열 번호 416의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 418의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(o) 서열 번호 419의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 420의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 461의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 462의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 463의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(p) 서열 번호 422의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 423의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 424의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 464의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 465의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 466의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(q) 서열 번호 425의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 426의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 427의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 467의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 468의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 469의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(r) 서열 번호 428의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 429의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 470의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 471의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(s) 서열 번호 431의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 432의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 433의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 473의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 474의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 475의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(t) 서열 번호 434의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 435의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 436의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 476의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 477의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 478의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(u) 서열 번호 437의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 438의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 439의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 479의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 480의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 481의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(v) 서열 번호 440의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 441의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 442의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 482의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 483의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 484의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(w) 서열 번호 443의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 444의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 445의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 485의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 486의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 487의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(x) 서열 번호 446의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 447의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 488의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 489의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 490의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(y) 서열 번호 449의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 450의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 451의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 491의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 492의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 493의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(z) 서열 번호 452의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 453의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 494의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 495의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 496의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(aa) 서열 번호 857의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 858의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 859의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 892의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 893의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 894의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(bb) 서열 번호 860의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 861의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2,

서열 번호 862의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 895의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 896의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 897의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(cc) 서열 번호 863의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 864의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 899의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 900의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(dd) 서열 번호 866의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 867의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 868의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 901의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 902의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 903의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ee) 서열 번호 869의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 870의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 871의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 904의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 905의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 906의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ff) 서열 번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 873의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 907의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 908의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(gg) 서열 번호 875의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 877의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 911의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 912의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(hh) 서열 번호 878의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 1000의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 879의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 915의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ii) 서열 번호 880의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 881의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 882의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 916의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(jj) 서열 번호 883의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 884의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 885의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 919의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(kk) 서열 번호 886의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 887의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 888의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 923의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 924의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ll) 서열 번호 889의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 890의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 891의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 925의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 926의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 927의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3.

청구항 106

제105항에 있어서, 막관통 도메인은 세포외 도메인과 막관통 도메인 사이에 위치한 줄기 영역(stalk region)을 추가로 포함하는, CAR.

청구항 107

제105항에 있어서, 막관통 도메인은 CD28을 포함하는, CAR.

청구항 108

제105항에 있어서, 막관통 도메인과 세포내 신호전달 도메인 사이에 위치한 하나 이상의 부가적인 공동자극성 분자를 추가로 포함하는 CAR.

청구항 109

제105항에 있어서, 공동자극성 분자는 CD28, 4-1BB, ICOS 또는 OX40인, CAR.

청구항 110

제105항에 있어서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타 사슬을 포함하는, CAR.

청구항 111

제105항에 있어서, 항체는 Fab 또는 scFV인, CAR.

청구항 112

제105항 내지 제111항 중 어느 한 항의 CAR을 인코딩하는 핵산.

청구항 113

제112항에 있어서, 세포내 신호전달 도메인 다음에 위치한 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 추가로 포함하는 핵산.

청구항 114

제113항에 있어서, 폴리펩타이드는 항체 또는 사이토카인인, 핵산.

청구항 115

제114항에 있어서, 항체는 scFV인, 핵산.

청구항 116

CAR을 인코딩하는 핵산으로서, CAR은 세포내 신호전달 도메인, 막관통 도메인 및 세포외 도메인을 포함하고, 세포내 신호전달 도메인 다음에 위치한 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 추가로 포함하고, 폴리펩타이드는 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 단일클론 항체 또는 이의 단편은 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하고,

중쇄는 하기를 포함하는, 핵산:

(a) 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(b) 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(c) 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(d) 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(e) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 75의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(f) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(g) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서

열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(h) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(i) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(j) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(k) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(l) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(m) 서열 번호 413의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 414의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 415의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(n) 서열 번호 416의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 418의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(o) 서열 번호 419의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 420의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 461의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 462의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 463의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(p) 서열 번호 422의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 423의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 424의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 464의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 465의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 466의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(q) 서열 번호 425의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 426의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 427의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 467의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 468의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 469의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(r) 서열 번호 428의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 429의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 470의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 471의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(s) 서열 번호 431의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 432의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 433의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 473의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 474의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 475의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(t) 서열 번호 434의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 435의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 436의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 476의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 477의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 478의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(u) 서열 번호 437의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 438의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 439의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 479의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 480의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 481의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(v) 서열 번호 440의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 441의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 442의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 482의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 483의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 484의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(w) 서열 번호 443의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 444의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 445의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 485의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 486의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 487의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(x) 서열 번호 446의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 447의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 488의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 489의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 490의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(y) 서열 번호 449의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 450의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 451의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 491의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 492의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 493의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(z) 서열 번호 452의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 453의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 494의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 495의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 496의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(aa) 서열 번호 857의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 858의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 859의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 892의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 893의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 894의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(bb) 서열 번호 860의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 861의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 862의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 895의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 896의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 897의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(cc) 서열 번호 863의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 864의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 899의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 900의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(dd) 서열 번호 866의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 867의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 868의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 901의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 902의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 903의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ee) 서열 번호 869의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 870의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 871의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 904의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 905의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 906의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ff) 서열 번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 873의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 907의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 908의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(gg) 서열 번호 875의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 877의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 911의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 912의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(hh) 서열 번호 878의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 1000의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 879의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 915의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ii) 서열 번호 880의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 881의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 882의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 916의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(jj) 서열 번호 883의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 884의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 885의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 919의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열

번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(kk) 서열 번호 886의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 887의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 888의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 923의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 924의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ll) 서열 번호 889의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 890의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 891의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 925의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 926의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 927의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3.

청구항 117

제112항 내지 제116항 중 어느 한 항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 118

제117항의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 119

제118항에 있어서, 면역 세포인 세포.

청구항 120

제105항 내지 제111항 중 어느 한 항의 키메라 항원 수용체를 세포 표면 상에서 발현하고 보유하는 유전적으로 조작된 세포.

청구항 121

제120항에 있어서, 면역 세포는 T-세포, NK 세포 또는 B 세포인, 유전적으로 조작된 세포.

청구항 122

제121항에 있어서, T 세포는 CD4+ 또는 CD8+인, 유전적으로 조작된 세포.

청구항 123

제122항에 있어서, CD4+ 세포와 CD8+ 세포의 혼합 집단을 포함하는 유전적으로 조작된 세포.

청구항 124

키메라 항원 수용체를 세포 표면 막 상에서 발현하고 보유하며, 폴리펩타이드를 발현하고 분비하도록 추가로 조작되는 유전적으로 조작된 세포로서, 폴리펩타이드는 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 단일클론 항체 또는 이의 단편은 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하고,

중쇄는 하기를 포함하는, 유전적으로 조작된 세포:

(a) 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(b) 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(c) 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(d) 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번

호 71의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(e) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 75의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(f) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(g) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(h) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(i) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(j) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(k) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(l) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(m) 서열 번호 413의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 414의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 415의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(n) 서열 번호 416의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 418의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(o) 서열 번호 419의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 420의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 461의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 462의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 463의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(p) 서열 번호 422의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 423의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 424의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 464의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 465의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 466의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(q) 서열 번호 425의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 426의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 427의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 467의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 468의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 469의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(r) 서열 번호 428의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 429의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 470의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 471의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(s) 서열 번호 431의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 432의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2,

서열 번호 433의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 473의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 474의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 475의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(t) 서열 번호 434의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 435의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 436의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 476의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 477의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 478의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(u) 서열 번호 437의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 438의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 439의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 479의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 480의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 481의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(v) 서열 번호 440의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 441의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 442의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 482의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 483의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 484의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(w) 서열 번호 443의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 444의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 445의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 485의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 486의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 487의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(x) 서열 번호 446의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 447의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 488의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 489의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 490의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(y) 서열 번호 449의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 450의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 451의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 491의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 492의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 493의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(z) 서열 번호 452의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 453의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 494의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 495의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 496의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(aa) 서열 번호 857의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 858의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 859의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 892의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 893의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 894의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(bb) 서열 번호 860의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 861의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 862의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 895의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 896의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 897의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(cc) 서열 번호 863의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 864의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 899의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 900의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(dd) 서열 번호 866의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 867의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 868의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 901의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 902의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 903의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ee) 서열 번호 869의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 870의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 871의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 904의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 905의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 906의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ff) 서열 번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 873의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 907의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 908의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(gg) 서열 번호 875의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 877의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 911의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 912의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(hh) 서열 번호 878의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 1000의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 879의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 915의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ii) 서열 번호 880의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 881의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 882의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 916의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(jj) 서열 번호 883의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 884의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 885의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 919의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(kk) 서열 번호 886의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 887의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 888의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 923의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 924의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는

(ll) 서열 번호 889의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 890의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 891의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 925의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 926의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 927의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2021년 11월 24일자로 출원된 미국 임시 출원 63/282,887호에 대해 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 본원에 인용되어 포함된다.

[0002] 본원에 인용된 모든 특허, 특허출원 및 공보는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다. 이들 공보의 개시내용은 그 전체 내용이 본원에 기재되고 청구된 본 발명의 날짜를 기준으로 당업자에게 알려진 바와 같이 기술 상태를 더 완전하게 설명하기 위해 본 출원에 인용되어 포함된다.

[0003] 본 특허 개시내용은 저작권 보호 대상인 자료를 포함한다. 미국 특허 및 상표 특허청 특허 파일 또는 기록에 보여지는 바와 같이 누구나 특허 문서 또는 특허 개시내용을 팩스로 복제하는 것에 대해 저작권 소유자는 이의를 제기하지 않지만, 그 밖의 경우에서는 임의의 그리고 모든 저작권 권한을 보유한다.

[0004] **서열목록**

[0005] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 출원되었고 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된 서열 목록을 포함한다. [ ]에서 생성된 상기 ASCII 사본은 [ ]로 명명되고, 크기가 [ ] 바이트이다.

[0006] 기술분야

[0007] 본 발명은 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4)에 대한 항체 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0008] CTLA-4는 T-세포 반응의 주요 음성 조절자로서 작용하는 저해성 수용체이다. CTLA4의 천연 B7 계열 리간드인 CD80 및 CD86에 대한 CTLA4의 친화도는 이들의 동족(cognate) 자극성 공동수용체 CD28의 친화도보다 더 강하다.

발명의 내용

[0009] 발명은 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4) 및 이의 사용 방법을 제공한다.

[0010] 실시형태는 하기를 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 단편에 관한 것이다: (a) 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (b) 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을

포함하는 VH CDR2, 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (c) 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (d) 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (e) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 75의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (f) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (g) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (h) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (i) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (j) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (k) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (l) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (m) 서열 번호 413의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 414의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 415의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (n) 서열 번호 416의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 418의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (o) 서열 번호 419의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 420의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 461의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 462의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 463의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (p) 서열 번호 422의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 423의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 424의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 464의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 465의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 466의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (q) 서열 번호 425의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 426의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 427의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 467의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 468의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 469의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (r) 서열 번호 428의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 429의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 470의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 471의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (s) 서열 번호 431의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 432의 아미노산 서열을 포함

하는 VH CDR2, 서열 번호 433의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 473의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 474의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 475의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (t) 서열 번호 434의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 435의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 436의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 476의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 477의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 478의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (u) 서열 번호 437의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 438의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 439의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 479의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 480의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 481의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (v) 서열 번호 440의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 441의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 442의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 482의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 483의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 484의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (w) 서열 번호 443의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 444의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 445의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 485의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 486의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 487의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (x) 서열 번호 446의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 447의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 488의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 489의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 490의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (y) 서열 번호 449의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 450의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 451의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 491의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 492의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 493의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (z) 서열 번호 452의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 453의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 494의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 495의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 496의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (aa) 서열 번호 857의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 858의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 859의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 892의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 893의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 894의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (bb) 서열 번호 860의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 861의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 862의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 895의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 896의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 897의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (cc) 서열 번호 863의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 864의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 899의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 900의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (dd) 서열 번호 866의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 867의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 868의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 901의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 902의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 903의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ee) 서열 번호 869의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 870의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 871의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 904의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 905의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 906의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ff) 서열 번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 873의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 907의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 908의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (gg) 서열 번호 875의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 877의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 911의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 912의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (hh) 서열 번호 878의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 1000의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 879의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 915의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ii) 서열 번호 880의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 881의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 882의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 916의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (jj) 서열 번호 883의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번

호 884의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 885의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 919의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (kk) 서열 번호 886의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 887의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 888의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 923의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 924의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ll) 서열 번호 889의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 890의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 891의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 925의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 926의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 927의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3.

[0011] 본 발명의 양태는 추가로, 하기를 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이다: (a) 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (b) 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (c) 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (d) 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (e) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 75의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (f) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (g) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (h) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (i) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (j) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (k) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (l) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (m) 서열 번호 413의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 414의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 415의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (n) 서열 번호 416의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 417의 아미노산 서열을 포함

하는 VH CDR2, 서열 번호 418의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (o) 서열 번호 419의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 420의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 461의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 462의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 463의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (p) 서열 번호 422의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 423의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 424의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 464의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 465의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 466의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (q) 서열 번호 425의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 426의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 427의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 467의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 468의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 469의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (r) 서열 번호 428의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 429의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 470의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 471의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (s) 서열 번호 431의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 432의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 433의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 473의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 474의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 475의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (t) 서열 번호 434의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 435의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 436의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 476의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 477의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 478의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (u) 서열 번호 437의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 438의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 439의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 479의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 480의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 481의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (v) 서열 번호 440의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 441의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 442의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 482의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 483의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 484의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (w) 서열 번호 443의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 444의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 445의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 485의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 486의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 487의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (x) 서열 번호 446의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 447의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 488의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 489의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 490의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (y) 서열 번호 449의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 450의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 451의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 491의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 492의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 493의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (z) 서열 번호 452의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 453의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 494의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 495의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 496의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (aa) 서열 번호 857의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 858의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 859의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 892의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 893의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 894의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (bb) 서열 번호 860의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 861의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 862의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 895의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 896의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 897의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (cc) 서열 번호 863의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 864의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 899의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 900의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (dd) 서열 번호 866의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 867의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 868의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 901의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 902의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 903의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ee) 서열 번호 869의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 870의 아미노

산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 871의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 904의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 905의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 906의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ff) 서열 번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 873의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 907의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 908의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (gg) 서열 번호 875의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 877의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 911의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 912의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (hh) 서열 번호 878의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 1000의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 879의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 915의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ii) 서열 번호 880의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 881의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 882의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 916의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (jj) 서열 번호 883의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 884의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 885의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 919의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (kk) 서열 번호 886의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 887의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 888의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 923의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 924의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ll) 서열 번호 889의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 890의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 891의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 925의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 926의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 927의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3.

[0012] 더 나아가, 본 발명의 양태는 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 1001, 1003, 1005, 1007, 1009, 1011, 1013, 1015, 1017, 1019, 1021 및 1023으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 368, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, 406, 408, 410, 412, 1002, 1004, 1006, 1008, 1010, 1012, 1014, 1016, 1018, 1020, 1022 및 1024로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 단편에 관한 것이다.

[0013] 또한, 본 발명의 양태는 서열 번호 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 1001, 1003, 1005, 1007, 1009, 1011, 1013, 1015, 1017, 1019, 1021 및 1023으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 368, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, 406, 408, 410, 412, 1002, 1004, 1006, 1008, 1010, 1012, 1014, 1016, 1018, 1020, 1022 및 1024로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이다.

[0014] 예를 들어, 일 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 2와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0015] 또 다른 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 2와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0016] 추가 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 3과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 4와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0017] 일 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-

4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 3과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 4와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0018] 일 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 5와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 6과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0019] 또한, 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 5와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 6과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0020] 더 나아가, 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 7과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 8과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0021] 또한, 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 7과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 8과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0022] 추가 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 9와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 10과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0023] 또한, 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 9와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 10과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0024] 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 11과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 12와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0025] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 11과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 12와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0026] 추가 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 13과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 14와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0027] 더 나아가, 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 13과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 14와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0028] 또한, 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 15와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 16과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0029] 더 나아가, 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 15와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 16과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0030] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 17과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 18과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0031] 나아가, 실시형태는 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 17과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 18과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0032] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 19와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 20과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0033] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 19와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 20과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0034] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 21과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 22와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0035] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 21과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 22와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0036] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 23과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 24와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0037] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 23과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 24와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0038] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 385와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 386과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0039] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 385와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 386과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0040] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 387과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 388과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0041] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 387과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 388과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0042] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 389와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 390과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0043] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 389와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 390과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0044] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 391과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 392와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0045] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 391과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 392와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0046] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 393과 약 95% 동일

한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 394와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0047] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 393과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 394와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0048] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 395와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 396과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0049] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 395와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 396과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0050] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 397과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 398과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0051] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 397과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 398과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0052] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 399와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 400과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0053] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 399와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 400과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0054] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 401과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 402와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0055] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 401과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 402와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0056] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 403과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 404와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0057] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 403과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 404와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0058] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 405와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 406과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0059] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 405와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 406과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0060] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 407과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 408과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0061] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에

결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 407과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 408과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0062] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 409와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 410과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0063] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 409와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 410과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0064] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 411과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 412와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0065] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 411과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 412와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0066] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1001과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1002와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0067] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1001과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1002와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0068] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1003과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1004와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0069] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1003과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1004와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0070] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1005와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1006과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0071] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1005와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1006과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0072] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1007과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1008과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0073] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1007과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1008과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0074] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1009와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1010과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0075] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1009와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1010과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0076] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1011과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1012와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0077] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1011과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1012와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0078] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1013과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1014와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0079] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1013과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1014와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0080] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1015와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1016과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0081] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1015와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1016과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0082] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1017과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1018과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0083] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1017과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1018과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0084] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1019와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1020과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0085] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1019와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1020과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0086] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1021과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1022와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0087] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1021과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1022와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0088] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1023과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1024와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0089] 실시형태는 또한 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하는, 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 scFv 항체에 관한 것이며, 중쇄는 서열 번호 1023과 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 번호 1024와 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0090] 본 발명의 양태는 또한 제1항, 제3항, 제5항, 제7항, 제9항, 제11항, 제13항, 제15항, 제17항, 제19항, 제21항, 제23항, 제25항, 제27항, 제29항, 제31항, 제33항, 제35항, 제37항, 제39항, 제41항, 제43항, 제45항, 제47항, 제49항, 제51항, 제53항, 제55항, 제57항, 제59항, 제61항, 제63항, 제65항, 제67항, 제69항, 제71항, 제73항,

제75항, 제77항 또는 제79항의 단리된 단일클론 항체 또는 항원-결합 단편에 관한 것이며, 단리된 단일클론 항체 또는 항원-결합 단편은 야생형 Fc 또는 변형된 Fc를 포함한다.

[0091] 나아가, 본 발명의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 단편, 및 면역 세포 상의 분자에 대해 특이성을 갖는 제2 항원-결합 단편을 포함하는 단리된 이중특이적 항체에 관한 것이다. 예를 들어, 분자는 CCR4, B7H3, B7H4, CD27, CD28, CD40, CD40L, CD47, CD122, CTLA-4, GITR, GITRL, ICOS, ICOSL, LAG-3, LIGHT, OX-40, OX40L, PD-1, TIM3, 4-1BB, TIGIT, VISTA, HEVM, BTLA, CD47, PDL1, MICA, MICB 및 KIR로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0092] 실시형태에서, 단편 및 제2 단편은 각각 Fab 단편, 단일-사슬 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체로부터 독립적으로 선택된다.

[0093] 실시형태는 Fc 단편을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, Fc 단편은 야생형 Fc 단편 또는 변형된 Fc 단편을 포함한다.

[0094] 본 발명의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 항체를 인코딩하는 핵산에 관한 것이다.

[0095] 더 나아가, 본 발명의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 이중특이적 항체를 인코딩하는 핵산에 관한 것이다.

[0096] 또한, 본 발명의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 단편, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0097] 실시형태는 적어도 하나의 부가적인 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 치료제는 독소, 방사성표지, siRNA, 저분자 또는 사이토카인일 수 있다.

[0098] 본 발명의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 이중특이적 항체 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0099] 실시형태에서, 약학적 조성물은 적어도 하나의 부가적인 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 치료제는 독소, 방사성표지, siRNA, 저분자 또는 사이토카인일 수 있다.

[0100] 나아가, 본 발명의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 단편을 인코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드(들)를 포함하는 단리된 세포에 관한 것이다.

[0101] 또한, 본 발명의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 이중특이적 항체 또는 이의 단편을 인코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드(들)를 포함하는 단리된 세포에 관한 것이다.

[0102] 나아가, 본 발명의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것이다.

[0103] 또한, 본 발명의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 벡터를 포함하는 세포에 관한 것이다.

[0104] 본 발명의 양태는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 CTLA-4 항체 또는 이의 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 CTLA-4 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0105] 본 발명의 양태는 또한 키메라 항원 수용체(CAR)에 관한 것이다. 실시형태에서, CAR은 세포내 신호전달 도메인, 막관통 도메인 및 세포외 도메인을 포함하며, 세포외 도메인은 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 단일클론 항체 또는 이의 단편은 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하고, 중쇄는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (b) 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (c) 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (d) 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열

번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (e) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 75의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (f) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (g) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (h) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (i) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (j) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (k) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (l) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (m) 서열 번호 413의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 414의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 415의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (n) 서열 번호 416의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 418의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (o) 서열 번호 419의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 420의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 461의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 462의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 463의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (p) 서열 번호 422의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 423의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 424의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 464의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 465의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 466의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (q) 서열 번호 425의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 426의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 427의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 467의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 468의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 469의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (r) 서열 번호 428의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 429의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 470의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 471의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (s) 서열 번호 431의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 432의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 433의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 473의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 474의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 475의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (y) 서열 번호 434의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 435의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 436의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 476의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 477의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 478의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (u) 서열 번호 437의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 438의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 439의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 479의 아미노산 서열을 포함하는

VL CDR1, 서열 번호 480의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 481의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (v) 서열 번호 440의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 441의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 442의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 482의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 483의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 484의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (w) 서열 번호 443의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 444의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 445의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 485의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 486의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 487의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (x) 서열 번호 446의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 447의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 488의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 489의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 490의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (y) 서열 번호 449의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 450의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 451의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 491의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 492의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 493의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (z) 서열 번호 452의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 453의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 494의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 495의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 496의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (aa) 서열 번호 857의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 858의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 859의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 892의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 893의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 894의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (bb) 서열 번호 860의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 861의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 862의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 895의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 896의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 897의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (cc) 서열 번호 863의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 864의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 899의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 900의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (dd) 서열 번호 866의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 867의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 868의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 901의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 902의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 903의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ee) 서열 번호 869의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 870의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 871의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 904의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 905의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 906의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ff) 서열 번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 873의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 907의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 908의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (gg) 서열 번호 875의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 877의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 911의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 912의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (hh) 서열 번호 878의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 1000의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 879의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 915의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ii) 서열 번호 880의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 881의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 882의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 916의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (jj) 서열 번호 883의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 884의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 885의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 919의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (kk) 서열 번호 886의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 887의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 888의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 923의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 924의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ll) 서열 번호 889의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 890의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 891의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호

925의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 926의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 927의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3. 예를 들어, 막관통 도메인은 CD28을 포함한다.

[0106] 실시형태에서, 막관통 도메인은 세포외 도메인과 막관통 도메인 사이에 위치한 줄기 영역(stalk region)을 추가로 포함한다.

[0107] 실시형태는 막관통 도메인과 세포내 신호전달 도메인 사이에 위치한 하나 이상의 부가적인 공동자극성 분자를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 공동자극성 분자는 CD28, 4-1BB, ICOS 또는 OX40이다. 예를 들어, 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타 사슬을 포함한다.

[0108] 실시형태에서, 항체는 Fab 또는 scFV이다.

[0109] 본 발명의 양태는 또한 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 인코딩하는 핵산에 관한 것이다. 실시형태에서, 핵산은 세포내 신호전달 도메인 다음에 위치한 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드는 항체 또는 사이토카인, 예컨대 scFV이다.

[0110] 본 발명의 양태는 CAR을 인코딩하는 핵산에 관한 것이며, CAR은 세포내 신호전달 도메인, 막관통 도메인 및 세포외 도메인을 포함하고, 세포내 신호전달 도메인 다음에 위치한 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산을 추가로 포함하며, 폴리펩타이드는 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 단일클론 항체 또는 이의 단편은 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하고, 중쇄는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (b) 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (c) 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (d) 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (e) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 75의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (f) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (g) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (h) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (i) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (j) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (k) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (l) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하는

VH CDR2, 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (m) 서열 번호 413의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 414의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 415의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (n) 서열 번호 416의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 418의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (o) 서열 번호 419의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 420의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 461의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 462의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 463의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (p) 서열 번호 422의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 423의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 424의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 464의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 465의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 466의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (q) 서열 번호 425의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 426의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 427의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 467의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 468의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 469의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (r) 서열 번호 428의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 429의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 470의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 471의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (s) 서열 번호 431의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 432의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 433의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 473의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 474의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 475의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (t) 서열 번호 434의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 435의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 436의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 476의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 477의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 478의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (u) 서열 번호 437의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 438의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 439의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 479의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 480의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 481의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (v) 서열 번호 440의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 441의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 442의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 482의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 483의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 484의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (w) 서열 번호 443의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 444의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 445의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 485의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 486의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 487의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (x) 서열 번호 446의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 447의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 488의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 489의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 490의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (y) 서열 번호 449의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 450의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 451의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 491의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 492의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 493의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (z) 서열 번호 452의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 453의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 494의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 495의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 496의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (aa) 서열 번호 857의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 858의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 859의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 892의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 893의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 894의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (bb) 서열 번호 860의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 861의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 862의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 895의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 896의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 897의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (cc) 서열 번호 863의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 864의 아미노산 서열

을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 899의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 900의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (dd) 서열 번호 866의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 867의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 868의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 901의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 902의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 903의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ee) 서열 번호 869의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 870의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 871의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 904의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 905의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 906의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ff) 서열 번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 873의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 907의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 908의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (gg) 서열 번호 875의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 877의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 911의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 912의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (hh) 서열 번호 878의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 1000의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 879의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 915의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ii) 서열 번호 880의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 881의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 882의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 916의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (jj) 서열 번호 883의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 884의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 885의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 919의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (kk) 서열 번호 886의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 887의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 888의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 923의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 924의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ll) 서열 번호 889의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 890의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 891의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 925의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 926의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 927의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3.

[0111] 본 발명의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것이다.

[0112] 본 발명의 양태는 또한 본원에 기재된 바와 같은 벡터를 포함하는 세포에 관한 것이다.

[0113] 본 발명의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 키메라 항원 수용체를 세포 표면 막 상에서 발현하고 보유하는 유전적으로 조작된 세포에 관한 것이다. 예를 들어, 세포는 T-세포 또는 NK 세포이다. 예를 들어, T 세포는 CD4+ 또는 CD8+이다.

[0114] 실시형태는 CD4+ 세포와 CD8+ 세포의 혼합 집단을 추가로 포함할 수 있다.

[0115] 본 발명의 양태는 또한 키메라 항원 수용체를 세포 표면 막 상에서 발현하고 보유하며 폴리펩타이드를 발현하고 분비하도록 추가로 조작되는 유전적으로 조작된 세포에 관한 것이며, 폴리펩타이드는 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 결합하는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 단일클론 항체 또는 이의 단편은 중쇄, 경쇄 또는 이들의 조합을 포함하고, 중쇄는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (b) 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (c) 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (d) 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH

CDR1, 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (e) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 75의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (f) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (g) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (h) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (i) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (j) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (k) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (l) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (m) 서열 번호 413의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 414의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 415의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (n) 서열 번호 416의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 417의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 418의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (o) 서열 번호 419의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 420의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 421의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 461의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 462의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 463의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (p) 서열 번호 422의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 423의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 424의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 464의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 465의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 466의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (q) 서열 번호 425의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 426의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 427의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 467의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 468의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 469의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (r) 서열 번호 428의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 429의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 430의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 470의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 471의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 472의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (s) 서열 번호 431의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 432의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 433의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 473의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 474의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 475의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (t) 서열 번호 434의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 435의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 436의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 476의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 477의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 478의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (u) 서열 번호 437의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 438의 아미노산 서열을 포함

하는 VH CDR2, 서열 번호 439의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 479의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 480의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 481의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (v) 서열 번호 440의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 441의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 442의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 482의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 483의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 484의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (w) 서열 번호 443의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 444의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 445의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 485의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 486의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 487의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (x) 서열 번호 446의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 447의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 448의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 488의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 489의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 490의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (y) 서열 번호 449의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 450의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 451의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 491의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 492의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 493의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (z) 서열 번호 452의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 453의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 494의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 495의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 496의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (aa) 서열 번호 857의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 858의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 859의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 892의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 893의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 894의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (bb) 서열 번호 860의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 861의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 862의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 895의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 896의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 897의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (cc) 서열 번호 863의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 864의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 899의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 900의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (dd) 서열 번호 866의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 867의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 868의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 901의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 902의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 903의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ee) 서열 번호 869의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 870의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 871의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 904의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 905의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 906의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ff) 서열 번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 873의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 907의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 908의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 909의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (gg) 서열 번호 875의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 877의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 910의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 911의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 912의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (hh) 서열 번호 878의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 1000의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 879의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 913의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 914의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 915의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ii) 서열 번호 880의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 881의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 882의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 916의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 917의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 918의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (jj) 서열 번호 883의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 884의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 885의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 919의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 920의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 921의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (kk) 서열 번호 886의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열 번호 887의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 888의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 922의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 923의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 924의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3; 또는 (ll) 서열 번호 889의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열

번호 890의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열 번호 891의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열 번호 925의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열 번호 926의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호 927의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3.

[0116] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 뒤이은 설명으로부터 용이하게 명백해진다.

도면의 간단한 설명

[0117] 특허 또는 출원 파일은 컬러로 작성된 적어도 하나의 도면을 포함한다. 컬러 도면(들)과 함께 이러한 특허 또는 특허출원공개의 사본은 요청 및 필요한 비용의 지불 시 특허청에 의해 제공될 것이다.

도 1은 다양한 희석에서 PEG 정제된 파지를 이용한 결합 ELISA를 도시한다.

도 2는 CTLA-4 파지가 CTLA-4-발현 1G5 Jurkat 세포에 결합할 수 있음을 FACS가 확인시켜 준다는 것을 도시한다.

도 3은 항-CTLA-4 항체 아미노산(AA) 및 뉴클레오타이드(Nuc) 서열을 제공한다. "HC"는 중쇄이고, "LC"는 경쇄이다.

도 4 내지 도 8은 항-CTLA-4 항체 아미노산(AA) 및 뉴클레오타이드(Nuc) 서열을 제공한다.

도 9 내지 도 11은 항-CTLA-4 항체 아미노산(AA) 및 뉴클레오타이드(Nuc) 서열을 제공한다.

도 12는 1G5 Jurkat 상의 CTLA4에의 결합에 관한 CD80 hFc와의 경쟁 퍼센트를 도시한다. 1G5 Jurkat 세포는 CTLA4를 과발현하도록 형질도입되었다. 세포는 지시된 농도의 가용성 항체와 함께 인큐베이션되고, 세척된 다음, 표지된 CD80-Fc와 함께 인큐베이션되었다. 샘플은 BD FACSCanto II 상에서 판독되었다. 형광 감소는 세포 표면 상의 CTLA4에 대한 CD80 결합의 차단을 나타내는 데 사용되었다.

도 13은 문헌[Metzler, William J., et al. "Solution Structure of Human CTLA-4 and Delineation of a CD80/CD86 Binding Site Conserved in CD28"]으로부터 적응된 리본 다이어그램을 도시한다.

도 14는 문헌[Stamper, Carin C., et al. "Crystal Structure of the B7-1/CTLA-4 Complex That Inhibits Human Immune Responses." *Nature*]으로부터 적응된 리본 다이어그램을 도시한다.

도 15는 면역 반응을 억제시키는 기전의 개략도를 도시한다.

도 16은 기존의 치료법인 이필리무맙(ipilimumab)-IgG1 및 트레멜리무맙(tremelimumab)-IgG2의 리본 다이어그램을 도시한다. 패널 A 및 B는 문헌[Ramagopal, Udupi A., et al. "Structural Basis for Cancer Immunotherapy by the First-in-Class Checkpoint Inhibitor Ipilimumab"]으로부터 적응된 리본 다이어그램을 도시한다. 패널 C는 문헌[He, Mengnan, et al. "Remarkably Similar CTLA-4 Binding Properties of Therapeutic Ipilimumab and Tremelimumab Antibodies"]으로부터 적응된 리본 다이어그램을 도시한다.

도 17은 항-CTLA4 항체에 대한 예시적인 패닝 결과의 차트를 도시한다. 라운드: 1, 1b, 2, 2b, 3, 3b. 마우스 CTLA4는 라운드 3 및 3b에서 도입되었다. 10개의 고유한 항체가 그 결과였다.

도 18은 aCTLA4 항체의 예시적인 속도론 분석(kinetic analysis)의 차트를 도시한다.

도 19는 항-aCTLA4 항체의 예시적인 경쟁 분석의 차트를 도시한다.

도 20은 T 세포에 대한 aCTLA4 항체 결합의 FACS 그래프를 도시한다. E1-D7은 T2-C10과 비교하여 T 세포 상의 유의하게 더 많은 CTLA4에 결합한다. biolegend의 항-CTLA4 ab는 단일 지점(권고된 출발 농도)에서 대조군에 대해 사용되었다. Ipi IgG는 이필리무맙을 나타내기 위해 실험실에서 클로닝된 항체이며, 이는 상업적 조제물 또는 바이오시밀러가 아니다.

도 21은 T 세포에 대한 aCTLA4 Ab의 예시적인 FACS를 도시한다.

도 22는 마우스/인간 CTLA4 교차 반응성의 ELISA 결과의 예시적인 그래프를 도시한다. E1-D7은 마우스 CTLA4와 교차 반응한다.

도 23은 문헌[P. Ott et al. 2014]으로부터 적응된 T 세포의 예시적인 기전의 개략도를 도시한다.

도 24는 MLR 검정의 개략도를 도시한다. Explicyte에서 제공된 개략도이다. 프로토콜: 각각 상이한 공여자로부터의 단핵구-유래 DC와 함께 CD4+ T 세포의 공동배양. 이는 수지상 세포의 동종인식(allorecognition)이 T

세포의 활성화를 유발함을 나타내었다. PDL1을 발현하는 DC는 T 세포 활성화를 억제시킬 수 있다. 면역 관문 저해제의 첨가는 억제로부터 T 세포를 회수할 수 있다. 본 발명자들은 항-PD1이 T 세포 활성화를 증강시키는지의 여부를 조사하였다. 측정된 IFNy 및 IL2 사이토카인 생산은 T 세포 활성화의 지표(indicator)이다.

도 25는 Miltenyi로부터 적응된 단핵구, imMo-DC 및 mMo-DC의 면역표현형 분석으로부터의 데이터를 도시한다. 이 프로토콜에서, Miltenyi CD14+ 마이크로비드를 사용하여 단리된 CD14+ 단핵구는 Miltenyi Mo-DC 배지(GM-CSF + IL4와 함께 사전제조된 배지)에서 배양되고, 5일 동안 배양되었다. 그 후에, TNF-α(1000 U/ml), IL-1β(5 ng/ml), IL-6(10 ng/ml) 및 프로스타글란딘 E2(PGE2)(1 μM)가 첨가되고, 성숙 DC로 2일 동안 배양되었다. mMo-DC는 CD80, CD86 및 MHC II(HLA-DR)를 포함하여 DC와 나이브(naive) T 세포 사이에서 면역학적 시냅스의 형성에 관여하는 다양한 DC 마커를 발현한다. 성숙 Mo-DC는 또한 DC 활성화 마커 CD83, CD40 및 CCR7을 발현하였다.

도 26은 DC 공여자 AD 염색의 데이터 및 분석을 도시한다.

도 27은 IFNγ 생산을 측정하는 예시적인 MLR1 데이터의 그래프를 도시한다. 본 발명자들은 E1-D7이 T 세포 활성화를 억제시켰는지의 여부를 조사하였다. IFNy의 감소는 T 세포 + DC 단독, 항-PD1 처리, 및 무관한(irrelevant) Ab 대조군과 비교하여 E1-D7로 처리된 웰에서 관찰된다. 포화를 나타내는 데 흡광도 값 4가 사용되었다.

도 28은 aCTLA4/aPD-1 MLR의 조합: IFNγ 생산의 예시적인 데이터의 그래프를 도시한다.

도 29는 CTLA4-PMPL을 사용한 제2 패닝의 예시적인 개략도를 도시한다.

도 30은 다양한 희석에서 PEG 정제된 파지를 이용한 결합 ELISA로부터의 데이터의 예시적인 그래프를 도시한다.

도 31은 본 발명자들의 CTLA4 파지가 CTLA-4-발현 1G5 Jurkat 세포에 결합할 수 있음을 확인시켜 주는 예시적인 FACS를 도시한다.

도 32는 aCTLA4 scFv-Fc sup의 예시적인 속도론 스크리닝 데이터의 차트를 도시한다.

도 33은 hCTLA4에 대한 예시적인 결합 곡선을 도시한다.

도 34는 mCTLA4에 대한 예시적인 결합 곡선을 도시한다.

도 35는 BSA 음성 대조군 결합 곡선을 도시한다.

도 36은 데이터 및 관찰의 차트를 도시한다. 데이터는 25 nM 농도의 항체에서 회합 반응이 감소하는 순서로 배열되어 있다. 모든 후보 항체는 이필리무맙 및 BiolegendaCTLA4(상업적 대조군)보다 더 높은 해리 속도를 갖는다. 대부분의 후보는 상업적 대조군보다 더 높은 회합 반응을 갖는 것으로 보인다. 4개의 후보(표에 강조되어 있음)는 E1-D7(Taylor의 항체 - 실험실 대조군)보다 더 낮은 해리 상수를 갖는다. E2-D10 및 E1-A12는 동일한 중쇄를 갖지만 상이한 계열의 경쇄를 갖는다. 이의 반응 속도의 차이는 경쇄 결합에 의해 매개된다. E2-H10은 또한 위의 2개와 동일한 Vh 계열에 속한다.

도 37은 경쟁 검정으로부터의 예시적인 데이터의 차트를 도시한다. **CD80 차단**: 모든 후보 항체는 CD80 결합을 어느 정도 차단하지만, 어느 것도 이필리무맙보다 더 많이 차단하지는 않으며, 따라서 본 발명자는 E1-D7(실험실 대조군, Taylor의 후보)보다 더 높은 차단(더 낮은 값의 제2 회합)을 갖는 후보를 선택하였다. **CD86 차단**: 모든 후보는 음의 값의 제2 회합을 가지며, 이들은 모두 CD86을 완전히 차단하는 신호전달을 한다(정규화된 값 = 0). 본 발명자는 이필리무맙과 비교할 때 0에 더 가까운 음의 값을 갖는 후보를 선택하였는데, 왜냐하면 더 높은 음의 값이 항체 해리를 나타낼 수 있었기 때문이다. E1-A8 및 E2-A4는 동일한 생식세포(germline) 계열에 속한다. **E1-D7 차단:** 강조된 후보는 이필리무맙보다 더 양호하게 E1-D7 결합을 차단한다. **이필리무맙 차단:** 강조된 후보는 E1-D7보다 더 양호하게 이필리무맙 결합을 차단한다. CD80 및 CD86을 차단하는 모든 후보는 속도론에서 상대적으로 불량하게 수행하였다.

도 38은 CTLA4 결합의 예시적인 그래프를 도시한다. Jurkat 세포는 hCTLA4로 형질도입되었고, 결합 곡선을 생성하는 데 사용되었다.

도 39는 www.moleculardevices.com/en/assets/app-note/br/characterize-biologics-for-immune-checkpoint-blockade-with-reporter-bioassays-using-spectramax-microplate-readers#gref로부터 적응된 PROMEGA 루시퍼라제 리포터 검정의 개략도를 도시한다.

도 40은 예시적인 Promega CTLA4 생물검정 데이터의 그래프를 도시한다. 항-CTLA4 scFv-Fc는 Ipi 바이오시밀러 IgG에 대해 시험되었다. 플레이트는 1초(좌측 컬럼) 또는 10초(우측 컬럼)의 간격으로 BMG polarstar omega를 사용하여 판독되었다. E1-B10, E1-A8, E2-A4 및 E1-D7은 약 40%의 Ipi에서 유사한 활성을 보여준다. 플레이트 2 상에서, E2-G9는 ipi과 비슷한 활성을 보여주지만, E2-H10, E1-A4 및 E2-H12는 미미한 향상을 보여준다.

도 41은 이중특이적 설계의 예시를 도시한다. IgG1 힌지로 작제된 BsAb는 발현되었을 때 단량체와 이량체의 믹스를 보여주므로 이량체화 빈도를 증가시키기 위해 본 발명자들은 IgG3 힌지로 전환시켰다. 본 발명자들은 초기에 2개의 작제물을 구축하였으며, 하나는 IgG3 힌지 앞에 (G4S)5 링커가 있고 다른 하나는 리딩(leading) 링커가 없었다. 제2 링커는 힌지의 방해 없이 제2 scFv가 결합 부위에 도달하기에 충분한 공간을 제공하기 위해 5회 반복으로 유지되었다.

도 42는 IgG3 힌지 링커 서열의 서열을 도시한다.

도 43은 비(non)환원된 및 환원된 E1D7-IgG3 힌지-P4B3M3 및 P4B3M3-IgG3 힌지-E1D7 bsAb에 대한 예시적인 표지된 SDS Page 겔의 사진을 도시한다.

도 44는 예시적인 데이터의 차트를 도시한다. SA 센서는 비오틴화된 CTLA4 또는 PD1로 로딩되었고, 표시된 ab는 회합/해리되게 되었다. 센서 드리프트로 인해, PD1 로딩된 센서의 오프 비율(off rate)은 신뢰할 수 없다.

도 45는 예시적인 이중 결합 검정으로부터의 데이터를 도시한다. CTLA4+, PD1+ 또는 CTLA4+PD1+ Jurkat 세포는 먼저 지시된 양의 단일특이적 또는 이중특이적 단백질로 코팅되었다. 다음, 가용성 단백질이 첨가되고, 유리 아암(free arm)에 결합하게 되었다. 본원에 도시된 바와 같이, 단일특이적 ab는 유의한 양의 가용성 항원에 결합할 수 없으나, PD1 발현 세포에 결합되었을 때 bsAb는 용액으로부터 가용성 CTLA4를 포착할 수 있다.

도 46은 CTLA4+/PD1+ 1G5 Jurkat에 대한 Ab(조합 mAb 포함) 대(vs) CD80 hFc에 대한 경쟁 검정으로부터의 비제한적인 예시적인 데이터를 도시한다. BsAb는 단일특이적 항체 및 칵테일과 비교할 때 PD1+CTLA4+ jurkat 세포에의 CD80 결합의 뚜렷하게 향상된 경쟁을 실증한다.

도 47은 1G5 Jurkat 상의 CTLA4에 결합하기 위해 CD80 hFc와의 경쟁 검정 %의 비제한적인 예시적인 데이터를 도시한다. CTLA4 형질도입된 Jurkat 세포를 사용한 CD80 경쟁 검정: 4개의 이중특이적 작제물이 CD80 경쟁에 대해 시험되었다. 2개는 완전(full) 5.5 링커 위치배열(configuration)을 가졌고, 2개는 축약된 0.5 링커를 가졌다. 본 발명자들은 또한 최종 작제물에서 aPD1/aCTLA4 ab의 순서를 전환시켰다. 본원에 제시된 바와 같이, E1-D7과 E1-D7+P4B3 m3 병용 치료법은 중간 정도의 경쟁을 유발하지만, bsAb의 생성은 아마도 항-PD1 도메인에 의해 생성되는 부가적인 결합 잠재력으로 인해 CD80 경쟁에서 확연한 증가를 보여준다.

도 48은 투명 세포 신세포 암종 패널 (A) 특징(문헌[Li et al, 2019]으로부터 적응됨), 패널 (B) 세포내 분화에 대한 모델(문헌[Tun et.al, 2010]으로부터 적응됨) 및 패널 (C) 역학(문헌[Hsieh et al, 2019]으로부터 적응됨)의 사진 및 예시를 도시한다.

도 49는 문헌[Feng et al., 2019]으로부터 적응된 ccRCC 환자의 OS의 그래프를 도시한다.

도 50은 문헌[Chevrier et al., 2017]으로부터 적응된 ccRCC의 면역 집단의 대표의 그래프를 도시한다.

도 51은 CTLA4 신호전달 경로의 예시 및 그래프를 도시한다. 패널 A는 CTLA4 신호전달 경로의 예시를 보여준다. 패널 B는 ccRCC에서 CTLA4 과발현 그래프를 보여준다(문헌[Lie et al, 2020]으로부터 적응됨). 패널 C는 이필리무맙 및 CTLA4 차단의 예시를 보여준다.

도 52는 문헌[Kim et al., 2021]으로부터 적응된 PD1 신호전달 경로의 사진 및 예시를 도시한다. 패널 A는 PD1-PDL1 신호전달 경로를 보여준다. 패널 B는 ccRCC에서 PD1 과발현의 조직학 이미지를 보여준다. 패널 C는 PD1 차단 및 비제한적인 효과의 예시를 보여준다.

도 53은 이중특이적 항체에 의한 이중 관문 차단의 예시를 도시한다. 패널 A는 이중 CTLA4/PDL 관문 차단의 개략도를 보여준다. 패널 B는 비제한적인 예시적인 이중특이적 항체 형식을 보여준다.

도 54는 임상에서 사용되는 예시적인 항-CTLA4/항PD1 이중특이적 물질의 표를 도시한다.

도 55는 다양한 농도에서 인간 및 마우스 CTLA4에 대한 항-CTLA4 후보의 결합 친화도를 ELISA를 사용하여 평가하기 위한 비제한적인 예시적인 실험 설계의 개략도를 도시한다.

도 56은 ELISA 결합 곡선의 비제한적인 데이터 및 결과를 도시한다. 패널 A는 hCTLA4에 대한 항-CTLA4 후보의

결합 친화도를 나타내기 위한 ELISA 결합 곡선을 보여준다. 패널 B는 mCTLA4에 대한 항-CTLA4 후보의 결합 친화도를 나타내기 위한 ELISA 결합 곡선을 보여준다. 패널 C는 BSA(음성 대조군)에 대한 항-CTLA4 후보의 결합 친화도를 나타내기 위한 ELISA 결합 곡선을 보여준다.

도 57은 BLI-Octet을 사용하여 항체 후보의 속도론 특성을 특징분석하기 위한 비제한적인 예시적인 실험 설계를 도시한다.

도 58은 항-CTLA4 후보의 속도론 특성을 나타내는 비제한적인 데이터를 도시한다. 모든 시험된 후보는 심지어 이것이 더 높은 회합 반응을 갖더라도 이필리무맙과 비교할 때 더 높은 해리 속도를 갖는다. 후보 중에서, C, B 및 G는 가장 낮은 해리 속도를 갖는 것으로 보인다. KD - 해리 상수, Kon - 회합 속도, Kon - 회합 속도.

도 59는 CD80/CD86/이필리무맙 결합을 차단하는 항-CTLA4 항체의 능력을 결정하고 CTLA4 표면 상에서의 리간드와 항체의 국재화(localization)의 유사성을 결정하기 위한 비제한적인 예시적인 실험 설계의 개략도를 도시한다.

도 60은 항-CTLA4 후보에 의한 CTLA4에의 CD80/CD86/이필리무맙 결합의 차단 백분율의 차트를 도시한다. **CD80:** 이필리무맙은 CD80을 가장 높은 정도로 차단한다. 가장 높은 CD80 차단을 보여주는 후보: I, E, J. **CD86:** 모든 후보는 CD86 결합의 100% 차단을 보여준다. 이는 CTLA4에의 CD86 결합의 문헌화된 더 낮은 친화도로 인한 것일 수 있었다. **이필리무맙:** 모든 후보는 mCTLA4와 교차 반응하는 것이라도 CTLA4에의 이필리무맙의 결합을 어느 정도 차단한다.

도 61은 문헌[He M, Chai Y, Qi J, Zhang CWH, Tong Z, Shi Y, Yan J, Tan S, Gao GF. Remarkably similar CTLA-4 binding properties of therapeutic ipilimumab and tremelimumab antibodies. Oncotarget. 2017 May 19;8(40):67129-67139. doi: 10.18632/oncotarget.18004. PMID: 28978021; PMCID: PMC5620161]으로부터 적응된 이필리무맙 복합체의 리본 다이어그램을 도시한다. 패널 A는 hCTLA4와 복합체화된 이필리무맙을 보여준다 - Contact 잔기는 강조되어 있다. 패널 B는 mCTLA4와 복합체화된 이필리무맙을 보여준다 - 정렬된 에피토프는 강조되어 있다.

도 62는 문헌[Stamper CC, Zhang Y, Tobin JF, Erbe DV, Ikemizu S, Davis SJ, Stahl ML, Seehra J, Somers WS, Mosyak L. Crystal structure of the B7-1/CTLA-4 complex that inhibits human immune responses. Nature. 2001 Mar 29;410(6828):608-11. doi: 10.1038/35069118. Erratum in: Nature 2001 May 31;411(6837):617. PMID: 11279502]으로부터 적응된 CD80 복합체의 리본 다이어그램을 도시한다. 패널 A는 hCTLA4와 복합체화된 CD80을 보여준다 - Contact 잔기는 강조되어 있다. 패널 B는 mCTLA4와 복합체화된 CD80을 보여준다 - 정렬된 에피토프는 강조되어 있다.

도 63은 CTLA4를 발현하는 Jurkat 세포에 대한 후보 항체의 결합 친화도를 결정하기 위한 실험 설계의 비제한적인 예시적인 개략도를 도시한다.

도 64는 CTLA4+ Jurkat 세포에 대한 항-CTLA4 후보의 결합 친화도의 비제한적인 예시적인 결합 곡선을 도시한다.

도 65는 CD28 신호전달을 용이하게 하는 데 있어서 항체 결합의 생물학적 유의성을 평가하기 위한 실험 설계의 비제한적인 예시적인 개략도를 도시한다.

도 66은 루시퍼라제의 배수 유도 대 항-CTLA4 후보의 농도의 비제한적인 예시적인 그래프를 도시한다. 플레이트 둘 다에 걸쳐, 이필리무맙은 루시퍼라제 발현의 가장 높은 유도를 보여준다. 8개의 시험된 후보 중 5개: E, H, J, F 및 I는 유사한 반응을 보여준다.

도 67은 항-CTLA-4 항체 생식세포 정렬을 도시한다.

도 68은 항-CTLA-4 항체 아미노산 서열을 도시한다.

도 69는 항-CTLA-4 항체 핵산 서열을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0118] **약어 및 정의**

[0119] 하나 이상의 실시형태의 상세한 설명이 본원에 제공된다. 그러나, 본 발명은 다양한 형태로 구현될 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 본원에 개시된 특정 세부사항은 제한적인 것으로서 해석해서는 안 되고, 오히려 청구

범위에 대한 기초로서, 그리고 당업자에게 임의의 적절한 방식으로 본 발명을 이용하도록 교시하기 위한 대표적인 기초로서 해석되어야 한다.

[0120] 단수형("a", "an" 및 "the")은 문맥상 달리 명확하게 나타내지 않는 한 복수의 언급 대상을 포함한다. 청구범위 및/또는 명세서에서 용어 "포함하는"과 함께 사용될 때 단어 단수형("a" 또는 "an")의 사용은 "하나"를 의미할 수 있으나, 또한 "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 초과"의 의미와도 일치한다.

[0121] "예를 들어", "예컨대", "포함하는" 등의 임의의 어구가 본원에 사용되는 어떠한 경우라도, "그리고 제한 없이"라는 어구가 명백하게 달리 언급되지 않는 한 뒤따르는 것으로 이해된다. 유사하게는, "일례", "예시적인" 등은 비제한적인 것으로 이해된다.

[0122] 용어 "실질적으로"는 의도된 목적에 부정적으로 영향을 미치지 않는 설명자의 편차를 가능하게 한다. 설명하는 용어는 단어 "실질적으로"가 명백히 인용되지 않더라도 용어 "실질적으로"에 의해 수식되는 것으로 이해된다.

[0123] 용어 "포함하는(comprising)", "포함하는(including)", "갖는(having)" 및 "수반하는(involving)"(및 마찬가지로 "포함한다(comprises)", "포함한다(includes)", "갖는다(has)" 및 "수반한다(involves)") 등은 상호교환적으로 사용되며 동일한 의미를 갖는다. 구체적으로, 각각의 용어는 "포함하는"에 대한 일반적인 미국 특허법 정의와 일관되게 정의되므로, "적어도 하기"를 의미하는 개방형 용어로 해석되고 또한 부가적인 특질, 제한 사항, 양태 등을 배제하지 않는 것으로 해석된다. 그러므로, 예를 들어 "단계 a, b 및 c를 수반하는 과정"은, 과정이 적어도 단계 a, b 및 c를 포함함을 의미한다. 용어("a" 또는 "an")가 사용되는 어떠한 경우에도, 이러한 해석이 문맥상 무의미한 것이지 않는 한 "하나 이상"이 이해된다.

[0124] 용어 "약"은 본원에서 대략, 대략적으로, 주위에, 또는 ~의 영역을 의미하는 것으로 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 제시된 수치의 위아래로 경계를 확장함으로써 해당 범위를 수식한다. 일반적으로, 용어 "약"은 본원에서 20 퍼센트 위아래(더 높거나 더 낮은)의 변동에 의해 언급된 값의 위와 아래의 수치를 수식하도록 사용된다.

[0125] CTLA-4

[0126] 인간 항체-파지 스크린은 인간 CTLA-4(라운드 1 내지 3) 또는 뮤린 CTLA-4(라운드 3)에 대해 수행되었다. 제1 세트의 항체는 가용성 단백질에 대한 패닝(panning)을 통해 발견되었고, 제2 세트는 PMPL 패닝에 의해 발견되었다.

[0127] 결합 활성은 인간 CTLA-4에 대한 인간 단일클론 항체의 패널에 대해 특징분석되었다. 항-CTLA-4 면역치료법은 급성장하고 있는 면역종양학 분야의 파트로서 평가되고 있다. 본원에 기재된 항-CTLA-4 mAb는 치료 잠재력을 가질 수 있다. CTLA-4 항체는 CTLA-4에 대해 다양한 친화도를 갖는 것으로 식별되었다.

[0128] 본 발명의 양태는 CTLA-4에 대해 특이적인 단리된 항체를 제공한다. 세포, 핵산, 예컨대 DNA 또는 RNA에 관하여 본원에 사용된 용어 "단리된"은 거대분자의 천연 공급원에 존재하는 다른 DNA 또는 RNA로부터 각각 분리된 분자를 지칭한다. 용어 "단리된"은 또한 재조합 DNA 기법에 의해 생산될 때 세포성 물질, 바이러스 물질 또는 배양 배지, 또는 화학적으로 합성될 때 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없는 핵산 또는 펩타이드를 지칭할 수 있다. 예를 들어, "단리된 핵산"은 단편으로서 천연적으로 발생하지 않거나 천연 상태로 발견되지 않을 핵산 단편을 포함할 수 있다. "단리된"은 또한 다른 세포성 단백질 또는 조직으로부터 단리되는 세포 또는 폴리펩타이드를 지칭할 수 있다. 단리된 폴리펩타이드는 정제된 폴리펩타이드와 재조합 폴리펩타이드를 둘 다 포함할 수 있다. 단리된 항체는 CTLA4를 선택 표적으로서 표시한 가용성 또는 상자성 프로테오리포솜에 대해 패닝된 270억개 구성원 인간 단일-사슬 항체(scFv) 파지 라이브러리의 사용을 통해 식별되었다. 이들 항체는 CTLA-4에 대한 새로운 부류(class)의 단일클론 항체를 나타낸다. 본원에 논의된 단일클론 CTLA-4 항체는 또한 유전적으로 조작된 세포, 예컨대 CAR-T 세포, CAR-NK 세포 또는 유전적으로 조작된 B 세포에 대한 페이로드로서 또는 다중특이적 항체의 작제에 사용될 수 있다.

[0129] 고유한 재조합 단일클론 CTLA-4 항체는 본원에 기재된다. "재조합"은 이것이 폴리펩타이드(예컨대 항체) 또는 폴리뉴클레오타이드와 관련된 것인 경우, 천연적으로 존재하지 않는 형태의 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 지칭하며, 이의 비제한적인 예는 정상적으로 함께 발생하지 않을 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드를 조합함으로써 생성될 수 있다.

[0130] 단일클론 CTLA-4 항체의 아미노산 서열은 본원에 제공된다(표 1 내지 표 26 참조); CTLA-4 항체의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역 CDR의 아미노산 서열은 아래에서 밑줄표시(CDR1), **밑줄표시 및 볼드체**(CDR2), 또는 *밑줄표시,*

*이탤릭체, 및 볼드체(CDR3)*로 되어 있다:

[표 1] CTLA-4-PMPL-Rd2-A4 (E1-A4) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E1-A4 의 V_H 사슬
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYPISWVRQAPGQGLEWMGGIIPILGTPKYAQKFQ.D RVTITADESTSTAYMELSSLRSDDTAAYYC*AQDNGAFDT*WGQGTMVTVSS **(서열 번호 1)**
E1-A4 의 V_L 사슬
QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGSDYVSWYQQHPGKAPKLIIY**EVS**KRPSGVSDRFSGSKS GNTASLRISGLQAQDEADYYC*CSYAGSSTFV*FGSGTEVTVL **(서열 번호 2)**

[표 2] CTLA-4-PMPL-Rd2-A8 (E1-A8) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E1-A8 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYVMSWVRQAPGKGLEWVSS**ISGSGGST**DYADSVKG RFPISRDNSKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYC*ARGGSAWSLDI*WGQGTTVTVSS **(서열 번호 3)**
E1-A8 의 V_L 사슬
DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRASQDISNSLAWYQQKPGKAPKLLIY**GAS**NLRSGVP.SRFSGGGSGT YFTLTISSLQPEDFATYYC*QQGNSFPIT*FGQGTRLEIK **(서열 번호 4)**

[표 3] CTLA-4-PMPL-Rd2-A9 (E1-A9) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E1-A9 의 V_H 사슬
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGI**INPSGGST**SYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC*ARELKRGDYYYYYGMDV*WGQGTTVTVSS **(서열 번호 5)**
E1-A9 의 V_L 사슬
QPVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSGGSFADNYVQWYQQRPGSAPTLMIY**EHH**QRPFGVPDRFSGSID SSSNSASLTISGLKTEDEADYYC*QSYDSSTPVV*FGGGTKLTVL **(서열 번호 6)**

[표 4] CTLA-4-PMPL-Rd2-A10 (E1-A10) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E1-A10 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGGLVQSGGSLRLSCAASGFTFSGYDMHWVRQAAGKGLEWVSN**IGIRGDT**YYSDSVKG RFIISRENAKSSLYLQMNSLRAGDTAVYYC*VRDPSGHGMDV*WGKGTTVTVSS **(서열 번호 7)**
E1-A10 의 V_L 사슬
QPVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVY**DDS**DRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRVEAGDEADYYC*QVWANSTVV*FGGGTKVTVL **(서열 번호 8)**

[표 5] CTLA-4-PMPL-Rd2-A12 (E1-A12) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E1-A12 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGDTFSRYGITWVRQAPGQGLEWMGW**MSTVTGNT**NSAQKF QGRVFLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC*ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV*WGKGTLVTVSS **(서열 번호 9)**
E1-A12 의 V_L 사슬
QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTGHYPYWFQQKPGQAPTTLIY**DAT**HKHSWTPARFSGS VLGGKAALTLSGAQPEDEADYYC*LLSYSGARV*FGGGTKLTVL **(서열 번호 10)**

[0131]

[표 6] CTLA-4-PMPL-Rd2-B6 (E1-B6) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E1-B6 의 V_H 사슬
QVQLQQSGTEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGFTWVRQAPGQGLEWMGWISSYNGNTDYAQKFE. GRVTMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC*ARGPQMDV*WGQGTTVTVSS **(서열 번호 11)**
E1-B6 의 V_L 사슬
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSSRPSGVP.DRFSGSK SGTSASLAISGLQSEDEADYYC*LSWDESLNAYV*FGSGTKVTVL **(서열 번호 12)**

[표 7] CTLA-4-PMPL-Rd2-B10 (E1-B10) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E1-B10 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVK. GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC*AREEGITGTGFDY*WGQGTLVTVSS **(서열 번호 13)**
E1-B10 의 V_L 사슬
QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLSSGSVSTSYYPSWYQQTPGQAPRTLIYTTNTRSSGVPDRFSGSIL GNKAALTITGAQADDESDYYC*VLYMGSGIWV*FGGGTKLTVL **(서열 번호 14)**

[표 8] CTLA-4-PMPL-Rd2-B11 (E1-B11) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E1-B11 의 V_H 사슬
EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPGKGLEWVGRSRNKANSYTTEYAAS VKGRFTISRDESENSLYLQMNSLRAEDTAVYYC*ARARGYMDV*WGKGTTVTVSS **(서열 번호 15)**
E1-B11 의 V_L 사슬
NFMLTHPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASYFVQWYQQRPGSSPTTVIYDDNQRPSGVPDRFSGSIDSS SNSASLTISGLKTEDEADYYC*QSYHSSTFYV*FGTGTKVTVL **(서열 번호 16)**

[표 9] CTLA-4-PMPL-Rd2-B12 (E1-B12) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E1-B12 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGDTFSRYGITWVRQAPGQGLEWMGWMSTVTGNTNSAQKF QGRVFLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC*ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV*WGKGTLVTVSS **(서열 번호 17)**
E1-B12 의 V_L 사슬
QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTGHYPYWFQQKPGQAPTTLIYDATHKHSWTPARFSGS VLGGKAALTLSGAQPEDEADYYC*LLSYSGARV*FGGGTKLTVL **(서열 번호 18)**

[표 10] aCTLA-4_T2-C10 (T2-C10) Ab 가변 영역 아미노산 서열
T2-C10 의 V_H 사슬
EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC*ARDFSSSFLLGGY*WGQGTLVTVSS **(서열 번호 19)**
T2-C10 의 V_L 사슬
LPVLTQSSSASASLGSSVKLTCTLSSGHSSYIIAWHQQQPGKAPRYLMKLEGSGSYNKGSGVPDRFSG SSSGADRYLTISNLQSEDEADYYC*ETWDSNLPSWV*FGGGTKLTVL **(서열 번호 20)**

[0132]

[표 11] CTLA-4-PMPL-Rd2-C12 (E1-C12) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E1-C12 의 V_H 사슬
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGFTWVRQAPGQGLEWMGWISSYNGNTDYAQKFE GRVTMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC*ARGPQMDV*WGQGTTVTVSS **(서열 번호 21)**
E1-C12 의 V_L 사슬
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSSRPSGVPDRFSGSKS GTSPSLAISGLQSEDEADYYC*LSWDESLNAYV*FGSGTKVTVL **(서열 번호 22)**

[표 12] aCTLA-4_E1-D7 (E1-D7) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E1-D7 의 V_H 사슬
QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQPPGEGLEWIGHISYSGNTYYNPSLRSRF SISKDTSKNQFSLHLRSVTAADTAVYYC*ARLPYCSGGNCYDMDV*WGQGTLVTVSS **(서열 번호 23)**
E1-D7 의 V_L 사슬
NFMLTQPHSMSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWFQQRPGSAPTTVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDR SSNSASLIISGLKTEDEADYYC*QSYDSTNVV*FGGGTKLTVL **(서열 번호 24)**

[표 13] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A4 (E2-A4) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-A4 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYVMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGGSTDYADSVKG RFPISRDNSKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYC*ARGGSAWSLDI*WGQGTTVTVSS **(서열 번호 385)**
E2-A4 의 V_L 사슬
DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRASQDISNSLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLRSGVPSRFSGGGSGT YFTLTISSLQPEDFATYYC*QQGNSFPIT*FGQGTRLEIK **(서열 번호 386)**

[표 14] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A7 (E2-A7) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-A7 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGSVVRPGRSLRLACAASGFTFRSYAMHWVRQTPGKGLEWVAVISYDGDNTFYADAVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC*AKLGVTTYAFDI*WGQGTLVTVSS **(서열 번호 387)**
E2-A7 의 V_L 사슬
QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYKYVSWYQHHPGKAPKLMIYDVSERPSGVPDRFSGSK SGNTASLTISGLQAEDEADYYC*SSYAGSNSHFV*FGTGTKVTVL **(서열 번호 388)**

[표 15] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A10 (E2-A10) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-A10 의 V_H 사슬
QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC*ARDWDY*WGQGTLVTVSS **(서열 번호 389)**
E2-A10 의 V_L 사슬
QTVVTQEPSFSVAPGGTVTLTCALSSGSVSSNYHPSWFQQTPGQAPRTLIYNTDIRSHGVPDRFSGSLL GNKAALTITGAQPNDESEYYC*ALYMGSGISI*FGGGTKVTVL **(서열 번호 390)**

[0133]

[표 16] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A12 (E2-A12) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-A12 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREEGITGTGFDYWGQGTLVTVSS **(서열 번호 391)**
E2-A12 의 V_L 사슬
QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLSSGSVSTSYYPSWYQQTPGQAPRTLIYTTNTRSSGVPDRFSGSIL GNKAALTITGAQADDESDYYCVLYMGSGIWVFGGGTKLTVL **(서열 번호 392)**

[표 17] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-C4 (E2-C4) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-C4 의 V_H 사슬
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARELKRGDYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS **(서열 번호 393)**
E2-C4 의 V_L 사슬
QPVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSGGSFADNYVQWYQQRPGSAPTLMIYEHHQRPFGVPDRFSGSID SSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSTPVVFGGGTKLTVL **(서열 번호 394)**

[표 18] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-D4 (E2-D4) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-D4 의 V_H 사슬
QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKGSGYTFITDYIHWVRQAPGQGLEWMGRLIPSDGSTIYAQKFRG RVTMTRDTSTRTVYMELSSLRSEDTALYYCARDGSHYDFDNWGQGTLVTVSS **(서열 번호 395)**
E2-D4 의 V_L 사슬
QPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLIIYEVNKRPSGVPDRFSGSK SGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYSSSSTLVFGGGTKLTVL **(서열 번호 396)**

[표 19] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-E5 (E2-E5) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-E5 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSITGNGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREEGITGTGFDYWGQGTLVTVSS **(서열 번호 397)**
E2-E5 의 V_L 사슬
HTVVTQEPSFSVTPGGTVTLTCGLSSGSISTSYYPIWYQHTPGQAPRTLIYTTNTPSSGVPDRFSGSILG NKAALTITGAQEDDESDYYCVLYMGSGIWVFGGRTKLTVL **(서열 번호 398)**

[표 20] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-F1 (E2-F1) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-F1 의 V_H 사슬
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGFTWVRQAPGQGLEWMGWISSYNGNTDYAQKFE GRVTMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYCARGPQMDVWGQGTTVTVSS **(서열 번호 399)**
E2-F1 의 V_L 사슬
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSSRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLQSEDEADYYCLSWDESLNAYVFGSGTKVTVL **(서열 번호 400)**

[0134]

[표 21] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-G5 (E2-G5) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-G5 의 V_H 사슬
EVQLVESGAEVRKPGESLTISCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQG RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCATDLWPIYCSGGSCYETSYYGMDVWGQGTLVTVSS **(서열 번호 401)**
E2-G5 의 V_L 사슬
QPGLTQPPSASGTPGQRVTLSCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSASKSG TSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL **(서열 번호 402)**

[표 22] CTLA-4_PMPL-Rd2-E2-G9 (E2-G9) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-G9 의 V_H 사슬
QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKGSGYTFITDYIHWVRQAPGQGLEWMGRLIPSDGSTIYAQKFRG RVTMTRDTSTRTVYMELSSLRSEDTALYYCARDGSHYDFDNWGQGTLVTVSS **(서열 번호 403)**
E2-G9 의 V_L 사슬
QPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLIIYEVNKRPSGVPDRFSGSK SGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYSSSSTLVFGGGTKLTVL **(서열 번호 404)**

[표 23] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-H5 (E2-H5) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-H5 의 V_H 사슬
EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQ GRVTMTRDMSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREEMAPFLSNYGMDVWGQGTMVTVSS **(서열 번호 405)**
E1-H5 의 V_L 사슬
NFMLTHPHSVSESPGKTVTISCTGSSDSLASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYENNQRPSGVPDRFSGSIDG SSNSASLTISALETEDEADYYCQSYDGTPVFGTGTKLTVL **(서열 번호 406)**

[표 24] CTLA-4_PMPL-Rd2-E2-H8 (E2-H8) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-H8 의 V_H 사슬
EVQLVQSGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSEYMTWVRQAPGKGLEWVSNIYTSGPTYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGNGGGYNLWGQGTLVTVSS **(서열 번호 407)**
E2-H8 의 V_L 사슬
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSGDVGAHDYVSWYQQHPGKAPKLMIYEGSKRPSGVSNRFSGSK SGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSFAGTNNYVFGTGTKVAVL **(서열 번호 408)**

[표 25] CTLA-4_PMPL-Rd2-E2-H9 (E2-H9) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-H9 의 V_H 사슬
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLPCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVISGSGTNTHYADSVKG RFTISRDNFKNTVYLQVNSPRAEDTAVYYCVREFGGPSNYWGQGTLVTVSS **(서열 번호 409)**
E2-DH9 의 V_L 사슬
QSVLTHPPSVSGAPGQRVTISCTGNSSNIGAPYDVHWYQQLPGTAPKLLIYANKYRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSKDEADYYCAAWDDSLGGLVVFGTGTKVTVL **(서열 번호 410)**

[0135]

[표 26] CTLA-4_PMPL-Rd2-E2-H10 (E2-H10) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-H10 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGDTFSRYGITWVRQAPGQGLEWMGWMSTVTGNTNSAQKF QGRVFLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC*ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV*WGKGTLVTVSS **(서열 번호 411)**
E2-H10 의 V_L 사슬
QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTGHYPYWFQQKPGQAPTTLIY**DAT**HKHSWTPARFSGS VLGGKAALTLSGAQPEDEADYYC*LLSYSGARV*FGGGTKLTVL **(서열 번호 412)**

[표 57] hCTLA4-Rd3b-T1-E6 (T1-E6) Ab 가변 영역 아미노산 서열
T1-E6 의 V_H 사슬
QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQPPGEGLEWIGH**ISYSGNT**YYNPSLRSRF SISKDTSKNQFSLHLRSVTAADTAVYYC*ARLPYCSGGNCYDMDV*WGQGTLVTVSS **(서열 번호 1001)**
T1-E6 의 V_L 사슬
NFMLTQPHS.MSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWFQQRPGSAPTTVIY**EDN**QRPSGVPDRFSGSIDR SSNSASLIISGLKTEDEADYYC*HSYDSTNVV*FGGGTKLTVL **(서열 번호 1002)**

[표 58] hCTLA4-Rd3b-E4-F2 (E4-F2) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E4-F2 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCRGSGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWIAF**ITAKAHGGVT**EYAAS VK.GRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYC*SNQRWLSSPL*WGQGTTVTVSS **(서열 번호 1003)**
E4-F2 의 V_L 사슬
LPVLTQAPS.ASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQHLPGTAPKLLIY**SNN**QRPSGVPDRFSGSKSG TSASLAISGLRSEDEADYYC*AAWDDSLSGQV*FGGGTKLTVL **(서열 번호 1004)**

[표 59] hCTLA4-Rd3b-T1-A3 (T1-A3) Ab 가변 영역 아미노산 서열
T1-A3 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCRGSGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWIAF**IRAKAHGGVT**EYAAS VK.GRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYC*SNQRWLSSPL*WGQGTTVTVSS **(서열 번호 1005)**
T1-A3 의 V_L 사슬
LPVLTQAPS.ASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQHLPGTAPKLLIY**SNN**QRPSGVPDRFSGSKSG TSASLAISGLRSEDEADYYC*AAWDDSLSGQV*FGGGTKLTVL **(서열 번호 1006)**

[표 60] hCTLA4-T1-A6 (T1-A6) Ab 가변 영역 아미노산 서열
T1-A6 의 V_H 사슬
QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSS**ISSSSSYI**YYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYC*ARGVGGTMKMDV*WGQGTLVTVSS **(서열 번호 1007)**
T1-A6 의 V_L 사슬
QSVLTQPPS.ASGTPGQTVTITCSGSDSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIY**RNN**QRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYC*AAWDDSLSGPV*FGGGTKLTVL **(서열 번호 1008)**

[0136]

[표 61] hCTLA4-Rd3b-T1-A10 (T1-A10) Ab 가변 영역 아미노산 서열
T1-A10 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFGFKNYWMTWVRQAPGKGLEWVANIKKDGSEKYYVDSV KGRFTSSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHFGMDVWGPGTTVTVSS **(서열 번호 1009)**
T1-A10 의 V_L 사슬
SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRRYYASWYQQKPGQAPLVVIFGKDKRPSGIPDRFSGSRSGN TASLTITATQAEDEADYYCGSRDSSGTRVVFGGGTKVTRP **(서열 번호 1010)**

[표 62] hCTLA4-Rd3b-E2-D5 (E2-D5) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-D5 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGGDTYYADSVK GRFTISRDNSESRLYLQMNSLGPEDTALYYCVKSKGGIRKYMEVWGQGTMVTVSS **(서열 번호 1011)**
E2-D5 의 V_L 사슬
QPGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGAAWLQQHQGHPPKLLFFRNGKRPSGISERFSASR SGSTASLTITELQPDDEADYYCSAWDRSLVAWVFGGGTRVTVL **(서열 번호 1012)**

[표 63] hCTLA4-Rd3b-E2-G6 (E2-G6) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-G6 의 V_H 사슬
QVPWCVWGRLGPAWGVPDTLLCASGFTFVNYAMTWIRQAPGKGLEWVSCIIGSGGDTYYAHSVKG RITISKDNSQSRLYLLMNMLGPEDSVLYYCVKSKGGIRKYMEVWGQGTMVTVSS **(서열 번호 1013)**
E2-G6 의 V_L 사슬
HPGLTHPPSESKGLIHTATLTCTGNSNNVGNQGAPWLHHHHGHPPKLLFFINGKRPSWISKRFSASKS RSTASLTITELQPDDDADYYCTAWDRSLVAWVFGGGTRVTVL **(서열 번호 1014)**

[표 64] hCTLA4-Rd3b-E2-H3 (E2-H3) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-H3 의 V_H 사슬
EVQLVQSGPEVKKPGDSVKVPCKASGYTFSTYGISWVRQAPGQGLEWMGWVSAYRRNANYAQKF QDRVTMTTDTSTNTAYMELKSLRSDDTAIYFCARKRYGAFDVWGQGTMVTVSS **(서열 번호 1015)**
E2-H3 의 V_L 사슬
SYELTQPPSVSEGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGAAWLQQHQGHPPKLLSYRNNNRPSGISERLSASR SGNTASLTITGLQPEDEADYYCSAWDSSLSAVIFGGGTKLTVL **(서열 번호 1016)**

[표 65] CTLA4pmpl-Rd2-E2-H12 (E2-H12) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-H12 의 V_H 사슬
EVQLVQSGG.GLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSEYMTWVRQAPGKGLEWVSNIYTSGPTYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGNGGGYNLWGQGTLVTVSS **(서열 번호 1017)**
E2-H12 의 V_L 사슬
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSGDVGAHDYVSWYQQHPGKAPKLMIYEGSKRPSGVSNRFSGSK SGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSFAGTNNYVFGTGTKVAVL **(서열 번호 1018)**

[0137]

[표 66] CTLA4pmpl-Rd2-E2-H2 (E2-H2) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-H2 의 V_H 사슬
QVQLQQSGTEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGFTWVRQAPGQGLEWMGWISSYNGNTDYAQKFE GRVTMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC***ARGPQMDV***WGQGTTVTVSS **(서열 번호 1019)**
E2-H2 의 V_L 사슬
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIY**GNS**SRPSGVPDRFSGSKS GTSPSLAISGLQSEDEADYYC***LSWDESLNAVV***FGSGTKVTVL **(서열 번호 1020)**

[표 67] CTLA4pmpl-Rd2-E2-D10 (E2-D10) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-D10 의 V_H 사슬
QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGDTFSRYGITWVRQAPGQGLEWMGW**MSTVTGNT**NSAQKF QGRVFLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC***ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV***WGKGTLVTVSS **(서열 번호 1021)**
E2-D10 의 V_L 사슬
QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGHYPYWFQQKPGQAPRTLIY**DTT**NRHSWTPARFSGS LLGAKAALTLSGVQPEDEADYYC***LLSYSGDRV***FGGETKLTVL **(서열 번호 1022)**

[표 68] CTLA4pmpl-Rd2-E2-D11 (E2-D11) Ab 가변 영역 아미노산 서열
E2-D11 의 V_H 사슬
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGI**INPSGGST**SYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC***ARELKRGDYYYYYGMDV***WGQGTTVTVSS **(서열 번호 1023)**
E2-D11 의 V_L 사슬
QPVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSGGSFADNYVQWYQQRPGSAPTLMIY**EHH**QRPFGVPDRFSGSID SSSNSASLTISGLKTEDEADYYC***QSYDSSTPVV***FGGGTKLTVL **(서열 번호 1024)**

[0138]

[0139] 단일클론 CTLA-4 항체의 핵산 서열은 본원에 제공된다(표 27 내지 표 52 참조);

[표 27] CTLA-4-PMPL-Rd2-A4 (E1-A4) Ab 가변 영역 핵산 서열
E1-A4 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaagtctcctgcaaggcttct**ggaggcacttttagcacctatcct**atcagc tgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggaggg**attatccctattcttggaacacca**aagtacgcacagaagttccaggacagagtcac gattaccgcggacgaatccacgagcacggcctacatggagctgagcagcctgagatcagacgacacggccgcctattattgt***gctcaagacaatggtgctttt*** ***gatacc***tggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcag **(서열 번호 193)**
E1-A4 의 V_L 사슬
cagtctgccctgactcagcctcgctcagtgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaacc**agcagtgatgttggtggttctgactatgtctc** ctggtaccaacagcacccaggcaaagcccccaaactcataatttat**gaggtcagt**aagcggccctcaggggtttctgatcgcttctctggctccaagtctggcaa cacggcctccctgagaatctcggggctccaggctcaggacgaggctgattattactgc***tgttcatatgctggaagtagtacttttgtc***ttcggtagtgggaccgag gtcaccgtcctgg **(서열 번호 194)**

[0140]

[표 28] CTLA-4-PMPL-Rd2-A8 (E1-A8) Ab 가변 영역 핵산 서열
E1-A8 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacgtttagcagctatgtcatgagt tgggtccgccaggctccagggaagggctggagtgggtctcaagt**attagtggtagtggtggtagcaca**gactacgcagactccgtgaagggccggttccc catctccagagacaattccaagaacacattgtatctggaaatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtatattactgt***gcgagaggaggcagtgcctggt cgcttgatatct***ggggccaagggaccacggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 195)**
E1-A8 의 V_L 사슬
gacatccagatgacccagtctccatcttctgtgtctgcatctataggagacagagtcaccatcacttgtcgggcgagtcaggatattagcaactcgttagcctggta tcagcagaaaccagggaaagcccctaaactcctgatctat**ggtgcatcc**aatttgcgaagtggggtcccttcaaggttcagcggcggtggatctgggacgtattt cactctcactatcagtagcctacagcctgaagattttgcgacttactattgt***caacagggtaacagtttcccgatcacc***ttcggccaagggacgcgactggagatt aaac **(서열 번호 196)**

[표 29] CTLA-4-PMPL-Rd2-A9 (E1-A9) Ab 가변 영역 핵산 서열
E1-A9 의 V_H 사슬
gaggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcatctggatacaccttcaccagctactatatgca ctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggataa**atcaaccctagtggtggtagcaca**agctacgcacagaagttccagggcagagtc accatgaccagggacacgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgt***gcgagagaactaaaacg cggggattactactactactacggtatggacgtc***tggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca **(서열 번호 197)**
E1-A9 의 V_L 사슬
cagcctgtgctgactcagccgcactctgtgtcggagtctcctggggaagacggtcaccatctcctgcacccgcagc**ggtggcagctttgccgacaactat**gtgca gtggtaccaacagcgcccgggcagtgcccccaccctatgatctat**gaacatcac**caaagacccttggggtccctgatcgattctctggctccatcgacagctc ctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgt***cagtcttatgatagcagcactcccgtggta***ttcggcggagg gaccaagctgaccgtcctag **(서열 번호 198)**

[표 30] CTLA-4-PMPL-Rd2-A10 (E1-A10) Ab 가변 영역 핵산 서열
E1-A10 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtacagtctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtggctacgacatgca ctgggtccgccaagcagcaggaaaaggtctagagtgggtctcaaata**ttggtatacgtggtgacaca**tactattcagactccgtgaagggccgattcatcatct ccagagaaaatgccaagagctccttgtatcttcaaatgaacagcctgagagccggggacacggctgtgtattattgt***gtaagagatccgtccggccacggtatg gacgtc***tggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 199)**
E1-A10 의 V_L 사슬
cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgtcagtggccccaggacagacggccaggattacctgtgggggaaacaacattggaagtaaaagtgtgcactggt accagcagaagccaggccaggcccctgtgttggtcgtctat**gatgacagc**gaccggccctcagggatccctgagcgattctctggctccaactctgggaacac ggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgt***caggtgtgggccaacagcactgtggtc***ttcggcggagggaccaag gtgaccgtcctgg **(서열 번호 200)**

[표 31] CTLA-4-PMPL-Rd2-A12 (E1-A12) Ab 가변 영역 핵산 서열
E1-A12 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctggaggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggtgacacctttagcaggtatgggatca cctgggtgcgtcaggccctggacaagggcttgagtggatgggatgg**atgagcaccgtcactggaaacaca**aactccgcgcagaagttccagggcagagt cttcttgacccgagacacatccacgagcacagcctacttggagctgaggagcctgagacctgacgacacggccgtctattactgt***gcgagaggactatgtcgt gatagcagctgcctaacccccctactactattacggtatggacgtc***tggggcaaaggcaccctggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 201)**
E1-A12 의 V_L 사슬
cagactgtggtgactcaggagccctcactgactgtgtccccaggagggacagtcactctcacctgtggctccagc**actggagctgtcaccactggtcattat**ccc tactggttccagcagaagcctggccaggccccccacgacactgatttat**gatgcaact**cacaaacactcctggacccctgcccggttctcaggctccgtccttgg gggcaaagctgccctgaccctttcgggtgcgcagcctgaagatgaggctgactattactgc***ctgctctcctatagtggtgctcgggtg***ttcggcggagggacca agctgaccgtcctca **(서열 번호 202)**

[0141]

[표 32] CTLA-4-PMPL-Rd2-B6 (E1-B6) Ab 가변 영역 핵산 서열
E1-B6 의 V_H 사슬
caggtacagctgcagcagtcaggaactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtctcctgcaaggcttctggttacatctttacgagttatggtttcacttgggtgcggcaggccccccggacaaggccttgagtggatgggatggatcagttcttacaatggtaacacagactatgcacaaaagttcgagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgaccacagcctatatggagttgaggggtctgaaatctgacgacacggccatgtattattgtgcgagaggtccgcaaatggacgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca (서열 번호 203)
E1-B6 의 V_L 사슬
cagtctgtgctgactcagccaccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagctccaacatccggggcaggttatgatgtacactggtaccagcagcttccaggaacagcccccaaactcctcatctatggtaacagcagtcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctgaagatgaggctgattattattgtctatcatgggatgaaagcctgaatgcttatgtctttggatctggaccaaggtcaccgtcctgg (서열 번호 204)

[표 33] CTLA-4-PMPL-Rd2-B10 (E1-B10) Ab 가변 영역 핵산 서열
E1-B10 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttagcagctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggtagtggtggtagcacatactacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagaagagggtataactggaactggctttgactactggggccagggcaccctggtcaccgtctcctcag (서열 번호 205)
E1-B10 의 V_L 사슬
cagactgtggtgactcaggagccatcgttctcagtgtcccctggagggacagtcacactcacttgtggcttgagctctggctcagtctctactagttactaccccagctggtaccagcagaccccaggccaggctccacgcacactcatctacaccacaaacactcgctcttctggggtccctgatcgcttctctggctccatccttgggaacaaagctgccctcaccatcacgggggcccaggcagatgatgaatctgattattactgtgtcctatatatgggtagtggcatttgggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctag (서열 번호 206)

[표 34] CTLA-4-PMPL-Rd2-B11 (E1-B11) Ab 가변 영역 핵산 서열
E1-B11 의 V_H 사슬
gaggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtccagcctggagggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttagtgaccactacatggactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggttggccgtagtagaaacaaagctaacagttacaccacagaatacgccgcgtctgtgaaaggcagattcaccatctcaagagatgaatcagagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagcgaggggctacatggacgtctggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctca (서열 번호 207)
E1-B11 의 V_L 사슬
aattttatgctgactcacccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctcctgcacccgcagcagtggcagcattgccagctactttgtgcagtggtaccagcagcgcccgggcagttcccccaccactgtgatctatgacgataaccaaagaccctctggggtccctgatcggttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactattactgtcagtcttatcatagcagcacctttttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctag (서열 번호 208)

[표 35] CTLA-4-PMPL-Rd2-B12 (E1-B12) Ab 가변 영역 핵산 서열
E1-B12 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctggaggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggtgacacctttagcaggtatgggatcacctgggtgcgtcaggccccctggacaagggcttgagtggatgggatggatgagcaccgtcactggaaacacaaactccgcgcagaagttccagggcagagtcttcttgacccgagacacatccacgagcacagcctacttggagctgaggagcctgagacctgacgacacggccgtctattactgtgcgagaggactatgtcgtgatagcagctgcctaacccctactactattacggtatggacgtctggggcaaaggcaccctggtcaccgtctcctcag (서열 번호 209)
E1-B12 의 V_L 사슬
cagactgtggtgactcaggagccctcactgactgtgtccccaggagggacagtcactctcacctgtggctccagcactggagctgtcaccactggtcattatccctactggttccagcagaagcctggccaggccccccacgacactgatttatgatgcaactcacaaacactcctggaccccctgcccggttctcaggctccgtcctggggcaaagctgccctgaccctttcgggtgcgcagcctgaagatgaggctgactattactgcctgctctcctatagtggtgctcgggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctca (서열 번호 210)

[0142]

[표 36] aCTLA-4_T2-C10 (T2-C10) Ab 가변 영역 핵산 서열
T2-C10 의 V_H 사슬
gaggtgcagctggtgcagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtagctatgctatgca ctgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagtt**atatcatatgatggaagcaataaa**tactacgcagactccgtgaagggccgattca ccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtgtattactgt***gcgagagatttcagcagctcg ttcctccttggtggctac***tggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 211)**
T2-C10 의 V_L 사슬
ctgcctgtgctgactcaatcatcctctgcctctgcttccctgggatcctcggtcaagctcacctgcactctgagc**agtgggcacagtagctacatc**atcgcatggca tcagcagcagccagggaaggccccctcggtacttgatgaag**cttgaaggtagtggaagctac**aacaaggggagcggagttcctgatcgcttctcaggctcca gctctggggctgaccgctacctcaccatctccaacctccagtctgaggatgaggctgattattactgt***gagacctgggacagtaacctcccttcttgggtg***ttcgg cggagggaccaagctgaccgtccta **(서열 번호 212)**

[표 37] CTLA-4-PMPL-Rd2-C12 (E1-C12) Ab 가변 영역 핵산 서열
E1-C12 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttct**ggttacatctttacgagttatggt**ttcactt gggtgcggcaggcccccggacaaggccttgagtggatgggatgg**atcagttcttacaatggtaacaca**gactatgcacaaaagttcgagggcagagtcac catgaccacagacacatccacgaccacagcctatatggagttgaggggtctgaaatctgacgacacggccatgtattattgt***gcgagaggtccgcaaatggac gtct***ggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca **(서열 번호 213)**
E1-C12 의 V_L 사슬
cagtctgtgctgactcagccacccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagc**agctccaacatcggggcaggttatgatg** tacactggtaccagcagcttccaggaacagccccccaaactcctcatctat**ggtaacagc**agtcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtct ggcacctcaccctccctggccatcagtgggctccagtctgaagatgaggctgattattattgt***ctatcatgggatgaaagcctgaatgcttatgtc***tttggatctgg gaccaaggtcaccgtcctgg **(서열 번호 214)**

[표 38] aCTLA-4_E1-D7 (E1-D7) Ab 가변 영역 핵산 서열
E1-D7 의 V_H 사슬
caggtgcagctgcaggagtcgggggaggcgtggtccagcctgggaggtctctgagactctcctgtgcagcctct**ggattcaccttcagcagctatggc**atgc actgggtccgccagccccccaggggagggcctggagtggattgggcac**atctcttacagtggcaacact**tactacaacccgtcgctcagaagtcgatttagtat ttcaaaagacacgtccaagaatcagttctccctgcacctgaggtctgtgactgccgcagacacggccgtttattactgt***gccagactgccatattgtagtggtggt aactgctacgatatggacgtc***tggggccaaggcaccctggtcaccgtctcctca **(서열 번호 215)**
E1-D7 의 V_L 사슬
aattttatgctgactcagccccactctatgtcggagtctccggggaagacggtgaccatctcctgcacccgcagc**agtggcagcattgccagcaactatgtgcag** tggttccagcagcgcccgggcagtgcccccaccactgtgatctat**gaggataac**caacgacccctctggggtccctgatcggttctctggctccatcgacaggtc ctccaactctgcctccctcatcatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgt***cagtcttatgatagcaccaatgtggta***ttcggcggagggac caagctgaccgtcctg **(서열 번호 216)**

[표 39] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A4 (E2-A4) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-A4 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctct**ggattcacgtttagcagctatgtc**atgagt tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaagt**attagtggtagtggtggtagcaca**gactacgcagactccgtgaagggccggttccc catctccagagacaattccaagaacacattgtatctggaaatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtatattactgt***gcgagaggaggcagtgcctggt cgcttgatatct***ggggccaagggaccacggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 609)**
E2-A4 의 V_L 사슬
gacatccagatgacccagtctccatcttctgtgtctgcatctataggagacagagtcaccatcacttgtcgggcgagt**caggatattagcaactcg**ttagcctggta tcagcagaaaccagggaaagccctaaactcctgatctat**ggtgcatcc**aatttgcgaagtggggtcccttcaaggttcagcggcggtggatctgggacgtatttt cactctcactatcagtagcctacagcctgaagattttgcgacttactattgt***caacagggtaacagtttcccgatcacc***ttcggccaagggacgcgactggagatt aaac **(서열 번호 610)**

[0143]

[표 40] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A7 (E2-A7) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-A7 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctgggggaagtgtggtccggcctgggaggtccctgcgactcgcctgtgcagcctctggattcactttcaggagttacgctatgca ctgggtccgccagactccaggcaaggggctggagtgggtggcagtt**atatcatatgatggagacaacact**ttttatgcagacgccgtgaagggccggttcac catctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtgtattactgt***gcgaaactcggggtgactacgt atgcttttgatatc***tggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 611)**
E2-A7 의 V_L 사슬
cagtctgccctgactcagcctcgctcagtgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaccagcagtgatgttggtggttataagtatgtctc ctggtaccaacaccacccaggcaaagccccaaactcatgatttat**gatgtcagt**gagcggccctcaggggtccctgatcgcttctctggctccaagtctggca acacggcctccctgaccatctctgggctccaggcggaggatgaggctgattattactgc***agctcatatgcaggcagcaacagtcattttgtc***ttcggcactggg accaaagtcaccgtcctag **(서열 번호 612)**

[표 41] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A10 (E2-A10) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-A10 의 V_H 사슬
caggtacagctgcagcagtcaggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttct**ggaggcaccttcagcagctatgct**atca gctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggaagg**atcatccctatccttggtatagca**aactacgcacagaagttccagggcagagtc acgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgt***gcgagagattgggactac*** tggggccagggcaccctggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 613)**
E2-A10 의 V_L 사슬
cagactgtggtgactcaggagccatcgttctcagtggcccctgggggacagtcacactcacttgtgccttgagctctggctcggtctctagtaactatcacccca gctggttccagcagaccccaggccaggcgccacgcacactcatct**acaatacagac**atacgttctcatggggtccctgatcggttctctggctctctccttggaa acaaagcagccctcaccatcacgggggcccagccaaatgatgaatctgaatactactgt***gctctctatatgggtagcggcatttcgata***ttcggcggagggacc aaggtgaccgtcctag **(서열 번호 614)**

[표 42] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-A12 (E2-A12) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-A12 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctct**ggattcacctttagcagctatgcc**atgag ctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagct**attagtggtagtggtggtagcaca**tactacgcagactccgtgaagggccggttca ccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtgtattactgt***gcgagagaagagggtataac tggaactggcttgactac***tggggccagggcaccctggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 615)**
E2-A12 의 V_L 사슬
cagactgtggtgactcaggagccatcgttctcagtgtcccctggagggacagtcacactcacttgtggcttgagctctggctcagtctctactagttactaccccag ctggtaccagcagaccccaggccaggctccacgcacactcatctac**accacaaac**actcgctcttctggggtccctgatcgcttctctggctccatccttgggaa caaagctgccctcaccatcacgggggcccaggcagatgatgaatctgattattactgt***gtcctatatatgggtagtggcatttgggtg***ttcggcggagggaccaa gctgaccgtcctag **(서열 번호 616)**

[표 43] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-C4 (E2-C4) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-C4 의 V_H 사슬
gaggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcatct**ggatacaccttcaccagctactat**atgca ctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggaata**atcaaccctagtggtggtagcaca**agctacgcacagaagttccagggcagagtc accatgaccagggacacgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgt***gcgagagaaactaaaacg cggggattactactactactacggtatggacgtc***tggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca **(서열 번호 617)**
E2-C4 의 V_L 사슬
cagcctgtgctgactcagccgcactctgtgtcggagtctccggggaagacggtcaccatctcctgcacccgcagc**ggtggcagctttgccgacaactat**gtgca gtggtaccaacagcgcccgggcagtgcccccaccctttatgatctat**gaacatcac**caaagaccctttggggtccctgatcgattctctggctccatcgacagctc ctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgt***cagtcttatgatagcagcactcccgtggta***ttcggcggagg gaccaagctgaccgtcctag **(서열 번호 618)**

[0144]

[표 44] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-D4 (E2-D4) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-D4 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagctttcctgcaagggatctggatacaccttcatcaccgactatatacactgggtgcggcaggccccctggacaagggcttgagtggatgggaagactcatccccagtgatggaagtacaatttacgcacagaagttccggggcagagtcaccatgaccagggacacgtccacgagaacggtctacatggagctgagcagcctgcgatcagaggacacggccctatattattgtgcgagagatggtagtcattacgactttgacaactggggccagggcaccctggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 619)**
E2-D4 의 V_L 사슬
cagcctgtgctgactcagcctcgctcagtgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaccagcagtgatgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacaacacccaggcaaggcccccaaactcatcatttatgaggtcaatcaagcggccctcaggggtccctgatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgcagctcatattcgagcagcagcactttggtcttcggcgggggggaccaagttgaccgtcctag **(서열 번호 620)**

[표 45] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-E5 (E2-E5) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-E5 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttagcagctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaagggctggagtgggtctcatcttattactggtaatggtggtagcacatactacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagaagagggtataactggaactggctttgactactggggccagggcaccctggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 621)**
E2-E5 의 V_L 사슬
catactgtggtgactcaggagccatccttctcagtgacccctggagggacagtcacactcacttgtggcttgagctctggctcaatctctactagttactacccccatctggtaccagcacaccccaggccaggctccacgcacactcatctacaccacaaacactccctcttctggggtccctgatcgcttctctggctccatccttgggaacaaagctgccctcaccatcacgggggcccaggaagatgatgaatctgattattactgtgtcctatatatgggtagtggcatttgggtgttcggcggaaggaccaaactgaccgtcctag **(서열 번호 622)**

[표 46] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-F1 (E2-F1) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-F1 의 V_H 사슬
caggtacagctgcagcagtcaggaactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtctcctgcaaggcttctggttacatctttacgagttatggtttcacttgggtgcggcaggcccccggacaaggccttgagtggatgggatggatcagttcttacaatggtaacacagactatgcacaaaagttcgagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgaccacagcctatatggagttgaggggtctgaaatctgacgacacggccatgtattattgtgcgagaggtccgcaaatggacgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca **(서열 번호 623)**
E2-F1 의 V_L 사슬
cagtctgtgctgactcagccaccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagctccaacatcggggcaggttatgatgtacactggtaccagcagcttccaggaacagcccccaaactcctcatctatggtaacagcagtcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctgaagatgaggctgattattattgtctatcatgggatgaaagcctgaatgctttatgtctttggatctggaccaaggtcaccgtcctgg **(서열 번호 624)**

[표 47] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-G5 (E2-G5) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-G5 의 V_H 사슬
gaggtgcagctggtggagtctggagccgaggtgagaaagcccggagagtctctgacgatctcctgcaaggcttctggttacacctttaccagctatggtatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaacacaaactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgagcacagcctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcaacagatctatggcccatatattgtagtggtggtagctgctacgaaacgagctactacggtatggacgtctggggccaaggcaccctggtcaccgtctcttca **(서열 번호 625)**
E2-G5 의 V_L 사슬
cagcctgggctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccctctcttgttctggaagcagctccaacatcggaagtaattatgtattctggtaccagcagctcccaggaacggcccccaaactcctcatctatagtaataatcagaggccctcagggtccctgaccgattctctgcctccaagtctggcactcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggttgggtgttcggcggaggggaccaagctgaccgtcctag **(서열 번호 626)**

[0145]

[표 48] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-G9 (E2-G9) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-G9 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaagctttcctgcaagggatctggatacaccttcatcaccgactatatacactgggtgcggcaggccccctggacaagggcttgagtggatgggaagactcatccccagtgatggaagtacaatttacgcacagaagttccggggcagagtcaccatgaccagggacacgtccacgagaacggtctacatggagctgagcagcctgcgatcagaggacacggccctatattattgtgcgagagatggtagtcattacgactttgacaactggggccagggcaccctggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 627)**
E2-G9 의 V_L 사슬
cagcctgtgctgactcagcctcgctcagtgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaccagcagtgatgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacaacacccaggcaaggcccccaaactcatcatttatgaggtcaataagcggccctcaggggtccctgatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgcagctcatattcgagcagcagcactttggtcttcggcgggggggaccaagttgaccgtcctag **(서열 번호 628)**

[표 49] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-H5 (E2-H5) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-H5 의 V_H 사슬
gaggtgcagctggtggagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcatctggatacaccttcaccagctactatatgcactgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggaataatcaaccctagtggtggtagcacaagctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacatgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagaggagatggccccgttcctttcgaactacggtatggacgtctggggccaagggacaatggtcaccgtctcttca **(서열 번호 629)**
E2-H5 의 V_L 사슬
aattttatgctgactcacccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctcctgcaccggcagcagtgacagccttgccagcaactatgtgcagtggtaccagcagcgcccgggcagtgcccccaccactgtgatctatgaaaataaccaaagaccctctggggtccctgatcgattctctggctccatcgacggctcctccaactctgcctccctcaccatctctgcactggagactgaggacgaggctgactactactgtcagtcctatgatggcaccccgggtgttcggcacagggaccaaactgaccgtcctcc **(서열 번호 630)**

[표 50] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-H8 (E2-H8) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-H8 의 V_H 사슬
gaggtgcagctggtgcagtctggaggaggcttgatccagccgggggggtccctgagactctcctgcgcagcctctgggttcaccgtcagcagcgagtacatgacctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaaatatttatacaagtggtcccacctactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagggacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagtagggaatggaggtggctacaatttgtggggccagggcaccctggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 631)**
E2-H8 의 V_L 사슬
cagtctgccctgactcagcctgcctccgtgtcagggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcggtgacgttggtgcgcatgactatgtctcgtggtaccaacaacacccgggcaaagcccccaaactcatgatttatgagggcagtaagcggccctcaggggtttctaatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattactactgcagctcatttgcaggaaccaacaattacgtcttcggaactgggaccaaggtcgccgtcctag **(서열 번호 632)**

[표 51] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-H9 (E2-H9) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-H9 의 V_H 사슬
gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggttcagccgggggggtccctaagactgccctgtgcagcctctggattcacgtttagcagctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctctgttataagtggtagtggcactaatacacactacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaatttcaagaacacggtatatctgcaagtgaacagcccgagagccgaggacacggccgtctattattgtgttagagagttcggtggtcccctcaaactactggggccagggcaccctggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 633)**
E2-H9 의 V_L 사슬
cagtctgtgctgactcacccaccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggaacagctccaacatcggggcaccttatgatgtacactggtaccagcagcttccaggaacagcccccaaactcctcatttatgctaacaagtatcggccctcagggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccaaagatgaggctgattattactgtgcagcctgggatgacagcctgggtggtctttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctac **(서열 번호 634)**

[0146]

[표 52] CTLA-4-PMPL-Rd2-E2-H10 (E2-H10) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-H10 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctggaggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggtgacacctttagcaggtatgggatca cctgggtgcgtcaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatgg**atgagcaccgtcactggaaacaca**aactccgcgcagaagttccagggcagagt cttcttgacccgagacacatccacgagcacagcctacttggagctgaggagcctgagacctgacgacacggccgtctattactgt***gcgagaggactatgtcgt gatagcagctgcctaacccccctactactattacggtatggacgtc***tggggcaaaggcaccctggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 635)**
E2-H10 의 V_L 사슬
cagactgtggtgactcaggagccctcactgactgtgtccccaggagggacagtcactctcacctgtggctccagc**actggagctgtcaccactggtcattatc**cc tactggttccagcaaaagcctggccaggccccacgacactgatttat**gatgcaact**cacaaacactcctggacccctgcccggttctcaggctccgtccttgg gggcaaagctgccctgacccttttcgggtgcgcagcctgaagatgaggctgactattactgc***ctgctctcctatagtggtgctcgggtg***ttcggcggagggacca agctgaccgtcctca **(서열 번호 636)**

[표 69] hCTLA4-Rd3b-T1-E6_PelB-F_2021-02-10_E05 (T1-E6) Ab 가변 영역 핵산 서열
T1-E6 의 V_H 사슬
caggtgcagctgcaggagtcgggggaggcgtggtccagcctgggaggtctctgagactctcctgtgcagcctct**ggattcaccttcagcagctatggc**atgc actgggtccgccagccccccagggggagggcctggagtggattgggcac**atctcttacagtggcaacact**tactacaacccgtcgctcagaagtcgatttagtat ttcaaaagacacgtccaagaatcagttctccctgcacctgaggtctgtgactgccgcagacacggccgtttattactgt***gccagactgccatatttgtagtggtggt aactgctacgatatggacgtc***tggggccaaggcaccctggtcaccgtctcctca **(서열 번호 833)**
T1-E6 의 V_L 사슬
aattttatgctgactcagccccactctatgtcggagtctccggggaagacggtgaccatctcctgcacccgcagc**agtggcagcattgccagcaactat**gtcag tggttccagcagcgcccgggcagtgcccccaccactgtgatctat**gaggataac**caacgaccctctggggtccctgatcggttctctggctccatcgacaggtc ctccaactctgcctccctcatcatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgt***cattcttatgatagcaccaatgtggta***ttcggcggagggacc aagctgaccgtcctgg **(서열 번호 834)**

[표 70] hCTLA4-Rd3b-E4-F2_PelB-F_2021-02-10_F06 (E4-F2) Ab 가변 영역 핵산 서열
E4-F2 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtacagccagggcggtccctgagactctcctgtagaggttct**ggattcacctttggtgattatgct**atgagct gggtccgccaggctccagggaagggggctggaatggatagctttc**attacagccaaggctcacggtggggtaacag**aatatgccgcgtctgtgaaaggcag attcaccatctcaagagatgattcaaagaacacggcgtatctgcaaatgaacagcctgaaaaccgaggacacggccgtgtattactgc***agtaatcaacgatggt tgtcgtcgcctctc***tggggccaagggaccacggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 835)**
E4-F2 의 V_L 사슬
ctgcctgtgctgactcaggcaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagc**agctccaacatcggaagtaatactgt**aaa ctggtaccaacacctcccaggaacggcccccaaactcctcatctat**agtaataat**caacggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggca cctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgt***gcagcatgggatgacagcctgagtggtcaagtg***ttcggcggagg gaccaagctgaccgtcctag **(서열 번호 836)**

[0147]

[표 71] hCTLA4-Rd3b-T1-A3_PelB-F_2021-02-10_B01(T1-A3) Ab 가변 영역 핵산 서열
T1-A3 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtacagccagggcggtccctgagactctcctgtagaggttctggattcacctttggtgattatgctatgagct gggtccgccaggctccagggaaggggctggaatggatagctttc**attagagccaaggctcacggtggggtaaca**gaatatgccgcgtctgtgaaaggcag attcaccatctcaagagatgattcaaagaacacggcgtatctgcaaatgaacagcctgaaaaccgaggacacggccgtgtattactgc***agtaatcaacgatggt tgtcgtcgcctctct***tggggccaagggaccacggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 837)**
T1-A3 의 V_L 사슬
ctgcctgtgctgactcaggcaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcggaagtaatactgtaaa ctggtaccaacacctcccaggaacggcccccaaactcctcatctata**agtaataat**cagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggca cctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgt***gcagcatgggatgacagcctgagtggtcaagtg***ttcggcggagg gaccaagctgaccgtcctag **(서열 번호 838)**

[표 72] hCTLA4-T1-A6_PelB-F_2021-02-05_B04 (T1-A6) Ab 가변 영역 핵산 서열
T1-A6 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttagtagctatagcatgaac tgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcatcc**attagtagtagtagtagttacata**tactacgcagactcagtgaagggccgattcacc atctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagacgaggacacggctgtgtattactgt***gcgagaggtgtcgggggtacta tgaagatggacgtct***tggggccaaggcaccctggtcaccgtctcctcag **(서열 번호 839)**
T1-A6 의 V_L 사슬
cagtctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggaccccgggcagacggtcaccatcacttgttctggaagcgactccaacatcggaagtaattatgtatac tggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctat**aggaataat**cagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggca cctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgt***gcagcatgggatgacagcctgagtggtccggtg***ttcggcggagg gaccaagctgaccgtcctag **(서열 번호 840)**

[표 73] hCTLA4-Rd3b-T1-A10_PelB-F_2021-02-10_F01 (T1-A10) Ab 가변 영역 핵산 서열
T1-A10 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtccagccgggggggtccctgcgactctcctgtgcagcctctggattcgggtttaagaactactggatgac ctgggtccgccaggccccagggaaggggctggagtgggtggccaat**ataaagaaagatggaagtgagaaa**tactatgtggactctgtgaagggccgattc accagctccagagacaacgccaagaactcactgtatctccaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgt***gcgaggggtcatttcggta tggacgtct***tggggcccagggaccacggtcaccgtctcctca **(서열 번호 841)**
T1-A10 의 V_L 사슬
tcttctgagctgactcaggaccctgctgtgtctgtggccttgggacagacagtcaggatcacatgccaaggagacagcctcagaaggtattatgcaagctggtac cagcagaagccaggacaggcccctttggttgtcatctttggcaaagacaagcggccctcggggatccccgaccgcttctctggctccaggtcaggaaacaca gcttccttgaccataactgcgacccaggcggaggatgaggctgattattattgt***ggctcacgggacagcagtggcacccgtgtggtc***ttcggcggagggacca aggtgacccgtccta **(서열 번호 842)**

[0148]

[표 74] hCTLA4-Rd3b-E2-D5_PelB-F_2021-02-10_B05 (E2-D5) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-D5 의 V_H 서열
caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttgtcagctatgccatgagc tgggtccgccaggctccagggaagggctggagtgggtctcaagtattagtggtagtggtggtgacacatactacgcagactccgtgaagggccggttcac catctccagagacaattccgagagcaggctgtatttgcaaatgaacagcctgggacctgaggacacggccctttattactgtgtgaagtcaaaagggggaata cgaaagtatatggaggtctggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcag **(서열 번호 843)**
E2-D5 의 V_L 서열
cagcctgggctgactcagccaccctcggtgtccaagggcttgagacagaccgccacactcacctgcactgggaacagcaacaatgttggcaaccaaggagc agcttggctgcagcagcaccagggccacccctcccaaactcctcttcttagaaatggcaagcggccctcagggatctcagagagattctctgcatccaggtcag gaagtacagcctccctgaccattactgaactccagcctgatgacgaggctgactattactgctcagcatgggacaggagcctcgtagcttgggtgttcggcgga gggaccagggtgaccgtcctag **(서열 번호 844)**

[표 75] hCTLA4-Rd3b-E2-G6_PelB-F_2021-02-10_C08 (E2-G6) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-G6 의 V_H 서열
caggtgccctggtgcgtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgatactctcctgtgcgcctctggattcacctttgtcaactatgccatgacctgga tccgccaggctccagggaagggctggagtgggtctcatgtattattggtagtggtggtgacacatactacgcacactccgtgaaggggcggatcaccatct ccaaagacaattcccagagcaggctgtatttgctaatgaacatgctgggacctgaggactcggtccttattactgtgtgaagtcaaaagggggaatacgaaag tatatggaggtctggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcag **(서열 번호 845)**
E2-G6 의 V_L 서열
catcctgggctgactcatccaccctcggagtccaagggtttgatacataccgccacactcacctgcactgggaacagcaacaatgttggcaaccaaggagcac cttggctgcatcaccaccatggccaccctcccaaactcctcttcttataaatggcaagcggccctcatggatctcaaagagattctctgcatccaagtcacgaag tacagcctccctgaccattactgaactccaacctgatgacgacgctgactattactgtacagcatgggacaggagcctcgtagcttgggtgttcggcggaggga ccagggtgaccgtcctag **(서열 번호 846)**

[표 76] hCTLA4-Rd3b-E2-H3_PelB-F_2021-02-10_H08 (E2-H3) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-H3 의 V_H 서열
gaggtgcagctggtgcagtctgggcctgaggtgaagaagcctggggactcagtgaaggtcccctgcaaggcttctggttacaccttctccacttatggtatcagt tgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggatgggtcagcgcttacagacgtaacgcaaactatgcacagaaattccaggacagagtca ccatgaccacagacacatccacgaacacagcctacatggagctgaagagcctgagatctgacgacacggccatatatttctgtgcgagaaagcgctacggtg cttttgatgtctggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcag **(서열 번호 847)**
E2-H3 의 V_L 서열
tcctatgagctgactcagccaccctcggtgtccgagggcttgagacagaccgccacactcacctgcactgggaacagcaacaatgttggcaaccaaggagca gcttggctgcagcagcaccagggccacccctcccaaactcctatcctacaggaataacaaccggccctcagggatctcagagagattatctgcatccaggtcag gaaacacagcctccctgaccattactggactccagcctgaggacgaggctgactattactgctcagcatgggacagcagcctcagtgctgtgatattcggcgg agggaccaagctgaccgtcctag **(서열 번호 848)**

[0149]

[표 77] CTLA4pmpl-Rd2-E2-H12_PelB-F_2021-08-06_H06 (E2-H12) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-H12 의 V_H 사슬
gaggtgcagctggtgcagtctggaggaggcttgatccagccgggggggtccctgagactctcctgcgcagcctctgggttcaccgtcagcagcgagtacatg acctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaaatatttatacaagtggtcccacctactacgcagactctgtgaagggccgattcacc atctccagggacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagtagggaatggaggt ggctacaatttgtggggccagggcaccctggtcaccgtctcctca (서열 번호 849)
E2-H12 의 V_L 사슬
cagtctgccctgactcagcctgcctccgtgtcagggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcggtgacgttggtgcgcatgactatgtct cgtggtaccaacaacacccgggcaaagcccccaaactcatgatttatgagggcagtaagcggccctcaggggtttctaatcgcttctctggctccaagtctggc aacacggcctccctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattactactgcagctcatttgcaggaaccaacaattacgtcttcggaactgggac caaggtcgccgtcctag (서열 번호 850)

[표 78] CTLA4pmpl-Rd2-E2-H2_PelB-F_2021-08-06_H05 (E2-H2) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-H2 의 V_H 사슬
caggtacagctgcagcagtcaggaactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtctcctgcaaggcttctggttacatctttacgagttatggtttcactt gggtgcggcaggccccggacaaggccttgagtggatgggatggatcagttcttacaatggtaacacagactatgcacaaaagttcgagggcagagtcac catgaccacagacacatccacgaccacagcctatatggagttgaggggtctgaaatctgacgacacggccatgtattattgtgcgagaggtccgcaaatggac gtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca (서열 번호 851)
E2-H2 의 V_L 사슬
gacatccagatgacccagtctccatcttctgtgtctgcatctataggagacagagtcaccatcacttgtcgggcgagtcaggatattagcaactcgttagcctggta tcagcagaaaccagggaaagcccctaaactcctgatctatggtgcatccaatttgcgaagtggggtcccttcaaggttcagcggcggtggatctgggacgtattt cactctcactatcagtagcctacagcctgaagattttgcgacttactattgtcaacagggtaacagtttcccgatcacctcggccaagggacgcgactggagatt aaac (서열 번호 852)

[표 79] CTLA4pmpl-Rd2-E2-D10_PelB-F_2021-08-06_H02 (E2-D10) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-D10 의 V_H 사슬
caggtgcagctggtgcagtctggaggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggtgacacctttagcaggtatgggatca cctgggtgcgtcaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatggatgagcaccgtcactggaaacacaaactccgcgcagaagttccagggcagagt cttcttgaccagagacacatccacgagcacagcctacttggagctgaggagcctgagacctgacgacacggccgtctattactgtgcgagaggactatgtcgt gatagcagctgcctaacccctactactattacggtatggacgtctggggcaaaggcaccctggtcaccgtctcctca (서열 번호 853)
E2-D10 의 V_L 사슬
cagacggtggtgactcaggagccctcactgactgtgtccccaggagggacagtcactctcacctgtggctccagcactggagctgtcaccagtggtcattatcc ctactggttccagcagaagcctggccaagccccaggacactgatttatgatacaaccaacagacactcctggactcctgcccggttctcaggctccctccttg gggccaaagctgccctgacactgtcaggtgtgcagcctgaggatgaggctgactattactgcttgctctcctatagtggtgatcgagtattcggcggagagacc aaactgaccgtcctag (서열 번호 854)

[0150]

[표 80] CTLA4pmpl-Rd2-E2-D11_PelB-F_2021-08-06_A03 (E2-D11) Ab 가변 영역 핵산 서열
E2-D11 의 V_H 사슬
gaggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcatctggatacaccttcaccagctactatatgca ctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggaataatcaaccctagtggtggtagcacaaagctacgcacagaagttccagggcagagtc accatgaccagggacacgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagaactaaaacg cggggattactactactactacggtatggacgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca (서열 번호 855)
E2-D11 의 V_L 사슬
cagcctgtgctgactcagccgcactctgtgtcggagtctccggggaagacggtcaccatctcctgcacccgcagcggtggcagctttgccgacaactatgtgca gtggtaccaacagcgcccgggcagtgcccccaccctatgatctatgaacatcaccaaagaccctttggggtccctgatcgattctctggctccatcgacagctc ctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgtcagtcttatgatagcagcactcccgtggtattcggcggagg gaccaagctgaccgtcctag (서열 번호 856)

[0151]

[0152] CTLA-4 항체의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역의 아미노산 서열은 아래 표 53A 및 표 53B에 제시된다:

[0153] [표 53A]

CTLA-4 항체의 중쇄(V_H) 상보성 결정 영역(CDR)

서열 번호	V_H CDR1	V_H CDR2	V_H CDR3
E1-A4	GGTFSTYP (서열 번호 25)	IIPILGTP (서열 번호 26)	AQDNGAFDT (서열 번호 27)
E1-A8	GFTFSSYV (서열 번호 28)	ISGSGGST (서열 번호 29)	ARGGSAWSLDI (서열 번호 30)
E1-A9	GYTFTSYY (서열 번호 31)	INPSGGST (서열 번호 32)	ARELKRGDYYYYYGMDV (서열 번호 33)
E1-A10	GFTFSGYD (서열 번호 34)	IGIRGDT (서열 번호 35)	VRDPSGHGMDV (서열 번호 36)
E1-A12	GDTFSRYG (서열 번호 37)	MSTVTGNT (서열 번호 38)	ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV (서열 번호 39)
E1-B6	GYIFTSYG (서열 번호 40)	ISSYNGNT (서열 번호 41)	ARGPQMDV (서열 번호 42)
E1-B10	GFTFSSYA (서열 번호 43)	ISGSGGST (서열 번호 44)	AREEGITGTGFDY (서열 번호 45)
E1-B11	GFTFSDHY (서열 번호 46)	SRNKANSYTT (서열 번호 47)	ARARGYMDV (서열 번호 48)
E1-B12	GDTFSRYG (서열 번호 49)	MSTVTGNT (서열 번호 50)	ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV (서열 번호 51)
T2-C10	GFTFSSYA (서열 번호 52)	ISYDGSNK (서열 번호 53)	ARDFSSSFLLGGY (서열 번호 54)
E1-C12	GYIFTSYG (서열 번호 55)	ISSYNGNT (서열 번호 56)	ARGPQMDV (서열 번호 57)
E2-A4	GFTFSSYV (서열 번호 413)	ISGSGGST (서열 번호 414)	ARGGSAWSLDI (서열 번호 415)
E2-A7	GFTFRSYA (서열 번호 416)	ISYDGDNT (서열 번호 417)	AKLGVTTYAFDI (서열 번호 418)
E2-A10	GGTFSSYA (서열 번호 419)	IIPILGIA (서열 번호 420)	ARDWDY (서열 번호 421)
E2-A12	GFTFSSYA (서열 번호 422)	ISGSGGST (서열 번호 423)	AREEGITGTGFDY (서열 번호 424)
E2-C4	GYTFTSYY (서열 번호 425)	INPSGGST (서열 번호 426)	ARELKRGDYYYYYGMDV (서열 번호 427)
E2-D4	GYTFITDY (서열 번호 428)	LIPSDGST (서열 번호 429)	ARDGSHYDFDN (서열 번호 430)
E2-E5	GFTFSSYA (서열 번호 431)	ITGNGGST (서열 번호 432)	AREEGITGTGFDY (서열 번호 433)
E2-F1	GYIFTSYG (서열 번호 434)	ISSYNGNT (서열 번호 435	ARGPQMDV (서열 번호 436)
E2-G5	GYTFTSYG (서열 번호 437)	ISAYNGNT (서열 번호 438)	ATDLWPIYCSGGSCYETSYYGMDV (서열 번호 439)
E2-G9	GYTFITDY (서열 번호 440)	LIPSDGST (서열 번호 441)	ARDGSHYDFDN (서열 번호 442)
E2-H5	GYTFTSYY (서열 번호 443)	INPSGGST (서열 번호 444)	AREEMAPFLSNYGMDV (서열 번호 445)
E2-H8	GFTVSSEY (서열 번호 446)	IYTSGPT (서열 번호 447)	ARVGNGGGYNL (서열 번호 448)
E2-H9	GFTFSSYA (서열 번호 449)	ISGSGTNT (서열 번호 450)	VREFGGPSNY (서열 번호 451)
E2-H10	GDTFSRYG (서열 번호 452)	MSTVTGNT (서열 번호 453)	ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV (서열 번호 454)
E1-D7	GFTFSSYG (서열 번호 58)	ISYSGNT (서열 번호 59)	ARLPYCSGGNCYDMDV (서열 번호 60)
T1-E6	GFTFSSYG (서열 번호 857)	ISYSGNT (서열 번호 858)	ARLPYCSGGNCYDMDV (서열 번호 859)

[0154]

[0155]

서열 번호	V_H CDR1	V_H CDR2	V_H CDR3
E4-F2	GFTFGDYA (서열 번호 860)	ITAKAHGGVT (서열 번호 861)	SNQRWLSSPL (서열 번호 862)
T1-A3	GFTFGDYA (서열 번호 863)	IRAKAHGGVT (서열 번호 864)	SNQRWLSSPL (서열 번호 865)
T1-A6	GFTFSSYS (서열 번호 866)	ISSSSSYI (서열 번호 867)	ARGVGGTMKMDV (서열 번호 868)
T1-A10	GFGFKNYW (서열 번호 869)	IKKDGSEK (서열 번호 870)	ARGHFGMDV (서열 번호 871)
E2-D5	GFTFVSYA (서열 번호 872)	ISGSGGDT (서열 번호 873)	VKSKGGIRKYMEV (서열 번호 874)
E2-G6	GFTFVNYA (서열 번호 875)	IIGSGGDT (서열 번호 876)	VKSKGGIRKYMEV (서열 번호 877)
E2-H3	GYTFSTYG (서열 번호 878)	VSAYRRNA (서열 번호 1000)	ARKRYGAFDV (서열 번호 879)
E2-H12	GFTVSSEY (서열 번호 880)	IYTSGPT (서열 번호 881)	ARVGNGGGYNL (서열 번호 882)
E2-H2	GYIFTSYG (서열 번호 883)	ISSYNGNT (서열 번호 884)	ARGPQMDV (서열 번호 885)
E2-D10	GDTFSRYG (서열 번호 886)	MSTVTGNT (서열 번호 887)	ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV (서열 번호 888)
E2-D11	GYTFTSYY (서열 번호 889)	INPSGGST (서열 번호 890)	ARELKRGDYYYYYGMDV (서열 번호 891)

[0156] [표 53B]

CTLA-4 항체의 경쇄(V_L) 상보성 결정 영역(CDR)

서열 번호	V_L CDR1	V_L CDR2	V_L CDR3
E1-A4	SSDVGGSDY (서열 번호 61)	EVS (서열 번호 62)	CSYAGSSTFV (서열 번호 63)
E1-A8	QDISNS (서열 번호 64)	GAS (서열 번호 65)	QQGNSFPIT (서열 번호 66)
E1-A9	GGSFADNY (서열 번호 67)	EHH (서열 번호 68)	QSYDSSTPVV (서열 번호 69)
E1-A10	NIGSKS (서열 번호 70)	DDS (서열 번호 71)	QVWANSTVV (서열 번호 72)
E1-A12	TGAVTTGHY (서열 번호 73)	DAT (서열 번호 74)	LLSYSGARV (서열 번호 75)
E1-B6	SSNIGAGYD (서열 번호 76)	GNS (서열 번호 77)	LSWDESLNAYV (서열 번호 78)
E1-B10	SGSVSTSYY (서열 번호 79)	TT.....N (서열 번호 80)	VLYMGSGIWV (서열 번호 81)
E1-B11	SGSIASYF (서열 번호 82)	DDN (서열 번호 83)	QSYHSSTFYV (서열 번호 84)
E1-B12	TGAVTTGHY (서열 번호 85)	DAT (서열 번호 86)	LLSYSGARV (서열 번호 87)
T2-C10	SGHSSYI (서열 번호 88)	LEGSGSY (서열 번호 89)	ETWDSNLPSWV (서열 번호 90)
E1-C12	SSNIGAGYD (서열 번호 91)	GNS (서열 번호 92)	LSWDESLNAYV (서열 번호 93)
E1-D7	SGSIASNY (서열 번호 94)	EDN (서열 번호 95)	QSYDSTNVV (서열 번호 96)
E2-A4	QDISNS (서열 번호 455)	GAS (서열 번호 456)	QQGNSFPIT (서열 번호 457)
E2-A7	SSDVGGYKY (서열 번호 458)	DVS (서열 번호 459)	SSYAGSNSHFV (서열 번호 460)
E2-A10	SGSVSSNYH (서열 번호 461)	NTD (서열 번호 462)	ALYMGSGISI (서열 번호 463)
E2-A12	SGSVSTSYY (서열 번호 464)	TTN (서열 번호 465)	VLYMGSGIWV (서열 번호 466)
E2-C4	GGSFADNY (서열 번호 467)	EHH (서열 번호 468)	QSYDSSTPVV (서열 번호 469)
E2-D4	SSDVGGYNY (서열 번호 470)	EVN (서열 번호 471)	SSYSSSSTLV (서열 번호 472)
E2-E5	SGSISTSYY (서열 번호 473)	TTN (서열 번호 474)	VLYMGSGIWV (서열 번호 475)
E2-F1	SSNIGAGYD (서열 번호 476)	GNS (서열 번호 477)	LSWDESLNAYV (서열 번호 478)
E2-G5	SSNIGSNY (서열 번호 479)	SNN (서열 번호 480)	AAWDDSLSGWV (서열 번호 481)
E2-G9	SSDVGGYNY (서열 번호 482)	EVN (서열 번호 483)	SSYSSSSTLV (서열 번호 484)
E2-H5	SDSLASNY (서열 번호 485)	ENN (서열 번호 486)	QSYDGTPV (서열 번호 487)
E2-H8	SGDVGAHDY (서열 번호 488)	EGS (서열 번호 489)	SSFAGTNNYV (서열 번호 490)
E2-H9	SSNIGAPYD (서열 번호 491)	ANK (서열 번호 492)	AAWDDSLGGLYV (서열 번호 493)
E2-H10	TGAVTTGHY (서열 번호 494)	DAT (서열 번호 495)	LLSYSGARV (서열 번호 496)
T1-E6	SGSIASNY (서열 번호 892)	EDN (서열 번호 893)	HSYDSTNVV (서열 번호 894)

[0157]

서열 번호	V_L CDR1	V_L CDR2	V_L CDR3
E4-F2	SSNIGSNT (서열 번호 895)	SNN (서열 번호 896)	AAWDDSLSGQV (서열 번호 897)
T1-A3	SSNIGSNT (서열 번호 898)	SNN (서열 번호 899)	AAWDDSLSGQV (서열 번호 900)
T1-A6	DSNIGSNY (서열 번호 901)	RNN (서열 번호 902)	AAWDDSLSGPV (서열 번호 903)
T1-A10	SLRRYY (서열 번호 904)	GKD (서열 번호 905)	GSRDSSGTRVV (서열 번호 906)
E2-D5	SNNVGNQG (서열 번호 907)	RNG (서열 번호 908)	SAWDRSLVAWV (서열 번호 909)
E2-G6	SNNVGNQG (서열 번호 910)	ING (서열 번호 911)	TAWDRSLVAWV (서열 번호 912)
E2-H3	SNNVGNQG (서열 번호 913)	RNN (서열 번호 914)	SAWDSSLSAVI (서열 번호 915)
E2-H12	SGDVGAHDY (서열 번호 916)	EGS (서열 번호 917)	SSFAGTNNYV (서열 번호 918)
E2-H2	SSNIGAGYD (서열 번호 919)	GNS (서열 번호 920)	LSWDESLNAYV (서열 번호 921)
E2-D10	TGAVTSGHY (서열 번호 922)	DTT (서열 번호 923)	LLSYSGDRV (서열 번호 924)
E2-D11	GGSFADNY (서열 번호 925)	EHH (서열 번호 926)	QSYDSSTPVV (서열 번호 927)

[0158]

[0159] CTLA-4 항체의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역의 핵산 서열은 아래 표 54A 및 표 54B에 제시된다:

[0160] [표 54A]

CTLA-4 항체의 중쇄(V_H) 상보성 결정 영역(CDR)

서열 번호	V_H CDR1	V_H CDR2	V_H CDR3
E1-A4	ggaggcacttttagcacctatcct (서열 번호 217)	attatccctattcttggaacacca (서열 번호 218)	gctcaagacaatggtgcttttgatacc (서열 번호 219)
E1-A8	ggattcacgtttagcagctatgtc (서열 번호 220)	attagtggtagtggtggtagcaca (서열 번호 221)	gcgagaggaggcagtgcctggtcgcttgatatc (서열 번호 222)
E1-A9	ggatacaccttcaccagctactat (서열 번호 223)	atcaaccctagtggtggtagcaca (서열 번호 224)	gcgagagaactaaaacgcggggattactactactactacggtatggacgtc (서열 번호 225)
E1-A10	ggattcaccttcagtggctacgac (서열 번호 226)	attggtatacgtggtgacaca (서열 번호 227)	gtaagagatccgtccggccacggtatggacgtc (서열 번호 228)
E1-A12	ggtgacacctttagcaggtatggg (서열 번호 229)	atgagcaccgtcactggaaacaca (서열 번호 230)	gcgagaggactatgtcgtgatagcagctgcctaaccccctactactattacggtatggacgtc (서열 번호 231)
E1-B6	ggttacatctttacgagttatggt (서열 번호 232)	atcagttcttacaatggtaacaca (서열 번호 233)	gcgagaggtccgcaaatggacgtc (서열 번호 234)
E1-B10	ggattcacctttagcagctatgcc (서열 번호 235)	attagtggtagtggtggtagcaca (서열 번호 236)	gcgagagaagagggtataactggaactggctttgactac (서열 번호 237)
E1-B11	ggattcacctttagtgaccactac (서열 번호 238)	agtagaaacaaagctaacagttacaccaca (서열 번호 239)	gcgagagcgaggggctacatggacgtc (서열 번호 240)
E1-B12	ggtgacacctttagcaggtatggg (서열 번호 241)	atgagcaccgtcactggaaacaca (서열 번호 242)	gcgagaggactatgtcgtgatagcagctgcctaaccccctactactattacggtatggacgtc (서열 번호 243)
T2-C10	ggattcaccttcagtagctatgct (서열 번호 244)	atatcatatgatggaagcaataaa (서열 번호 245)	gcgagagatttcagcagctcgttcctccttggtggctac (서열 번호 246)
E1-C12	ggttacatctttacgagttatggt (서열 번호 247)	atcagttcttacaatggtaacaca (서열 번호 248)	gcgagaggtccgcaaatggacgtc (서열 번호 249)
E1-D7	ggattcaccttcagcagctatggc (서열 번호 250)	atctcttacagtggcaacact (서열 번호 251)	gccagactgccatattgtagtggtggtaactgctacgatatggacgtc (서열 번호 252)
E2-A4	ggattcacgtttagcagctatgtc (서열 번호 637)	attagtggtagtggtggtagcaca (서열 번호 638)	gcgagaggaggcagtgcctggtcgcttgatatc (서열 번호 639)
E2-A7	ggattcactttcaggagttacgct (서열 번호 640)	atatcatatgatggagacaacact (서열 번호 641)	gcgaaactcggggtgactacgtatgcttttgatatc (서열 번호 642)
E2-A10	ggaggcaccttcagcagctatgct (서열 번호 643)	atcatccctatccttggtatagca (서열 번호 644)	gcgagagattgggactac (서열 번호 645)
E2-A12	ggattcacctttagcagctatgcc (서열 번호 646)	attagtggtagtggtggtagcaca (서열 번호 647)	gcgagagaagagggtataactggaactggctttgactac (서열 번호 648)
E2-C4	ggatacaccttcaccagctactat (서열 번호 649)	atcaaccctagtggtggtagcaca (서열 번호 650)	gcgagagaactaaaacgcggggattactactactactacggtatggacgtc (서열 번호 651)
E2-D4	ggatacaccttcatcaccgactat (서열 번호 652)	ctcatccccagtgatggaagtaca (서열 번호 653)	gcgagagatggtagtcattacgactttgacaac (서열 번호 654)
E2-E5	ggattcacctttagcagctatgcc (서열 번호 655)	attactggtaatggtggtagcaca (서열 번호 656)	gcgagagaagagggtataactggaactggctttgactac (서열 번호 657)

[0161]

[0162]

서열 번호	V_H CDR1	V_H CDR2	V_H CDR3
E2-F1	ggttacatctttacgagttatggt (서열 번호 658)	atcagttcttacaatggtaacaca (서열 번호 659)	gcgagaggtccgcaaatggacgtc (서열 번호 660)
E2-G5	ggttacacctttaccagctatggt (서열 번호 661)	atcagcgcttacaatggtaacaca (서열 번호 662)	gcaacagatctatggcccatatattgtagtggtggtagctgctacgaaacgagctactacggtatggacgtc (서열 번호 663)
E2-G9	ggatacaccttcatcaccgactat (서열 번호 664)	ctcatccccagtgatggaagtaca (서열 번호 665)	gcgagagatggtagtcattacgactttgacaac (서열 번호 666)
E2-H5	ggatacaccttcaccagctactat (서열 번호 667)	atcaaccctagtggtggtagcaca (서열 번호 668)	gcgagagaggagatggccccgttcctttcgaactacggtatggacgtc (서열 번호 669)
E2-H8	gggttcaccgtcagcagcgagtac (서열 번호 670)	atttatacaagtggtcccacc (서열 번호 671)	gcgagagtagggaatggaggtggctacaatttg (서열 번호 672)
E2-H9	ggattcacgtttagcagctatgcc (서열 번호 673)	ataagtggtagtggcactaataca (서열 번호 674)	gttagagagttcggtggtccctcaaactac (서열 번호 675)
E2-H10	ggtgacacctttagcaggtatggg (서열 번호 676)	atgagcaccgtcactggaaacaca (서열 번호 677)	gcgagaggactatgtcgtgatagcagctgcctaaccccctactactattacggtatggacgtc (서열 번호 678)
T1-E6	ggattcaccttcagcagctatggc (서열 번호 928)	atctcttacagtggcaacact (서열 번호 929)	gccagactgccatattgtagtggtggtaactgctacgatatggacgtc (서열 번호 930)
E4-F2	ggattcacctttggtgattatgct (서열 번호 931)	attacagccaaggctcacggtggggtaaca (서열 번호 932)	agtaatcaacgatggttgtcgtcgcctctc (서열 번호 933)
T1-A3	ggattcacctttggtgattatgct (서열 번호 934)	attagagccaaggctcacggtggggtaaca (서열 번호 935)	agtaatcaacgatggttgtcgtcgcctctc (서열 번호 936)
T1-A6	ggattcacctttagtagctatagc (서열 번호 937)	attagtagtagtagttacata (서열 번호 938)	gcgagaggtgtcgggggtactatgaagatggacgtc (서열 번호 939)
T1-A10	ggattcgggtttaagaactactgg (서열 번호 940)	ataaagaaagatggaagtgagaaa (서열 번호 941)	gcgaggggtcatttcggtatggacgtc (서열 번호 942)
E2-D5	ggattcacctttgtcagctatgcc (서열 번호 943)	attagtggtagtggtggtgacaca (서열 번호 944)	gtgaagtcaaaaggggaatacgaaagtatatggaggtc (서열 번호 945)
E2-G6	ggattcacctttgtcaactatgcc (서열 번호 946)	attattggtagtggtggtgacaca (서열 번호 947)	gtgaagtcaaaaggggaatacgaaagtatatggaggtc (서열 번호 948)
E2-H3	ggttacaccttctccacttatggt (서열 번호 949)	gtcagcgcttacagacgtaacgca (서열 번호 950)	gcgagaaagcgctacggtgcttttgatgtc (서열 번호 951)
E2-H12	gggttcaccgtcagcagcgagtac (서열 번호 952)	atttatacaagtggtcccacc (서열 번호 953)	gcgagagtagggaatggaggtggctacaatttg (서열 번호 954)
E2-H2	ggttacatctttacgagttatggt (서열 번호 955)	atcagttcttacaatggtaacaca (서열 번호 956)	gcgagaggtccgcaaatggacgtc (서열 번호 957)
E2-D10	ggtgacacctttagcaggtatggg (서열 번호 958)	atgagcaccgtcactggaaacaca (서열 번호 959)	gcgagaggactatgtcgtgatagcagctgcctaaccccctactactattacggtatggacgtc (서열 번호 960)
E2-D11	ggatacaccttcaccagctactat (서열 번호 961)	atcaaccctagtggtggtagcaca (서열 번호 962)	gcgagagaactaaaacgcggggattactactactacggtatggacgtc (서열 번호 963)

[0163] [표 54B]

CTLA-4 항체의 경쇄(V_L) 상보성 결정 영역(CDR)

서열 번호	V_L CDR1	V_L CDR2	V_L CDR3
E1-A4	agcagtgatgttggtggttctgactat (서열 번호 253)	gaggtcagt (서열 번호 254)	tgttcatatgctggaagtagtacttttgtc (서열 번호 255)
E1-A8	caggatattagcaactcg (서열 번호 256)	ggtgcatcc (서열 번호 257)	caacagggtaacagtttcccgatcacc (서열 번호 258)
E1-A9	ggtggcagctttgccgacaactat (서열 번호 259)	gaacatcac (서열 번호 260)	cagtcttatgatagcagcactcccgtggta (서열 번호 261)
E1-A10	aacattggaagtaaaagt (서열 번호 262)	gatgacagc (서열 번호 263)	caggtgtgggccaacagcactgtggtc (서열 번호 264)
E1-A12	actggagctgtcaccactggtcatta t (서열 번호 265)	gatgcaact (서열 번호 266)	ctgctctcctatagtggtgctcgggtg (서열 번호 267)
E1-B6	agctccaacatcggggcaggttatg at (서열 번호 268)	ggtaacagc (서열 번호 269)	ctatcatgggatgaaagcctgaatgcttatgtc (서열 번호 270)
E1-B10	tctggctcagtctctactagttactac (서열 번호 271)	accacaaac (서열 번호 272)	gtcctatatatgggtagtggcatttgggtg (서열 번호 273)
E1-B11	agtggcagcattgccagctacttt (서열 번호 274)	gacgataac (서열 번호 275)	cagtcttatcatagcagcacctttatgtc (서열 번호 276)
E1-B12	actggagctgtcaccactggtcatta t (서열 번호 277)	gatgcaact (서열 번호 278)	ctgctctcctatagtggtgctcgggtg (서열 번호 279)
T2-C10	agtgggcacagtagctacatc (서열 번호 280)	cttgaaggtagtggaagctac (서열 번호 281)	gagacctgggacagtaacctcccttcttgggtg (서열 번호 282)
E1-C12	agctccaacatcggggcaggttatg at (서열 번호 283)	ggtaacagc (서열 번호 284)	ctatcatgggatgaaagcctgaatgcttatgtc (서열 번호 285)
E1-D7	agtggcagcattgccagcaactat (서열 번호 286)	gaggataac (서열 번호 287)	cagtcttatgatagcaccaatgtggta (서열 번호 288)
E2-A4	caggatattagcaactcg (서열 번호 679)	ggtgcatcc (서열 번호 680)	caacagggtaacagtttcccgatcacc (서열 번호 681)
E2-A7	agcagtgatgttggtggttataagtat (서열 번호 682)	gatgtcagt (서열 번호 683)	agctcatatgcaggcagcaacagtcattttgtc (서열 번호 684)
E2-A10	tctggctcggtctctagtaactatcac (서열 번호 685)	aatacagac (서열 번호 686)	gctctctatatgggtagcggcatttcgata (서열 번호 687)
E2-A12	tctggctcagtctctactagttactac (서열 번호 688)	accacaaac (서열 번호 689)	gtcctatatatgggtagtggcatttgggtg (서열 번호 690)
E2-C4	ggtggcagctttgccgacaactat (서열 번호 691)	gaacatcac (서열 번호 692)	cagtcttatgatagcagcactcccgtggta (서열 번호 693)
E2-D4	agcagtgatgttggtggttataactat (서열 번호 694)	gaggtcaat (서열 번호 695)	agctcatattcgagcagcagcactttggtc (서열 번호 696)
E2-E5	tctggctcaatctctactagttactac (서열 번호 697)	accacaaac (서열 번호 698)	gtcctatatatgggtagtggcatttgggtg (서열 번호 699)
E2-F1	agctccaacatcggggcaggttatg at (서열 번호 700)	ggtaacagc (서열 번호 701)	ctatcatgggatgaaagcctgaatgcttatgtc (서열 번호 702)
E2-G5	agctccaacatcggaagtaattat (서열 번호 703)	agtaataat (서열 번호 704)	gcagcatgggatgacagcctgagtggttgggtg (서열 번호 705)
E2-G9	agcagtgatgttggtggttataactat (서열 번호 706)	gaggtcaat (서열 번호 707)	agctcatattcgagcagcagcactttggtc (서열 번호 708)
E2-H5	agtgacagccttgccagcaactat (서열 번호 709)	gaaaataac (서열 번호 710)	cagtcctatgatggcaccccggtg (서열 번호 711)
E2-H8	agcggtgacgttggtgcgcatgact at (서열 번호 712)	gagggcagt (서열 번호 713)	agctcatttgcaggaaccaacaattacgtc (서열 번호 714

[0164]

서열 번호	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
E2-H9	agctccaacatcggggcaccttatgat (서열 번호 715)	gctaacaag (서열 번호 716)	gcagcctgggatgacagcctgggtggtctttatgtc (서열 번호 717)
E2-H10	actggagctgtcaccactggtcattat (서열 번호 718)	gatgcaact (서열 번호 719)	ctgctctcctatagtggtgctcgggtg (서열 번호 720)
T1-E6	agtggcagcattgccagcaactat (서열 번호 964)	gaggataac (서열 번호 965)	cattcttatgatagcaccaatgtggta (서열 번호 966)
E4-F2	agctccaacatcggaagtaatact (서열 번호 967)	agtaataat (서열 번호 968)	gcagcatgggatgacagcctgagtggtcaagtg (서열 번호 969)
T1-A3	agctccaacatcggaagtaatact (서열 번호 970)	agtaataat (서열 번호 971)	gcagcatgggatgacagcctgagtggtcaagtg (서열 번호 972)
T1-A6	gactccaacatcggaagtaattat (서열 번호 973)	aggaataat (서열 번호 974)	gcagcatgggatgacagcctgagtggtccggtg (서열 번호 975)
T1-A10	agcctcagaaggtattat (서열 번호 976)	ggcaaagac (서열 번호 977)	ggctcacgggacagcagtggcacccgtgtggtc (서열 번호 978)
E2-D5	agcaacaatgttggcaaccaagga (서열 번호 979)	agaaatggc (서열 번호 980)	tcagcatgggacaggagcctcgtagcttgggtg (서열 번호 981)
E2-G6	agcaacaatgttggcaaccaagga (서열 번호 982)	ataaatggc (서열 번호 983)	acagcatgggacaggagcctcgtagcttgggtg (서열 번호 984)
E2-H3	agcaacaatgttggcaaccaagga (서열 번호 985)	aggaataac (서열 번호 986)	tcagcatgggacagcagcctcagtgctgtgata (서열 번호 987)
E2-H12	agcggtgacgttggtgcgcatgactat (서열 번호 988)	gagggcagt (서열 번호 989)	agctcatttgcaggaaccaacaattacgtc (서열 번호 990)
E2-H2	caggatattagcaactcg (서열 번호 991)	ggtgcatcc (서열 번호 992)	caacagggtaacagtttcccgatcacc (서열 번호 993)
E2-D10	actggagctgtcaccagtggtcattat (서열 번호 994)	gatacaacc (서열 번호 995)	ttgctctcctatagtggtgatcgagta (서열 번호 996)
E2-D11	ggtggcagctttgccgacaactat (서열 번호 997)	gaacatcac (서열 번호 998)	cagtcttatgatagcagcactcccgtggta (서열 번호 999)

[0165]

[0166] CTLA4 항체의 중쇄 및 경쇄 프레임워크 영역의 아미노산 서열은 아래 표 55A 및 표 55B에 제시된다:

[0167] [표 55A]

CTLA-4 항체의 중쇄(V_H) 프레임워크 영역(FR)

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
E1-A4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS (서열 번호 97)	ISWVRQAPGQGLEWMGG (서열 번호 98)	KYAQKFQDRVTITADESTSTAYMELSSLRSDDTAAYYC (서열 번호 99)	WGQGTMVTVSS (서열 번호 100)
E1-A8	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열 번호 101)	MSWVRQAPGKGLEWVSS (서열 번호 102)	DYADSVKGRFPISRDNSKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYC (서열 번호 103)	WGQGTTVTVSS (서열 번호 104)
E1-A9	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (서열 번호 105)	MHWVRQAPGQGLEWMGI (서열 번호 106)	SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC (서열 번호 107)	WGQGTTVTVSS (서열 번호 108)
E1-A10	QVQLVQSGGGLVQSGGSLRLSCAAS (서열 번호 109)	MHWVRQAAGKGLEWVSN (서열 번호 110)	YYSDSVKGRFIISRENAKSSLYLQMNSLRAGDTAVYYC (서열 번호 111)	WGKGTTVTVSS (서열 번호 112)
E1-A12	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKAS (서열 번호 113)	ITWVRQAPGQGLEWMGW (서열 번호 114)	NSAQKFQGRVFLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC (서열 번호 115)	WGKGTLVTVSS (서열 번호 116)
E1-B6	QVQLQQSGTEVKKPGASVKVSCKAS (서열 번호 117)	FTWVRQAPGQGLEWMGW (서열 번호 118)	DYAQKFEGRVTMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC (서열 번호 119)	WGQGTTVTVSS (서열 번호 120)
E1-B10	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열 번호 121)	MSWVRQAPGKGLEWVSA (서열 번호 122)	YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (서열 번호 123)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 124)
E1-B11	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열 번호 125)	MDWVRQAPGKGLEWVGR (서열 번호 126)	EYAASVKGRFTISRDESENSLYLQMNSLRAEDTAVYYC (서열 번호 127)	WGKGTTVTVSS (서열 번호 128)
E1-B12	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKAS (서열 번호 129)	ITWVRQAPGQGLEWMGW (서열 번호 130)	NSAQKFQGRVFLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC (서열 번호 131)	WGKGTLVTVSS (서열 번호 132)
T2-C10	EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAAS (서열 번호 133)	MHWVRQAPGKGLEWVAV (서열 번호 134)	YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (서열 번호 135)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 136)
E1-C12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (서열 번호 137)	FTWVRQAPGQGLEWMGW (서열 번호 138)	DYAQKFEGRVTMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC (서열 번호 139)	WGQGTTVTVSS (서열 번호 140)
E1-D7	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (서열 번호 141)	MHWVRQPPGEGLEWIGH (서열 번호 142)	YYNPSLRSRFSISKDTSKNQFSLHLRSVTAADTAVYYC (서열 번호 143)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 144)
E2-A4	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열 번호 497)	MSWVRQAPGKGLEWVSS (서열 번호 498)	DYADSVKGRFPISRDNSKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYC (서열 번호 499)	WGQGTTVTVSS (서열 번호 500)
E2-A7	QVQLVQSGGSVVRPGRSLRLACAAS (서열 번호 501)	MHWVRQTPGKGLEWVAV (서열 번호 502)	FYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (서열 번호 503)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 504)

[0168]

[0169]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
E2-A10	QVQLQQSGAEV KKPGSSVKVSCK AS (서열 번호 505)	ISWVRQAPGQG LEWMGR (서열 번호 506)	NYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYC (서열 번호 507)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 508)
E2-A12	QVQLVQSGGGL VQPGGSLRLSCA AS (서열 번호 509)	MSWVRQAPGK GLEWVSA (서열 번호 510)	YYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYC (서열 번호 511)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 512)
E2-C4	EVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCKA S (서열 번호 513)	MHWVRQAPGQ GLEWMGI (서열 번호 514)	SYAQKFQGRVTMT RDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYC (서열 번호 515)	WGQGTTVTVSS (서열 번호 516)
E2-D4	QVQLVQSGAEV KKPGASVKLSCK GS (서열 번호 517)	IHWVRQAPGQG LEWMGR (서열 번호 518)	IYAQKFRGRVTMT RDTSTRTVYMELSS LRSEDTALYYC (서열 번호 519)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 520)
E2-E5	QVQLVQSGGGL VQPGGSLRLSCA AS (서열 번호 521)	MSWVRQAPGK GLEWVSS (서열 번호 522)	YYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYC (서열 번호 523)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 524)
E2-F1	QVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCK AS (서열 번호 525)	FTWVRQAPGQG LEWMGW (서열 번호 526)	DYAQKFEGRVTMT TDTSTTTAYMELR GLKSDDTAMYYC (서열 번호 527)	WGQGTTVTVSS (서열 번호 528)
E2-G5	EVQLVESGA.EVR KPGESLTISCKAS (서열 번호 529)	ISWVRQAPGQG LEWMGW (서열 번호 530)	NYAQKLQ.GRVTM TTDTSTSTAYMELR SLRSDDTAVYYC (서열 번호 531)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 532)
E2-G9	QVQLVQSGAEV KKPGASVKLSCK GS (서열 번호 533)	IHWVRQAPGQG LEWMGR (서열 번호 534)	IYAQKFRGRVTMT RDTSTRTVYMELSS LRSEDTALYYC (서열 번호 535)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 536)
E2-H5	EVQLVESGAEVK KPGASVKVSCKA S (서열 번호 537)	MHWVRQAPGQ GLEWMGI (서열 번호 538)	SYAQKFQGRVTMT RDMSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYC (서열 번호 539)	WGQGTMVTVSS (서열 번호 540)
E2-H8	EVQLVQSGGGLI QPGGSLRLSCAA S (서열 번호 541)	MTWVRQAPGK GLEWVSN (서열 번호 542)	YYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYC (서열 번호 543)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 544)
E2-H9	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLPCAA S (서열 번호 545)	MSWVRQAPGK GLEWVSV (서열 번호 546)	HYADSVKGRFTISR DNFKNTVYLQVNS PRAEDTAVYYC (서열 번호 547)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 548)
E2-H10	QVQLVQSGGEV KKPGASVKVSCK AS (서열 번호 549)	ITWVRQAPGQG LEWMGW (서열 번호 550)	NSAQKFQGRVFLT RDTSTSTAYLELRS LRPDDTAVYYC (서열 번호 551)	WGKGTLVTVSS (서열 번호 552)
T1-E6	QVQLQESGG.GV VQPGRSLRLSCA AS (서열 번호 [ ])	MHWVRQPPGEG LEWIGH (서열 번호 [ ])	YYNPSLRSRFSISKD TSKNQFSLHLRSVT AADTAVYYC (서열 번호 [ ])	WGQGTLVTVSS (서열 번호 [ ])
E4-F2	QVQLVQSGG.GL VQPGRSLRLSCR GS (서열 번호 [ ])	MSWVRQAPGK GLEWIAF (서열 번호 [ ])	EYAASVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNS LKTEDTAVYYC (서열 번호 [ ])	WGQGTTVTVSS (서열 번호 [ ])
T1-A3	QVQLVQSGG.GL VQPGRSLRLSCR GS	MSWVRQAPGK GLEWIAF	EYAASVKGRFTISR DDSKNTAYLQMNS LKTEDTAVYYC	WGQGTTVTVSS (서열 번호 [ ])

[0170]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
	(서열 번호 [ ])	(서열 번호 [ ])	(서열 번호 [ ])	
T1-A6	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열 번호 [ ])	MNWVRQAPGKGLEWVSS (서열 번호 [ ])	YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYC (서열 번호 [ ])	WGQGTLVTVSS (서열 번호 [ ])
T1-A10	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열 번호 [ ])	MTWVRQAPGKGLEWVAN (서열 번호 [ ])	YYVDSVKGRFTSSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC (서열 번호 [ ])	WGPGTTVTVSS (서열 번호 [ ])
E2-D5	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열 번호 [ ])	MSWVRQAPGKGLEWVSS (서열 번호 [ ])	YYADSVKGRFTISRDNSESRLYLQMNSLGPEDTALYYC (서열 번호 [ ])	WGQGTMVTVSS (서열 번호 [ ])
E2-G6	QVPWCVWGRLGPAWGVPDTLLCAS (서열 번호 [ ])	MTWIRQAPGKGLEWVSC (서열 번호 [ ])	YYAHSVKGRITISKDNSQSRLYLLMNMLGPEDSVLYYC (서열 번호 [ ])	WGQGTMVTVSS (서열 번호 [ ])
E2-H3	EVQLVQSGPEVKKPGDSVKVPCKAS (서열 번호 [ ])	ISWVRQAPGQGLEWMGW (서열 번호 [ ])	NYAQKFQDRVTMTTDTSTNTAYMELKSLRSDDTAIYFC (서열 번호 [ ])	WGQGTMVTVSS (서열 번호 [ ])
E2-H12	EVQLVQSGGGLIQPGGSLRLSCAAS (서열 번호 [ ])	MTWVRQAPGKGLEWVSN (서열 번호 [ ])	YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC (서열 번호 [ ])	WGQGTLVTVSS (서열 번호 [ ])
E2-H2	QVQLQQSGTEVKKPGASVKVSCKAS (서열 번호 [ ])	FTWVRQAPGQGLEWMGW (서열 번호 [ ])	DYAQKFEGRVTMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC (서열 번호 [ ])	WGQGTTVTVSS (서열 번호 [ ])
E2-D10	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKAS (서열 번호 [ ])	ITWVRQAPGQGLEWMGW (서열 번호 [ ])	NSAQKFQGRVFLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC (서열 번호 [ ])	WGKGTLVTVSS (서열 번호 [ ])
E2-D11	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (서열 번호 [ ])	MHWVRQAPGQGLEWMGI (서열 번호 [ ])	SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC (서열 번호 [ ])	WGQGTTVTVSS (서열 번호 [ ])

[0171] [표 55B]

CTLA-4 항체의 경쇄(V_L) 프레임워크 영역(FR)

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
E1-A4	QSALTQPRSVSG SPGQSVTISCTGT (서열 번호 145)	VSWYQQHPGKA PKLIIY (서열 번호 146)	KRPSGVSDRFSGS KSGNTASLRISGL QAQDEADYYC (서열 번호 147)	FGSGTEVTVL (서열 번호 148)
E1-A8	DIQMTQSPSSVSA SIGDRVTITCRAS (서열 번호 149)	LAWYQQKPGKA PKLLIY (서열 번호 150)	NLRSGVPSRFSGG GSGTYFTLTISSLQ PEDFATYYC (서열 번호 151)	FGQGTRLEIK (서열 번호 152)
E1-A9	QPVLTQPHSVSES PGKTVTISCTRS (서열 번호 153)	VQWYQQRPGSA PTLMIY (서열 번호 154)	QRPFGVPDRFSGSI DSSSNSASLTISGL KTEDEADYYC (서열 번호 155)	FGGGTKLTVL (서열 번호 156)
E1-A10	QPVLTQPPSVSV APGQTARITCGG N (서열 번호 157)	VHWYQQKPGQ APVLVVY (서열 번호 158)	DRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISRVEA GDEADYYC (서열 번호 159)	FGGGTKVTVL (서열 번호 160)
E1-A12	QTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSS (서열 번호 161)	PYWFQQKPGQA PTTLIY (서열 번호 162)	HKHSWTPARFSGS VLGGKAALTLSGA QPEDEADYYC (서열 번호 163)	FGGGTKLTVL (서열 번호 164)
E1-B6	QSVLTQPPSVSG APGQRVTISCTGS (서열 번호 165)	VHWYQQLPGTA PKLLIY (서열 번호 166)	SRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQ SEDEADYYC (서열 번호 167)	FGSGTKVTVL (서열 번호 168)
E1-B10	QTVVTQEPSFSVS PGGTVTLTCGLS (서열 번호 169)	PSWYQQTPGQA PRTLIY (서열 번호 170)	TRSSGVPDRFSGSI LGNKAALTITGAQ ADDESDYYC (서열 번호 171)	FGGGTKLTVL (서열 번호 172)
E1-B11	NFMLTHPHSVSE SPGKTVTISCTRS (서열 번호 173)	VQWYQQRPGSS PTTVIY (서열 번호 174)	QRPSGVPDRFSGSI DSSSNSASLTISGL KTEDEADYYC (서열 번호 175)	FGTGTKVTVL (서열 번호 176)
E1-B12	QTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSS (서열 번호 177)	PYWFQQKPGQA PTTLIY (서열 번호 178)	HKHSWTPARFSGS VLGGKAALTLSGA QPEDEADYYC (서열 번호 179)	FGGGTKLTVL (서열 번호 180)
T2-C10	LPVLTQSSSASAS LGSSVKLTCTLS (서열 번호 181)	IAWHQQQPGKA PRYLMK (서열 번호 182)	NKGSGVPDRFSGS SSGADRYLTISNL QSEDEADYYC (서열 번호 183)	FGGGTKLTVL (서열 번호 184)
E1-C12	QSVLTQPPSVSG APGQRVTISCTGS (서열 번호 185)	VHWYQQLPGTA PKLLIY (서열 번호 186)	SRPSGVPDRFSGS KSGTSPSLAISGLQ SEDEADYYC (서열 번호 187)	FGSGTKVTVL (서열 번호 188)
E1-D7	NFMLTQPHSMSE SPGKTVTISCTRS (서열 번호 189)	VQWFQQRPGSA PTTVIY (서열 번호 190)	QRPSGVPDRFSGSI DRSSNSASLIISGL KTEDEADYYC (서열 번호 191)	FGGGTKLTVL (서열 번호 192)
E2-A4	DIQMTQSPSSVSA SIGDRVTITCRAS (서열 번호 553)	LAWYQQKPGKA PKLLIY (서열 번호 554)	NLRSGVPSRFSGG GSGTYFTLTISSLQ PEDFATYYC (서열 번호 555)	FGQGTRLEIK (서열 번호 556)
E2-A7	QSALTQPRSVSG	VSWYQHHPGKA	ERPSGVPDRFSGS	FGTGTKVTVL

[0172]

[0173]

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
	SPGQSVTISCTGT (서열 번호 557)	PKLMIY (서열 번호 558)	KSGNTASLTISGLQ AEDEADYYC (서열 번호 559)	(서열 번호 560)
E2-A10	QTVVTQEPSFSV APGGTVTLTCAL S (서열 번호 561)	PSWFQQTPGQA PRTLIY (서열 번호 562)	IRSHGVPDRFSGSL LGNKAALTITGAQ PNDESEYYC (서열 번호 563)	FGGGTKVTVL (서열 번호 564)
E2-A12	QTVVTQEPSFSVS PGGTVTLTCGLS (서열 번호 565)	PSWYQQTPGQA PRTLIY (서열 번호 566)	TRSSGVPDRFSGSI LGNKAALTITGAQ ADDESDYYC (서열 번호 567)	FGGGTKLTVL (서열 번호 568)
E2-C4	QPVLTQPHSVSES PGKTVTISCTRS (서열 번호 569)	VQWYQQRPGSA PTLMIY (서열 번호 570)	QRPFGVPDRFSGSI DSSSNSASLTISGL KTEDEADYYC (서열 번호 571)	FGGGTKLTVL (서열 번호 572)
E2-D4	QPVLTQPRSVSG SPGQSVTISCTGT (서열 번호 573)	VSWYQQHPGKA PKLIIY (서열 번호 574)	KRPSGVPDRFSGS KSGNTASLTVSGL QAEDEADYYC (서열 번호 575)	FGGGTKLTVL (서열 번호 576)
E2-E5	HTVVTQEPSFSVT PGGTVTLTCGLS (서열 번호 577)	PIWYQHTPGQAP RTLIY (서열 번호 578)	TPSSGVPDRFSGSI LGNKAALTITGAQ EDDESDYYC (서열 번호 579)	FGGRTKLTVL (서열 번호 580)
E2-F1	QSVLTQPPSVSG APGQRVTISCTGS (서열 번호 581)	VHWYQQLPGTA PKLLIY (서열 번호 582)	SRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLQ SEDEADYYC (서열 번호 583)	FGSGTKVTVL (서열 번호 584)
E2-G5	QPGLTQPPSASGT PGQRVTLSCSGS (서열 번호 585)	VFWYQQLPGTA PKLLIY (서열 번호 586)	QRPSGVPDRFSAS KSGTSASLAISGLR SEDEADYYC (서열 번호 587)	FGGGTKLTVL (서열 번호 588)
E2-G9	QPVLTQPRSVSG SPGQSVTISCTGT (서열 번호 589)	VSWYQQHPGKA PKLIIY (서열 번호 590)	KRPSGVPDRFSGS KSGNTASLTVSGL QAEDEADYYC (서열 번호 591)	FGGGTKLTVL (서열 번호 592)
E2-H5	NFMLTHPHSVSE SPGKTVTISCTGS (서열 번호 593)	VQWYQQRPGSA PTTVIY (서열 번호 594])	QRPSGVPDRFSGSI DGSSNSASLTISAL ETEDEADYYC (서열 번호 595)	FGTGTKLTVL (서열 번호 596)
E2-H8	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT (서열 번호 597)	VSWYQQHPGKA PKLMIY (서열 번호 598)	KRPSGVSNRFSGS KSGNTASLTVSGL QAEDEADYYC (서열 번호 599)	FGTGTKVAVL (서열 번호 600)
E2-H9	QSVLTHPPSVSG APGQRVTISCTG N (서열 번호 601)	VHWYQQLPGTA PKLLIY (서열 번호 602)	YRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLR SKDEADYYC (서열 번호 603)	FGTGTKVTVL (서열 번호 604)
E2-H10	QTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSS (서열 번호 605)	PYWFQQKPGQA PTTLIY (서열 번호 606)	HKHSWTPARFSGS VLGGKAALTLSGA QPEDEADYYC (서열 번호 607)	FGGGTKLTVL (서열 번호 608)
T1-E6	NFMLTQPHSMSE SPGKTVTISCTRS (서열 번호 [ ])	VQWFQQRPGSA PTTVIY (서열 번호 [ ])	QRPSGVPDRFSGSI DRSSNSASLIISGL KTEDEADYYC (서열 번호 [ ])	FGGGTKLTVL (서열 번호 [ ])
E4-F2	LPVLTQAPSASGT PGQRVTISCSGS (서열 번호 [ ])	VNWYQHLPGTA PKLLIY (서열 번호 [ ])	QRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLR SEDEADYYC	FGGGTKLTVL (서열 번호 [ ])

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
			(서열 번호 [ ])	
T1-A3	LPVLTQAPSASGT PGQRVTISCSGS (서열 번호 [ ])	VNWYQHLPGTA PKLLIY (서열 번호 [ ])	QRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLR SEDEADYYC (서열 번호 [ ])	FGGGTKLTVL (서열 번호 [ ])
T1-A6	QSVLTQPPSASGT PGQTVTITCSGS (서열 번호 [ ])	VYWYQQLPGTA PKLLIY (서열 번호 [ ])	QRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLR SEDEADYYC (서열 번호 [ ])	FGGGTKLTVL (서열 번호 [ ])
T1-A10	SSELTQDPAVSV ALGQTVRITCQG D (서열 번호 [ ])	ASWYQQKPGQA PLVVIF (서열 번호 [ ])	KRPSGIPDRFSGSR SGNTASLTITATQ AEDEADYYC (서열 번호 [ ])	FGGGTKVTRP (서열 번호 [ ])
E2-D5	QPGLTQPPSVSK GLRQTATLTCTG N (서열 번호 [ ])	AAWLQQHQGHP PKLLFF (서열 번호 [ ])	KRPSGISERFSASR SGSTASLTITELQP DDEADYYC (서열 번호 [ ])	FGGGTRVTVL (서열 번호 [ ])
E2-G6	HPGLTHPPSESKG LIHTATLTCTGN (서열 번호 [ ])	APWLHHHHGHP PKLLFF (서열 번호 [ ])	KRPSWISKRFSAS KSRSTASLTITELQ PDDDADYYC (서열 번호 [ ])	FGGGTRVTVL (서열 번호 [ ])
E2-H3	SYELTQPPSVSEG LRQTATLTCTGN (서열 번호 [ ])	AAWLQQHQGHP PKLLSY (서열 번호 [ ])	NRPSGISERLSASR SGNTASLTITGLQP EDEADYYC (서열 번호 [ ])	FGGGTKLTVL (서열 번호 [ ])
E2-H12	QSALTQPASVSG SPGQSITISCTGT (서열 번호 [ ])	VSWYQQHPGKA PKLMIY (서열 번호 [ ])	KRPSGVSNRFSGS KSGNTASLTVSGL QAEDEADYYC (서열 번호 [ ])	FGTGTKVAVL (서열 번호 [ ])
E2-H2	QSVLTQPPSVSG APGQRVTISCTGS (서열 번호 [ ])	VHWYQQLPGTA PKLLIY (서열 번호 [ ])	SRPSGVPDRFSGS KSGTSPSLAISGLQ SEDEADYYC (서열 번호 [ ])	FGSGTKVTVL (서열 번호 [ ])
E2-D10	QTVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGSS (서열 번호 [ ])	PYWFQQKPGQA PRTLIY (서열 번호 [ ])	NRHSWTPARFSGS LLGAKAALTLSGV QPEDEADYYC (서열 번호 [ ])	FGGETKLTVL (서열 번호 [ ])
E2-D11	QPVLTQPHSVSES PGKTVTISCTRS (서열 번호 [ ])	VQWYQQRPGSA PTLMIY (서열 번호 [ ])	QRPFGVPDRFSGSI DSSSNSASLTISGL KTEDEADYYC (서열 번호 [ ])	FGGGTKLTVL (서열 번호 [ ])

[0174]

[0175] CTLA-4 항체의 중쇄 및 경쇄 프레임워크 영역의 핵산 서열은 아래 표 56A 및 표 56B에 제시된다:

[0176] [표 56A]

CTLA-4 항체의 중쇄(V_H) 프레임워크 영역(FR)

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
E1-A4	caggtgcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaagtctcctgcaaggcttct (서열 번호 289)	atcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggaggg (서열 번호 290)	aagtacgcacagaagttccaggacagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacggcctacatggagctgagcagcctgagatcagacgacacggccgcctattattgt (서열 번호 291)	tggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcag (서열 번호 292)
E1-A8	caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctct (서열 번호 293)	atgagttgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaagt (서열 번호 294)	gactacgcagactccgtgaaggccggttccccatctccagagacaattccaagaacacattgtatctggaaatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtattattactgt (서열 번호 295)	tggggccaagggaccacggtcaccgtctcctcag (서열 번호 296)
E1-A9	gaggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcatct (서열 번호 297)	atgcactgggtgcgacaggccccctggacaagggcttgagtggatgggaata (서열 번호 298)	agctacgcacagaagttccaggcagagtcaccatgaccaggacacgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgt (서열 번호 299)	tggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca (서열 번호 300)
E1-A10	caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtacagtctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctct (서열 번호 301)	atgcactgggtccgccaagcagcaggaaaaggtctagagtgggtctcaaat (서열 번호 302)	tactattcagactccgtgaaggccgattcatcatctccagagaaaatgccaagagctccttgtatcttcaaatgaacagcctgagagccgggggacacggctgtgtattattgt (서열 번호 303)	tggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctcag (서열 번호 304)
E1-A12	caggtgcagctggtgcagtctggaggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttct (서열 번호 305)	atcacctgggtgcgtcaggccccctggacaagggcttgagtggatgggatgg (서열 번호 306)	aactccgcgcagaagttccaggcagagtcttcttgacccgagacacatccacgagcacagcctacttggagctgaggagcctgagacctgacgacacggccgtctattactgt (서열 번호 307)	tggggcaaaggcaccctggtcaccgtctcctcag (서열 번호 308)
E1-B6	caggtacagctgcagcagtcaggaactgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaaagtctcctgcaaggcttct (서열 번호 309)	ttcacttgggtgcggcaggccccggacaaggcctgagtggatgggatgg (서열 번호 310)	gactatgcacaaaagttcgaggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgaccacagcctatatggagttgaggggtctgaaatctgacgacacggccatgtattattgt (서열 번호 311)	tggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca (서열 번호 312)
E1-B10	caggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctct (서열 번호 313)	atgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagct (서열 번호 314)	tactacgcagactccgtgaaggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtgtattactgt (서열 번호 315)	tggggccagggcaccctggtcaccgtctcctcag (서열 번호 316)
E1-B11	gaggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtccagcctggagggtccctgagactctcctgtgcagcctct (서열 번호 317)	atggactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggttggccgt (서열 번호 318)	gaatacgccgcgtctgtgaaaggcagattcaccatctcaagagatgaatcagagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgt (서열 번호 319)	tggggcaaagggaccacggtcaccgtctcctca (서열 번호 320)
E1-B12	caggtgcagctggtgcagt	atcacctgggtgcgtcag	aactccgcgcagaagttccag	tggggcaaaggcaccctg

[0177]

[0178]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
	ctggaggtgaggtgaaga agcctggggcctcagtga aggtctcctgcaaggcttct (서열 번호 321)	gcccctggacaagggctt gagtggatgggatgg (서열 번호 322)	ggcagagtcttcttgacccga gacacatccacgagcacagc ctacttggagctgaggagcct gagacctgacgacacggccg tctattactgt (서열 번호 323)	gtcaccgtctcctcag (서열 번호 324)
T2-C10	gaggtgcagctggtgcag tctgggggaggcgtggtc cagcctgggaggtccctg agactctcctgtgcagcct ct (서열 번호 325)	atgcactgggtccgccag gctccaggcaaggggct ggagtgggtggcagtt (서열 번호 326)	tactacgcagactccgtgaag ggccgattcaccatctccaga gacaattccaagaacacgctg tatctgcaaatgaacagcctga gagctgaggacacggctgtgt attactgt (서열 번호 327)	tggggccagggaaccctg gtcaccgtctcctcag (서열 번호 328)
E1-C12	caggtgcagctggtgcagt ctggggctgaggtgaaga agcctggggcctcagtga aggtctcctgcaaggcttct (서열 번호 329)	ttcacttgggtgcggcag gcccccggacaaggcct tgagtggatgggatgg (서열 번호 330)	gactatgcacaaaagttcgag ggcagagtcaccatgaccaca gacacatccacgaccacagc ctatatggagttgaggggtctg aaatctgacgacacggccatg tattattgt (서열 번호 331)	tggggccaagggaccacg gtcaccgtctcctca (서열 번호 332)
E1-D7	caggtgcagctgcaggag tcgggggaggcgtggtc cagcctgggaggtctctga gactctcctgtgcagcctct (서열 번호 333)	atgcactgggtccgccag cccccaggggagggcct ggagtggattgggcac (서열 번호 334)	tactacaacccgtcgctcagaa gtcgatttagtatttcaaaagac acgtccaagaatcagttctccc tgcacctgaggtctgtgactgc cgcagacacggccgtttattac tgt (서열 번호 335)	tggggccaaggcaccctg gtcaccgtctcctca (서열 번호 336)
E2-A4	caggtgcagctggtgcagt ctgggggaggcttggtac agcctgggggtccctga gactctcctgtgcagcctct (서열 번호 721)	atgagttgggtccgccag gctccagggaaggggct ggagtgggtctcaagt (서열 번호 722)	gactacgcagactccgtgaag ggccggttcccatctccaga gacaattccaagaacacattgt atctggaaatgaacagcctga gagctgaggacacggctgtat attactgt (서열 번호 723)	tggggccaagggaccacg gtcaccgtctcctcag (서열 번호 724)
E2-A7	caggtgcagctggtgcagt ctgggggaagtgtggtcc ggcctgggaggtccctgc gactcgcctgtgcagcctc t (서열 번호 725)	atgcactgggtccgccag actccaggcaaggggct ggagtgggtggcagtt (서열 번호 726)	ttttatgcagacgccgtgaagg gccggttcaccatctccagag acaattccaagaacacgctgta tctgcaaatgaacagcctgag agctgaggacacggctgtgta ttactgt (서열 번호 727)	tggggccaaggaaccctg gtcaccgtctcctcag (서열 번호 728)
E2-A10	caggtacagctgcagcag tcaggggctgaggtgaag aagcctgggtcctcggtga aggtctcctgcaaggcttct (서열 번호 729)	atcagctgggtgcgacag gcccctggacaagggctt gagtggatgggaagg (서열 번호 730)	aactacgcacagaagttccag ggcagagtcacgattaccgcg gacgaatccacgagcacagc ctacatggagctgagcagcct gagatctgaggacacggccg tgtattactgt (서열 번호 731)	tggggccagggcaccctg gtcaccgtctcctcag (서열 번호 732)
E2-A12	caggtgcagctggtgcagt ctgggggaggcttggtac agcctgggggtccctga gactctcctgtgcagcctct (서열 번호 733)	atgagctgggtccgccag gctccagggaaggggct ggagtgggtctcagct (서열 번호 734)	tactacgcagactccgtgaag ggccggttcaccatctccaga gacaattccaagaacacgctg tatctgcaaatgaacagcctga gagctgaggacacggctgtgt attactgt (서열 번호 735)	tggggccagggcaccctg gtcaccgtctcctcag (서열 번호 736)
E2-C4	gaggtgcagctggtgcag tctggggctgaggtgaag aagcctggggcctcagtg aaggtttcctgcaaggcat ct	atgcactgggtgcgacag gcccctggacaagggctt gagtggatgggaata (서열 번호 738)	agctacgcacagaagttccag ggcagagtcaccatgaccag ggacacgtccacgagcacag tctacatggagctgagcagcc tgagatctgaggacacggcc	tggggccaagggaccacg gtcaccgtctcctca (서열 번호 740)

[0179]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
	(서열 번호 737)		gtgtattactgt (서열 번호 739)	
E2-D4	caggtgcagctggtgcagt ctggagctgaggtgaaga agcctggggcctcagtga agctttcctgcaagggatct (서열 번호 741)	atacactgggtgcggcag gcccctggacaagggctt gagtggatgggaaga (서열 번호 742)	atttacgcacagaagttccgg ggcagagtcaccatgaccag ggacacgtccacgagaacgg tctacatggagctgagcagcc tgcgatcagaggacacggcc ctatattattgt (서열 번호 743)	tggggccagggcaccctg gtcaccgtctcctcag (서열 번호 744)
E2-E5	caggtgcagctggtgcagt ctgggggaggcttggtac agcctgggggtccctga gactctcctgtgcagcctct (서열 번호 745)	atgagctgggtccgccag gctccagggaaggggct ggagtgggtctcatct (서열 번호 746)	tactacgcagactccgtgaag ggccggttcaccatctccaga gacaattccaagaacacgctg tatctgcaaatgaacagcctga gagctgaggacacggctgtgt attactgt (서열 번호 747)	tggggccagggcaccctg gtcaccgtctcctcag (서열 번호 748)
E2-F1	caggtacagctgcagcag tcaggaactgaggtgaag aagcctggggcctcagtg aaagtctcctgcaaggctt ct (서열 번호 749)	ttcacttgggtgcggcag gccccggacaaggcct tgagtggatgggatgg (서열 번호 750)	gactatgcacaaaagttcgag ggcagagtcaccatgaccaca gacacatccacgaccacagc ctatatggagttgaggggtctg aaatctgacgacacggccatg tattattgt (서열 번호 751)	tggggccaagggaccacg gtcaccgtctcctca (서열 번호 752)
E2-G5	gaggtgcagctggtggag tctggagccgaggtgaga aagcccggagagtctctg acgatctcctgcaaggctt ct (서열 번호 753)	atcagctgggtgcgacag gcccctggacaagggctt gagtggatgggatgg (서열 번호 754)	aactatgcacagaagctccag ggcagagtcaccatgaccaca gacacatccacgagcacagc ctacatggagctgaggagcct gagatctgacgacacggccgt gtattactgt (서열 번호 755)	tggggccaaggcaccctg gtcaccgtctcttca (서열 번호 756)
E2-G9	caggtgcagctggtgcagt ctggagctgaggtgaaga agcctggggcctcagtga agctttcctgcaagggatct (서열 번호 757)	atacactgggtgcggcag gcccctggacaagggctt gagtggatgggaaga (서열 번호 758)	atttacgcacagaagttccgg ggcagagtcaccatgaccag ggacacgtccacgagaacgg tctacatggagctgagcagcc tgcgatcagaggacacggcc ctatattattgt (서열 번호 759)	tggggccagggcaccctg gtcaccgtctcctcag (서열 번호 760)
E2-H5	gaggtgcagctggtggag tctggggctgaggtgaag aagcctggggcctcagtg aaggtttcctgcaaggcat ct (서열 번호 761)	atgcactgggtgcgacag gcccctggacaagggctt gagtggatgggaata (서열 번호 762)	agctacgcacagaagttccag ggcagagtcaccatgaccag ggacatgtccacgagcacagt ctacatggagctgagcagcct gagatctgaggacacggctgt gtattactgt (서열 번호 763)	tggggccaagggacaatg gtcaccgtctcttca (서열 번호 764)
E2-H8	gaggtgcagctggtgcag tctggaggaggcttgatcc agccgggggggtccctga gactctcctgcgcagcctc t (서열 번호 765)	atgacctgggtccgccag gctccagggaaggggct ggagtgggtctcaaat (서열 번호 766)	tactacgcagactctgtgaag ggccgattcaccatctccagg gacaacgccaagaactcactg tatctgcaaatgaacagcctga gagccgaggacacggccgtg tattactgt (서열 번호 767)	tggggccagggcaccctg gtcaccgtctcctcag (서열 번호 768)
E2-H9	gaggtgcagctggtggag tctgggggaggcttggttc agccgggggggtccctaa gactgccctgtgcagcctc t (서열 번호 769)	atgagctgggtccgccag gctccagggaaggggct ggagtgggtctctgtt (서열 번호 770)	cactacgcagactccgtgaag ggccggttcaccatctccaga gacaatttcaagaacacggtat atctgcaagtgaacagcccga gagccgaggacacggccgtc tattattgt (서열 번호 771)	tggggccagggcaccctg gtcaccgtctcctcag (서열 번호 772)
E2-H10	caggtgcagctggtgcagt	atcacctgggtgcgtcag	aactccgcgcagaagttccag	tggggcaaaggcaccctg

[0180]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
	ctggaggtgaggtgaaga agcctggggcctcagtga aggtctcctgcaaggcttct (서열 번호 773)	gcccctggacaagggctt gagtggatgggatgg (서열 번호 774)	...ggcagagtcttcttgacccg agacacatccacgagcacag cctacttggagctgaggagcc tgagacctgacgacacggcc gtctattactgt (서열 번호 775)	gtcaccgtctcctcag (서열 번호 776)
T1-E6	caggtgcagctgcaggag tcgggggaggcgtggtc cagcctgggaggtctctga gactctcctgtgcagcctct (서열 번호 [ ])	atgcactgggtccgccag cccccagggagggcct ggagtggattgggcac (서열 번호 [ ])	tactacaacccgtcgctcagaa gtcgatttagtatttcaaaagac acgtccaagaatcagttctccc tgcacctgaggtctgtgactgc cgcagacacggccgtttattac tgt (서열 번호 [ ])	tggggccaaggcaccctg gtcaccgtctcctca (서열 번호 [ ])
E4-F2	caggtgcagctggtgcagt ctgggggaggcttggtac agccagggcggtccctga gactctcctgtagaggttct (서열 번호 [ ])	atgagctgggtccgccag gctccagggaaggggct ggaatggatagctttc (서열 번호 [ ])	gaatatgccgcgtctgtgaaa ggcagattcaccatctcaaga gatgattcaaagaacacggcg tatctgcaaatgaacagcctga aaaccgaggacacggccgtg tattactgc (서열 번호 [ ])	tggggccaagggaccacg gtcaccgtctcctcag (서열 번호 [ ])
T1-A3	caggtgcagctggtgcagt ctgggggaggcttggtac agccagggcggtccctga gactctcctgtagaggttct (서열 번호 [ ])	atgagctgggtccgccag gctccagggaaggggct ggaatggatagctttc (서열 번호 [ ])	gaatatgccgcgtctgtgaaa ggcagattcaccatctcaaga gatgattcaaagaacacggcg tatctgcaaatgaacagcctga aaaccgaggacacggccgtg tattactgc (서열 번호 [ ])	tggggccaagggaccacg gtcaccgtctcctcag (서열 번호 [ ])
T1-A6	caggtgcagctggtgcagt ctgggggaggcttggtac agcctgggggtccctga gactctcctgtgcagcctct (서열 번호 [ ])	atgaactgggtccgccag gctccagggaaggggct ggagtgggtctcatcc (서열 번호 [ ])	tactacgcagactcagtgaag ggccgattcaccatctccaga gacaacgccaagaactcactg tatctgcaaatgaacagcctga gagacgaggacacggctgtg tattactgt (서열 번호 [ ])	tggggccaaggcaccctg gtcaccgtctcctcag (서열 번호 [ ])
T1-A10	caggtgcagctggtgcagt ctgggggaggcttggtcc agccgggggggtccctgc gactctcctgtgcagcctct (서열 번호 [ ])	atgacctgggtccgccag gccccagggaaggggct ggagtgggtggccaat (서열 번호 [ ])	tactatgtggactctgtgaagg gccgattcaccagctccagag acaacgccaagaactcactgt atctccaaatgaacagcctga gagccgaggacacggccgta tattactgt (서열 번호 [ ])	tggggcccagggaccacg gtcaccgtctcctca (서열 번호 [ ])
E2-D5	caggtgcagctggtgcagt ctgggggaggcttggtcc agcctgggggtccctga gactctcctgtgcagcctct (서열 번호 [ ])	atgagctgggtccgccag gctccagggaaggggct ggagtgggtctcaagt (서열 번호 [ ])	tactacgcagactccgtgaag ggccggttcaccatctccaga gacaattccgagagcaggctg tatttgcaaatgaacagcctgg gacctgaggacacggcccttt attactgt (서열 번호 [ ])	tggggccaagggacaatg gtcaccgtctcttcag (서열 번호 [ ])
E2-G6	caggtgccctggtgcgtct gggggaggcttggtccag cctgggggtccctgatac tctcctgtgcgcctct (서열 번호 [ ])	atgacctggatccgccag gctccagggaaggggct ggagtgggtctcatgt (서열 번호 [ ])	tactacgcacactccgtgaag gggcggatcaccatctccaaa gacaattcccagagcaggctg tatttgctaatgaacatgctggg acctgaggactcggtcctttatt actgt (서열 번호 [ ])	tggggccaagggacaatg gtcaccgtctcttcag (서열 번호 [ ])
E2-H3	gaggtgcagctggtgcag tctgggcctgaggtgaaga agcctggggactcagtga aggtcccctgcaaggcttc t	atcagttgggtgcgacag gccccctggacaagggctt gagtggatgggatgg (서열 번호 [ ])	aactatgcacagaaattccag gacagagtcaccatgaccaca gacacatccacgaacacagc ctacatggagctgaagagcct gagatctgacgacacggccat	tggggccaagggacaatg gtcaccgtctcttcag (서열 번호 [ ])

[0181]

Seq ID	VH FR1	VH FR2	VH FR3	VH FR4
	(서열 번호 [ ])		atatttctgt (서열 번호 [ ])	
E2-H12	gaggtgcagctggtgcag tctggaggaggcttgatcc agccgggggggtccctga gactctcctgcgcagcctc t (서열 번호 [ ])	atgacctgggtccgccag gctccagggaaggggct ggagtgggtctcaaat (서열 번호 [ ])	tactacgcagactctgtgaag ggccgattcaccatctccagg gacaacgccaagaactcactg tatctgcaaatgaacagcctga gagccgaggacacggccgtg tattactgt (서열 번호 [ ])	tggggccagggcaccctg gtcaccgtctcctca (서열 번호 [ ])
E2-H2	caggtacagctgcagcag tcaggaactgaggtgaag aagcctggggcctcagtg aaagtctcctgcaaggctt ct (서열 번호 [ ])	ttcacttgggtgcggcag gccccccggacaaggcct tgagtggatgggatgg (서열 번호 [ ])	gactatgcacaaaagttcgag ggcagagtcaccatgaccaca gacacatccacgaccacagc ctatatggagttgaggggtctg aaatctgacgacacggccatg tattattgt (서열 번호 [ ])	tggggccaagggaccacg gtcaccgtctcctca (서열 번호 [ ])
E2-D10	caggtgcagctggtgcagt ctggaggtgaggtgaaga agcctggggcctcagtga aggtctcctgcaaggcttct (서열 번호 [ ])	atcacctgggtgcgtcag gcccctggacaagggctt gagtggatgggatgg (서열 번호 [ ])	aactccgcgcagaagttccag ggcagagtcttcttgaccaga gacacatccacgagcacagc ctacttggagctgaggagcct gagacctgacgacacggccg tctattactgt (서열 번호 [ ])	tggggcaaaggcaccctg gtcaccgtctcctca (서열 번호 [ ])
E2-D11	gaggtgcagctggtgcag tctggggctgaggtgaag aagcctggggcctcagtg aaggtttcctgcaaggcat ct (서열 번호 [ ])	atgcactgggtgcgacag gcccctggacaagggctt gagtggatgggaata (서열 번호 [ ])	agctacgcacagaagttccag ggcagagtcaccatgaccag ggacacgtccacgagcacag tctacatggagctgagcagcc tgagatctgaggacacggcc gtgtattactgt (서열 번호 [ ])	tggggccaagggaccacg gtcaccgtctcctca (서열 번호 [ ])

[0182] [표 56B]

CTLA-4 항체의 경쇄(V_L) 프레임워크 영역(FR)

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
E1-A4	cagtctgccctgactcagcctcgctcagtgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaacc (서열 번호 337)	gtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagcccccaaactcataatttat (서열 번호 338)	aagcggccctcaggggtttctgatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgagaatctcggggctccaggctcaggacgaggctgattattactgc (서열 번호 339)	ttcggtagtgggaccgaggtcaccgtcctgg (서열 번호 340)
E1-A8	gacatccagatgaccagtctccatcttctgtgtctgcatctatagagacagagtcaccatcacttgtcgggcgagt (서열 번호 341)	ttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaaactcctgatctat (서열 번호 342)	aatttgcgaagtggggtcccttcaaggttcagcggcggtggatctgggacgtatttcactctcactatcagtagcctacagcctgaagattttgcgacttactattgt (서열 번호 343)	ttcggccaagggacgcgactggagattaaac (서열 번호 344)
E1-A9	cagcctgtgctgactcagccgcactctgtgtcggagtctccgggaagacggtcacatctcctgcacccgcagc (서열 번호 345)	gtgcagtggtaccaacagcgcccgggcagtgccccccaccttatgatctat (서열 번호 346)	caaagacccttggggtccctgatcgattctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactactactgt (서열 번호 347)	ttcggcggagggaccaagctgaccgtcctag (서열 번호 348)
E1-A10	cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgtcagtggccccaggacagacggccaggattacctgtgggggaaac (서열 번호 349)	gtgcactggtaccagcagaagccaggccaggcccctgtgttggtcgtctat (서열 번호 350)	gaccggccctcagggatccct...gagcgattctctggctccaactctgggaacacggccaccctgaccatcagcagggtcgaagccggggatgaggccgactattactgt (서열 번호 351)	ttcggcggagggaccaaggtgaccgtcctgg (서열 번호 352)
E1-A12	cagactgtggtgactcaggagccctcactgactgtgtcccccaggagggacagtcactctcacctgtggctccagc (서열 번호 353)	ccctactggttccagcagaagcctggccaggcccccacgacactgatttat (서열 번호 354)	cacaaacactcctggacccctgcccggttctcaggctccgtccttgggggcaaagctgccctgaccctttcgggtgcgcagcctgaagatgaggctgactattactgc (서열 번호 355)	ttcggcggagggaccaagctgaccgtcctca (서열 번호 356)
E1-B6	cagtctgtgctgactcagccaccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagc (서열 번호 357)	gtacactggtaccagcagcttccaggaacagccccccaaactcctcatctat (서열 번호 358)	agtcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccagtctgaagatgaggctgattattattgt (서열 번호 359)	tttggatctgggaccaaggtcaccgtcctgg (서열 번호 360)
E1-B10	cagactgtggtgactcaggagccatcgttctcagtgtcccctggagggacagtcacactcacttgtggcttgagc (서열 번호 361)	cccagctggtaccagcagaccccaggccaggctccacgcacactcatctac (서열 번호 362)	actcgctcttctggggtccctgatcgcttctctggctccatccttgggaacaaagctgcctcaccatcacgggggcccaggcagatgatgaatctgattattactgt (서열 번호 363)	ttcggcggagggaccaagctgaccgtcctag (서열 번호 364)
E1-B11	aattttatgctgactcaccccccactctgtgtcggagtctccggggaagacggtaaccatctc	gtgcagtggtaccagcagcgcccgggcagttcccccaccactgtgatctat (서열 번호 366)	caaagaccctctggggtccctgatcggttctctggctccatcgacagctcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgactattactgt	ttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctag (서열 번호

[0183]

[0184]

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
	ctgcacccgcagc (서열 번호 365)		(서열 번호 367)	368)
E1-B12	cagactgtggtgact caggagccctcactg actgtgtccccagga gggacagtcactctc acctgtggctccagc (서열 번호 369)	ccctactggttccagcagaa gcctggccaggcccccacg acactgatttat (서열 번호 370)	cacaaacactcctggacccctgcccggtt ctcaggctccgtccttgggggcaaagct gccctgacccttttcgggtgcgcagcctga agatgaggctgactattactgc (서열 번호 371)	ttcggcggagggа ccaagctgaccgtc ctca (서열 번호 372)
T2-C10	ctgcctgtgctgactc aatcatcctctgcctct gcttccctgggatcct cggtcaagctcacct gcactctgagc (서열 번호 373)	atcgcatggcatcagcagca gccagggaaggcccctcgg tacttgatgaag (서열 번호 374)	aacaaggggagcggagttcctgatcgct tctcaggctccagctctggggctgaccgc tacctcaccatctccaacctccagtctgag gatgaggctgattattactgt (서열 번호 375)	ttcggcggagggа ccaagctgaccgtc cta (서열 번호 376)
E1-C12	cagtctgtgctgactc agccaccctcagtgt ctggggccccaggg cagagggtcaccatc tcctgcactgggagc (서열 번호 377)	gtacactggtaccagcagctt ccaggaacagccccaaac tcctcatctat (서열 번호 378)	agtcggccctcaggggtccctgaccgatt ctctggctccaagtctggcacctcaccct ccctggccatcagtgggctccagtctgaa gatgaggctgattattattgt (서열 번호 379)	tttggatctgggacc aaggtcaccgtcct gg (서열 번호 380)
E1-D7	aattttatgctgactca gccccactctatgtcg gagtctccggggaa gacggtgaccatctc ctgcacccgcagc (서열 번호 381)	gtgcagtggttccagcagcg cccgggcagtgcccccacc actgtgatctat (서열 번호 382)	caacgaccctctggggtccctgatcggtt ctctggctccatcgacaggtcctccaact ctgcctccctcatcatctctggactgaaga ctgaggacgaggctgactactactgt (서열 번호 383)	ttcggcggagggа ccaagctgaccgtc ctg (서열 번호 384)
E2-A4	gacatccagatgacc cagtctccatcttctgt gtctgcatctatagga gacagagtcaccatc acttgtcgggcgagt (서열 번호 777)	ttagcctggtatcagcagaaa ccagggaaagcccctaaact cctgatctat (서열 번호 778)	aatttgcgaagtggggtcccttcaaggttc agcggcggtggatctgggacgtatttcac tctcactatcagtagcctacagcctgaag attttgcgacttactattgt (서열 번호 779)	ttcggccaaggga cgcgactggagatt aaac (서열 번호 780)
E2-A7	cagtctgccctgactc agcctcgctcagtgt ccgggtctcctggac agtcagtcaccatctc ctgcactggaacc (서열 번호 781)	gtctcctggtaccaacacca cccaggcaaagcccccaaa ctcatgatttat (서열 번호 782)	gagcggccctcaggggtccctgatcgct tctctggctccaagtctggcaacacggcc tccctgaccatctctgggctccaggcgga ggatgaggctgattattactgc (서열 번호 783)	ttcggcactgggac caaagtcaccgtcc tag (서열 번호 784)
E2-A10	cagactgtggtgact caggagccatcgttc tcagtggcccctggg gggacagtcacactc acttgtgccttgagc (서열 번호 785)	cccagctggttccagcagac cccaggccaggcgccacgc acactcatctac (서열 번호 786)	atacgttctcatggggtccctgatcggttct ctggctctctccttggaaacaaagcagcc ctcaccatcacgggggcccagccaaatg atgaatctgaatactactgt (서열 번호 787)	ttcggcggagggа ccaaggtgaccgtc ctag (서열 번호 788)
E2-A12	cagactgtggtgact caggagccatcgttc tcagtgtcccctgga gggacagtcacactc acttgtggcttgagc (서열 번호 789)	cccagctggtaccagcaga ccccaggccaggctccacg cacactcatctac (서열 번호 790)	actcgctcttctggggtccctgatcgcttct ctggctccatccttgggaacaaagctgcc ctcaccatcacgggggcccaggcagat gatgaatctgattattactgt (서열 번호 791)	ttcggcggagggа ccaagctgaccgtc ctag (서열 번호 792)

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
E2-C4	cagcctgtgctgact cagccgcactctgtg tcggagtctccgggg aagacggtcaccatc tcctgcacccgcagc (서열 번호 793)	gtgcagtggtaccaacagcg cccgggcagtgcccccacc cttatgatctat (서열 번호 794)	caaagacccttggggtccctgatcgattc tctggctccatcgacagctcctccaactct gcctccctcaccatctctggactgaagac tgaggacgaggctgactactactgt (서열 번호 795)	ttcggcggaggga ccaagctgaccgtc ctag (서열 번호 796)
E2-D4	cagcctgtgctgact cagcctcgctcagtg tccgggtctcctgga cagtcagtcaccatct cctgcactggaacc (서열 번호 797)	gtctcctggtaccaacaaca cccaggcaaggcccccaaa ctcatcatttat (서열 번호 798)	aagcggccctcaggggtccctgatcgctt ctctggctccaagtctggcaacacggcct ccctgaccgtctctgggctccaggctgag gatgaggctgattattactgc (서열 번호 799)	ttcggcgggggga ccaagttgaccgtc ctag (서열 번호 800)
E2-E5	catactgtggtgactc aggagccatccttctc agtgaccctggag ggacagtcacactca cttgtggcttgagc (서열 번호 801)	cccatctggtaccagcacac cccaggccaggctccacgc acactcatctac (서열 번호 802)	actccctcttctggggtccctgatcgcttct ctggctccatccttgggaacaaagctgcc ctcaccatcacgggggcccaggaagat gatgaatctgattattactgt (서열 번호 803)	ttcggcggaagga ccaaactgaccgtc ctag (서열 번호 804)
E2-F1	cagtctgtgctgactc agccaccctcagtgt ctggggccccaggg cagagggtcaccatc tcctgcactgggagc (서열 번호 805)	gtacactggtaccagcagctt ccaggaacagccccaaac tcctcatctat (서열 번호 806)	agtcggccctcaggggtccctgaccgatt ctctggctccaagtctggcacctcagcct ccctggccatcagtgggctccagtctgaa gatgaggctgattattattgt (서열 번호 807)	tttggatctgggacc aaggtcaccgtcct gg (서열 번호 808)
E2-G5	cagcctgggctgact cagccaccctcagc gtctgggacccccg ggcagagggtcacc ctctcttgttctggaag c (서열 번호 809)	gtattctggtaccagcagctc ccaggaacggccccaaac tcctcatctat (서열 번호 810)	cagaggccctcaggggtccctgaccgat tctctgcctccaagtctggcacctcagcct ccctggccatcagtgggctccggtccga ggatgaggctgattattactgt (서열 번호 811)	ttcggcggaggga ccaagctgaccgtc ctag (서열 번호 812)
E2-G9	cagcctgtgctgact cagcctcgctcagtg tccgggtctcctgga cagtcagtcaccatct cctgcactggaacc (서열 번호 813)	gtctcctggtaccaacaaca cccaggcaaggcccccaaa ctcatcatttat (서열 번호 814)	aagcggccctcaggggtccctgatcgctt ctctggctccaagtctggcaacacggcct ccctgaccgtctctgggctccaggctgag gatgaggctgattattactgc (서열 번호 815)	ttcggcgggggga ccaagttgaccgtc ctag (서열 번호 816)
E2-H5	aattttatgctgactca cccccactctgtgtcg gagtctccggggaa gacggtaaccatctc ctgcaccggcagc (서열 번호 817)	gtgcagtggtaccagcagc gcccgggcagtgccccac cactgtgatctat (서열 번호 818)	caaagaccctctggggtccctgatcgatt ctctggctccatcgacggctcctccaact ctgcctccctcaccatctctgcactggag actgaggacgaggctgactactactgt (서열 번호 819)	ttcggcacaggga ccaaactgaccgtc ctcc (서열 번호 820)
E2-H8	cagtctgccctgactc agcctgcctccgtgt cagggtctcctggac agtcgatcaccatctc ctgcactggaacc (서열 번호 821)	gtctcgtggtaccaacaaca cccgggcaaagcccccaaa ctcatgatttat (서열 번호 822)	aagcggccctcaggggtttctaatcgctt ctctggctccaagtctggcaacacggcct ccctgaccgtctctgggctccaggctgag gatgaggctgattactactgc (서열 번호 823)	ttcggaactgggac caaggtcgccgtcc tag (서열 번호 824)
E2-H9	cagtctgtgctgactc acccaccctcagtgt ctggggccccaggg	gtacactggtaccagcagctt ccaggaacagccccaaac tcctcatttat	tatcggccctcaggggtccctgaccgatt ctctggctccaagtctggcacctcagcct ccctggccatcagtgggctccggtccaa	ttcggaactgggac caaggtcaccgtcc tac

[0185]

[0186]

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
	cagagggtcaccatc tcctgcactgggaac (서열 번호 825)	(서열 번호 826)	agatgaggctgattattactgt (서열 번호 827)	(서열 번호 828)
E2-H10	cagactgtggtgact caggagccctcactg actgtgtccccagga gggacagtcactctc acctgtggctccagc (서열 번호 829)	ccctactggttccagcaaaa gcctggccaggcccccacg acactgatttat (서열 번호 830)	cacaaacactcctggacccctgcccggtt ctcaggctccgtccttgggggcaaagct gccctgacccttcgggtgcgcagcctga agatgaggctgactattactgc (서열 번호 831)	ttcggcggagggа ccaagctgaccgtc ctca (서열 번호 832)
T1-E6	aattttatgctgactca gccccactctatgtc ggagtctccgggga agacggtgaccatct cctgcacccgcagc (서열 번호 [ ])	gtgcagtggttccagcagcg cccgggcagtgcccccacc actgtgatctat (서열 번호 [ ])	caacgaccctctggggtccctgatcggtt ctctggctccatcgacaggtcctccaact ctgcctccctcatcatctctggactgaaga ctgaggacgaggctgactactactgt (서열 번호 [ ])	ttcggcggagggа ccaagctgaccgtc ctgg (서열 번호 [ ])
E4-F2	ctgcctgtgctgactc aggcaccctcagcgt ctgggaccccgggg cagagggtcaccatc tcttgttctggaagc (서열 번호 [ ])	gtaaactggtaccaacacct cccaggaacggcccccaaa ctcctcatctat (서열 번호 [ ])	caacggccctcaggggtccctgaccgat tctctggctccaagtctggcacctcagcct ccctggccatcagtgggctccggtccga ggatgaggctgattattactgt (서열 번호 [ ])	ttcggcggagggа ccaagctgaccgtc ctag (서열 번호 [ ])
T1-A3	ctgcctgtgctgactc aggcaccctcagcgt ctgggaccccgggg cagagggtcaccatc tcttgttctggaagc (서열 번호 [ ])	gtaaactggtaccaacacct cccaggaacggcccccaaa ctcctcatctat (서열 번호 [ ])	cagcggccctcaggggtccctgaccgat tctctggctccaagtctggcacctcagcct ccctggccatcagtgggctccggtccga ggatgaggctgattattactgt (서열 번호 [ ])	ttcggcggagggа ccaagctgaccgtc ctag (서열 번호 [ ])
T1-A6	cagtctgtgctgactc agccaccctcagcgt ctgggaccccgggg cagacggtcaccatc acttgttctggaagc (서열 번호 [ ])	gtatactggtaccagcagctc ccaggaacggcccccaaac tcctcatctat (서열 번호 [ ])	cagcggccctcaggggtccctgaccgat tctctggctccaagtctggcacctcagcct ccctggccatcagtgggctccggtccga ggatgaggctgattattactgt (서열 번호 [ ])	ttcggcggagggа ccaagctgaccgtc ctag (서열 번호 [ ])
T1-A10	tcttctgagctgactc aggaccctgctgtgt ctgtggccttgggac agacagtcaggatca catgccaaggagac (서열 번호 [ ])	gcaagctggtaccagcaga agccaggacaggccccttttg gttgtcatcttt (서열 번호 [ ])	aagcggccctcggggatccccgaccgc ttctctggctccaggtcaggaaacacagc ttccttgaccataactgcgacccaggcgg aggatgaggctgattattattgt (서열 번호 [ ])	ttcggcggagggа ccaaggtgacccgt ccta (서열 번호 [ ])
E2-D5	cagcctgggctgact cagccaccctcggtg tccaagggcttgaga cagaccgccacact cacctgcactgggaa c (서열 번호 [ ])	gcagcttggctgcagcagca ccagggccaccctcccaaa ctcctcttcttt (서열 번호 [ ])	aagcggccctcagggatctcagagagat tctctgcatccaggtcaggaagtacagcc tccctgaccattactgaactccagcctgat gacgaggctgactattactgc (서열 번호 [ ])	ttcggcggagggа ccagggtgaccgt cctag (서열 번호 [ ])
E2-G6	catcctgggctgact catccaccctcggag tccaagggtttgatac ataccgccacactca cctgcactgggaac (서열 번호 [ ])	gcaccttggctgcatcacca ccatggccaccctcccaaac tcctcttcttt (서열 번호 [ ])	aagcggccctcatggatctcaaagagatt ctctgcatccaagtcacgaagtacagcct ccctgaccattactgaactccaacctgatg acgacgctgactattactgt (서열 번호 [ ])	ttcggcggagggа ccagggtgaccgt cctag (서열 번호 [ ])
E2-H3	tcctatgagctgactc agccaccctcggtgt ccgagggcttgaga cagaccgccacact cacctgcactgggaa	gcagcttggctgcagcagca ccagggccaccctcccaaa ctcctatcctac (서열 번호 [ ])	aaccggccctcagggatctcagagagat tatctgcatccaggtcaggaaacacagcc tccctgaccattactggactccagcctga ggacgaggctgactattactgc (서열 번호 [ ])	ttcggcggagggа ccaagctgaccgtc ctag (서열 번호 [ ])

Seq ID	VL FR1	VL FR2	VL FR3	VL FR4
	c (서열 번호 [ ])			
E2-H12	cagtctgccctgact cagcctgcctccgtg tcagggtctcctgga cagtcgatcaccatct cctgcactggaacc (서열 번호 [ ])	gtctcgtggtaccaacaaca cccgggcaaagccccccaaa ctcatgatttat (서열 번호 [ ])	aagcggccctcaggggtttctaatcgctt ctctggctccaagtctggcaacacggcct ccctgaccgtctctgggctccaggctgag gatgaggctgattactactgc (서열 번호 [ ])	ttcggaactgggac caaggtcgccgtcc tag (서열 번호 [ ])
E2-H2	gacatccagatgacc cagtctccatcttctgt gtctgcatctatagga gacagagtcaccatc acttgtcgggcgagt (서열 번호 [ ])	ttagcctggtatcagcagaaa ccagggaaagcccctaaact cctgatctat (서열 번호 [ ])	aatttgcgaagtggggtcccttcaaggttc agcggcggtggatctgggacgtatttcac tctcactatcagtagcctacagcctgaag attttgcgacttactattgt (서열 번호 [ ])	ttcggccaaggga cgcgactggagatt aaac (서열 번호 [ ])
E2-D10	cagacggtggtgact caggagccctcactg actgtgtccccagga gggacagtcactctc acctgtggctccagc (서열 번호 [ ])	ccctactggttccagcagaa gcctggccaagccccccagg acactgatttat (서열 번호 [ ])	aacagacactcctggactcctgcccggtt ctcaggctccctccttggggccaaagctg ccctgacactgtcaggtgtgcagcctgag gatgaggctgactattactgc (서열 번호 [ ])	ttcggcggagaga ccaaactgaccgtc ctag (서열 번호 [ ])
E2-D11	cagcctgtgctgact cagccgcactctgtg tcggagtctccgggg aagacggtcaccatc tcctgcacccgcagc (서열 번호 [ ])	gtgcagtggtaccaacagcg cccgggcagtgcccccacc cttatgatctat (서열 번호 [ ])	caaagacccttttggggtccctgatcgattc tctggctccatcgacagctcctccaactct gcctccctcaccatctctggactgaagac tgaggacgaggctgactactactgt (서열 번호 [ ])	ttcggcggaggga ccaagctgaccgtc ctag (서열 번호 [ ])

[0187]

[0188] 본원에 기재된 CTLA-4 항체는 CTLA-4에 결합한다. 일 실시형태에서, CTLA-4 항체는 CTLA-4에 대해 높은 친화도 및 높은 특이성을 갖는다. 일부 실시형태는 또한 본원에 기재된 항-CTLA-4 항체의 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열과 명시된 동일성 또는 유사성 백분율을 갖는 항체를 특징으로 한다. 예를 들어, "상동성", "동일성" 또는 "유사성"은 2개의 펩타이드 사이의 또는 2개의 핵산 분자 사이의 서열 유사성을 지칭한다. 상동성은 비교 목적을 위해 정렬될 수 있는 각각의 서열에서 위치를 비교함으로써 결정될 수 있다. 비교되는 서열의 위치를 동일한 염기 또는 아미노산이 차지할 때, 분자는 해당 위치에서 상동성이다. 서열 사이의 상동성 정도(degree)는 서열에 의해 공유되는 일치 또는 상동성 위치의 수의 함수이다. 예를 들어, 항체는 본원에 기재된 항-CTLA-4 항체 중 임의의 하나의 명시된 영역 또는 전장과 비교할 때 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 더 높은 아미노산 서열 동일성을 가질 수 있다. 예를 들어, 항체는 본원에 기재된 항-CTLA-4 항체 중 임의의 하나의 명시된 영역 또는 전장과 비교할 때 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 더 높은 핵산 동일성을 가질 수 있다. 본 발명의 핵산 및 단백질과의 서열 동일성 또는 유사성은 당업계에 알려진 방법에 의해, 예를 들어 당업계에 알려진 소프트웨어 프로그램, 예컨대 문헌[Ausubel et al. eds. (2007) Current Protocols in Molecular Biology]에 기재된 것을 사용하여 서열 비교 및/또는 정렬에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 서열 비교 알고리즘(즉, BLAST 또는 BLAST 2.0), 수동 정렬 또는 시각적 조사는 본 발명의 핵산 및 단백질에 대한 서열 동일성 또는 유사성 퍼센트를 결정하는 데 활용될 수 있다.

[0189] 본원에 사용된 "폴리펩타이드"는 단수형 "폴리펩타이드", 뿐만 아니라 복수형 "폴리펩타이드들"을 포괄하며, 아미드 결합(펩타이드 결합으로도 알려져 있음)에 의해 선형으로 연결된 단량체(아미노산)로 이루어진 분자를 지칭한다. 용어 "폴리펩타이드"는 2개 이상의 아미노산의 임의의 사슬 또는 사슬들을 지칭하며, 특정 길이의 생성물을 지칭하지 않는다. 그러므로, 2개 이상의 아미노산의 사슬 또는 사슬들을 지칭하는 데 사용되는 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 올리고펩타이드, "단백질", "아미노산 사슬" 또는 임의의 다른 용어는 본원에서 "폴리펩타이드"를 지칭할 수 있으며, 용어 "폴리펩타이드"는 이들 용어 중 임의의 용어 대신에 또는 이와 상호교환적으로 사용될 수 있다. "폴리펩타이드"는 또한 비제한적으로 글리코실화, 아세틸화, 인산화, 아미드화, 기지의 보호기/차단기에 의한 유도체화(derivatization), 단백분해성 절단, 또는 비천연 발생 아미노산에 의한 변형을 포함하는 폴리펩타이드의 발현후 변형(post-expression modification)의 생성물을 지칭할 수 있다. 폴리펩타이드는 천연 생물학적 공급원으로부터 유래되거나 재조합 기술에 의해 생산될 수 있으나, 반드시 지정된 핵산 서열로부터 번역되는 것은 아니다. 이는 화학적 합성을 포함하여 임의의 방식으로 생성될 수 있다. 아미노산 서열에 관하여, 당업자는 인코딩된 서열에서 단일 아미노산 또는 작은 백분율의 아미노산을 변경시키거나, 결실시키거나, 치환하는 핵산, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질 서열에의 개별적인 치환, 결실 또는 치환이 종합적으로 본원에서 "보존적으로 변형된 변이체"로 지칭됨을 용이하게 인식할 것이다. 일부 실시형태에서, 변경은 아미노산을 화학적으로 유사한 아미노산으로 치환시킨다. 기능적으로 유사한 아미노산을 제공하는 보존적 치환 표는 당업계에 잘 알려져 있다. 본원에 개시된 항-CTLA-4 항체의 이러한 보존적으로 변형된 변이체는 비변형된 CTLA-4 항체와 비교하여 CTLA-4와 증가된 교차 반응성을 나타낼 수 있다.

[0190] 예를 들어, "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 치환이다. 염기성 측쇄(예를 들어 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄(예를 들어 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예를 들어 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함하여 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 계열은 당업계에 정의되어 있다. 그러므로, 면역글로불린 폴리펩타이드 내 비필수 아미노잔 잔기는 동일한 측쇄 계열로부터의 또 다른 아미노산 잔기로 대체된다. 또 다른 실시형태에서, 아미노산 스트링(string)은 측쇄 계열 구성원의 순서 및/또는 조성이 상이한 구조적으로 유사한 스트링으로 대체될 수 있다.

[0191] **항체**

[0192] 본원에 사용된 바와 같이, "항체" 또는 "항원-결합 폴리펩타이드"는 항원을 특이적으로 인식하고 이에 결합하는 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 복합체를 지칭할 수 있다. 항체는 항체 전체(whole antibody) 및 이의 임의의 항원 결합 단편 또는 단일 사슬일 수 있다. 예를 들어, "항체"는 항원에 결합하는 생물학적 활성을 갖는 면역글로불린 분자의 적어도 일부를 포함하는 분자를 함유하는 임의의 단백질 또는 펩타이드를 포함할 수 있다. 비제한적인 예는 중쇄 또는 경쇄 또는 이의 리간드 결합 부위의 상보성 결정 영역(CDR), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 중쇄 또는 경쇄 불변 영역, 프레임워크(FR) 영역, 또는 이의 임의의 일부, 또는 결합 단백질의 적어도 하나의 일부를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "항체"는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린(Ig) 분자의 면역학적 활성 부위, 즉, 항원에 특이적으로 결합하는(이와 면역반응하는) 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 지칭할 수 있다. "특이적으로 결합한다" 또는 "면역반응한다"란, 항체가 원하는 항원의 하나 이상의 항원 결정기와 반응하고 다른 폴리펩타이드와 반응하지 않음을 의미한다.

[0193] 본원에 사용된 용어 "항체 단편" 또는 "항원-결합 단편"은 항체의 일부, 예컨대 $F_{(ab')2}$, $F_{(ab)2}$, F_{ab}', F_{ab}, Fv, scFv 등이다. 구조와 상관없이, 항체 단편은 온전한(intact) 항체에 의해 인식되는 동일한 항원과 결합한다. 용어 "항체 단편"은 앱타머(예컨대 스피겔머(spiegelmer)), 미니바디(minibody) 및 디아바디(diabody)를 포함할 수 있다. 용어 "항체 단편"은 또한 특정 항원에 결합하여 복합체를 형성함으로써 항체와 같이 작용하는 임의의 합성 또는 유전적으로 조작된 단백질을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 항체, 항원-결합 폴리펩타이드, 변이체 또는 유도체는 다중클론, 단일클론, 다중특이적, 인간, 인간화 또는 키메라 항체, 단일 사슬 항체, 에피토프-결합 단편, 예를 들어 Fab, Fab' 및 $F(ab')_2$, Fd, Fv, 단일-사슬 Fv(scFv), 단일-사슬 항체, dAb(도메인 항체), 미니바디, 디설파이드-연결 Fv(sdFv), VL 또는 VH 도메인을 포함하는 단편, Fab 발현 라이브러리에 의해 생산되는 단편 및 항-이디오타입(anti-Id: anti-idiotypic) 항체를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0194] "단일-사슬 가변 단편" 또는 "scFv"는 면역글로불린의 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L)의 가변 영역의 융합 단백질을 지칭한다. 단일 사슬 Fv("scFv") 폴리펩타이드 분자는 공유 결합된 VH:VL 헤테로이량체로서, 이는 펩타이드-코딩 링커에 의해 연결된 VH-코딩 및 VL-코딩 유전자를 포함한 유전자 융합으로부터 발현될 수 있다. (문헌[Huston et al. (1988) Proc Nat Acad Sci USA 85(16):5879-5883] 참조). 일부 양태에서, 영역은 10개 내지 약 25개 아미노산의 짧은 링커 펩타이드로 연결된다. 링커는 가요성을 위해 글리신이 풍부할 뿐만 아니라 용해도를 위해 세린 또는 트레오닌이 풍부할 수 있고, V_H의 N-말단을 V_L의 C-말단과 연결하거나 그 반대일 수 있다. 이러한 단백질은 불변 영역의 제거 및 링커의 도입에도 불구하고 원래의 면역글로불린의 특이성을 보유한다. 천연적으로 응집되지만 화학적으로 분리된 항체 V 영역의 경쇄 및 중쇄 폴리펩타이드 사슬을 scFv 분자로 전환하고, 항원-결합 부위의 구조와 실질적으로 유사한 3차원 구조로 접히게 될 화학 구조를 식별하는 많은 방법들이 기재되어 있다. 예를 들어 미국 특허 제5,091,5 13호; 제5,892,019호; 제5,132,405호; 및 제4,946,778호를 참조하며, 이들은 각각 그 전체 내용이 인용되어 포함된다.

[0195] 다량의 표적 분자에 대해 재배열된 항체 유전자의 큰 공급원을 제공하기 위해 매우 큰 나이브 인간 scFv 라이브러리가 생성되었고 생성될 수 있다. 질환-특이적 항체를 단리하기 위해 감염성 질환을 갖는 개체로부터 더 작은 라이브러리가 작제될 수 있다. (문헌[Barbas et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:9339-43 (1992)]; 문헌[Zebedee et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:3 175-79 (1992)] 참조).

[0196] 본 발명의 항체는 또한 모자이크 항체를 생산하도록 변형될 수 있다. 모자이크 항체는 하나의 종의 항체의 외부 아미노산 잔기가 제2 종의 항체의 외부 아미노산 잔기에 의해 합리적으로 대체되거나 "모자이크"되어 제1 종의 항체가 제2 종에서 면역원성이 되지 않도록 하고 이로써 항체의 면역원성을 저하시킨 항체이다. 단백질의

항원성은 주로 이의 표면 특성에 의존하므로, 항체의 면역원성은 또 다른 포유류 종의 항체에서 전형적으로 발견되는 것과 상이한 노출된 잔기를 치환함으로써 저하될 수 있다. 이러한 외부 잔기의 합리적인 치환은 내부 도메인 또는 도메인간 접촉에 거의 영향을 미치지 않거나 전혀 영향을 미치지 않아야 한다. 그러므로, 변화는 가변 영역 프레임워크 잔기로 제한되기 때문에, 리간드 결합 특성은 영향을 받지 않아야 한다. 항체의 외부 표면 또는 외피(skin)만 변경되고 지지(supporting) 잔기는 교란되지 않고 남아 있으므로, 이러한 과정을 "모자이크화"라고 한다.

[0197] "모자이크화" 과정은 이용 가능한 문헌[Kabat et al (1987) Sequences of Proteins of Immunological interest,4th ed., Bethesda, Md., National Institutes of Health], 이 데이터베이스에 대한 업데이트, 및 다른 접근 가능한 미국 및 외국 데이터베이스(핵산 및 단백질)에 의해 컴파일링된 인간 항체 가변 도메인에 대한 서열 데이터를 활용한다. 모자이크 항체를 생성하기 위한 방법의 비제한적인 예는 EP 519596호; 미국 특허 제6,797,492호를 포함하며; 문헌[Padlan et al, 1991]에 기재되어 있다.

[0198] 인간으로부터 수득된 항체 분자는 분자에 존재하는 중쇄의 성질에 의해 서로 상이한 5개 부류의 면역글로불린: IgG, IgM, IgA, IgE 및 IgD에 속한다. 당업자는 중쇄가 감마, 뮤, 알파, 델타 또는 입실론(γ, μ, α, δ, ε)으로 분류되며, 이들 중 일부는 하위부류(예를 들어 γ1 내지 γ4)가 있음을 알 것이다. 특정한 부류는 예컨대 IgG_1, IgG_2, IgG_3 및 IgG_4 등과 같은 하위부류도 갖는다. 면역글로불린 하위부류(이소타입), 예를 들어 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgG_5 등은 잘 특징분석되어 있고, 기능적 특수성을 부여하는 것으로 알려져 있다. IgG와 관련하여, 표준 면역글로불린 분자는 분자량 대략 23,000 달톤의 2개의 동일한 경쇄 폴리펩타이드 및 분자량 53,000 내지 70,000 달톤의 2개의 동일한 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 4개의 사슬은 전형적으로 "Y" 위치배열에서 디설파이드 결합에 의해 결합되며, 경쇄는 "Y"의 입구(mouth)에서 출발하여 가변 영역을 통해 계속되는 중쇄를 괄호로 묶는다. 본원에 기재된 면역글로불린 또는 항체 분자는 면역글로불린 분자의 임의의 유형(예를 들어 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류(예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류일 수 있다.

[0199] 경쇄는 카파 또는 람다(κ, λ)로 분류된다. 각각의 중쇄 부류는 카파 또는 람다 경쇄로 결합될 수 있다. 일반적으로, 경쇄 및 중쇄는 서로 공유 결합되고, 면역글로불린이 하이브리도마, B 세포 또는 유전적으로 조작된 숙주 세포에 의해 생성될 때 2개의 중쇄의 "테일(tail)" 부분은 공유 디설파이드 연결부 또는 비공유 연결부에 의해 서로 결합된다. 중쇄에서, 아미노산 서열은 각각의 사슬의 Y 위치배열의 포크형 단부(forked end)로부터 하단의 C-말단까지 이어진다.

[0200] 경쇄와 중쇄는 둘 다 구조적 및 기능적 상동성 영역으로 나뉜다. 용어 "불변" 및 "가변"은 기능적으로 사용된다. 경쇄(VL)와 중쇄(VH) 부분 둘 다의 가변 도메인은 항원 인식 및 특이성을 결정한다. 대조적으로, 경쇄의 불변 도메인(CL) 및 중쇄의 불변 도메인(CH1, CH2 또는 CH3)은 중요한 생물학적 특성, 예컨대 분비, 경태반 이동성(transplacental mobility), Fc 수용체 결합, 보체 결합 등을 부여한다. 용어 "항원-결합 부위" 또는 "결합 부분"은 항원 결합에 참여하는 면역글로불린 분자의 파트를 지칭할 수 있다. 항원 결합 부위는 중쇄("H") 및 경쇄("L")의 N-말단 가변("V") 영역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. "초가변 영역"으로서 지칭되는, 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내의 3개의 고도로 발산된 스트레치(divergent stretch)는 "프레임워크 영역" 또는 "FR"로서 알려진 더 보존된 플랭킹 스트레치 사이에 개재된다. 그러므로, 용어 "FR"은 면역글로불린 내 초가변 영역 사이에 그리고 이에 인접하여 천연적으로 발견되는 아미노산 서열을 지칭할 수 있다. 항체 분자에서, 경쇄의 3개의 초가변 영역 및 중쇄의 3개의 초가변 영역은 항원-결합 표면을 형성하도록 3차원 공간에서 서로에 대해 배치된다. 항원-결합 표면은 결합된 항원의 3차원 표면에 상보적이며, 중쇄 및 경쇄 각각의 3개의 초가변 영역은 "상보성-결정 영역" 또는 "CDR"로 지칭된다. CTLA-4 항체의 CDR, 뿐만 아니라 프레임워크(FR)를 함유하는 VH 및 VL 영역은 표 1A 내지 표 12B에 제시된다.

[0201] 각각의 항원-결합 도메인에 존재하는 6개의 CDR은 항원-결합 도메인을 형성하기 위해 특이적으로 위치하는 아미노산의 짧은 비인접(non-contiguous) 서열인데, 항체가 수성 환경에서 이의 3차원 위치배열을 취하기 때문이다. 항원-결합 도메인 내 아미노산의 나머지인 FR 영역은 더 적은 분자간 가변성을 보여준다. 프레임워크 영역은 대체로 β-시트 회전배열(conformation)을 채택하고, CDR은 β-시트 구조를 연결하고 일부 경우 이의 파트를 형성하는 루프를 형성한다. 프레임워크 영역은 사슬간 비공유 상호작용에 의해 CDR을 올바른 배향으로 위치시키는 것을 제공하는 스캐폴드를 형성하도록 작용한다. 위치한 CDR에 의해 형성되는 항원-결합 도메인은 면역반응성 항원 상의 에피토프에 상보적인 표면을 제공하며, 이는 항체와 이의 동족 에피토프의 비공유 결합을 촉진한다. CDR 및 프레임워크 영역을 각각 포함하는 아미노산은 당업자에 의해 중쇄 또는 경쇄 가변 영역에 대해 용

이하게 식별될 수 있는데, 이들이 이전에 정의되었기 때문이다(문헌["Sequences of Proteins of Immunological Interest," Kabat, E., et al., U.S. Department of Health and Human Services, (1983)] 및 문헌[Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.*, 196:901-917 (1987)] 참조).

[0202] 당업계 내에서 사용되고/되거나 허용되는 용어의 2개 이상의 정의가 있는 경우, 본원에 사용된 용어의 정의는 명확하게 다르게 언급되지 않는 한 모든 이러한 의미를 포함하고자 한다. 구체적인 예는 중쇄 폴리펩타이드와 경쇄 폴리펩타이드 둘 다의 가변 영역 내에서 발견되는 비인접 항원 조합 부위를 설명하기 위한 용어 "상보성 결정 영역"("CDR")의 사용이다. 이러한 특정 영역은 문헌[Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of Proteins of Immunological Interest" (1983)] 및 문헌[Chothia et al., *J. Mol. Biol.*196:901-917 (1987)]에 의해 기재되었으며, 이들은 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다. Kabat 및 Chothia에 따른 CDR 정의는 서로에 대해 비교될 때 중첩 또는 하위세트의 아미노산 잔기를 포함한다. 그렇지만, 항체 또는 이의 변이체의 CDR을 지칭하기 위한 어느 한 정의의 적용은 본원에 정의되고 사용된 바와 같은 용어의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 위에서 인용된 참조문헌 각각에 의해 정의된 바와 같은 CDR을 포괄하는 적절한 아미노산 잔기는 아래 표에서 비교로서 제시된다. 특정 CDR을 포괄하는 정확한 잔기 수는 CDR의 서열 및 크기에 따라 다양할 것이다. 당업자는 항체의 가변 영역 아미노산 서열을 고려하여 어떤 잔기가 특정 CDR을 포함하는지 일상적으로 결정할 수 있다.

[0203]

CDR	Kabat 넘버링	Chothia 넘버링
VH CDR1	31-35	26-32
VH CDR2	50-65	52-58
VH CDR3	95-102	95-102
VL CDR1	24-34	26-32
VL CDR2	50-56	50-52
VL CDR3	89-97	91-96

[0204] Kabat 등은 임의의 항체에 적용 가능한 가변 도메인 서열에 대한 넘버링 시스템을 정의하였다. 당업자는 서열 자체를 넘어서는 임의의 실험 데이터에 대한 의존 없이 이러한 "Kabat 넘버링" 시스템을 임의의 가변 도메인 서열에 분명하게 할당할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "Kabat 넘버링"은 문헌[Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequence of Proteins of Immunological Interest" (1983)]에 의해 제시된 넘버링 시스템을 지칭한다.

[0205] 위의 표에 더하여, Kabat 넘버 시스템은 CDR 영역을 하기와 같이 정의한다: CDR-H1은 대략 아미노산 31(즉, 제1 시스테인 잔기 뒤의 대략 9개 잔기)에서 시작하고, 대략 5 내지 7개 아미노산을 포함하고, 다음 트립토판 잔기에서 끝난다. CDR-H2는 CDR-H1의 단부 다음에 15번째 잔기에서 시작하고, 대략 16 내지 19개 아미노산을 포함하고, 다음 아르기닌 또는 리신 잔기에서 끝난다. CDR-H3은 CDR-H2의 단부 다음에 대략 33번째 아미노산 잔기에서 시작하고; 3 내지 25개 아미노산을 포함하고; 서열 W-G-X-G에서 끝나고, X는 임의의 아미노산이다. CDR-L1은 대략 잔기 24에서(즉, 시스테인 잔기 이후에) 시작하고; 대략 10 내지 17개 잔기를 포함하고; 다음 트립토판 잔기에서 끝난다. CDR-L2는 CDR-L1의 단부 다음의 대략 16번째 잔기에서 시작하고, 대략 7개 잔기를 포함한다. CDR-L3은 CDR-L2의 단부 다음에(즉, 시스테인 잔기 이후에) 대략 33번째 잔기에서 시작하고; 대략 7 내지 11개 잔기를 포함하고, 서열 F 또는 W-G-X-G에서 끝나고, X는 임의의 아미노산이다.

[0206] 본원에 사용된 용어 "에피토프"는 면역글로불린, scFv, 또는 T-세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정기를 포함할 수 있다. 가변 영역은 항체가 에피토프 또는 항원을 선택적으로 인식하고 특이적으로 결합하는 것을 가능하게 한다. 예를 들어, 항체의 VL 도메인과 VH 도메인, 또는 상보성 결정 영역(CDR)의 하위세트는 조합되어 3차원 항원-결합 부위를 정의하는 가변 영역을 형성한다. 이러한 4차 항체 구조는 Y의 각각의 아암(arm)의 단부에 존재하는 항원 결합 부위를 형성한다. 에피토프 결정기는 분자의 화학적 활성 표면기(grouping), 예컨대 아미노산 또는 당(sugar) 측쇄로 구성될 수 있고, 통상 특정한 3차원 구조적 특징, 뿐만 아니라 특정한 전하 특징을 가질 수 있다. 예를 들어, 항체는 폴리펩타이드의 N-말단 또는 C-말단 펩타이드에 대해 발생될 수 있다. 더 구체적으로, 항원-결합 부위는 각각의 VH 및 VL 사슬 상의 3개의 CDR(즉, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)에 의해 정의된다. 일 실시형태에서, 항체는 서열 번호 [ ]의 아미노산 서열을 포함하는 Ann UniProt 참조 번호: P16410(CTLA-4_인간)(223개 아미노산 잔기 길이)을 갖는 인간 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA-4)에 관한 것일 수 있다:

```
        10         20         30         40         50
MACLGFQRHK AQLNLATRTW PCTLLFFLLF IPVFCKAMHV AQPAVVLASS
        60         70         80         90         100
RGIASFVCEY ASPGKATEVR VTVLRQADSQ VTEVCAATYM MGNELTFLDD
        110        120        130        140        150
SICTGTSSGN QVNLTIQGLR AMDTGLYICK VELMYPPPYY LGIGNGTQIY
        160        170        180        190        200
VIDPEPCPDS DFLLWILAAV SSGLFFYSFL LTAVSLSKML KKRSPLTTGV
        210        220
YVKMPPTEPE CEKQFQPYFI
```

[0207]

[0208] 본원에 사용된 용어 "면역학적 결합" 및 "면역학적 결합 특성"은 면역글로불린 분자와 면역글로불린이 특이적인 항원 사이에서 발생하는 유형의 비공유 상호작용을 지칭할 수 있다. 면역학적 결합 상호작용의 강도 또는 친화도는 상호작용의 해리 상수(K_d)로 표현될 수 있으며, 더 작은 K_d는 더 큰 친화도를 나타낸다. 선택된 폴리펩타이드의 면역학적 결합 특성은 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 정량화될 수 있다. 하나의 이러한 방법은 항원 결합 부위/항원 복합체 형성 및 해리의 속도를 측정하는 단계를 수반하며, 이러한 속도는 복합체 파트너의 농도, 상호작용의 친화도, 및 양방향의 속도에 동일하게 영향을 미치는 기하 매개변수에 의존한다. 그러므로, "온 속도(on rate) 상수"(K_{on}) 및 "오프 속도(off rate) 상수"(K_{off})는 둘 다 결합 및 해리의 실제 속도 및 농도의 계산에 의해 결정될 수 있다. (문헌[Nature 361 : 186-87 (1993)] 참조). K_{off} /K_{on}의 비는 친화도와 무관한 모든 매개변수의 상쇄를 가능하게 하며, 평형 결합 상수 K_D와 동일하다. (일반적으로 문헌[Davies et al. (1990) Annual Rev Biochem 59:439-473] 참조). 본 발명의 항체는 평형 결합 상수(KD)가 속도론 검정, 예컨대 방사성리간드 결합 검정 또는 당업자에게 알려진 유사한 검정, 예컨대 BIAcore 또는 Octet(BLI)에 의해 측정되는 바와 같이 ≤1 μM, ≤10 μM, ≤ 10 nM, ≤ 10 pM 또는 ≤ 100 pM 내지 약 1 pM일 때, CTLA4 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어 일부 실시형태에서, K_D는 약 1E-12 M 내지 K_D 약 1E-11 M이다. 일부 실시형태에서, K_D는 약 1E-11 M 내지 K_D 약 1E-10 M이다. 일부 실시형태에서, K_D는 약 1E-10 M 내지 K_D 약 1E-9 M이다. 일부 실시형태에서, K_D는 약 1E-9 M 내지 K_D 약 1E-8 M이다. 일부 실시형태에서, K_D는 약 1E-8 M 내지 K_D 약 1E-7 M이다. 일부 실시형태에서, K_D는 약 1E-7 M 내지 K_D 약 1E-6 M이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서 K_D는 약 1E-12 M인 한편, 다른 실시형태에서 K_D는 약 1E-11 M이다. 일부 실시형태에서 K_D는 약 1E-10 M인 한편, 다른 실시형태에서 K_D는 약 1E-9 M이다. 일부 실시형태에서 K_D는 약 1E-8 M인 한편, 다른 실시형태에서 K_D는 약 1E-7 M이다. 일부 실시형태에서 K_D는 약 1E-6 M인 한편, 다른 실시형태에서 K_D는 약 1E-5 M이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서 K_D는 약 3E-11 M인 한편, 다른 실시형태에서 K_D는 약 3E-12 M이다. 일부 실시형태에서, K_D는 약 6E-11 M이다. "특이적으로 결합한다" 또는 "~에 대해 특이성을 갖는다"는 항체의 항원-결합 도메인을 통해 에피토프에 결합하는 항체, 및 결합이 항원-결합 도메인과 에피토프 사이에서 어느 정도의 상보성을 수반함을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 항체는 이것이 무작위의 관련이 없는 에피토프에 결합하는 것보다 이의 항원-결합 도메인을 통해 해당 에피토프에 더 용이하게 결합할 때 에피토프에 "특이적으로 결합한다"고 한다.

[0209] 예를 들어, CTLA4 항체는 1가 또는 2가일 수 있고, 단일 또는 이중 사슬을 포함할 수 있다. 기능적으로, CTLA4 항체의 결합 친화도는 10^{-5} M 내지 10^{-12} M의 범위 내에 있다. 예를 들어, CTLA4 항체의 결합 친화도는 10^{-6} M 내지 10^{-12} M, 10^{-7} M 내지 10^{-12} M, 10^{-8} M 내지 10^{-12} M, 10^{-9} M 내지 10^{-12} M, 10^{-5} M 내지 10^{-11} M, 10^{-6} M 내지 10^{-11} M, 10^{-7} M 내지 10^{-11} M, 10^{-8} M 내지 10^{-11} M, 10^{-9} M 내지 10^{-11} M, 10^{-10} M 내지 10^{-11} M, 10^{-5} M 내지 10^{-10} M, 10^{-6} M 내지 10^{-10} M, 10^{-7} M 내지 10^{-10} M, 10^{-8} M 내지 10^{-10} M, 10^{-9} M 내지 10^{-10} M, 10^{-5} M 내지 10^{-9} M, 10^{-6} M 내지 10^{-9} M, 10^{-7} M 내지 10^{-9} M, 10^{-8} M 내지 10^{-9} M, 10^{-5} M 내지 10^{-8} M, 10^{-6} M 내지 10^{-8} M, 10^{-7} M 내지 10^{-8} M, 10^{-5} M 내지 10^{-7} M, 10^{-6} M 내지 10^{-7} M, 또는 10^{-5} M 내지 10^{-6} M이다.

[0210] CTLA-4 단백질 또는 이의 유도체, 단편, 유사체, 상동체 또는 이종간 상동체(ortholog)는 이들 단백질 구성요소에 면역특이적으로 결합하는 항체의 생성에서 면역원으로서 활용될 수 있다. 프로테오리포솜에 결합된 CTLA-4 단백질 또는 이의 유도체, 단편, 유사체, 상동체 또는 이종간 상동체는 이들 단백질 구성요소에 면역특이적으로

결합하는 항체의 생성에서 면역원으로서 활용될 수 있다.

[0211] 인간 단일클론 항체가 CTLA-4에 대한 본 발명의 인간 단일클론 항체의 결합을 방지하는지의 여부를 확인함으로써, 인간 단일클론 항체가 본 발명의 인간 단일클론 항체와 동일한 특이성을 갖는지를 과도한 실험 없이 결정할 수 있음을 당업자는 인식할 것이다. 예를 들어, 본 발명의 인간 단일클론 항체에 의한 결합의 감소에 의해 제시된 바와 같이, 시험중인 인간 단일클론 항체가 본 발명의 인간 단일클론 항체와 경쟁한다면, 2개의 단일클론 항체는 동일하거나 밀접하게 관련된 에피토프에 결합할 가능성이 있다.

[0212] 인간 단일클론 항체가 본 발명의 인간 단일클론 항체의 특이성을 갖는지의 여부를 결정하기 위한 또 다른 방식은, 본 발명의 인간 단일클론 항체를 이것이 정상적으로 반응성인 CTLA-4 단백질과 함께 사전인큐베이션한 다음, 시험중인 인간 단일클론 항체를 첨가하여 시험중인 인간 단일클론 항체가 CTLA-4에 결합하는 이의 능력이 저해되는지를 결정하는 것이다. 시험중인 인간 단일클론 항체가 저해된다면, 아마도 이는 본 발명의 단일클론 항체와 동일하거나 기능적으로 등가인 에피토프 특이성을 갖는다. 본 발명의 인간 단일클론 항체의 스크리닝은 또한 CTLA-4를 활용하고, 시험 단일클론 항체가 CTLA-4를 중화시킬 수 있는지의 여부를 결정함으로써 수행될 수 있다.

[0213] 당업계 내에서 알려진 다양한 절차는 본 발명의 단백질에 대한, 또는 이의 유도체, 단편, 유사체, 상동체 또는 이종간 상동체에 대한 다중클론 또는 단일클론 항체의 생산에 사용될 수 있다. (예를 들어 본원에 인용되어 포함된 문헌[Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow E, and Lane D, 1988, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY] 참조).

[0214] 항체는 단백질 A 또는 단백질 G를 사용하는 친화도 크로마토그래피와 같은 잘 알려진 기법에 의해 정제될 수 있으며, 이는 주로 면역 혈청의 IgG 분획을 제공한다. 후속적으로 또는 대안적으로, 추구되는 면역글로불린의 표적인 특이적 항원 또는 이의 에피토프는 컬럼 상에 고정되어 면역친화도 크로마토그래피에 의해 면역 특이적 항체를 정제할 수 있다. 면역글로불린의 정제는 예를 들어 D. Wilkinson에 의해 논의되어 있다(문헌[The Scientist, published by The Scientist, Inc., Philadelphia PA, Vol. 14, No. 8 (April 17, 2000), pp. 25-28]).

[0215] 본원에 사용된 용어 "단일클론 항체", "mAb", "Mab" 또는 "단일클론 항체 조성물"은 고유한 경쇄 유전자 생성물 및 고유한 중쇄 유전자 생성물로 구성된 항체 분자의 단 하나의 분자종을 함유하는 항체 분자의 집단을 지칭할 수 있다. 특히, 단일클론 항체의 상보성 결정 영역(CDR)은 집단의 모든 분자에서 동일하다. Mab는 항원의 특정 에피토프와 면역반응할 수 있는 항원 결합 부위를 함유하며, 이는 항원에 대한 고유한 결합 친화도를 특징으로 한다.

[0216] 단일클론 항체는 문헌[Kohler and Milstein, Nature, 256:495 (1975)]에 의해 기재된 것과 같은 하이브리도마 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 하이브리도마 방법에서, 마우스, 햄스터 또는 다른 적절한 숙주 동물은 전형적으로 면역화제로 면역화되어 면역화제에 특이적으로 결합할 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 림프구를 유도한다. 대안적으로, 림프구는 시험관내에서 면역화될 수 있다.

[0217] 면역화제는 단백질 항원, 이의 단편 또는 이의 융합 단백질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 인간 기원의 세포가 바람직하다면 말초 혈액 림프구가 사용될 수 있거나, 비(non)인간 포유류 공급원이 바람직하다면 비장 세포 또는 림프절 세포가 바람직하다. 그 후에, 림프구는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 융합제를 사용하여 불멸화 세포주와 융합되어 하이브리도마 세포를 형성한다(문헌[Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) pp. 59-103] 참조). 불멸화 세포주는 형질전환된 포유류 세포, 특히 설치류, 소 및 인간 기원의 골수종 세포일 수 있다. 예를 들어, 래트 또는 마우스 골수종 세포주가 이용된다. 하이브리도마 세포는 비융합된(unfused) 불멸화 세포의 성장 또는 생존을 저해하는 하나 이상의 성분을 함유하는 적합한 배양 배지에서 배양될 수 있다. 예를 들어, 부모 세포에 효소 하이포크산틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제(HGPRT 또는 HPRT)가 결여된다면, 하이브리도마에 대한 배양 배지는 전형적으로 하이포크산틴, 아미노프테린 및 티미딘을 포함할 것이며("HAT 배지"), 이들 성분은 HGPRT-결핍 세포의 성장을 방지한다.

[0218] 유용한 불멸화 세포주는 효율적으로 융합하며, 선택된 항체-생산 세포에 의한 항체의 안정한 고수준 발현을 지지하고, HAT 배지와 같은 배지에 민감한 것이다. 예를 들어 불멸화 세포주는 뮤린 골수종 세포주이며, 이는 예를 들어 Salk Institute Cell Distribution Center(미국 캘리포니아주 샌디에고 소재) 및 American Type Culture Collection(미국 버지니아주 머내서스 소재)으로부터 수득될 수 있다. 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주는 또한 인간 단일클론 항체의 생산에 대해 기재되어 있다. (문헌[Kozbor, J. Immunol,

133:3001 (1984)]; 문헌[Brodeur et al, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker, Inc., New York, (1987) pp. 51-63]] 참조).

[0219] 그 후에, 하이브리도마 세포가 배양되는 배양 배지는 항원에 대한 단일클론 항체의 존재에 대해 검정될 수 있다. 예를 들어, 하이브리도마 세포에 의해 생산된 단일클론 항체의 결합 특이성은 면역침전에 의해 또는 시험관내 결합 검정, 예컨대 방사성면역검정(RIA) 또는 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA)에 의해 결정된다. 이러한 기법 및 검정은 당업계에 알려져 있다. 단일클론 항체의 결합 친화도는 예를 들어, 문헌[Munson and Pollard, Anal. Biochem., 107:220 (1980)]의 스캐차드 분석(Scatchard analysis)에 의해 결정될 수 있다. 더욱이, 단일클론 항체의 치료 적용에서, 표적 항원에 대해 높은 정도의 특이성 및 높은 결합 친화도를 갖는 항체를 식별하는 것이 중요하다.

[0220] 원하는 하이브리도마 세포가 식별된 후, 클론은 제한 희석 절차에 의해 클론을 하위클로닝되고, 표준 방법에 의해 성장될 수 있다. (문헌[Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) pp. 59-103] 참조). 이러한 목적에 적합한 배양 배지는 예를 들어, Dulbecco's Modified Eagle 배지 및 RPMI-1640 배지를 포함한다. 대안적으로, 하이브리도마 세포는 포유류에서 복수액(ascites)으로서 생체내 성장될 수 있다.

[0221] 하위클론에 의해 분비된 단일클론 항체는 예를 들어, 단백질 A-세파로스, 하이드록실아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 또는 친화도 크로마토그래피와 같은 통상적인 면역글로불린 정제 절차에 의해 배양 배지 또는 복수액으로부터 단리되거나 정제될 수 있다.

[0222] 단일클론 항체는 또한 미국 특허 제4,816,567호(이의 전체 내용은 본원에 인용되어 포함됨)에 기재된 것과 같은 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 단일클론 항체를 인코딩하는 DNA는 통상적인 절차를 사용하여(예를 들어 뮤린 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써) 용이하게 단리되고 시퀀싱될 수 있다. 본 발명의 하이브리도마 세포는 이러한 DNA의 공급원으로서 역할을 한다. 일단 단리되면, DNA를 발현 벡터 내에 배치될 수 있으며, 이는 그 후에, 면역글로불린 단백질을 달리 생산하지 않는 유인원 COS 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 골수종 세포와 같은 숙주 세포 내로 형질주입되어 재조합 숙주 세포에서 단일클론 항체의 합성을 수득한다. DNA는 또한 예를 들어, 상동성 뮤린 서열 대신에 인간 중쇄 및 경쇄 불변 도메인에 대한 코딩 서열을 치환함으로써(미국 특허 제4,816,567호; 문헌[Morrison, Nature 368, 812-13 (1994)]), 또는 비(non)면역글로불린 폴리펩타이드에 대한 코딩 서열의 전부 또는 일부를 면역글로불린 코딩 서열에 공유 결합시킴으로써 변형될 수 있다. 이러한 비(non)면역글로불린 폴리펩타이드는 본 발명의 항체의 불변 도메인에 대해 치환될 수 있거나, 본 발명의 항체의 하나의 항원-조합 부위의 가변 도메인에 대해 치환되어 키메라 2가 항체를 생성할 수 있다.

[0223] 완전 인간 항체는 예를 들어, CDR을 포함하는 경쇄와 중쇄 둘 다의 전체 서열이 인간 유전자로부터 발생하는 항체 분자이다. 이러한 항체는 "인간 항체" 또는 "완전 인간 항체"로 명명된다. 인간 단일클론 항체, 예컨대 완전 인간 및 인간화 항체는 인간 단일클론 항체를 생산하기 위한 트리오마(trioma) 기법; 인간 B-세포 하이브리도마 기법(문헌[Kozbor, et al, 1983 Immunol Today 4: 72] 참조); 및 EBV 하이브리도마 기법(문헌[Cole, et al, 1985 In: MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96] 참조)을 사용하여 제조될 수 있다. 인간 단일클론 항체가 활용될 수 있으며, 인간 하이브리도마를 사용함으로써(문헌[Cote, et al, 1983. Proc Natl Acad Sci USA 80: 2026-2030] 참조), 또는 시험관내에서 엡스타인 바 바이러스로 인간 B-세포를 형질전환시킴으로써(문헌[Cole, et al., 1985 In: MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96] 참조) 생산될 수 있다.

[0224] "인간화 항체"는 인간에서 생산되는 항체 변이체와의 유사성을 증가시키기 위해 아미노산 서열(예를 들어 CDR 영역 내)이 변형된 비인간 종(예컨대 마우스)으로부터의 항체일 수 있다. 항체는 당업계에 알려진 방법, 예컨대 CDR-그래프팅에 의해 인간화될 수 있다. 또한 문헌[Safdari et al., (2013) *Biotechnol Genet Eng Rev.*; 29:175-86] 참조. 이에 더하여, 인간화 항체는 기존의 포유류 시스템에 대한 저렴한 생산 대안으로서 유전자이식 식물에서 생산될 수 있다. 예를 들어, 유전자이식 식물은 담배 식물, 즉, 니코티아나 벤타미아나(*Nicotiania benthamiana*) 및 니코티아나 타바쿰(*Nicotiana 세포암 종*)일 수 있다. 항체는 식물 잎으로부터 정제된다. 식물의 안정한 형질전환은 아그로박테리움 투메파시엔스(*Agrobacterium tumefaciens*)의 사용 또는 입자 충돌(particle bombardment)을 통해 달성될 수 있다. 예를 들어, 적어도 중쇄 및 경쇄 서열을 함유하는 핵산 발현 벡터는 박테리아 배양물, 즉, 에이. 투메파시엔스(*A. tumefaciens*) 균주(strain) BLA4404에서 형질전환을 통해 발현된다. 식물의 침윤은 주사를 통해 달성될 수 있다. 가용성 잎 추출물은 모르타르에서 잎

조직을 분쇄함으로써 그리고 원심분리에 의해 제조될 수 있다. 항체의 단리 및 정제는 당업자에게 알려진 많은 방법에 의해 용이하게 수행될 수 있다. 식물에서 항체 생산을 위한 다른 방법은 예를 들어 문헌[Fischer et al., Vaccine, 2003, 21:820-5]; 및 문헌[Ko et al, Current Topics in Microbiology and Immunology, Vol. 332, 2009, pp. 55-78]에 기재되어 있다. 이와 같이, 본 발명은 본 발명의 항체를 인코딩하거나 본 발명의 항체를 생산하는 벡터를 포함하는 임의의 세포 또는 식물을 추가로 제공한다.

[0225] 항체는 예를 들어, CDR-그래프팅(EP 239,400호; PCT 공개 WO 91/09967호; 미국 특허 제5,225,539호; 제5,530,101호; 및 제5,585,089호), 베니어링(veneering) 또는 재표면화(resurfacing)(EP 592,106호; EP 519,596호; 문헌[Padlan, *Molecular Immunology* 28(4/5):489-498 (1991)]; 문헌[Studnicka et al., *Protein Engineering* 7(6):805-814 (1994)]; 문헌[Roguska. Et al., *Proc. Natl. Sci. USA* 91:969-973 (1994)]) 및 사슬 셔플링(미국 특허 제5,565,332호, 이는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함됨)을 포함하여 당업계에 알려진 여러 가지 기법을 사용하여 인간화될 수 있다. "인간화"(재형상화(reshaping) 또는 CDR-그래프팅이라고도 함)는 이종성(xenogeneic) 공급원(보편적으로 설치류)으로부터의 단일클론 항체(mAb)의 면역원성을 저하시키기 위해 그리고 인간 면역 시스템의 활성화를 향상시키기 위해 당업자에 의해 이해되는 잘 확립된 기법이다(예를 들어 문헌[Hou S, Li B, Wang L, Qian W, Zhang D, Hong X, Wang H, Guo Y (July 2008). "Humanization of an anti-CD34 monoclonal antibody by complementarity-determining region grafting based on computer-assisted molecular modeling". *J Biochem.* 144 (1): 115-20] 참조).

[0226] 이에 더하여, 항체(예컨대 인간 항체)는 또한 파지 디스플레이 라이브러리를 포함한 다른 기법을 사용하여 생산될 수 있다. (문헌[Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol, 227:381 (1991)]; 문헌[Marks et al., J. Mol. Biol, 222:581 (1991)] 참조). 유사하게는, 인간 항체는 유전자이식 동물, 예를 들어 내인성 면역글로불린 유전자가 부분적으로 또는 완전히 비활성화된 마우스 내로 인간 면역글로불린 유전자좌를 도입함으로써 제조될 수 있다. 시험감염(challenge) 시, 인간 항체 생산이 관찰되며, 이는 유전자 재배열, 조립 및 항체 레퍼토리를 포함하는 모든 측면에서 인간에서 관찰되는 것과 밀접하게 닮아 있다. 이러한 접근법은 예를 들어, 미국 특허 제5,545,807호; 제5,545,806호; 제5,569,825호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,661,016호, 및 문헌[Marks et al., Bio/Technology 10, 779-783 (1992)]; 문헌[Lonberg et al., Nature 368 856-859 (1994)]; 문헌[Morrison, Nature 368, 812-13 (1994)]; 문헌[Fishwild et al, Nature Biotechnology 14, 845-51 (1996)]; 문헌[Neuberger, Nature Biotechnology 14, 826 (1996)]; 및 문헌[Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995)]에 기재되어 있다.

[0227] 인간 항체는 항원에 의한 시험감염에 반응하여 동물의 내인성 항체가 아닌 완전 인간 항체를 생산하도록 변형된 유전자이식 비인간 동물을 사용하여 부가적으로 생산할 수 있다. (PCT 공개 WO94/02602호 및 미국 특허 제6,673,986호 참조). 비인간 숙주에서 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 사슬을 인코딩하는 내인성 유전자는 무력화되고, 인간 중쇄 및 경쇄 면역글로불린을 인코딩하는 활성 유전자좌는 숙주의 게놈 내로 삽입된다. 예를 들어, 인간 유전자는 필요한 인간 DNA 분절을 함유하는 효모 인공 염색체를 사용하여 혼입된다. 그 후에, 변형의 완전 보체보다 더 적게 함유하는 중간 유전자이식 동물을 이종교배함으로써, 모든 원하는 변형을 제공하는 동물이 자손으로서 수득된다. 이러한 비인간 동물의 비제한적인 예는 마우스이며, PCT 공개 WO 96/33735호 및 WO 96/34096호에 개시된 바와 같이 Xenomouse™로 명명된다. 이 동물은 완전 인간 면역글로불린을 분비하는 B 세포를 생산한다. 항체는 예를 들어, 다중클론 항체의 조제물로서 관심 면역원을 이용한 면역화 후의 동물로부터, 또는 대안적으로 동물로부터 유래된 불멸화 B 세포, 예컨대 단일클론 항체를 생산하는 하이브리도마로부터 직접 수득될 수 있다. 부가적으로, 인간 가변 영역을 갖는 면역글로불린을 인코딩하는 유전자가 회수되고 발현되어 항체를 직접 수득할 수 있거나, 추가로 변형시켜 예를 들어 단일 사슬 Fv(scFv) 분자와 같은 항체의 유사체를 수득할 수 있다.

[0228] 그러므로, 이러한 기법을 사용하여, 치료적으로 유용한l IgG, IgA, IgM 및 IgE 항체가 생산될 수 있다. 인간 항체를 생산하기 위한 이러한 기술의 개요에 대해서는 문헌[Lonberg and Huszar *Int. Rev. Immunol.* 73:65-93 (1995)]를 참조한다. 인간 항체 및 인간 단일클론 항체를 생산하기 위한 이러한 기술 및 이러한 항체를 생산하는 프로토콜의 상세한 논의에 대해서는 예를 들어 PCT 공개 WO 98/24893호; WO 96/34096호; WO 96/33735호; 미국 특허 제5,413,923호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,569,825호; 제5,661,016호; 제5,545,806호; 제5,814,318호; 및 제5,939,598호를 참조하며, 이들은 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다. 이에 더하여, Creative BioLabs(Shirley, NY)와 같은 회사는 본원에 기재된 것과 유사한 기술을 사용하여 선택된 항원에 대한 인간 항체를 제공하도록 참여할 수 있다.

[0229] 내인성 면역글로불린 중쇄의 발현이 결여된, 마우스로서 예시되는 비인간 숙주를 생산하는 방법의 일례는 미국

특허 제5,939,598호에 개시되어 있다. 이는 배아 줄기 세포 내의 적어도 하나의 내인성 중쇄 유전자좌로부터 J 분절 유전자를 결실시켜 유전자좌의 재배열을 방지하고 재배열된 면역글로불린 중쇄 유전자좌의 전사체의 형성을 방지하는 단계로서, 결실은 선택 가능한 마커를 인코딩하는 유전자를 함유하는 표적화 벡터에 의해 이루어지는 단계; 및 체세포 및 생식 세포가 선택 가능한 마커를 인코딩하는 유전자를 함유하는 유전자이식 마우스를 배아 줄기 세포로부터 생산하는 단계를 포함하는 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0230] 인간 항체와 같은 관심 항체를 생산하기 위한 하나의 방법은 미국 특허 제5,916,771호에 개시되어 있다. 이 방법은 중쇄를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 발현 벡터를 배양물 내의 하나의 포유류 숙주 세포 내로 도입하는 단계, 경쇄를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 발현 벡터를 또 다른 포유류 숙주 세포 내로 도입하는 단계, 및 2개의 세포를 융합시켜 하이브리드 세포를 형성하는 단계를 포함한다. 하이브리드 세포는 중쇄 및 경쇄를 함유하는 항체를 발현한다.

[0231] 이러한 절차에 대한 추가의 향상에서, 면역원 상의 임상적으로 관련된 에피토프를 식별하기 위한 방법 및 높은 친화도로 관련 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 항체를 선택하기 위한 상관 방법(correlative method)은 PCT 공개 WO 99/53049호에 개시되어 있다.

[0232] 관심 항체는 또한 본원에 기재된 단일 사슬 항체를 인코딩하는 DNA 분절을 함유하는 벡터에 의해 발현될 수 있다. 벡터는 표적화 모이어티(예를 들어 세포 표면 수용체에 대한 리간드) 및 핵산 결합 모이어티(예를 들어 폴리리신)를 갖는 WO 93/64701호에 기재된 것과 같은 화학적 접합체, 바이러스 벡터(예를 들어 DNA 또는 RNA 바이러스 벡터), 표적 모이어티(예를 들어 표적 세포에 특이적인 항체) 및 핵산 결합 모이어티(예를 들어 프로타민)를 함유하는 융합 단백질인 PCT/US 95/02140호(WO 95/22618호)에 기재된 것과 같은 융합 단백질, 플라스미드, 파지, 바이러스 벡터 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 벡터는 염색체성, 비(non)염색체성 또는 합성일 수 있다. 레트로바이러스 벡터가 또한 사용될 수 있으며, 몰로니 뮤린 백혈병(moloney 세포암 종 murine leukemia) 바이러스를 포함한다. DNA 바이러스 벡터가 또한 사용될 수 있으며, 폭스 벡터, 예컨대 오르토폭스 또는 아비폭스 벡터, 헤르페스바이러스 벡터, 예컨대 I형 단순포진 바이러스(HSV) 벡터(문헌[Geller, A. I. et al, J. Neurochem, 64:487 (1995)]; 문헌[Lim, F., et al, in DNA Cloning: Mammalian Systems, D. Glover, Ed. (Oxford Univ. Press, Oxford England) (1995)]; 문헌[Geller, A. I. et al, Proc Natl. Acad. Sci.: U.S.A. 90:7603 (1993)]; 문헌[Geller, A. I., et al, Proc Natl. Acad. Sci USA 87: 1149 (1990)] 참조), 아데노바이러스 벡터(문헌[LeGal LaSalle et al, Science, 259:988 (1993)]; 문헌[Davidson, et al, Nat. Genet 3 :219 (1993)]; 문헌[Yang, et al, J. Virol. 69:2004 (1995)] 참조) 및 아데노-연관 바이러스 벡터(문헌[Kaplitt, M. G.. et al, Nat. Genet. 8: 148 (1994)] 참조)를 포함한다.

[0233] 폭스 바이러스 벡터는 유전자를 세포의 세포질 내로 도입한다. 아비폭스 바이러스 벡터는 핵산의 단기 발현만을 초래한다. 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스 벡터 및 단순 포진 바이러스(HSV) 벡터는 핵산을 신경 세포 내로 도입하는 데 사용될 수 있다. 아데노바이러스 벡터는 아데노-연관 바이러스(약 4개월)보다 더 단기의 발현(약 2개월)을 초래하며, 이는 결국 HSV 벡터보다 더 짧다. 선택된 특정 벡터는 표적 세포 및 처리중인 조건에 의존할 것이다. 도입은 표준 기법, 예를 들어 감염, 형질주입, 형질도입 또는 형질전환에 의한 것일 수 있다. 유전자 전달 모드의 예는 예를 들어, 나상(naked) DNA, $CaPO_4$ 침전, DEAE 덱스트란, 전기천공, 원형질체 융합, 리포펙션, 세포 미세주사, 및 바이러스 벡터를 포함한다.

[0234] 벡터는 본질적으로 임의의 원하는 표적 세포를 표적화하는 데 이용될 수 있다. 예를 들어, 정위 주사(stereotaxic injection)는 벡터(예를 들어 아데노바이러스, HSV)를 원하는 위치로 지향시키는 데 사용될 수 있다. 부가적으로, 입자는 SynchroMed 주입 시스템과 같은 미니펌프 주입 시스템을 사용하는 뇌실내(icv: intracerebroventricular) 주입에 의해 전달될 수 있다. 대류(convection)라고 명명된 벌크 흐름(bulk flow)에 기반한 방법은 또한 뇌의 확장된 영역에 큰 분자를 전달하는 데 효과적인 것으로 입증되었으며, 벡터를 표적 세포에 전달하는 데 유용할 수 있다. (문헌[Bobo et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91 :2076-2080 (1994)]; 문헌[Morrison et al, Am. J. Physiol. 266:292-305 (1994)] 참조). 사용될 수 있는 다른 방법은 카테터, 정맥내, 비경구, 복강내 및 피하 주사, 및 경구 또는 다른 기지의 투여 경로를 포함한다.

[0235] 이러한 벡터는 다양한 방식으로 사용될 수 있는 대량의 항체를 발현하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 샘플에서 CTLA4의 존재를 검출한다. 항체는 또한 CTLA4에 결합하고 이의 활성을 교란시키는 것을 시도하는 데 사용될 수 있다.

[0236] 실시형태에서, 본원에서 항체는 유전자-기반 접근법을 사용하여 대상체에게 전달될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-CTLA4 항체의 뉴클레오타이드 서열은 벡터, DNA 또는 RNA를 사용하여 대상체 내로 전달

될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Deal, Cailin E., Andrea Carfi, and Obadiah J. Plante. "Advancements in mRNA Encoded Antibodies for Passive Immunotherapy." *Vaccines* 9.2 (2021): 108] 참조. 이러한 방법은 향상된 그리고/또는 추가된 기능을 갖는 더 많은 복합 항체 분자의 설계 및 생성을 가능하게 할 수 있다.

[0237] 바이러스 벡터, 예컨대 아데노바이러스(Ad) 및 아데노-연관 바이러스(AAV)는 이의 게놈 파트를 관심 항체를 인코딩하는 핵산 서열로 대체함으로써 생체내 mAb 발현을 위해 조작되었다. 용어 "바이러스 벡터"는 바이러스 기원의 적어도 하나의 요소를 포함하고 바이러스 벡터 입자 내로 포장될 용량을 갖는 핵산 벡터 작제물을 지칭할 수 있다. 바이러스 벡터는 비필수 바이러스 유전자 대신에 본원에 기재된 바와 같은 항체, 이의 항원-결합 부분 또는 CAR을 인코딩하는 핵산을 함유할 수 있다. 벡터 및/또는 입자는 시험관내에서 또는 생체내에서 임의의 핵산을 세포 내로 전달하기 위한 목적으로 활용될 수 있다.

[0238] 레트로바이러스는 유전자 치료법에 보편적인 도구이다. 실시형태에서, 레트로바이러스는 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 세포에 전달하는 데 사용된다. 용어 "레트로바이러스"는 이의 게놈 RNA를 선형 이중 가닥 DNA 사본으로 역전사시키고 후속적으로 이의 게놈 DNA를 숙주 게놈 내로 공유 통합시키는 RNA 바이러스를 지칭할 수 있다. 일단 바이러스가 숙주 게놈 내로 통합되면, 이는 "프로바이러스(provirus)"로 지칭된다. 프로바이러스는 RNA 중합효소 II에 대한 주형으로서 역할을 하고, 새로운 바이러스 입자를 생산하는 데 필요한 구조 단백질 및 효소를 인코딩하는 RNA 분자의 발현을 지시한다.

[0239] 특정 실시형태에 사용하기에 적합한 예시적인 레트로바이러스는 몰로니 뮤린 백혈병 바이러스(M-MuLV: moloney 세포암 종 murine leukemia virus), 몰로니 뮤린 육종 바이러스(MoMSV: moloney세포암 종 murine sarcoma virus), 하비 뮤린 육종 바이러스(HaMuSV: moloney세포암 종 murine sarcoma virus), 뮤린 유방 종양 바이러스(MuMTV: murine mammary tumor virus), 긴팔 원숭이 백혈병 바이러스(GaLV: gibbon ape leukemia virus), 고양이 백혈병 바이러스(FLV: feline leukemia virus), 스푸마바이러스(spumavirus), 프렌드 뮤린 백혈병 바이러스(friend murine leukemia virus), 뮤린 줄기 세포 바이러스(MSCV: murine stem cell virus) 및 라우스 육종 바이러스(RSV: rous sarcoma virus)) 및 렌티바이러스를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0240] 용어 "렌티바이러스"는 복합체 레트로바이러스의 그룹(또는 속)을 지칭할 수 있다. 예시적인 렌티바이러스는 하기를 포함하지만 이로 제한되지 않는다: HIV(인간 면역결핍 바이러스; 1형 HIV 및 2형 HIV 포함); 비스나-매디 바이러스(VMV: visna-maedi virus) 바이러스; 유산양 관절염-뇌염 바이러스(CAEV: caprine arthritis-encephalitis virus); 말 전염성 빈혈 바이러스(EIAV: equine infectious anemia virus); 고양이 면역결핍 바이러스(FIV: feline immunodeficiency virus); 소 면역결핍 바이러스(BIV: bovine immune deficiency virus); 및 유인원 면역결핍 바이러스(SIV: simian immunodeficiency virus). 일 실시형태에서, HIV 기반 벡터 백본(즉, HIV cis-작용형 서열 요소)이 바람직하다. 특정 실시형태에서, 렌티바이러스는 CAR을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 세포에 전달하는 데 사용된다.

[0241] DNA 또는 RNA로서 항체 뉴클레오타이드 서열 그 자체의 유전자 전달은 일시적인 생체내 항체 생산을 위한 대안적인 옵션이다. 예를 들어, 플라스미드 DNA 접근법은 IM 전달 후 형질주입 효율을 증강시키기 위해 전기천공 구성요소를 활용할 수 있다. 또한, mRNA 전달은 항체의 생체내 발현에 사용될 수 있다. 실시형태에서, 관심 항체를 인코딩하는 mRNA는 mRNA 코돈 용법의 최적화와 같이 변형될 수 있고, 지질 나노입자는 mRNA 전달에 사용될 수 있다.

[0242] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 항체는 Fc 수용체에 결합하는 야생형 Fc 영역과 유사한 Fc 영역을 함유하는 전장 항체일 수 있다.

[0243] 기법은 본 발명의 항원 단백질에 특이적인 단일 사슬 항체의 생산을 위해 적응될 수 있다(예를 들어 미국 특허 제4,946,778호 참조). 이에 더하여, 방법은 단백질 또는 이의 유도체, 단편, 유사체 또는 상동체에 대해 원하는 특이성을 갖는 단일클론 F_{ab} 단편의 신속하고 효과적인 확인을 가능하게 하기 위한 F_{ab} 발현 라이브러리(예를 들어 문헌[Huse, et al., 1989 Science 246: 1275-1281] 참조)의 작제를 위해 적응될 수 있다. 단백질 항원에 대한 이디오타입을 함유하는 항체 단편은 하기를 포함하지만 이로 제한되지 않는 당업계에 알려진 기법에 의해 생산될 수 있다: (i) 항체 분자의 펩신 소화(pepsin digestion)에 의해 생산되는 $F_{(ab')2}$ 단편; (ii) $F_{(ab')2}$ 단편의 디설파이드 가교를 환원시킴으로써 생성되는 F_{ab} 단편; (iii) 항체 분자를 파파인 및 환원제로 처리함으로써 생성되는 F_{ab} 단편 및 (iv) F_v 단편.

[0244] 헤테로접합 항체 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 헤테로접합 항체는 2개의 공유 결합된 항체로 이루어진다.

이러한 항체는 예를 들어, 면역계 세포를 원치 않는 세포에 표적화하고(미국 특허 제4,676,980호 참조), HIV 감염의 치료를 위한 것일 수 있다(PCT 공개 WO91/00360호; WO92/20373호 참조). 항체는 가교제를 수반하는 것을 포함하는 합성 단백질 화학에서 알려진 방법을 사용하여 시험관내에서 제조될 수 있다. 예를 들어, 면역독소는 디설파이드 교환 반응을 사용하거나 티오에테르 결합을 형성함으로써 작제될 수 있다. 이러한 목적에 적합한 시약의 예는 이미노티올레이트 및 메틸-4-메르캅토부티르이미데이트 그리고 예를 들어 미국 특허 제4,676,980호에 개시된 것을 포함한다.

[0245] 본 발명의 항체는 예를 들어 암을 치료하는 데 있어서 항체의 효과성을 증강시키기 위해 이펙터 기능에 관하여 변형될 수 있다. 예를 들어, 시스테인 잔기(들)는 Fc 영역 내로 도입되어, 이로써 이 영역에서 사슬간 디설파이드 결합 형성을 가능하게 할 수 있다. 이렇게 생성된 동종이량체성 항체는 향상된 내재화 능력 및/또는 증가된 보체-매개 세포 사멸화와 항체-의존적 세포성 세포독성(ADCC)을 가질 수 있다. (문헌[Caron et al, J. Exp Med., 176: 1 191-1 195 (1992)] 및 문헌[Shopes, J. Immunol., 148: 2918-2922 (1992)] 참조). 대안적으로, 이중 Fc 영역을 갖고 이로써 증강된 보체 용해 및 ADCC 능력을 가질 수 있는 항체가 조작될 수 있다. (문헌[Stevenson et al, Anti-Cancer Drug Design, 3 : 219-230 (1989)] 참조). 일 실시형태에서, 본 발명의 항체는 Fc 영역의 변형을 가지며, 따라서 Fc 영역은 Fc 수용체에 결합하지 않는다. 예를 들어, Fc 수용체는 Fcɣ 수용체이다. Fc 영역이 Fcɣ에 결합하지만 여전히 신생아(neonatal) Fc 수용체에 결합하도록 Fc 영역의 변형을 갖는 항체가 본원에 기재된 바와 같이 유용하다.

[0246] 특정한 실시형태에서, 본 발명의 항체는 항체의 항원-독립적 이펙터 기능, 특히 항체의 순환형 반감기를 변경시키는 아미노산 치환을 포함하는 Fc 변이체를 포함할 수 있다. 이러한 항체는 이들 치환이 결여된 항체와 비교할 때 FcRn에 대해 증가된 또는 감소된 결합을 나타내며, 따라서 혈청에서 증가된 또는 감소된 반감기를 각각 갖는다. FcRn에 대해 향상된 친화도를 갖는 Fc 변이체는 더 긴 혈청 반감기를 갖는 것으로 예상되며, 이러한 분자는 투여되는 항체의 긴 반감기가 바람직한 경우, 예를 들어 만성 질환 또는 장애를 치료하기 위해 포유류를 치료하는 방법에서 유용한 적용을 갖는다. 대조적으로, 감소된 FcRn 결합 친화도를 갖는 Fc 변이체는 더 짧은 반감기를 갖는 것으로 예상되며, 이러한 분자는 또한 예를 들어 짧아진 순환 시간이 유리할 수 있는 포유류에의 투여, 예를 들어 생체내 진단 이미징을 위해 또는 출발 항체가 연장된 기간 동안 순환하여 존재할 때 독성 부작용을 갖는 상황에서 유용하다. 감소된 FcRn 결합 친화도를 갖는 Fc 변이체는 또한 태반을 가로지를 가능성이 적고, 따라서 임산부에서 질환 또는 장애의 치료에 또한 유용하다. 이에 더하여, 저하된 FcRn 결합 친화도가 바람직할 수 있는 다른 적용은 뇌, 신장 및/또는 간으로의 국재화가 바람직한 적용을 포함한다. 일 실시형태에서, Fc 변이체-함유 항체는 맥관구조로부터 신장 사구체의 상피를 가로질러 저하된 수송을 나타낼 수 있다. 또 다른 실시형태에서, Fc 변이체-함유 항체는 뇌로부터 혈액 뇌 장벽(BBB)을 가로질러 혈관 공간 내로의 저하된 수송을 나타낼 수 있다. 일 실시형태에서, 변경된 FcRn 결합을 갖는 항체는 Fc 도메인의 "FcRn 결합 루프" 내에 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 Fc 도메인을 포함한다. FcRn 결합 루프는 아미노산 잔기 280 내지 299(EU 넘버링에 따름)로 이루어진다. 변경된 FcRn 결합 활성을 갖는 예시적인 아미노산 치환은 PCT 공개 WO05/047327호에 개시되어 있으며, 이는 본원에 인용되어 포함된다. 특정한 예시적인 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 이의 단편은 하기 치환 중 하나 이상을 갖는 Fc 도메인을 포함한다: V284E, H285E, N286D, K290E 및 S304D(EU 넘버링).

[0247] 일부 실시형태에서, 돌연변이는 mAb의 항체 의존적 세포-매개 세포독성(ADCC) 활성이 변경되도록 mAb의 불변 영역에 도입된다. 예를 들어, 돌연변이는 CH2 도메인 내 LALA 돌연변이이다. 일 실시형태에서, 항체(예를 들어 인간 mAb 또는 이중특이적 Ab)는 헤테로이량체성 mAb의 하나의 scFv 단위 상에 돌연변이를 함유하며, 이는 ADCC 활성을 저하시킨다. 또 다른 실시형태에서, mAb는 헤테로이량체성 mAb의 두 사슬 모두에 돌연변이를 함유하며, 이는 ADCC 활성을 완전히 없앤다. 예를 들어, mAb의 scFv 단위 중 하나 또는 둘 다에 도입된 돌연변이는 CH2 도메인 내 LALA 돌연변이이다. 가변 ADCC 활성을 갖는 이들 mAb는, mAb에 의해 인식되는 하나의 항원을 발현하는 세포에 대해 mAb가 최대 선택적 사멸화를 나타내지만 mAb에 의해 인식되는 제2 항원에 대해서는 최소 사멸화를 나타내도록 최적화될 수 있다.

[0248] 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 진단 및 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 항체는 불변 영역, 예를 들어 IgG_1, IgG_2 또는 IgG_4 중쇄 불변 영역을 가지며, 이는 글리코실화를 저하시키거나 무효화시키도록 변경될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 또한 항체의 글리코실화를 변경시키는 아미노산 치환을 포함하는 Fc 변이체를 포함할 수 있다. 예를 들어, Fc 변이체는 저하된 글리코실화(예를 들어 N-연결 또는 O-연결 글리코실화)를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, Fc 변이체는 아미노산 297번 위치(EU 넘버링)에서 정상적으로 발견되는 N-연결 글리칸의 저하된 글리코실화를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 글리코실화 모티프, 예를 들어

아미노산 서열 NXT 또는 NXS를 함유하는 N-연결 글리코실화 모티프 근처에 또는 그 내부에 아미노산 치환을 갖는다. 특정 실시형태에서, 항체는 아미노산 228번 또는 299번 위치(EU 넘버링)에서 아미노산 치환을 갖는 Fc 변이체를 포함한다. 더 특정한 실시형태에서, 항체는 S228P 및 T299A 돌연변이(EU 넘버링)를 포함하는 IgG1 또는 IgG4 불변 영역을 포함한다.

[0249] 저하된 또는 변경된 글리코실화를 부여하는 예시적인 아미노산 치환은 PCT 공개 WO05/018572호에 기재되어 있으며, 이는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 이의 단편은 글리코실화를 무효화시키기 위해 변형된다. 이러한 항체 또는 이의 단편은 "아글리(agly)" 항체 또는 이의 단편(예를 들어 "아글리" 항체)으로 지칭될 수 있다. 이론으로 얽매이지 않으면서, "아글리" 항체 또는 이의 단편은 생체내에서 향상된 안전성 및 안정성 프로파일을 가질 수 있다. 예시적인 아글리 항체 또는 이의 단편은 Fc-이펙터 기능이 없어서 이로써 CTLA4를 발현하는 정상 필수 조직 및 세포에 대한 Fc 매개 독성 잠재성을 무효화시키는 IgG_4 항체의 비글리코실화된(aglycosylated) Fc 영역을 포함한다. 더욱 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 이의 단편은 변경된 글리칸을 포함한다. 예를 들어, 항체는 Fc 영역의 Asn297에서 N-글리칸 상에 저하된 수의 푸코스 잔기를 가질 수 있으며, 즉, 비푸코실화(afucosylated)된다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 Fc 영역의 Asn297에서 N-글리칸 상에 변경된 수의 시알산 잔기를 가질 수 있다.

[0250] 본 발명은 또한 독소(예를 들어 박테리아, 진균류, 식물 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소 또는 이의 단편) 또는 방사성 동위원소(즉, 방사성 접합체)와 같은 세포독성제에 접합된 항체를 포함하는 면역접합체에 관한 것이다.

[0251] 사용될 수 있는 효소적 활성 독소 및 이의 단편은 디프테리아 A 사슬, 디프테리아 독소의 비(non)결합 활성 단편, 외독소 A 사슬(슈도모나스 애루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 유래), 라이신 A 사슬, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파-사르신, 알레우라이트 포르디이(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 피톨라카 아메리카나(*Phytolaca americana*) 단백질(PAPI, PAPII 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(*momordica세포암 종ca charantia*) 저해제, 커신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(*sapaonaria officinalis*) 저해제, 겔로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테센을 포함한다. 방사성접합 항체의 생산을 위해 다양한 방사성 핵종이 이용 가능하다. 비제한적인 예는 ^{212}Bi, ^{131}I, ^{131}In, ^{90}Y 및 ^{186}Re를 포함한다.

[0252] 항체와 세포독성제의 접합체는 다양한 2작용성 단백질-커플링제, 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티올) 프로피오네이트(SPDP), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 2작용성 유도체(예컨대 디메틸 아디피미데이트 HCL), 활성 에스테르(예컨대 디숙신이미딜 수베레이트), 알데하이드(예컨대 글루타르알데하이드), 비스-아지도 화합물(예컨대 비스(p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체(예컨대 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트(예컨대 톨리엔 2,6-디이소시아네이트), 및 비스-활성 불소 화합물(예컨대 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용하여 제조된다. 예를 들어, 라이신 면역독소는 문헌[Vitetta et al, Science 238: 1098 (1987)]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티오시아네이토벤질-3-메틸디에틸렌트리아민펜타아세트산(MX-DTPA)은 항체에 방사성 핵종을 접합시키기 위한 예시적인 킬레이트화제이다. (PCT 공개 WO94/11026호 및 미국 특허 제5,736,137호 참조).

[0253] 매우 여러 가지 가능한 모이어티가 본 발명의 생성되는 항체 또는 다른 분자에 커플링될 수 있음을 당업자는 인식할 것이다. (예를 들어 문헌["Conjugate Vaccines", Contributions to Microbiology and Immunology, J. M. Cruse and R. E. Lewis, Jr (eds), Carger Press, New York, (1989)]을 참조하며, 이의 전체 내용은 본원에 인용되어 포함됨).

[0254] 커플링은 항체 및 다른 모이어티가 이들 각각의 활성을 유지하는 한, 2개의 분자를 결합할 임의의 화학 반응에 의해 달성될 수 있다. 이러한 연결은 많은 화학적 기전, 예를 들어 공유 결합, 친화도 결합, 삽입, 배위 결합 및 복합체화를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 결합은 공유 결합이다. 공유 결합은 기존의 측쇄의 직접 축합에 의해 또는 외부 가교화 분자의 혼입에 의해 달성될 수 있다. 많은 2가 또는 다가 연결제가 본 발명의 항체와 같은 단백질 분자를 다른 분자에 커플링하는 데 유용하다. 예를 들어, 대표적인 커플링제는 티오에스테르, 카르보디이미드, 숙신이미드 에스테르, 디이소시아네이트, 글루타르알데하이드, 디아조벤젠, 및 헥사메틸렌 디아민과 같은 유기 화합물을 포함할 수 있다. 이 목록은 당업계에 알려진 다양한 부류의 커플링제의 한정적 목록을 의도하는 것이 아니라, 더 일반적인 커플링제의 예시이다. (문헌[Killen and Lindstrom, Jour. Immun. 133 : 1335-2549 (1984)]; 문헌[Jansen et al., Immunological Reviews 62: 185-216 (1982)]; 및 문헌[Vitetta et al, Science 238: 1098 (1987)] 참조). 링커의 비제한적인 예는 문헌에 기재되어 있다. (예를 들어 MBS (M-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미드 에스테르의 사용을 기재하는 문헌[Ramakrishnan,

S. et al., Cancer Res. 44:201-208 (1984)] 참조). 또한, 올리고펩타이드 링커를 통해 항체에 커플링된 할로겐화된 아세틸 하이드라지드 유도체의 사용을 기재하는 미국 특허 제5,030,719호를 참조한다. 본 발명의 항체와 함께 사용될 수 있는 유용한 링커의 비제한적인 예는 하기를 포함한다: (i) EDC(1-에틸-3- (3-디메틸아미노-프로필) 카르보디이미드 하이드로클로라이드; (ii) SMPT(4-숙신이미딜옥시카르보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-디티오)-톨루엔(Pierce Chem. Co., Cat. (21558G); (iii) SPDP(숙신이미딜-6 [3-(2-피리딜디티오) 프로피온아미도]헥사노에이트(Pierce Chem. Co., Cat #21651G); (iv) 설포-LC-SPDP(설포숙신이미딜 6 [3-(2-피리딜디티오)-프로피안아미드] 헥사노에이트(Pierce Chem. Co. Cat. #2165-G); 및 (v) EDC에 접합된 설포-NHS(-하이드록시설포-숙신이미드: Pierce Chem. Co., Cat. #24510).

[0255] 본원에 기재된 링커는 상이한 속성을 갖는 구성요소를 함유하며, 따라서 상이한 물리-화학적 특성을 갖는 접합체로 이어진다. 예를 들어, 알킬 카르복실레이트의 설포-NHS 에스테르는 방향족 카르복실레이트의 설포-NHS 에스테르보다 더 안정적이다. NHS-에스테르 함유 링커는 설포-NHS 에스테르보다 덜 가용성이다. 추가로, 링커 SMPT는 입체적으로 방해된 디설파이드 결합을 함유하며, 증가된 안정성을 갖는 접합체를 형성할 수 있다. 디설파이드 연결은 일반적으로 다른 연결보다 덜 안정적인데, 이는 디설파이드 연결이 시험관내에서 절단되어 더 적은 이용 가능한 접합체를 초래하기 때문이다. 특히 설포-NHS는 카르보디미드 커플링의 안정성을 증강시킬 수 있다. 카르보다이미드 커플링(예컨대 EDC)은 설포-NHS와 함께 사용될 때, 카르보디미드 커플링 반응 단독보다 가수분해에 더 내성인 에스테르를 형성한다.

[0256] 본원에 개시된 항체는 또한 면역리포솜으로서 제형화될 수 있다. 항체를 함유하는 리포솜은 문헌[Epstein et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985)]; 문헌[Hwang et al, Proc. Natl Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980)]; 및 미국 특허 제4,485,045호 및 제4,544,545호에 기재된 것과 같이 당업계에 알려진 방법에 의해 제조된다. 순환 시간이 증강된 리포솜은 미국 특허 제5,013,556호에 개시되어 있다.

[0257] 유용한 리포솜의 비제한적인 예는 포스파티딜콜린, 콜레스테롤, 및 PEG-유도체화 포스파티딜에탄올아민(PEG-PE)을 포함하는 지질 조성물을 이용한 역상 증발 방법에 의해 생성될 수 있다. 리포솜은 정의된 기공 크기의 필터를 통해 압출되어 원하는 직경을 갖는 리포솜을 산출한다. 본 발명의 항체의 Fab' 단편은 문헌[Martin et al, J. Biol. Chem., 257: 286-288 (1982)]에 기재된 바와 같이 디설파이드-교환 반응을 통해 리포솜에 접합될 수 있다.

[0258] *다중특이적 항체(이중특이적 및 삼중특이적)*

[0259] 다중특이적 항체는 2개 이상의 상이한 항원을 인식할 수 있는 항체이다. 예를 들어, 이중특이적 항체(bsAb)는 생성된 항체가 2개의 상이한 항원을 인식하도록 2개의 가변 도메인 또는 scFv 단위를 포함하는 항체이다. 예를 들어, 삼중특이적 항체(tsAb)는 생성된 항체가 3개의 상이한 항원을 인식하도록 2개의 가변 도메인 또는 scFv 단위를 포함하는 항체이다. 본 발명은 CTLA-4와 제2 항원 및/또는 제3 항원을 인식하는 다중특이적 항체, 예컨대 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체를 제공한다. 일 실시형태에서, 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체)는 본원에 기재된 항체를 포괄하는 CTLA-4 특이적 융합 단백질을 포함할 수 있다. 예시적인 제2 및/또는 제3 항원은 종양 연관 항원(예를 들어 LINGO1), 사이토카인(예를 들어 NCBI 참조 번호 NP_000873.2를 갖는 IL-12(IL-12A(p35 하위단위) 단백질 서열; NCBI 참조 번호 NP_002178.2를 갖는 IL-12B(p40 하위단위) 단백질 서열); IL-18(NCBI 참조 번호 NP_001553.1을 갖는 단백질 서열); IL-15(NCBI 참조 번호 NP_000576.1을 갖는 단백질 서열); IL-7(NCBI 참조 번호 NP_000871.1을 갖는 단백질 서열); IL-2(NCBI 참조 번호 NP_000577.2를 갖는 단백질 서열); 및 IL-21(NCBI 참조 번호 NP_068575.1을 갖는 단백질 서열)), 사이토카인 동족 수용체(예를 들어 IL-12R) 및 세포 표면 수용체를 포함한다. 제2 및/또는 제3 항원의 비제한적인 예는 CTLA-4, LAG-3, CD28, CD122, 4-1BB, TIM3, OX-40, OX40L, CD40, CD40L, LIGHT, ICOS, ICOSL, GITR, GITRL, TIGIT, CD27, VISTA, B7H3, B7H4, HEVM(또는 BTLA), CD47, PDL1, MICA, MICB 및 CD73을 포함한다. 일 실시형태에서, 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체는 CTLA-4 융합 단백질을 포함한다. 예를 들어, 융합 단백질은 생성된 항체가 항원을 인식하고 리간드-특이적 수용체에 결합하도록 가변 도메인 또는 scFv 단위와 본원에 기재된 바와 같은 리간드 또는 항원 및/또는 제3 리간드 또는 항원을 포함하는 항체를 포함한다. 본원에 기재된 바와 같은 CTLA-4 융합 단백질의 설계에 유용한 예시적인 항체 조성물(예를 들어 VH 및/또는 VL 서열 또는 이의 단편)은 PCT/US2006/046350호 및 PCT/US2015/067178호에 기재된 항-CAIX 항체; PCT/US20006/005691호에 기재된 항-CXCR4 항체; PCT/US2008/088435호, PCT/US2013/039744호 및 PCT/US2015/054202호에 기재된 항-CCR4 항체; PCT/US2008/088435호 및 PCT/US2020/062815호에 기재된 항-PD-L1 항체; PCT/US2020/037791호 및 PCT/US2020/037781호에 기재된 항-PD-1 항체; PCT/US2017/043504호에 기재된 항-GITR 항체; PCT/US2019/022272호에 기재된 항-클라우딘-4 항체; 및 PCT/US2020/037783호에 기재된 항-MUC1 항체를 포함하지만 이로 제한되지

않는다(출원건 각각은 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함됨). 일 실시형태에서, 융합 단백질은 본원에 기재된 바와 같은 불변 영역 및/또는 링커를 추가로 포함한다. 상이한 형식의 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체, 예컨대 융합 단백질은 CTLA-4와 리간드를 인식하는 항체를 포함함)는 본원에 기재되어 있다. 리간드는 종양 연관 항원(예를 들어 LINGO1, ErbB2(HER2/neu), 암배아 항원(CEA), 상피 세포 접착 분자(EpCAM), 표피 성장 인자 수용체(EGFR), MUC1, MSLN, CD19, CD20, CD30, CD40, CD22, RAGE-1, MN-CA IX, RET1, RET2(AS), 전립선 특이적 항원(PSA), TAG-72, PAP, p53, Ras, 프로스테인, PSMA, 서바이빈, 9D7, 전립선-암종 종양 항원-1(PCTA-1), GAGE, MAGE, 메조텔린, β-카테닌, TGF-βRII, BRCA1/2, SAP-1, HPV-E6, HPV-E7(또한 부가적인 종양-연관 표면 항원에 대해 PCT/US2015/067225호 및 PCT/US2019/022272호를 참조하며, 이는 그 전체 내용이 인용되어 포함됨)); 사이토카인(예를 들어 IL-12(NCBI 참조 번호 NP_000873.2를 갖는 IL-12A(p35 하위단위) 단백질 서열; NCBI 참조 번호 NP_002178.2를 갖는 IL-12B(p40 하위단위) 단백질 서열); IL-18(NCBI 참조 번호 NP_001553.1을 갖는 단백질 서열); IL-15(NCBI 참조 번호 NP_000576.1을 갖는 단백질 서열); IL-7(NCBI 참조 번호 NP_000871.1을 갖는 단백질 서열); IL-2(NCBI 참조 번호 NP_000577.2를 갖는 단백질 서열); 및 IL-21(NCBI 참조 번호 NP_068575.1을 갖는 단백질 서열)); CTLA-4, LAG-3, CD28, CD122, 4-1BB, TIM3, OX-40, OX40L, CD40, CD40L, LIGHT, ICOS, ICOSL, GITR, GITRL, TIGIT, CD27, VISTA, B7H3, B7H4, HEVM(또는 BTLA), CD47, PDL1, MICA, MICB 및 CD73일 수 있다. 상이한 형식의 이중특이적 또는 삼중특이적 항체가 또한 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 각각의 항-CTLA-4 단편 및 제2 항원-특이적 단편 및/또는 제3 항원-특이적 단편은 각각 Fab 단편, 단일-사슬 가변 단편(scFv), 또는 단일-도메인 항체로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 또는 삼중특이적 항체는 Fc 단편을 추가로 포함한다(예를 들어 PCT/US2015/021529호 및 PCT/US2019/023382호에 기재된 바와 같으며, 이는 각각 그 전체 내용이 인용되어 포함됨). 본 발명의 이중특이적 또는 삼중특이적 항체는 본원에 기재된 CTLA-4 항체의 중쇄와 경쇄 조합 또는 scFv를 포함할 수 있다.

[0260] 본 발명의 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체)(예를 들어 항-CTLA-4-scFv 융합 단백질)는 당업계에 알려진 방법을 사용하여 작제될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체는 항체를 형성하기 위해 2개의 scFv 단위 사이에서 분자내 회합을 가능하게 할 정도로 충분한 길이의, 2개의 scFv 단편이 긴 링커 폴리펩타이드에 의해 연결된 단일 폴리펩타이드이다. 다른 실시형태에서, 이중특이적 항체는 공유 또는 비공유 결합에 의해 연결된 하나 초과의 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 본원에 도시된 아미노산 링커(GGGGSGGGGS; "(G4S)2"(서열 번호 [ ]))는 가요성을 향상시키기 위해 더 긴 G4S 링커를 이용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 링커는 또한 "(G4S)3"(예를 들어 GGGGSGGGGSGGGGS(서열 번호 [ ])); "(G4S)4"(예를 들어 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS)(서열 번호 [ ]); "(G4S)5"(예를 들어 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(서열 번호 [ ])); "(G4S)6"(예를 들어 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(서열 번호 [ ])); "(G4S)7"(예를 들어 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(서열 번호 [ ])) 등일 수 있다. 예를 들어, (G4S)5 링커의 사용은 본원에 기재된 리간드에 더 많은 가요성을 제공할 수 있으며, 발현을 향상시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 또한 $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GGGS)_n$, $(GGSG)_n$, $(GGSGG)_n$ 또는 $(GGGGS)_n$일 수 있으며, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 본원에 기재된 융합물을 작제하는 데 사용될 수 있는 당업자에게 알려진 링커의 비제한적인 예는 미국 특허 제9,708,412호; 미국 특허출원공개 US 20180134789호 및 US 20200148771호; 및 PCT 공개 WO2019051122호에서 찾을 수 있다(이들은 각각 그 전체 내용이 인용되어 포함됨).

[0261] 또 다른 실시형태에서, 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체, 예컨대 항-CTLA-4-scFv 융합물)는 "놉 인투 홀(knob into hole)" 방법을 사용하여 작제될 수 있다(문헌[Ridgway et al, Protein Eng 7:617-621 (1996)]). 이 방법에서, 2개의 상이한 가변 도메인의 Ig 중쇄는 중쇄-경쇄 쌍형성을 보유하면서도 중쇄 쌍형성을 선택적으로 절단하도록 환원된다. 2개의 상이한 항원/리간드 또는 3개의 상이한 항원/리간드를 인식하는 2개의 중쇄-경쇄 헤테로이량체는 혼합되어 헤테로결합 쌍형성(heteroligation pairing)을 촉진하며, 이는 CH3 도메인의 조작된 "놉 인투 홀"을 통해 매개된다.

[0262] 또 다른 실시형태에서, 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체, 예컨대 항-CTLA-4-scFv 융합물)는 2개 이상의 상이한 항체로부터 중쇄-경쇄 이량체의 교환을 통해 작제되어 하이브리드 항체를 생성할 수 있으며, 제1 중쇄-경쇄 이량체는 CTLA-4를 인식하고 제2 중쇄-경쇄 이량체는 제2 항원 및/또는 제3 항원을 인식한다. 중쇄-경쇄 이량체에 대한 기전은 인간 IgG_4의 형성과 유사하며, 이것 또한 이중특이적 분자로서 기능한다. IgG 중쇄의 이량체화는 분자내 힘, 예컨대 디설파이드 브릿지 및 각각의 중쇄의 CH3 도메인의 쌍형성에 의해 구동된다. CH3 도메인 내 특정 아미노산(R409)의 존재는 이량체 교환 및 IgG_4 분자의 작제를 촉진하는 것으로 제시되었다. 중쇄 쌍형성은 또한 항체의 힌지 영역에서 중쇄간 디설파이드 브릿지에 의해 추가로 안

정화된다 구체적으로 IgG_4에서, 힌지 영역은 아미노산 226 내지 230에서 아미노산 서열 Cys-Pro-Ser-Cys(서열 Cys-Pro-Pro-Cys을 함유하는 안정한 IgG1 힌지 영역과 비교하여)을 함유한다. 229번 위치에서 세린의 이러한 서열 차이는 힌지 영역에서 사슬내 디설파이드를 형성하기 위한 IgG_4의 경향과 연관이 있어 왔다(문헌[Van der Neut Kolfschoten, M. et al, 2007, Science 317: 1554-1557] 및 문헌[Labrijn, A.F. et al, 2011, Journal of Immunol 187:3238-3246]).

[0263] 본 발명의 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체, 예컨대 항-CTLA-4-scFv 융합물)는 CTLA-4 또는 제2 및/또는 제3 항원을 인식하는 항체의 CH3 도메인에서 R409 잔기 및 힌지 영역에서 Cys-Pro-Ser-Cys 서열의 도입을 통해 생성될 수 있으며, 따라서 중쇄-경쇄 이량체가 교환되어 하나의 중쇄-경쇄 이량체가 CTLA-4를 인식하고 제2 중쇄-경쇄 이량체가 제2 및/또는 제3 항원을 인식하는 항체 분자를 생산하며, 여기서 제2 및/또는 제3 항원(또는 리간드)은 본원에 개시된 임의의 항원(또는 리간드)이다. 기지의 IgG_4 분자는 또한 중쇄 및 경쇄가 본원에 개시된 바와 같이 CTLA-4 또는 제2 및/또는 제3 항원을 인식하도록 변경될 수 있다. 본 발명의 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체, 예컨대 항-CTLA-4-scFv 융합물)를 작제하기 위한 이러한 방법의 사용은 IgG_4 분자의 내재성 특징으로 인해 이로울 수 있으며, Fc 영역은 이것이 면역 반응의 이펙터 시스템, 예컨대 특정한 백혈구 세포에 의해 발현되는 Fc 수용체 및 보체와 불량하게 상호작용한다는 점에서 다른 IgG 하위유형과 상이하다. 이러한 특정한 특성은 이들 IgG_4-기반 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체, 예컨대 항-CTLA-4-scFv 융합물)를, 항체가 표적(들)에 결합하고 표적(들)과 연관된 신호전달 경로를 기능적으로 변경시킬 필요가 있지만 이펙터 활성을 촉발하지 않는 치료 적용에 매력이 있게 만든다.

[0264] 본원에 기재된 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체, 예컨대 항-CTLA-4-scFv 융합물)는 비(non)고갈형 중쇄 이소타입, 예컨대 IgG1-LALA, 안정화된 IgG4 또는 다른 비고갈형 변이체 중 하나를 이용하여 조작될 수 있다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 bsAb의 항체 의존적 세포-매개 세포독성(ADCC) 활성이 변경되도록 bsAb의 불변 영역에 도입된다. 예를 들어, 돌연변이는 CH2 도메인 내 LALA 돌연변이이다. 일 양태에서, 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체, 예컨대 항-CTLA-4-scFv 융합물)는 헤테로이량체성 다중특이적 항체의 하나의 scFv 단위 상에 돌연변이를 함유하며, 이는 ADCC 활성을 저하시킨다. 또 다른 양태에서, 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체, 예컨대 항-CTLA-4-scFv 융합물)는 헤테로이량체성 다중특이적 항체의 두 사슬 모두에 돌연변이를 함유하며, 이는 ADCC 활성을 완전히 폐지한다. 예를 들어, 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체, 예컨대 항-CTLA-4-scFv 융합물)의 scFv 단위 중 하나 또는 둘 다에 도입된 돌연변이는 CH2 도메인 내 LALA 돌연변이이다. 가변 ADCC 활성을 갖는 이들 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체, 예컨대 항-CTLA-4-scFv 융합물)는, 다중특이적 항체에 의해 인식되는 하나의 항원을 발현하는 세포에 대해 다중특이적 항체가 최대 선택적 사멸화를 나타내지만 다중특이적 항체에 의해 인식되는 제2 항원에 대해서는 최소 사멸화를 나타내도록 최적화될 수 있다.

[0265] 본원에 기재된 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체)는 모듈형(modular) 사량체성 이중특이적 항체(tBsAb)로서 조작될 수 있다. 예를 들어, WO 2018/071913호를 참조하며, 이는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다. 예를 들어, 4가 항체는 제1 항원에 대한 제1 결합 부위 및 제2 항원에 대한 제2 결합 부위를 포함하는 이중특이적 scFv 단편의 이량체일 수 있다. 실시형태에서, 항-CTLA-4 항체는 제1 항원에 대한 제1 결합 부위일 수 있다. 실시형태에서, 항-CTLA-4 항체는 제2 항원에 대한 제2 결합 부위일 수 있다. 2개의 결합 부위는 링커 도메인을 통해 함께 연결될 수 있다. 실시형태에서, scFv 단편은 탠덤 scFv이고, 링커 도메인은 면역글로불린 힌지 영역(예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 힌지 영역) 아미노산 서열을 포함한다. 실시형태에서, 면역글로불린 힌지 영역 아미노산 서열은 예를 들어 링커 아미노산 서열 $(GGGS)_{x1-6}$, $(GGGGS)_{x1-6}$ 또는 GSAGSAAGSGEF를 갖는 가요성 링커 아미노산 서열에 의해 플랭킹될 수 있다. 실시형태에서, 링커 도메인은 면역글로불린 Fc 도메인, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 도메인의 적어도 일부를 포함한다. 실시형태에서, 면역글로불린 Fc 도메인 중 적어도 일부는 CH2 도메인을 포함하지 않는다. 실시형태에서, 면역글로불린 Fc 도메인 중 적어도 일부는 CH2 도메인일 수 있다. 예시적인 CH2 도메인 아미노산 서열은 APELLGGPDVFLF(서열 번호 [ ])를 포함한다. Fc 도메인은 면역글로불린 힌지 영역(예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 힌지 영역) 아미노산 서열의 C-말단에 연결될 수 있다. 링커 도메인은 하나의 말단 또는 양쪽 말단 둘 다에 가요성 링커 아미노산 서열(예를 들어 $(GGGS)_{x1-6}$, $(GGGGS)_{x1-6}$ 또는 GSAGSAAGSGEF(서열 번호 [ ]))을 포함할 수 있다.

[0266] 실시형태에서, 본원에 기재된 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체)는 야생형 Fc 영역 또는 변형된 Fc 영역과 함께 조작될 수 있다. 예를 들어, 실시형태는 IgG_3 CH2 도메인을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체)는 Fc 도메인 및/또는 Fc 단편 없이 조작된다.

[0267] 실시형태에서, tBsAb는 CTLA-4, 및 또한 B7H3, B7H4, CD27, CD28, CD40, CD40L, CD47, CD122, CCR4, CTLA-4, GITR, GITRL, ICOS, ICOSL, LAG-3, LIGHT, OX-40, OX40L, PD-L1, PD-1, TIM3, 4-1BB, TIGIT, VISTA, HEVM, BTLA, MICA, MICB 및 KIR로 이루어진 군으로부터 선택되는 표적에 특이적일 수 있다.

[0268] 본원에 개시된 다중특이적 항체(예를 들어 이중특이적 항체 및 삼중특이적 항체, 예컨대 항-CTLA-4-scFv 융합물)는 만성 감염, 질환 또는 의학적 병태, 예를 들어 암의 치료에 사용될 수 있다.

[0269] *CTLA-4에 대한 항체의 용도*

[0270] CTLA-4 단백질에 특이적으로 결합하는 본 발명의 항체 또는 이의 단편은 CTLA-4 연관 질환 또는 장애의 치료를 위해 투여될 수 있다. "CTLA-4-연관 질환 또는 장애"는 CTLA-4의 증가된 수준 및/또는 CTLA-4를 수반하는 세포 신호전달 경로의 활성화가 발견되는 질환 상태 및/또는 질환 상태와 연관된 증상을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암은 폐암, 신장암, 난소암, 전립선암, 결장암, 유방암, 자궁경부암, 자궁암, 뇌암, 피부암, 간암, 췌장암, 다형성 교모세포종, 피부 편평 세포 암종, 흑색종, 콩팥암, 예컨대 투명 세포 신세포암 종 또는 위암일 수 있다.

[0271] 이중특이적, 다중클론, 단일클론, 인간화 및 완전 인간 항체를 포함하여 본 발명의 항체는 치료제로서 사용될 수 있다. 이러한 제제는 일반적으로 대상체에서 암을 치료하거나, 백신 효율을 증가시키거나 천연 면역 반응을 증대시키기 위해 이용될 것이다. 항체 조제물, 바람직하게는 이의 표적 항원에 대해 높은 특이성 및 높은 친화도를 갖는 것이 대상체에게 투여되고, 일반적으로 표적과의 이의 결합으로 인해 효과를 가질 것이다. 항체의 투여는 CTLA-4 단백질의 활성을 폐지하거나, 저해하거나 방해할 수 있다.

[0272] *약학적 조성물*

[0273] CTLA-4 단백질에 특이적으로 결합하는 본 발명의 항체 또는 이의 단편은 암 치료를 위해 약학적 조성물 형태로 투여될 수 있다. 항체를 포함하는 치료 약학적 조성물을 제조하는 단계에 수반되는 원리 및 고려사항, 뿐만 아니라 구성요소의 선택에 있어서의 지침은 예를 들어, 문헌[Remington: The Science And Practice Of Pharmacy 20th ed. (Alfonso R. Gennaro, et al, editors) Mack Pub. Co., Easton, Pa., 2000]; 문헌[Drug Absorption Enhancement: Concepts, Possibilities, Limitations, And Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994]; 및 문헌[Peptide And Protein Drug Delivery (Advances In Parenteral Sciences, Vol. 4), 1991, M. Dekker, New York]에 제공되어 있다.

[0274] 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 양생법은 사용되는 특정 항체, 이의 변이체 또는 유도체, 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별 및 식이요법, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 및 치료를 받는 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 가지의 인자에 의존할 것이다. 의료인에 의한 이러한 인자의 판단은 당업계의 일상적인 기술 내에 있다. 양은 또한 치료될 개별 환자, 투여 경로, 제형의 유형, 사용되는 화합물의 특징, 질환의 중증도, 및 원하는 효과에 의존할 것이다. 사용되는 양은 당업계에 잘 알려진 약리학적 및 약물동력학적 원리에 의해 결정될 수 있다.

[0275] 본 발명의 항체의 치료적 유효량은 치료 목적을 달성하기 위해 필요한 양일 수 있다. 본원에 언급된 바와 같이, 이는 항체와 이의 표적 항원 사이의 결합 상호작용일 수 있으며, 특정 경우에 따라서는 표적의 기능화를 방해한다. 투여될 필요가 있는 양은 더욱이 항체의 이의 특이적 항원에 대한 결합 친화도에 의존할 것이며, 또한 투여된 항체가 이것이 투여되는 자유 부피의 다른 대상체로부터 고갈되는 속도에 따라 의존할 것이다. 대상체(예를 들어 환자)에게 투여되는 본원에 기재된 항원-결합 폴리펩타이드의 투여량은 전형적으로 환자의 체중의 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 환자의 체중의 0.1 mg/kg 내지 20 mg/kg 또는 환자의 체중의 1 mg/kg 내지 10 mg/kg이다. 인간 항체는 외래 폴리펩타이드에 대한 면역 반응으로 인해 다른 종으로부터의 항체보다 인체 내에서 더 긴 반감기를 갖는다. 그러므로, 인간 항체의 더 낮은 투여량 및 덜 빈번한 투여가 종종 가능하다. 추가로, 개시내용의 항체의 투여량 및 투여 빈도는 예를 들어 지질화와 같은 변형에 의해 항체의 흡수 및 (예를 들어 뇌 내로의) 조직 침투를 증강시킴으로써 저하될 수 있다. 본 발명의 항체 또는 항체 단편의 치료적 유효 투여를 위한 일반적인 범위는 비제한적인 예로서, 약 0.1 mg/kg 체중 내지 약 50 mg/kg 체중일 수 있다. 일반적인 투여 빈도는 예를 들어, 매일 2회 내지 주 1회의 범위일 수 있다.

[0276] 항체 단편이 사용되는 경우, 표적 단백질의 결합 도메인에 특이적으로 결합하는 가장 작은 저해성 단편이 바람직하다. 예를 들어, 항체의 가변-영역 서열에 기초하여, 표적 단백질 서열에 결합하는 능력을 보유하는 펩타이드 분자가 설계될 수 있다. 이러한 펩타이드는 화학적으로 합성되고/되거나 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다. (예를 들어 문헌[Marasco et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7889-7893 (1993)] 참조). 제형은 또한 치료되는 특정 적응증에 필요한 대로 하나 초과의 활성 화합물, 예를 들어 서로 유해한 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 갖는 것을 함유할 수 있다. 대안적으로 또는 이에 더하여, 조성물은 예를 들어, 세포독성제, 사이토카인(예를 들어 IL-15), 화학치료제 또는 성장-저해제와 같이 이의 기능을 증강시키는 제제를 포함할 수 있다. 이러한 분자는 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합되어 적합하게 존재한다.

[0277] 활성 성분은 또한 콜로이드 약물 전달 시스템(예를 들어 리포솜, 알부민 미소구체, 마이크로에멀젼, 나노-입자 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀젼에서 예를 들어 코아세르베이션 기법에 의해 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐에 포집될 수 있다.

[0278] 생체내 투여에 사용될 제형은 멸균되어야 한다. 이는 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.

[0279] 지속-방출 조제물이 제조될 수 있다. 지속-방출 조제물의 적합한 예는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하며, 이러한 매트릭스는 성형된 물품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속-방출 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 하이드로겔(예를 들어 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락티드(미국 특허 제3,773,919호), L-글루탐산과 γ 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비(non)분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 LUPRON DEPOT ™(락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 이루어진 주사용 미소구체) 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다. 에틸렌-비닐 아세테이트 및 락트산-글리콜산과 같은 중합체는 100일 초과 동안 분자의 방출을 가능하게 하는 한편, 특정한 하이드로겔은 더 짧은 기간 동안 단백질을 방출한다.

[0280] 본 발명의 항체 또는 제제(또한 본원에서 "활성 화합물"로 지칭됨) 및 이의 유도체, 단편, 유사체 및 상동체는 투여에 적합한 약학적 조성물 내로 혼입될 수 있다. 이러한 약학적 조성물은 항체 또는 제제 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 약학적 투여와 상용성인 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균 및 항진균 제제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함할 수 있다. 적합한 담체는 본원에 인용되어 포함된 당업계의 표준 참조문헌인 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]의 최신판에 기재되어 있다. 이러한 담체 또는 희석제의 비제한적인 예는 물, 식염수, 링거 용액, 덱스트로스 용액 및 5% 인간 혈청 알부민을 포함한다. 리포솜 및 비(non)수성 비히클, 예컨대 고정유(fixed oil)도 또한 사용될 수 있다. 약학적 활성 성분에 대한 이러한 배지 및 제제의 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 배지 또는 제제가 활성 화합물과 상용성이 아닌 경우를 제외하고는, 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물 내로 혼입될 수 있다.

[0281] 본 발명의 약학적 조성물은 이의 의도된 투여 경로와 상용성이도록 제형화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어 정맥내, 피내, 피하, 경구(예를 들어 흡입), 경피(즉, 국소), 경점막 및 직장 투여를 포함한다. 비경구, 피내 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 구성요소를 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대 주사용수, 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예컨대 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 소듐 바이설파이트; 킬레이트제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA); 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 장성(tonicity) 조정을 위한 제제, 예컨대 소듐 클로라이드 또는 덱스트로스. pH는 염산 또는 소듐 하이드록사이드와 같은 산 또는 염기로 조정될 수 있다. 비경구 조제물은 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 주사기 또는 다중 용량 바이알에 봉입될 수 있다.

[0282] 주사용 용도에 적합한 약학적 조성물은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 정맥내 투여의 경우, 적합한 담체는 생리 식염수, 정균수, Cremophor EL™(BASF, 미국 뉴저지주 파시파니 소재) 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 실시형태에서, 조성물은 멸균되고, 용이하게 주사할 수 있는 정도로 유동적이다. 이는 제조 및 보관의 조건 하에 안정할 수 있으며, 박테리아 및 진균류와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존될 수 있다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

미생물의 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우, 등장화제, 예를 들어 당(sugar), 폴리알코올, 예컨대 마니톨, 소르비톨, 소듐 클로라이드가 조성물에 포함될 수 있다. 주사용 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 야기될 수 있다.

[0283] 멸균 주사용 용액은 필요에 따라, 위에 열거된 성분 중 하나 또는 조합을 갖는 적절한 용매에 필요한 양의 활성 화합물을 혼입시키고, 뒤이어 여과 멸균에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 위에 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 활성 화합물을 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 활성 성분 및 임의의 부가적인 원하는 성분의 분말을 이의 이전에 멸균-여과된 용액으로부터 산출하는 진공 건조 및 동결-건조이다.

[0284] 경구 조성물은 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함할 수 있다. 이들은 젤라틴 캡슐에 봉입되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료제 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼입되고, 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강 세정제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 유체 담체 내 화합물은 경구 적용되고 양치 및 객출되거나 연하된다. 약학적으로 상용성인 결합제, 및/또는 아주번트 물질은 조성물의 파트로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물 중 임의의 것을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 검 트래거캔스 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대 알긴산, Primogel, 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스(Sterotes); 활택제, 예컨대 콜로이드성 실리콘 디옥사이드; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 향료.

[0285] 흡입에 의한 투여의 경우, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어 이산화탄소와 같은 기체를 함유하는 가압 용기 또는 분배기, 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달된다.

[0286] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의한 것일 수 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 당업계에 일반적으로 알려져 있으며, 예를 들어 경점막 투여를 위해, 세제, 담즙산염, 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 당업계에 일반적으로 알려진 바와 같이 연고, 고약, 겔 또는 크림으로 제형화된다.

[0287] 화합물은 또한 직장 전달을 위한 좌제(예를 들어 코코아 버터 및 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌제 베이스를 가짐) 또는 체류 관장의 형태로 제조될 수 있다.

[0288] 일 실시형태에서, 활성 화합물은 임플란트 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형과 같이 신체로부터의 신속한 제거에 대해 화합물을 보호할 담체와 함께 제조된다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 자명하다. 물질은 또한 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.로부터 상업적으로 수득될 수 있다. 리포솜 현탁액(바이러스 항원에 대한 단일클론 항체를 이용하여 감염된 세포에 대해 표적화된 리포솜을 포함함)이 또한 약학적으로 허용 가능한 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호에 기재된 바와 같이 당업자에게 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0289] 경구 또는 비경구 조성물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여량 단위 형태로 제형화될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이 투여량 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 일체형(unitary) 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 지칭하고; 각각의 단위는 필요한 약학적 담체와 함께 원하는 치료 효과를 발휘하도록 계산된 사전결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 발명의 투여량 단위 형태에 대한 사양은 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성되고자 하는 특정 치료 효과, 및 개체의 치료를 위해 이러한 활성 화합물을 화합하는 기술에 내재된 한계에 의해 지배되고 이에 직접적으로 의존한다.

[0290] 약학적 조성물은 투여에 대한 설명서와 함께 용기, 팩 또는 분배기에 포함될 수 있다.

[0291] *진단제*

[0292] 본 발명에 따른 항체는 샘플에서 CTLA-4(또는 이의 단백질 단편)의 존재를 검출하기 위한 제제로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체는 검출 가능한 표지를 함유할 수 있다. 항체는 다중클론 또는 단일클론일 수 있다. 온전한 항체 또는 이의 단편(예를 들어 F_{ab}, scFv 또는 $F_{(ab)2}$)이 사용될 수 있다. 프로브 또는 항체에 관하여,

용어 "표지된"은 검출 가능한 성분을 프로브 또는 항체에 커플링(즉, 물리적으로 연결)함으로써 프로브 또는 항체의 직접 표지화, 뿐만 아니라 직접 표지된 또 다른 시약과의 반응성에 의한 프로브 또는 항체의 간접 표지화를 포괄할 수 있다. 간접 표지화의 예는 형광-표지된 2차 항체를 사용하는 1차 항체의 검출 및 형광-표지된 스트렙타비딘으로 검출될 수 있도록 비오틴을 이용한 DNA 프로브의 단부(end)-표지화를 포함한다. 용어 "생물학적 샘플"은 대상체로부터 단리된 조직, 세포 및 생물학적 유체, 뿐만 아니라 대상체 내에 존재하는 조직, 세포 및 유체를 포함할 수 있다. 따라서, 용어 "생물학적 샘플"의 용법에는 혈액, 및 혈액 혈청, 혈액 혈장, 또는 림프를 포함하는 혈액의 분획 또는 구성요소가 포함된다. 즉, 본 발명의 검출 방법은 시험관내에서, 뿐만 아니라 생체내에서 생물학적 샘플 내 분석물 mRNA, 단백질 또는 게놈 DNA를 검출하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 분석물 mRNA의 검출을 위한 시험관내 기법은 노던 혼성화(northern hybridization) 및 인시츄 혼성화(in situ hybridization)를 포함한다. 분석물 단백질의 검출을 위한 시험관내 기법은 효소 연결 면역흡착 검정(ELISA), 웨스턴 블롯, 면역침전 및 면역형광을 포함한다. 분석물 게놈 DNA의 검출을 위한 시험관내 기법은 서던 혼성화(southern hybridization)를 포함한다.

[0293] 면역검정을 실시하기 위한 절차는 예를 들어, 문헌["ELISA: Theory and Practice: Methods in Molecular Biology", Vol. 42, J. R. Crowther (Ed.) Human Press, Totowa, NJ, 1995]; 문헌["Immunoassay", E. Diamandis and T. Christopoulus, Academic Press, Inc., San Diego, CA, 1996]; 및 문헌["Practice and Theory of Enzyme Immunoassays", P. Tijssen, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985]에 기재되어 있다. 더욱이, 분석물 단백질의 검출을 위한 생체내 기법은 표지된 항-분석물 단백질 항체를 대상체 내로 도입하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 항체는 대상체에서의 이의 존재 및 위치가 표준 이미징 기법에 의해 검출될 수 있는 방사성 마커로 표지될 수 있다.

[0294] CTLA-4 단백질(또는 이의 단편)에 대한 항체는 CTLA-4 단백질의 국재화 및/또는 정량화와 관련하여 당업계 내에 알려진 방법에 사용될 수 있다(예를 들어 적절한 생리학적 샘플 내의 CTLA-4 단백질의 수준을 측정하는 데 사용하기 위해, 진단 방법에 사용하기 위해, 단백질을 이미징하는 데 사용하기 위해 등). 소정의 실시형태에서, 항체 유래 항원 결합 도메인을 함유하는 CTLA-4 단백질, 또는 이의 유도체, 단편, 유사체 또는 상동체에 특이적인 항체는 약리학적 활성 화합물(이하, "치료제"로 지칭됨)로서 활용된다.

[0295] CTLA-4 단백질에 특이적인 본 발명의 항체는 면역친화도, 크로마토그래피 또는 면역침전과 같은 표준 기법에 의해 CTLA-4 폴리펩타이드를 단리하는 데 사용될 수 있다. CTLA-4 단백질(또는 이의 단편)에 대한 항체는 예를 들어, 소정의 치료 양생법의 효능을 결정하기 위해 임상 시험 절차의 파트로서 조직 내 단백질 수준을 모니터링하기 위해 진단적으로 사용될 수 있다.

[0296] 검출은 검출 가능한 성분에 항체를 커플링(즉, 물리적으로 연결)함으로써 용이하게 될 수 있다. 검출 가능한 성분의 예는 다양한 효소, 보결분자단, 형광 물질, 발광 물질, 생물발광 물질 및 방사성 물질을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 적합한 효소의 예는 서양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, β-갈락토시다제 또는 아세틸콜린에스테라제를 포함하며; 적합한 보결분자단 복합체의 예는 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴을 포함하고; 적합한 형광 물질의 예는 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 댄실 클로라이드, 또는 피코에리트린을 포함하며; 발광 물질의 예는 루미놀을 포함하고; 생물발광 물질의 예는 루시페라제, 루시페린 및 애쿠오린을 포함하며, 적합한 방사성 물질의 예는 ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S, 또는 ^{3}H를 포함한다.

[0297] *세포 치료법*

[0298] 세포 치료법이 또한 본원에 제공된다. 예를 들어, 세포 치료법은 본원에 기재된 바와 같은 항-CTLA4 항체를 발현하도록 유전적으로 조작된 세포, 예컨대 T 세포, NK 세포 또는 B 세포를 포함할 수 있다. "유전적으로 조작된 세포"는 유전자, DNA 또는 RNA 서열, 또는 단백질 또는 폴리펩타이드의 첨가 또는 변형에 의해 변형되거나, 형질전환되거나 조작되는 임의의 유기체의 임의의 세포를 지칭할 수 있다. 단리된 세포, 숙주 세포 및 유전적으로 조작된 세포는 본원에 기재된 바와 같은 항체 및/또는 세포 표면 상에서 발현되는 키메라 수용체 또는 키메라 수용체 복합체를 인코딩하는 DNA 또는 RNA 서열을 함유하는 단리된 면역 세포, 예컨대 NK 세포, T 세포 및 B 세포를 포함할 수 있다.

[0299] "T 세포"는 흉선에서 성숙하고 T 세포 수용체(TCR)를 생산하는 면역계의 세포이다. T 세포는 나이브 세포(항원과 접촉되지 않음; T_{CM}과 비교하여 CD62L, CCR7, CD28, CD3, CD127 및 CD45RA의 증가된 발현 및 CD45RO의 저하된 발현), 기억 T 세포™(항원과 접촉되고 장기 수명을 가짐) 및 이펙터 세포(항원과 접촉되고, 세포독성임)일

수 있다. T_M은 중심 기억 T 세포(T_{CM}으로서, 나이브 T 세포와 비교하여 CD62L, CCR7, CD28, CD127, CD45RO 및 CD95의 증가된 발현 및 CD54RA의 감소된 발현) 및 이펙터 기억 T 세포(T_{EM}으로서, 나이브 T 세포 또는 T_{CM}과 비교하여 CD62L, CCR7, CD28, CD45RA의 저하된 발현 및 CD127의 증가된 발현)의 하위집단으로 추가로 세분될 수 있다. 이펙터 T 세포 (T_E)는 T_{CM}과 비교하여 CD62L, CCR7, CD28의 저하된 발현을 갖고 그랜자임과 퍼포린에 대해 양성인 CD8 + 항원-접촉 세포독성 T 림프구를 지칭할 수 있다.

[0300] T-세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수액, 흉막 삼출물, 비장 조직 및 종양을 포함한 수많은 공급원으로부터 수득될 수 있다. 특정한 실시형태에서, T-세포는 당업자에게 알려진 임의의 수의 기법, 예컨대 FICOLL™ 분리를 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 수득될 수 있다. 일 실시형태에서, 대상체의 순환중인 혈액으로부터의 세포는 성분채집술에 의해 수득된다. 성분채집술 생성물은 전형적으로 T-세포를 포함한 림프구, 단핵구, 과립구, B-세포, 다른 유핵 백혈구 세포, 적혈구 세포 및 혈소판을 함유한다. 일 실시형태에서, 성분채집술에 의해 수집된 세포는 세척되어 혈장 분획을 제거하고 후속 가공을 위해 적절한 완충제 또는 배지에 배치될 수 있다. 본 발명의 일 실시형태에서, 세포는 PBS로 세척된다. 대안적인 실시형태에서, 세척된 용액에는 칼슘 및/또는 마그네슘이 결여되어 있거나 모든 2가 양이온은 아니라도 많은 것이 결여되어 있을 수 있다. 당업자에 의해 이해하게 될 바와 같이, 세척 단계는 당업계에 알려진 방법에 의해, 예컨대 반자동 병류 원심분리기, 예를 들어 Cobe 2991 세포 프로세서, Baxter CytoMate 등을 사용함으로써 달성될 수 있다. 세척 후, 세포는 여러 가지 생체적합성 완충제에 또는 완충제가 있거나 없는 다른 식염수에 재현탁될 수 있다. 특정한 실시형태에서, 성분채집술 샘플의 바람직하지 못한 구성요소는 제거될 수 있고, 세포는 배양 배지에 직접 재현탁될 수 있다.

[0301] 실시형태에서, T-세포는 PBMC로부터 단리된다. PBMC는 전혈의 밀도 구배 원심분리, 예를 들어 LYMPHOPREP™ 구배, PERCOLL™ 구배 또는 FICOLL™ 구배를 통한 원심분리에 의해 수득된 연막으로부터 단리될 수 있다. T-세포는 예를 들어 CD14 DYNABEADS®를 사용함으로써 단핵구의 고갈(depletion)에 의해 PBMC로부터 단리될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적혈구 세포는 밀도 구배 원심분리 전에 용해될 수 있다.

[0302] "NK 세포"는 큰 과립 림프구(large granular lymphocyte)이고, 항원-특이적 수용체(예를 들어 T-세포 수용체 또는 B-세포 수용체)를 천연적으로 포함하지 않는 보편적인 림프 전구체(lymphoid progenitor)로부터 유래되는 세포독성 림프구이다. NK 세포는 이의 CD3-, CD56+ 표현형을 특징으로 할 수 있다. 실시형태에서, NK 세포는 임의의 기지의 NK 세포, 임의의 NK-유사 세포, 또는 NK 세포의 특징을 갖는 임의의 세포를 지칭할 수 있다. 그러므로, 1차 NK 세포가 사용될 수 있거나, 또 다른 실시형태에서는 이전에 단리되고 배양된 당업계에 알려진 NK 세포가 사용될 수 있다. 그러므로, NK 세포주가 사용될 수 있다. 다수의 상이한 NK 세포는 문헌에 알려져 있고 보고되어 있으며, 이들 중 임의의 것이 사용될 수 있거나, 세포주는 1차 NK 세포로부터 예를 들어 바이러스 형질전환에 의해 제조될 수 있다(문헌[Vogel et al. 2014, Leukemia 28:192-195]). 적합한 NK 세포는 NK-92, NK-YS, NK-YT, MOTN-1, NKL, KHYG-1, HANK-1 또는 NKG 세포주를 또한 포함한다(그러나 이로 제한되지 않음). 다른 세포주의 변이체가 또한 사용될 수 있다.

[0303] "B-세포"는 활성화에 후속하여 항체 분자를 생산할 수 있는 B 림프구이다. B 세포의 활성화는 제한 없이, B 세포 표면 상의 항원 특이적 면역글로불린 수용체에 의한 항원의 인식에 의해 또는 비특이적 자극, 예를 들어 B 세포 미토겐, 예컨대 지질다당류 또는 억새풀 미토겐에 의해 이루어질 수 있다. 그러므로, B 세포는 이전에 전혀 활성화된 적이 없는 "버진(virgin)" B 림프구 또는 이전에 활성화된 적이 있는 "기억" B 림프구 또는 이러한 B 림프구의 자손일 수 있다.

[0304] 세포 치료법, 예컨대 키메라 항원 수용체(CAR) T-세포 치료법 또는 키메라 항원 수용체(CAR) NK-세포 치료법이 또한 본원에 제공된다. CAR T-세포 치료법은 예를 들어 T-세포 또는 NK 세포 상의 CAR의 외인성 발현에 의해 환자의 T-세포 및 NK 세포가 종양 세포를 사멸화시키도록 재지시한다(redirect). 예를 들어, T 또는 NK 세포에서 발현될 때, CAR은 T 또는 NK 세포 특이성 및 반응성을 선택된 표적을 향해 비-MHC-제약 방식으로 재지시하여 단일클론 항체의 항원-결합 특성을 이용하는 능력을 갖는다. 비-MHC-제약 항원 인식은 CAR을 발현하는 T 또는 NK 세포에 항원 가공과 독립적인 항원을 인식하여, 종양 회피의 주요 기전을 우회하는 능력을 제공한다.

[0305] CAR은 항체의 항원 인식 도메인을 T-세포 수용체 및 공동-수용체의 세포내 신호전달 도메인에 연결하는 막 횡단(membrane spanning) 융합 단백질일 수 있다. 예를 들어 본 발명의 항-CTLA-4 항체를 분비할 수 있는(또는 대안적으로 본원에 기재된 바와 같은 분비될 항-CTLA-4 항체를 발현하도록 조작된) 적합한 세포가 사용될 수 있다. 분비될 항-CTLA-4 "페이로드"는 예를 들어, 미니바디, scFv, IgG 분자, 이중특이적 융합 분자, 및 본원

에 기재된 바와 같은 다른 항체 단편일 수 있다. 접촉 또는 조작 시, 본원에 기재된 세포는 그 후에 치료를 필요로 하는 환자에게 당업자에게 알려진 주입 치료법에 의해 도입될 수 있다. 환자는 본원에 기재된 바와 같은 CTLA-4-연관 질환 또는 장애, 예컨대 만성 감염 또는 암을 가질 수 있다. 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)는 예를 들어 제한 없이 T 림프구, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 또는 이들의 조합일 수 있다. 본 발명의 양태에 유용한 예시적인 CAR 및 CAR 팩토리는 예를 들어, PCT/US2015/067225호 및 PCT/US2019/022272호에 개시된 것을 포함하며, 이들은 각각 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다. 일 실시형태에서, 본원에 논의된 CTLA-4 항체는 유전적으로 조작된 세포, 예컨대 CAR-T 세포, CAR-NK 세포 또는 유전적으로 조작된 B 세포에 대한 페이로드로서 또는 다중특이적 항체의 작제에 사용될 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 본원에서 논의된 항-CTLA-4 항체는 CARS의 표적화에 사용될 수 있다(즉, 표적화 모이어티로서). 또 다른 실시형태에서, 본원에서 논의된 항-CTLA-4 항체는 표적화 모이어티로서 사용될 수 있고, 상이한 에피토프를 표적화하는 상이한 CTLA-4 항체는 페이로드로서 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 페이로드는 면역조절성 항체 페이로드일 수 있다.

[0306] *치료 방법*

[0307] 본원에 사용된 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료적 치료와 예방적 또는 방지적 조치를 둘 다 지칭하며, 목적은 원하지 않는 생리학적 변화 또는 장애, 예컨대 암의 진행을 방지하거나 늦추는(약화시키는) 것이다. 이로운 또는 원하는 임상 결과는 검출 가능하거나 검출 불가능하든지 간에 증상의 경감, 질환 규모의 축소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 늦춰짐, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 관해(부분 또는 완전)를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. "치료"는 치료를 받지 않는 경우의 예상 생존율과 비교하여 생존율을 연장시키는 것을 지칭할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상체는 병태 또는 장애를 이미 갖고 있는 대상체, 뿐만 아니라 병태 또는 장애를 가지기 쉬운 대상체 또는 병태 또는 장애가 예방되어야 하는 대상체를 포함한다.

[0308] 본 발명은 암(예를 들어 초기 검출 암 바이오마커가 이러한 대상체에서 식별된다면) 또는 다른 세포 증식-관련 질환 또는 장애의 위험이 있는(이에 걸리기 쉬운) 대상체를 치료하는 예방적 방법과 치료적 방법을 둘 다 제공한다. 이러한 질환 또는 장애는 예를 들어 CTLA-4의 비정상적인(aberrant) 발현과 연관된 질환 또는 장애를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 방법은 암의 증상을 치료하거나, 예방하거나 경감시키는 데 사용된다. 일 실시형태에서, 방법은 고형 종양의 증상을 치료하거나, 예방하거나 경감시키는 데 사용된다. 본원에 기재된 조성물에 의해 치료될 수 있는 다른 종양의 비제한적인 예는 폐암(예를 들어 비소세포 폐암 또는 폐 선암종), 위암, 결장직장암, 방광암, 유방암, 난소암, 전립선암, 결장암, 자궁경부암, 뇌암, 피부암, 간암, 췌장암, 식도 편평 세포 암종, 비인두 암종, 다형성 교모세포종, 편평 세포 암종, 흑색종, 신세포암 종, 요로상피 암종, 간세포 암종, 악성 흉막 중피종, 및 액형 종양 또는 위암을 포함한다. 부가적으로, 본 발명의 방법은 백혈병 및 림프종과 같은 혈액암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 대안적으로, 방법은 전이된 암의 증상을 치료하거나, 예방하거나 경감시키는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 치료되거나 예방될 수 있거나 증상이 경감될 수 있는 암은 B-세포 만성 림프구성 백혈병(CLL), 비소세포 폐암, 흑색종, 난소암, 림프종 또는 신세포암을 포함한다. 또한 치료되거나 예방될 수 있거나 증상이 경감될 수 있는 암은 WBC 및 높은 돌연변이 부담(burden)을 갖는 고형 종양을 여과물에 포함한다.

[0309] 이에, 일 양태에서, 본 발명은 본 발명의 단일클론 항체, scFv 항체 또는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 증상 암 또는 세포 증식성 질환이나 장애를 예방하거나, 치료하거나 경감시키는 방법을 제공한다. 예를 들어, 항-CTLA-4 항체는 치료적 유효량으로 투여될 수 있다.

[0310] 암 또는 세포 증식-관련 질환이나 장애의 위험에 있는 대상체는 암의 가족력을 갖는 환자 또는 기지의 또는 의심되는 암-유발제에 노출된 대상체를 포함할 수 있다. 예방제의 투여는 질환이 예방되거나 대안적으로 이의 진행이 지연되도록 암의 발현 전에 일어날 수 있다.

[0311] 또 다른 양태에서, 종양 세포 성장은 세포를 본 발명의 항-CTLA4 항체와 접촉시킴으로써 저해된다. 세포는 CTLA-4를 발현하는 임의의 세포일 수 있다.

[0312] 항원에 대한 면역 반응을 증가시키거나 증강시키는 방법이 또한 본원에 포함된다. 면역 반응은 본 발명의 단일클론 항체, scFv 항체 또는 이중특이적 항체를 대상체에게 투여함으로써 증가되거나 증강된다. 면역 반응은 예를 들어 항원 특이적 T 이펙터 기능을 증대시킴으로써 증대된다. 항원은 바이러스(예를 들어 HIV), 박테리아, 기생충 또는 종양 항원이다. 면역 반응은 천연 면역 반응이다. 천연 면역 반응이란, 감염의 결과인 면역 반응을 의미한다. 감염은 만성 감염이다. 항원에 대한 면역 반응을 증가시키거나 증강시키는 것은 당업계에 알려

진 수많은 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 면역 반응은 하기 중 임의의 하나를 측정함으로써 측정될 수 있다: T 세포 활성, T 세포 증식, T 세포 활성화, 이펙터 사이토카인의 생산, 및 T 세포 전사 프로파일. 대안적으로, 면역 반응은 백신접종으로 인해 유도되는 반응이다.

[0313] 이에, 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 단일클론 항체 또는 scFv 항체 및 백신을 대상체에게 투여함으로써 백신 효율을 증가시키는 방법을 제공한다. 항체 및 백신은 순차적으로 또는 동시에 투여된다. 백신은 종양 백신, 박테리아 백신 또는 바이러스 백신이다.

[0314] *병용 방법*

[0315] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 조성물은 화학치료제와 조합되어 투여될 수 있다. 개시내용의 조성물과 함께 투여될 수 있는 화학치료제는 항생제 유도체(예를 들어 독소로비신, 블레오마이신, 다우노루비신 및 닥티노마이신); 항에스트로겐(예를 들어 타목시펜); 항대사산물(예를 들어 플루오로우라실, 5-FU, 메토트렉세이트, 플록스우리딘, 인터페론 알파-2b, 글루탐산, 플리카마이신, 메르캅토퓨린 및 6-티오구아닌); 세포독성제(예를 들어 카르무스틴, BCNU, 로무스틴, CCNU, 시토신 아라비노시드, 사이클로포스파미드, 에스트라무스틴, 하이드록시우레아, 프로카르바진, 미토마이신, 부술판, 시스플라틴, 및 빈크리스틴 설페이트); 호르몬(예를 들어 메드록시프로게스테론, 에스트라무스틴 포스페이트 소듐, 에티닐 에스트라디올, 에스트라디올, 메게스트롤 아세테이트, 메틸테스토스테론, 디에틸스틸베스트롤 디포스페이트, 클로로트리아니센 및 테스토락톤); 질소 머스타드 유도체(예를 들어 메팔렌, 클로람부실, 메클로레타민(질소 머스타드) 및 티오테파); 스테로이드 및 조합(예를 들어 베타메타손 소듐 포스페이트); 및 다른 것(예를 들어 디카르바진, 아스파라기나제, 미토탄, 빈크리스틴 설페이트, 빈블라스틴 설페이트, 및 에토포시드)을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0316] 부가적인 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 조성물은 사이토카인과 조합되어 투여될 수 있다. 조성물과 함께 투여될 수 있는 사이토카인은 IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, 항-CD40, CD40L 및 TNF-α를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0317] 부가적인 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 예를 들어 방사선 치료법과 같은 다른 치료 또는 예방 양생법과 조합되어 투여될 수 있다.

[0318] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 다른 면역치료제와 조합되어 투여될 수 있다. 면역치료제의 비제한적인 예는 심투주맙, 아바고보맙, 아데카투무맙, 아푸투주맙, 알렘투주맙, 알투모맙, 아마툭시맙, 아나투모맙, 아르시투모맙, 바비툭시맙, 벡투모맙, 베바시주맙, 비바투주맙, 블린나투모맙, 브렌툭시맙, 칸투주맙, 카투막소맙, 세툭시맙, 시타투주맙, 식수투무맙, 클리바투주맙, 코나투무맙, 다라투무맙, 드로지투맙, 둘리고투맙, 두시기투맙, 데투모맙, 다세투주맙, 달로투주맙, 에크로멕시맙, 엘로투주맙, 엔시툭시맙, 에르투막소맙, 에타라시주맙, 파를레투주맙, 피클라투주맙, 피기투무맙, 플란보투맙, 푸툭시맙, 가니투맙, 겜투주맙, 기렌툭시맙, 글렘바투무맙, 이브리투모맙, 이고보맙, 임가투주맙, 인다툭시맙, 이노투주맙, 인테투무맙, 이필리무맙, 이라투무맙, 라베투주맙, 렉사투무맙, 린투주맙, 로르보투주맙, 루카투무맙, 마파투무맙, 마투주맙, 밀라투주맙, 민레투모맙, 미투모맙, 목세투모맙, 나르나투맙, 납투모맙, 네시투무맙, 니모투주맙, 노페투모맙, 오카라투주맙, 오파투무맙, 올라라투맙, 오나르투주맙, 오포르투주맙, 오레고보맙, 파니투무맙, 파르사투주맙, 파트리투맙, 펨투모맙, 페르투주맙, 핀투모맙, 프리투무맙, 라코투모맙, 라드레투맙, 릴로투무맙, 리툭시맙, 로바투무맙, 사투모맙, 시브로투주맙, 실툭시맙, 솔리토맙, 타카투주맙, 타플리투모맙, 테나투모맙, 테프로투무맙, 티가투주맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 투코투주맙, 우블리툭시맙, 벨투주맙, 보르세투주맙, 보투무맙, 잘루투무맙, CC49 및 3F8을 포함한다.

[0319] 본 발명은 CTLA-4 단백질의 동일한 에피토프 또는 대안적으로 CTLA-4 단백질의 2개의 상이한 에피토프에 결합하는 2개의 항체를 투여함으로써 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 대안적으로, 암은 CTLA-4에 결합하는 제1 항체 및 CTLA-4 이외의 단백질에 결합하는 제2 항체를 투여함으로써 치료될 수 있다. 다른 실시형태에서, 암은 CTLA-4에 결합하고 CTLA-4 이외의 단백질에 결합하는 이중특이적 항체를 투여함으로써 치료될 수 있다. 예를 들어, CTLA-4 이외의 다른 단백질은 IL-12, IL-12R, IL-2, IL-2R, IL-15, IL-15R, IL-7, IL-7R, IL-21 또는 IL-21R을 포함할 수 있으나 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, CTLA-4 이외의 다른 단백질은 종양-연관 항원이며; CTLA-4 이외의 다른 단백질은 또한 사이토카인일 수 있다.

[0320] 일부 실시형태에서, 본 발명은 면역 반응을 발휘하거나 증대시킬 수 있는 세포와 함께 항-PD-1 항체의 단독 투여 또는 CTLA-4 이외의 또 다른 단백질을 인식하는 부가적인 항체와 조합된 항-PD-1 항체의 투여를 제공한다. 예를 들어, 이들 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 또는 PBMC에서 발견되는 임의의 세포 유형, 예를 들어 세

포독성 T 세포, 대식세포 및 자연 살해(NK) 세포일 수 있다.

[0321] 부가적으로, 본 발명은 CTLA4 단백질에 결합하는 항체 및 항신생물제, 예컨대 저분자, 성장 인자, 사이토카인 또는 생체분자, 예컨대 펩타이드, 펩티도미메틱, 펩토이드, 폴리뉴클레오타이드, 지질-유래 매개자, 작은 생원성(biogenic) 아민, 호르몬, 신경펩타이드 및 프로테아제를 포함하는 다른 치료제의 투여를 제공한다. 저분자는 무기 분자 및 작은 유기 분자를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 적합한 성장 인자 또는 사이토카인은 IL-2, GM-CSF, IL-12 및 TNF-알파를 포함한다. 저분자 라이브러리는 당업계에 알려져 있다. (문헌[Lam, Anticancer Drug Des., 12: 145, 1997] 참조)

[0322] *키메라 항원 수용체(CAR) T-세포 치료법*

[0323] 세포 치료법, 예컨대 키메라 항원 수용체(CAR) T-세포 치료법이 또한 본원에 제공된다. CAR T-세포 치료법은 예를 들어 T-세포 상의 CAR의 외인성 발현에 의해 환자의 T-세포가 종양 세포를 사멸화시키도록 재지시한다. CAR은 항체의 항원 인식 도메인을 T-세포 수용체 및 공동-수용체의 세포내 신호전달 도메인에 연결하는 막 횡단 융합 단백질일 수 있다. 예를 들어 본 발명의 항-CTLA-4 항체를 분비할 수 있는(또는 대안적으로 본원에 기재된 바와 같은 분비될 항-CTLA-4 항체를 발현하도록 조작된) 적합한 세포가 사용될 수 있다. 분비될 항-CTLA-4 "페이로드"는 예를 들어, 미니바디, ScFv, IgG 분자, 이중특이적 융합 분자, 및 본원에 기재된 바와 같은 다른 항체 단편일 수 있다.

[0324] 고형 종양은 CAR-T 치료법에 대한 고유의 문제를 제기한다. 고형 종양에서 CAR-T 효과성에 대한 일부 장벽은 이종성 항원 발현, 불충분한 조직 귀소화(homing), 활성화, 지속성, 및 면역억제성 종양 환경을 포함한다. 혈액 암과는 달리, 종양-연관 표적 단백질은 종양과 건강한 조직 사이에서 과발현되어 건강한 조직의 표적상/종양외 T-세포 사멸을 초래한다. 더욱이, 종양 미세환경(TME)에서의 면역 퇴행은 종양을 사멸시키는 방향으로 CAR-T 세포의 활성화를 제한한다. 이러한 접촉 또는 조작 시, 세포는 그 후에 치료를 필요로 하는 암 환자에게 당업자에게 알려진 주입 치료법에 의해 도입될 수 있다. 암 환자는 본원에 개시된 바와 같은 임의의 유형의 암을 가질 수 있다. 세포(예를 들어 T 세포)는 예를 들어 제한 없이 종양-침윤성 T 림프구, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0325] 본 발명의 양태에 유용한 예시적인 CAR 및 CAR 팩토리는 예를 들어, PCT/US2015/067225호 및 PCT/US2019/022272호에 개시된 것을 포함하며, 이들은 각각 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다. 예를 들어, CAR-T 세포는 렌티바이러스 시스템(형질도입을 통해), 레트로바이러스 시스템(형질주입(전기천공)을 통해) 및 트랜스포존 시스템(PiggyBac를 통해)을 사용하여 당업계에 알려진 방법에 따라 생성될 수 있다. CAR-T 또는 CAR NK의 생성에 사용될 수 있는 페이로드에 유용한 프로모터는 예를 들어, 구성적(constitutive) 프로모터(프로모터가 CAR-T 또는 CAR NK, 예컨대 EF1a, 그 후에 IRES 또는 2A에 대해 동일한 경우); 유도적(inducible) 프로모터(프로모터가 CAR-T에 대한 프로모터, 예컨대 NFAT, IL-2 prom와 상이한 경우); 및 유전적으로 조작된 프로모터(예컨대 사이토카인 및/또는 내인성 프로모터의 제어 하에 있는 프로모터의 CTLA-4 유전자좌 "넉인(knock in)")를 포함한다. 일 실시형태에서, 본원에 논의된 CTLA-4 항체 또는 CTLA-4 융합 단백질은 유전적으로 조작된 세포, 예컨대 CAR-T 세포, CAR-NK 세포 또는 유전적으로 조작된 B 세포에 대한 페이로드로서 또는 다중특이적 항체의 작제에 사용될 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 본원에서 논의된 항-CTLA-4 항체 또는 CTLA-4 융합 단백질은 CARS의 표적화에 사용될 수 있다(즉, 표적화 모이어티로서). 일 실시형태에서, 본원에 논의된 항-CTLA-4 항체 또는 CTLA-4 융합 단백질은 유전적으로 조작된 세포, 예컨대 CAR-T 세포, CAR-NK 세포 또는 유전적으로 조작된 B 세포에 의해 분비되는 페이로드로서 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본원에서 논의된 항-CTLA-4 항체 또는 CTLA-4 융합 단백질은 표적화 모이어티로서 사용될 수 있고, 상이한 에피토프를 표적화하는 상이한 CTLA-4 항체는 페이로드로서 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 페이로드는 면역조절성 항체 페이로드일 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR-T 조성물에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 CTLA-4 항체 또는 CTLA-4 융합 단백질은 고(high)-친화도 CTLA-4 항체가 아니다(예를 들어 따라서 항체는 이의 CTLA-4 표적에 강하게 결합하지 않음). 예를 들어, 본원에 기재된 CTLA-4 항체 또는 CTLA-4 융합 단백질은 특정 암(즉, 난소암에 대해 MSLN 및 MUC1)에 대해 선택된 2개의 표적화 모이어티(예를 들어 종양-연관 표면 항원)와 함께 유전적으로 조작된 세포, 예컨대 CAR-T 세포, CAR-NK 세포 또는 유전적으로 조작된 B 세포에 의해 분비되는 페이로드로서 사용될 수 있다. 종양-연관 표면 항원의 비제한적인 예는 ErbB2(HER2/neu), 암배아 항원(CEA), 상피 세포 접착 분자(EpCAM), 표피 성장 인자 수용체(EGFR), MUC1, MSLN, CD19, CD20, CD30, CD40, CD22, RAGE-1, MN-CA IX, RET1, RET2(AS), 전립선 특이적 항원(PSA), TAG-72, PAP, p53, Ras, 프로스테인, PSMA, 서바이빈, 9D7, 전립선-암종 종양 항원-1(PCTA-1), GAGE, MAGE, 메조텔린, β-카테닌, TGF-βRII, BRCA1/2, SAP-1, HPV-E6, HPV-E7(또한 부가적인 종양-연관 표면 항원에 대해 PCT/US2015/067225호 및

PCT/US2019/022272호를 참조하며, 이는 그 전체 내용이 인용되어 포함됨)을 포함한다. 예시적인 무장한(armored) CAR-T 세포는 아래 표에 나열된다.

CART	페이로드	형식	프로모터	간행물
PSMA	DN-TGFb			Molecular Therapy **26:** 1855 (2018)
GD2	cJun	cDNA		Nature **576:** 293(2019)
피브로넥틴 PD-L1	CD47 PD-L1 CTLA-4	VHH		Cancer Immunol Res. **8**:518-529 (2020)
GPC3	IL-12			J Immunol 2019; 203:198
CD20	PD-1			Cancer Science. 2019;110:3079
CD19 Muc16	PD-1			nature biotechnology 36:847 (2018)
CD19 Muc16	IL-18			Cell Reports 23:2130 (2018)
CD19 Muc16	IL-12	융합	IRES	Scientific REPOrTS 7: 10541 (2017)
CD19	PD-1	scFv	P2A	Clin Cancer Res 23:6982 (2017)
CAE	IL-18 IL-12		NFAT IL-2	Cell Reports 21:3205 (2017)
VEGF2	IL-12			Clin Cancer Res 18:1672 (2012)

[0326]

[0327] 일 실시형태에서, 이중특이적(또는 이중-표적화된) CAR-T가 제공된다. 또 다른 실시형태에서, CAR-T는 키메라 항원 수용체를 포함하는 조작된 세포이며, 키메라 항원 수용체는 암세포의 표면 상의 제1 항원 및 제2 항원에 특이적인 세포외 리간드 결합 도메인을 포함하고, 제1 항원은 CXCR4를 포함하고 제2 항원은 CLDN4를 포함하거나, 제1 항원은 CAIX를 포함하고 제2 항원은 CD70을 포함하거나, 제1 항원은 MUC1을 포함하고 제2 항원은 Msln을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 항-CTLA-4 항체 또는 CTLA-4 융합 단백질은 본원에 기재된 바와 같은 유전적으로 조작된 세포, 예컨대 CAR-T, CAR-NK 세포 또는 유전적으로 조작된 B 세포에 대한 페이로드로서 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 항-CTLA-4 융합 페이로드를 이용하는 CXCR4/CLDN4 이중 표적화 CAR-T는 유방암에 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 항-CTLA-4 융합 페이로드를 이용하는 CAIX/CD70 이중 표적화 CAR-T는 투명 세포 신세포 암종(ccRCC)에 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 항-CTLA-4 융합 페이로드를 이용하는 MUC1/Msln 이중 표적화 CAR-T는 난소암에 사용될 수 있다.

[0328] *진단 검정*

[0329] 항-CTLA-4 항체는 예를 들어 소정의 치료 및/또는 예방 양생법의 효능을 결정하기 위한 임상 시험 절차의 파트로서 예를 들어 암의 발증 또는 진행을 모니터링하기 위해 진단적으로 사용될 수 있다.

[0330] 일부 실시형태에서, 진단 목적을 위해, 본 발명의 항-CTLA-4 항체는 예를 들어 암의 위험에 있거나 이를 앓고 있는 대상체에서 암을 검출하는 방법을 제공하기 위해 검출 가능한 모이어티에 연결된다.

[0331] 검출 가능한 모이어티는 항체 또는 단편에 직접적으로 접합되거나, 예를 들어 형광 2차 항체를 사용함으로써 간접적으로 접합될 수 있다. 직접 접합은 예를 들어 형광단을 항체 또는 항체 단편에 표준 화학적 커플링함으로써 또는 유전자 조작을 통해 달성될 수 있다. 형광 또는 생물발광 단백질에 커플링된 항체 또는 항체 단편을 함유하는 키메라, 또는 융합 단백질이 작제될 수 있다. 예를 들어, Casadei 등(문헌[Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Mar;87(6):2047-51])은 포유류 세포에서 애쿠오린과 항체 유전자의 융합 단백질을 과발현시킬 수 있는 벡터 작제물을 제조하는 방법을 기재한다.

[0332] 프로브 또는 항체와 관련하여, 본원에 사용된 용어 "표지된"은 검출 가능한 물질을 프로브 또는 항체에 커플링(즉, 물리적으로 연결)하는 단계에 의한 프로브 또는 항체의 직접 표지화뿐만 아니라 직접 표지된 다른 시약과의 반응성에 의한 프로브 또는 항체의 간접 표지화를 포함하도록 의도된다. 간접 표지화의 예는 형광-표지된 2

차 항체를 사용하는 1차 항체의 검출 및 형광-표지된 스트렙타비딘으로 검출될 수 있도록 비오틴을 이용한 DNA 프로브의 단부-표지화를 포함한다. 용어 "생물학적 샘플"은 대상체(예컨대 생검)로부터 단리된 조직, 세포 및 생물학적 유체, 뿐만 아니라 대상체 내에 존재하는 조직, 세포 및 유체를 포함하도록 의도된다. 즉, 본 발명의 검출 방법은 시험관내에서, 뿐만 아니라 생체내에서 생물학적 샘플 내 CTLA-4를 발현하는 세포를 검출하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, CTLA-4의 검출을 위한 시험관내 기법은 효소 연결 면역흡착 검정(ELISA), 웨스턴 블롯, 면역침전 및 면역형광을 포함한다. 더욱이, CTLA-4의 검출을 위한 생체내 기법은 표지된 항-CTLA-4 항체를 대상체 내로 도입하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 항체는 대상체에서의 이의 존재 및 위치가 표준 이미징 기법에 의해 검출될 수 있는 방사성 마커로 표지될 수 있다.

[0333] "표적화된" 접합체, 즉, 표적화 모이어티 - 대상체 또는 동물 내에서 접합체를 특정 부위 또는 부위들에 국재화시키도록 설계된 분자 또는 특징부 - 를 함유하는 접합체의 경우, 국재화는 대상체 내에서 결합된, "국재화된" 실체와 비결합된, "자유" 실체 사이에서 평형이 본질적으로 달성되었을 때의 상태를 지칭할 수 있다. 이러한 평형이 달성되는 속도는 투여 경로에 의존한다. 예를 들어, 정맥내 주사에 의해 투여되는 접합체는 주사 수 분 이내에 국재화를 달성할 수 있다. 한편, 경구 투여되는 접합체는 국재화를 달성하는 데 수 시간이 소요될 수 있다. 대안적으로, 국재화는 단순히 실체(entity)가 투여된 후의 선택된 시간 기간에서의 대상체 또는 동물 내에서의 실체의 위치를 지칭할 수 있다. 또 다른 예로서, 국재화는 모이어티가 투여 후 분포하게 될 때 달성된다.

[0334] 국재화를 달성하기 위한 시간의 합리적인 추정은 당업자에 의해 이루어질 수 있는 것으로 이해된다. 더욱이, 시간의 함수로서 국재화 상태는 광검출기 장치 등을 이용하여 본 발명의 방법에 따라 검출 가능한 모이어티(예를 들어 발광 접합체)를 이미징함으로써 추적될 수 있다. 사용되는 "광검출기 장치"는 합리적인 시간 내에 포유류 내에서 희미한 빛을 이미징할 수 있고 이러한 장치의 신호를 사용하여 이미지를 작제할 수 있을 만큼 충분히 높은 민감도를 가져야 한다.

[0335] 극도로 밝은 빛-생성 모이어티를 사용하고/하거나 이미징되는 대상체 또는 동물의 표면 근처에 위치하는 빛-생성 융합 단백질을 검출하는 것이 가능한 경우, 한 쌍의 "야간 투시경" 또는 표준 고감도 비디오 카메라, 예컨대 실리콘 집약 튜브(SIT: silicon intensified tube) 카메라(예를 들어 Hammamatsu Photonic Systems, 미국 뉴저지주 브릿지워터 소재)가 사용될 수 있다. 그러나 더 전형적으로, 더 민감한 광 검출 방법이 필요하다.

[0336] 매우 낮은 광 수준에서, 단위 면적당 광자 플럭스는 너무 낮아서 이미징되는 장면이 더 이상 연속적으로 나타나지 않게 된다. 대신에, 이는 시간적으로 그리고 공간적으로 서로 구별되는 개별 광자로 표시된다. 모니터에서 볼 때, 이러한 이미지는 빛의 섬광점으로 나타나며, 각각은 검출된 단일 광자를 나타낸다. 시간 경과에 따라 이렇게 검출된 광자를 디지털 이미지 프로세서에 축적함으로써, 이미지는 획득되고 작제될 수 있다. 각각의 이미지 지점의 신호에 강도 값이 할당되는 통상적인 카메라와 대조적으로, 광자 계수 이미징에서 신호의 진폭은 중요하지 않다. 목표는 단순히 신호(광자)의 존재를 검출하고 시간 경과에 따른 이의 위치와 관련하여 신호의 발생을 계수하는 것이다.

[0337] 아래에 기재된 적어도 2개 유형의 광검출기 장치는 개별 광자를 검출하고 이미지 프로세서에 의해 분석될 수 있는 신호를 생성할 수 있다. 저하된 잡음 광검출 장치는 광자 신호를 증폭시키는 것과 대조적으로 광자 검출기의 배경 잡음을 저하시킴으로써 민감도를 달성한다. 잡음은 주로 검출기 어레이를 냉각시킴으로써 저하된다. 장치는 "백씬닝(backthinned)" 냉각 CCD 카메라로 지칭되는 전하 결합 장치(CCD) 카메라를 포함한다. 더 민감한 장비에서, 냉각은 예를 들어 액체 질소를 사용하여 달성되며, 이는 CCD 어레이의 온도를 대략 -120℃로 되게 한다. "백씬닝"은 광자가 검출되기 위해 따라가는 경로 길이를 줄이고 이로써 양자 효율을 증가시키는 초박형 백플레이트를 지칭한다. 특히 민감한 백씬닝 극저온 CCD 카메라는 Photometries, Ltd.(미국 아리조나주 투산 소재)에서 입수 가능한 시리즈 200 카메라인 "TECH 512"이다.

[0338] "광자 증폭 장치"는 광자가 검출 스크린에 도달하기 전에 이를 증폭시킨다. 이러한 부류는 마이크로채널 강화기와 같은 강화기가 있는 CCD 카메라를 포함한다. 마이크로채널 강화기는 전형적으로 카메라의 검출 스크린에 수직이고 동일한 공간에 걸쳐 있는 금속 채널 어레이를 포함한다. 마이크로채널 어레이는 이미징될 샘플, 대상체 또는 동물과 카메라 사이에 배치된다. 어레이의 채널로 들어가는 대부분의 광자는 나가기 전에 채널의 측면과 접촉한다. 어레이에 걸쳐 적용된 전압은 각각의 광자 충돌로부터 많은 전자의 방출을 초래한다. 이러한 충돌로부터의 전자는 "샷건" 패턴으로 원래 채널을 빠져나오고 카메라에 의해 검출된다.

[0339] 강화형 마이크로채널 어레이를 직렬로 배치하여 제1 단계에서 생성된 전자가 제2 단계에서 증폭된 전자 신호를 초래하도록 함으로써 훨씬 더 큰 민감도가 달성될 수 있다. 그러나, 민감도 증가는 각각의 부가적인 증폭 단계

에 따라 감소하는 공간 분해능을 희생하여 달성된다. 예시적인 마이크로채널 강화기-기반 단일-광자 검출 장치는 Hamamatsu에서 입수 가능한 C2400 시리즈이다.

[0340] 이미지 프로세서는 예를 들어 모니터에 표시되거나 비디오 프린터에 인쇄될 수 있는 이미지를 작제하기 위해 광자를 계수하는 광검출기 장치에서 생성된 신호를 처리한다. 이러한 이미지 프로세서는 전형적으로 위에서 기재된 민감한 광자-계수 카메라를 포함하는 시스템의 파트로서 판매되며, 이에 동일한 공급원에서 입수 가능하다. 이미지 프로세서는 통상적으로 구매된 이미징 시스템의 파트로서 포함될 수 있거나 포함되지 않을 수 있는 IBM-호환 PC 또는 Apple Macintosh(Apple Computer, 미국 캘리포니아주 쿠퍼티노 소재)와 같은 개인용 컴퓨터에 연결된다. 일단 이미지가 디지털 파일 형태로 되면, 이들은 다양한 이미지 처리 프로그램(예컨대 "ADOBE PHOTOSHOP", Adobe Systems, Adobe Systems, 미국 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재)에 의해 조작되고 인쇄될 수 있다.

[0341] 일 실시형태에서, 생물학적 샘플은 시험 대상체로부터의 단백질 분자를 함유한다. 하나의 예시적인 생물학적 샘플은 대상체로부터 통상적인 수단에 의해 단리된 말초 혈액 백혈구 샘플이다.

[0342] 본 발명은 또한 생물학적 샘플에서 CTLA-4 또는 CTLA-4-발현 세포의 존재를 검출하기 위한 키트를 포괄한다. 예를 들어, 키트는 생물학적 샘플에서 암 또는 종양 세포를 검출할 수 있는 표지된 화합물 또는 제제(예를 들어 항-CTLA-4 scFv 또는 단일클론 항체); 샘플에서 CTLA-4의 양을 결정하기 위한 수단; 및 샘플 내 CTLA-4의 양을 표준과 비교하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표준은 비(non)암 세포 또는 이의 세포 추출물이다. 화합물 또는 제제는 적합한 용기에 포장될 수 있다. 키트는 샘플에서 암을 검출하기 위해 키트를 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함할 수 있다.

[0343] *다른 실시형태*

[0344] 본 발명은 이의 상세한 설명과 함께 기재되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구범위의 범주에 의해 정의되는 본 발명의 범주를 예시하도록 의도되며, 제한하는 것이 아니다. 다른 양태, 이점 및 변형은 하기 청구범위의 범주 내에 있다.

[0345] 본 발명은 하기 실시예에 추가로 기재될 것이며, 이는 청구범위에 기재된 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.

[0346] **실시예**

[0347] 실시예는 본 발명의 보다 완전한 이해를 용이하게 하기 위해 아래에 제공된다. 하기 실시예는 본 발명을 제조하고 실시하는 예시적인 방식을 예시한다. 그러나, 본 발명의 범위는 이들 실시예에 개시된 특정 실시형태에 제한되는 것이 아니고, 단지 예시의 목적인데, 그 이유는 대안적인 방법이 유사한 결과를 수득하는 데 활용될 수 있기 때문이다.

[0348] **실시예 1**

[0349] CTLA-4/CD80 결합을 차단하는 파지 디스플레이를 통해 식별된 항-CTLA-4 항체가 본원에 기재된다. 추가로, 효모 디스플레이 라이브러리 또한 이러한 패닝 캠페인으로부터 생성되어 제2 및 제3 라운드의 패닝 결과에서 추가로 정보를 얻었다. 벌크(bulk)보다 더 높게 결합된 클론을 분류한 후, 클론을 시퀀싱하고, 제3 라운드의 ELISA 스크린에서 발견되는 원래의 것과 비교하여 향상된 결합 곡선을 실증하는 부가적인 클론을 식별하였다.

[0350] 본원의 실시형태는 독립형 항체 치료법으로서 또는 다른 치료법과 병용되어 상업적으로 적용할 수 있다.

[0351] **실시예 2 - PMPL 패닝(제1 그룹)으로부터의 aCTLA-4 ab**

[0352] 도 1에 도시된 바와 같이, 항-CTLA-4 파지 결합 검정을 수행하였다. 수행된 검정은 파지를 침전해 내어 이를 정제하기 위해 PEG + NaCl을 사용하는 중간-규모 파지미드 구제(phagemid rescue)였다.

[0353] 정제된 파지를 이용하여, ELISA 데이터로부터의 결합 곡선을 생성하였다. 본 발명자들은 9개의 파지 PMPL 후보 + 2E13 파지미드 입자/mL로 출발하고 5배 감소되는 E1-D7을 각각 희석시켰다. 본 발명자들은 이들 파지를 CTLA-4 Fc-코팅된 플레이트 및 CAIX Fc 코팅된 플레이트에 3중복물로 첨가하였다.

[0354] 도 2에 도시된 바와 같이, FACS는 CTLA-4 파지가 CTLA-4-발현 1G5 Jurkat 세포에 결합할 수 있음을 확인시켜 준다. 음성 대조군은 세포 + 2차 항체(적색 상자)였고, 양성 비교/대조군은 현재의 E1-D7 후보(녹색 상자)였다.

[0355] 후보를 가려내기 위한 목적으로, 본 발명자들은 25% 초과의 양성 세포를 양성으로 갖는 임의의 CTLA-4 파지 후보를 고려할 것이다. 본 발명자들의 9개의 가능한 파지 후보 중에는, 단지 하나의 비슷한 후보 B10(청색 원

형)이 있었는데 이는 75% 초과 양성이기 때문이다. 또한 일부 부분 양성이 있었으며, 이들은 주황색 원형이고 B6 및 C12이고, 25% 초과 양성이다.

[0356] **실시예 3**

[0357] 본원에 활용된 가용성 단백질은 하기를 포함한다:

[0358] 인간 CTLA-4 인간 CTLA-4, His 태그(CT4-H5229)는 인간 293 세포(HEK293)로부터 발현된다. 이는 AA Ala 37 - Phe 162(기탁 번호 NP_005205.2)를 함유한다.

[0359]
```
1   maclgfqrhk aqlnlatrtw pctllffllf ipvfckamhv aqpavvlass rgiasfvcey
61  aspgkatevr vtvlrqadsq vtevcaatym mgneltfldd sictgtssgn qvnltiqglr
121 amdtglyick velmypppyy lgignqtqiy vidpepcpds dfllwilaav ssglffysfl
181 ltavslskml kkrspltqgv yvkmpptepe cekqfqpyfi pin
```

[0360] 마우스 CTLA-4, His 태그(CT4-M52H5)는 인간 293 세포(HEK293)로부터 발현된다. 이는 AA Glu 36 - Phe 162(기탁 번호 NP_033973)를 함유한다.

[0361]
```
1   maclglrryk aqlqlpsrtw pfvalltllf ipvfseaiqv tqpsvvlass hgvasfpcey
61  spshntdevr vtvlrqtndq mtevcattft ekntvgfldy pfcsgtfnes rvnltiqglr
121 avdtglylck velmypppyf vgmgngtqiy vidpepcpds dfllwilvav slglffysfl
181 vtavslskml kkrspltqgv yvkmpptepe cekqfqpyfi pin
```

[0362] 전장 CTLA4를 Transomic의 cDNA(BC074893)를 사용하여 클로닝하였다.

[0363] **실시예 4 - aCTLA-4**

[0364] **CTLA4 개요:**

[0365] - 면역 관문으로서 기능하는 단백질 수용체

[0366] - 전반적인 구조: 세포외 V 도메인, 막관통 도메인, 세포질 테일

[0367] - 막-결합될 때 동종이량체: 가용성 형태의 단량체

[0368] **CTLA4 결합:**

[0369] - CD28 상동체

[0370] - CD-80/86(B7-1/2)에 결합한다

[0371] - 결합에 관여하는 고도로 보존된 MYPPY 모티프

[0372] 면역 반응을 억제시키기 위한 기전(도 15)

[0373] - 여전히 논쟁의 여지가 많음: 리간드 경쟁, 음성 신호전달, 리간드 제거, T 세포 이동성에 미치는 효과

[0374] **배경(도 23):**

[0375] - T 세포는 항종양 면역력에 중요한 매개자이다

[0376] - 이는 저해성 면역 관문을 발현한다: 이들 면역 관문은 T 세포 활성화를 제한하는 역할을 하여, 억제되지 않은(unrestrained) T 세포 활성에 의해 신체에 가해지는 부수적 손상을 예방한다

[0377] - PD1 단백질은 T 세포의 표면 상에서 발현된다: 이의 리간드 PDL-1 및 PDL-2에 결합(ligation) 시, 음성 경로가 촉진되어 T 세포 기능을 저해한다

[0378] - 이의 리간드 PDL-1 및 PDL-2에 결합 시, 음성 경로가 촉진되어 T 세포 기능을 저해한다: 종양 세포는 또한 종양 탈출을 용이하게 할 수 있는 PDL1을 발현한다

[0379] **MLR 검정(도 24):**

[0380] - CD4+ T 세포와 각각 상이한 공여자로부터의 단핵구-유래 DC의 공동배양: 수지상 세포의 동종인식은 T 세포의 활성화를 유발한다

[0381] - PDL1을 발현하는 DC는 T 세포 활성화를 억제시킬 수 있다: 면역 관문 저해제의 첨가는 T 세포를 억제로부터 회복시킬 수 있다

[0382] - 항-PD1이 T 세포 활성화를 증강시키는지의 여부를 조사한다

[0383] - T 세포 활성화의 지표인 IFNy 및 IL2 사이토카인 생산을 측정한다

[0384] **프로토콜:**

[0385] - Miltenyi CD14+ 마이크로비드를 사용하여 CD14+ 단핵구를 단리한다

[0386] - Miltenyi Mo-DC 배지(GM-CSF + IL4와 함께 사전제조된 배지)에서 배양한다

[0387] - 5일 동안 배양한 다음, TNF-α(1000 U/ml), IL-1β(5 ng/ml), IL-6(10 ng/ml) 및 프로스타글란딘 E2(PGE2)(1 μM)를 첨가하고, 성숙 DC로 2일 동안 배양한다

[0388] - mMo-DC는 CD80, CD86 및 MHC II(HLA-DR)를 포함하여 DC와 나이브 T 세포 사이에서 면역학적 시냅스의 형성에 관여하는 다양한 DC 마커를 발현한다. 성숙 Mo-DC는 또한 DC 활성화 마커 CD83, CD40 및 CCR7을 발현하였다

[0389] **프로토콜 계속됨:**

[0390] - MLR 실험일에 T 세포를 단리한다(CD4+ 음성 선택 키트 StemCell)

[0391] - MLR을 위해 웰당 100,000개의 T 세포 및 10,000개의 MoDC 세포

[0392] - 항체를 원하는 농도로 첨가하고, 배양물을 5일 동안 인큐베이션한다

[0393] - ELISA 스크리닝(IL2 및 IFNy)을 위해 상층액을 남겨둔다.

[0394] **aCTLA4 항체 MLR 1 & 2:**

[0395] MLR1:

[0396] - 2명의 T 세포 공여자, 2명의 DC 공여자

[0397] - DC를 7일 동안 배양하였다 - 제5일에 2차 사이토카인 첨가하였다

[0398] - 세포를 조합하고 4일 동안 배양하였다

[0399] - 양성 대조군: aPD-1 항체

[0400] - 음성 대조군: aSARS2 항체

[0401] MLR 2:

[0402] - 2개의 aCTLA4 항체(D7, C10)를 aPD-1 항체와 조합하여 시험한다.

[0403] - 4개의 플레이트: 2개의 T 세포 공여자, 2개 농도의 aPD1

[0404] - aPD-1 배지를 사용하여 항체 희석물을 만들었다(100 nM에서 출발, 5개의 4배 희석물): 5 nM aPD-1 배지 100 nM aPD-1 배지

[0405] - 웰당 100000개의 T 세포 + 10000개의 MoDC

[0406] - 50 ul의 항체가 50 ul T 세포와 먼저 조합된다

[0407] - 그 후에, Ab/T 세포를 DC에 첨가한다

[0408] - 대조군: aPD-1 + 세포, aPD-1 고(high) + 세포, DC + T 세포

[0409] - 5일 동안 인큐베이션한다

[0410] **본 발명자들의 CTLA4 파지가 CTLA-4 발현 1G5 Jurkat 세포에 결합할 수 있음을 확인하기 위한 FACS**(도 31)

[0411] - 본 발명자들이 적합한 후보를 발견할 수 있는지의 여부를 보장하기 위해, 본 발명자들은 CTLA4 PMPL 파지 콜로니의 제2 플레이트로 돌아가 이를 스크리닝하고, 이를 플레이트 E1의 데이터와 조합하였다. 모든 고유한 콜로니를 scFv-Fc 발현 벡터 내로 클로닝하고, Octet을 통한 고처리량 스크리닝을 위해 Expi293F 세포 내로 형질주입하였다.

[0412] - SA 센서를 비오틴화된 CTLA4로 로딩하였다. expi293 상층액 내 scFv-Fc 농도를 IgG 정량화 ELISA(Bethyl)를 통해 측정하고, 샘플을 정규화하는 데 사용하였다. OctetRed96을 사용하여 상층액 내 scFv-Fc의 결합을 측정하

였다.

[0413] **본원에서 데이터를 분석하는 것으로 고려된 범주의 비제한적인 예:**

[0414] 매우 중요함

[0415] 1. CD80 차단

[0416] 2. CD86 차단

[0417] 3. 해리상수(Kd)

[0418] 중간 정도로 중요함

[0419] 1. 마우스 교차 반응성

[0420] 낮게 중요함

[0421] 1. 반응

[0422] 예시적인 선택된 후보:

[0423] **E1-A8**

[0424] 후보 선택에 대한 비제한적인 이유:

[0425] 최종 후보 중에서 가장 높은 CD80 차단을 보여준다

[0426] CD86 차단은 이필리무맙과 비슷하다

[0427] 마우스 CTLA4와 유의한 교차 반응성을 보여준다

[0428] 이필리무맙과 E1-D7 둘 다보다 더 높은 반응을 갖는다

[0429] 결점:

[0430] 시험된 대부분의 다른 항체와 비교할 때 상대적으로 더 높은 해리 속도를 보여준다

[0431] 주지 사항:

[0432] E1-A8은 가장 높은 반응 속도 및 낮은 해리 상수를 보여주는 E2-A4와 동일한 중쇄를 갖는다.

[0433] E1-A8은 동일한 V 유전자(IGHV3)이지만 이필리무맙과 상이한 대립유전자로부터 유래한다.

[0434] **실시예 5 - 항PD1/항-CTLA4 이중특이적 항체의 조작 및 특징분석**

[0435] **이중특이적 항체에 의한 이중 관문 차단(도 53):**

[0436] 이론에 의해 얽매임 없이, 이점에는 더 낮은 치료 투여량, 협동 결합, 표적화된 치료법, 및 감축된 제조 비용이 포함될 수 있다.

[0437] **본원에 기재된 목표의 비제한적인 개요:**

[0438] 1. 새로운 항-CTLA4 항체의 발견 및 특징분석:

[0439] 1A: 속도론 스크리닝 및 특징분석

[0440] 1B: 에피토프 비닝

[0441] 1C: 세포 결합 검정

[0442] 1D: 생물학적 검정

[0443] 2. 항PD1/항-CTLA4 이중특이적 항체의 조작 및 특징분석

[0444] 3. CAR T 페이로드로서의 항PD1/항-CTLA4 이중특이적 항체의 특징분석

[0445] **hCTLA2 ELISA 결합 곡선 데이터 및 결과**(도 56 패널 A):

[0446] - hCTLA4에 대한 항-CTLA4 후보의 결합 친화도를 실증하기 위한 ELISA 결합 곡선.

[0447] - 모든 후보는 가장 높은 농도에서 hCTLA4에 대해 비슷한 결합 친화도를 갖는다.

[0448] - 대부분의 후보는 이필리무맙과 비슷한 결합 친화도를 보여준다

[0449] - 상위 3개: I, J, H

[0450] - A, E, I는 최상의 포화 농도를 갖는다

[0451] **mCTLA4 ELISA 결합 곡선 데이터 및 결과**(도 56 패널 B)

[0452] - 높은 교차 반응성을 보여주는 후보: E, F, A

[0453] - 중간 정도의 교차 반응성을 보여주는 후보: J, H

[0454] - 이필리무맙 및 Biolegend 항-CTLA4는 문헌에 대해 교차 반응성을 보여주지 않는다

[0455] **BSA 음성 곡선**(도 56 패널 C)

[0456] - BSA(음성 대조군)에 대한 항-CTLA4 후보의 결합 친화도를 나타낸다

[0457] CTLA4+ Jurkat 세포에 대한 항-CTLA4 후보의 결합 친화도(도 64)

[0458] - 세포 대 가용성 단백질에 대한 항체의 결합 친화도에서의 겉보기 불일치(apparent inconsistency) .

[0459] - J 및 H는 이필리무맙보다 훨씬 더 높은 결합 친화도 및 더 낮은 포화 농도를 갖는다

[0460] - E 및 F는 이필리무맙에 대해 비슷한 결합 특징을 갖는다

[0461] **본원에 기재된 데이터로부터의 비제한적인 예시적인 결론:**

[0462] - 상이한 후보의 라이브러리로부터 스크리닝된 5개의 항-CTLA4 항체는 하기를 보여준다:

[0463] a. CTLA4에 대한 유의한 결합 친화도

[0464] b. CD80/86과의 CTLA4 상호작용을 차단하는 능력

[0465] c. 이펙터 세포에서 CD80/CD28 신호전달을 용이하게 함으로써 생물학적 기능적 관련성.

[0466] 이론에 의해 얽매임 없이, 하기 실험은 본원에 기재된 데이터를 보충할 수 있다:

[0467] - 항PD1/항-CTLA4 이중특이적 물질에 대한 가장 적합화된(suited) 항-CTLA4 항체를 결정하기 위해 이중특이적 형식을 이용한 추가 실험

[0468] - 이중특이적 항체를 특징분석하기 위한 시험관내 검정

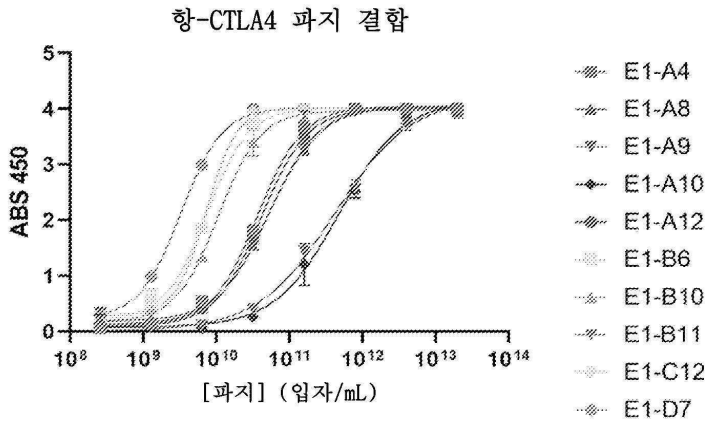
[0469] - CAR T 세포 치료법에서 페이로드로서 이중특이적 물질의 특징분석 및 효능 연구.

[0470] **균등물**

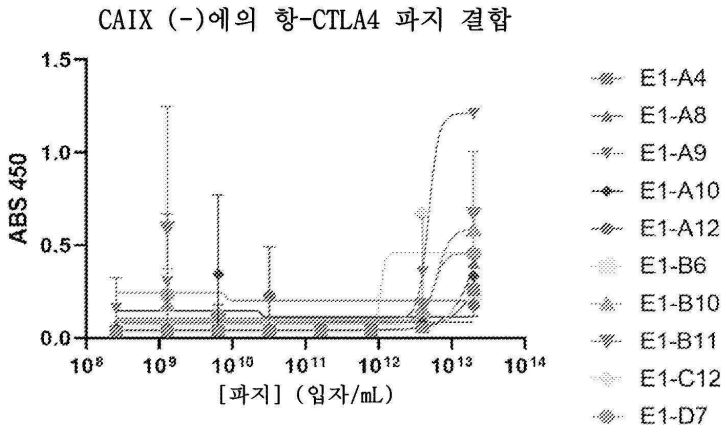
[0471] 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 본원에 기재된 특정 성분 및 절차에 대해 수많은 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되며 하기 청구범위에 포함된다.

도면

도면1

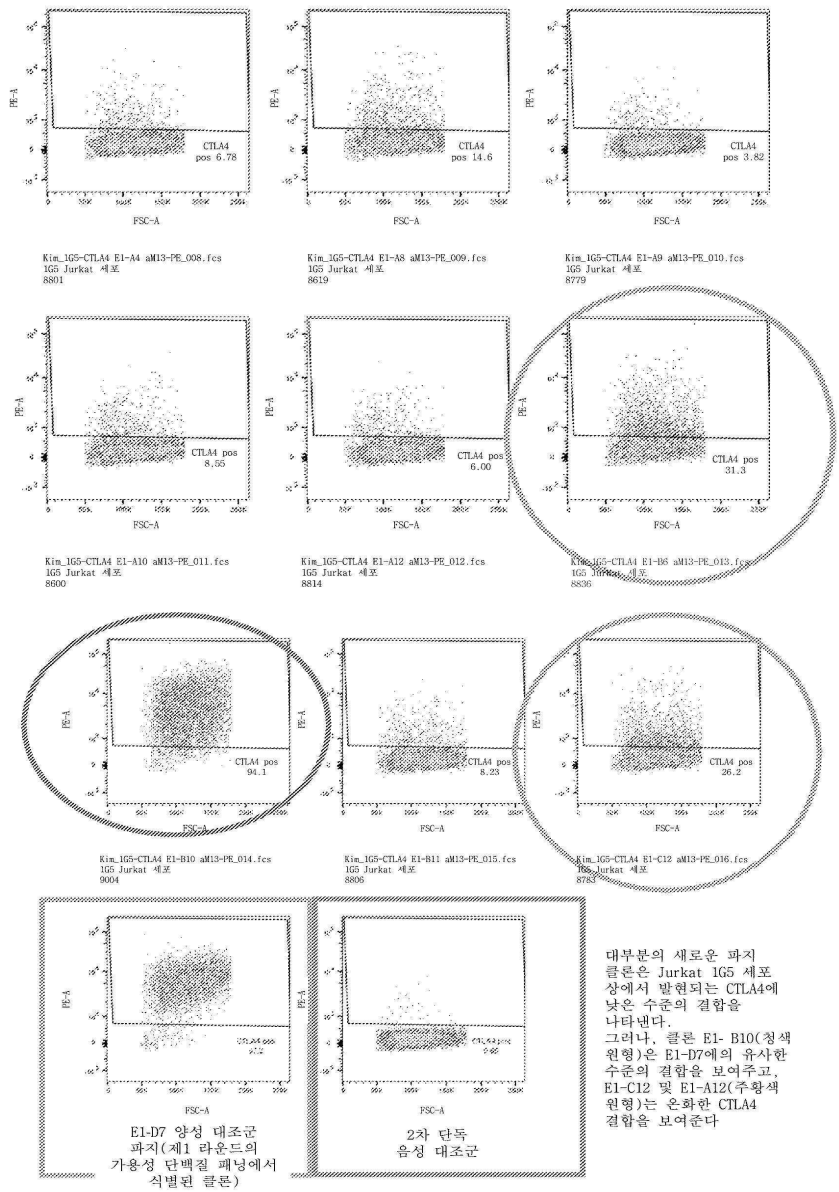


E1-D7은 제1 세트의 가용성 단백질 패닝에서 식별된 양성 대조군 파지이다



E1-D7은 제1 세트의 가용성 단백질 패닝에서 식별된 양성 대조군 파지이다

도면2



대부분의 새로운 파지 클론은 Jurkat 1G5 세포 상에서 발현되는 CTLA4에 낮은 수준의 결합을 나타낸다.
그러나, 클론 E1- B10(청색 원형)은 E1-D7에의 유사한 수준의 결합을 보여주고, E1-C12 및 E1-A12(주황색 원형)는 온화한 CTLA4 결합을 보여준다

도면3

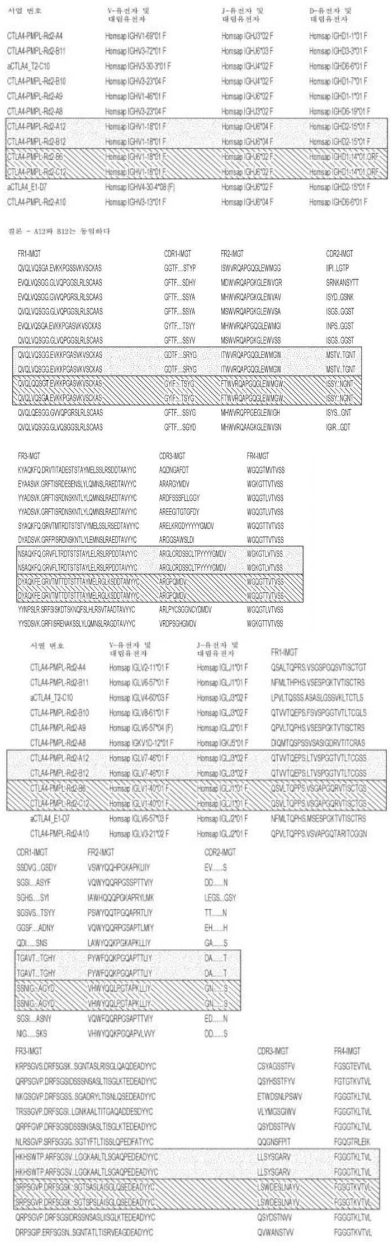
HC (NUC)	aCTLA4_E1-D7	aCTLA4_T2-C10
FR1-IMGT	caggtgcagctgcaggagtcgggggga...ggcgtggt ccagcctgggaggtctctgagactctcctgtgcagcctct	gaggtgcagctggtgcagtctgggggа...ggcgtgg tccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagc ctct
CDR1-IMGT	ggattcaccttc.....agcagctatggc	ggattcaccttc.....agtagctatgct
FR2-IMGT	atgcactgggtccgccagccccccagggagggcctgg agtggattgggcac	atgcactgggtccgccaggctccaggcaaggggct ggagtgggtggcagtt
CDR2-IMGT	atctcttacagt.....ggcaacact	atatcatatgat.....ggaagcaataaa
FR3-IMGT	tactacaacccgtcgctcaga...agtcgatttagtatttca aaagacacgttccaagaatcagttctccctgcacctgag gtctgtgactgccgcagacacggccgtttattactgt	tactacgcagactccgtgaag...ggccgattcaccat ctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgca aatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtgt attactgt
CDR3-IMGT	gccagactgccatattgtagtggtggtaactgctacgata tggacgtc	gcgagagatttcagcagctcgttcctccttggtggcta c
FR4-IMGT	tggggccaaggcaccctggtcaccgtctcctca	tggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcag

LC (NUC)	aCTLA4_E1-D7	aCTLA4_T2-C10
FR1-IMGT	aattttatgctgactcagccccactct...atgtcggagtctc cggggaagacggtgaccatctcctgcacccgcagc	ctgcctgtgctgactcaatcatcctct...gcctctgcttc cctgggatcctcggtcaagctcacctgcactctgagc
CDR1-IMGT	agtggcagcatt.....gccagcaactat	agtgggcacagt.....agctacatc
FR2-IMGT	gtgcagtggttccagcagcgcccgggcagtgcccca ccactgtgatctat	atcgcatggcatcagcagcagccagggaaggccc ctcggtacttgatgaag
CDR2-IMGT	gaggat.....aac	cttgaaggtagt.....ggaagctac
FR3-IMGT	caacgaccctctggggtccct...gatcggttctctggctc catcgacaggtcctccaactctgcctccctcatcatctctg gactgaagactgaggacgaggctgactactactgt	aacaaggggagcggagttcct...gatcgcttctcag gctccagc.....tctggggctgaccgctacctcaccat ctccaacctccagtctgaggatgaggctgattattact gt
CDR3-IMGT	cagtcttatgatagcaccaatgtggta	gagacctgggacagtaacctcccttctgggtg
FR4-IMGT	ttcggcggagggaccaagctgaccgtcctg	ttcggcggagggaccaagctgaccgtccta

HC (AA)	aCTLA4_E1-D7	aCTLA4_T2-C10
FR1-IMGT	QVQLQESGG.GVVQPGRSLRLSCAAS	EVQLVQSGG.GVVQPGRSLRLSCAAS
CDR1-IMGT	GFTF....SSYG	GFTF....SSYA
FR2-IMGT	MHWVRQPPGEGLEWIGH	MHWVRQAPGKGLEWVAV
CDR2-IMGT	ISYS...GNT	ISYD..GSNK
FR3-IMGT	YYNPSLR.SRFSISKDTSKNQFSLHLRSVTAADTAVYYC	YYADSVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
CDR3-IMGT	ARLPYCSGGNCYDMDV	ARDFSSSFLLGGY
FR4-IMGT	WGQGTLVTVSS	WGQGTLVTVSS

LC (AA)	aCTLA4_E1-D7	aCTLA4_T2-C10
FR1-IMGT	NFMLTQPHS.MSESPGKTVTISCTRS	LPVLTQSSS.ASASLGSSVKLTCTLS
CDR1-IMGT	SGSI....ASNY	SGHS.....SYI
FR2-IMGT	VQWFQQRPGSAPTTVIY	IAWHQQQPGKAPRYLMK
CDR2-IMGT	ED.....N	LEGS...GSY
FR3-IMGT	QRPSGVP.DRFSGSIDRSSNSASLIISGLKTEDEADYYC	NKGSGVP.DRFSGSS..SGADRYLTISNLQSEDEADYYC
CDR3-IMGT	QSYDSTNVV	ETWDSNLPSWV
FR4-IMGT	FGGGTKLTVL	FGGGTKLTVL

도면4



서열 번호	V-유전자 및 대립유전자	J-유전자 및 대립유전자	D-유전자 및 대립유전자
CTLA4-PMPL-Rd2-A4	Homsap IGHV1-69*01 F	Homsap IGHJ3*02 F	Homsap IGHD1-1*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-B11	Homsap IGHV3-7Z*01 F	Homsap IGHJ6*03 F	Homsap IGHD3-3*01 F
aCTLA4_T2-C10	Homsap IGHV3-30-3*01 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHD6-6*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-B10	Homsap IGHV3-23*04 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHD1-7*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-A9	Homsap IGHV1-46*01 F	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHD1-1*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-A8	Homsap IGHV3-23*04 F	Homsap IGHJ3*02 F	Homsap IGHD6-19*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-A12	Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ6*04 F	Homsap IGHD2-15*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-B12	Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ6*04 F	Homsap IGHD2-15*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-B8	Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ3*02 F	Homsap IGHD1-14*01 ORF
CTLA4-PMPL-Rd2-C12	Homsap IGHV1-18*01 F	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHD1-14*01 ORF
aCTLA4_E1-D7	Homsap IGHV4-30-4*08 (F)	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHD2-15*01 F
CTLA4-PMPL-Rd2-A10	Homsap IGHV3-13*01 F	Homsap IGHJ6*04 F	Homsap IGHD6-6*01 F

참조 - A12와 B12는 동일하다

FR1-IMGT	CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT
QVQLVQSGA EVKKPGSSVKVSCKAS	GGTF...STYP	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IIPI..LGTP
EVQLVQSGG GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTF...SDHY	MDWVRQAPGKGLEWVGR	SRNKANSYTT
EVQLVQSGG GVVQPGRSLRLSCAAS	GFTF...SSYA	MHWVRQAPGKGLEWVAV	ISYD..GSNK
QVQLVQSGG GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTF...SSYA	MSWVRQAPGKGLEWVSA	ISGS..GGST
EVQLVQSGA EVKKPGASVKVSCKAS	GYTF...TSYY	MHWVRQAPGQGLEWMGI	INPS..GGST
QVQLVQSGG GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTF...SSYV	MSWVRQAPGKGLEWVSS	ISGS..GGST
QVQLVQSGG EVKKPGASVKVSCKAS	GDTF...SRYG	ITWVRQAPGQGLEWMGN	MSTV..TGNT
QVQLVQSGA EVKKPGASVKVSCKAS	GDTF...SRYG	ITWVRQAPGQGLEWMGN	MSTV..TGNT
QVQLQQSGT EVKKPGASVKVSCKAS	GYT...TSYG	ITWVRQAPGQGLEWMGW	ISTY..NGNT
QVQLVQSGA EVKKPGASVKVSCKAS	GYT...TSYG	ITWVRQAPGQGLEWMGW	ISTY..NGNT
QVQLQESGG GVVQPGRSLRLSCAAS	GFTF...SSYG	MHWVRQAPGEGLEWVGH	ISYS..GNT
QVQLVQSGG GLVQSGGSLRLSCAAS	GFTF...SDYD	MHWVRQAACKGLEWVSN	IGR..GDT

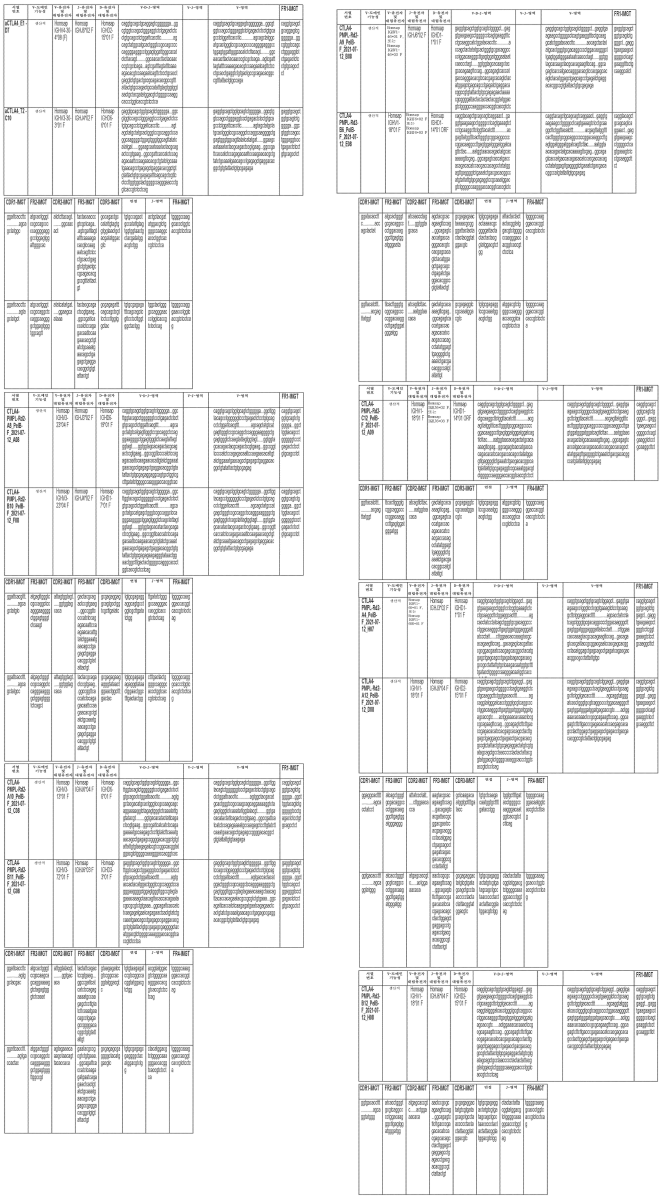
FR3-IMGT	CDR3-IMGT	FR4-IMGT
KYAQKFQ DRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	AQDNGAFDT	WGQGTMVTVSS
EYAASW..GRFTISRDESKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC	ARARDYMDV	WGKGTTVTVSS
YYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	ARDFSSSFLGGGY	WGQGTLVTVSS
YYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	AREEGTGTGFDY	WGQGTLVTVSS
SYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARELKRDDYYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
DYADSVK GRFPISRDNSKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYC	ARDGSAWSLDI	WGQGTTVTVSS
NSAQKFQ GRVFLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV	WGKGTLVTVSS
NSAQKFQ GRVFLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV	WGKGTLVTVSS
DYAQFE GRVTMTTDTSTTTAYMELKQLRSDDTAMYYC	ARDFQMDV	WGQTTVTVSS
DYAQFE GRVTMTTDTSTTTAYMELKQLRSDDTAMYYC	ARDFQMDV	WGQTTVTVSS
YINPSLR SRFSISKDTSKNQFSLHLRSVTAADTAVYYC	ARLPYCSGGNCYGMDV	WGQGTLVTVSS
YYSDSVK GRFISREDAKSSLYLQMNSLRAGDTAVYYC	VRDPSGHGMDV	WGKGTTVTVSS

서열 번호	V-유전자 및 대립유전자	J-유전자 및 대립유전자	FR1-IMGT
CTLA4-PMPL-Rd2-A4	Homsap IGLV2-11*01 F	Homsap IGLJ1*01 F	QSALTQPRS.VSGSPGQSVTISCTGT
CTLA4-PMPL-Rd2-B11	Homsap IGLV6-57*01 F	Homsap IGLJ1*01 F	NFMLTHPHS.VSESPGKTVTISCTRS
aCTLA4_T2-C10	Homsap IGLV4-60*03 F	Homsap IGLJ3*02 F	LPVLTQSSS.ASASLGSSVKLTCTLS
CTLA4-PMPL-Rd2-B10	Homsap IGLV8-61*01 F	Homsap IGLJ3*02 F	QTVVTQEPS.FSVSPGGTVTLTCGLS
CTLA4-PMPL-Rd2-A9	Homsap IGLV6-57*04 (F)	Homsap IGLJ2*01 F	QPVLTQPHS.VSESPGKTVTISCTRS
CTLA4-PMPL-Rd2-A8	Homsap IGKV1D-12*01 F	Homsap IGKJ5*01 F	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS
CTLA4-PMPL-Rd2-A12	Homsap IGLV7-46*01 F	Homsap IGLJ3*02 F	QTVVTQEPS.LTVSPGGTVTLTCGSS
CTLA4-PMPL-Rd2-B12	Homsap IGLV7-46*01 F	Homsap IGLJ3*02 F	QTVVTQEPS.LTVSPGGTVTLTCGSS
CTLA4-PMPL-Rd2-B8	Homsap IGLV1-40*01 F	Homsap IGLJ1*01 F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS
CTLA4-PMPL-Rd2-C12	Homsap IGLV1-40*01 F	Homsap IGLJ1*01 F	QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS
aCTLA4_E1-D7	Homsap IGLV6-57*03 F	Homsap IGLJ2*01 F	NFMLTQPHS.MSESPGKTVTISCTRS
CTLA4-PMPL-Rd2-A10	Homsap IGLV3-21*02 F	Homsap IGLJ2*01 F	QPVLTQPPS.VSVAPGQTARITCGGN

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT
SSDVG...GSDY	VSWYQQHPGKAPKLIIY	EV.....S
SGSI...ASYF	VQWYQQRPGSSPTTVIY	DD.....N
SGHS....SYI	IAWHQQQPGKAPRYLMK	LEGS...GSY
SGSVS...TSYY	PSWYQQTPGQAPRTLIY	TT.....N
GDSF...ADNY	VQWYQQRPGSAPTLMIY	EH.....H
QDI.....SNS	LAWYQQKPGKAPKLLIY	GA.....S
TGAVT...TGHY	FVWFQQKPGQAPTTLIY	DA.....T
TGAVT...TGHY	FVWFQQKPGQAPTTLIY	DA.....T
SSNIG...ADYQ	VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S
SSNIG...ADYQ	VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S
SGSI...ASNY	VQWFQQRPGSAPTTVIY	ED.....N
NIG.....SKS	VHWYQQKPGQAPVLVIY	DD.....S

FR3-IMGT	CDR3-IMGT	FR4-IMGT
KRPSGVS.DRFSGSK..SGNTASLRISGLQAQDEADYYC	CSYAGSSTFV	FGSGTEVTVL
QRPSGVP.DRFSGSKSGNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYHSSTFVV	FGTGTKVTVL
NKQSGVP.DRFSGSS..SGADRYLTISNLQSEDEADYYC	ETWDSNLPSWV	FGGGTKLTVL
TRSSGVP.DRFSGSI..LGNKAALTITGAQADDESDYYC	VLYMGSGIWV	FGGGTKLTVL
QRPFGVP.DRFSGSDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYDSSTPVV	FGGGTKLTVL
NLRSGVP.SRFSGSG..SGTYFTLTISSLQPEDFATYYC	QQGNSFPIT	FGQGTRLEK
HKHSWTP.ARFSGSW..LGDKAALTLSGAQPEDEADYYC	LLSYSGARV	FGGGTKLTVL
HKHSWTP.ARFSGSW..LGDKAALTLSGAQPEDEADYYC	LLSYSGARV	FGGGTKLTVL
SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	SMCESLMWV	FGGGTKVTVL
SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSPSLAISGLQSEDEADYYC	LSMCESLMWV	FGGGTKVTVL
QRPSGVP.DRFSGSIDRSSNSASLIISGLKTEDEADYYC	QSYDSTNWV	FGGGTKLTVL
DRPSGIP.ERFSGSN..SGNTATLTISRVEAGDEADYYC	QVWANSTVV	FGGGTKVTVL

도면5



도면6

서열 번호	V-도메인 기능성	V-유전자 및 대립유전자	J-유전자 및 대립유전자	D-유전자 및 대립유전자	V-D-J-영역	V-J-영역	V-영역	FR1-IMGT
aCTLA4 E1-D7	생산적	Homsap IGHV4-30-4*06 (F)	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHD2-15*01 F	QVQLQESGG.GVVQPGRSLRLSCAA SGFTF....SSYGMHWVRQPPGEGLE WVGHISYS..GNTYYNPSLQSRVSI KDTSKNQFSLHLRSVTAADTAVYYC ARLPYCSGSNCYDWDWGQSTLV TVSS		QVQLQESGG.GVVQPGRSLRLSCAAS GFTF....SSYGMHWVRQPPGEGLEWG HISYS..GNTYYNPSLRSRVSIKDTSK NQFSLHLRSVTAADTAVYYCAR	QVQLQESG G.GVVQPG RSLRLSCA AS
aCTLA4 T2-C10	생산적	Homsap IGHV3-30-3*01 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHD6-6*01 F	EVQLVQSGG.GVVQPGRSLRLSCAA SGFTF....SSYAMHWVRQAPGKGLE WVAVISYD..GSNVYYADSVK.GRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDFSSSPLLDGYWGSQTLVTVS S		EVQLVQSGG.GVVQPGRSLRLSCAAS GFTF....SSYAMHWVRQAPGKGLEWV AVISYD..GSNVYYADSVK.GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	EVQLVQSG G.GVVQPG RSLRLSCA AS
CTLA4-PMPL-Rd2-A9_PelB-F_2021-07-12_A08	생산적	Homsap IGHV3-23*04 F	Homsap IGHJ6*02 F	Homsap IGHD6-19*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAA SGFTF....SSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGS..GGSTYYADSVK.GRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARGSSAWSLDWCQGTTVTVSS		QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS GFTF....SSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGS..GGSTYYADSVK.GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	QVQLVQSG G.GLVQPG GSLRLSCA AS
CTLA4-PMPL-Rd2-B19_PelB-F_2021-07-12_F08	생산적	Homsap IGHV3-23*04 F	Homsap IGHJ4*02 F	Homsap IGHD1-7*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAA SGFTF....SSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGS..GGSTYYADSVK.GRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARECGITGTGFDYWGQGTLVTVS S		QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS GFTF....SSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGS..GGSTYYADSVK.GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	QVQLVQSG G.GLVQPG GSLRLSCA AS

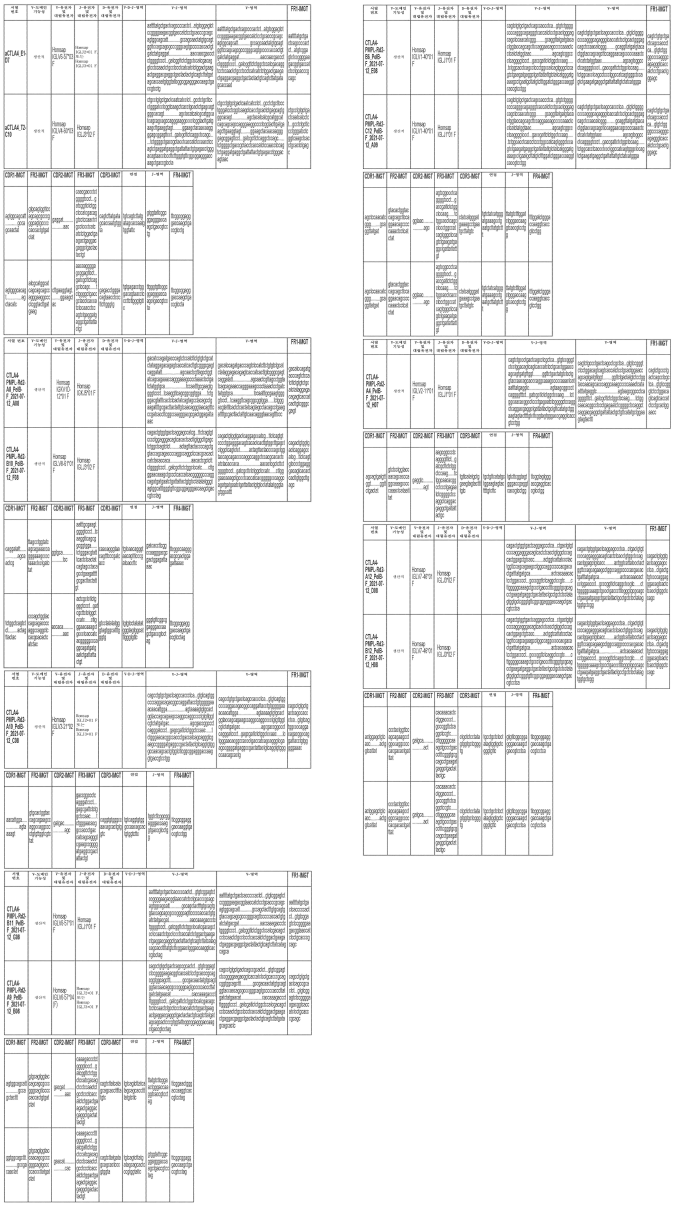
CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	연접	J-영역	FR4-IMGT
GFTF....SGYD	MHWVRQAACKGLEWVGN	IGIR...GDT	YYSDSVK.GRFISRDNAKSSLYLQMNSLRAEDTAVYYC	VRDPSGHGMDV	CVRDPSGHGMDVW	GMDVWGKGTTVTVSS	WGKGTTVTVSS
GFTF....SDHY	MDWVRQAPGKGLEWVGR	SRNKANSYTT	EYAASVK.GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	ARARGYWDV	CARARGYWDVW	YMDVWGKGTTVTVSS	WGKGTTVTVSS
GYTF....TSYY	MHWVRQAPGQGLEWMGI	INPS..GGST	SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARELKRGDVYYYYYGMDV	CARELKRGDVYYYYGMDVW	YYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	WGQGTTVTVSS
GYIF....TSYG	FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAQKFEGRVTMTTDTSTTAYMELRGLRSDDTAMYYC	ARGPQMDV	CARGPQMDVW	MDVWGQGTTVTVSS	WGQGTTVTVSS

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	연접	J-영역	FR4-IMGT
GFTF....SSYG	MHWVRQAPGKGLEWVSH	ISYS..GNTI	YYIPSLRSRGSISDTSKNQFSLHLRSVTAADTAVYYC	ARLPYCSGGNCYDMDV	CYDMDVWGQSTLVTVSS	WGQGTLVTVSS	WGQGTLVTVSS
GFTF....SSYA	MHWVRQAPGKGLEWVAV	ISYD..GSNK	YYADSVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	ARDFSSSFLLGSY	CARDFSSSFLLGSYW	GYWGQGTLVTVSS	WGQGTLVTVSS
GFTF....SSYV	MSWVRQAPGKGLEWVSS	IGSS..GGST	DYADSVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	ARGSSAWSLDI	CARGSSAWSLDIW	DIWGQGTTVTVSS	WGQGTTVTVSS
GFTF....SSYA	MSWVRQAPGKGLEWVSA	IGSS..GGST	YYADSVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	AREEGTGTGFDY	CAREEGITGTGFDYWGQGTLVTVSS	FDYWGQGTLVTVSS	WGQGTLVTVSS

서열 번호	V-도메인 기능성	V-유전자 및 대립유전자	J-유전자 및 대립유전자	D-유전자 및 대립유전자	V-D-J-영역	V-J-영역	V-영역	FR1-IMGT
CTLA4-PMPL-Rd2-A10_PelB-F_2021-07-12_C08	생산적	Homsap IGHV3-13*01 F	Homsap IGHJ6*04 F	Homsap IGHD6-6*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAA SGFTF....SGYDMHWVRQAAGKGLEWV SNIGIR..GDTYYSDSVK.GRFISRENA KSXLYLQMNSLRAGDTAVYYCVR		QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS GFTF....SGYDMHWVRQAAGKGLEWV SNIGIR..GDTYYSDSVK.GRFISRENA KSXLYLQMNSLRAGDTAVYYCVR	QVQLVQSG G.GLVQPG GSLRLSCA AS
CTLA4-PMPL-Rd2-B11_PelB-F_2021-07-12_G08	생산적	Homsap IGHV3-72*01 F	Homsap IGHJ3*02 F	Homsap IGHD3-3*01 F	EVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAA SGFTF....SDHYMDWVRQAPGKGLE WVGRSRNKANSYTTEYAASVK.GR FTISRDDSKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARARGYMDVWGKGTTVTVSS		EVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS GFTF....SDHYMDWVRQAPGKGLEWV GRSRNKANSYTTEYAASVK.GRFTISR DDSKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	EVQLVQSG G.GLVQPG GSLRLSCA AS
CTLA4-PMPL-Rd2-A9_PelB-F_2021-07-12_B08	생산적	Homsap IGKV1 -46*01 F, 5E1= Homsap IGKV1 -46*03 F	Homsap IGHJ2*02 F	Homsap IGHD1-1*01 F	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSCKA SGYTF....TSYYMHWVRQAPGQGLE WMGIINPS.GGSTSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCAREL KRGDYYYYYGMDVWGQG TTVTVSS		EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSCKAS GYTF....TSYYMHWVRQAPGQGLEWM GIINPS.GGSTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR	EVQLVQSG A.EVKKPG ASVKVSCK AS
CTLA4-PMPL-Rd2-B6_PelB-F_2021-07-12_E08	생산적	Homsap IGKV1-16*01 F	Homsap IGHJ1*01 F, 5E1= Homsap IGHJ3*02 F	Homsap IGHD1-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKA SGYIF....TSYGFTWVRQAPGQGLEWM GWISSY..NGNTDYAQKFE.GRVTMTDT STTTAYMELRGLRSDDTAMYYCAR	CARGPQMDVWGQGTTVTVSS	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKAS GYIF....TSYGFTWVRQAPGQGLEWMG WISSY..NGNTDYAQKFE.GRVTMTDT STTTAYMELRGLRSDDTAMYYCAR	QVQLQQSG T.EVKKPGA SVKVSCKA S

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	연접	J-영역	FR4-IMGT
GYIF....TSYG	FTWVRQAPGQGLEWM	ISSY..NGNT	DYAQKFEGRVTMTTDTSTTAYMELRGLRSDDTAMYYC	ARGPQMDV	CARGPQMDVW	MDVWGQGTTVTVSS	WGQGTTVTVSS
GGTF....STYP	ISWVRQAPGQGLEWMGG	IIPI..LGTP	KYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	AQDNGAFDT	CAQDNGAFDTW	GAFDTWGQGTMVTVSS	WGQGTMVTVSS
GDTF....SRYG	ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTV..TGNT	NSAQKFQGRVLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRDSSCLTPYYYGMDV	CARGLCRDSSCLTPYYYGMDVW	YYYYGMDVWGKGTLVTVSS	WGKGTLVTVSS
GDTF....SRYG	ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTV..TGNT	NSAQKFQGRVLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRDSSCLTPYYYGMDV	CARGLCRDSSCLTPYYYGMDVW	YYYYGMDVWGKGTLVTVSS	WGKGTLVTVSS

도면7



도면8

서열 번호	V-도메인 기능성	V-유전자 및 대립유전자	J-유전자 및 대립유전자	D-유전자 및 대립유전자	V-D-J-영역	V-J-영역	V-영역	FR1-IMGT
aCTLA4_E1-D7	생산적	Homsap IGLV6-57*03 F	Homsap IGLJ2+01 F, IGLJ3+01 Homsap IGLJ2+01 F			NFMLTQPHS.MSESPGK TVTISCTRSGSSI....ASNY VQWFQQRPGSAPTTVIY ED.....NQRPSGVP.DRF SGSIDRSSNSASLIISGLK TEDEADYYCQSYDSTNV VFGSGTKLTVL	NFMLTQPHS.MSESPGK TVTISCTRSGSSI....ASN YVQWFQQRPGSAPTTVI YED.....NQRPSGVP.DR FSGSIDRSSNSASLIISGL KTEDEADYYCQSYDSTN VFGSGTKLTVL	NFMLTQPH S.MSESPG KTVTISCTR S
aCTLA4_T2-C19	생산적	Homsap IGLV4-60*03 F	Homsap IGLJ3*02 F			LPVLTQSS.ASASLGSS VKLTCTLSSGHS....SYII AWHQQQPGKAPRYLMK LEGS...GSYNKGSGVP.D RFSGSS.SGADRYLTSN LQSEDEADYYCETWDSN LPSWVFGGGTKLTVL	LPVLTQSS.ASASLGSS VKLTCTLSSGHS....SYII AWHQQQPGKAPRYLMK LEGS...GSYNKGSGVP.D RFSGSS.SGADRYLTIS NLQSEDEADYYCETWD SN	LPVLTQSS S.ASASLGS SVKLTCTL S
CTLA4-PMPL-Rd2-A8 PelB-F_2021-07-12_A08	생산적	Homsap IGKV1D-12*01 F	Homsap IGKJ5*01 F			DIQMTQSPSSVSASIGDR VTITCRASQDL...SNSLA WYQQKPGKAPKLLIYGA. .....SNLRSGVP.SRFSGSG G..SGTYFLTISSLQPED FATYYCQQGNSFPITFG QGTRLEIK	DIQMTQSPSSVSASIGD RVTITCRASQDL.....SNS LAWYQQKPGKAPKLLIY GA.....SNLRSGVP.SRF SGSG..SGTYFLTISSLQ PEDFATYYCQQGNSF	DIQMTQSP SSVSASIG DRVTITCR AS

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	연접	J-영역	FR4-IMGT
SGSI...ASN Y	VQWFQQR PGSAPTTVI Y	ED.....N	QRPSGVP. DRFSGSID SSSNSASL TISGLKTEDE ADYYC	QSYDSTNV VF	CQSYDSTN VVF	VVFGGGTK LTVL	FGGGTKLT VL
SGHS....SY I	IAWHQQQP GKAPRYLM K	LEGS...GSY	NKGSGVP. DRFSGSS. SGADRYLTI SNLQSEDE ADYYC	ETWDSNLP SWV	CETWDSNL PSWVF	WVFGGGT KLTVL	FGGGTKLT VL
QDI....SNS	LAWYQQKP GKAPKLLIY	GA.....S	NLRSGVP. SRFSGGG. SGTYFTLTI SSLQPEDF ATYYC	QQSNSFPI T	CQQSNSF PITF	ITFGQGTR LEIK	FGQGTRLE IK

서열 번호	V-도메인 기능성	V-유전자 및 대립유전자	J-유전자 및 대립유전자	D-유전자 및 대립유전자	V-D-J-영역	V-J-영역	V-영역	FR1-IMGT
CTLA4-PMPL-Rd2-B10 PelB-F_2021-07-12_F08	생산적	Homsap IGLV6-61*01 F	Homsap IGLJ3*02 F			QTVVTQEPS.FSVSPGGT VTLTCQLSSGSVS...TSY YPSWYQQTPGQAPRTLI YTT.....NTRSSGVP.DRF SGSI..LGNKAALTITGAQ ADDESDYYCVLYMGSGI WVFGGGTKLTVL	QTVVTQEPS.FSVSPGG TVTLTCQLSSGSVS...TS YYPSWYQQTPGQAPRT LIYTT.....NTRSSGVP.D RFSGSI..LGNKAALTITG AQADDESDYYCVLYMG SGI	QTVVTQEP S.FSVSPG GTVTLTCS LS
CTLA4-PMPL-Rd2-A10_PelB-F_2021-07-12_C08	생산적	Homsap IGLV3-21*02 F	Homsap IGLJ2+01*2 F, IGLJ3+01*F Homsap IGLJ3+01*F			QPVLTQPPS.VSVAPGQT ARITCGGNNG.....SKS VHWYQQKPGQAPVLVV YDD.....SDRPSGIP.ERFS GSN..SGNTATLTISRVEA GDEADYYCQVWNNSTV VFGGGTKVTVL	QPVLTQPPS.VSVAPGQ TARITCGGNNG.....SKS VHWYQQKPGQAPVLVV YDD.....SDRPSGIP.ER FSGSN..SGNTATLTISRV EAGDEADYYCQVWNNS T	QPVLTQPP S.VSVAPG QTARITCG GN
CTLA4-PMPL-Rd2-B11_PelB-F_2021-07-12_G08	생산적	Homsap IGLV6-57*01 F	Homsap IGLJ1*01 F			NFMLTHPHS.VSESPGKT VTISCTRSGSSI...ASYFV QWYQQRPGSSPTTVIYD D.....NQRPSGVP.DRFS GSIDSSSNSASLTISGLKT EDEADYYCQSYHSSTFV VFGTGTKVTVL	NFMLTHPHS.VSESPGK TVTISCTRSGSSI...ASY FVQWYQQRPGSSPTTVI YDD.....NQRPSGVP.DR FSGSIDSSSNSASLTISG LKTEDEADYYCQSYHSS	NFMLTHPH S.VSESPGK TVTISCTRS

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	연접	J-영역	FR4-IMGT
SGSVS...TS YY	PSWYQQT PGQAPRTL IY	TT.....N	TRSSGVP. DRFSGSI.L GNKAALTIT GAQADDES DYYC	VLYMGSGI WV	CVLYMGSG IWVF	VFGGGTKL TVL	FGGGTKLT VL
NIS.....SKS	VHWYQQK PGQAPVLV VY	DD.....S	DRPSGIP.E RFSGSN..S GNTATLTIS RVEAGDEA DYYC	QVWANST VV	CQVWANS TVVF	VFGGGTKV TVL	FGGGTKVT VL
SGSI...ASY F	VQWYQQR PGSSPTTVI Y	DD.....N	QRPSGVP. DRFSGSID SSSNSASL TISGLKTED EADYYC	QSYHSSTF YV	CQSYHSST FYVF	YVFGTGTK VTVL	FGTGTKVT VL

서열 번호	V-도메인 기능성	V-유전자 및 대립유전자	J-유전자 및 대립유전자	D-유전자 및 대립유전자	V-D-J-영역	V-J-영역	V-영역	FR1-IMGT
CTLA4-PMPL-Rd2-A9 PelB-F_2021-07-12_B08	생산적	Homsap IGLV6-57*04 (F)	Homsap IGLJ2+01F IGLJ3+01 Homsap IGLJ3+01F			QPVLTQPHS.VSESPGKT VTISCTRSGGSF....ADNY VQWYQQRPGSAPTLMIY EH.....HQRPSVP.DRF SGSIDSSSNSASLTISGL KTEDEADYYCQSYDSST PVVFGGGTKLTVL	QPVLTQPHS.VSESPGK TVTISCTRSGGSF....AD NYVQWYQQRPGSAPTL MIYEH.....HQRPSVP. DRFSGSIDSSSNSASLTI SGLKTEDEADYYCQSYD SST	QPVLTQPH S.VSESPGK TVTISCTRS
CTLA4-PMPL-Rd2-B6 PelB-F_2021-07-12_E08	생산적	Homsap IGLV1-40*01 F	Homsap IGLJ1*01 F			QSVLTQPPS.VSGAPGQ RVTISCTGSSSNIG...AGY DVHWYQQLPGTAPKLLI YGN.....SSRPSGVP.DR FSGSK..SGTSASLAIGL QSEDEADYYCLSWDESL NAYVFGSGTKVTVL	QSVLTQPPS.VSGAPGQ RVTISCTGSSSNIG...AGY DVHWYQQLPGTAPKLL IYGN.....SSRPSGVP.D RFSGSK..SGTSASLAI GLQSEDEADYYCLSW	QSVLTQPP S.VSGAPG QRVTISCT GS
CTLA4-PMPL-Rd2-C12_PelB-F_2021-07-12_A09	생산적	Homsap IGLV1-40*01 F	Homsap IGLJ1*01 F			QSVLTQPPS.VSGAPGQ RVTISCTGSSSNIG...AGY DVHWYQQLPGTAPKLLI YGN.....SSRPSGVP.DR FSGSK..SGTSPSLAIGL QSEDEADYYCLSWDESL NAYVFGSGTKVTVL	QSVLTQPPS.VSGAPGQ RVTISCTGSSSNIG...AG YDVHWYQQLPGTAPKLL IYGN.....SSRPSGVP.D RFSGSK..SGTSPSLAI GLQSEDEADYYCLSW	QSVLTQPP S.VSGAPG QRVTISCT GS

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	연접	J-영역	FR4-IMGT
GGSF...AD WY	VQWYQQR PGSAPTLM IY	EH.....H	QRPFGVP. DRFSGSID SSSNSASL TISGLKTED EADYYC	QSYDSSTP VV	CQSYDSST PWVF	VVFGGGTK LTVL	FGGGTKLT VL
SSNG...AG YD	VHWYQQL PGTAPKLLI Y	GN.....S	SRPSGVP. DRFSGSK. SGTSASLAI SGLQSEDE ADYYC	LSWDESLN AYV	CLSWDESL NAYVF	YVFGGGTK VTVL	FGSGTKVT VL
SSNG...AG YD	VHWYQQL PGTAPKLLI Y	GN.....S	SRPSGVP. DRFSGSK. SGTSPSLAI SGLQSEDE ADYYC	LSWDESLN AYV	CLSWDESL NAYVF	YVFGSGTK VTVL	FGSGTKVT VL

서열 번호	V-도메인 기능성	V-유전자 및 대립유전자	J-유전자 및 대립유전자	D-유전자 및 대립유전자	V-D-J-영역	V-J-영역	V-영역	FR1-IMGT
CTLA4-PMPL-Rd2-A4 PelB-F_2021-07-12_H07	생산적	Homsap IGLV2-11*01 F	Homsap IGLJ1*01 F			QSALTQPRS.VSGSPGQ SVTISCTGTSSDVG...GS DYVSWYQQHPGKAPKLI YEV.....SKRPSGVS.DR FSGSK..SGNTASLRISGLQ AQDEADYYCCSYAGST FVFGSGTEVTVL	QSALTQPRS.VSGSPGQ SVTISCTGTSSDVG...GS DYVSWYQQHPGKAPKLI YEV.....SKRPSGVS.DR FSGSK..SGNTASLRISGL QAQDEADYYCCSYAGS TFVFGSGTEVTVL	QSALTQPR S.VSGSPG QSVTISCT GT
CTLA4-PMPL-Rd2-A12_PelB-F_2021-07-12_D08	생산적	Homsap IGLV7-46*01 F	Homsap IGLJ3*02 F			QTVVTQEPS.LTVSPGGT VTLTCGSSTGAVT...TGH YPYWFQQKPGQAPTTLI YDA.....THHKSWTP.AR FSGSV..LGGKAALTLSGA QPEDEADYYCLLSYSGA RVFGGGTKLTVL	QTVVTQEPS.LTVSPGGT VTLTCGSSTGAVT...TG HYPYWFQQKPGQAPTT LIYDA.....THHKSWTP.A RFSGSV..LGGKAALTL SGAQPEDEADYYCLLSYS GAR	QTVVTQEP S.LTVSPGG TVTLTCGS S	
CTLA4-PMPL-Rd2-B12_PelB-F_2021-07-12_H08	생산적	Homsap IGLV7-46*01 F	Homsap IGLJ3*02 F			QTVVTQEPS.LTVSPGGT VTLTCGSSTGAVT...TGH YPYWFQQKPGQAPTTLI YDA.....THHKSWTP.AR FSGSV..LGGKAALTLSGA QPEDEADYYCLLSYSGA RVFGGGTKLTVL	QTVVTQEPS.LTVSPGGT VTLTCGSSTGAVT...TG HYPYWFQQKPGQAPTT LIYDA.....THHKSWTP.A RFSGSV..LGGKAALTL SGAQPEDEADYYCLLSYS GAR	QTVVTQEP S.LTVSPGG TVTLTCGS S

CDR1-IMGT	FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	연접	J-영역	FR4-IMGT
SSDVG...G SDY	VSWYQQH PGKAPKLM Y	EV.....S	KRPSGVS. DRFSGSK. SGNTASLRI SGLQAQDE ADYYC	CSYAGSST FV	CCSYAGSS TFVF	VFGSGTEV TVL	FGSGTEVT VL
TGAVT...TG HY	PYWFQQK PGQAPTTLI Y	DA.....T	HKHSWTP. ARFSGSV. LGGKAALT LSGAQPED EADYYC	LLSYSGAR V	CLLSYSGA RVF	VFGGGTKL TVL	FGGGTKLT VL
TGAVT...TG HY	PYWFQQK PGQAPTTLI Y	DA.....T	HKHSWTP. ARFSGSV. LGGKAALT LSGAQPED EADYYC	LLSYSGAR V	CLLSYSGA RVF	VFGGGTKL TVL	FGGGTKLT VL

도면9

CTLA4 PMPL Rd 2 플레이트 E2 파지 시퀀싱의 정렬

서열 번호	V-유전자 및 대립유전자	J-유전자 및 대립유전자	D-유전자 및 대립유전자	FR1-IMGT	CDR1-IMGT
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A7	HV3-30-3*01 F	HJ3*02 F	HD4-17*01 F	QVQLVQSGG.SVVRPGRSLRLACAAS	GFTF...RSYA
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D4	HV1-46*01 F	HJ4*02 F	HD2-21*01 F	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKLSCKGS	GYTF...ITDY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G9	HV1-46*01 F	HJ4*02 F	HD2-21*01 F	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKLSCKGS	GYTF...ITDY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A10	HV1-69*04 F	HJ4*02 F		QVQLQQSGA.EVKKPGSSVKVSCKAS	GGTF...SSYA
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A12	HV3-23*04 F	HJ4*02 F	HD1-7*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTF...SSYA
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E5	HV3-23*04 F	HJ4*02 F	HD1-7*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTF...SSYA
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H5	HV1-46*01 F	HJ6*02 F	HD5-24*01 ORF	EVQLVESGA.EVKKPGASVKVSCKAS	GYTF...TSYY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-C4	HV1-46*01 F	HJ6*02 F	HD1-1*01 F	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSCKAS	GYTF...TSYY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A4	HV3-23*04 F	HJ3*02 F	HD6-19*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTF...SSYV
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H10	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	HD2-15*01 F	QVQLVQSGG.EVKKPGASVKVSCKAS	GDTF...SRYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F1	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD1-14*01 ORF	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF...TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H8	HV3-53*08	HJ1*01 F	HD5-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLIQPGGSLRLSCAAS	GFTV...SSEY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G5	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	HD2-15*01 F	EVQLVESGA.EVRKPGESLTISCKAS	GYTF...TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H9	HV3-23*04 F	HJ1*01 F	HD4-23*01 ORF	EVQLVESGG.GLVQPGGSLRLPCAAS	GFTF...SSYA

CTLA4 PMPL Rd 2 플레이트 E2 파지 시퀀싱의 정렬

FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	FR4-IMGT
MHWVRQTPGKGLEWVAV	ISYD..GDNT	FYADAVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	AKLGVTTVAFDI	WGQGTLVTVSS
IHWVRQAPGQGLEWMGR	LIPS..DGST	IYAQKFR.GRVTMTRDTSTRTVYMELSSLRSEDTALYYC	ARDGSHYDFDN	WGQGTLVTVSS
IHWVRQAPGQGLEWMGR	LIPS..DGST	IYAQKFR.GRVTMTRDTSTRTVYMELSSLRSEDTALYYC	ARDGSHYDFDN	WGQGTLVTVSS
ISWVRQAPGQGLEWMGR	IIPI..LGIA	NYAQKFQ.GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	ARDWDY	WGQGTLVTVSS
MSWVRQAPGKGLEWVGA	ISGS..GGST	YYADSVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	AREEGITGTGFDY	WGQGTLVTVSS
MSWVRQAPGKGLEWVSS	ITGN..GGST	YYADSVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	AREEGTGTGFDY	WGQGTLVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGI	ITGN..GGST	SYAQKFQ.GRVTMTRDMSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	AREEMAPFLSNYGMDV	WGQGTMVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGI	INPS..GGST	SYAQKFQ.GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARELKRGDYYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
MSWVRQAPGKGLEWVSS	ISGS..GGST	DYADSVK.GRFPISRDNSKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYC	ARGGSAWSLDI	WGQGTTVTVSS
ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTV..TGNT	NSAQKFQ.GRVFLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRDSSCLTPYYYYGMDV	WGKGTLVTVSS
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..NGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTTTAYMELRGLKSDDTAMYYC	ARGPQMDV	WGQGTTVTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS..GPT	YYADSVK.GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC	ARVGNGGYNL	WGQGTLVTVSS
ISWVRQAPGQGLEWMGW	ISAY..NGNT	NYAQKLQ.GRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC	ATDLWPYCSGGSCYETSYYGMDV	WGQSTLVTVSS
MSWVRQAPGKGLEWVSV	ISGS..GTNT	HYADSVK.GRFTISRDNFKNTVYLQVNSPRAEDTAVYYC	VREFGGPSNY	WGQGTLVTVSS

CTLA4 PMPL Rd 2 플레이트 E2 파지 시퀀싱의 정렬

서열 번호	V-유전자 및 대립유전자	J-유전자 및 대립유전자	D-유전자 및 대립유전자	FR1-IMGT	CDR1-IMGT
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A7	LV2-11*01 F	LJ1*01 F		QSALTQPRS.VSGSPGQSVTISCTGT	SSDVG...GYKY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D4	LV2-11*01 F	LJ2*01 F		QPVLTQPRS.VSGSPGQSVTISCTGT	SSDVG...GYNY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G9	LV2-11*01 F	LJ2*01 F		QPVLTQPRS.VSGSPGQSVTISCTGT	SSDVG...GYNY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A10	LV8-61*01 F	LJ2*01 F		QTVVTQEPS.FSVAPGGTVTLTCALS	SGSVS...SNYH
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A12	LV8-61*01 F	LJ3*02 F		QTVVTQEPS.FSVSPGGTVTLTCQLS	SGSVS...TSYY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E5	LV8-61*01 F	LJ3*02 F		HTVVTQEPS.FSVTPGGTVTLTCQLS	SGSVS...TSYY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H5	LV6-57*02 F	LJ3*02 F		NFMLTHPHS.VSESPGKTVTISCTGS	SDSL...ASNY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-C4	LV6-57*04 (F)	LJ2*01 F		QPVLTQPHS.VSESPGKTVTISCTRS	GGSF...ADNY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A4	KV1D-12*01 F	KJ5*01 F		DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRAS	QDI....SNS
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H10	LV7-46*01 F	LJ3*02 F		QTVVTQEPS.LTVSPGGTVTLTCGSS	TGAVT...TGHY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F1	LV1-40*01 F	LJ1*01 F		QSVLTQPPS.VSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG...AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H8	LV2-14*01 F	LJ1*01 F		QSALTQPAS.VSGSPGQSITISCTGT	SGDVG...AHDY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G5	LV1-47*02 F	LJ3*02 F		QPGLTQPPS.ASGTPGQRVTLSCSGS	SSNI...GSNY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H9	LV1-40*01 F	LJ1*01 F		QSVLTHPPS.VSGAPGQRVTISCTGN	SSNIG...APYD

CTLA4 PMPL Rd 2 플레이트 E2 파지 시퀀싱의 정렬

FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	FR4-IMGT
VSWYQHHPGKAPKLMIY	DV.....S	ERPSGVP.DRFSGSK..SGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSYAGSNSHFV	FGTGTKVTVL
VSWYQQHPGKAPKLIIY	EV.....N	KRPSGVP.DRFSGSK..SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC	SSYSSSSTLV	FGGGTKLTVL
VSWYQQHPGKAPKLIIY	EV.....N	KRPSGVP.DRFSGSK..SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC	SSYSSSSTLV	FGGGTKLTVL
PSWFQQTPGQAPRTLIY	NT.....D	IRSHSVP.DRFSGSL..LGNKAALTITGAQPNDESEYYC	ALYMSSGISI	FGGGTKVTVL
PSWYQQTPGQAPRTLIY	TT.....N	TRSSGVP.DRFSGSI..LGNKAALTITGAQADDESDYYC	VLYMGSGIWV	FGGGTKLTVL
PIWYQHTPGQAPRTLIY	TT.....N	TPSSGVP.DRFSGSI..LGNKAALTITGAQEDDESDYYC	VLYMGSGIWV	FGGRTKLTVL
VQWYQQRPGSAPTTVIY	EN.....N	QRPSGVP.DRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYDGTPV	FGTGTKLTVL
VQWYQQRPGSAPTLMIY	EH.....H	QRPFGVP.DRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYDSSTPVV	FGGGTKLTVL
LAWYQQKPGKAPKLLIY	GA.....S	NLRSGVP.SRFSGGG..SGTYFTLTISSLQPEDFATYYC	QQGNSFPIT	FGQGTRLEIK
PVWFQQKPGQAPTTLIY	DA.....T	HKHSWTP.ARFSGSV..LGGKAALTLSGAQPEDEADYYC	LLSYSGARV	FGGGTKLTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN.....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VSWYQQHPGKAPKLMIY	EG.....S	KRPSGVS.NRFSGSK..SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC	SSFAGTNNYV	FGTGTKVAVL
VFWYQQLPGTAPKLLIY	SN.....N	QRPSGVP.DRFSASK..SGTSASLAISGLRSEDEADYYC	AAWDDSLSGWV	FGGGTKLTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	AN.....K	YRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLRSKDEADYYC	AAWDDSLSGLYV	FGTGTKVTVL

도면10

CTLA4 PMFL Rd 2 클래이트 E2 파지 시퀀싱셋 정렬

서열 번호	누클레아 및 데릭트산서	스트렙타 및 데릭트산서	프레임워크 및 데릭트산서	FR1-IMGT	CDR1-IMGT
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A7	HV3-30-3*01 F	HJ2*02 F	HD4-17*01 F	QVQLVQSGG.EVKKPGSSVLRLACAAS	GFTF..SSYA
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D4	HV1-46*01 F	HJ4*02 F	HD2-21*01 F	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKLSCKGS	GYTF..ITDY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D9	HV1-46*01 F	HJ4*02 F	HD2-21*01 F	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKLSCKGS	GYTF..ITDY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A10	HV1-69*04 F	HJ4*02 F		QVQLQQSGA.EVKKPGSSVKVSCKAS	GGTF..SSYA
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A12	HV3-23*04 F	HJ4*02 F	HD1-7*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTF..SSYA
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E5	HV3-23*04 F	HJ4*02 F	HD1-7*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTF..SSYA
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H5	HV1-46*01 F	HJ5*02 F	H25-24*01 ORF	EVQLVESGA.EVKKPGASVKVSCKAS	GYTF..TSYY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-C4	HV1-46*01 F	HJ6*02 F	HD1-1*01 F	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSCKAS	GYTF..TSYY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D11	HV1-46*01 F	HJ5*02 F	HD1-1*01 F	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSCKAS	GYTF..TSYY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H1	HV1-46*01 F	HJ6*02 F	HD1-1*01 F	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSCKAS	GYTF..TSYY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E11	HV1-46*01 F	HJ6*02 F	HD1-1*01 F	EVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSCKAS	GYTF..TSYY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A4	HV3-23*04 F	HJ2*02 F	H26-19*01 F	QVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTF..SSYV
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H10	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	H22-10*01 F	QVQLVQSGS.EVKKPGASVKVSCKAS	GDTF..SRYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F3	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	H22-10*01 F	QVQLVQSGS.EVKKPGASVKVSCKAS	GDTF..SRYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F5	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	H22-10*01 F	QVQLVQSGS.EVKKPGASVKVSCKAS	GDTF..SRYG

CTLA4 PMFL Rd 2 클래이트 E2 파지 시퀀싱셋 정렬

FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	FR4-IMGT
MHWVRQAPGQGLEWMGAV	IIYD..GDNT	FYADKVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC	ARLGVTYTNFDI	WGQGTTVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGIR	LIPS..DGST	TYAQKFR.GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARDSSHYDFDN	WGQGTLVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGIR	LIPS..DGST	TYAQKFR.GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTALYYC	ARDSSHYDFDN	WGQGTLVTVSS
RSWVRQAPGQGLEWMGIR	IIPI..LGIA	NYAQKFQ.GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	ARDNIDY	WGQGTLVTVSS
MSWVRQAPGQGLEWMSA	ISGS..GGST	YYADSVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLREEDTAVYYC	ARESSTGTGFDY	WGQGTLVTVSS
MSWVRQAPGQGLEWMSS	ITDN..GGST	YYADSVK.GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLREEDTAVYYC	ARESSTGTGFDY	WGQGTLVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGS	INPS..GGST	SYAQKFQ.GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARESNAPFLSWFGDSY	WGQGTMVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGI	INPS..GGST	SYAQKFQ.GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARELKSDYYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGI	INPS..GGST	SYAQKFQ.GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARELKSDYYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
MHWVRQAPGQGLEWMGI	INPS..GGST	SYAQKFQ.GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARELKSDYYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
MSWVRQAPGQGLEWMSS	ISGS..GGST	DYADSVK.GRFSRDNSKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYC	ARGSSAWELDI	WGQGTTVTVSS
ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTY..TGNT	NSAQKFQ.GRVRLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRGSSCLTPYYYGMDV	WGKSTLVTVSS
ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTY..TGNT	NSAQKFQ.GRVRLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRGSSCLTPYYYGMDV	WGKSTLVTVSS
ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTY..TGNT	NSAQKFQ.GRVRLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRGSSCLTPYYYGMDV	WGKSTLVTVSS

CTLA4 PMFL Rd 2 클래이트 E2 파지 시퀀싱셋 정렬

서열 번호	누클레아 및 데릭트산서	스트렙타 및 데릭트산서	프레임워크 및 데릭트산서	FR1-IMGT	CDR1-IMGT
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D8	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	H22-10*01 F	QVQLVQSGS.EVKKPGASVKVSCKAS	GDTF..SRYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D10	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	H22-10*01 F	QVQLVQSGS.EVKKPGASVKVSCKAS	GDTF..SRYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H8	HV1-18*01 F	HJ6*04 F	H22-10*01 F	QVQLVQSGS.EVKKPGASVKVSCKAS	GDTF..SRYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F12	HV1-18*01 F	HJ2*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H2	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E1	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F10	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E9	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G2	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H11	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E7	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D5	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G3	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A8	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D6	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLQQSGT.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG

CTLA4 PMFL Rd 2 클래이트 E2 파지 시퀀싱셋 정렬

FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	FR4-IMGT
ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTY..TGNT	NSAQKFQ.GRVRLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRGSSCLTPYYYGMDV	WGKSTLVTVSS
ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTY..TGNT	NSAQKFQ.GRVRLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRGSSCLTPYYYGMDV	WGKSTLVTVSS
ITWVRQAPGQGLEWMGW	MSTY..TGNT	NSAQKFQ.GRVRLTRDTSTSTAYLELRSLRPDDTAVYYC	ARGLCRGSSCLTPYYYGMDV	WGKSTLVTVSS
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..MGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTSTTAYMELRSLKSDDTAMYYC	ARSPGMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..MGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTTTAYMELRSLKSDDTAMYYC	ARSPGMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..MGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTTTAYMELRSLKSDDTAMYYC	ARSPGMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..MGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTTTAYMELRSLKSDDTAMYYC	ARSPGMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..MGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTTTAYMELRSLKSDDTAMYYC	ARSPGMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..MGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTTTAYMELRSLKSDDTAMYYC	ARSPGMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..MGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTTTAYMELRSLKSDDTAMYYC	ARSPGMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..MGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTTTAYMELRSLKSDDTAMYYC	ARSPGMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..MGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTTTAYMELRSLKSDDTAMYYC	ARSPGMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..MGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTTTAYMELRSLKSDDTAMYYC	ARSPGMDV	WGQGTTVTVSS

CTLA4 PMFL Rd 2 클래이트 E2 파지 시퀀싱셋 정렬

서열 번호	누클레아 및 데릭트산서	스트렙타 및 데릭트산서	프레임워크 및 데릭트산서	FR1-IMGT	CDR1-IMGT
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G10	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F1	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H31-14*01 ORF	QVQLVQSGA.EVKKPGASVKVSCKAS	GYIF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-C10	HV3-53*01	HJ1*01 F	H25-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F2	HV3-53*02	HJ1*01 F	H25-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E2	HV3-53*03	HJ1*01 F	H25-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G8	HV3-53*04	HJ1*01 F	H25-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D3	HV3-53*05	HJ1*01 F	H25-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H3	HV3-53*06	HJ1*01 F	H25-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H12	HV3-53*07	HJ1*01 F	H25-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H8	HV3-53*08	HJ1*01 F	H25-24*01 ORF	EVQLVQSGG.GLVQPGGSLRLSCAAS	GFTV..SSEY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G5	HV1-18*01 F	HJ6*02 F	H22-10*01 F	EVQLVESGA.EVKKPGESLTISCKAS	GYTF..TSYG
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H9	HV3-23*04 F	HJ1*01 F	H34-23*01 ORF	EVQLVESGG.GLVQPGGSLRLPCAAS	GFTF..SSYA

CTLA4 PMFL Rd 2 클래이트 E2 파지 시퀀싱셋 정렬

FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	FR4-IMGT
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..MGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTTTAYMELRSLKSDDTAMYYC	ARSPGMDV	WGQGTTVTVSS
FTWVRQAPGQGLEWMGW	ISSY..MGNT	DYAQKFE.GRVTMTTDTSTTTAYMELRSLKSDDTAMYYC	ARSPGMDV	WGQGTTVTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS..GPT	YYADSVK.GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLREAEDTAVYYC	ARAGNGSDYNL	WGQGTLVTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS..GPT	YYADSVK.GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLREAEDTAVYYC	ARAGNGSDYNL	WGQGTLVTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS..GPT	YYADSVK.GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLREAEDTAVYYC	ARAGNGSDYNL	WGQGTLVTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS..GPT	YYADSVK.GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLREAEDTAVYYC	ARAGNGSDYNL	WGQGTLVTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS..GPT	YYADSVK.GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLREAEDTAVYYC	ARAGNGSDYNL	WGQGTLVTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS..GPT	YYADSVK.GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLREAEDTAVYYC	ARAGNGSDYNL	WGQGTLVTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS..GPT	YYADSVK.GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLREAEDTAVYYC	ARAGNGSDYNL	WGQGTLVTVSS
MTWVRQAPGKGLEWVSN	IYTS..GPT	YYADSVK.GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLREAEDTAVYYC	ARAGNGSDYNL	WGQGTLVTVSS
ISWVRQAPGQGLEWMGR	ISKY..NGNT	NYAQKLQ.GRVTITADESTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC	ATDLWPYDSGSKYETDYYGMDV	WGQGTTVTVSS
MIWHVRQAPGKGLEWVSH	IISGS..GITT	WYADSVK.GRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYC	VRETGGPSNW	WGQGTLVTVSS

CTLA4 PMFL Rd 2 클래이트 E2 파지 시퀀싱셋 정렬

서열 번호	누클레아 및 데릭트산서	스트렙타 및 데릭트산서	프레임워크 및 데릭트산서	FR1-IMGT	CDR1-IMGT
CTLA4pmpl-Rd2-A7	LVO-1*01 F	LJ1*01 F		QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGT	SSDVG..GYKY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D4	LVO-1*01 F	LJ2*01 F		QPALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGT	SSDVG..GYNY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G8	LVO-1*01 F	LJ2*01 F		QPALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGT	SSDVG..GYNY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A10	LVB-6*01 F	LJ2*01 F		QTVVTQEPSFSVAPGQTVTLTCALS	SGSVS..SRYH
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A12	LVB-6*01 F	LJ2*02 F		QTVVTQEPSFSVSPGQTVTLTCGLS	SGSVS..TSYY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E5	LVB-6*01 F	LJ2*02 F		HTVVTQEPSFSVTPGQTVTLTCGLS	SGSIS..TSYY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H5	LVS-53*02 F	LJ2*02 F		NFMLTHPHSVSESPGKTVTISCTGS	SGSI...ASNY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-C4	LVS-53*04 (F)	LJ2*01 F		QPVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRS	GSSF...ADNY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D11	LVS-53*04 (F)	LJ2*01 F		QPVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRS	GSSF...ADNY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H1	LVS-53*04 (F)	LJ2*01 F		QPVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRS	GSSF...ADNY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E11	LVS-53*04 (F)	LJ2*01 F		QPVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRS	GSSF...ADNY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A4	KLVD-12*01 F	KJ5*01 F		DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS	QDI...SNS
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H10	LVT-48*01 F	LJ3*02 F		QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS	TGAVT..TSHY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F3	LVT-48*01 F	LJ7*01 F		QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS	TGAVT..SGHY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F5	LVT-48*01 F	LJ2*01 F		QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS	TGAVT..SGHY

CTLA4 PMFL Rd 2 클래이트 E2 파지 시퀀싱셋 정렬

FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	FR4-IMGT
VSWYQHHPGKAPKLMIY	DV....S	ERPSGVP.DRFSGSK..SGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSYASSNHRV	FGTGTKVTVL
VSWYQQHPGKAPKLIY	EV....N	ERPSGVP.DRFSGSK..SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC	SSYASSSTLV	FGGGTKLTVL
VSWYQQHPGKAPKLIY	EV....N	KRPSGVP.DRFSGSK..SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC	SSYASSSTLV	FGGGTKLTVL
PSWFQQTPGQAPRTLIY	NT....D	IRSHGVP.DRFSGSL..LGNKAALTITGAQPKDESEIYC	ALYMGSGSI	FGGGTNVTVL
PSWYQQTPGQAPRTLIY	TT....N	TRSSGVP.DRFSGSL..LGNKAALTITGAQADDESDYYC	VLYMGSGWV	FGGGTKLTVL
PWYQHTPGQAPRTLIY	TT....N	TRSSGVP.DRFSGS..LGNKAALTITGAQEDDESDYYC	VLYMGSGWV	FGGRTKLTVL
VQWYQQRPGSAPTLMIY	EN....N	QRPSGVP.DRFSGSKSGNSASLTGALITEDEADYYC	GSYDSTPV	FGGGTKLTVL
MSWYQQRPGKAPTLMIY	EH....H	QRPTGVP.DRFSGSKSGNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYDSSTPVV	FGGGTKLTVL
VQWYQQRPGKAPTLMIY	EH....H	QRPTGVP.DRFSGSKSGNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYDSSTPVV	FGGGTKLTVL
VQWYQQRPGKAPTLMIY	EH....H	QRPTGVP.DRFSGSKSGNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYDSSTPVV	FGGGTKLTVL
LAWYQQKPGKAPKLLIY	GA....S	NLRSGVP.SRFSGGG..SGTYFTLTISSLQPEDFATYYC	QQGWSFPIT	FGQGTRLEIK
PVWFQQKPGQAPTLIY	GA....T	HRHWTP.ARFSGSV.LGGKAALTLSGAQPEDEADYYC	LLSYSGARV	FGGGTKLTVL
PVWFQQKPGQAPRTLIY	GT....T	MRHWTP.ARFSGSL..LGAKAALTLSGVQPEDEADYYC	LLSYSGDRV	FGGGTKLTVL
PVWFQQKPGQAPRTLIY	GT....T	MRHWTP.ARFSGSL..LGAKAALTLSGVQPEDEADYYC	LLSYSGDRV	FGGGTKLTVL

CTLA4 PMFL Rd 2 클래이트 E2 파지 시퀀싱셋 정렬

서열 번호	누클레아 및 데릭트산서	스트렙타 및 데릭트산서	프레임워크 및 데릭트산서	FR1-IMGT	CDR1-IMGT
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D9	LVT-48*01 F	LJ2*01 F		QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS	TGAVT..SGHY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D10	LVT-48*01 F	LJ2*01 F		QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS	TGAVT..SGHY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H6	LVT-48*01 F	LJ2*01 F		QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS	TGAVT..SGHY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F2	LVT-48*01 F	LJ7*01 F		QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H2	LVT-48*01 F	LJ7*01 F		QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E1	LVT-48*01 F	LJ7*01 F		QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F10	LVT-48*01 F	LJ7*01 F		QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E9	LVT-48*01 F	LJ7*01 F		QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G2	LVT-48*01 F	LJ7*01 F		QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H11	LVT-48*01 F	LJ7*01 F		QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E7	LVT-48*01 F	LJ7*01 F		QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D5	LVT-48*01 F	LJ7*01 F		QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G3	LVT-48*01 F	LJ7*01 F		QSVLTHPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-A8	LVT-48*01 F	LJ7*01 F		QSVLTHPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D6	LVT-48*01 F	LJ7*01 F		QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD

CTLA4 PMFL Rd 2 클래이트 E2 파지 시퀀싱셋 정렬

FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	FR4-IMGT
PVWFQQKPGQAPRTLIY	DT....T	MRHWTP.ARFSGSL..LGAKAALTLSGVQPEDEADYYC	LLSYSGERV	FGGGTKLTVL
PVWFQQKPGQAPRTLIY	DT....T	MRHWTP.ARFSGSL..LGAKAALTLSGHQPEDEADYYC	LLSYSGERV	FGGGTKLTVL
PVWFQQKPGQAPRTLIY	DT....T	MRHWTP.ARFSGSL..LGAKAALTLSGHQPEDEADYYC	LLSYSGERV	FGGGTKLTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL

CTLA4 PMFL Rd 2 클래이트 E2 파지 시퀀싱셋 정렬

서열 번호	누클레아 및 데릭트산서	스트렙타 및 데릭트산서	프레임워크 및 데릭트산서	FR1-IMGT	CDR1-IMGT
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G10	LVT-48*01 F	LJ1*01 F		QSVLTHPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F1	LVT-48*01 F	LJ1*01 F		QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGS	SSNIG..AGYD
CTLA4pmpl-Rd2-E2-C10	LVS-1*01 F	LJ1*01 F		QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT	SGDVG..AHDY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-F2	LVS-1*01 F	LJ1*01 F		QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT	SGDVG..AHDY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-E2	LVS-1*01 F	LJ1*01 F		QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT	SGDVG..AHDY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G8	LVS-1*01 F	LJ1*01 F		QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT	SGDVG..AHDY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-D3	LVS-1*01 F	LJ1*01 F		QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT	SGDVG..AHDY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H3	LVS-1*01 F	LJ1*01 F		QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT	SGDVG..AHDY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H12	LVS-1*01 F	LJ1*01 F		QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT	SGDVG..AHDY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H8	LVS-1*01 F	LJ1*01 F		QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT	SGDVG..AHDY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-G5	LVT-47*02 F	LJ3*02 F		QPSLTQPPSASGTPGQRVTLSCSGS	SSNI...GSNY
CTLA4pmpl-Rd2-E2-H9	LVT-48*01 F	LJ1*01 F		QSVLTHPPSVSGAPGQRVTISCTGN	SSNS..APYD

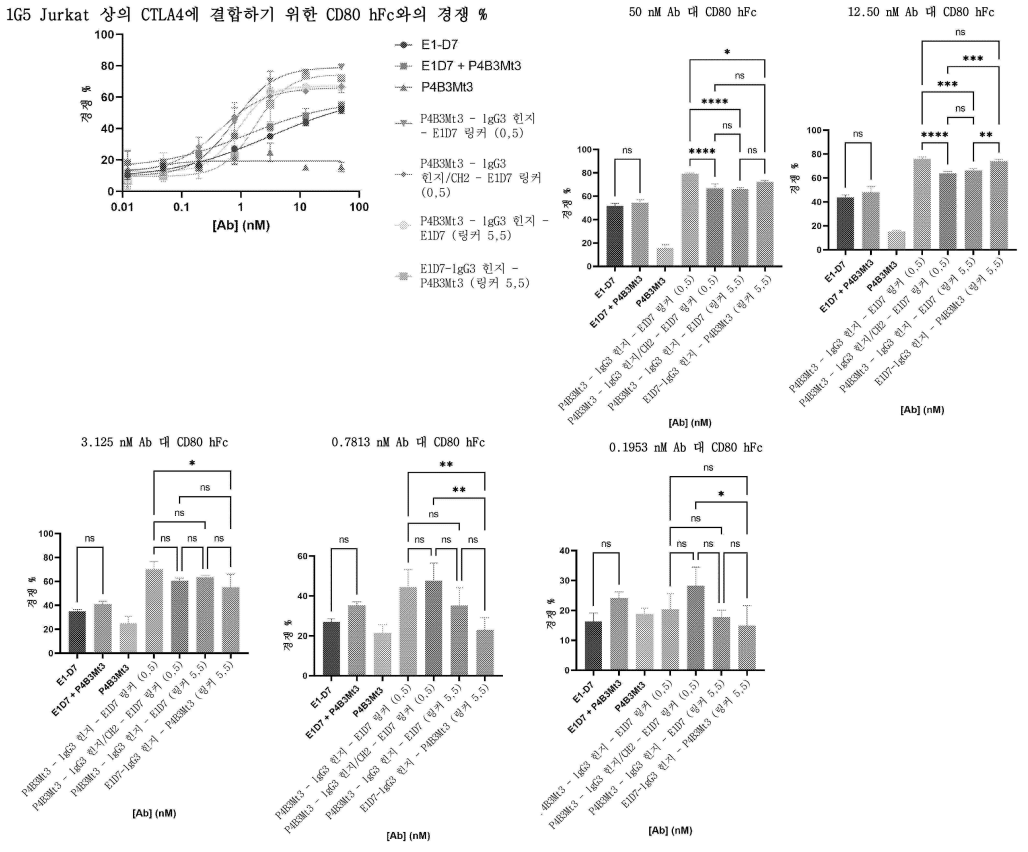
CTLA4 PMFL Rd 2 클래이트 E2 파지 시퀀싱셋 정렬

FR2-IMGT	CDR2-IMGT	FR3-IMGT	CDR3-IMGT	FR4-IMGT
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSPSLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	GN....S	SRPSGVP.DRFSGSK..SGTSASLAISGLQSEDEADYYC	LSWDESLNAYV	FGSGTKVTVL
VSWYQQHPGKAPKLMIY	ES....S	KRPSGVS.NRFSGSK..SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC	SSYAGTNNVV	FGTGTKVAVL
VSWYQQHPGKAPKLMIY	ES....S	KRPSGVS.NRFSGSK..SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC	SSYAGTNNVV	FGTGTKVAVL
VSWYQQHPGKAPKLMIY	ES....S	KRPSGVS.NRFSGSK..SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC	SSYAGTNNVV	FGTGTKVAVL
VSWYQQHPGKAPKLMIY	ES....S	KRPSGVS.NRFSGSK..SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC	SSYAGTNNVV	FGTGTKVAVL
VSWYQQHPGKAPKLMIY	ES....S	KRPSGVS.NRFSGSK..SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC	SSYAGTNNVV	FGTGTKVAVL
VSWYQQHPGKAPKLMIY	ES....S	KRPSGVS.NRFSGSK..SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC	SSYAGTNNVV	FGTGTKVAVL
VSWYQQHPGKAPKLMIY	ES....S	KRPSGVS.NRFSGSK..SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC	SSYAGTNNVV	FGTGTKVAVL
VSWYQQHPGKAPKLMIY	ES....S	KRPSGVS.NRFSGSK..SGNTASLTVSGLQAEDEADYYC	SSYAGTNNVV	FGTGTKVAVL
VFWYQQLPGTAPKLLIY	SN....N	QRPSGVP.DRFSASK..SGTSALAISGLRSEDEADYYC	AAWDDSLSGWV	FGGGTKLTVL
VHWYQQLPGTAPKLLIY	AN....E	YRPSGVP.DRFSGSK..SGTSALAISGLRSEDEADYYC	AAWDDLDLGGLVV	FGTGTKVTVL

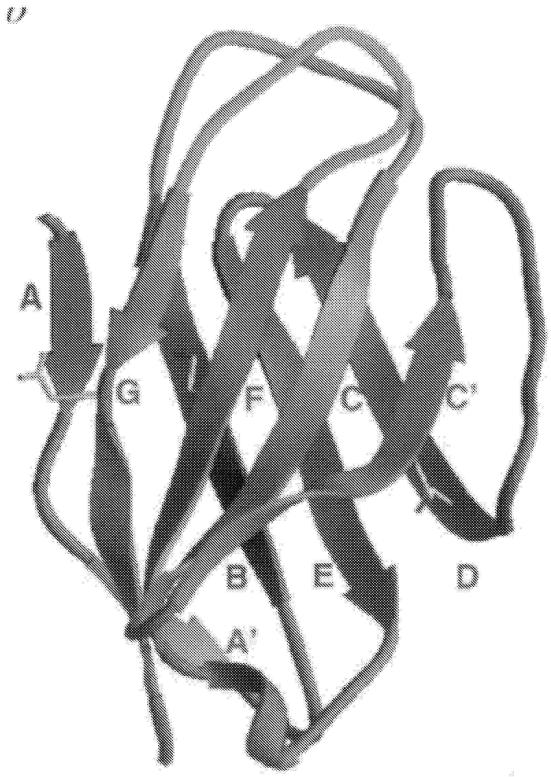
도면11



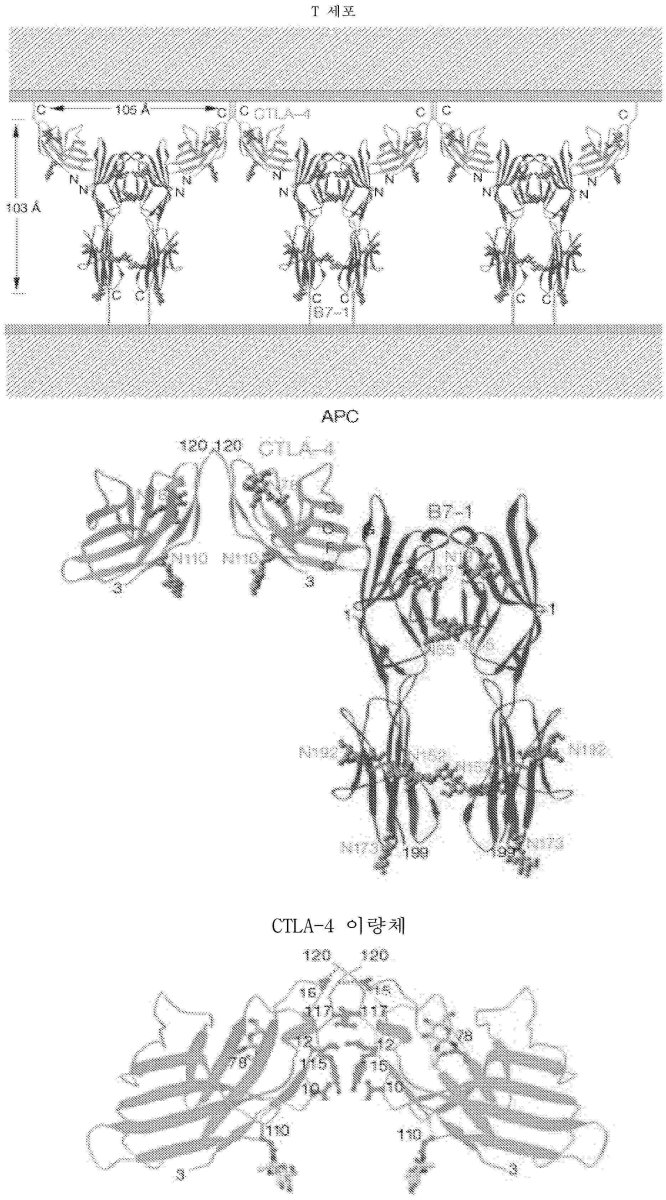
도면12


1G5 Jurkat 상의 CTLA4에 결합하기 위한 CD80 hFc와의 경쟁 %
경쟁 %
[Ab] (nM)
E1-D7
E1D7 + P4B3Mt3
P4B3Mt3
P4B3Mt3 - IgG3 힌지 - E1D7 링커 (0,5)
P4B3Mt3 - IgG3 힌지/CH2 - E1D7 링커 (0,5)
P4B3Mt3 - IgG3 힌지 - E1D7 (링커 5,5)
E1D7-IgG3 힌지 - P4B3Mt3 (링커 5,5)
50 nM Ab 대 CD80 hFc
12.50 nM Ab 대 CD80 hFc
3.125 nM Ab 대 CD80 hFc
0.7813 nM Ab 대 CD80 hFc
0.1953 nM Ab 대 CD80 hFc

도면13

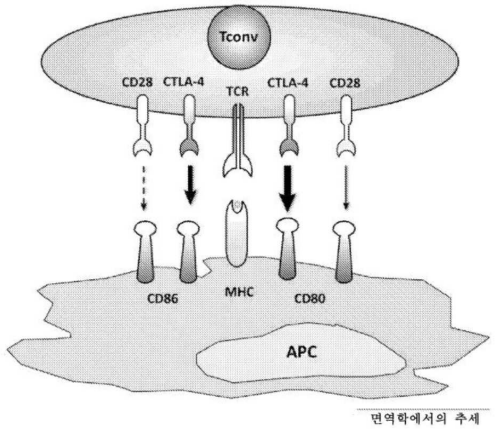


도면14

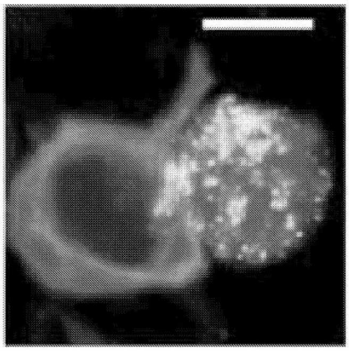


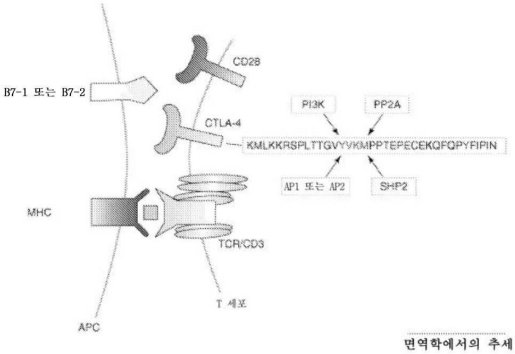
CTLA-4 이량체

도면15

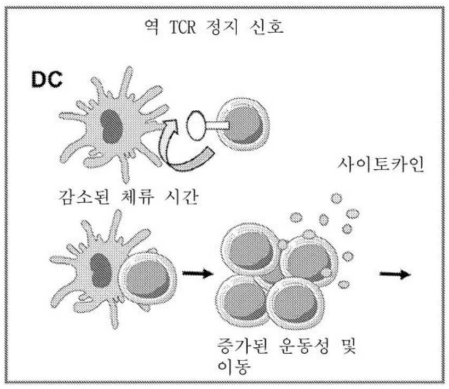


면역학에서의 추세

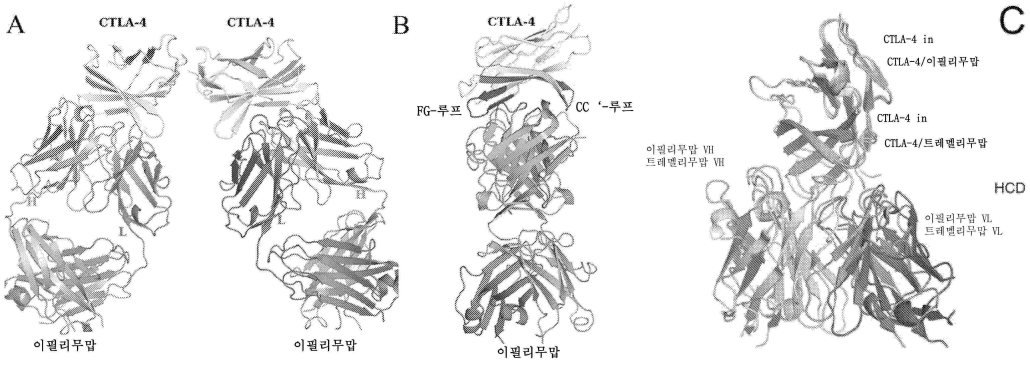




면역학에서의 추세



도면16



도면17

10 ug/ml 항원, 1 ml 총 부피		
I	표적	O
3.33E+12	CTLA4	2.60E+04

라운드 1b (01/28/2021)		
10 ug/ml 항원, 1 ml 총 부피		
I	표적	O
3.33E+12	CTLA4	2.95E+04
7xPBS		

라운드 2 (01/29/2021)		
5 ug/ml 항원, 1 ml 총 부피		
I	표적	O
3.00E+12	CTLA4	4.25E+04

라운드 2b (02/012021)		
5 ug/ml 항원, 1 ml 총 부피		
I	표적	O
6.00E+12	CTLA4	4.25E+04
7x 0.05% PBS-T		

라운드 3 (02/01/2021)		
1 ug/ml 항원, 1 ml 총 부피		
I	표적	O
3.00E+12	CTLA4	7.63E+05
3.00E+12	mCTLA4	1.78E+05

라운드 3b (02/03/2021)		
1 ug/ml 항원, 1 ml 총 부피		
I	표적	O
6.00E+12	CTLA4	1.25E+06
6.00E+12	mCTLA4	4.55E+06
7x 0.05% PBS-T		

7xPBS 투입 파지=Mehtal/ll 조합 및 분할

도면18

항체	농도 (nM)	반응	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)
E1-D7	20	1.1527	3.66E-10	4.64E+05	1.70E-04
T2-C10	20	0.3398	1.43E-11	4.23E+05	6.07E-06

*파지로부터 scFv-Fc 내로의 클로닝 후 시퀀싱은 10개의 클론을 위의 2로 통합하였다

도면19

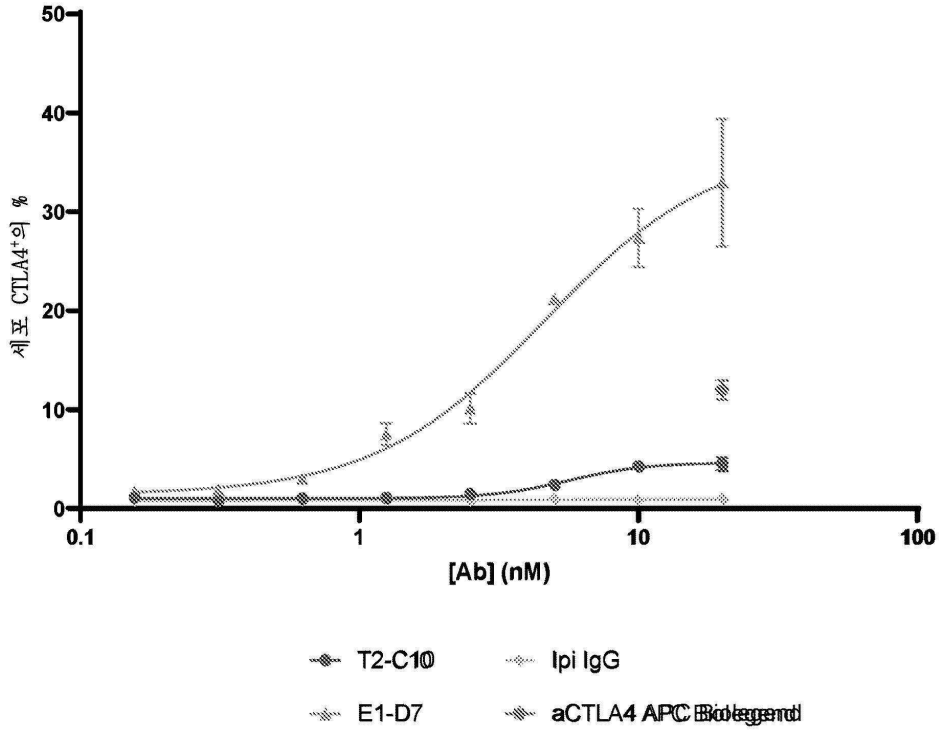
최대 결합 %

포화 Ab (250 nM)	경쟁적 Ab (150 nM) Ab#	E1-D7	T2-C10	CD80
	E1-D7	7.8	0	0
	T2-C10	33.6	0.4	0
	PBST	100	100	100

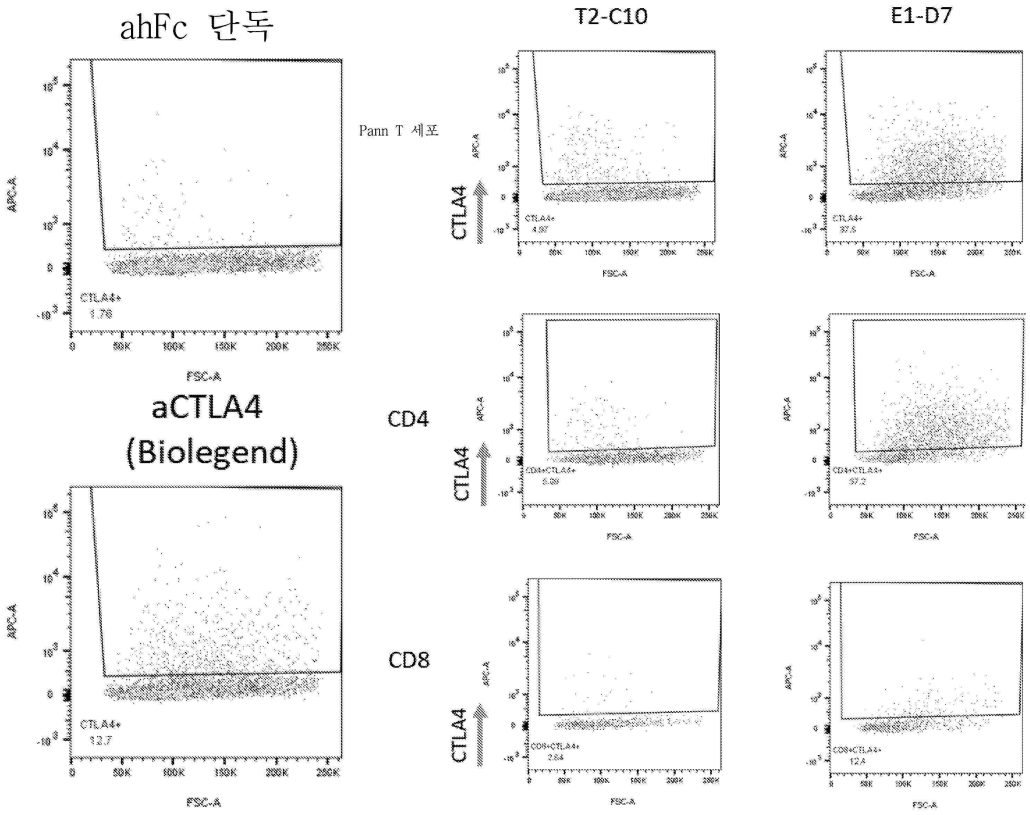
*음성 값은 0으로 됨

E1-D7과 T2-C10은 둘 다 CTLA4에의 CD80 결합을 차단한다

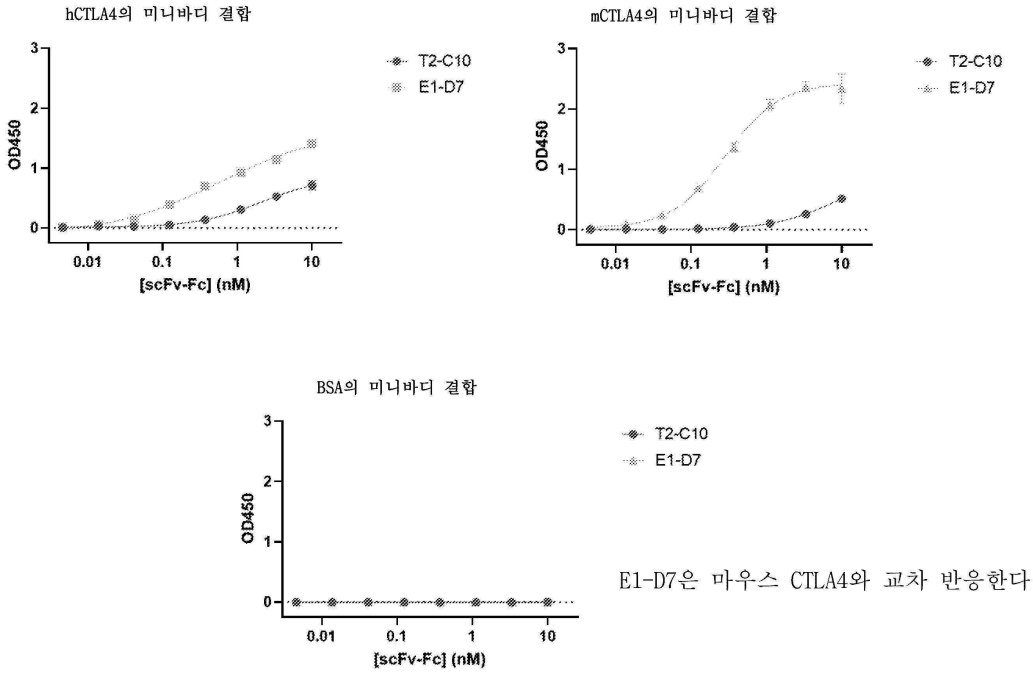
도면20


50
40
30
20
10
0
세포 CTLA4+의 %
0.1
1
10
100
[Ab] (nM)
T2-C10
Ipi IgG
E1-D7
aCTLA4 APC Biolegend

도면21

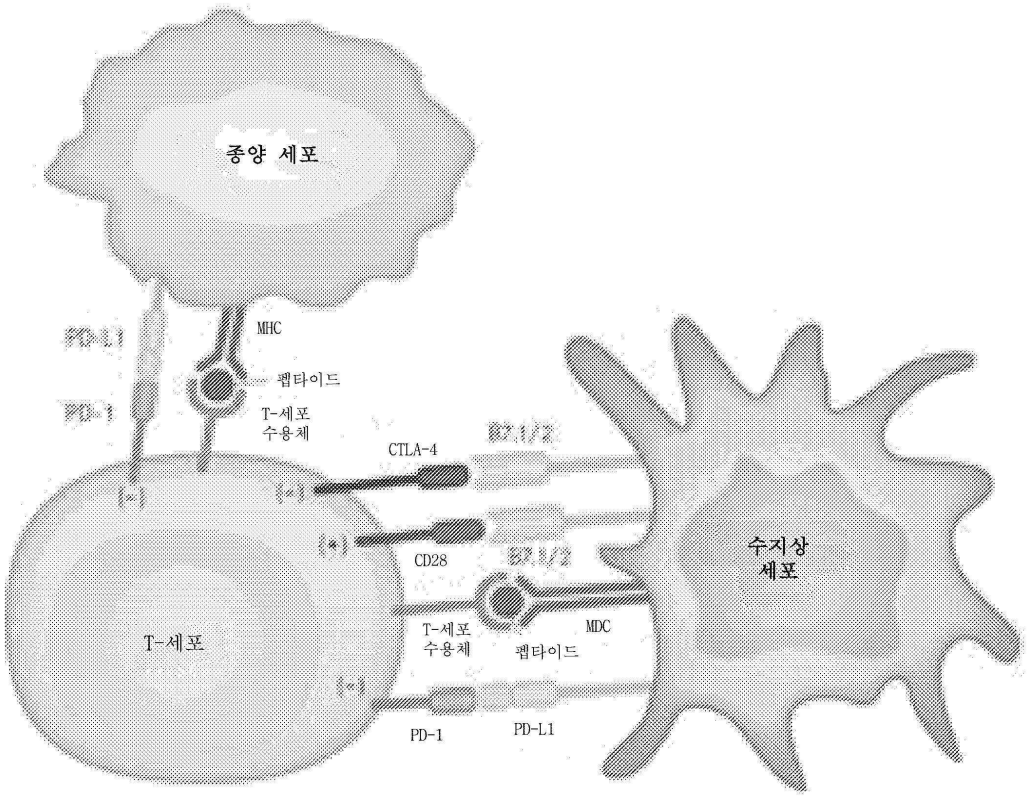

ahFc 단독
T2-C10
E1-D7
Pann T 세포
CD4
CD8
CTLA4
aCTLA4
(Biolegend)
APC-A
FSC-A

도면22

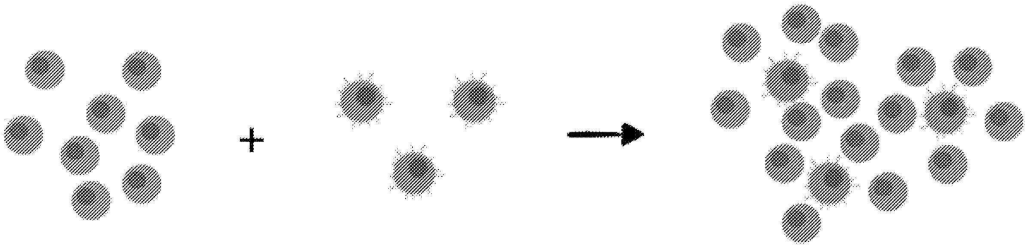


E1-D7은 마우스 CTLA4와 교차 반응한다

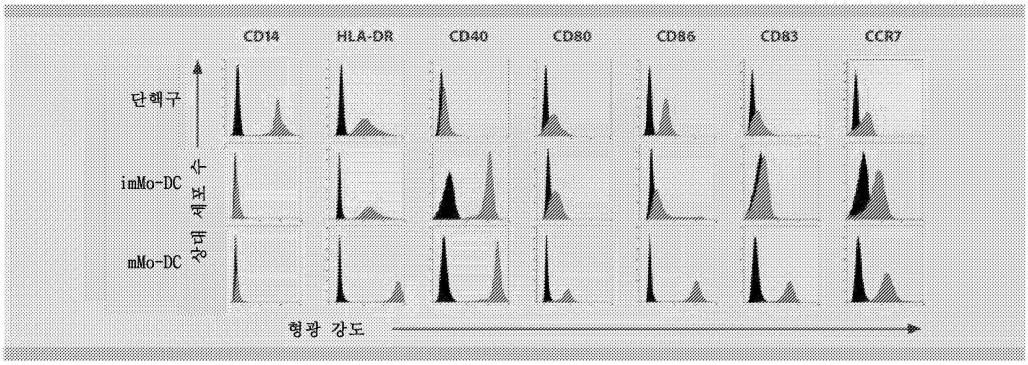
도면23



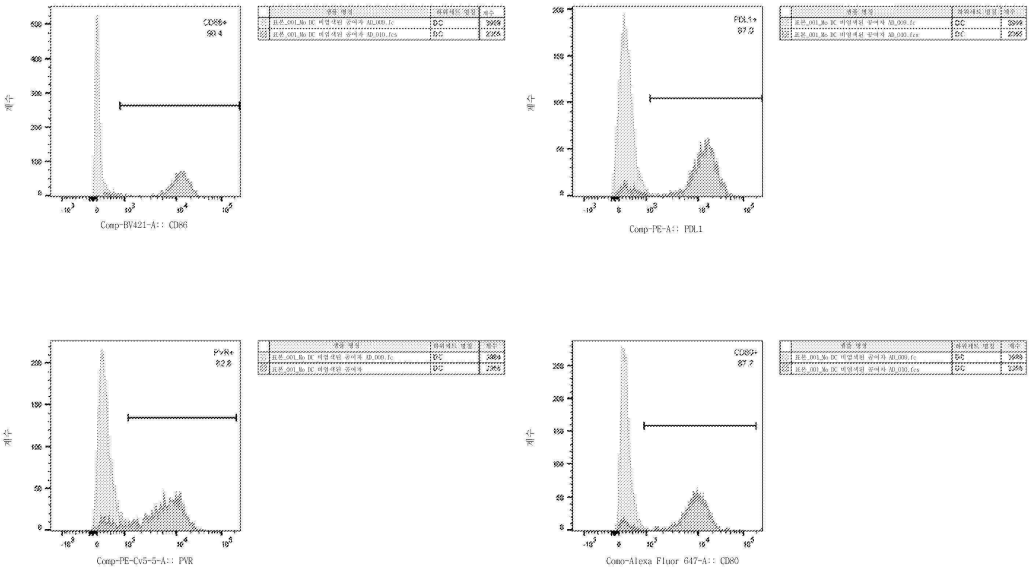
도면24



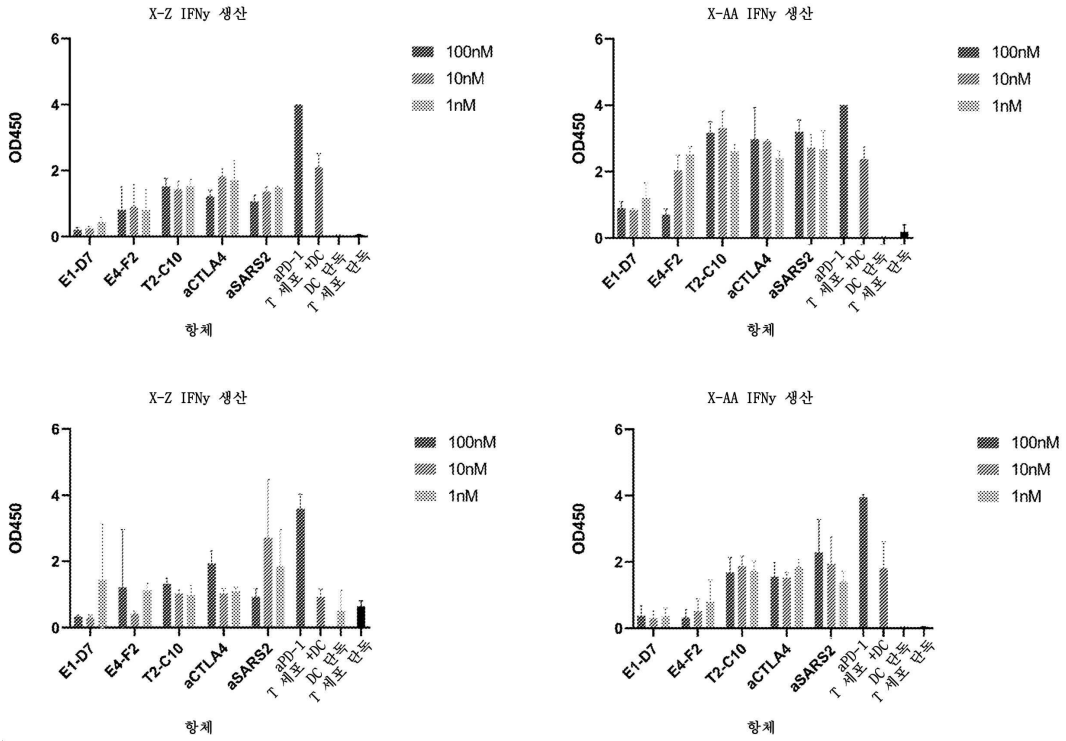
도면25



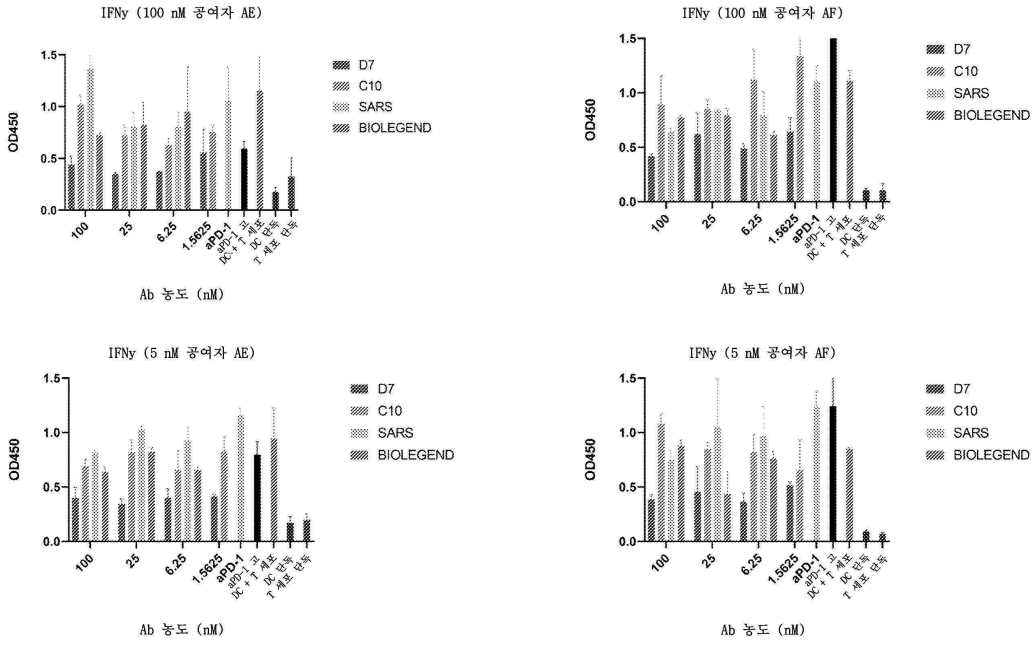
도면26



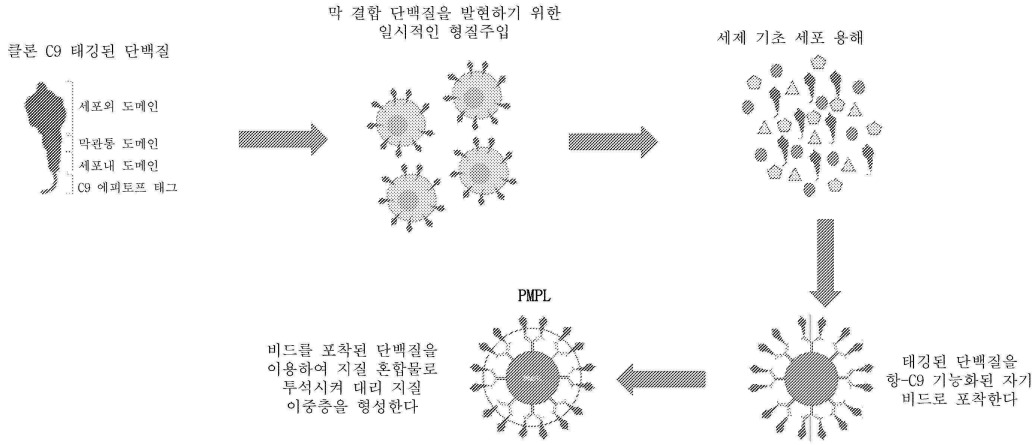
도면27


X-Z IFNγ 생산
X-AA IFNγ 생산
OD450
100nM
10nM
1nM
E1-D7
E4-F2
T2-C10
aCTLA4
aSARS2
aPD-1
T 세포 +DC
DC 단독
T 세포 단독
항체

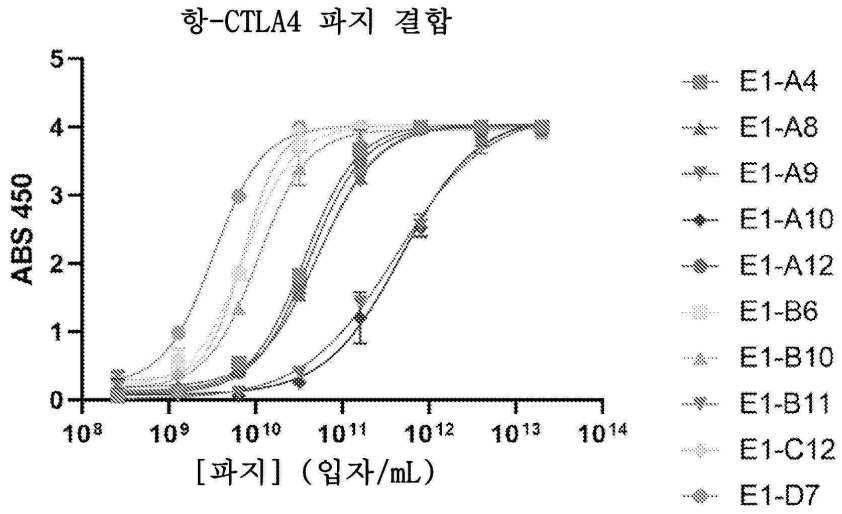
도면28


IFNγ (100 nM 공여자 AE)
IFNγ (100 nM 공여자 AF)
IFNγ (5 nM 공여자 AE)
IFNγ (5 nM 공여자 AF)
OD450
D7
C10
SARS
BIOLEGEND
100
25
6.25
1.5625
aPD-1
aPD-1 과 T 세포
DC 단독
T 세포 단독
Ab 농도 (nM)

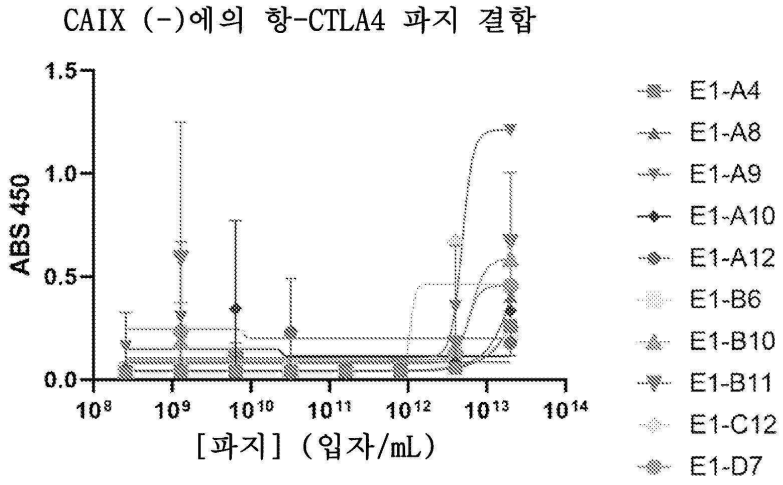
도면29



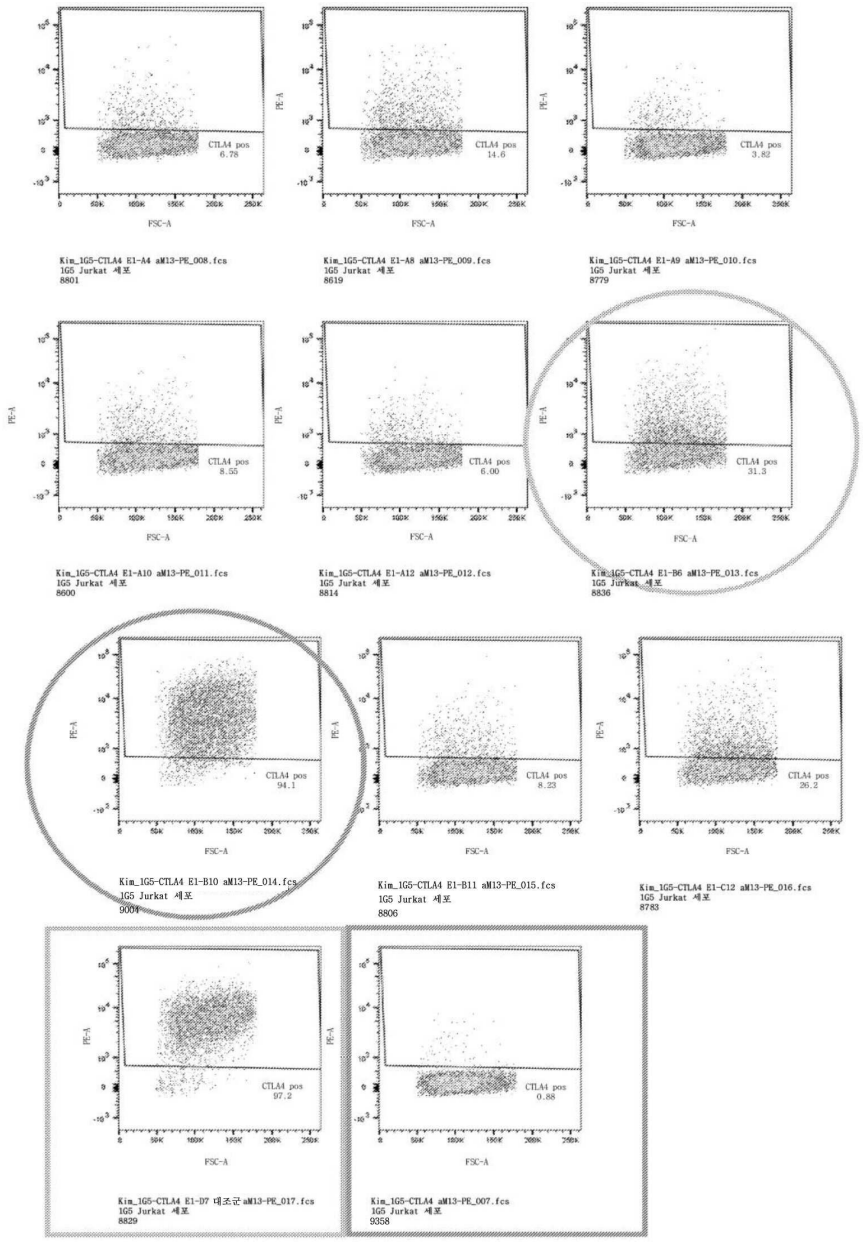
도면30



플레이트 E1로부터의 고유의 클론의 결합은 ELISA에서 시험되었다



도면31


CTLA4 pos
6.78
Kim_1G5-CTLA4 E1-A4 aM13-PE_008.fcs
1G5 Jurkat 세포
8801
CTLA4 pos
14.6
Kim_1G5-CTLA4 E1-A8 aM13-PE_009.fcs
1G5 Jurkat 세포
8619
CTLA4 pos
3.82
Kim_1G5-CTLA4 E1-A9 aM13-PE_010.fcs
1G5 Jurkat 세포
8779
CTLA4 pos
8.55
Kim_1G5-CTLA4 E1-A10 aM13-PE_011.fcs
1G5 Jurkat 세포
8600
CTLA4 pos
6.00
Kim_1G5-CTLA4 E1-A12 aM13-PE_012.fcs
1G5 Jurkat 세포
8814
CTLA4 pos
31.3
Kim_1G5-CTLA4 E1-B6 aM13-PE_013.fcs
1G5 Jurkat 세포
8836
CTLA4 pos
94.1
Kim_1G5-CTLA4 E1-B10 aM13-PE_014.fcs
1G5 Jurkat 세포
9004
CTLA4 pos
8.23
Kim_1G5-CTLA4 E1-B11 aM13-PE_015.fcs
1G5 Jurkat 세포
8806
CTLA4 pos
26.2
Kim_1G5-CTLA4 E1-C12 aM13-PE_016.fcs
1G5 Jurkat 세포
8783
CTLA4 pos
97.2
Kim_1G5-CTLA4 E1-D7 대조군 aM13-PE_017.fcs
1G5 Jurkat 세포
8829
CTLA4 pos
0.88
Kim_1G5-CTLA4 aM13-PE_007.fcs
1G5 Jurkat 세포
9358
PE-A
FSC-A

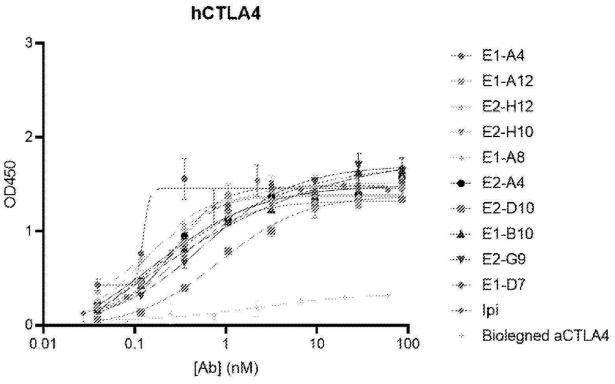
도면32

샘플 번호	2 ug/mL에서 로딩될 때의 반응	회합 시간 30초일 때의 반응
E2-H10	0.1429	0.1012
E1-A12	0.1338	0.1015
E1-A8	0.1269	0.052
E2-G9	0.1229	0.0759
maCD152 (상업용 Ab)	0.1213	0.0758
E2-D10	0.1029	0.0786
E1-D7 (C)	0.1012	0.082
E2-A4	0.099	0.0505
E1-B10	0.0845	0.0677
E1-A4	0.0725	0.0615
E2-H12	0.0721	0.0617
E2-A10	0.0602	0.0418
E1-D7 (정제됨)	0.0459	0.0365
E2-G5	0.0318	0.0365
E1-A9	0.0264	0.0286
E1-B11	0.023	0.0167
T2-C10 (C)	0.0223	0.0135
E1-B6	0.0107	0.009
E1-C12	0.0081	0.0095
CD80	0.0076	0.0096
E2-H2	0.0028	0.0006
E2-D11	0.0016	0.0026
E1-A10	-0.0003	-0.0017
E2-H5	-0.0032	-0.0008

30초에서 0.05 반응의 컷오프는 컷오프로서 사용되었다 강조된 클론은 추가 특징화를 위해 재발현되고 정제되었다

도면33

- 결합 친화도에 기초한 항체의 순위
  1) E2-G9
  2) E1-D7
  3) E1-B10
  4) E2-A4
  5) E2-H12
  6) E1-A4
  7) E1-A12
  8) E1-A8
  9) 이필리무맙
  10)E2-H10
  11)E2-D10
  12)Biolegend aCTLA4

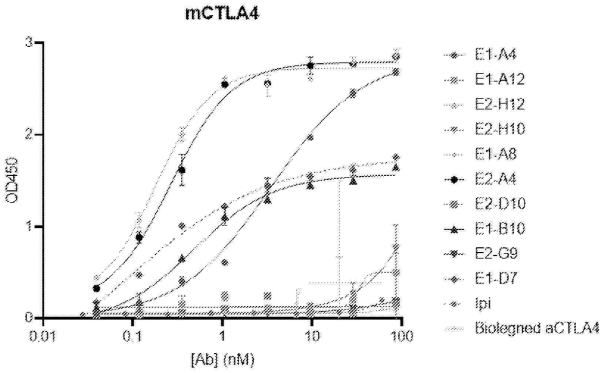


E1-A4, E1-A8 및 E2-G9는 다른 후보(이필리무맙과 비슷함)보다 더 양호한 포화 농도를 갖는 것으로 보인다

BiolegendaCTLA4는 매우 약한 결합 친화도를 보여준다

도면34

- 교차-반응성을 보여주는 항체:
  - E1-A8
  - E2-A4
- 중간 수준의 교차-반응성을 보여주는 항체:
  - E1-D7
  - E1-B10

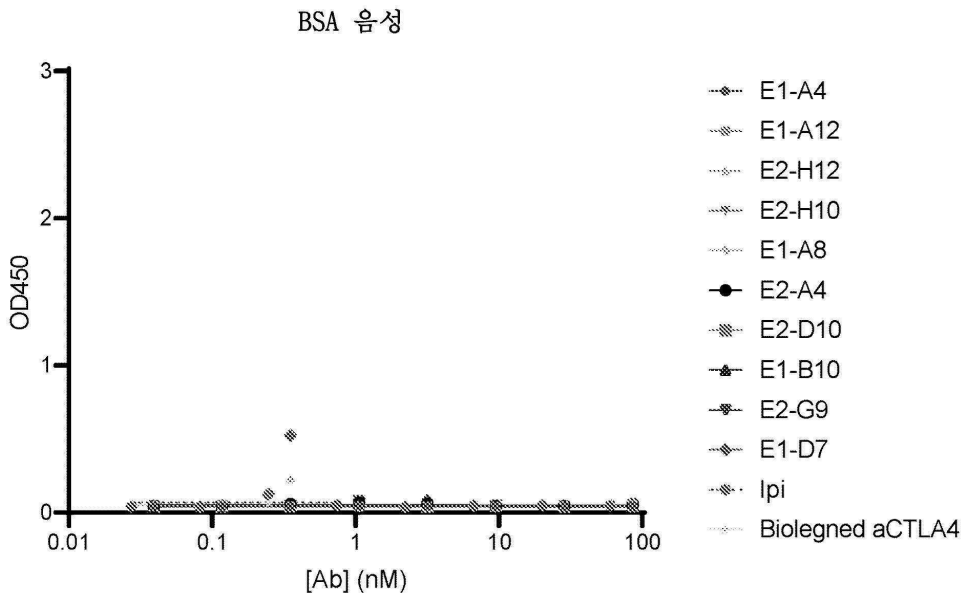


※ E1-D7은 Taylor의 데이터와 일관되게 마우스 CTLA4와 유의한 교차-반응성을 보여준다

※ 이필리무맙 및 BiolegendaCTLA4는 문헌과 일관되게 어떠한 교차-반응성도 보여주지 않는다

※ E2-A4 및 E1-B10은 동일한 V 유전자 및 대립유전자로부터 유래되고, 이는 이들이 CTLA4 상의 동일한 에피토프에 결합할 수 있음을 나타낸다

도면35



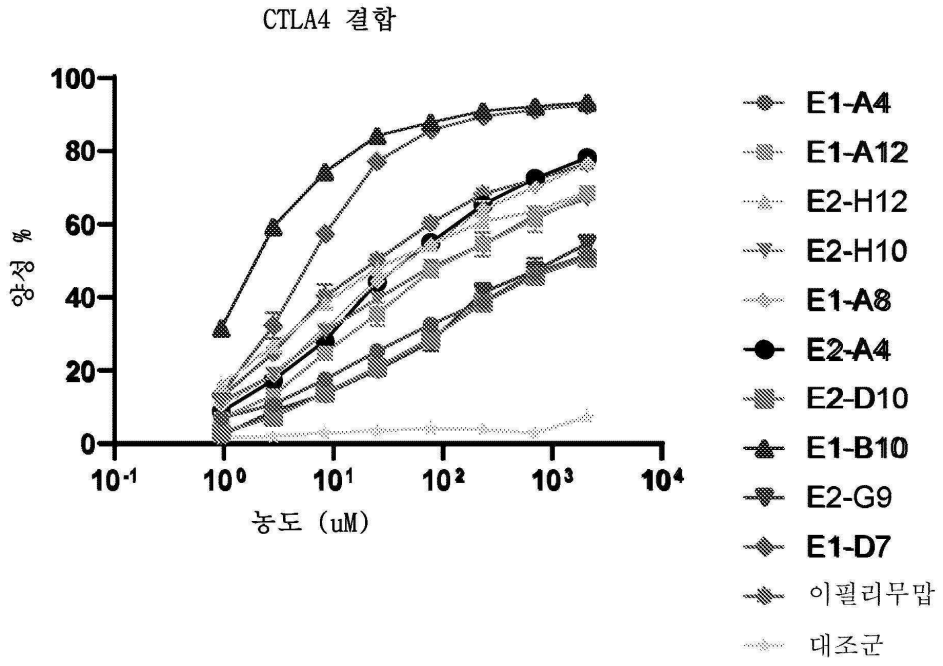
도면36

	KD (M)	KD 오차	반응 (25 nM)	반응 (12.5 nM)	kon (1/Ms)	kdis (1/s)
E1-A4	3.92E-10	1.24E-11	0.76	0.43	6.29E+05	2.46E-04
E2-A4	1.25E-09	4.30E-11	0.76	0.41	6.88E+05	8.60E-04
E2-G9	1.02E-09	2.78E-11	0.71	0.45	1.09E+06	1.11E-03
E2-H12	1.26E-10	8.54E-12	0.69	0.39	5.39E+05	6.79E-05
E1-B10	3.83E-10	1.26E-11	0.64	0.35	5.02E+05	1.92E-04
E1-A8	1.31E-09	4.27E-11	0.64	0.34	5.59E+05	7.32E-04
E2-H10	2.15E-10	9.84E-12	0.63	0.34	4.75E+05	1.02E-04
E1-A12	1.98E-10	1.04E-11	0.61	0.30	4.22E+05	8.35E-05
이필리무맙	<1.0E-12	1.11E-11	0.60	0.33	5.09E+05	<1.0E-07
E1-D7	3.56E-10	1.30E-11	0.59	0.32	4.83E+05	1.72E-04
E2-D10	2.94E-10	1.02E-11	0.45	0.24	5.41E+05	1.59E-04
Biolegend aCTLA4	<1.0E-12	2.58E-11	0.38	0.21	4.91E+05	<1.0E-07

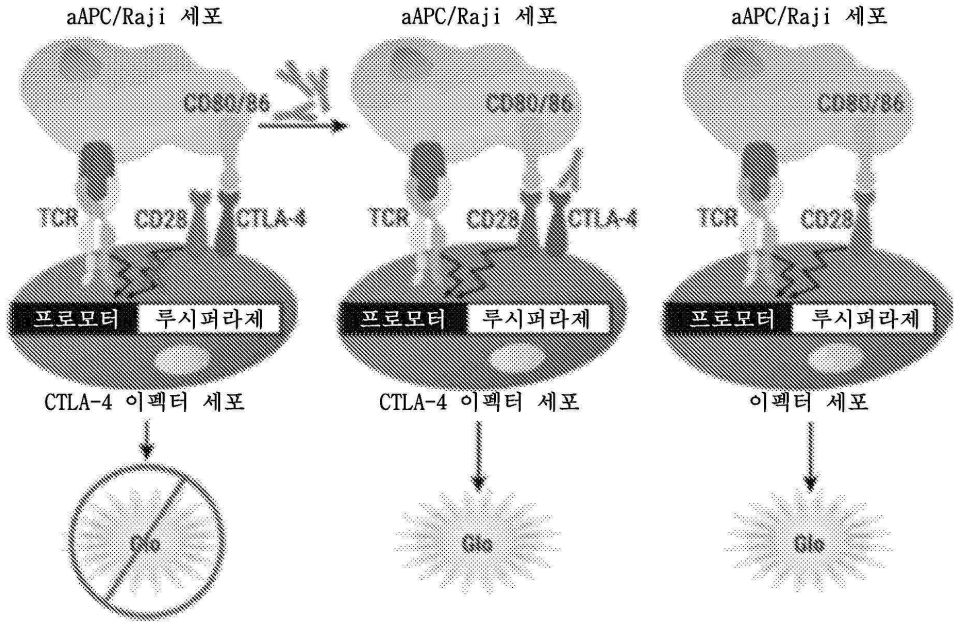
도면37

Ab#	CD80	CD86	E1-D7	이필리무맙
E1-A4	0.181	-0.061	0.072	0.214
E1-A12	0.150	-0.074	0.071	0.222
E1-B10	0.124	-0.053	0.054	0.166
E1-D7	0.095	-0.051	0.064	0.170
E1-A8	0.104	-0.033	0.021	0.082
E2-A4	0.133	-0.031	0.009	0.072
E2-D10	0.143	-0.089	0.110	0.315
E2-G9	0.107	-0.020	0.061	0.185
E2-H10	0.133	-0.070	0.074	0.211
E2-H12	0.177	-0.065	0.077	0.219
이필리무맙	0.039	-0.030	0.000	0.015
T2-C10	0.186	-0.029	0.175	1.329
P8ST	0.885	0.259	0.922	1.266

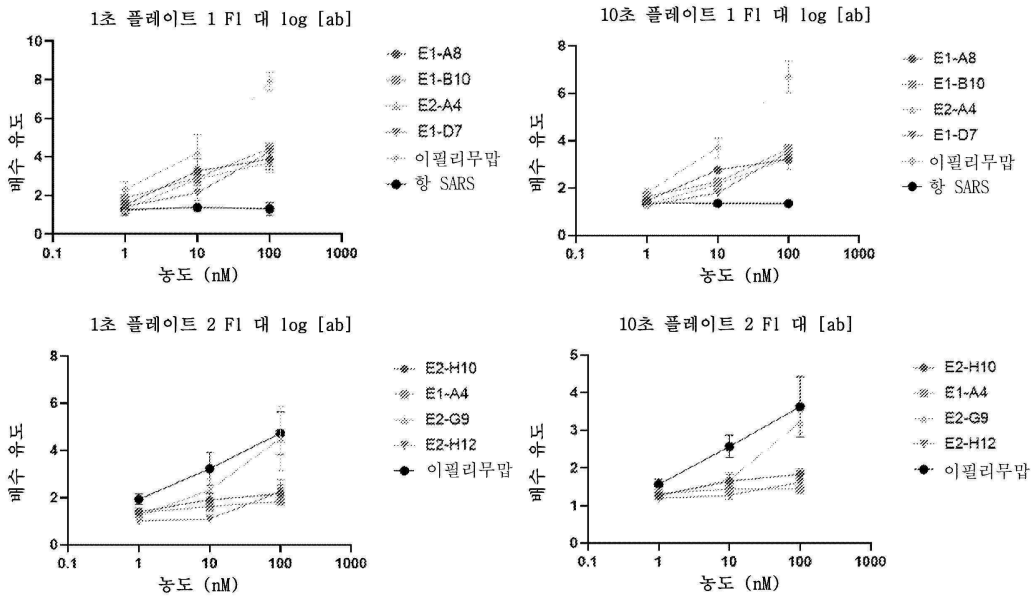
도면38



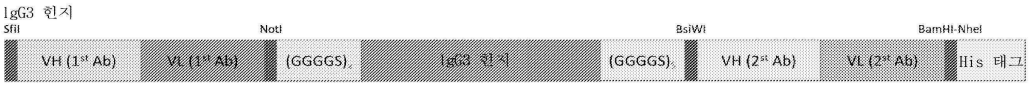
도면39



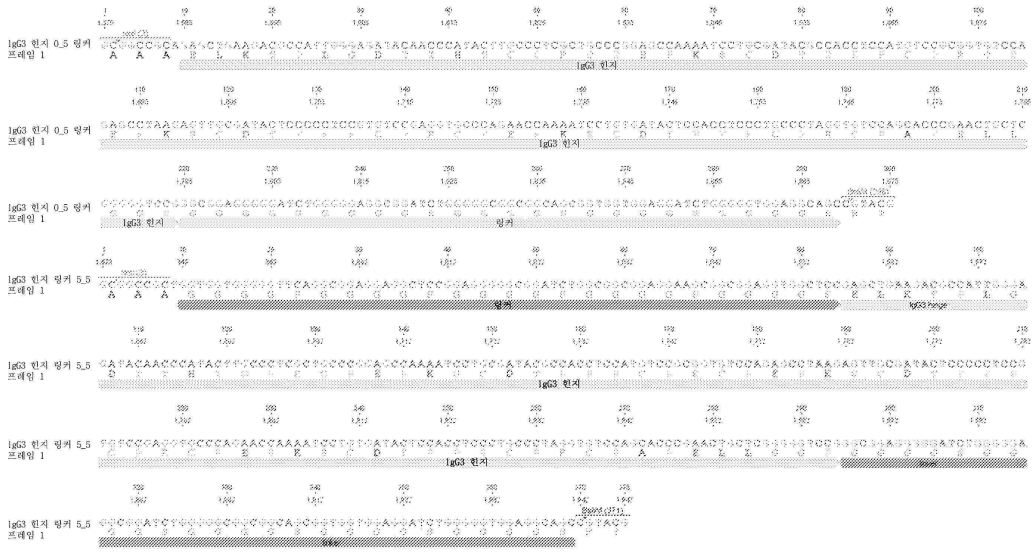
도면40



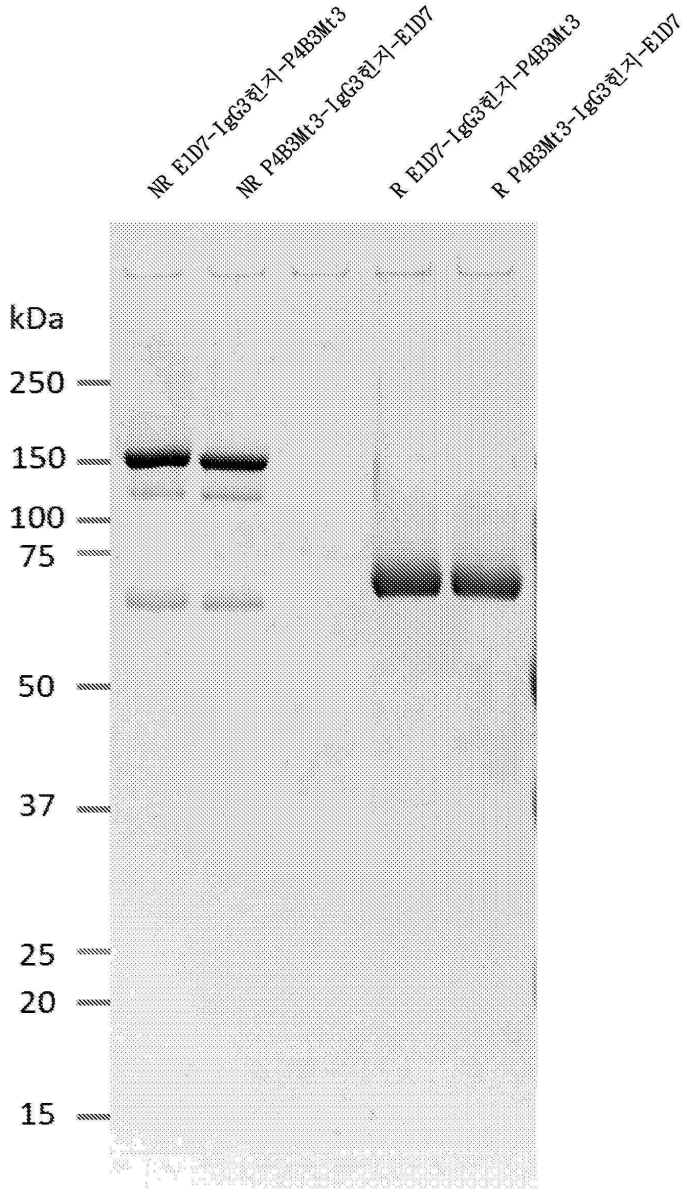
도면41



도면42



도면43



도면44

CTLA4 비오틴

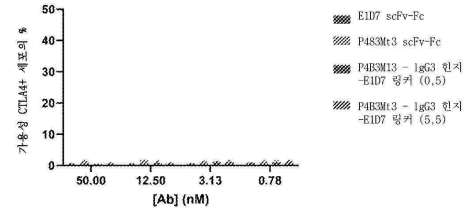
샘플 번호	농도 (nM)	반응	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)
E1-D7scFv-Fc	50	0.2902	6.21E-10	3.21E+06	1.99E-03
P4B3Mt3 scFv-Fc	50	-0.0097	-	-	-
P4B3Mt3 - IgG3 힌지 - E1D7 링커 (0,5)	50	0.2192	8.48E-10	1.43E+06	1.21E-03
P4B3Mt3 - IgG3 CH2 - E1D7 링커 (0,5)	50	0.2939	4.11E-10	2.93E+06	1.20E-03
P4B3Mt3 - IgG3 힌지 - E1D7 링커 (5,5)	50	0.2291	8.84E-10	1.93E+06	1.71E-03
E1D7 - IgG3 힌지 -P4B3Mt3 링커 (5,5)	50	0.2585	4.53E-10	2.62E+06	1.19E-03

PD1 비오틴

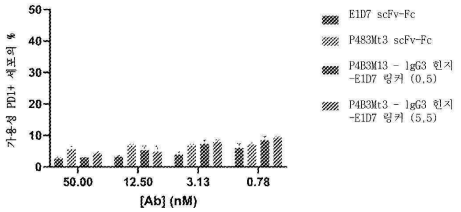
샘플 번호	농도 (nM)	반응	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)
E1-D7scFv-Fc	50	0.0109	-	-	-
P4B3Mt3 scFv-Fc	50	1.183	<1.0E-12	3.96E+05	<1.0E-07
P4B3Mt3 - IgG3 힌지 - E1D7 링커 (0,5)	50	1.1275	<1.0E-12	2.47E+05	<1.0E-07
P4B3Mt3 - IgG3 CH2 - E1D7 링커 (0,5)	50	1.8981	<1.0E-12	6.70E+05	<1.0E-07
P4B3Mt3 - IgG3 힌지 - E1D7 링커 (5,5)	50	1.3714	<1.0E-12	3.48E+05	<1.0E-07
E1D7 - IgG3 힌지 -P4B3Mt3 링커 (5,5)	50	1.0476	<1.0E-12	3.64E+05	<1.0E-07

도면45

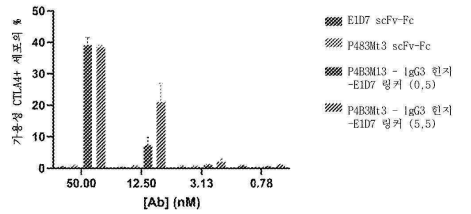
CTLA4 가용성 단백질에 결합하는 CTLA4+ 세포의 %



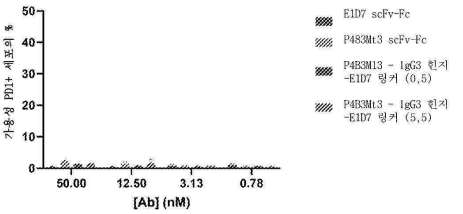
PD1 가용성 단백질에 결합하는 CTLA4+ 세포의 %



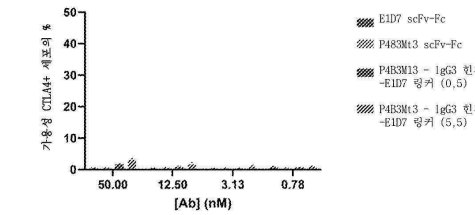
CTLA4 가용성 단백질에 결합하는 PD1+ 세포의 %



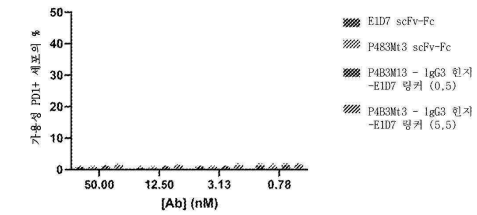
PD1 가용성 단백질에 결합하는 PD1+ 세포의 %



CTLA4 가용성 단백질에 결합하는 CTLA4+ PD1+ 세포의 %

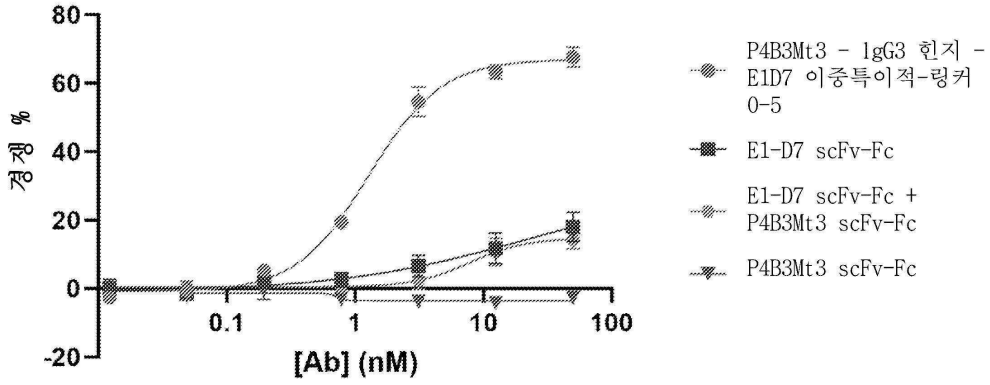


PD1 가용성 단백질에 결합하는 CTLA4+ PD1+ 세포의 %



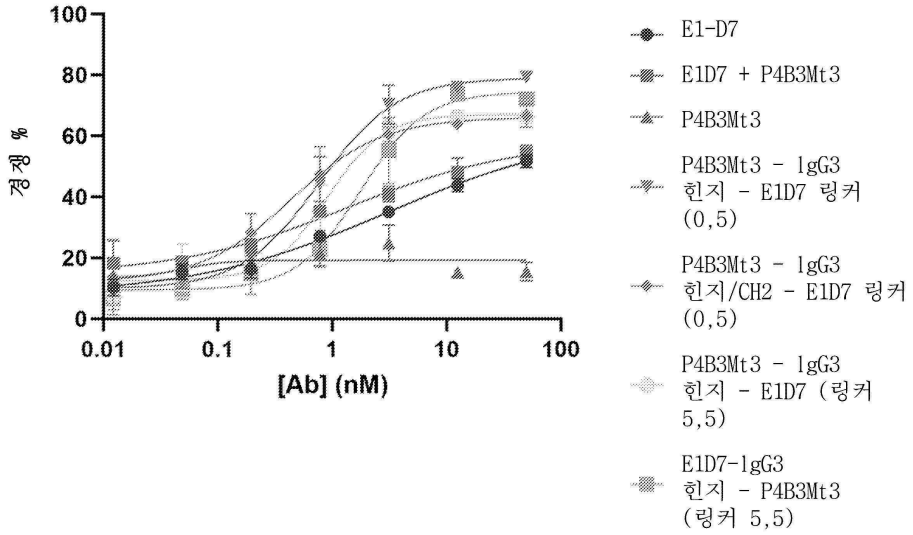
도면46

PD1+ CTLA4+ 1G5 Jurkat 세포에 결합하기 위한 경쟁

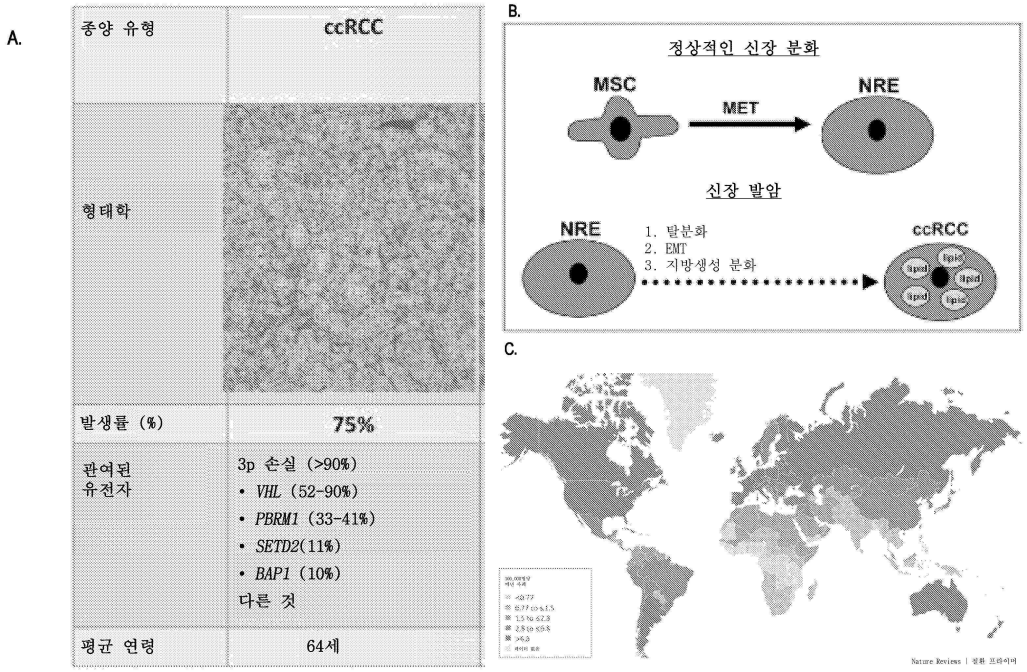


도면47

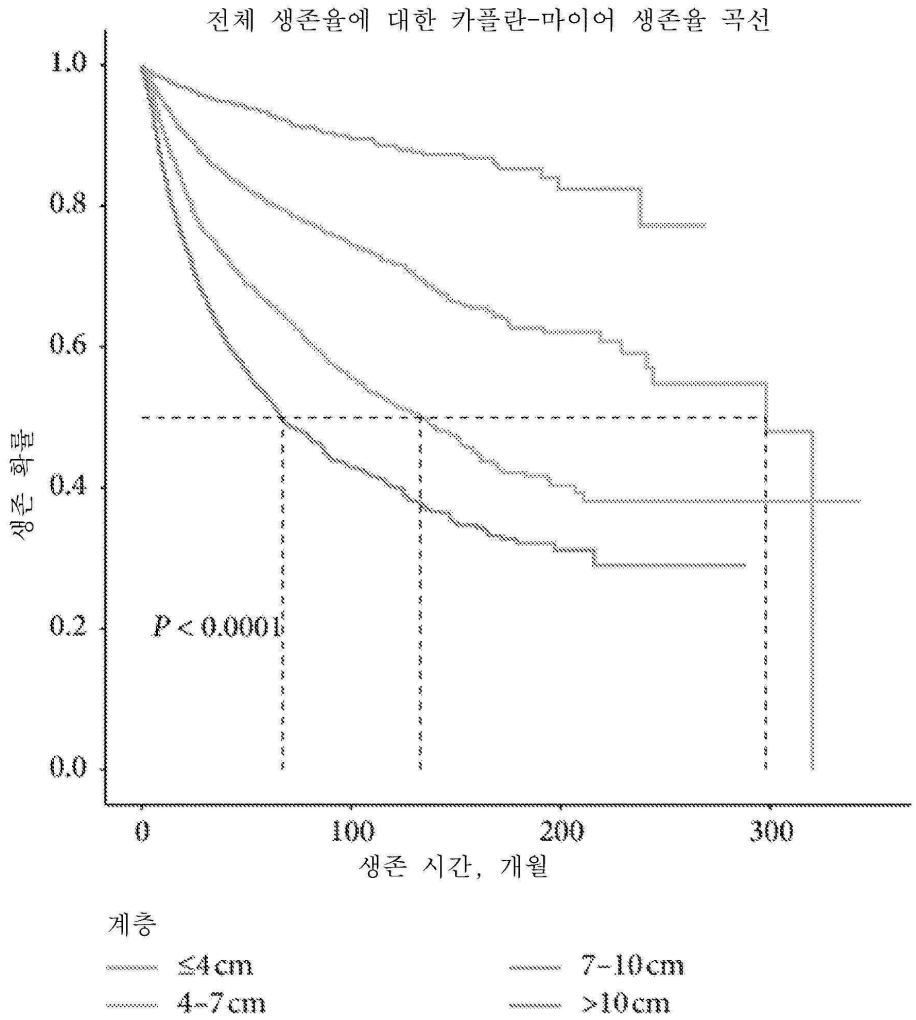
1G5 Jurkat 상의 CTLA4에 결합하기 위한 CD80 hFc와의 경쟁 %



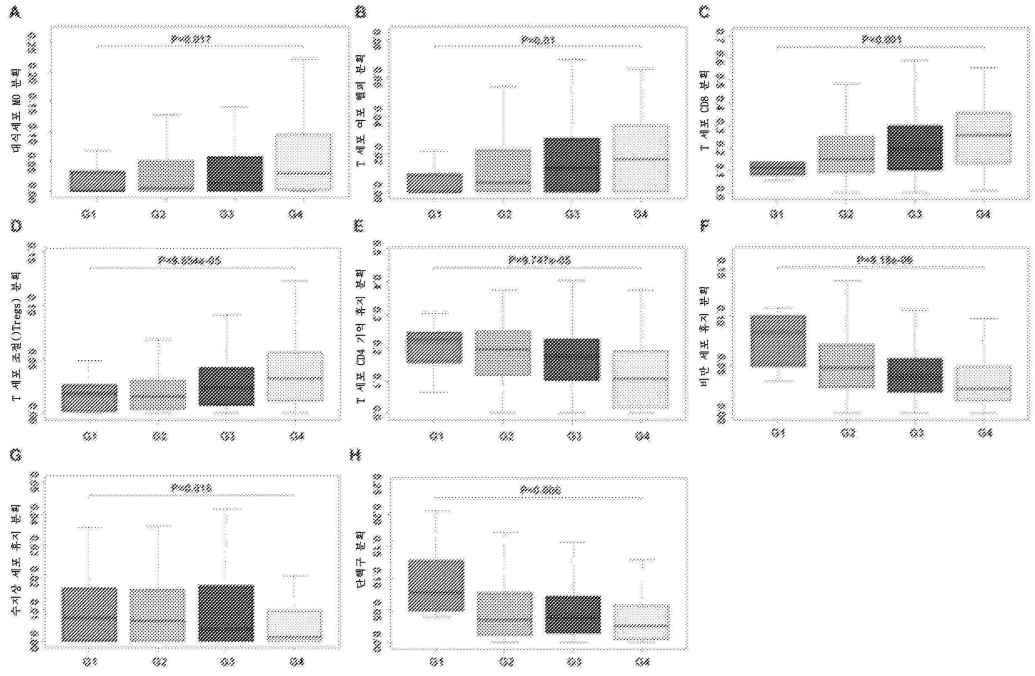
도면48



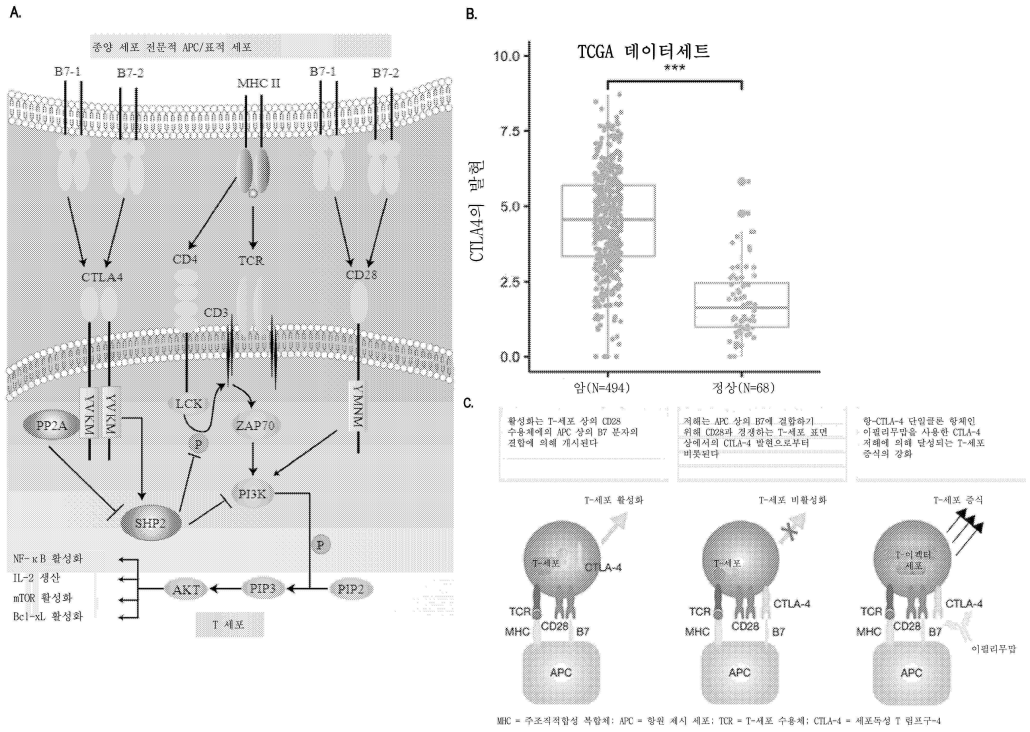
도면49


전체 생존율에 대한 카플란-마이어 생존율 곡선
생존 확률
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
P < 0.0001
0
100
200
300
생존 시간, 개월
계층
≤4cm
4-7cm
7-10cm
>10cm

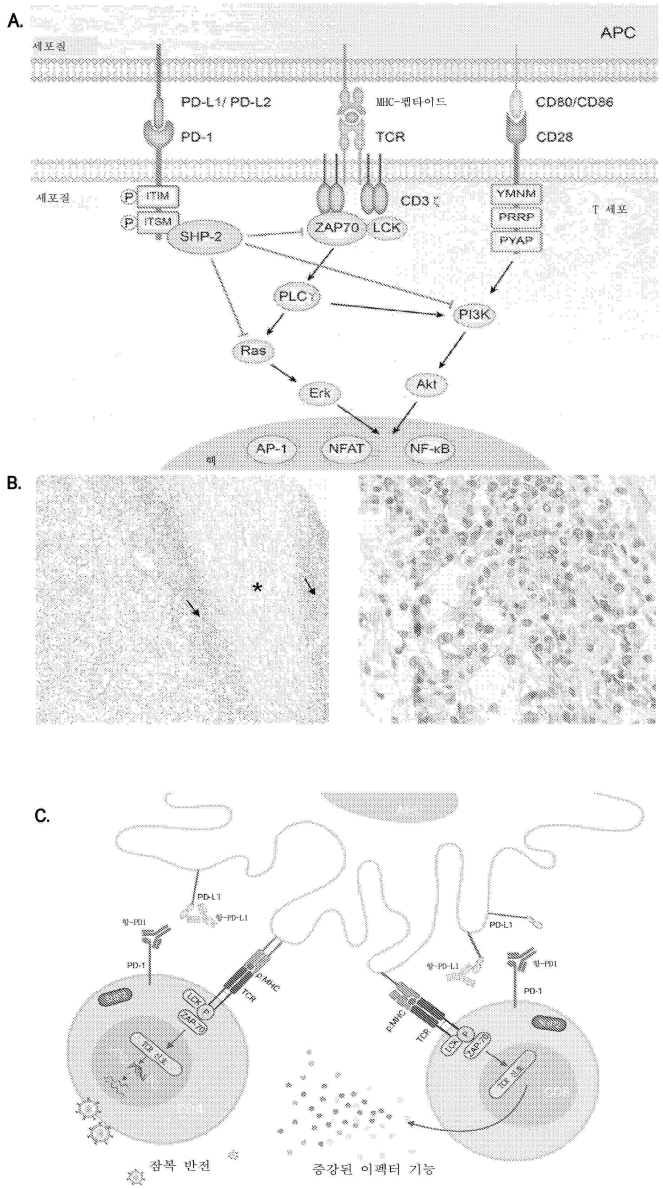
도면50



도면51

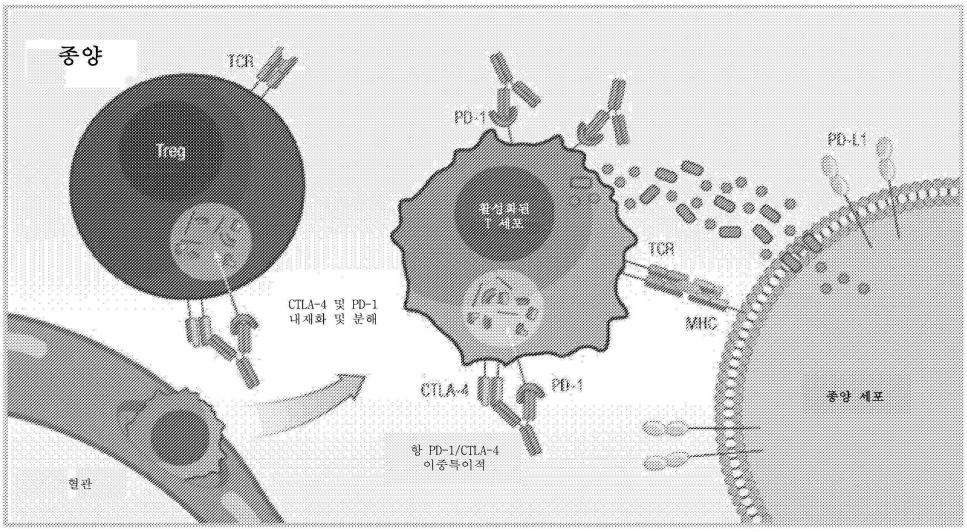

A.
종양 세포 전문적 APC/표적 세포
B7-1
B7-2
MHC II
B7-1
B7-2
CTLA4
CD4
TCR
CD28
CD3
LCK
ZAP70
PP2A
SHP2
PI3K
P
NF-κB 활성화
IL-2 생산
mTOR 활성화
Bcl-xL 활성화
AKT
PIP3
PIP2
T 세포
B.
TCGA 데이터세트
***
CTLA4의 발현
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
암(N=494)
정상(N=68)
C.
활성화는 T-세포 상의 CD28 수용체에의 APC 상의 B7 분자의 결합에 의해 개시된다
저해는 APC 상의 B7에 결합하기 위해 CD28과 경쟁하는 T-세포 표면 상에서의 CTLA-4 발현으로부터 비롯된다
항-CTLA-4 단일클론 항체인 이필리무맙을 사용한 CTLA-4 저해에 의해 달성되는 T-세포 증식의 강화
T-세포 활성화
T-세포 비활성화
T-세포 증식
T-세포
T-이펙터 세포
CTLA-4
TCR
MHC
CD28
B7
APC
이필리무맙
MHC = 주조직적합성 복합체; APC = 항원 제시 세포; TCR = T-세포 수용체; CTLA-4 = 세포독성 T 림프구-4

도면52

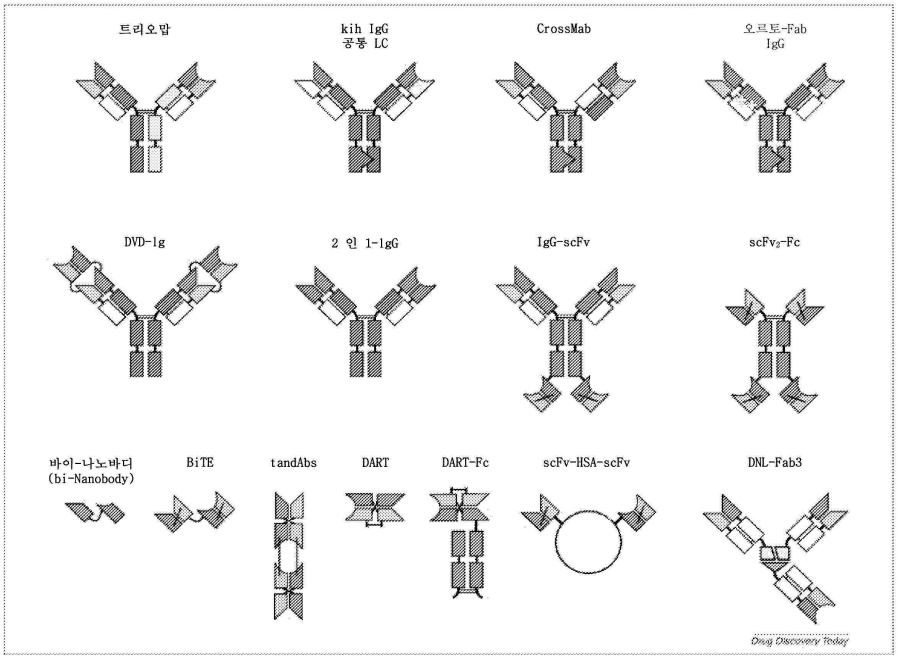

A.
APC
세포질
PD-L1/ PD-L2
PD-1
MHC-펩타이드
TCR
CD80/CD86
CD28
세포질
ITIM
ITSM
SHP-2
CD3ζ
ZAP70
LCK
YMNM
PRRP
PYAP
T 세포
PLCγ
PI3K
Ras
Erk
Akt
AP-1
NFAT
NF-κB
핵
B.
C.
PD-L1
항-PD1
항-PD-L1
PD-1
pMHC
TCR
LCK
ZAP70
CD3ζ
CD28
잠복 반전
증강된 이펙터 기능

도면53

A.



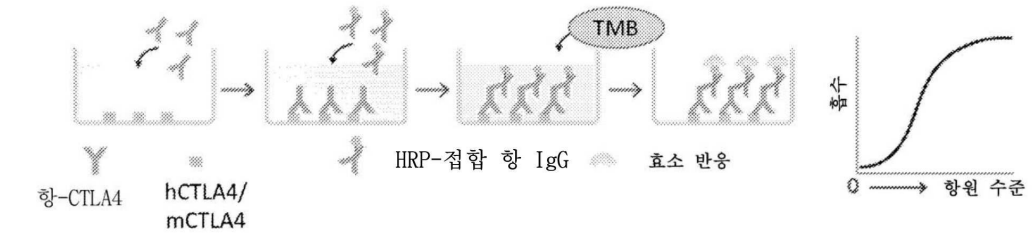
B.



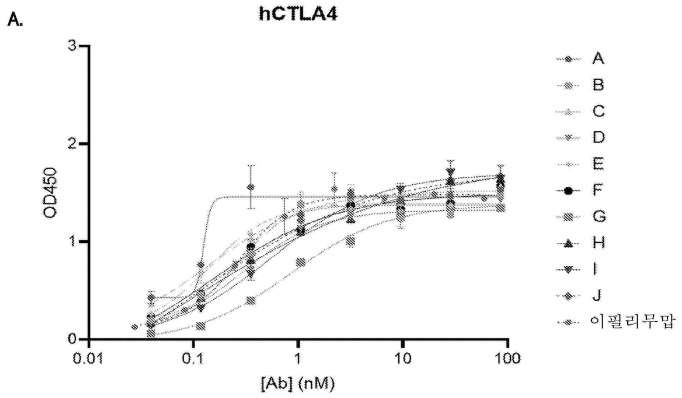
도면54

명칭	형식	임상 병기	하기에 의해 개발됨
MGD2019	DART	1상 (절제 불가능한 전이성 고형 종양)	Macrogenomics
MEDI5752	2가	화학치료 약물과 병용되는 1상	Astrazeneca
AK104	4가	화학치료 약물과 병용되는 1상	Akeso
KN049	Sc-디아바디-Fc	2상	Alphamab

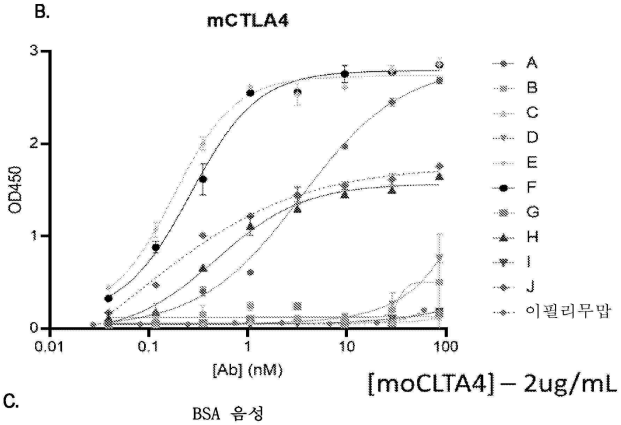
도면55



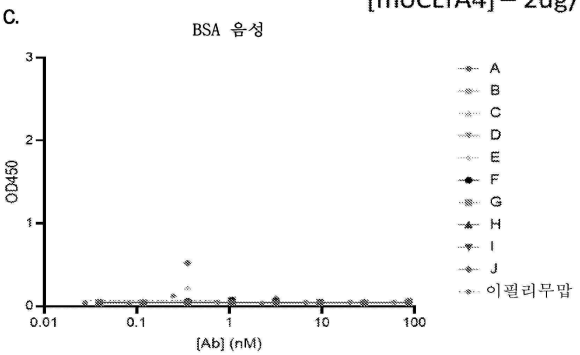
도면56



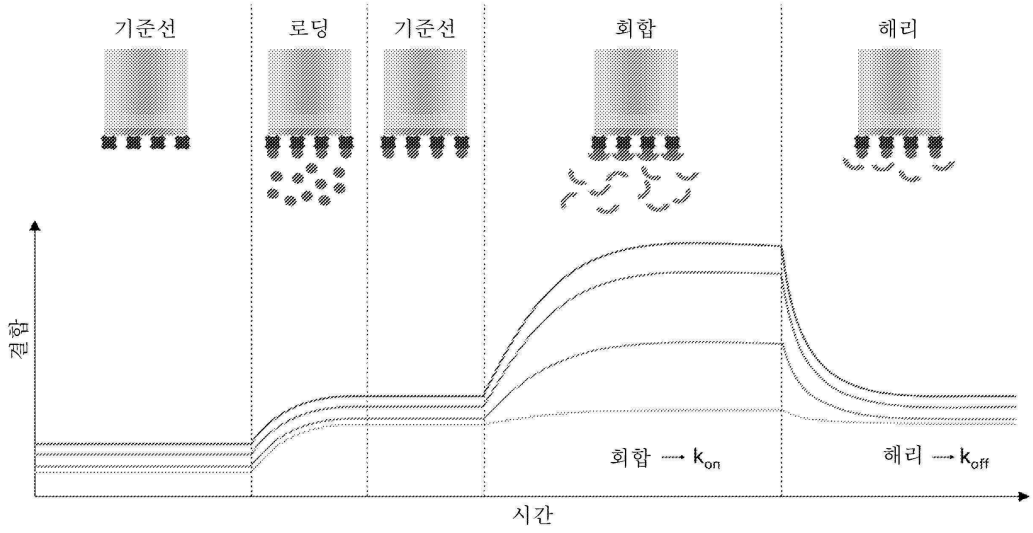
[hCLTA4] – 0.4ug/mL



[moCLTA4] – 2ug/mL



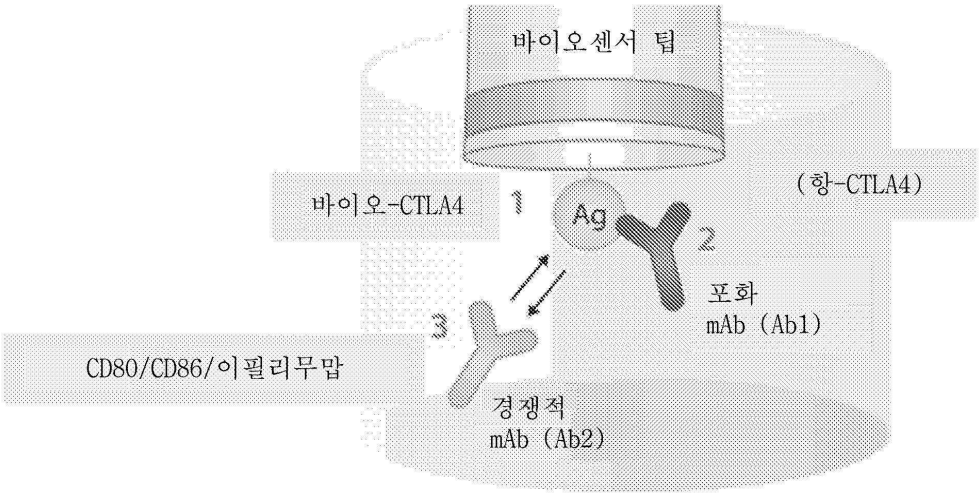
도면57



도면58

Ab	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)	반응 (25 nM)	반응 (12.5 nM)
A	3.92E-10	6.29E+05	2.46E-04	0.76	0.43
F	1.25E-09	6.88E+05	8.60E-04	0.76	0.41
I	1.02E-09	1.09E+06	1.11E-03	0.71	0.45
C	1.26E-10	5.39E+05	6.79E-05	0.69	0.39
H	3.83E-10	5.02E+05	1.92E-04	0.64	0.35
E	1.31E-09	5.59E+05	7.32E-04	0.64	0.34
D	2.15E-10	4.75E+05	1.02E-04	0.63	0.34
B	1.98E-10	4.22E+05	8.35E-05	0.61	0.30
이필리무맙	<1.0E-12	5.09E+05	<1.0E-07	0.60	0.33
J	3.56E-10	4.83E+05	1.72E-04	0.59	0.32
G	2.94E-10	5.41E+05	1.59E-04	0.45	0.24

도면59

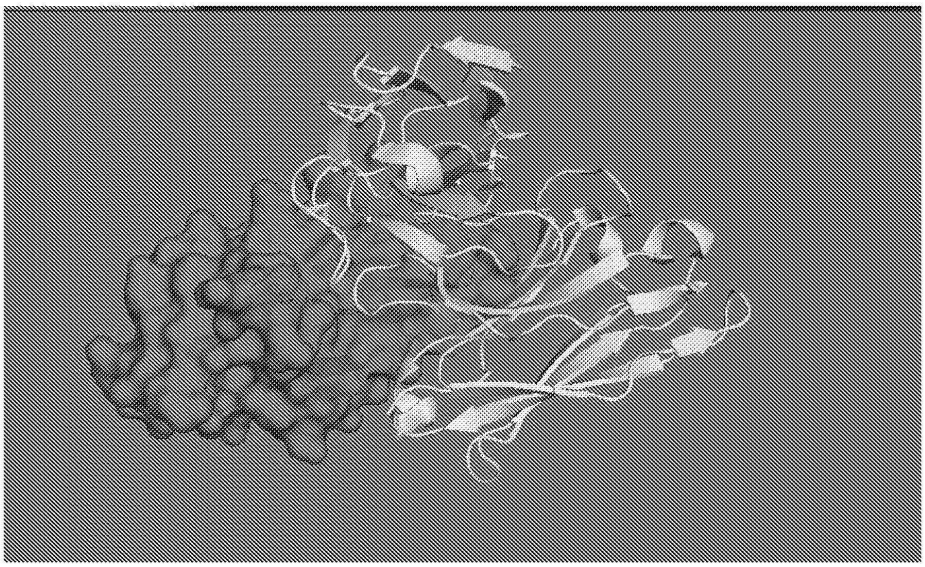


도면60

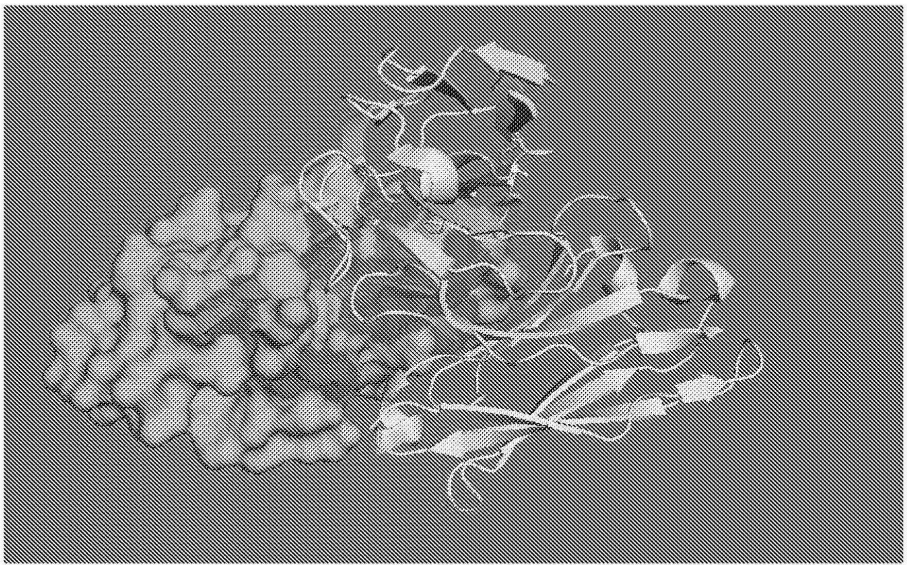
	결합 차단 백분율		
Ab	CD80	이필리무맙	CD86
A	79.6	83.1	100
B	83.1	82.5	100
H	86	86.9	100
J	89.3	86.6	100
E	88.3	93.6	100
F	85	94.4	100
G	83.85	76	100
I	88	85.6	100
D	85	83.6	100
C	80	86.7	100
이필리무맙	95.6	99	100
실험실 대조군	79	-1	100
PBST	0	0	0

도면61

A.

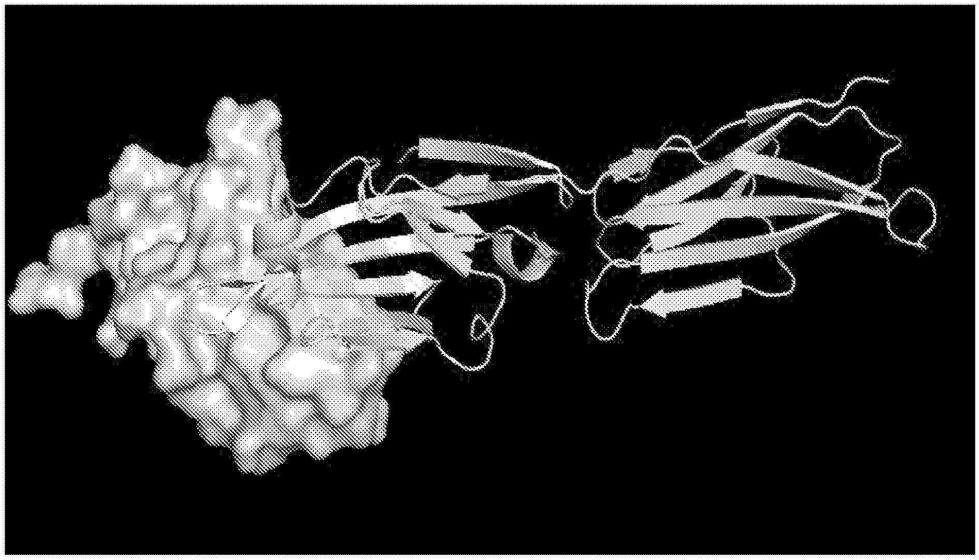


B.

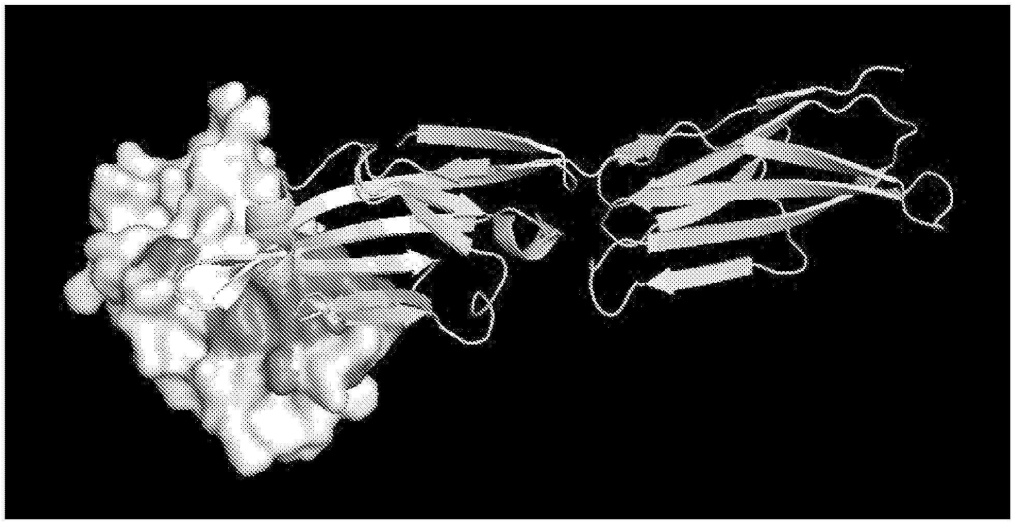


도면62

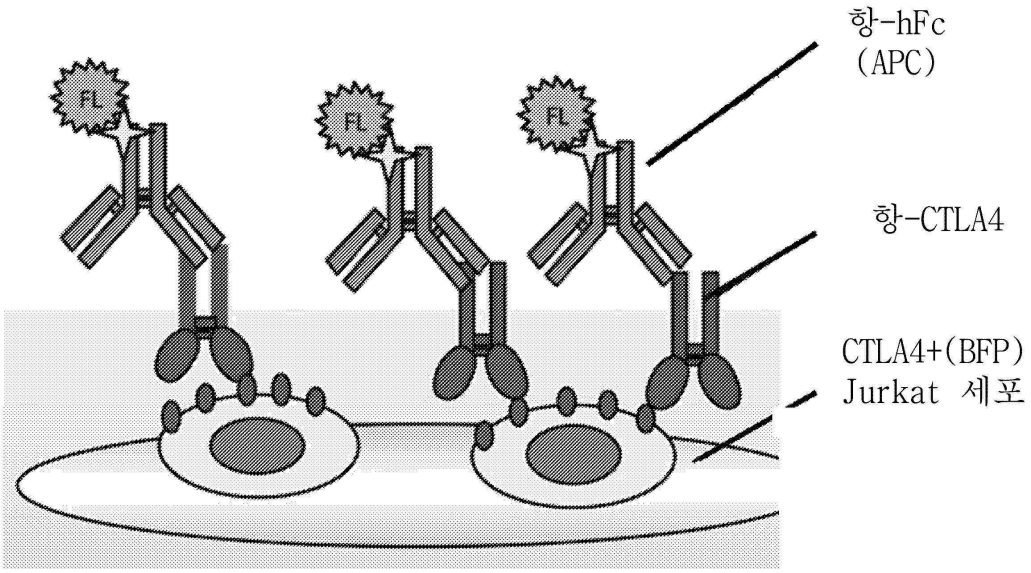
A.



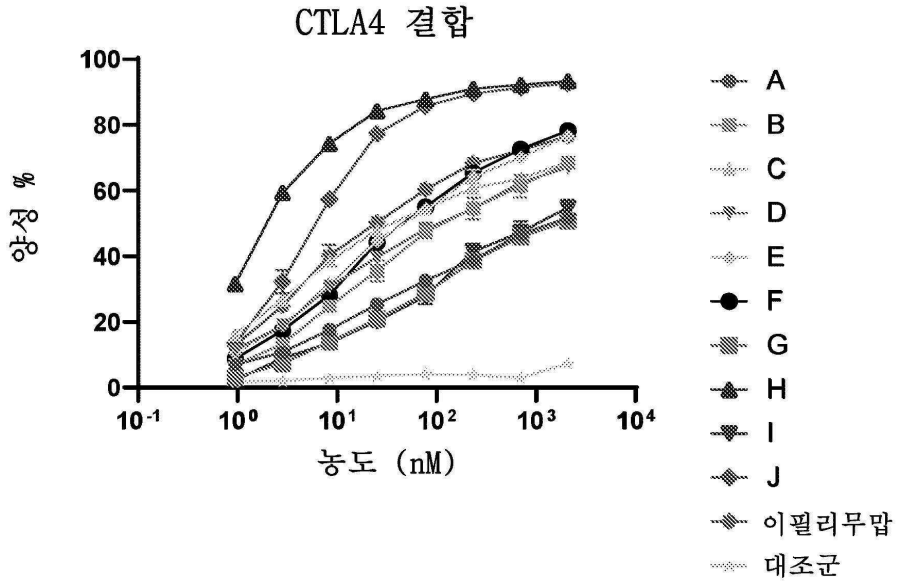
B.



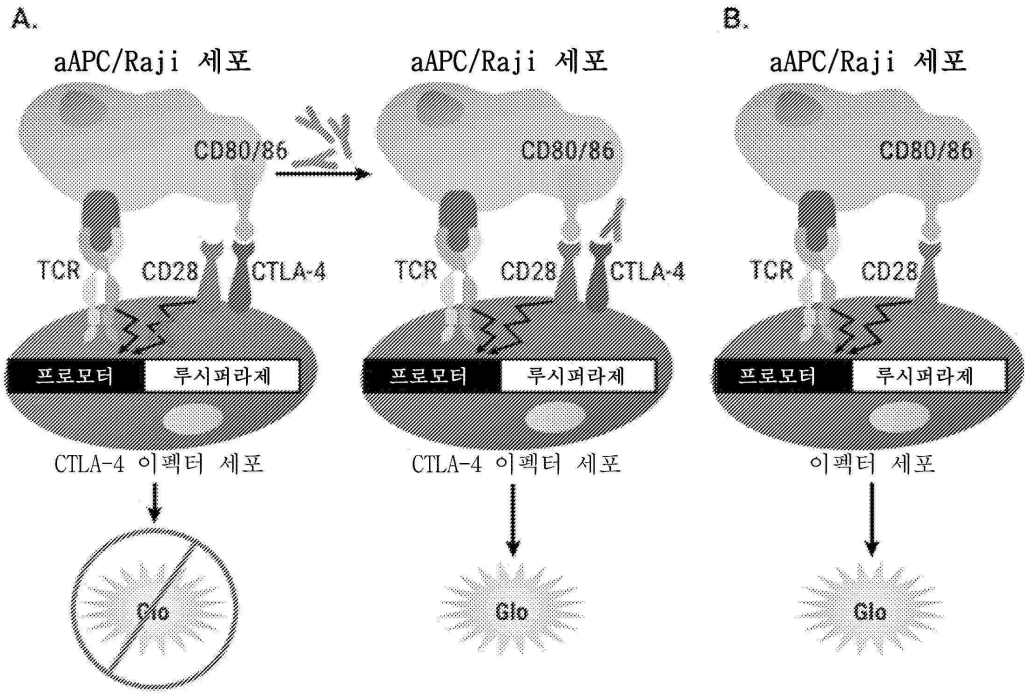
도면63


항-hFc
(APC)
항-CTLA4
CTLA4+(BFP)
Jurkat 세포
FL
FL
FL

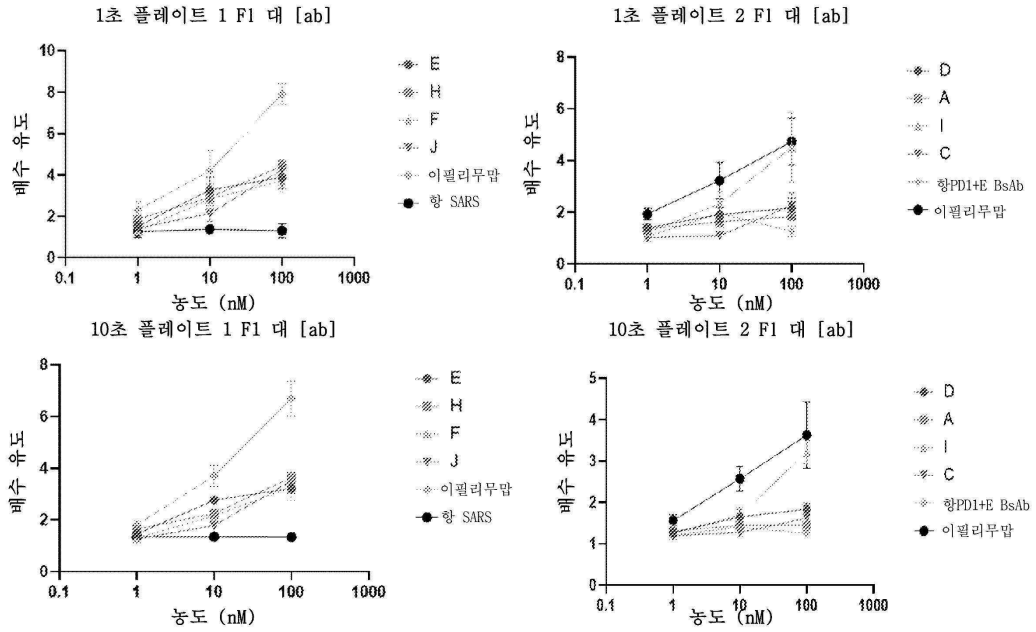
도면64


CTLA4 결합
양성 %
100
80
60
40
20
0
10-1
100
101
102
103
104
농도 (nM)
A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
이필리무맙
대조군

도면65


A.
aAPC/Raji 세포
CD80/86
TCR
CD28
CTLA-4
프로모터
루시퍼라제
CTLA-4 이펙터 세포
Glo
aAPC/Raji 세포
CD80/86
TCR
CD28
CTLA-4
프로모터
루시퍼라제
CTLA-4 이펙터 세포
Glo
B.
aAPC/Raji 세포
CD80/86
TCR
CD28
프로모터
루시퍼라제
이펙터 세포
Glo

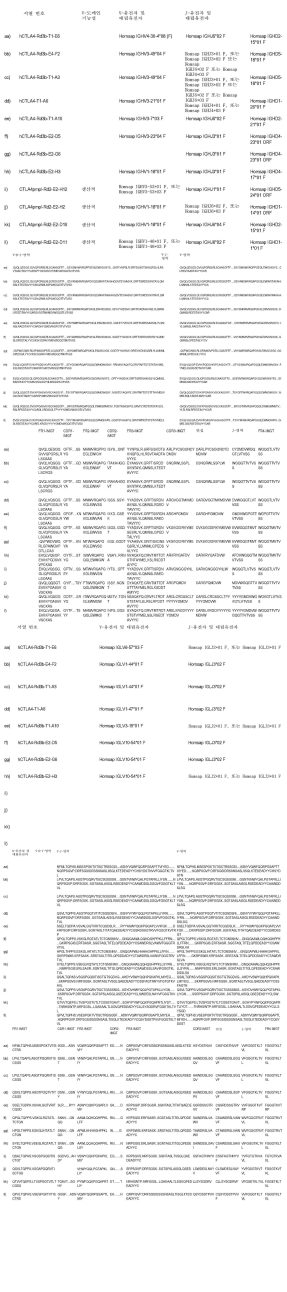
도면66


1초 플레이트 1 F1 대 [ab]
배수 유도
농도 (nM)
E
H
F
J
이필리무맙
항 SARS
1초 플레이트 2 F1 대 [ab]
배수 유도
농도 (nM)
D
A
I
C
항PD1+E BsAb
이필리무맙
10초 플레이트 1 F1 대 [ab]
배수 유도
농도 (nM)
E
H
F
J
이필리무맙
항 SARS
10초 플레이트 2 F1 대 [ab]
배수 유도
농도 (nM)
D
A
I
C
항PD1+E BsAb
이필리무맙

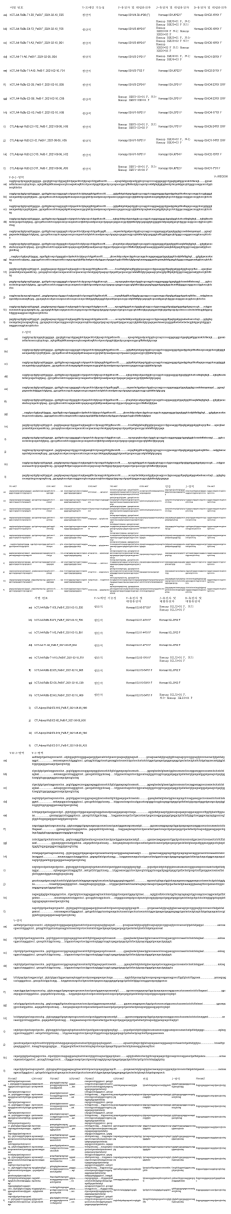
도면67



도면68



도면69



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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