(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0029205
(43) 공개일자 2025년03월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07K 16/30* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
*A61K 47/68* (2017.01) *A61P 35/00* (2006.01)
*G01N 33/574* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07K 16/30* (2013.01)
*A61K 47/6803* (2023.08)
(21) 출원번호 10-2025-7002998
(22) 출원일자(국제) 2023년06월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월24일
(86) 국제출원번호 PCT/PT2023/050016
(87) 국제공개번호 WO 2023/249502
국제공개일자 2023년12월28일
(30) 우선권주장
2209332.2 2022년06월24일 영국(GB)

(71) 출원인
**비온테크 에스이**
독일 55131 마인츠 안 데어 골트그루베 12
(72) 발명자
**프레고 라모스, 누누 호세**
포르투갈, 피-2620-334 라마다, 61, 네메시오, 루아 빅토리노
**마리엔젤라, 나딸**
포르투갈, 피-1200-850 리스보아, 34, 루아 드 에스. 조앙 다 마타
**시카이밤 페이소토, 네오나르도**
포르투갈, 피-2780-189 오에리라스, 엔 11, 루아 안토니오 세르지오
(74) 대리인
**김경교, 양용**

전체 청구항 수 : 총 60 항

(54) 발명의 명칭 **종양 항원에 대한 인간화 항체 또는 이의 기능적 단편**

## (57) 요 약

항체 또는 이의 단편이 제공되며, 상기 항체는

(a) 중쇄 가변 영역(VH), 여기서 상기 VH는

(i) 각각 SEQ ID Nos: 1 내지 24 또는 49 내지 88 중 어느 하나에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3

(뒷면에 계속)

## 대 표 도

| SEQ ID NO | 변이체(VH 또는 VL 서열) | SEQ ID NO | 변이체(VH 또는 VL 서열) |
|---|---|---|---|
| 1 | mAb_VH-v1 | 43 | mAb_VL-v19 |
| 2 | mAb_VH-v2 | 44 | mAb_VL-v20 |
| 3 | mAb_VH-v3 | 45 | mAb_VL-v21 |
| 4 | mAb_VH-v4 | 46 | mAb_VL-v22 |
| 5 | mAb_VH-v5 | 47 | mAb_VL-v23 |
| 6 | mAb_VH-v6 | 48 | mAb_VL-v24 |
| 7 | mAb_VH-v7 | 49 | mAb_VH-v25 |
| 8 | mAb_VH-v8 | 50 | mAb_VH-v26 |
| 9 | mAb_VH-v9 | 51 | mAb_VH-v27 |
| 10 | mAb_VH-v10 | 52 | mAb_VH-v28 |
| 11 | mAb_VH-v11 | 53 | mAb_VH-v29 |
| 12 | mAb_VH-v12 | 54 | mAb_VH-v30 |
| 13 | mAb_VH-v13 | 55 | mAb_VH-v31 |
| 14 | mAb_VH-v14 | 56 | mAb_VH-v32 |
| 15 | mAb_VH-v15 | 57 | mAb_VH-v33 |
| 16 | mAb_VH-v16 | 58 | mAb_VH-v34 |
| 17 | mAb_VH-v17 | 59 | mAb_VH-v35 |
| 18 | mAb_VH-v18 | 60 | mAb_VH-v36 |
| 19 | mAb_VH-v19 | 61 | mAb_VH-v37 |
| 20 | mAb_VH-v20 | 62 | mAb_VH-v38 |
| 21 | mAb_VH-v21 | 63 | mAb_VH-v39 |
| 22 | mAb_VH-v22 | 64 | mAb_VH-v40 |
| 23 | mAb_VH-v23 | 65 | mAb_VH-v41 |
| 24 | mAb_VH-v24 | 66 | mAb_VH-v42 |
| 25 | mAb_VL-v1 | 67 | mAb_VH-v43 |
| 26 | mAb_VL-v2 | 68 | mAb_VH-v44 |
| 27 | mAb_VL-v3 | 69 | mAb_VH-v45 |
| 28 | mAb_VL-v4 | 70 | mAb_VH-v46 |
| 29 | mAb_VL-v5 | 71 | mAb_VH-v47 |
| 30 | mAb_VL-v6 | 72 | mAb_VH-v48 |
| 31 | mAb_VL-v7 | 73 | mAb_VH-v49 |
| 32 | mAb_VL-v8 | 74 | mAb_VH-v50 |
| 33 | mAb_VL-v9 | 75 | mAb_VH-v51 |
| 34 | mAb_VL-v10 | 76 | mAb_VH-v52 |
| 35 | mAb_VL-v11 | 77 | mAb_VH-v53 |
| 36 | mAb_VL-v12 | 78 | mAb_VH-v54 |
| 37 | mAb_VL-v13 | 79 | mAb_VH-v55 |
| 38 | mAb_VL-v14 | 80 | mAb_VH-v56 |
| 39 | mAb_VL-v15 | 81 | mAb_VH-v57 |
| 40 | mAb_VL-v16 | 82 | mAb_VH-v58 |
| 41 | mAb_VL-v17 | 83 | mAb_VH-v59 |
| 42 | mAb_VL-v18 | 84 | mAb_VH-v60 |

으로 구성된 군으로부터 선택된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함함;

및/또는,

(b) 경쇄 가변 영역(VL), 여기서 상기 VL은

(i) 각각 SEQ ID Nos: 25 내지 48 또는 89 내지 128 중 어느 하나에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3

으로 구성된 군으로부터 선택된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함함;

을 포함한다.

바람직하게는, VH 및 VL 사슬 모두 사용된다.

상기 항체 및 이의 단편은 암 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

***A61P 35/00*** (2018.01)

***G01N 33/574*** (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*C07K 2317/24* (2013.01)

*C07K 2317/565* (2013.01)

*C07K 2317/77* (2013.01)

*C07K 2317/92* (2013.01)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

시알릴 Tn (STn) 항원에 결합하는 항체 또는 이의 단편으로서, 상기 항체는

(a) 중쇄 가변 영역(VH), 여기서 상기 VH는

(i) 각각 SEQ ID NOs: 1 내지 24 또는 49 내지 88 중 어느 하나에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3

으로 구성된 군으로부터 선택된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함함;

및/또는,

(b) 경쇄 가변 영역(VL), 여기서 상기 VL은

(i) 각각 SEQ ID NOs: 25 내지 48 또는 89 내지 128 중 어느 하나에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3

으로 구성된 군으로부터 선택된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함함;

을 포함하는, 항체 또는 이의 단편.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, 항체 또는 이의 단편.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체는 다음의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR의 쌍 중 하나를 포함하는, 항체 또는 이의 단편:

SEQ ID NO: 25에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 1에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 26에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 2에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 27에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 3에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 28에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 4에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 29에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 5에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 30에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 6에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 31에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 7에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 32에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 8에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 33에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 9에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 34에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 10에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 35에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 11에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 36에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 12에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 37에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 13에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 38에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 14에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 39에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 15에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 40에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 16에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 41에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 17에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 42에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 18에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 43에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 19에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 44에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 20에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 45에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 21에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 46에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 22에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 47에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 23에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3; 또는

SEQ ID NO: 48에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 24에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 상기 항체는 다음의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR의 쌍 중 하나를 포함하는, 항체 또는 이의 단편:

SEQ ID NO: 25에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 1에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 27에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 3에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 26에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 2에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3.

**청구항 5**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체는 다음의 경쇄 CDR 및 중쇄 CDR의 쌍 중 하나를 포함하는, 항체 또는 이의 단편:

SEQ ID NO: 89에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 49에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 90에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 50에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 91에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 51에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 92에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 52에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 93에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 53에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 94에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 54에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 95에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 55에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 96에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 56에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 97에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 57에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 98에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 58에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 99에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 59에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 100에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 60에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 101에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 61에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 102에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 62에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 103에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 63에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 104에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 64에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 105에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 65에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 106에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 66에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 107에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 67에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 108에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 68에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 109에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 69에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 110에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 70에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 111에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 71에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 112에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 72에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 113에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 73에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 114에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 74에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 115에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 75에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 116에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 76에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 117에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 77에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 118에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 78에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 119에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 79에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 120에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 80에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 121에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 81에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 122에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 82에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 123에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 83에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 124에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 84에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 125에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 85에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 126에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 86에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 127에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 87에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3; 또는

SEQ ID NO: 128에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 88에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 상기 항체는 다음의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR의 쌍 중 하나를 포함하는, 항체 또는 이의 단편:

SEQ ID NO: 89에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 49에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

SEQ ID NO: 110에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 70에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및

H-CDR3;

SEQ ID NO: 121에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 81에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3; 또는

SEQ ID NO: 128에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 88에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3.

**청구항 7**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는

(a) 중쇄 가변 영역(VH), 여기서 상기 VH는 인간화 중쇄 프레임워크 영역임;

및/또는,

(b) 경쇄 가변 영역(VL), 여기서 상기 VL은 인간화 경쇄 프레임워크 영역임;

을 포함하는, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 8**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는

(a) 중쇄 가변 영역(VH), 여기서 상기 VH는

(i) 각각 SEQ ID NOs: 1 내지 24 또는 49 내지 88 중 어느 하나

로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역(VH) 서열에 기재된 인간화 중쇄 프레임워크 영역을 포함함;

및/또는,

(b) 경쇄 가변 영역(VL), 여기서 상기 VL은

(ii) 각각 SEQ ID NOs: 25 내지 48 또는 89 내지 128 중 어느 하나

로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역(VL) 서열에 기재된 인간화 경쇄 프레임워크 영역을 포함함;

을 포함하는, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 9**

제7항에 있어서, 상기 항체는 다음의 경쇄 및 중쇄 프레임워크 영역의 쌍 중 하나를 포함하며, 상기 중쇄 프레임워크 영역은 하기 중쇄 가변 영역(VH) 서열에 기재된 바와 같고, 상기 경쇄 프레임워크 영역은 하기 경쇄 가변 영역(VL) 서열에 기재된 바와 같은, 항체 또는 이의 단편:

SEQ ID NO: 25의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 1의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 26의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 2의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 27의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 3의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 28의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 4의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 29의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 5의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 30의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 6의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 31의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 7의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 32의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 8의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 33의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 9의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 34의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 10의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 35의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 11의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 36의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 12의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 37의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 13의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 38의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 14의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 39의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 15의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 40의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 16의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 41의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 17의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 42의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 18의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 43의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 19의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 44의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 20의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 45의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 21의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 46의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 22의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 47의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 23의 중쇄 프레임워크 영역; 또는

SEQ ID NO: 48의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 24의 중쇄 프레임워크 영역.

**청구항 10**

제7항에 있어서, 상기 항체는 다음의 경쇄 및 중쇄 프레임워크 영역의 쌍 중 하나를 포함하며, 상기 중쇄 프레임워크 영역은 하기 중쇄 가변 영역(VH) 서열에 기재된 바와 같고, 상기 경쇄 프레임워크 영역은 하기 경쇄 가변 영역(VL) 서열에 기재된 바와 같은, 항체 또는 이의 단편:

SEQ ID NO: 89의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 49의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 90의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 50의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 91의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 51의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 92의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 52의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 93의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 53의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 94의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 54의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 95의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 55의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 96의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 56의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 97의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 57의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 98의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 58의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 99의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 59의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 100의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 60의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 101의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 61의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 102의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 62의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 103의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 63의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 104의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 64의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 105의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 65의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 106의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 66의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 107의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 67의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 108의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 68의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 109의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 69의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 110의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 70의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 111의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 71의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 112의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 72의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 113의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 73의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 114의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 74의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 115의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 75의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 116의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 76의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 117의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 77의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 118의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 78의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 119의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 79의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 120의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 80의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 121의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 81의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 122의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 82의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 123의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 83의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 124의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 84의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 125의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 85의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 126의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 86의 중쇄 프레임워크 영역;

SEQ ID NO: 127의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 87의 중쇄 프레임워크 영역; 또는

SEQ ID NO: 128의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 88의 중쇄 프레임워크 영역.

**청구항 11**

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중쇄 프레임워크 영역 및/또는 경쇄 프레임워크 영역이 상기 기재된 서열과 80% 서열 동일성을 갖는, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 12**

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중쇄 프레임워크 영역 및/또는 경쇄 프레임워크 영역이 상기 기재된 서열과 90% 서열 동일성을 갖는, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 13**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는

(a) (i) 각각 SEQ ID NOs: 1 내지 24 또는 49 내지 88 중 어느 하나

로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역(VH);

및/또는,

(b) (ii) 각각 SEQ ID NOs: 25 내지 48 또는 89 내지 128 중 어느 하나

로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역(VL);

을 포함하는, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 항체는 다음의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)의 쌍 중 하나를 포함하는, 항체 또는 이의 단편:

SEQ ID NO: 25와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 1;

SEQ ID NO: 26과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 2;

SEQ ID NO: 27과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 3;

SEQ ID NO: 28과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 4;

SEQ ID NO: 29와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 5;

SEQ ID NO: 30과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 6;

SEQ ID NO: 31과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 7;

SEQ ID NO: 32와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 8;

SEQ ID NO: 33과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 9;

SEQ ID NO: 34와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 10;

SEQ ID NO: 35와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 11;

SEQ ID NO: 36과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 12;

SEQ ID NO: 37과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 13;

SEQ ID NO: 38와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 14;

SEQ ID NO: 39와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 15;

SEQ ID NO: 40과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 16;

SEQ ID NO: 41과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 17;

SEQ ID NO: 42와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 18;

SEQ ID NO: 43과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 19;

SEQ ID NO: 44와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 20;

SEQ ID NO: 45와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 21;

SEQ ID NO: 46과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 22;

SEQ ID NO: 47과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 23; 또는

SEQ ID NO: 48과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 24.

**청구항 15**

제13항에 있어서, 상기 항체는 다음의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)의 쌍 중 하나를 포함하는, 항체 또는 이의 단편:

SEQ ID NO: 89와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 49;

SEQ ID NO: 90과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 50;

SEQ ID NO: 91과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 51;

SEQ ID NO: 92와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 52;

SEQ ID NO: 93과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 53;

SEQ ID NO: 94와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 54;

SEQ ID NO: 95와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 55;

SEQ ID NO: 96과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 56;

SEQ ID NO: 97과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 57;

SEQ ID NO: 98과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 58;

SEQ ID NO: 99와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 59;

SEQ ID NO: 100과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 60;

SEQ ID NO: 101과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 61;

SEQ ID NO: 102와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 62;

SEQ ID NO: 103과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 63;

SEQ ID NO: 104와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 64;

SEQ ID NO: 105와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 65;

SEQ ID NO: 106과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 66;

SEQ ID NO: 107과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 67;

SEQ ID NO: 108과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 68;

SEQ ID NO: 109와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 69;

SEQ ID NO: 110과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 70;

SEQ ID NO: 111과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 71;

SEQ ID NO: 112와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 72;

SEQ ID NO: 113과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 73;

SEQ ID NO: 114와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 74;

SEQ ID NO: 115와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 75;

SEQ ID NO: 116과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 76;

SEQ ID NO: 117과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 77;

SEQ ID NO: 118과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 78;

SEQ ID NO: 119와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 79;

SEQ ID NO: 120과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 80;

SEQ ID NO: 121과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 81;

SEQ ID NO: 122와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 82;

SEQ ID NO: 123과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 83;

SEQ ID NO: 124와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 84;

SEQ ID NO: 125와 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 85;

SEQ ID NO: 126과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 86;

SEQ ID NO: 127과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 87; 또는

SEQ ID NO: 128과 쌍을 이룬 SEQ ID NO: 88.

**청구항 16**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, L-CDR3이 위치 93에서 D (아스파르트산/아스파르트산염)가 다음 아미노산

잔기:

A, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y

중 어느 하나로 치환되도록 추가적으로 변이된, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 17**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, L-CDR3이 위치 94에서 P (프롤린)가 다음 아미노산 잔기:

A, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, T, V, W, 또는 Y

중 어느 하나로 치환되도록 추가적으로 변이되어, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 18**

제16항에 있어서, 위치 93에 대해 표시된 돌연변이 중 어느 하나가 위치 94에 대해 제17항에 표시된 돌연변이 중 어느 하나와 쌍을 이루는, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 19**

제16항, 제17항 또는 제18항에 있어서, L-CDR3이 위치 93 및 94에서 DP가 다음 아미노산 잔기 쌍:

DA, DK, DN, EP, KP, NP, QP, RP, AA, EE, FF, GP, HH, II, KK, LL, NN, QQ, RR, SP, TT, VV, WW, 또는 YY

중 어느 하나로 치환되도록 추가적으로 변이된, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 20**

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경쇄 가변 서열 VL이 SEQ ID NOs: 150 내지 173 중 어느 하나에 기재된 바와 같은, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 21**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, H-CDR2가 위치 55에서 D (아스파르트산/아스파르트산염)가 다음 아미노산 잔기:

A, E, F, G, H, I, K, L, P, Q, R, V, W 또는 Y

중 어느 하나로 치환되도록 추가적으로 변이된, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 22**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, H-CDR2가 위치 56에서 G (글라이신)가 다음 아미노산 잔기:

A, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, T, V, W 또는 Y

중 어느 하나로 치환되도록 추가적으로 변이된, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 23**

제21항에 있어서, 위치 55에 대해 표시된 돌연변이 중 어느 하나가 위치 56에 대해 제22항에 표시된 돌연변이 중 어느 하나와 쌍을 이루는, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 24**

제21항, 제22항 또는 제23항에 있어서, H-CDR2가 위치 55 및 56에서 DG가 다음 아미노산 잔기 쌍:

DE, DK, DA, EG, QG, RG, AA, EE, FF, GG, HH, KK, LL, DN, PQ, QQ, RR, DT, VV, WW, 또는 YY

중 어느 하나로 치환되도록 추가적으로 변이된, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 25**

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중쇄 가변 서열 VH가 SEQ ID NOs: 129 내지 149 중 어느 하

나에 기재된 바와 같은, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 26**

제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, L-CDR3이 위치 93 및 94에서 "DP"가 다음 아미노산 잔기 쌍:

DA, DK, DN, EP, KP, NP, QP, RP, AA, EE, FF, GP, HH, II, KK, LL, NN, QQ, RR, SP, TT, VV, WW, 또는 YY

중 어느 하나로 치환되도록 추가적으로 변이되고;

H-CDR2가 위치 55 및 56에서 DG가 다음 아미노산 잔기 쌍:

DE, DK, DA, EG, QG, RG, AA, EE, FF, GG, HH, KK, LL, DN, PQ, QQ, RR, DT, VV, WW, 또는 YY

중 어느 하나로 치환되도록 추가적으로 변이된, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 27**

제16항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, L-CDR3가 위치 93 및 94에서 "DP"가 다음 아미노산 잔기 쌍:

DA, DK, DN, EP, KP, NP, QP, 또는 RP

중 어느 하나로 치환되도록 추가적으로 변이되고;

H-CDR2가 위치 55 및 56에서 DG가 다음 아미노산 잔기 쌍:

DE, DK, DA, EG, QG, 또는 RG

중 어느 하나로 치환되도록 추가적으로 변이된, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 28**

제13항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)이 상기 기재된 서열과 80% 서열 동일성을 갖는, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)이 상기 기재된 서열과 90% 서열 동일성을 갖는, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 30**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, STn 및 알파-2,6-연결된 시알산에 의해 종결되는 글리칸 군에 결합하는, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 알파-2,6-연결된 시알산에 의해 종결되는 글리칸이 STn, 2,6-시알릴 T, 디-시알릴 T, 또는 2,6-시알로락토사민을 포함하는, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 32**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, 당화(glycosylation) 부위에서 글리칸 변화가 발생하는, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 33**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, ScFv(단일 사슬 가변 단편), 단일클론 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 이중특이적 또는 다중특이적 항체, 항체-약물 접합체(ADC), 또는 세포 치료제의 형태인, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 34**

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서, STn 및 알파-2,6-연결된 시알산에 의해 종결되는 글리칸 군에 결합하는 이의 기능적 항체 단편, 또는 이의 프로브인, 항체 또는 이의 단편.

**청구항 35**

전술한 항 중 어느 한 항에 따른 항체를 포함하는, 효과기 세포(Effector Cell)를 표적으로 인게이징(engaging) 및 디렉팅(directing)하기 위한 세포 치료 조성물로서, 상기 세포 치료는 키메라 항원 수용체(CAR) 치료, 자연 살해(NK) 세포 치료, 및 세포 특이적 인게이저(cell-specific engager)와 같은 기술을 포함하고, 이로써 sTn-발현 세포에 대한 표적화 인식 및 세포독성을 촉진하는, 세포 치료 조성물.

**청구항 36**

세포 치료 응용분야에서 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 항체의 용도로서, 상기 항체는 sTn 항체이고, 상기 sTn 항체 서열은 유전적 변형을 통해 효과기 세포에 통합되어, CAR-T, NK CAR, 및 세포-특이적 인게이저를 포함한 다양한 기술과 함께, sTn 항원을 발현하는 표적 세포에 대한 특이적 인식 및 향상된 세포독성을 가능하게 하는, 용도.

**청구항 37**

세포 치료 응용분야에서 효과기 세포를 sTn-발현 표적 세포로 디렉팅하기 위한, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 항체의 용도로서, 상기 항체는 sTn 항체이고, 상기 세포 치료는 CAR-T, NK CAR, 및 세포 특이적 인게이저를 포함하되 이에 제한되지 않는 다양한 기술을 포함하며, 이로써 sTn-발현 세포에 대한 표적화 세포독성 및 면역-매개 반응을 증진하는, 용도.

**청구항 38**

세포 치료 응용분야에서 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 항체의 용도로서, 상기 항체는 sTn 항체이고, 상기 sTn 항체는 CAR-T, NK CAR, 및 세포-특이적 인게이저를 포함한 다양한 기술을 통해 효과기 세포를 인게이징 및 디렉팅하는데 사용되어 sTn 항원을 발현하는 세포에 대한 표적화 인식, 활성화 및 세포독성을 가능하게 하는, 용도.

**청구항 39**

세포 치료 응용분야에서 효과기 세포에 의한 표적화 인식 및 세포독성을 가능하게 하기 위한 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 항체의 용도로서, 상기 항체는 sTn 항체이고, 상기 세포 치료는 CAR-T, NK CAR, 및 세포-특이적 인게이저와 같은 다양한 기술을 포함하여 효과기 세포를 sTn-발현 세포로 인게이징하는 것을 촉진하거나 면역-매개 반응을 증진하는, 용도.

**청구항 40**

전술한 항 중 어느 한 항에 따른 항체, 링커, 및 세포독성 약물을 포함하는 항체-약물 접합체(ADC).

**청구항 41**

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 단편, 또는 제40항에 따른 항체-약물 접합체(ADC), 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약학적 조성물.

**청구항 42**

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 단편, 또는 제40항에 따른 항체-약물 접합체(ADC) 또는 제41항에 따른 약학적 조성물을 사용하여 대상체에서 종양을 검출하는 방법으로서, 상기 방법은, 상기 항체의 특이적 결합에 적합한 조건 하에서, 대상체로부터 획득한 생물학적 시료를 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 항체, 또는 제40항에 따른 항체-약물 접합체(ADC)를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로 염색하는 단계를 포함하고, 상기 서열의 결합의 존재 또는 부존재가 세포 표면 STn, 2,6-시알릴 T, 디-시알릴 T 또는 2,6-시알로락토사민을 발현하는 종양 세포의 존재 또는 부재를 나타내고, 선택적으로, 상기 생물학적 시료는 분리된 세포, 또는 조직, 또는 종양 유래 단백질을 포함하는, 방법.

**청구항 43**

의약으로 사용하기 위한, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 단편, 또는 제40항에 따른 항체-약물 접합체(ADC), 또는 제41항에 따른 약학적 조성물.

**청구항 44**

암 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 단편, 또는 제40항에 따른 항체-약물 접합체(ADC), 또는 제41항에 따른 약학적 조성물.

**청구항 45**

단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 조성물로서, 상기 항체 또는 단편은 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같고, 상기 뉴클레오타이드 서열은 mRNA 전달 시스템 내에 캡슐화(encapsulated)되며, 상기 mRNA 전달 시스템은 표적 세포에서 sTn 항체 또는 항체 단편의 일시적 발현을 촉진할 수 있는, 조성물.

**청구항 46**

제45항에 있어서, 상기 mRNA 전달 시스템이 지질 기반 나노입자(lipid-based nanoparticle), 고분자 기반 나노입자(polymer-based nanoparticle) 또는 바이러스 벡터(viral vector)를 포함하는, 조성물.

**청구항 47**

단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편을 표적 세포에 전달하는 방법으로서, 상기 항체 또는 단편은 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같고, a) 상기 항체 또는 항체 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 mRNA 전달 시스템 내에 캡슐화하는 단계; b) 상기 mRNA 전달 시스템을 표적 세포에 투여하는 단계; c) mRNA가 표적 세포에 의해 흡수되어 발현됨으로써, 표적 세포 내에서 상기 항체 또는 항체 단편이 생산되도록 하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 48**

제47항에 있어서, 상기 mRNA 전달 시스템이 표적화 모이어티(targeting moiety)로 추가적으로 변형되어 시알릴 Tn (STn) 항원을 발현하는 표적 세포에 의한 특이적 흡수를 향상시키는, 방법.

**청구항 49**

제46항에 기재된 mRNA 전달 시스템 및 시알릴 Tn (STn) 항원에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 치료적 조성물로서, 상기 조성물은 대상체에 투여하기 위해 제형화된, 치료적 조성물.

**청구항 50**

제49항에 있어서, 대상체에 전신적(systemic) 또는 국소적(localized)으로 투여하기에 적합한 담체 또는 부형제를 추가로 포함하는, 치료적 조성물.

**청구항 51**

시알릴 Tn (STn) 항원의 과발현을 특징으로 하는 암을 치료하는 방법으로서, a) STn 항원에 결합하는 단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 mRNA 전달 시스템에 통합하는 단계; b) 상기 mRNA 전달 시스템을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하고, 이로써 대상체의 세포 내에서 상기 항체 또는 항체 단편이 발현되도록 하며, 선택적으로 STn-발현 암세포를 표적화하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 52**

제49항 또는 제50항에 따른 치료적 조성물, 또는 제51항에 따른 방법으로서, 상기 단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편이 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 단편을 포함하는, 치료적 조성물 또는 방법.

**청구항 53**

시알릴 Tn (STn) 항원에 특이적으로 결합하는 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열, 및 검출 가능한 라벨을 포함하는 mRNA 전달 시스템을 포함하는 치료진단적(theranostic) 조성물로서, 상기 조성물은 STn-발현 암세포에 대한 치료적 전달과 영상화

(imaging)를 모두 가능하게 하는, 치료진단적 조성물.

**청구항 54**

시알릴 Tn (STn) 항원의 과발현을 특징으로 하는 동물 또는 인간의 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 단편을 포함하는 치료적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 이로써 동물 또는 인간의 STn-발현 암세포를 선택적으로 표적화하고 치료하는, 방법.

**청구항 55**

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터.

**청구항 56**

제55 항에 따른 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

**청구항 57**

전술한 항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 단편을 생산하는 방법으로서, 제56항에 따른 숙주 세포를 사용하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 58**

항체 또는 이의 기능적 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열로서, 상기 항체 또는 이의 단편이 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에서 청구된 바와 같은, 폴리뉴클레오타이드 서열.

**청구항 59**

mRNA를 포함하는 제58항에 따른 폴리뉴클레오타이드 서열.

**청구항 60**

제58항 또는 제59항에 따른 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 mRNA 전달 시스템.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본 발명은 암에서 식별된 항원 군에 대한 인간화 항체 또는 이의 기능적 항체 단편, 또는 이의 프로브에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0002] 시알릴 Tn (STn)은 짧은 O-글리칸 항원으로, N-아세틸갈락토사민에 연결된 시알산, 즉, 폴리펩타이드 사슬에서 GalNAc 잔기를 통해 알파 배위로 세린(Serine) 또는 트레오닌(Threonine) 아미노산 잔기에 O-연결된 Neu5Acα-2,6GalNAc로 구성된 이당류이다. 이 절단된(truncated) 글리칸은 다양한 유형의 암종에서 서로 다른 빈도로 검출되며(Julian, Videira, & Delannoy, 2012), 반면 정상적인 건강한 조직에서는 존재하지 않는다. 또한, STn은 전이성, 약물 저항성 및 높은 악성 종양을 표적으로 한다. 이러한 유형의 종양에서 이들의 특성은 다음과 같다:

[0003] 1) STn 발현과 초기 및 전이성 암세포와의 연관성(Okasaki et al., 2012).

[0004] 2) 환자에서 STn 발현 증가와 예후 불량, 전체 생존율 감소 및 화학요법에 대한 반응 부족의 상관성(Choi et al., 2000).

[0005] 3) 면역세포 감시의 회피(Carrascal et al., 2014).

[0006] 알파-2,6 시알산은 일반적으로 절단된 암 바이오마커이다. 짧은 알파-2,6 시알릴화된 O-글리칸은 여러 유형의 암에서 과발현된다. 이들은 일반적으로 암의 진행과 전이에 관여한다. 또한, 절단된 글리칸은 시알산 결합 단백질(Siglecs)과 같은 여러 면역 수용체에 의해 인식됨으로써 면역 회피에 기여하는 것으로 보고되었다(Crocke, Paulson, & Varkl, 2007; Micoll et al., 2003).

[0007] 본 발명은 이들 암 바이오마커에 특이적으로 결합하는 추가적인 항체, 이의 기능적 항체 단편 또는 이의 프로브

를 제공한다. 종양 세포의 특이적 식별 외에도, 이들 항체는 또한 면역 관용(immune tolerance)를 포함한 종양 진행의 기저 메커니즘에 관여하는 숙주 세포 수용체에 의한 이러한 리간드의 인식을 차단할 잠재력을 가진다.

[0008] 다수의 항체가 암 환자의 치료를 위해 승인되었으며(예를 들어, https://www.cancer.org 참조), 이에 대한 추가적인 상세 정보 및 본 발명의 배경에 대한 추가적인 내용은 WO2019/147152에서 확인할 수 있다.

[0009] WO2019/147152는 STn 및 알파-2,6-연결된 시알산으로 종결되는 글리칸 군에 대한 단일클론 항체(mAb)를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 설명한다. 이러한 항원은 암에서는 과발현되지만 정상 세포에서는 발현되지 않는 짧은 사슬 글리칸이다.

## *발명의 내용*

[0010] 본 발명의 광범위한 양태에서, 본 발명에 따르면, 항체 또는 이의 단편, 또는 이의 프로브가 제공되며, 상기 항체 또는 단편 또는 프로브는

[0011] (a) 중쇄 가변 영역(VH), 여기서 상기 VH는

[0012] (i) 각각 SEQ ID Nos: 1 내지 24 또는 49 내지 88 중 어느 하나에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3

[0013] 으로 구성된 군으로부터 선택된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함함;

[0014] 및/또는,

[0015] (b) 경쇄 가변 영역(VL), 여기서 상기 VL은

[0016] (i) 각각 SEQ ID Nos: 25 내지 48 또는 89 내지 128 중 어느 하나에 기재된 L-CDR1, L-CDR2, 및 L-CDR3

[0017] 으로 구성된 군으로부터 선택된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함함;

[0018] 을 포함한다.

[0019] 상기 단편은 개시된 항체의 기능적 항체 단편일 수 있으며, 즉 항원에 결합하는 능력을 유지할 수 있다. 본원에 기재된 항체, 단편 또는 프로브는 시알릴 Tn (STn) 항원에 특이적으로 결합할 수 있다. 바람직하게는, 항체, 단편 또는 프로브는 인간화 항체, 단편 또는 프로브이며, 따라서 인간 환자에 적용하기에 적합하다. 항체, 단편 또는 프로브는 예를 들어 친화도-성숙된 인간화 항체, 단편 또는 프로브일 수 있다.

[0020] 일 양태에서, 항체 또는 이의 단편은 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함할 수 있다. 또한, 이해될 바와 같이 불변 영역이 제공될 수 있다.

[0021] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 본질적으로 인간화하기 위하여 WO2019147152에 기재된 키메라 L2A5 프레임워크 영역에서 아미노산 변화를 갖는 엔지니어링된 항체를 제공한다. 인간화의 1차 범위는 비인간 종으로부터의 항체를 엔지니어링하는 것이고, 이의 단백질 서열이 인간에서 정상적으로 생성되는 항체와의 유사성을 증가시키도록 변형된 것이다. 본 발명자들은 본원에 개시된 바와 같이, STn에 대한 결합력 및 특이성을 유지하면서도 면역원성이 감소된 인간화 L2A5 변이체를 발굴 및 생산하였다.

[0022] 추가 양태에서, 본 발명은 또한 본원에서 V1으로 명명된 인간화 변이체를 기반으로 한 추가적인 엔지니어링된 항체를 기술한다. 친화도 성숙(affinity maturation) 과정을 통해 CDR 내에 다양한 점 돌연변이가 도입되었으며, 이를 통해 본 발명자들은 STn에 대한 더 높은 결합 친화도를 가진 변이체를 생성할 수 있었다. 본원에 개시된 바와 같이, 여러 항체 변이체는 STn+ 세포주 및 BSM 뮤신에 대한 결합력이 증가된 것으로 나타났으며, 다른 글리칸에 대해서는 유의미한 결합이 없었다.

[0023] 본원은 중간 내지 높은 친화도 및 높은 특이성을 갖는 STn을 인식하는 인간화 항체를 생성하는 것에 대해 기술하며, 이러한 특성은 일반적으로 미리 예측할 수 없는 것이다. 또한, 인간화 클론은 잠재적으로 감소된 면역원성을 가지며, 이는 인간 항-약물 항체(HAMA) 반응의 확률을 낮추고, 치료적 범위(therapeutic window)를 증가시키며, 항체의 PK 프로파일을 향상시킬 수 있다.

[0024] 또한, 본원은 친화도 성숙 과정을 통해 높은 친화도를 갖는 인간화 항-STn 항체의 개발에 대해 기술한다. 특정 치료 적용(application)에 있어서, 표적 항원에 대한 높은 친화도를 가진 항체를 확보하는 것이 바람직하며, 이는 항종양 반응을 향상시킨다.

[0025] 본 발명자들은 새로운 항체를 생성함으로써 표적인 시알릴 Tn (STn)에 대한 항체의 친화도 및 결합력을 향상시

키는 방법을 찾아냈다. 이는 특허 문헌 WO2019147152A1에 기술된 클론과 관련이 있다. 특히, 본 발명자들은 본원에서 V1이라는 약어로 언급되는 인간화 클론을 포함하여 여러 종류의 인간화 항체 클론을 제공하였다. 특히, 이 인간화 V1 클론을 이용하여, 본 발명자들은 친화도 성숙 과정을 통해 일련의 새롭고 다양한 항체들을 추가로 제공하였다. 이러한 새로운 클론 또는 변이체들은 아미노산 서열에서 차이를 가지며, 표적 시알릴 Tn (STn)에 대한 친화도 및 결합력이 증가되어 종래 항체들에 비해 상당한 개선이 이루어졌다.

[0026] 본원은 친화도 성숙 과정을 통해 획득된 높은 친화도의 인간화 항-STn 항체에 대해 기술한다. 특정 응용분야에서는 표적 항원에 대한 높은 친화도를 가지는 항체를 확보하여 항종양 반응을 향상시키는 것이 매우 바람직하다. 예를 들어, 이는

[0027] - 향상된 종양 흡수 및 항종양 기능을 갖는 항체-약물 접합체 또는 방사성면역접합체(radioimmunoconjugate)

[0028] - 원하는 T 세포 활성화 수준을 유도하기 위한 이중특이적 T 세포 인게이저(bispecific T cell engager) 및 CAR 수용체의 미세 조정

[0029] - 면역 세포 기능 회복에 의한 항종양 반응을 야기하는, 생체 내(*in vivo*) STn 차단 향상

[0030] 을 가능하게 할 수 있다.

## *도면의 간단한 설명*

[0031] 도 1은 본원에 개시된 변이체에 할당된 서열 ID 번호를 나타내며, 이는 첨부된 서열 목록에 반영되어 있다.

도 2는 본원에 개시된 특정 인간화 변이체의 가변 사슬(VH 및 VL)의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 3a는 부모 항체(L2A5)의 중쇄(VH)와 본원에 기재된 특정 인간화 변이체를 비교한 아미노산 서열 정렬을 나타낸다.

도 3b는 부모 항체(L2A5)의 경쇄(VL)와 본원에 기재된 특정 인간화 변이체를 비교한 아미노산 서열 정렬을 나타낸다.

도 4는 본원에 개시된 인간화 변이체의 $V_H$ 중쇄의 아미노산 서열을 나타낸 것이다.

도 5는 본원에 개시된 인간화 항체 변이체의 $V_L$ 경쇄의 아미노산 서열을 나타낸 것이다.

도 6a는 본원에 개시된 친화도-성숙된 변이체의 $V_H$ 중쇄의 아미노산 서열을 나타낸 것이다.

도 6b는 본원에 개시된 친화도-성숙된 변이체의 $V_L$ 경쇄의 아미노산 서열을 나타낸 것이다.

도 7은 본원에 개시된 친화도-성숙된 변이체의 가변 사슬(VH 및 VL)의 아미노산 서열과 함께 클론 변이체의 명칭 및 이에 대응하는 서열 식별 번호를 나타낸 것이며, 이는 첨부된 서열 목록에 반영되어 있다.

도 8은 인간화 항체(Ab) 클론 V1, V2 및 V3을 사용하여 정규화된 EC50을 나타낸 것이다.

도 9는 서로 다른 STn+ 암 세포주에 대한 인간화 클론의 결합을 나타낸 것이다.

도 10은 항체와 글리칸 분자 사이의 접촉/상호작용 지점의 NMR 분석을 나타낸 것이다.

도 11은 표면 플라스몬 공명(SPR)을 이용하여 서로 다른 항-STn 항체의 친화도 및 동역학적 매개변수를 측정하는 방법을 나타낸 것이다.

도 12A 및 12B는 다양한 고정화된 글리칸 프로브를 사용하여 α2-6 시알릴화된 글리칸 패널에 대한 항체의 결합 특이성과 결합 강도를 평가하기 위한 글리칸 어레이 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 13A 내지 13D는 인 실리코(*in silico*) 면역원성 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 14는 STn을 과발현하는 MDA-MB231 유방암 세포주를 사용하여 인간화 항체 변이체(V2, V1)의 항체 내재화 검정(antibody internalization-assay) 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 15는 결장 암종(colon carcinoma) 및 다양한 전이성 조직에서 인간화 항체 클론 V1, V2 및 V3을 사용한 대표적인 IHC 염색 결과를 나타낸 것이다.

도 16은 ELISA 검정 및 EC50 분석을 이용하여 특정 친화도-성숙된 항체 변이체의 소 하악 뮤신(Bovine

Submaxillary Mucin, BSM)에 대한 결합 특성을 평가한 EC50 결과를 나타낸 것이다.

도 17은 다양한 STn 발현 수준을 나타내는 서로 다른 암세포주를 이용하여 특정 친화도-성숙된 변이체에 대한 결합 프로파일을 나타낸 것이다.

도 18은 MDA-MB-231 STn 유방암 세포주에서 얻은 결합 결과를 기반으로 특정 친화도-성숙된 변이체에 대한 EC50을 나타낸 것이다.

도 19는 다양한 시알릴화된 프로브를 사용하여 특정 친화도-성숙된 변이체에 대한 서로 다른 유형의 글리칸의 결합 결과를 나타낸 것이다.

도 20a는 본원에 개시된 인간화 V1 변이체의 $V_H$ 중쇄의 서열 ID 번호 및 아미노산 서열을 나타낸 것이다.

도 20b는 본원에 개시된 인간화 V1 변이체의 $V_L$ 경쇄의 서열 ID 번호 및 아미노산 서열을 나타낸 것이다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0032] 단일클론 항체(mAb)는 단일 B 세포 클론에 의해 생산되는 항체를 의미하는 것으로 이해될 것이다. 또한 mAb은 B 세포와 골수종세포의 잡종(hybrid)인 하이브리도마(hybridoma), 또는 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 재조합 DNA를 발현하는 세포주에 의해 생산될 수 있으며, 따라서 단일하고 특이적인 항체를 생산할 것이다.

[0033] 항체는 세포외 환경으로 발현된 후 그곳에서 정제될 수 있다.

[0034] 항체의 특이성은 특정 에피토프를 공유하는 하나의 항원 또는 항원 군과 반응하는 능력이다. 항원 결정기(antigenic determinant)라고도 하는 에피토프는 항체에 의해 인식되는 항원의 일부이다.

[0035] 항체는 면역글로불린 계열의 단백질에 속하며, 일반적으로 두 개의 동일한 중쇄(약 50-70 kDa)와 두 개의 동일한 경쇄(약 25 kDa)의 조립체이다. 각 중쇄 또는 경쇄의 아미노 말단에는 가변 영역을 암호화하는 100-130개의 아미노산의 서열이 있다. 또한, 각 중쇄 또는 경쇄의 카르복실 말단에는 불변 영역을 암호화하는 서열이 있다. 일반적으로, 각 항체는 동일한 항원에 결합하며, 즉 2가(bivalent)이다.

[0036] 항원 결합 단편(Fab)은 항원에 결합하는 항체 단편이다. 각 Fab은 항체의 중쇄 및 경쇄에서 각각 하나의 불변 도메인과 하나의 가변 도메인으로 구성된다. 단편 결정화 가능(Fc) 영역은 두 개의 중쇄의 카르복실 말단에 위치한 2개 또는 3개의 도메인으로 구성된다. Fab가 항원과의 결합을 보장하는 반면, Fc 영역은 각 항체가 효과기 면역 반응을 생성하도록 보장한다. Fc 영역은 Fc 수용체와 같은 다양한 세포 수용체 및 보체 단백질과 같은 기타 분자에 결합하여, 식세포에 의한 식세포작용을 촉진하는 옵소닌화(opsonization), 자연 살해 세포에 의한 세포 용해, 비만 세포, 호염구 및 호산구의 탈과립을 포함한 다양한 생리적 효과를 매개한다.

[0037] "가변 도메인" 또는 "가변 영역"이라는 용어는 항원과 상호작용하는 항체의 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단 부분을 의미한다. 중쇄에서는 일반적으로 약 120 내지 130개 아미노산의 길이를 가지며, 경쇄에서는 일반적으로 약 100 내지 110개 아미노산의 길이를 갖는다. 각 가변 영역의 서열은 상당히 다양하며, 특히 특정 항원과의 상호작용을 담당하는 상보성 결정 영역(CDR)에서는 더욱 그렇다. CDR은 덜 다양한 프레임워크 영역(FR)에 의해 둘러싸여(플랭킹되어) 있다. 일반적으로 경쇄와 중쇄 각각에는 세 개의 CDR이 있다. 예를 들어, CDR L1, L2 및 L3는 경쇄 내에 있고, CDR H1, H2 및 H3은 중쇄 내에 있다.

[0038] "기능적 항체 단편 또는 프로브"라는 표현은 바람직하게는 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 포함하는 항체의 일부 또는 항체의 중쇄의 가변 영역 또는 경쇄의 가변 영역 중 하나를 포함하는 항체의 일부를 지칭한다. 예를 들어, 기능적 항체 단편 또는 프로브는 해당 단편 또는 프로브가 유래된 초기 항체의 대부분 또는 모든 결합 활성을 유지한다. 이러한 기능적 항체 단편 또는 프로브는 예를 들어 단일 사슬 Fv (scFv), 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetra-body) 및 미니바디(mini-body)를 포함할 수 있다.

[0039] 특히 본원에서 사용된 단편이라는 용어는 구체적으로 기재된 항체의 단편에 관한 것이며, 이는 본원의 중요한 양태를 형성한다는 점이 이해될 것이다. 이러한 방식으로, 본원에 의해 제공되는 단일클론 항체 또는 재조합 항체는 예를 들어 다음과 같은 단편 중 하나로 제공될 수 있다: (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성된 Fab 단편; (ii) VH 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편; (iii) VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편; (iv) VH 도메인으로 구성된 dAb 단편; (v) 분리된 CDR 영역; (vi) 두 개의 연결된 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')2 단편; 및 (vii) VH 도메인과 VL 도메인이 펩타이드 링커에 의해 연결되어 두 도메인이 회합(association)하여 항원 결합 부위를 형성하는 단일 사슬 Fv (scFv) 분자.

[0040] 대안으로, 본원에 따른 항체는 전체 IgG 항체를 포함할 수도 있으며, 이에 따라 해당 항체는 가변 영역 및 불변 영역을 포함한다는 것이 이해될 것이다.

[0041] "뉴클레오타이드 서열"이라는 용어는 모든 길이의 뉴클레오타이드, 디옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 중 하나 또는 이의 유사체의 서열을 지칭한다.

[0042] 이해될 바와 같이, 뉴클레오타이드 서열은 전사되어 mRNA를 생산할 수 있으며, 이는 이후 폴리펩타이드 및/또는 이의 단편으로 번역될 수 있다.

[0043] 본 발명의 추가적인 양태들이 다음에서 기술된다. 바람직한 일 양태에서, 항체 또는 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브가 제공되며, 여기서 상기 항체, 단편 또는 프로브는 다음의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR 쌍 중 하나를 포함한다:

[0044] SEQ ID NO: 25에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 1에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0045] SEQ ID NO: 26에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 2에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0046] SEQ ID NO: 27에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 3에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0047] SEQ ID NO: 28에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 4에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0048] SEQ ID NO: 29에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 5에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0049] SEQ ID NO: 30에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 6에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0050] SEQ ID NO: 31에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 7에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0051] SEQ ID NO: 32에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 8에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0052] SEQ ID NO: 33에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 9에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0053] SEQ ID NO: 34에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 10에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0054] SEQ ID NO: 35에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 11에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0055] SEQ ID NO: 36에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 12에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0056] SEQ ID NO: 37에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 13에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0057] SEQ ID NO: 38에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 14에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0058] SEQ ID NO: 39에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 15에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0059] SEQ ID NO: 40에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 16에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0060] SEQ ID NO: 41에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 17에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및

H-CDR3;

[0061] SEQ ID NO: 42에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 18에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0062] SEQ ID NO: 43에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 19에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0063] SEQ ID NO: 44에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 20에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0064] SEQ ID NO: 45에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 21에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0065] SEQ ID NO: 46에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 22에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0066] SEQ ID NO: 47에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 23에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3; 또는

[0067] SEQ ID NO: 48에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 24에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3.

[0068] 본 발명에 의해 제공되는 인간화 및 친화도-성숙된 변이체를 식별하는 서열 동일성 정보는, 각 변이체의 전체 VH 및 VL 서열과 CDR 영역을 포함하여, 도 1 내지 도 6 및 본 명세서에 첨부된 서열 목록에 제시되어 있다.

[0069] 본 발명은 항원 STn에 대해 우수한 결합 친화도 및 특이성을 보이는 동시에 감소된 면역원성을 보이는 인간화 및 친화도-성숙된 항체 변이체를 제공한다. 인간화 변이체는 SEQ ID Nos: 1 내지24 (가변 VH 영역) 및 SEQ ID Nos: 25 내지48 (가변 VL 영역)을 통해 본원에 개시되며, 친화도-성숙된 항체 변이체는 SEQ ID Nos: 49 내지88 (가변 VH 영역) 및 SEQ ID Nos: 89 내지 128 (가변 VL 영역)을 통해 본원에 개시된다.

[0070] 일 바람직한 양태에서, 항체 또는 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브가 제공되며, 상기 항체 또는 단편 또는 프로브는 다음의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR 쌍 중 하나를 포함한다:

[0071] SEQ ID NO: 41에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 17에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0072] SEQ ID NO: 44에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 20에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0073] SEQ ID NO: 45에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 21에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3.

[0074] 추가 양태에서, 항체 또는 이의 기능적 단편 또는 프로브가 제공되며, 상기 항체 또는 단편 또는 프로브는 다음의 경쇄 CDR 및 중쇄 CDR 쌍 중 하나를 포함한다:

[0075] SEQ ID NO: 89에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 49에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0076] SEQ ID NO: 90에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 50에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0077] SEQ ID NO: 91에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 51에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0078] SEQ ID NO: 92에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 52에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0079] SEQ ID NO: 93에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 53에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0080] SEQ ID NO: 94에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 54에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및

H-CDR3;

[0081] SEQ ID NO: 95에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 55에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0082] SEQ ID NO: 96에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 56에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0083] SEQ ID NO: 97에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 57에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0084] SEQ ID NO: 98에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 58에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0085] SEQ ID NO: 99에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 59에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0086] SEQ ID NO: 100에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 60에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0087] SEQ ID NO: 101에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 61에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0088] SEQ ID NO: 102에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 62에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0089] SEQ ID NO: 103에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 63에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0090] SEQ ID NO: 104에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 64에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0091] SEQ ID NO: 105에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 65에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0092] SEQ ID NO: 106에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 66에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0093] SEQ ID NO: 107에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 67에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0094] SEQ ID NO: 108에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 68에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0095] SEQ ID NO: 109에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 69에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0096] SEQ ID NO: 110에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 70에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0097] SEQ ID NO: 111에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 71에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0098] SEQ ID NO: 112에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 72에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0099] SEQ ID NO: 113에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 73에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0100] SEQ ID NO: 114에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 74에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0101] SEQ ID NO: 115에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 75에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및

H-CDR3;

[0102] SEQ ID NO: 116에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 76에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0103] SEQ ID NO: 117에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 77에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0104] SEQ ID NO: 118에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 78에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0105] SEQ ID NO: 119에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 79에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0106] SEQ ID NO: 120에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 80에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0107] SEQ ID NO: 121에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 81에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0108] SEQ ID NO: 122에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 82에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0109] SEQ ID NO: 123에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 83에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0110] SEQ ID NO: 124에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 84에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0111] SEQ ID NO: 125에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 85에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0112] SEQ ID NO: 126에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 86에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0113] SEQ ID NO: 127에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 87에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3; 또는

[0114] SEQ ID NO: 128에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 88에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3.

[0115] 바람직한 양태에서, 항체 또는 이의 단편 또는 프로브가 제공되며, 상기 항체 또는 단편 또는 프로브는 다음의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR 쌍 중 하나를 포함한다:

[0116] SEQ ID NO: 89에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 49에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0117] SEQ ID NO: 110에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 70에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3;

[0118] SEQ ID NO: 121에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 81에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3; 또는

[0119] SEQ ID NO: 128에 기재된 L-CDR1, L-CDR2 및 L-CDR3과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 88에 기재된 H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3.

[0120] 본 발명의 추가 양태에서, 항체 또는 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브가 제공되며, 상기 항체 또는 단편 또는 프로브는 본원에 기재된 CDR 영역에 추가로 다음을 포함한다:

[0121] (a) 중쇄 가변 영역(VH), 여기서 상기 VH는 인간화 중쇄 프레임워크 영역을 포함함;

[0122] 및/또는,

[0123] (b) 경쇄 가변 영역(VL), 여기서 상기 VL은 인간화 경쇄 프레임워크 영역을 포함함.

[0124] 인간화 프레임워크 영역은, 예를 들어 아래에 추가로 설명된 바와 같을 수 있다. 가변 프레임워크 영역은 CDR 영역을 둘러싸는 서열을 지칭하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 원하는 경우 본원에 기재된 CDR 영역 및 가변 프레임워크 영역의 다양한 조합을 구성할 수 있다.

[0125] 따라서, 본 발명의 일 양태에서, 항체 또는 이의 단편이 제공되며, 상기 항체 또는 단편은 다음을 포함한다:

[0126] (a) 중쇄 가변 영역(VH), 여기서 상기 VH는

[0127] (i) 각각 SEQ ID Nos: 1 내지 24 또는 49 내지 88 중 어느 하나

[0128] 로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역(VH) 서열에 기재된 인간화 중쇄 프레임워크 영역을 포함함;

[0129] 및/또는,

[0130] (b) 경쇄 가변 영역(VL), 여기서 상기 VL은

[0131] (ii) 각각 SEQ ID Nos: 25 내지 48 또는 89 내지 128 중 어느 하나

[0132] 로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역(VL) 서열에 기재된 인간화 경쇄 프레임워크 영역을 포함함.

[0133] 상기 기술된 인간화 중쇄 프레임워크 영역 중 하나는 원하는 경우 인간화 경쇄 프레임워크 영역 중 어느 하나와 쌍을 이룰 수 있다.

[0134] 프레임워크 영역의 특정 페어링이 바람직하다. 본 발명의 일 양태에서, 항체 또는 이의 단편이 제공되며, 여기서 상기 항체 또는 단편은 다음의 경쇄 및 중쇄 프레임워크 영역 쌍 중 하나를 포함하고, 여기서, 상기 중쇄 프레임워크 영역은 하기 중쇄 가변 영역(VH) 서열로 기재된 바와 같고, 상기 경쇄 프레임워크 영역은 하기 경쇄 가변 영역(VL) 서열로 기재된 바와 같다:

[0135] SEQ ID NO: 25의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 1의 중쇄 프레임워크 영역;

[0136] SEQ ID NO: 26의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 2의 중쇄 프레임워크 영역;

[0137] SEQ ID NO: 27의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 3의 중쇄 프레임워크 영역;

[0138] SEQ ID NO: 28의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 4의 중쇄 프레임워크 영역;

[0139] SEQ ID NO: 29의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 5의 중쇄 프레임워크 영역;

[0140] SEQ ID NO: 30의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 6의 중쇄 프레임워크 영역;

[0141] SEQ ID NO: 31의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 7의 중쇄 프레임워크 영역;

[0142] SEQ ID NO: 32의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 8의 중쇄 프레임워크 영역;

[0143] SEQ ID NO: 33의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 9의 중쇄 프레임워크 영역;

[0144] SEQ ID NO: 34의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 10의 중쇄 프레임워크 영역;

[0145] SEQ ID NO: 35의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 11의 중쇄 프레임워크 영역;

[0146] SEQ ID NO: 36의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 12의 중쇄 프레임워크 영역;

[0147] SEQ ID NO: 37의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 13의 중쇄 프레임워크 영역;

[0148] SEQ ID NO: 38의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 14의 중쇄 프레임워크 영역;

[0149] SEQ ID NO: 39의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 15의 중쇄 프레임워크 영역;

[0150] SEQ ID NO: 40의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 16의 중쇄 프레임워크 영역;

[0151] SEQ ID NO: 41의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 17의 중쇄 프레임워크 영역;

[0152] SEQ ID NO: 42의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 18의 중쇄 프레임워크 영역;

[0153] SEQ ID NO: 43의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 19의 중쇄 프레임워크 영역;

[0154] SEQ ID NO: 44의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 20의 중쇄 프레임워크 영역;

[0155] SEQ ID NO: 45의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 21의 중쇄 프레임워크 영역;

[0156] SEQ ID NO: 46의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 22의 중쇄 프레임워크 영역;

[0157] SEQ ID NO: 47의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 23의 중쇄 프레임워크 영역; 또는

[0158] SEQ ID NO: 48의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 24의 중쇄 프레임워크 영역.

[0159] 본 발명의 추가 양태에서, 항체 또는 이의 단편 또는 이의 프로브가 제공되며, 여기서 상기 항체 또는 단편 또는 프로브는 다음의 경쇄 및 중쇄 프레임워크 영역 쌍 중 하나를 포함하고, 상기 중쇄 프레임워크 영역은 하기 중쇄 가변 영역(VH) 서열로 기재되며, 상기 경쇄 프레임워크 영역은 하기 경쇄 가변 영역(VL) 서열로 기재된다:

[0160] SEQ ID NO: 89의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 49의 중쇄 프레임워크 영역;

[0161] SEQ ID NO: 90의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 50의 중쇄 프레임워크 영역;

[0162] SEQ ID NO: 91의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 51의 중쇄 프레임워크 영역;

[0163] SEQ ID NO: 92의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 52의 중쇄 프레임워크 영역;

[0164] SEQ ID NO: 93의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 53의 중쇄 프레임워크 영역;

[0165] SEQ ID NO: 94의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 54의 중쇄 프레임워크 영역;

[0166] SEQ ID NO: 95의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 55의 중쇄 프레임워크 영역;

[0167] SEQ ID NO: 96의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 56의 중쇄 프레임워크 영역;

[0168] SEQ ID NO: 97의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 57의 중쇄 프레임워크 영역;

[0169] SEQ ID NO: 98의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 58의 중쇄 프레임워크 영역;

[0170] SEQ ID NO: 99의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 59의 중쇄 프레임워크 영역;

[0171] SEQ ID NO: 100의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 60의 중쇄 프레임워크 영역;

[0172] SEQ ID NO: 101의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 61의 중쇄 프레임워크 영역;

[0173] SEQ ID NO: 102의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 62의 중쇄 프레임워크 영역;

[0174] SEQ ID NO: 103의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 63의 중쇄 프레임워크 영역;

[0175] SEQ ID NO: 104의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 64의 중쇄 프레임워크 영역;

[0176] SEQ ID NO: 105의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 65의 중쇄 프레임워크 영역;

[0177] SEQ ID NO: 106의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 66의 중쇄 프레임워크 영역;

[0178] SEQ ID NO: 107의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 67의 중쇄 프레임워크 영역;

[0179] SEQ ID NO: 108의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 68의 중쇄 프레임워크 영역;

[0180] SEQ ID NO: 109의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 69의 중쇄 프레임워크 영역;

[0181] SEQ ID NO: 110의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 70의 중쇄 프레임워크 영역;

[0182] SEQ ID NO: 111의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 71의 중쇄 프레임워크 영역;

[0183] SEQ ID NO: 112의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 72의 중쇄 프레임워크 영역;

[0184] SEQ ID NO: 113의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 73의 중쇄 프레임워크 영역;

[0185] SEQ ID NO: 114의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 74의 중쇄 프레임워크 영역;

[0186] SEQ ID NO: 115의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 75의 중쇄 프레임워크 영역;

[0187] SEQ ID NO: 116의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 76의 중쇄 프레임워크 영역;

[0188] SEQ ID NO: 117의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 77의 중쇄 프레임워크 영역;

[0189] SEQ ID NO: 118의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 78의 중쇄 프레임워크 영역;

[0190] SEQ ID NO: 119의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 79의 중쇄 프레임워크 영역;

[0191] SEQ ID NO: 120의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 80의 중쇄 프레임워크 영역;

[0192] SEQ ID NO: 121의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 81의 중쇄 프레임워크 영역;

[0193] SEQ ID NO: 122의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 82의 중쇄 프레임워크 영역;

[0194] SEQ ID NO: 123의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 83의 중쇄 프레임워크 영역;

[0195] SEQ ID NO: 124의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 84의 중쇄 프레임워크 영역;

[0196] SEQ ID NO: 125의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 85의 중쇄 프레임워크 영역;

[0197] SEQ ID NO: 126의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 86의 중쇄 프레임워크 영역;

[0198] SEQ ID NO: 127의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 87의 중쇄 프레임워크 영역; 또는

[0199] SEQ ID NO: 128의 경쇄 프레임워크 영역과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 88의 중쇄 프레임워크 영역.

[0200] 프레임워크 영역은 정확한 서열(exact sequence)에서 어느 정도의 가변성을 허용하면서 결합 친화도 및 특이성을 포함한 기능의 유지를 여전히 허용하는 것이 사실이다. 따라서, 본 발명은 또한 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 단편 또는 프로브를 제공하며, 여기서 중쇄 프레임워크 영역 및/또는 경쇄 프레임워크 영역은 본원에 기재된 특정 서열과 80% 이상, 바람직하게는 85% 이상의 서열 동일성을 가질 수 있다. 예를 들어, 이는 아미노산 잔기의 치환, 첨가 또는 결실을 통해 이루어질 수 있으며, 주로 치환이 바람직하다. 치환은, 예를 들어 보존적 아미노산 치환(conservative amino acid substitution)일 수 있다.

[0201] 본 발명의 바람직한 양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편 또는 프로브는 중쇄 프레임워크 영역 및/또는 경쇄 프레임워크 영역이 본원에 기재된 특정 서열과 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 것이다. 예를 들어, 이는 아미노산 잔기의 치환, 첨가 또는 결실에 의해 이루어질 수 있으며, 주로치환이 바람직하다. 치환은, 예를 들어 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0202] 본 발명의 추가 양태에서, 항체 또는 이의 단편 또는 이의 프로브가 제공되며, 여기서 상기 항체 또는 단편 또는 프로브는

[0203] (a) (i) 각각 SEQ ID Nos: 1 내지 24 또는 49 내지 88 중 어느 하나

[0204] 로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역(VH);

[0205] 및/또는,

[0206] (b) (ii) 각각 SEQ ID Nos: 25 내지 48 또는 89 내지 128 중 어느 하나

[0207] 로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역(VL);

[0208] 을 포함한다.

[0209] VH 영역 중 어느 하나는 VL 영역 중 어느 하나와 쌍을 이룰 수 있으나, 특정 쌍을 이루는 것이 바람직하다.

[0210] 따라서, 추가 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편 또는 이의 프로브를 제공하며, 여기서 상기 항체 또는 단편 또는 프로브는 다음의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL) 쌍 중 하나를 포함한다:

[0211] SEQ ID NO: 25와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 1;

[0212] SEQ ID NO: 26과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 2;

[0213] SEQ ID NO: 27과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 3;

[0214] SEQ ID NO: 28과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 4;

[0215] SEQ ID NO: 29와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 5;

[0216] SEQ ID NO: 30과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 6;

[0217] SEQ ID NO: 31과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 7;

[0218] SEQ ID NO: 32와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 8;

[0219] SEQ ID NO: 33과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 9;

[0220] SEQ ID NO: 34와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 10;

[0221] SEQ ID NO: 35와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 11;

[0222] SEQ ID NO: 36과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 12;

[0223] SEQ ID NO: 37과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 13;

[0224] SEQ ID NO: 38과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 14;

[0225] SEQ ID NO: 39와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 15;

[0226] SEQ ID NO: 40과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 16;

[0227] SEQ ID NO: 41과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 17;

[0228] SEQ ID NO: 42와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 18;

[0229] SEQ ID NO: 43과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 19;

[0230] SEQ ID NO: 44와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 20;

[0231] SEQ ID NO: 45와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 21;

[0232] SEQ ID NO: 46과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 22;

[0233] SEQ ID NO: 47과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 23; 또는

[0234] SEQ ID NO: 48과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 24.

[0235] 본 발명의 추가 양태에서, 항체 또는 이의 단편 또는 이의 프로브가 제공되며, 여기서 상기 항체 또는 단편 또는 프로브는 다음의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL) 쌍 중 하나를 포함한다:

[0236] SEQ ID NO: 89와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 49;

[0237] SEQ ID NO: 90과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 50;

[0238] SEQ ID NO: 91과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 51;

[0239] SEQ ID NO: 92와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 52;

[0240] SEQ ID NO: 93과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 53;

[0241] SEQ ID NO: 94와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 54;

[0242] SEQ ID NO: 95와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 55;

[0243] SEQ ID NO: 96과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 56;

[0244] SEQ ID NO: 97과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 57;

[0245] SEQ ID NO: 98과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 58;

[0246] SEQ ID NO: 99와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 59;

[0247] SEQ ID NO: 100과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 60;

[0248] SEQ ID NO: 101과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 61;

[0249] SEQ ID NO: 102와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 62;

[0250] SEQ ID NO: 103과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 63;

[0251] SEQ ID NO: 104와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 64;

[0252] SEQ ID NO: 105와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 65;

[0253] SEQ ID NO: 106과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 66;

[0254] SEQ ID NO: 107과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 67;

[0255] SEQ ID NO: 108과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 68;

[0256] SEQ ID NO: 109와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 69;

[0257] SEQ ID NO: 110과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 70;

[0258] SEQ ID NO: 111과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 71;

[0259] SEQ ID NO: 112와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 72;

[0260] SEQ ID NO: 113과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 73;

[0261] SEQ ID NO: 114와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 74;

[0262] SEQ ID NO: 115와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 75;

[0263] SEQ ID NO: 116과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 76;

[0264] SEQ ID NO: 117과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 77;

[0265] SEQ ID NO: 118과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 78;

[0266] SEQ ID NO: 119와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 79;

[0267] SEQ ID NO: 120과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 80;

[0268] SEQ ID NO: 121과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 81;

[0269] SEQ ID NO: 122와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 82;

[0270] SEQ ID NO: 123과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 83;

[0271] SEQ ID NO: 124와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 84;

[0272] SEQ ID NO: 125와 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 85;

[0273] SEQ ID NO: 126과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 86;

[0274] SEQ ID NO: 127과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 87; 또는

[0275] SEQ ID NO: 128과 쌍을 이룬, SEQ ID NO: 88.

[0276] 앞서 설명한 것과 동일한 방식으로, 본 발명은 또한 기재된 항체 또는 이의 단편 또는 이의 프로브를 제공하며, 여기서 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)은 본원에 기재된 특정 VH 및 VL 서열과 80% 이상, 바람직하게는 85% 이상의 서열 동일성을 가질 수 있다. 예를 들어, 이는 아미노산 잔기의 치환, 첨가 또는 결실에 의해 이루어질 수 있으며, 주로 치환이 바람직하다. 치환은, 예를 들어 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0277] 본 발명의 바람직한 양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편 또는 이의 프로브는 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)이 본원에 기재된 특정 서열과 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 것이다. 예를 들어, 이는 아미노산 잔기의 치환, 첨가 또는 결실에 의해 이루어질 수 있으며, 주로 치환이 바람직하다. 치환은, 예를 들어 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0278] 기능적인 측면에서, 본 발명은, 본원에 기재된 바와 같이, STn 및 알파-2,6-연결된 시알산에 의해 종결되는 글리칸 군에 결합하는 항체 또는 이의 단편, 또는 이의 프로브를 제공한다. 알파-2,6-연결된 시알산에 의해 종결되는 글리칸은 예를 들어 STn, 2,6-시알릴 T, 디-시알릴 T 또는 2,6-시알로락토사민을 포함할 수 있다.

[0279] 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편, 또는 이의 프로브에 의해 인식되는 전체 글리칸 군은 다음을 포함한다:

[0280] 1. 시알릴 Tn:

[0281] NeuAcα--6GaINAcα / β1-

[0282] 2. 2,6-시알릴 T:

[0283] Gal β1-3GalNAc α1 -- NeuAc α2-6

[0284] 3. 디-시알릴 T:

[0285] NeuAc α2-3Gal β1-3GalNAc α1 --- NeuAc α2-6

[0286] 4. 2,6-시알로-N-아세틸락토사민:

[0287] NeuAc α2-6Gal β1-4Glc β1 -

[0288] 일명 STn, 시알로실 Tn, 시알릴화 Tn, Neu5Ac-α2,6GalNAc α-O-Ser/Thr 또는 "분화 클러스터"(cluster of differentiation) 명명법에 의한 CD175s로도 지칭되는 시알릴 Tn은 가장 단순한 시알릴화된 뮤신형 O-글리칸이다. STn은 시알산(Neu5Ac) α-2,6이 (6번 탄소를 통해) 세린/트레오닌에 O-연결된 N-아세틸-갈락토사민(GalNAc) 알파에 연결된 것(Neu5Ac-α2, 6GalNAc α-O-Ser/Thr)을 포함하는 절단된(truncated) O-글리칸이다. 시알릴화는 뮤신형 O-글리칸에서 발견되는 다양한 코어 구조의 형성을 방지한다.

[0289] STn은 80% 이상의 인간 암종에서 발현되며, 다양한 암 환자에서 예후 불량 및 전체 생존율 감소와 연관되어 있다. STn 항원의 생합성은 시알릴트랜스퍼라제 ST6GalNAc1의 발현과 관련이 있으며, *COSMC* 유전자의 돌연변이 또는 이형접합소실(loss of heterozygosity)과도 연관되어 있다.

[0290] STn에 대해 이러한 특이성을 가지고 결합하는 항체는 특히 흥미로운데, 이는 현재 많은 항체 치료제와 달리 높은 종양 특이성과 정상 세포에 대한 낮거나 없는 반응성을 갖기 때문이다.

[0291] 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편 또는 이의 프로브는 STn 또는 알파-2,6 시알릴화된 글리칸 군에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0292] 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편은 당화(glycosylation) 부위에서 글리칸 변화가 발생할 수 있다.

[0293] 본 발명의 일 양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편 또는 이의 프로브는 임의의 적절한 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 단편 또는 프로브는 scFv, 단일클론 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 이중특이적 항체, 항체-약물 접합체(ADC) 또는 CAR-T 세포, 또는 기타 형태로 제공될 수 있으며, 이는 통상의 기술자에게 이해될 바와 같다.

[0294] 따라서, 예를 들어, 본 발명의 항체 또는 이의 단편 또는 프로브는 단일 사슬 단편 가변 항체(single-chain fragment variable antibody, scFv)로 제공될 수 있다. 이는 VL 및 VH 영역만을 포함하며, 이들이 링커로 연결되어 단가(1가) 항원 결합 부위를 형성하는 기능적 항체 단편을 의미한다. 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody) 및 테트라바디(tetrabody)는 각각 scFv의 이합체(dimer), 삼합체(trimer) 또는 사합체(tetramer)를 포함하는 항체로, 즉, 각각 두 개, 세 개 및 네 개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하며, 두 개, 세 개 및 네 개의 항원 결합 부위를 형성할 수 있으며, 이들은 동일하거나 다를 수 있다.

[0295] 본 발명에서, 항체, 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브는 하나 이상의 결합 부위를 가질 수 있다. 하나 이상의 결합 부위를 포함하는 경우, 이 결합 부위는 서로 동일할 수도 있고 다를 수도 있다. 두 개의 상이한 결합 부위를 가지는 경우, 해당 항체, 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브는 "이중특이적"(bispecific) 항체로 명명된다.

[0296] 추가 양태에서, 본 발명은 또한 본원에 기술된 바와 같이 항체 또는 이의 단편 또는 프로브, 링커 및 세포독성 약물을 포함하는 항체-약물 접합체(ADC)를 제공한다.

[0297] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브, 또는 항체-약물 접합체(ADC) 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0298] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브, 또는 항체-약물 접합체(ADC), 또는 약학적 조성물을 사용하여 환자의 시료에서 종양 바이오마커를 검출하는 방법이 제공된다. 상기 방법론은 대상체로부터 획득한 생물학적 시료를 본원에서 기술된 바와 같은 항체 또는 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브, 또는 항체-약물 접합체(ADC)를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로 염색하는 단계를 포함하며, 이는 상기 항체에 대한 특이적 결합에 적합한 조건 하에 수행된다. 상기 항체의 결합의 존재 또는 부존재는 세포 표면 STn, 2,6-시알릴 T, 디-시알릴 T 또는 2,6-시알로락토사민을 발현하는 종양세포를 나타낸다. 예를 들어, 분석되는 생물학적 시료는 분리된 세포, 또는 조직, 또는 종양 유래 단백질을 포함할 수 있다.

[0299] 본 발명은 또한 항체 또는 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브, 또는 항체-약물 접합체(ADC), 또는 의학적 용도를 위한 약학적 조성물을 제공하며, 이들 모두는 본 명세서에 기술된 바와 같다. 특히, 의학적 용도를 위한 약학적 조성물로서의 항체는 암 환자의 치료에 사용되는 것을 목적으로 한다. 다양한 유형의 종양이 본원에 개시된 변이체로 치료될 수 있을 것으로 예상된다.

[0300] 따라서, 일부 양태에서, 본 발명의 항체, 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브는 하나 이상의 진단제 또는 치료제, 또는 기타 원하는 분자에 접합되거나 융합될 수 있다. 결과적으로 생성된 접합된 항체, 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브는 STn 또는 알파-2,6 시알릴화 글리칸의 발현과 관련된 질병의 발병, 진행 및/또는 중증도를 모니터링하거나 진단하는 데 유용할 수 있다.

[0301] 본 발명의 항체 또는 이의 기능적 단편 또는 프로브는 또한 고전적 면역조직학적 방법(IHC) 또는 효소결합면역흡착분석(ELISA), 방사면역측정법(RIA), 유세포분석법(flow cytometry), 및 면역블로팅(immunoblotting)과 같은 면역분석법(immunoassay)을 이용하여 어떠한 생물학적 시료에서도 STn 또는 알파-2,6 시알릴화 글리칸의 발현을 검출하는 데 사용할 수 있다.

[0302] 본 발명의 항체, 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브는 단독으로, 접합된 형태로, 또는 약학적 조성물과의 조합으로 포함될 수 있으며, 치료적으로 유용한 효과를 발휘하면서 부작용을 최소화할 수 있는 유효 농도로 제공될 수 있다.

[0303] 추가 양태에서, 본 발명은 핵산 서열을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드를 포함하며, 여기서 상기 핵산 서열은 본 명세서에 기술된 바와 같은 항체 또는 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브, 특히 항체의 가변 중쇄 영역, 항체의 가변 경쇄 영역 도메인 또는 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브를 암호화한다.

[0304] 추가 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 단편 또는 프로브를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 이해될 바와 같이, 이러한 발현 벡터를 포함하는 적절한 숙주 세포가 제공될 수 있다.

[0305] 본 발명은 단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편, 바람직하게는 본원에 기재되고 청구된 바와 같은 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 약학적 조성물을 추가로 제공하며, 상기 뉴클레오타이드 서열은 mRNA 전달 시스템을 이용하여 캡슐화(encapsulated)된다. 이러한 시스템은 당업계에 공지되어 있다. 상기 mRNA 전달 시스템은 표적 세포에서 항체 또는 항체 단편의 일시적 발현을 가능하게 하여, 세포 내에서 치료적 단백질의 생산을 촉진한다.

[0306] 단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편, 바람직하게는 본원에 기재되고 청구된 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 mRNA 전달 시스템은 지질 기반 나노입자(LNP), 고분자 기반 나노입자 및 바이러스 벡터를 포함한 다양한 접근 방식을 포함하며, 이를 통해 표적 세포로의 효율적인 전달이 가능하다.

[0307] 예를 들어, LNP의 경우, 제형은 일반적으로 인지질 및 콜레스테롤과 같은 지질로 구성된 지질 기반 나노입자와 항체 또는 항체 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로 구성된다. 상기 제형은 뉴클레오타이드 서열을 지질 이중층 구조 내에 캡슐화하여 분해로부터 보호하고, 표적 세포로의 전달을 촉진할 수 있도록 한다.

[0308] 일 구체예에서, LNP는 적절한 용매에서 지질과 뉴클레오타이드 서열을 조합한 후, 마이크로플루이딕스(microfluidics) 또는 초음파 처리(sonication)와 같은 제어된 혼합 공정을 통해 작고 안정적인 나노입자를 형성함으로써 제조될 수 있다. 생성된 LNP는 지질 조성, 뉴클레오타이드 서열 농도 및 기타 제형 매개변수를 조정하여 크기, 안정성 및 세포 내 흡수 효율성과 같은 원하는 특성을 달성하도록 추가로 최적화될 수 있다.

[0309] 효율적인 전달을 달성하기 위하여, LNP는 정맥 주사, 근육 주사 또는 피하 주사를 포함한 다양한 경로를 통해 대상체에 투여될 수 있다. 투여 시, LNP는 엔도사이토시스(endocytosis)를 통해 표적 세포로 유입되며, 캡슐화된 뉴클레오타이드 서열이 세포질 내로 방출된다. 그런 다음 뉴클레오타이드 서열은 원하는 항체 또는 항체 단편으로 번역되어 표적 세포 내에서 일시적인 발현이 이루어진다.

[0310] LNP를 mRNA 전달 시스템으로 사용하면 치료적 항체 또는 항체 단편을 표적화 방식으로 제어되고 일시적인 생산이 가능하다. 이 기술은 제형의 용이성, 높은 캡슐화 효율성, 및 교정된(calibrated) 전달 특성과 같은 장점을 제공하여 치료적 응용을 위한 항체 또는 항체 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 전달하는 효과적인 접근법이 될 수 있다.

[0311] 본 발명은 따라서 단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 조성물도 제공하며, 여기서 상기 항체 또는 단편은 본원에 기재되고 청구된 바와 같고, 상기 뉴클레오타이드 서열

은 mRNA 전달 시스템 내에 캡슐화되어 있으며, 상기 mRNA 전달 시스템은 표적 세포에서 sTn 항체 또는 항체 단편의 일시적 발현을 촉진할 수 있다.

[0312] mRNA 전달 시스템은 임의의 적절한 시스템일 수 있으나, 바람직한 양태에서 mRNA 전달 시스템은 지질 기반 나노입자(LNP), 고분자 기반 나노입자 또는 바이러스 벡터를 포함한다. 앞서 언급한 바와 같이, 지질 기반 나노입자(LNP)가 특히 적합하다.

[0313] 추가 양태에서, 단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편, 바람직하게는 본원에 기재되고 청구된 항체 또는 이의 단편을 표적 세포로 전달하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 a) 상기 항체 또는 항체 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 mRNA 전달 시스템 내에 캡슐화하는 단계; b) 상기 mRNA 전달 시스템을 표적 세포에 투여하는 단계; c) 상기 mRNA가 표적 세포에 의해 흡수되어 발현됨으로써, 표적 세포 내에서 항체 또는 항체 단편이 생산되도록 하는 단계를 포함한다.

[0314] 일 양태에서, mRNA 전달 시스템은 시알릴 Tn (STn) 항원을 발현하는 표적 세포에 의한 특이적 흡수를 향상시키기 위해 표적화 모이어티(moiety)로 추가적으로 변형될 수 있다.

[0315] 추가 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 mRNA 전달 시스템과 시알릴 Tn (STn) 항원에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편, 바람직하게는 본원에 기재되고 청구된 바와 같은 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 치료적 조성물 또한 제공되며, 상기 조성물은 인간 또는 동물 대상체에 투여하도록 제형화된다. 치료적 조성물은 예를 들어, 이해될 바와 같이, 대상체에 전신적 또는 국소적으로 투여하기에 적합한 담체 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0316] 추가 양태에서, 본 발명은 시알릴 Tn (STn) 항원의 과발현을 특징으로 하는 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 a) STn 항원에 결합하는 단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 mRNA 전달 시스템에 통합하는 단계; b) 상기 mRNA 전달 시스템을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하여, 대상체의 세포 내에서 항체 또는 항체 단편이 발현되도록 하며, 선택적으로 STn-발현 암세포를 표적화하는 단계를 포함한다. STn 항원에 결합하는 단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편은 바람직하게는 본원에 기재되고 청구된 바와 같은 항체 또는 단편이다.

[0317] 본 발명은 또한 단일클론 항체 또는 이의 기능적 항체 단편, 바람직하게는 본원에 기재되고 청구된 바와 같은 특이적으로 시알릴 Tn (STn) 항원에 결합하는 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 및 검출 가능한 라벨(detectable label)을 포함하는 mRNA 전달 시스템을 포함하는 치료진단적(theranostic) 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 STn-발현 암세포에 대한 치료적 전달뿐만 아니라 영상화(imaging)도 가능하도록 한다.

[0318] 추가 양태에서, 시알릴 Tn (STn) 항원의 과발현이 특징인 동물 또는 인간의 암을 치료하는 방법 또한 제공되며, 상기 방법은 항체 또는 이의 단편, 바람직하게는 본 명세서에 기재되고 청구된 항체 또는 이의 단편을 포함하는 치료적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하고, 이로써 선택적으로 동물 또는 인간의 STn-발현 암세포를 표적화하고 치료하는 단계를 포함한다.

[0319] 추가 양태에서, 본 발명은 또한 효과기 세포(Effector Cell)를 표적으로 인게이징(engaging) 및 디렉팅(directing)하기 위한 sTn 항체, 바람직하게는 본원에 기재되고 청구된 바와 같은 항체 또는 이의 단편을 포함하는 세포 치료 조성물을 제공하며, 상기 세포 치료는 키메라 항원 수용체(CAR) 치료, 자연 살해(NK) 세포 치료, 및 세포 특이적 인게이저(cell-specific engager)와 같은 기술을 포함하고, 이로써 sTn-발현 세포에 대한 표적화 인식 및 세포독성을 촉진한다.

[0320] 본 발명은 또한 세포 치료 응용분야(Cell Therapy Application)에서 sTn 항체, 바람직하게는 본원에 기재되고 청구된 바와 같은 항체 또는 이의 단편의 용도를 제공하며, 상기 sTn 항체 서열은 유전적 변형을 통해 효과기 세포(Effector Cell)에 통합되어, CAR-T, NK CAR, 및 세포 특이적 인게이저를 포함한 다양한 기술과 함께, sTn 항원을 발현하는 표적 세포에 대한 특이적 인식 및 향상된 세포독성을 가능하게 한다.

[0321] 본 발명의 추가 양태는 효과기 세포를 sTn-발현 표적 세포로 디렉팅하기 위한 세포 치료 응용분야에서 sTn 항체, 바람직하게는 본원에 기재되고 청구된 바와 같은 항체 또는 이의 단편의 용도를 제공하며, 상기 세포 치료는 CAR-T, NK CAR, 및 세포 특이적 인게이저를 포함하되 이에 제한되지 않는 다양한 기술을 포함하고, 이로써 sTn-발현 세포에 대한 표적화 세포독성 및 면역-매개 반응을 증진한다.

[0322] 추가 양태에서, 또한 세포 치료 응용분야에서 sTn 항체, 바람직하게는 본 명세서에 기재되고 청구된 항체 또는 이의 단편의 용도가 제공되며, 상기 sTn 항체는 CAR-T, NK CAR, 및 세포 특이적 인게이저를 포함한 다양한 기술

을 통해 효과기 세포를 인게이징 및 디렉팅하는 데 사용되며, 이를 통해 sTn 항원을 발현하는 세포에 대한 표적화 인식, 활성화 및 세포독성을 가능하게 한다.

[0323] 또 다른 추가 양태에서, 세포 치료 응용분야에서 sTn 항체, 바람직하게는 본원에 기재되고 청구된 바와 같은 항체 또는 이의 단편의 용도가 제공되며, 상기 세포 치료는 CAR-T, NK CAR, 및 세포 특이적 인게이저와 같은 다양한 기술을 포함하여 효과기 세포를 sTn-발현 세포로 인게이징하는 것을 촉진하고 면역-매개 반응을 증진한다.

[0324] 본 발명에 따라, 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브를 생산하는 방법은 이러한 적절한 숙주 세포를 사용하는 단계를 포함할 수 있다.

[0325] 본 발명은 또한 본원에 기재되고 청구된 바와 같은 항체와 같이 sTn 항원을 표적으로 하는 항체를 암호화하는 mRNA 서열을 제공한다. 본 발명은 유전 암호의 축퇴성(degeneracy)을 활용하여, 동일한 항체를 암호화하지만 인간 세포에서의 발현이 최적화된 다수의 mRNA 서열을 설계할 수 있도록 한다.

[0326] 예를 들어, 본 발명은 항-sTn 항체의 가변 중쇄(VH) 및 경쇄(VL)를 암호화하는 mRNA 서열을 제공하며, 특정 실시예가 아래에 제시된다. 표준 유전 암호를 사용하고 코돈 사용 편향(codon usage bias), mRNA 안정성 및 면역원성과 같은 요소를 고려하여, 각 사슬에 대해 최적화된 mRNA 서열을 생성하는 것이 가능하다.

[0327] 본 발명의 예시적인 구체예로서, 다음 mAb 클론과 관련하여 항-sTn 항체의 VH 및 VL 사슬(쇄)에 대한 아미노산 서열이 예를 들어 도 4 내지 도 6에 제시된다.

[0328] · mAb_v1

[0329] · mAb_v64

[0330] · mAb_v46

[0331] · mAb_v48

[0332] 표준 유전 암호를 사용하고, 인간에서의 코돈 사용 편향(codon usage bias), mRNA 안정성 및 면역원성과 같은 요소를 고려하여 생성된, 해당 최적화된 뉴클레오타이드 서열은 다음과 같다:

[0333] **VH 서열:**

[0334] **mAb_v1 및 mAb_v48(및 지정된 뉴클레오타이드 SEQ ID NO: 174)의 경우:**

[0335] CAGGUGCAGCUGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCUGGUGAAGCCCAGCCAGACCCUGAGCCUGACCUGCACCGUGAUCGGCUACAGCAUCACCAGCGGCUACUAC
UGGAACUGGAUCAGGCAGCCCCCCGGCAAGGGCCUGGAGUGGAUCGGCAGCAUCAACUACGACGGCAGCAACAUCUACAACCCCAGCCUGAAGAGCAGGGUG
ACCAUCAGCAGGGACACCAGCAAGAACCAGUUCAGCCUGAAGCUGAGCAGCGUGACCGCCGCCGACACCGCCGUGUACUACUGCGCCAGGGGCGGCGACUAC
UGGGGCCAGGGCACCACCGUGACCGUGAGCAGC

[0336] **mAb_v64(및 지정된 뉴클레오타이드 SEQ ID NO: 175)의 경우:**

[0337] CAGGUGCAGCUGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCUGGUGAAGCCCAGCCAGACCCUGAGCCUGACCUGCACCGUGAUCGGCCAGAGCAUCACCAGCGGCUACUAC
UGGAACUGGAUCAGGCAGCCCCCCGGCAAGGGCCUGGAGUGGAUCGGCAGCAUCAACUACGACGGCAGCAACAUCUACAACCCCAGCCUGAAGAGCAGGGUG
ACCAUCAGCAGGGACACCAGCAAGAACCAGUUCAGCCUGAAGCUGAGCAGCGUGACCGCCGCCGACACCGCCGUGUACUACUGCGCCAGGGGCGGCCACCCC
UGGGGCCAGGGCACCACCGUGACCGUGAGCAGC

[0338] **mAb_v46(및 지정된 뉴클레오타이드 SEQ ID NO: 176)의 경우:**

[0339] CAGGUGCAGCUGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCUGGUGAAGCCCAGCCAGACCCUGAGCCUGACCUGCACCGUGAUCGGCUACAGCAUCACCAGCGGCUACAAC
UGGAACUGGAUCAGGCAGCCCCCCGGCAAGGGCCUGGAGUGGAUCGGCAGCAUCAACCCCGACGGCAGCAACUUCUACAACCCCAGCCUGAAGAGCAGGGUG
ACCAUCAGCAGGGACACCAGCAAGAACCAGUUCAGCCUGAAGCUGAGCAGCGUGACCGCCGCCGACACCGCCGUGUACUACUGCGCCAGGGGCGGCGACUAC
UGGGGCCAGGGCACCACCGUGACCGUGAGCAGC

[0340] **VL 서열:**

[0341] **mAb_v1 및 mAb_v64; mAb_v46(및 지정된 뉴클레오타이드 SEQ ID NO: 177)의 경우:**

[0342] GAGAUCGUGCUGACCCAGAGCCCCGCCACCCUGAGCCUGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCUGAGCUGCAGCGCCAGCAGCAGCGUGAGCUACAUGCACUGG
UUCCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGAGGUGGAUCUACGACACCAGCAAGAGGGCCACCGGCGUGCCCGCCAGGUUCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC
GACUACACCCUGACCAUCAGCAGCCUGGAGCCCGAGGACUUCGCCGCCUACUACUGCCAGCAGUGGAGCAGCGACCCCCCCAUGCUGACCUUCGGCGGCGGC

ACCAAGCUGGAGAUCAAG

[0343] **mAb_v48(및 지정된 뉴클레오타이드 SEQ ID NO: 178)의 경우:**

[0344] GAGAUCGUGCUGACCCAGAGCCCCGCCACCCUGAGCCUGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCUGAGCUGCAGCGCCAGCAGCACCGUGAGCUACAUGCACUGG UUCCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGAGGUGGAUCUACGACACCAGCAAGAGGGCCACCGGCGUGCCCGCCAGGUUCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACC GACUACACCCUGACCAUCAGCAGCCUGGAGCCCGAGGACUUCGCCGCCUACUACUGCCAGCAGUGGACCGCCGACCCCCCCCAUGCUGACCUUCGGCGGCGGC ACCAAGCUGGAGAUCAAG

[0345] 위에서 언급된 mRNA 서열은 표준 유전 암호에 따라 각 해당 아미노산의 첫 번째 코돈을 사용하여 생성되었다. 그러나 유전 암호에는 상당한 정도의 축퇴성이 존재하므로, 대부분의 아미노산(메티오닌과 트립토판 제외)은 하나 이상의 코돈에 의해 암호화될 수 있음을 의미한다는 점에 주의하여야 한다. 이러한 특성은 항체의 VH 및 VL 사슬과 같은 특정 아미노산 서열에 대해 다수의 mRNA 서열을 생성할 수 있는 가능성을 제공한다.

[0346] 결과적으로, 이해될 바와 같이, 동일한 항체를 암호화하는 대체 mRNA 서열은 서로 다른 코돈 선택을 통해 생성될 수 있다. 실제로, 이러한 대체 서열의 생성은 표적 생물(이 경우 인간)에서의 코돈 사용 편향, 생성된 mRNA의 안정성, 면역원성의 정도, 그리고 번역 속도가 단백질 산물의 접힘(folding) 및 번역 후 변형(post-translational modification)에 미치는 영향 등을 고려하여 가이드될 수 있다.

[0347] 또한, 기계 학습 알고리즘과 같은 기타 방법을 활용하여 이러한 요소를 기반으로 뉴클레오타이드 서열을 최적화할 수 있다. 이러한 최적화된 서열은 단백질 생산 효율성, mRNA의 안정성 및 최종 산물의 면역원성 측면에서 이점을 제공할 수 있다. 따라서, 유전 암호의 축퇴성이라는 특성은 본 발명의 범위 내에서 다양한 서열의 가능성을 강조하며, 동일한 치료적 항체를 암호화하지만 서로 다른 매개변수에 따라 최적화된 다양한 mRNA 서열을 생성을 가능하게 한다.

[0348] 이러한 mRNA 서열을 항체 생산에 사용하면, 표적화 암 치료와 같은 생의학적 응용 분야에서 다양한 이점을 제공할 수 있고, 이는 관심 항체의 인-시튜(in-situ) 생산을 지시할 수 있는 능력을 가지므로, 잠재적으로 보다 효과적이고 개인화된 치료로 이어질 수 있다.

[0349] **서열적 취약성(Sequence Liabilities)**

[0350] 본 발명의 일환으로, 본원에 기재된 인간화 V1 및 친화도-성숙된 클론의 CDR에서 서열적 취약성(즉, 번역 후 변형(PTM) 부위)을 식별하는 것을 검토하였다. 우리는 중쇄에서 적어도 하나의 PTM 부위를, 그리고 경쇄에서 또 다른 PTM 부위를 확인하였다. 이러한 취약성을 제거하기 위해, 각 PTM 부위에 단일 아미노산 변이를 도입하여 CDR을 변경하는 방안이 제안된다.

[0351] 가장 높은 위험도를 가지는 위치는 다음과 같이 평가되었다:

[0352] VL에서:

[0353] · CDR3 위치 93/94 "DP" 아스파르트산염 단편화 부위

[0354] VH에서:

[0355] · CDR2 위치 53/54 "NS" 탈아미드화 부위

[0356] 이러한 위험성은 친화도-성숙된 변이체 mAb-v53에 특이적인 것으로 보인다.

[0357] · CDR2 위치 55/56 "DG" 아스파르트산염 이성질화 부위.

[0358] 따라서, 본 발명의 일 양태에서, 본원에 개시된 L-CDR3 서열 또는 VL 가변 경쇄 서열(인간화 또는 친화도-성숙된 서열) 중 어느 하나는 위치 93에서 "D"(아스파르트산/아스파르트산염)를 다음 아미노산 잔기 중 어느 하나로 치환하도록 추가적으로 변이될 수 있다:

[0359] A, E, F, G, H, I, K, L, N, P, Q, R, S, T, V, W, 또는 Y.

[0360] 추가 양태에서, 본원에 개시된 L-CDR3 서열 또는 VL 가변 경쇄 서열(인간화 또는 친화도-성숙된 서열)은 위치 94에서 "P"(프롤린)를 다음 아미노산 잔기 중 어느 하나로 치환하도록 추가적으로 변이될 수 있다:

[0361] A, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, T, V, W, 또는 Y.

[0362] 위치 93에 대해 표시된 변이 중 하나는 위치 94에 대해 표시된 변이 중 어느 하나와 쌍을 이룰 수 있다.

[0363] 바람직한 양태에서, 본원에 개시된 L-CDR3 서열 또는 VL 가변 경쇄 서열(인간화 또는 친화도-성숙된 서열)은 위치 93 및 94에서 "DP"를 다음 아미노산 잔기 쌍 중 어느 하나로 치환하도록 추가적으로 변이될 수 있다:

[0364] DA, DK, DN, EP, KP, NP, QP, RP, AA, EE, FF, GP, HH, II, KK, LL, NN, QQ, RR, SP, TT, VV, WW, 또는 YY.

[0365] 따라서, 본원에 개시된 임의의 서열의 VL CDR3 서열은 상기 방식으로 변형될 수 있다. 돌연변이 중 DA, DK, DN, EP, KP, NP, QP 또는 RP가 바람직할 수 있다.

[0366] 위 서열적 취약성 수정을 통합한 특정 바람직한 VL 서열은 도 20b에 나타나 있으며, 이는 V1을 기반으로 한 인간화 변이체(v65 내지 v88)의 가변 경쇄를 개시한다. 해당 서열은 SEQ ID NOs: 150 내지 173으로 제시되어 있다.

[0367] 본 발명의 추가 양태에 따라, 본원에 개시된 H-CDR2 서열 또는 VH 가변 중쇄 서열(인간화 또는 친화도-성숙된 서열) 중 어느 하나는 위치 55에서 "D"(아스파르트산/아스파르트산염)를 다음 아미노산 잔기 중 어느 하나로 치환하도록 추가적으로 변이될 수 있다:

[0368] A, E, F, G, H, I, K, L, P, Q, R, V, W, 또는 Y.

[0369] 추가 양태에서, 본원에 개시된 H-CDR2 서열 또는 VH 가변 중쇄 서열(인간화 또는 친화도-성숙된 서열) 중 어느 하나는 위치 56에서 "G"(글라이신)를 다음 아미노산 잔기 중 어느 하나로 치환하도록 추가적으로 변이될 수 있다:

[0370] A, E, F, H, I, K, L, N, Q, R, T, V, W 또는 Y.

[0371] 위치 55에 대해 표시된 변이 중 하나는 위치 56에 대해 표시된 변이 중 어느 하나와 쌍을 이룰 수 있다.

[0372] 바람직한 양태에서, 본원에 개시된 H-CDR2 서열 또는 VH 가변 중쇄 서열(인간화 또는 친화도-성숙된 서열) 중 어느 하나는 위치 55 및 56에서 "DG"를 다음 아미노산 잔기 쌍 중 어느 하나로 치환하도록 추가적으로 변이될 수 있다:

[0373] DE, DK, DA, EG, QG, RG, AA, EE, FF, GG, HH, KK, LL, DN, PQ, QQ, RR, DT, VV, WW, 또는 YY.

[0374] 따라서, 본원에 개시된 임의의 서열의 VH CDR2 서열은 위와 같은 방식으로 변형될 수 있다. 돌연변이 DE, DK, DA, EG, QG, 또는 RG가 바람직할 수 있다.

[0375] 위 서열적 취약성 수정 사항을 통합한 특정 바람직한 VH 서열은 도 20a에 제시되어 있으며, 이는 V1을 기반으로 한 인간화 변이체(v65 내지 v85)의 가변 중쇄를 개시한다. 이러한 서열은 SEQ ID NOs: 129 내지 149로 제시되어 있다.

[0376] 바람직한 양태에서, 본원에 개시되어 있고 위치 93 및 94에서 "DP"를 다음 아미노산 잔기 쌍:

[0377] DA, DK, DN, EP, KP, NP, QP, RP, AA, EE, FF, GP, HH, II, KK, LL, NN, QQ, RR, SP, TT, VV, WW, 또는 YY

[0378] 중 어느 하나로 치환하는 돌연변이를 포함하는 L-CDR3 서열 또는 VL 가변 경쇄 서열(인간화 또는 친화도-성숙된) 중 어느 하나는

[0379] 본원에 개시되어 있고 위치 55 및 56에서 "DG"를 다음 아미노산 잔기 쌍:

[0380] DE, DK, DA, EG, QG, RG, AA, EE, FF, GG, HH, KK, LL, DN, PQ, QQ, RR, DT, VV, WW, 또는 YY

[0381] 중 어느 하나로 치환하는 돌연변이를 포함하는 H-CDR2 서열 또는 VH 가변 중쇄 서열(인간화 또는 친화도-성숙된) 중 어느 하나와 쌍을 이룰 수 있다.

[0382] 본 발명의 추가 양태에서, 친화도-성숙된 변이체인 mAb-v53의 경우, 가변 중쇄의 CDR2에서 위치 53 및 54의 "NS"(아스파라긴/세린)를 대체 아미노산으로 더 변이시키는 것이 유리할 수 있다. 예를 들어, 상기 N을 A, E, F, G, H, I, K, L, P, Q, R, V, W 또는 Y 중 하나로 치환하면서 위치 54의 S를 유지할 수 있다. 대안으로, 상기 S를 A, E, F, G, H, I, K, L, P, Q, R, V, W 또는 Y 중 하나로 치환하면서 위치 54의 N은 유지할 수 있다. 또는 N과 S를 모두 변경할 수도 있으며, 위 변형을 조합하여 사용할 수 있다.

[0383] **상세한 설명**

[0384] **재료 및 방법**

[0385] 일반적으로, 적용 가능한 경우, 본 발명의 항체를 생산하는 방법은 두 세포를 융합하여 하이브리도마(hybridoma)를 생성하는 단계, 본 발명의 뉴클레오타이드 서열을 숙주 세포에 도입하는 단계, 숙주 세포를 적절한 조건 하에서 본 발명의 항체 또는 이의 기능적 단편 또는 프로브의 암호화된 중쇄 및/또는 경쇄를 생산하기에 충분한 시간 동안 배양하는 단계, 이어서 항체 또는 이의 기능적 단편 또는 프로브의 중쇄 및/ 경쇄를 정제하는 단계를 포함할 수 있다.

[0386] STn 또는 알파-2,6 시알릴화 항원 군에 결합하는 본 발명의 항체 또는 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브의 재조합 발현은, 본 발명의 항체 또는 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터의 구축을 포함할 수 있다.

[0387] 벡터는 재조합 DNA 기술을 통해 제작될 수 있다. 이러한 벡터는 키메라 항체 서열을 생성할 수 있도록 다른 코딩 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 항체 분자의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(WO 86/05807 및 WO 89701036 참조)을 포함할 수 있으며, 이를 통해 본 발명의 항체, 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브의 아미노산 서열에 이어 항체의 전체 중쇄, 또는 경쇄, 또는 항체의 전체 중쇄 및 경쇄 모두를 포함하는 키메라 단백질의 발현이 가능해진다.

[0388] 발현 벡터는 형질감염(Transfection)/형질도입(Transduction) 기술을 통해 숙주 세포에 전달될 수 있으며, 결과적으로 생성된 세포는 본 발명의 항체 또는 이의 기능적 항체 단편을 생산한다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 항체 또는 이의 기능적 항체 단편 또는 프로브를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 숙주 세포를 포함한다.

[0389] 숙주 세포는 삽입된 뉴클레오타이드 서열로부터 유래된 생산물의 특성을 변경하기 위해 선택될 수 있다.

[0390] 일 양태에서, 이러한 숙주 세포는 암호화된 단백질에 당화(glycosylation) 또는 인산화(phosphorylation) 부위, 또는 기타 변형을 추가할 수 있다. 예를 들어, 숙주 세포는 단백질의 적절한 가공(processing) 및 세포 내 이동(cell trafficking)/분비(secretion)를 제공할 수 있다.

[0391] 마지막으로, 본 발명자들은 인간에서 정상적으로 생산되는 항체와의 유사성을 증가시키고 면역원성 효과를 감소시키기 위해, 부모인 L2A5 항체의 인간화를 포함하여 새롭고 향상된 유용한 항체 변이체를 제공하고, 약어 V1으로 명명된, 선택된 인간화 변이체의 항체 친화도 성숙을 통해 표적 STn에 대한 결합 및 친화도가 증가된 항체 변이체를 생성하였다.

[0392] 획득된 항체 클론/변이체는 다양한 암 세포주에 대한 결합, 표적에 대한 특이성 및 면역원성 측면에서 특성화되었으며, 이에 대한 상세한 내용은 아래에 기술된다.

[0393] 일반적으로, 기술 세부 사항 측면에서 본 발명자들이 사용한 방법 및 본 명세서에서 기술된 구체적인 과정은 해당 분야의 통상의 기술자에게 잘 이해될 것이다.

[0394] **인간화(Humanization)**

[0395] **가변 도메인 분석 및 CDR 식별**

[0396] 상보성 결정 영역(CDR)을 식별하고 가장 일치하는 생식계열(germline) 서열을 분석하기 위해 IMGT Domain Gap Align 도구가 사용되었다:

[0397] http://www.imgt.org/3Dstructure-DB/cgi/DomainGapAlign.cgi

[0398] **분자 모델링**

[0399] 분자 모델은 인-하우스(in-house) 소프트웨어를 사용하여 이전에 발표된 항체 결정 구조와의 상동성을 기반으로 VH 및 VL 도메인에 대해 구축되었다. PDB 파일을 통해 모든 분자 시각화 소프트웨어에서 볼 수 있다. 이미지는 PyMol을 사용하여 생성되었다.

[0400] **서열 취약성 분석(Sequence Liability Analysis)**

[0401] 항체 서열은 발표된 단백질 모티프를 기반으로 특정 취약성에 대해 분석되었다. 분석은 Microsoft Excel에 내장된 인-하우스 시스템을 이용하여 수행되었다. 사용된 소프트웨어는 다음 모티프를 사용하였고, 여기서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산을 나타낸다.

표 1

[0402]

| 위험도 | 취약성 | 모티프 |
|---|---|---|
| 높음 | 당화(Glycosylation) | NXS 또는 NXT |
| | 자유 시스테인(Free Cystein) | C |
| | 탈아미드화(Deamidation) | NG, NS 또는 QG |
| | 이성질화(Isomerization) | DG, DP 또는 DS |
| 중간 | 탈아미드화(Deamidation) | NH |
| | 가수분해(Hydrolysis) | NP |
| | 절단(Cleavage) | TS, KK, RK 또는 KR |
| | 트랜스글루타미나제(Transglutaminase) | LLQG |
| | 인테그린 결합(Integrin binding) | RGD 또는 KGD |
| | 플라스틱 결합(Plastic binding) | FHENSP 또는 WXXW |

[0403] **유전자 합성 및 클로닝**

[0404] 가변 중쇄 및 가변 경쇄 도메인은 5' 및 3' 말단에 적절한 제한 자리를 포함하도록 설계되어, Absolute Antibody 클로닝 및 발현 벡터에 클로닝할 수 있도록 하였다. 가변 도메인 서열은 인간 세포에서의 발현을 위해 코돈 최적화(codon optimization)되었다. 유전자 합성 후, 가변 도메인은 적절한 종 및 유형의 Absolute Antibody 벡터에 클로닝되었다. 정확한 서열은 DNASTAR Lasergene 소프트웨어를 사용하여 분석된 원시 데이터로 Sanger 시퀀싱을 통해 검증되었다. 서열이 확인된 후, 적절한 크기의 플라스미드 DNA를 준비하여 형질감염에 필요한 충분한 양의 고품질 DNA를 생성하였다.

[0405] **발현 및 정제**

[0406] HEK 293(인간 배아 신장 293) 포유류 세포를 일시적 형질감염을 위한 최적의 단계까지 확장하였다. 세포는 중쇄 및 경쇄 발현 벡터를 이용하여 일시적으로 형질감염되었으며, 추가로 6일간 배양되었다. 배양물은 4000 rpm에서 원심분리하여 수확한 후, 0.22 M 필터를 통해 여과되었다. 첫 번째 정제 단계는 Protein A 친화 크로마토그래피를 이용하여 수행되었으며, 시트르산 pH 3.0 완충액을 사용하여 용리한 후, pH 9.0의 0.5M Tris로 중화하였다. 이후, 얻어진 용리된 단백질은 탈염 컬럼을 사용하여 PBS로 완충액을 교환하였다. 항체의 농도는 UV 분광광도법(UV spectroscopy)을 통해 결정되었으며, 필요에 따라 항체를 농축하였다.

[0407] **항체 분석**

[0408] 항체 순도는 SDS-PAGE(sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis) 및 HPLC(high performance liquid chromatography)를 이용하여 결정하였다. SEC-HPLC는 적절한 크기 배제 컬럼(SEC)을 이용하여 Agilent 1100 시리즈 기기에서 수행되었다. 항체 발현 역가(titre)는 Protein A HPLC에 의해 결정되었다.

[0409] **인간화 항체 특성화**

[0410] 인간화 변이체가 부모 클론과 유사한 생물리학적 특성(특이성, 친화도 및 내재화)을 유지하는지를 확인하기 위해 다양한 검정이 수행되었다. 이러한 검정에는 다음이 포함된다:

[0411] · ELISA에 의한 BSM 뮤신(STn 캐리어)에 대한 결합 평가

[0412] · 다양한 STn+ 세포주에 대한 결합 평가(유세포 분석)

[0413] · STn-세린 글리칸과의 항체 상호작용을 이해하기 위한 NMR 연구

[0414] · 인 실리코(*in silico*) 면역원성 분석

[0415] · 항체 특이성을 결정하기 위한 글리칸 어레이

[0416] · SPR에 의한 친화도 측정

[0417] · 환자 유래 암 조직에 대한 mAb 결합을 평가하기 위한 TMA

[0418] **친화도 성숙**

[0419] **라이브러리 생성**

[0420] 부모 항체의 생물정보학적 분석을 수행하여 부위 특이적(site-directed) CDR-돌연변이 라이브러리를 생성하였다. 항체 Fv 영역의 상동성 모델링 및 템플릿에 CDR 이식을 수행한 후, 항원 결합에 관여할 가능성이 있는 CDR 잔기를 식별하였다. 중쇄에 대해 16개 위치 및 경쇄에 대해 14개 위치가 식별되었다. NGS 데이터베이스를 분석하여 특정 생식계열에서 일반적으로 사용되는 아미노산을 확인하였다. 이를 바탕으로, 항원 결합에 관여할 가능성이 있는 식별된 위치에 변이를 도입하여 변성된 코돈(degenerated codon)을 설계하였다. 바람직하지 않은 특성을 가지는 아미노산은 일반적으로 배제되었다. 돌연변이의 도입은 항체 사슬당 평균 네 개의 돌연변이를 가지는 가우시안 분포(Gaussian distribution)로 설명될 수 있다. 변성(degenerated) 코돈을 기반으로 프라이머가 설계되었으며, 이는 항체 서열에 돌연변이를 도입하는 데 사용되었다. 돌연변이된 항체 유전자들은 Yumab의 scFv 파지 디스플레이 벡터에 클로닝되었으며, 세 개의 라이브러리가 생성되어 항체-파지 입자로 패키징되었다. 총 기능적 다양성이 $5\times10^{8}$ cfu를 초과하는 라이브러리가 생성되었다. 기능적 개방 판독 틀(open reading frame, ORF)을 가지는 항체 클론들은 DNA 서열 분석을 통해 결정되었다. 항체-파지 입자의 패키징 및 정제로 각 라이브러리당 적어도 $3\times10^{11}$ cfu/ml가 생성되었다.

[0421] **시험관 내(*in-vitro*) 선별에 의한 친화도 성숙**

[0422] 생성된 항체-파지 라이브러리는 시험관 내(in-vitro) 선별에 의해 친화도 성숙을 수행하는 데 사용되었다. 각 개별 라이브러리에 대해 기능적 크기에 대한 전체적으로 동일한 과량의 항체-파지 입자가 사용되었다. 특정 양이 시험관 내 선별을 위해 하나의 라이브러리로 풀링되었다.

[0423] 첫 번째 패닝(panning) 라운드에서는 비오틴화된(biotinylated) BSM이 사용되었다. 비오틴화된 단백질에서 생성된 패닝 라운드 1의 항체-파지 아웃풋은 STn+ 세포의 수를 감소시키는 두 번째 라운드에 사용되어, 엄격성(stringency)을 높이고 아웃풋을 친화도가 증가한 항체로 유도하였다. 두 개의 패닝 라운드 모두에서 여러 음성 항원에 대한 음성 선별(negative selection)이 수행되었다. 시험관 내 선별에 의한 친화도 성숙에는 네 가지의 다른 전략이 사용되었다. 전략 1에서 4로 진행할수록 엄격성을 높임으로써 용출된 항체-파지 입자의 양이 감소할 것으로 예상된다.

[0424] **항체 스크리닝**

[0425] 패닝 라운드 2 이후 용출된 항체-파지 입자는 E. coli 감염에 사용되었다. 항체 스크리닝을 위하여 각 전략으로부터 384개의 클론이 무작위로 선택되었다. 총 1536개의 항체 클론이 박테리아 시스템에서 단일클론 scFv 항체 생산을 위해 사용되었다. 생산된 항체 클론들은 양성 및 음성 세포주에서의 결합 활성이 테스트되었다. 제공된 대조 항체(IgG) 및 부모 scFv 항체는 양성 대조군으로 사용되었다. 부모 scFv 항체는 신호 대 노이즈(signal-to-noise) 비율이 20으로 확인되었으며, 이에 따라 신호 대 노이즈 비율이 20을 초과하는 클론들은 히트(hit)로 식별되었다.

[0426] **항체 시퀀싱**

[0427] 210개의 클론이 히트로 확인되었으며, DNA 서열 분석을 위해 선택되었다. 서열 분석 결과, 40개의 고유하게 변이된 항체가 확인되었다. 이러한 항체들은 CDR 내에서 1개에서 6개까지의 돌연변이를 포함하고 있었다. 여러 개의 핫스팟 돌연변이(hotspot mutation)가 확인되어 다른 위치에서 바람직한 돌연변이를 나타냈다.

[0428] 또한, 40개의 고유하게 변이된 항체들 모두가 선택되어 용해성(soluble) scFv가 생산되었다. 이 생산물은 두 개의 양성 항원(비오틴화된 BSM 및 비-비오틴화된 BSM)과 두 개의 음성 항원(스트렙타비딘 및 BSA)에 대한 ELISA 스크리닝에 사용되었다. 분석을 위해 양성 및 음성 항원 간의 신호 대 노이즈 비를 계산하였다. 대부분의 항체는 두 양성 항원에 강력하게 결합하고 음성 항원에는 결합하지 않았다. 생성된 결과를 바탕으로 항체를 선택하여 최종 형태로 변환하고 포유류 세포 배양에서 생산하였다.

[0429] **최종 형태(인간 IgG1)로의 변환:**

[0430] 획득한 결과를 바탕으로, 인간 IgG1으로 변환하기 위하여 20개의 항체가 선택되었다. 항체를 Yumab의 포유류 발현 벡터에 클로닝하였고 포유류 세포 배양에서 생산하였다. 항체는 Protein A 친화 크로마토그래피를 사용하여 정제되었고 인산완충식염수로 완충액이 교환되었다. 품질 관리는 US/VIS 분광광도법 및 환원 SDS-PAGE에 의해 수행되었다. 18개의 항체가 성공적으로 생산되어 높은 순도와 무결성을 보였다. 동시에 부모 항체를 동일한 형태로 클로닝하여 동시에 생산했다.

[0431] **친화도 랭킹**

[0432] 항체 결합의 검증을 위해, 제공된 양성(MDA-MB-231 STn) 및 음성 세포주(MDA-MB-231 WT)와 소 하악 뮤신(Bovine Submaxillary Mucin, BSM)에 대한 적정(titration)이 수행되었다. STn을 자연적으로 발현하는 세포주(COLO205, SNU16, OV90)를 사용하여 추가 적정 실험이 수행되었다. 모든 항체는 표적 세포에 대해 강력하고 특이적으로 결합하는 것으로 나타났다. EC50 값이 계산되었다. 최상의 항체는 약 0.6 nM의 EC50 값을 보인 반면, 부모 항체는 2 nM의 EC50 값으로 계산되었다. 친화도-성숙된 항체 클론의 특이성은 글리칸 어레이에 의해 평가되었다.

[0433] **결과**

[0434] **인간화 항체**

[0435] **EC50 ELISA - BSM**

[0436] 표적 항원 STn에 대한 항체 결합을 평가하기 위하여, 우리는 자연적으로 STn을 발현하는 뮤신인 소 하악 뮤신(Bovine Submaxillary Mucin, BSM)을 이용한 시험관 내 검정을 채택하였다. 인간화 변이체(V1, V2 및 V3)를 BSM-코팅 웰을 사용하여 배양한 후, ELISA 검정을 통해 결합을 평가하였다. 흡광도는 450 nm에서 측정되었으며, 정규화된 EC50은 도 8에 나타낸 바와 같이 계산되었다.

[0437] 도 8은 인간화 클론 V1, V2 및 V3를 이용하여 정규화된 EC50을 나타낸다. ELISA 검정은 소 하악 뮤신(BSM)을 사용하여 수행되었다. 96 웰 플레이트는 1X PBS에 용해된 BSM [3㎍/mL]을 이용하여 코팅되었다. 흡광도는 450 nm에서 마이크로플레이트 리더를 사용하여 측정되었다. 흡광도 값은 배경에 대해 정규화되었으며, 그래프에 나타낸 바와 같이 항체 용량(로그 스케일)에 대한 용량 반응 효과의 백분율(%)로 플롯되었다. 각 조건에 대한 EC50(㎍/mL)이 계산되었다. 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 항원 STn에 결합하는 인간화 항체 클론을 제공하며, 여기서 위에서 설명된 시험에 따른 EC50은 0.5 미만, 예를 들어 0.05 내지 0.5의 범위이다. 예를 들어, V1 클론에 대해서는 0.3238 내지 0.4573, V2 클론에 대해서는 0.06649 내지 0.1365, V3 클론에 대해서는 0.3440 내지 0.4490의 범위일 수 있다.

[0438] 본 명세서에 개시된 바와 같이, 항체 클론 V2는 본 명세서에서 설명된 BSM ELISA를 이용하여 측정된 결합 친화도가 다른 mAb 클론 V1 및 V3에 비해 용량 반응 효과의 백분율이 3배 더 높아, 낮은 농도에서도 더 우수한 결합 활성을 시사한다. 상대적인 EC50 값은 도 8의 범례에 포함되어 있으며, V2 클론의 EC50이 V1 및 V3 클론에 비해 3배 감소하였음을 보여준다. 이러한 결과를 종합하면, 이들 인간화 변이체가 표적 항원 STn에 대해 우수한 결합 특성을 가진다는 것을 나타낸다.

[0439] **STn+ 세포주에 대한 결합**

[0440] 도 9는 인간화 클론이 여러 STn+ 세포주에 결합하는 결과를 나타낸다. 이들 세포주 중 네 개는 낮은 수준(LS174T, OVCAR8), 중간 수준(SNU16) 및 높은 수준(OV90)을 포함하여 서로 다른 수준에서 STn의 자연적 발현을 나타내는 반면, 두 개의 세포주는 STn (PANC1-STn 및 MDA-MB-231-STn)의 유전적 과발현이 나타났다. 이러한 세포주에서 STn 발현 수준이 다르기 때문에, 낮은 STn 발현 세포주에 비해 고발현 세포주에서 더 낮은 EC50(낮은 농도에서 더 높은 결합)이 나타났다. 그럼에도 불구하고, 결과에 따르면 세 가지 mAb 변이체(V1, V2 및 V3)는 STn을 발현하는 다양한 세포주에 대해 높은 결합을 유지하여, STn 항원 결합 프로파일에 클러스터링(clustering)을 나타냈다.

[0441] **NMR**

[0442] 도 10은 NMR 연구가 항체와 글리칸 분자 사이의 접촉/상호작용 지점을 식별할 수 있는 방법을 보여준다. 데이터는 핵자기공명(NMR)을 사용하여 포화 전이 차이(STD: Saturation Transfer Difference)로 수집하여 용액 내 리간드 STn과 mAb 사이의 상호작용을 연구하였다. 이 실험에서, 인간화 변이체 6 (V6)을 사용하여, 항체가 주로 STn의 시알산 부분(100-76% STD가 있는 큰 원)에 결합하지만 도식의 우측 범례에 따르면 GalNac 부분과도 상호작용하는 것으로 관찰되었다.

[0443] **SPR**

[0444] 도 11은 다양한 항-STn 항체의 친화도 및 동역학적 매개변수를 측정하는 데 사용된 표면 플라스몬 공명(SPR:Surface Plasmon Resonance) 데이터를 요약한 것이다. BSA-STn을 칩에 고정화하고 결합 단계로서 항체를 표면 위로 주입했다. 시험된 인간화 변이체(V1, V2 및 V3)는 29 nM에서 39 nM 범위의 KD로 BSA-STn에 대해 높은 친화도를 나타냈다. CBS-PC 클론(인간 양성 STn 대조군)과 BSA-STn 간에는 상호작용이 검출되지 않았다.

[0445] **글리칸 어레이**

[0446] 도 12 및 도 19는 다양한 고정화된 글리칸 프로브가 있는 칩을 이용하여, 본 검정이 α2-6 시알릴화 글리칸 패널에 대한 항체의 결합 특이성과 결합 강도를 평가할 수 있음을 보여준다. 도 12A는 V1 및 V3 클론을 사용할 경우, "양성 대조군" mAb에 비해 세린을 통한 STn에 대한 결합이 2배 증가함을 나타낸다. 도 12B는 인간화 mAb가 부모 L2A5 mAb에 비해 STn-Ser에 대한 특이성을 유지하는 방법을 보여주며, 인간화 과정이 mAb의 특성을 변경하지 않았음을 확인하면서 부모 L2A5에 비해 STn-Thr 프로브에 대한 결합이 증가하여 표적에 대한 결합이 개선되었음을 보여준다. 또한, 도 19는 친화도-성숙된 클론과 1세대 인간화 클론 V1이 CBS-PC 대조군 항체에 비해 STn-Ser에 대한 결합이 약 30배 증가했음을 나타낸다. 마지막으로, CBS-PC 대조군 항체와 비교하여 V64 및 V25에서는 STn-Thr에 대한 결합이 30배 증가하는 것으로 나타난 반면, V1, V46 및 V53에서는 10배 증가한 것으로 나타났다. 이러한 데이터를 종합하면, 본 발명의 항체가 STn-Ser뿐만 아니라 STn-Thr을 통해서도 향상된 결합 친화도를 나타냄을 확인할 수 있다.

[0447] **인 실리코(*In silico*) 면역원성 분석**

[0448] HLA 컨텍스트 및 기타 요인에 따라, 치료적 항체는 면역원성이 있어 분자의 조기 제거 또는 중화로 이어질 수 있는 면역 반응을 유도할 수 있다(인간 항-마우스 단일클론 항체 반응 또는 HAMA). 인간화 CBS 변이체를 분석하고 키메라 CBS 버전(이전에 WO2019147152 A1에 공개된 것)와 비교한 전반적인 면역원성을 예측하기 위하여 in silico 도구를 사용하여 항체 서열을 분석하였다. 도 13 A-D에 나타난 바와 같이, 이 분석의 결과는 전반적인 면역원성을 예측하는 데 도움이 되며, 우리는 필요한 경우 추가적인 서열 최적화를 위한 가이드로서 사용될 수 있음을 확인하였다.

[0449] 도 13 (A-D)은 키메라/부모 L2A5 Ab와 비교한 V1 및 V2에서의 VH 및 VL 친화도 예측을 나타낸다. NetMHCIIPan 4.0 도구를 사용하여 매개변수를 단백질 서열 내 위치, %Rank EL (percentile rank of eluted ligand prediction score: 용출된 리간드 예측 점수의 백분위 순위), BA (Binding Affinity: 결합 친화도), SB (Strong Binder: 강한 결합제), WB (Weak Binder: 약한 결합제)로 설정했다. 항체 서열은 FASTA 포맷으로 업로드했다. 친화도 값은 해당 도구에 의해 제공된 결합 친화도(BA)를 기준으로 계산되었다(1/EC50 x 100).

[0450] 가변 중쇄(VH) 분석에서 얻은 결과는 CBS-V1과 CBSOV2 모두 키메라 CBS(chimeric L2A5) 항체에 비해 면역원성 펩타이드 수가 감소한 것으로 나타났다(도 A-B). 마지막으로 가변 경쇄(VL)의 예측 결과는 CBS-V1이 키메라 CBS(chimeric L2A5) 항체에 비해 면역원성 펩타이드 수가 감소한 반면, CBS-V2는 키메라 CBS에 비해 면역원성 펩타이드 수가 증가한 것으로 나타났다(도 C-D).

[0451] 이러한 인 실리코(*in silico*) 예측을 사용하여, 키메라 L2A5 Ab와 비교하였을 때 인간화 클론 V1 및 V2에서 면역원성 펩타이드가 전반적으로 감소한 것을 볼 수 있으며, 이러한 결과는 이들 변이체가 키메라 CBS와 비교했을 때 면역원성이 낮고 따라서 추가 개발에 더 적합하다는 증거를 제공한다.

[0452] **내재화 검정(Internalization assay)**

[0453] 본 연구의 목적은 STn을 과발현하는 유방암 세포주(MDA-MB231-STn)에서 CBS 항-STn 항체의 내재화(internalization) 동역학을 평가하는 것이었다. 이 특징을 평가하기 위해 우리는 도 14에 나타낸 바와 같이, 음성(IgG) 및 양성(3F1) 항체 대조군과 함께 인간화 항체 클론(V1 및 V2)을 사용하여 내재화 검정을 평가하였다.

[0454] 도 14는 STn을 과발현하는 유방암 세포주인 MDA-MB231에서 인간화 Ab 변이체(V1, V2)를 사용한 항체 내재화 검정 분석 결과를 나타낸다. 각 웰당 $1x10^5$ 표적 세포(MDA-MB-231 STn+)가 96-웰 플레이트에 플레이팅되었다. 항체(10 ug/mL)를 표적 세포와 함께 2 시간, 6 시간 또는 16 시간 동안 배양하고(각 조건에 대해 3중), 유세포 분석법(flow cytometry)으로 pHrodo 형광을 측정하였으며, 인간 IgG1 [2.59 mg/mL](Abcam, Lot. GR3218380-20)을 음성 대조군으로 사용하였다. 상업용 항-STn 항체인 3F1 [2.57 mg/mL]을 양성 대조군으로 사용하고 인간화 변이체 V1 및 V2 [1 mg/mL]를 검정에서 시험하였다. 이 검정에서 항체는 초기 엔도솜에서 발견되는 낮은 pH 조건에서만 활성화되는 Zenon pHrodo 형광단(Invitrogen, Cat.Z25611)으로 표지되었다. 항체 내재화는 유세포 분석법으로 pHrodo 형광을 측정하여 간접적으로 평가하였다. 각 항체의 MFI 데이터를 배경(표적 세포만) MFI로 나누어 신호-대-배경 비율(signal-to-background ratio, S/B)을 계산하였다. S/B 데이터는 각 시간 지점에 대한 평균 +/- SD로 플롯하였다.

[0455] 결론적으로, CBS-V1 및 CBS-V2는 3F1 mAb와 비교했을 때 MDA-MB-231 STn+ 세포에서 더 높은 내재화 프로파일을

보였다. 내재화는 시간 의존적이었으며, 6 시간에서 피크에 가까운 신호를 보였고, 중간 정도에서 빠른 정도의 내재화 동역학을 보였다.

[0456] **TMA (조직 마이크로어레이)**

[0457] 새로 생성된 인간화 Ab-클론의 Ab 결합 능력을 정량적으로 평가하기 위해, 우리는 TMA 슬라이드에서 항-인간 STn V1, V2 및 V3 Ab를 사용하여 면역조직화학(IHC)을 수행하였다. 이 분석에서 다음의 Ab가 암 종양(40 가지 유형, 95개 케이스) 및 암 전이(48개 케이스)로 다양한 TMA 패널을 사용하여 시험되었다. V1, V2 및 V3와 대조군(1차 및 아이소타입 없음)을 사용한 대표적인 IHC 이미지가 도 15에 나타나 있다.

[0458] 도 15는 결장 암종(colon carcinoma)과 다양한 전이성 조직에서 인간화 V1, V2 및 V3 항체 클론을 사용한 대표적인 IHC 염색을 보여준다. Leica Bond 자동 면역 염색기와 3개의 항-STn 항체 V1, V2 및 V3 (1:5000)와 음성(1차 항체 대조군 없음) 및 인간 IgG 아이소타입 대조군을 pH 6.0의 시트르산 완충액으로 사용하여 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 인간 결장 암종 조직에 대해 면역조직화학(IHC)을 수행하였다. 염색은 DAB(갈색)로 시각화되었고, 헤마톡실린은 핵 대조염색(청색)으로 사용되었다. 전체 슬라이드 이미지는 Panoramic SCAN(3D Histech)을 사용하여 생성되었다. 도면의 스케일 막대는 50 μm을 나타낸다.

[0459] IHC와 인간화 Ab(V1, V2 및 V3)를 함께 사용하여 얻은 결과, 대조군(1차 및 인간 아이소타입 없음)과 비교하여 결장암(colorectal cancer)과 전이성 조직 모두에서 표적 항원 STn에 대한 강한 친화도가 나타났다. 흥미롭게도, 항-STn의 세가지 인간 변이체 모두는 매우 유사한 결합 패턴을 보였다.

[0460] **결론 - 인간화**

[0461] 얻어진 결과로부터 도출할 수 있는 주요 발견 사항 및 결론은 다음과 같다:

[0462] · 부모 L2A5로부터 유래된 인간화 클론은 성공적으로 생성된 것으로 나타났다.

[0463] · 변이체 V1, V2 및 V3은 STn에 대한 높은 결합 및 특이성을 유지하는 것으로 나타났다.

[0464] · V1 및 V2는 부모 클론에 비해 면역원성이 더 낮을 것으로 예측된다.

[0465] · 우리는 V1을 친화도 성숙 과정의 출발점으로 사용하였으며, 이에 대한 추가적인 결과는 아래에 기술되어 있다.

[0466] **친화도-성숙된 클론**

[0467] **결과**

[0468] **EC50 ELISA - BSM**

[0469] 이는 위에서 설명한 바와 같이 친화도-성숙된 클론에 대해 수행되었다.

[0470] 도 16은 CDR 영역에 점 돌연변이를 갖는 특정 클론에 대한 EC50 ELISA 결과를 보여주며(친화도 성숙 과정 후 선별된 것) - 이들은 ELISA에 의해 BSM 뮤신에 대해 스크리닝되었다. 그 결과 친화도-성숙된 변이체들은 부모 V1 클론에 비해 더 낮은 농도에서 더 낮은 EC50 및 0.5 내지 1배의 결합 효능을 가진다.

[0471] **EC50 세포주 - COLO205, SNU16, OV90, MDA-MB-231-STn**

[0472] 이는 위에서 설명한 바와 같이 친화도-성숙된 클론에 대해 수행되었다.

[0473] 도 17은 다양한 STn 발현 수준을 갖는 세포주에서 새로운 친화도-성숙된 항체 변이체의 결합 프로파일의 결과를 보여준다. 각 항체는 7-point 농도 곡선을 사용하여 적정되었으며, 결합 강도는 형광단에 접합된 2차 항체를 사용하여 유세포 분석을 통해 측정되었다.

[0474] MDA-MB-231 STn 세포에서 얻은 결합 결과를 바탕으로 각 항체에 대한 EC50이 계산되었으며, 이는 도 18에 나타나 있다. 표에는 각 클론에 대해 얻은 EC50과 검출된 최대 MFI가 요약되어 있다.

[0475] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같이 항원 STn에 결합하는 친화도-성숙된 인간화 항체 클론을 제공하며, 상기에서 설명된 시험에 따른 EC50은 적어도 145 ng/mL 이하, 바람직하게는 적어도 110 ng/mL 이하, 더 바람직하게는 100 ng/mL 이하, 또는 적어도 80 ng/mL 이하이다.

[0476] **글리칸 어레이 - 친화도-성숙된 클론**

[0477] 이는 위에서 설명한 바와 같이 친화도-성숙된 클론에 대해 수행되었다.

[0478] 친화도-성숙된 클론은 다양한 시알릴화된 프로브로 글리칸 어레이에서 평가되었으며, 그 결과는 도 19에 나타나 있다. 친화도-성숙된 클론은 STn-세린 및 STn-트레오닌(프로브 3 및 4)에 대한 특이성을 유지하면서, 다른 프로브에 대해서는 잔여(residual) 결합만을 보이는 것으로 나타났다.

[0479] **결론 - 친화도 성숙**

[0480] 얻어진 결과로부터 도출할 수 있는 주요 발견 사항 및 결론은 다음과 같다:

[0481] · V1 CDR의 특정 영역에 점 돌연변이를 도입하면 보다 높은 결합 친화도를 가지는 클론이 생성되었다.

[0482] · 더 높은 결합 친화도에도 불구하고, 친화도-성숙된 클론은 여전히 STn에 대해 특이적이다. 이는 놀라운 결과이다.

## *도면*

### *도면1a*

| SEQ ID NO | 변이체(VH 또는 VL 서열) | SEQ ID NO | 변이체(VH 또는 VL 서열) |
|---|---|---|---|
| 1 | mAb_VH-v1 | 43 | mAb_VL-v19 |
| 2 | mAb_VH-v2 | 44 | mAb_VL-v20 |
| 3 | mAb_VH-v3 | 45 | mAb_VL-v21 |
| 4 | mAb_VH-v4 | 46 | mAb_VL-v22 |
| 5 | mAb_VH-v5 | 47 | mAb_VL-v23 |
| 6 | mAb_VH-v6 | 48 | mAb_VL-v24 |
| 7 | mAb_VH-v7 | 49 | mAb_VH-v25 |
| 8 | mAb_VH-v8 | 50 | mAb_VH-v26 |
| 9 | mAb_VH-v9 | 51 | mAb_VH-v27 |
| 10 | mAb_VH-v10 | 52 | mAb_VH-v28 |
| 11 | mAb_VH-v11 | 53 | mAb_VH-v29 |
| 12 | mAb_VH-v12 | 54 | mAb_VH-v30 |
| 13 | mAb_VH-v13 | 55 | mAb_VH-v31 |
| 14 | mAb_VH-v14 | 56 | mAb_VH-v32 |
| 15 | mAb_VH-v15 | 57 | mAb_VH-v33 |
| 16 | mAb_VH-v16 | 58 | mAb_VH-v34 |
| 17 | mAb_VH-v17 | 59 | mAb_VH-v35 |
| 18 | mAb_VH-v18 | 60 | mAb_VH-v36 |
| 19 | mAb_VH-v19 | 61 | mAb_VH-v37 |
| 20 | mAb_VH-v20 | 62 | mAb_VH-v38 |
| 21 | mAb_VH-v21 | 63 | mAb_VH-v39 |
| 22 | mAb_VH-v22 | 64 | mAb_VH-v40 |
| 23 | mAb_VH-v23 | 65 | mAb_VH-v41 |
| 24 | mAb_VH-v24 | 66 | mAb_VH-v42 |
| 25 | mAb_VL-v1 | 67 | mAb_VH-v43 |
| 26 | mAb_VL-v2 | 68 | mAb_VH-v44 |
| 27 | mAb_VL-v3 | 69 | mAb_VH-v45 |
| 28 | mAb_VL-v4 | 70 | mAb_VH-v46 |
| 29 | mAb_VL-v5 | 71 | mAb_VH-v47 |
| 30 | mAb_VL-v6 | 72 | mAb_VH-v48 |
| 31 | mAb_VL-v7 | 73 | mAb_VH-v49 |
| 32 | mAb_VL-v8 | 74 | mAb_VH-v50 |
| 33 | mAb_VL-v9 | 75 | mAb_VH-v51 |
| 34 | mAb_VL-v10 | 76 | mAb_VH-v52 |
| 35 | mAb_VL-v11 | 77 | mAb_VH-v53 |
| 36 | mAb_VL-v12 | 78 | mAb_VH-v54 |
| 37 | mAb_VL-v13 | 79 | mAb_VH-v55 |
| 38 | mAb_VL-v14 | 80 | mAb_VH-v56 |
| 39 | mAb_VL-v15 | 81 | mAb_VH-v57 |
| 40 | mAb_VL-v16 | 82 | mAb_VH-v58 |
| 41 | mAb_VL-v17 | 83 | mAb_VH-v59 |
| 42 | mAb_VL-v18 | 84 | mAb_VH-v60 |

도면1b

| SEQ ID NO | 변이체(VH 또는 VL 서열) | SEQ ID NO | 변이체(VH 또는 VL 서열) |
|---|---|---|---|
| 85 | mAb_VH-v61 | 127 | mAb_VL-v63 |
| 86 | mAb_VH-v62 | 128 | mAb_VL-v64 |
| 87 | mAb_VH-v63 | 129 | mAb_VH-v65 |
| 88 | mAb_VH-v64 | 130 | mAb_VH-v66 |
| 89 | mAb_VL-v25 | 131 | mAb_VH-v67 |
| 90 | mAb_VL-v26 | 132 | mAb_VH-v68 |
| 91 | mAb_VL-v27 | 133 | mAb_VH-v69 |
| 92 | mAb_VL-v28 | 134 | mAb_VH-v70 |
| 93 | mAb_VL-v29 | 135 | mAb_VH-v71 |
| 94 | mAb_VL-v30 | 135 | mAb_VH-v72 |
| 95 | mAb_VL-v31 | 137 | mAb_VH-v73 |
| 96 | mAb_VL-v32 | 138 | mAb_VH-v74 |
| 97 | mAb_VL-v33 | 139 | mAb_VH-v75 |
| 98 | mAb_VL-v34 | 140 | mAb_VH-v76 |
| 99 | mAb_VL-v35 | 141 | mAb_VH-v77 |
| 100 | mAb_VL-v36 | 142 | mAb_VH-v78 |
| 101 | mAb_VL-v37 | 143 | mAb_VH-v79 |
| 102 | mAb_VL-v38 | 144 | mAb_VH-v80 |
| 103 | mAb_VL-v39 | 145 | mAb_VH-v81 |
| 104 | mAb_VL-v40 | 146 | mAb_VH-v82 |
| 105 | mAb_VL-v41 | 147 | mAb_VH-v83 |
| 106 | mAb_VL-v42 | 148 | mAb_VH-v84 |
| 107 | mAb_VL-v43 | 149 | mAb_VH-v85 |
| 108 | mAb_VL-v44 | 150 | mAb_VL-v65 |
| 109 | mAb_VL-v45 | 151 | mAb_VL-v66 |
| 110 | mAb_VL-v46 | 152 | mAb_VL-v67 |
| 111 | mAb_VL-v47 | 153 | mAb_VL-v68 |
| 112 | mAb_VL-v48 | 154 | mAb_VL-v69 |
| 113 | mAb_VL-v49 | 155 | mAb_VL-v70 |
| 114 | mAb_VL-v50 | 156 | mAb_VL-v71 |
| 115 | mAb_VL-v51 | 157 | mAb_VL-v72 |
| 116 | mAb_VL-v52 | 158 | mAb_VL-v73 |
| 117 | mAb_VL-v53 | 159 | mAb_VL-v74 |
| 118 | mAb_VL-v54 | 160 | mAb_VL-v75 |
| 119 | mAb_VL-v55 | 161 | mAb_VL-v76 |
| 120 | mAb_VL-v56 | 162 | mAb_VL-v77 |
| 121 | mAb_VL-v57 | 163 | mAb_VL-v78 |
| 122 | mAb_VL-v58 | 164 | mAb_VL-v79 |
| 123 | mAb_VL-v59 | 165 | mAb_VL-v80 |
| 124 | mAb_VL-v60 | 166 | mAb_VL-v81 |
| 125 | mAb_VL-v61 | 167 | mAb_VL-v82 |
| 126 | mAb_VL-v62 | 168 | mAb_VL-v83 |

도면1c

| SEQ ID NO | 변이체(VH 또는 VL 서열) | SEQ ID NO | 변이체(VH 또는 VL 서열) |
|---|---|---|---|
| 169 | mAb_VL-v84 | 172 | mAb_VL-v87 |
| 170 | mAb_VL-v85 | 173 | mAb_VL-v88 |
| 171 | mAb_VL-v86 | | |

도면2

| 클론 | VH의 아미노산 | VL의 아미노산 |
|---|---|---|
| 부모 L2A5 | EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCS VIGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLE WMGSINYDGSNIYNPSLKDRISIT RDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYY CARGGDYWGQGTSVTVSS | DIVLTQTPAIMSASPGEKVTLTCSASS SVSYMHWFQQKSGTSPKRWIYDTSK LASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSME AEDAAAYYCQQWSSDPPMLTFGAGT KLELK |
| CBS-V1 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCT VIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL EWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTIS RDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGGDYWGQGTTVTVSS | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASS SVSYMHWFQQKPGQAPRRWIYDTSK RATGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLE PEDFAAYYCQQWSSDPPMLTFGGGT KLEIK |
| CBS-V3 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCS VIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL EWIGSINYDGSNIYNPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGGDYWGQGTTVTVSS | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASS SVSYMHWFQQKPGQAPRRWIYDTSK RATGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLE PEDFAAYYCQQWSSDPPMLTFGGGT KLEIK |
| CBS-V2 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCS VIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGL EWIGSINYDGSNIYNPSLKDRVTIS RDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGGDYWGQGTTVTVSS | DIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASS SVSYMHWFQQKSGQAPKRWIYDTSK LASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEA EDFAAYYCQQWSSDPPMLTFGGGTK LEIK |

도면3a

```
부모          EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVIGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGSINYDGSNIY      60
CBS-V1_VH     QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIY      60
CBS-V3_VH     QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCSVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIY      60
CBS-V2_VH     QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCSVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIY      60
              :***************:*****:***************** **: ***:***********

부모          NPSLKDRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCARGGDYWGQGTSVTVSS     113
CBS-V1_VH     NPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS     113
CBS-V3_VH     NPSLKDRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS     113
CBS-V2_VH     NPSLKDRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS     113
              *****.*::*:******** ***.***: ***.***************:*****
```

도면3b

```
부모          DIVLTQTPAIMSASPGEKVTLTCSASSSVSYMHWFQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAR      60
CBS-V1_VL     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIYDTSKRATGVPAR      60
CBS-V3_VL     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIYDTSKRATGVPAR      60
CBS-V2_VL     DIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKSGQAPKRWIYDTSKLASGVPAR      60
              :*****:** :* ****:.**:***************** * :*:******** *:*****

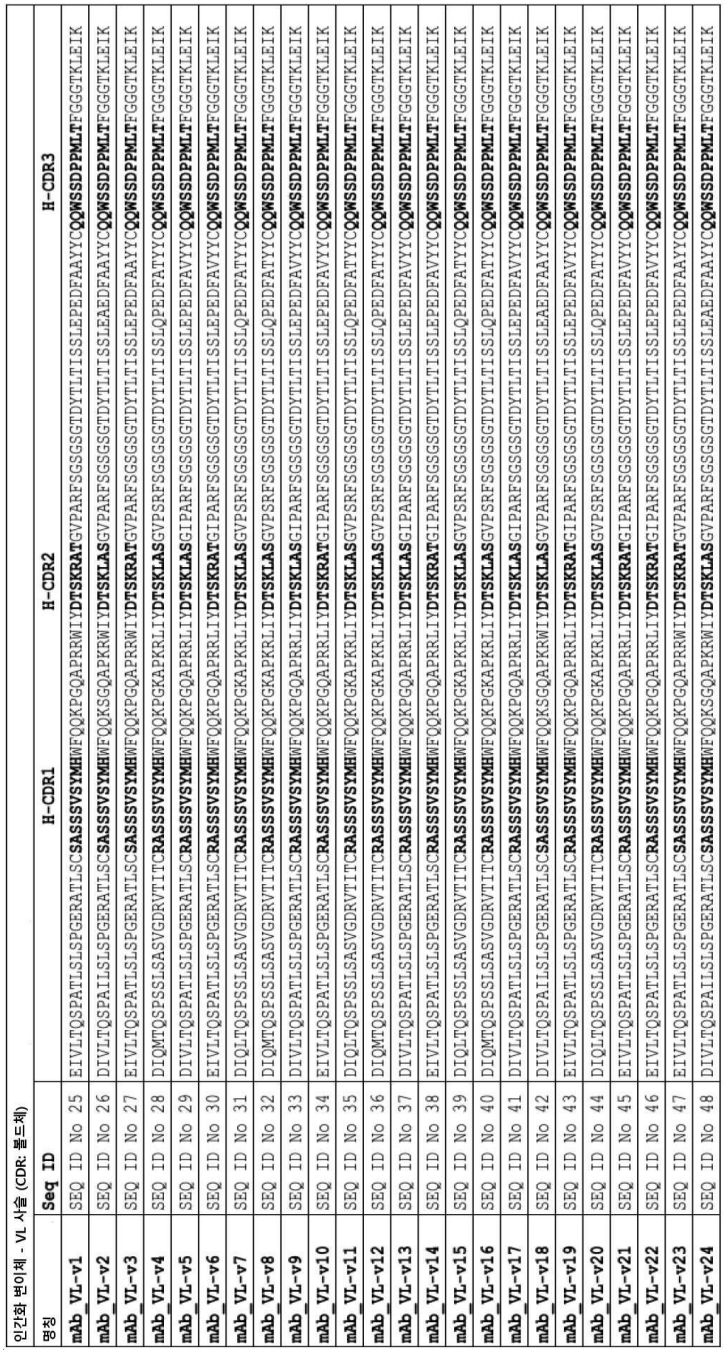
부모          FSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAAAYYCQQWSSDPPMLTFGAGTKLELK  108
CBS-V1_VL     FSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPMLTFGGGTKLEIK  108
CBS-V3_VL     FSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPMLTFGGGTKLEIK  108
CBS-V2_VL     FSGSGSGTDYTLTISSLEAEDFAAYYCQQWSSDPPMLTFGGGTKLEIK  108
              ********.*:*****:* ** ******************.*****:*
```

도면4

인간화 변이체 - VH 사슬 (CDR: 볼드체)

| 명칭 | Seq ID | H-CDR1 | H-CDR2 | H-CDR3 |
|---|---|---|---|---|
| mAb_VH-v1 | SEQ ID No 1 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWIG**SINYDGSNIYNPSLKS**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v2 | SEQ ID No 2 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCSVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWIG**SINYDGSNIYNPSLKD**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v3 | SEQ ID No 3 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCSVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWIG**SINYDGSNIYNPSLKD**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v4 | SEQ ID No 4 | EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWMG**SINYDGSNIYNPSLKS**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v5 | SEQ ID No 5 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWIG**SINYDGSNIYNPSLKS**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v6 | SEQ ID No 6 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWIG**SINYDGSNIYNPSLKS**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v7 | SEQ ID No 7 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWIG**SINYDGSNIYNPSLKS**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v8 | SEQ ID No 8 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWIG**SINYDGSNIYNPSLKS**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v9 | SEQ ID No 9 | EVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKALEWMG**SINYDGSNIYNPSLKT**RLTISRDTSKNQFVLTMTNMDPVDTATYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v10 | SEQ ID No 10 | EVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKALEWMG**SINYDGSNIYNPSLKT**RLTISRDTSKNQFVLTMTNMDPVDTATYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v11 | SEQ ID No 11 | EVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKALEWMG**SINYDGSNIYNPSLKT**RLTISRDTSKNQFVLTMTNMDPVDTATYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v12 | SEQ ID No 12 | EVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKALEWMG**SINYDGSNIYNPSLKT**RLTISRDTSKNQFVLTMTNMDPVDTATYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v13 | SEQ ID No 13 | QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKALEWIG**SINYDGSNIYNPSLKT**RLTISRDTSKNQFVLTMTNMDPVDTATYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v14 | SEQ ID No 14 | QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKALEWIG**SINYDGSNIYNPSLKT**RLTISRDTSKNQFVLTMTNMDPVDTATYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v15 | SEQ ID No 15 | QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKALEWIG**SINYDGSNIYNPSLKT**RLTISRDTSKNQFVLTMTNMDPVDTATYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v16 | SEQ ID No 16 | QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKALEWIG**SINYDGSNIYNPSLKT**RLTISRDTSKNQFVLTMTNMDPVDTATYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v17 | SEQ ID No 17 | EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWMG**SINYDGSNIYNPSLKS**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v18 | SEQ ID No 18 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWIG**SINYDGSNIYNPSLKS**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v19 | SEQ ID No 19 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCSVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWIG**SINYDGSNIYNPSLKD**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v20 | SEQ ID No 20 | EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWMG**SINYDGSNIYNPSLKS**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v21 | SEQ ID No 21 | EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWMG**SINYDGSNIYNPSLKS**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTTVTVSS | |
| mAb_VH-v22 | SEQ ID No 22 | EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCSVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWMG**SINYDGSNIYNPSLKD**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTSVTVSS | |
| mAb_VH-v23 | SEQ ID No 23 | EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCSVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWMG**SINYDGSNIYNPSLKD**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTSVTVSS | |
| mAb_VH-v24 | SEQ ID No 24 | EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCSVIGYSIT**SGYYWN**WIRQPPGKGLEWMG**SINYDGSNIYNPSLKD**RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR**GGDY**WGQGTSVTVSS | |

도면5



| 인간화 변이체 - VL 서열 (CDR: 볼드체) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 명칭 | Seq ID | H-CDR1 | H-CDR2 | H-CDR3 |
| mAb_VL-v1 | SEQ ID No 25 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v2 | SEQ ID No 26 | DIVLTQSPAILSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKSGQAPKRWIY**DTSKLAS**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEAEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v3 | SEQ ID No 27 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v4 | SEQ ID No 28 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASSSVSYMH**WFQQKPGKAPKRLIY**DTSKLAS**GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v5 | SEQ ID No 29 | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRLIY**DTSKLAS**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v6 | SEQ ID No 30 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRLIY**DTSKRAT**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v7 | SEQ ID No 31 | DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASSSVSYMH**WFQQKPGKAPKRLIY**DTSKLAS**GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v8 | SEQ ID No 32 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASSSVSYMH**WFQQKPGKAPKRLIY**DTSKLAS**GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v9 | SEQ ID No 33 | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRLIY**DTSKLAS**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v10 | SEQ ID No 34 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRLIY**DTSKRAT**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v11 | SEQ ID No 35 | DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASSSVSYMH**WFQQKPGKAPKRLIY**DTSKLAS**GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v12 | SEQ ID No 36 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASSSVSYMH**WFQQKPGKAPKRLIY**DTSKLAS**GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v13 | SEQ ID No 37 | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRLIY**DTSKLAS**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v14 | SEQ ID No 38 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRLIY**DTSKRAT**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v15 | SEQ ID No 39 | DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASSSVSYMH**WFQQKPGKAPKRLIY**DTSKLAS**GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v16 | SEQ ID No 40 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASSSVSYMH**WFQQKPGKAPKRLIY**DTSKLAS**GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v17 | SEQ ID No 41 | DIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRLIY**DTSKLAS**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v18 | SEQ ID No 42 | DIVLTQSPAILSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKSGQAPKRWIY**DTSKLAS**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEAEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v19 | SEQ ID No 43 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRLIY**DTSKRAT**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v20 | SEQ ID No 44 | DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASSSVSYMH**WFQQKPGKAPKRLIY**DTSKLAS**GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v21 | SEQ ID No 45 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRLIY**DTSKRAT**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v22 | SEQ ID No 46 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRLIY**DTSKRAT**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v23 | SEQ ID No 47 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v24 | SEQ ID No 48 | DIVLTQSPAILSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKSGQAPKRWIY**DTSKLAS**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEAEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | |

공개특허 10-2025-0029205

도면6a

친화도-성숙된 변이체 - VH 서열

| 명칭 | Seq ID | | H-CDR1 | H-CDR2 | H-CDR3 |
|---|---|---|---|---|---|
| mAb_VH-v25 | SEQ ID No 49 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v26 | SEQ ID No 50 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGVSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGTNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v27 | SEQ ID No 51 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v28 | SEQ ID No 52 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITAGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGHPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v29 | SEQ ID No 53 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYNWNWIRQPPGKGLEWIGSINHDGSNFYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGAYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v30 | SEQ ID No 54 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGRDWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v31 | SEQ ID No 55 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v32 | SEQ ID No 56 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINFDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v33 | SEQ ID No 57 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITTGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGEPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v34 | SEQ ID No 58 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITQGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGLNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGRDWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v35 | SEQ ID No 59 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYNWNWIRQPPGKGLEWIGSINFNYSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGNLWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v36 | SEQ ID No 60 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITAGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v37 | SEQ ID No 61 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITQGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v38 | SEQ ID No 62 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGTNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v39 | SEQ ID No 63 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITQGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYNGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v40 | SEQ ID No 64 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQTPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v41 | SEQ ID No 65 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITTGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v42 | SEQ ID No 66 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITQGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGANIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v43 | SEQ ID No 67 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQSPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v44 | SEQ ID No 68 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSSHIYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v45 | SEQ ID No 69 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v46 | SEQ ID No 70 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYNWNWIRQPPGKGLEWIGSINPDGSNFYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v47 | SEQ ID No 71 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v48 | SEQ ID No 72 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v49 | SEQ ID No 73 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYNGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v50 | SEQ ID No 74 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYSWNWIRQPPGKGLEWIGSINHDGSNFYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGNSWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v51 | SEQ ID No 75 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v52 | SEQ ID No 76 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITKGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v53 | SEQ ID No 77 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGISWNWIRQPPGKGLEWIGSINSDGSNFYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v54 | SEQ ID No 78 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v55 | SEQ ID No 79 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGNSWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v56 | SEQ ID No 80 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGTNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGRNWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v57 | SEQ ID No 81 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v58 | SEQ ID No 82 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSISYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v59 | SEQ ID No 83 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQTPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v60 | SEQ ID No 84 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v61 | SEQ ID No 85 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITQGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDPWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v62 | SEQ ID No 86 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGTNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v63 | SEQ ID No 87 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITNGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAMGGAYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v64 | SEQ ID No 88 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGQSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGHPWGQGTTVTVSS | | |

도면6b

| 친화도-성숙된 변이체 - VL 사슬 (CDR: 볼드체) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 명칭 | Seq ID | | H-CDR1 | H-CDR2 | H-CDR3 | |
| mAb_VL-v25 | SEQ ID No | 89 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v26 | SEQ ID No | 90 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v27 | SEQ ID No | 91 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWTADPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v28 | SEQ ID No | 92 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v29 | SEQ ID No | 93 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v30 | SEQ ID No | 94 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v31 | SEQ ID No | 95 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v32 | SEQ ID No | 96 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v33 | SEQ ID No | 97 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v34 | SEQ ID No | 98 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v35 | SEQ ID No | 99 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v36 | SEQ ID No | 100 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v37 | SEQ ID No | 101 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v38 | SEQ ID No | 102 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v39 | SEQ ID No | 103 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v40 | SEQ ID No | 104 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSIRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWTAHPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v41 | SEQ ID No | 105 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v42 | SEQ ID No | 106 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v43 | SEQ ID No | 107 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSTVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWTDDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v44 | SEQ ID No | 108 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v45 | SEQ ID No | 109 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSHMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWTVDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v46 | SEQ ID No | 110 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v47 | SEQ ID No | 111 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVAYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWTADPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v48 | SEQ ID No | 112 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSTVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWTADPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v49 | SEQ ID No | 113 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v50 | SEQ ID No | 114 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v51 | SEQ ID No | 115 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASQSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWTADPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v52 | SEQ ID No | 116 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v53 | SEQ ID No | 117 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v54 | SEQ ID No | 118 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWDADRRMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v55 | SEQ ID No | 119 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v56 | SEQ ID No | 120 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTQLEIK | | | |
| mAb_VL-v57 | SEQ ID No | 121 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTQLEIK | | | |
| mAb_VL-v58 | SEQ ID No | 122 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v59 | SEQ ID No | 123 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWTEDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v60 | SEQ ID No | 124 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**LGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v61 | SEQ ID No | 125 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v62 | SEQ ID No | 126 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v63 | SEQ ID No | 127 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |
| mAb_VL-v64 | SEQ ID No | 128 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDPPMLT**FGGGTKLEIK | | | |

도면7a

| 클론 | | VH의 AA | | VL의 AA |
|---|---|---|---|---|
| mAbv1 | SEQ ID NO 1 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGYSITSGYYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINYDGSNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 25 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM<br>LTFGGGTKLEIK |
| mAb v25 | SEQ ID NO 49 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGQSITSGYYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINYDGSNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 89 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM<br>LTFGGGTKLEIK |
| mAb v26 | SEQ ID NO 50 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGYSITSGYYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINYDGTNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 90 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM<br>LTFGGGTKLEIK |
| mAb v27 | SEQ ID NO 51 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGYSITSGYYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINYDGSNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 91 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWTADPP<br>MLTFGGGTKLEIK |
| mAb v28 | SEQ ID NO 52 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGQSITAGYYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINYDGSNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGH<br>PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 92 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM<br>LTFGGGTKLEIK |
| mAb v29 | SEQ ID NO 53 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGQSITSGYNWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINHDGSNFY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGA<br>YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 93 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM<br>LTFGGGTKLEIK |
| mAb v30 | SEQ ID NO 54 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGQSITSGYYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINYDGSNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGR<br>DWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 94 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM<br>LTFGGGTKLEIK |
| mAb v31 | SEQ ID NO 55 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGYSITSGYYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINYDGSNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 95 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM<br>LTFGGGTKLEIK |
| mAb v32 | SEQ ID NO 56 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGQSITSGYYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINFDGSNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 96 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM<br>LTFGGGTKLEIK |

도면7b

| 클론 | | VH의 AA | | VL의 AA |
|---|---|---|---|---|
| mAb v33 | SEQ ID NO 57 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITTGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGE PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 97 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v34 | SEQ ID NO 58 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITQGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGLNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGR DWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 98 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v35 | SEQ ID NO 59 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGQSITSGYNWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNFY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGN LWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 99 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v36 | SEQ ID NO 60 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGQSITAGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 100 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v37 | SEQ ID NO 61 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITQGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 101 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v38 | SEQ ID NO 62 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGQSITSGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGTNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 102 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v39 | SEQ ID NO 63 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITQGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYNGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 103 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v40 | SEQ ID NO 64 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITSGYYWNWIRQ TPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 104 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSIRATGVPARFSGSGSGTDYTLT ISSLEPEDFAAYYCQQWTAHPPML TFGGGTKLEIK |
| mAb v41 | SEQ ID NO 65 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGQSITTGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 105 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |

도면7c

| 클론 | | VH의 AA | | VL의 AA |
|---|---|---|---|---|
| mAb v42 | SEQ ID NO 66 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGYSITQGYYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINYDGANIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 106 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM<br>LTFGGGTKLEIK |
| mAb v43 | SEQ ID NO 67 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGYSITSGYYWNWIRQ<br>SPGKGLEWIGSINYDGSNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 107 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>STVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWTDDPP<br>MLTFGGGTKLEIK |
| mAb v44 | SEQ ID NO 68 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGYSITSSHYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINYDGSNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 108 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM<br>LTFGGGTKLEIK |
| mAb v45 | SEQ ID NO 69 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGQSITSGYYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINYDGSNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 109 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSHMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWTVDPP<br>MLTFGGGTKLEIK |
| mAb v46 | SEQ ID NO 70 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGYSITSGYNWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINPDGSNFY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 110 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM<br>LTFGGGTKLEIK |
| mAb v47 | SEQ ID NO 71 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGYSITSGYYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINYDGSNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 111 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVAYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWTADPP<br>MLTFGGGTKLEIK |
| mAb v48 | SEQ ID NO 72 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGYSITSGYYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINYDGSNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 112 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>STVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWTADPP<br>MLTFGGGTKLEIK |
| mAb v49 | SEQ ID NO 73 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGQSITSGYYWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINYNGSNIY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGD<br>PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 113 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM<br>LTFGGGTKLEIK |
| mAb v50 | SEQ ID NO 74 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL<br>TCTVIGQSITSGYSWNWIRQ<br>PPGKGLEWIGSINHDGSNFY<br>NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL<br>KLSSVTAADTAVYYCARGGN<br>SWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 114 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS<br>SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY<br>DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL<br>TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM<br>LTFGGGTKLEIK |

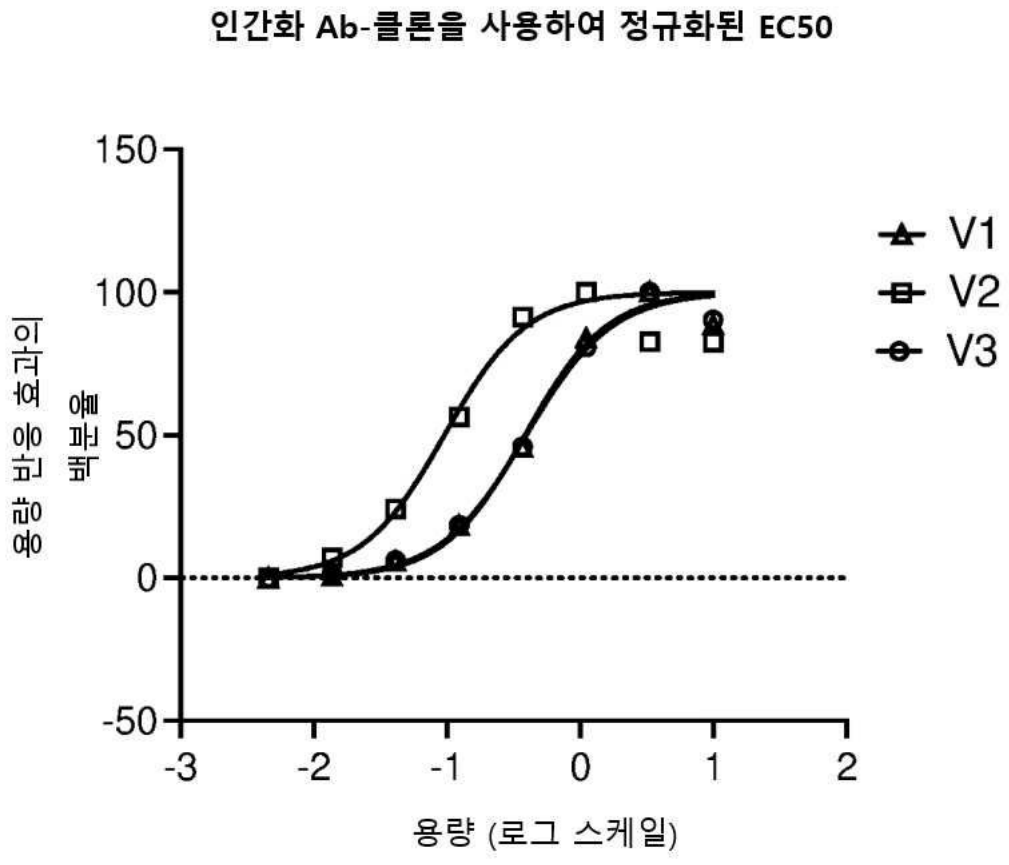
도면7d

| 클론 | | VH의 AA | | VL의 AA |
|---|---|---|---|---|
| mAb v51 | SEQ ID NO 75 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITSGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 115 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS QSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWTADPP MLTFGGGTKLEIK |
| mAb v52 | SEQ ID NO 76 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITKGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 116 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v53 | SEQ ID NO 77 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITSGYSWNWIRQ PPGKGLEWIGSINSDGSNFY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 117 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v54 | SEQ ID NO 78 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITSGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 118 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWDADRR MLTFGGGTKLEIK |
| mAb v55 | SEQ ID NO 79 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITSGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGN SWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 119 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v56 | SEQ ID NO 80 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGQSITSGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGTNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGR NWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 120 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v57 | SEQ ID NO 81 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGQSITSGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 121 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTQLEIK |
| mAb v58 | SEQ ID NO 82 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGQSITSGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSISYDGSNIYN PSLKSRVTISRDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGGDP WGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 122 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v59 | SEQ ID NO 83 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITSGYYWNWIRQ TPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 123 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWTEDPPM LTFGGGTKLEIK |

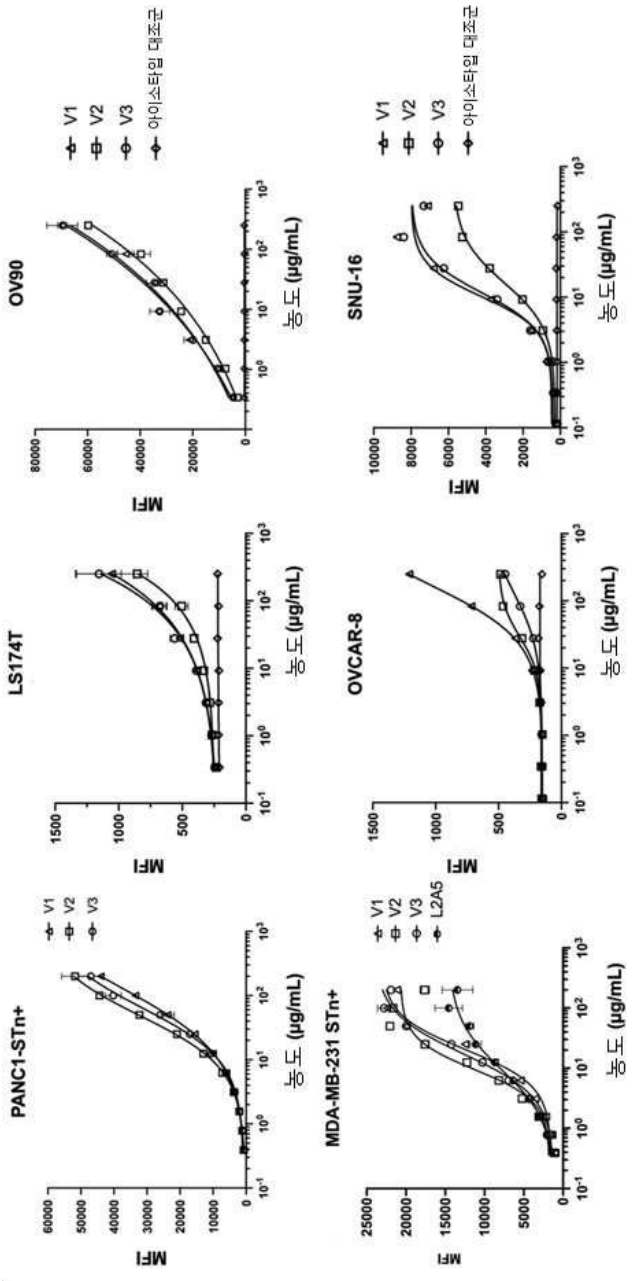
도면7e

| 클론 | | VH의 AA | | VL의 AA |
|---|---|---|---|---|
| mAb v60 | SEQ ID NO 84 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGQSITSGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 124 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTLGGGTKLEIK |
| mAb v61 | SEQ ID NO 85 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITQGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 125 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v62 | SEQ ID NO 86 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITSGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGTNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGD YWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 126 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v63 | SEQ ID NO 87 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGYSITNGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCAMGG AYWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 127 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |
| mAb v64 | SEQ ID NO 88 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVIGQSITSGYYWNWIRQ PPGKGLEWIGSINYDGSNIY NPSLKSRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGGH PWGQGTTVTVSS | SEQ ID NO 128 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSAS SSVSYMHWFQQKPGQAPRRWIY DTSKRATGVPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDFAAYYCQQWSSDPPM LTFGGGTKLEIK |

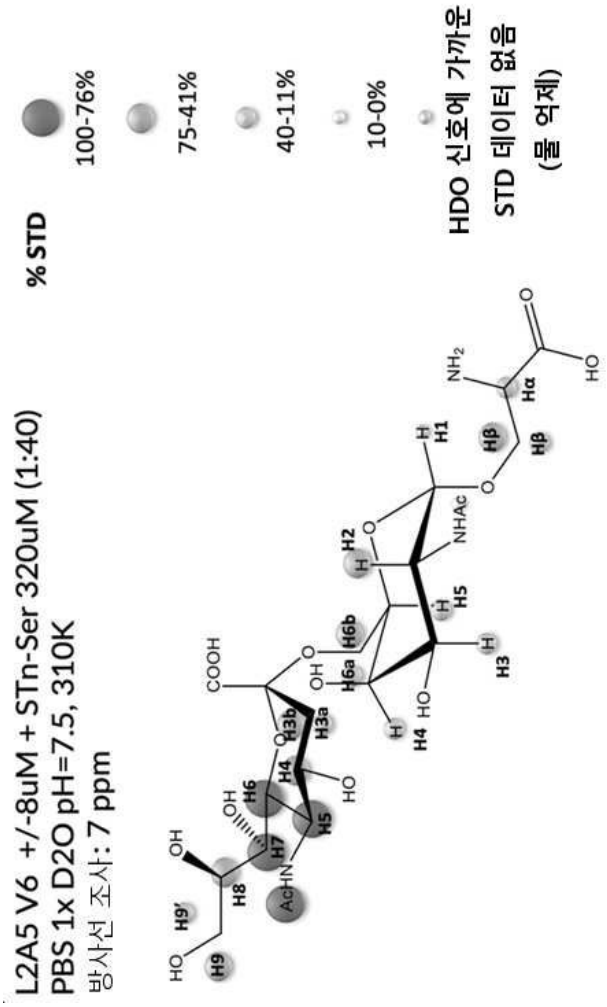
도면8



도면9


OV90
SNU-16
LS174T
OVCAR-8
PANC1-STn+
MDA-MB-231 STn+
V1
V2
V3
아이소타입 대조군
L2A5
MFI
농도 (μg/mL)

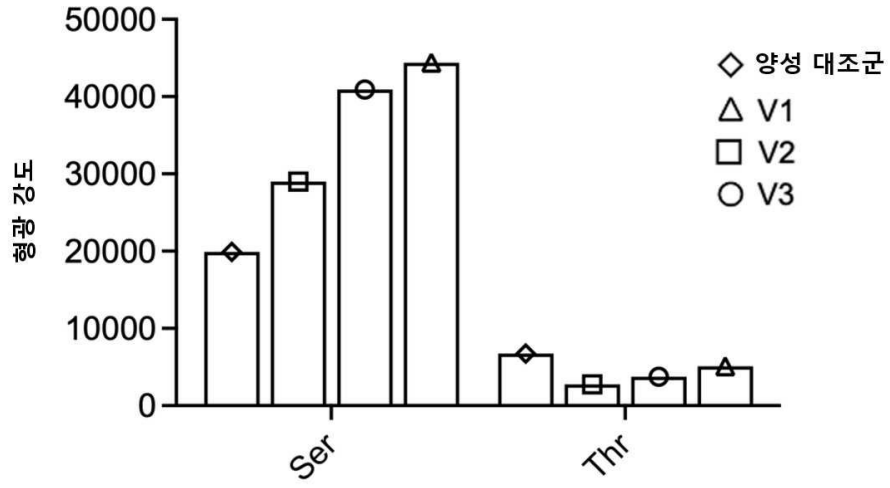
도면10



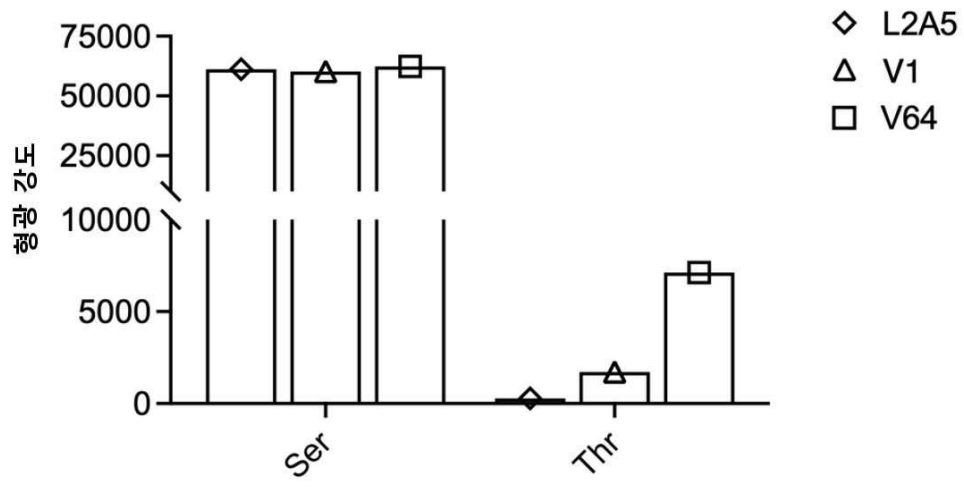

도면11

| 리간드 | 분석물 | Chi² (RU²) | ka (1/Ms) | kd (1/s) | KD (M) | Rmax (RU) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BSA-STn-세린 | CBS-PC | NA | NA | NA | NA | NA |
| BSA-STn-세린 | CBS-V1 | 2.55E-01 | 1.74E+05 | 5.53E-03 | 3.17E-08 | 17.8 |
| BSA-STn-세린 | CBS-V3 | 3.30E-01 | 1.71E+05 | 5.68E-03 | 3.32E-08 | 21.3 |
| BSA-STn-세린 | CBS-V2 | 1.35E-01 | 1.32E+05 | 5.19E-03 | 3.94E-08 | 13.8 |

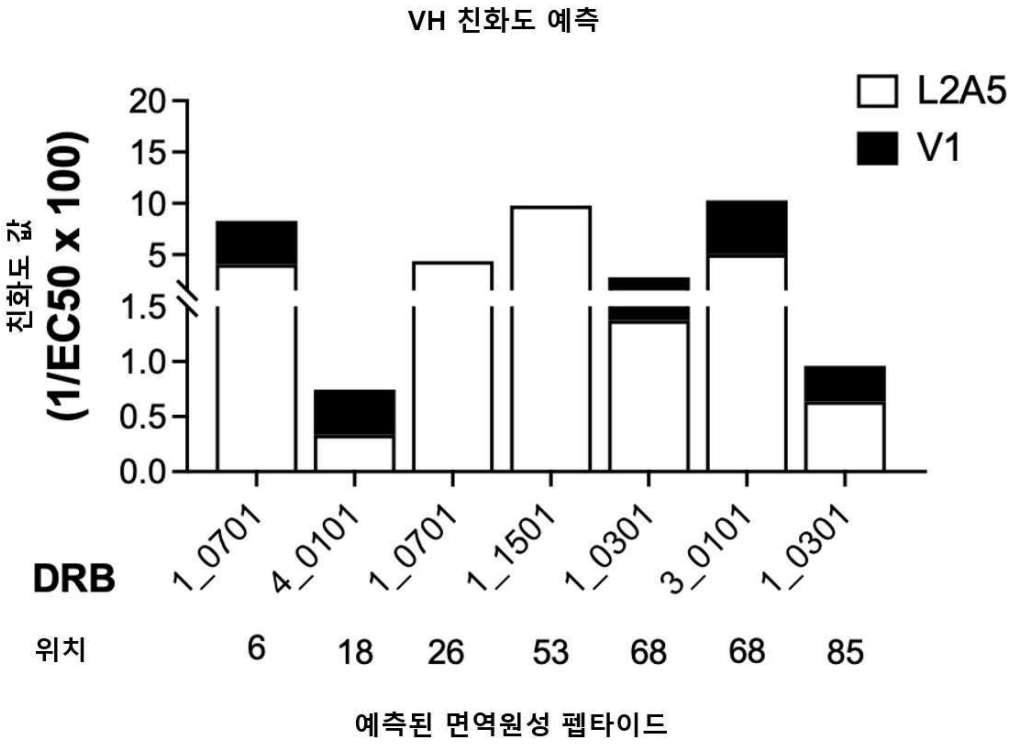
도면12a


50000
40000
30000
20000
10000
0
형광 강도
Ser
Thr
양성 대조군
V1
V2
V3

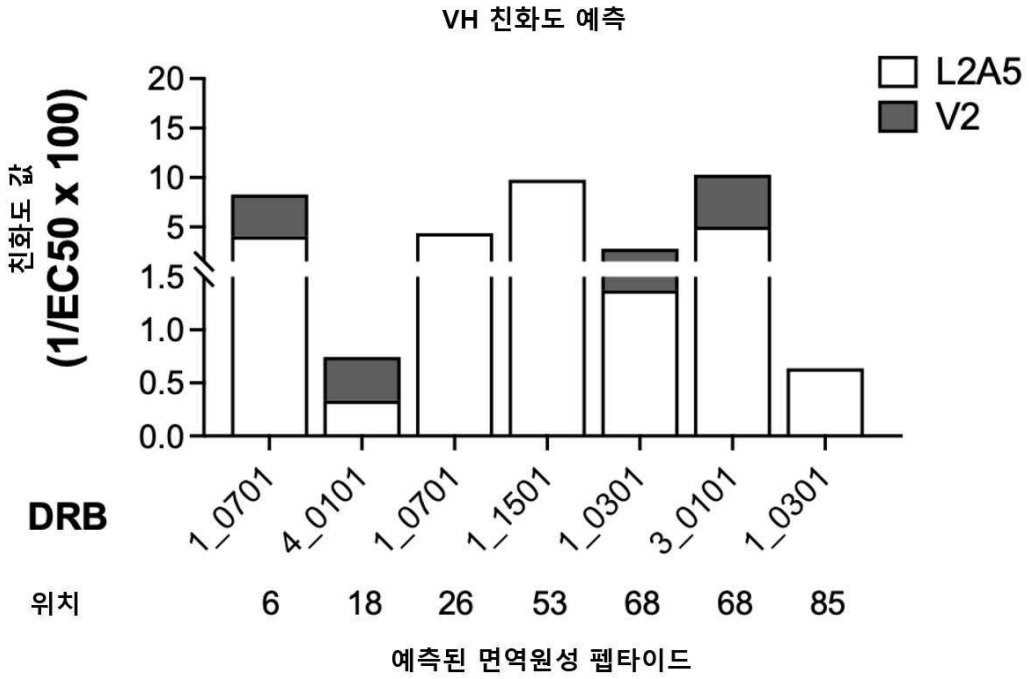
도면12b


75000
50000
25000
10000
5000
0
형광 강도
Ser
Thr
L2A5
V1
V64

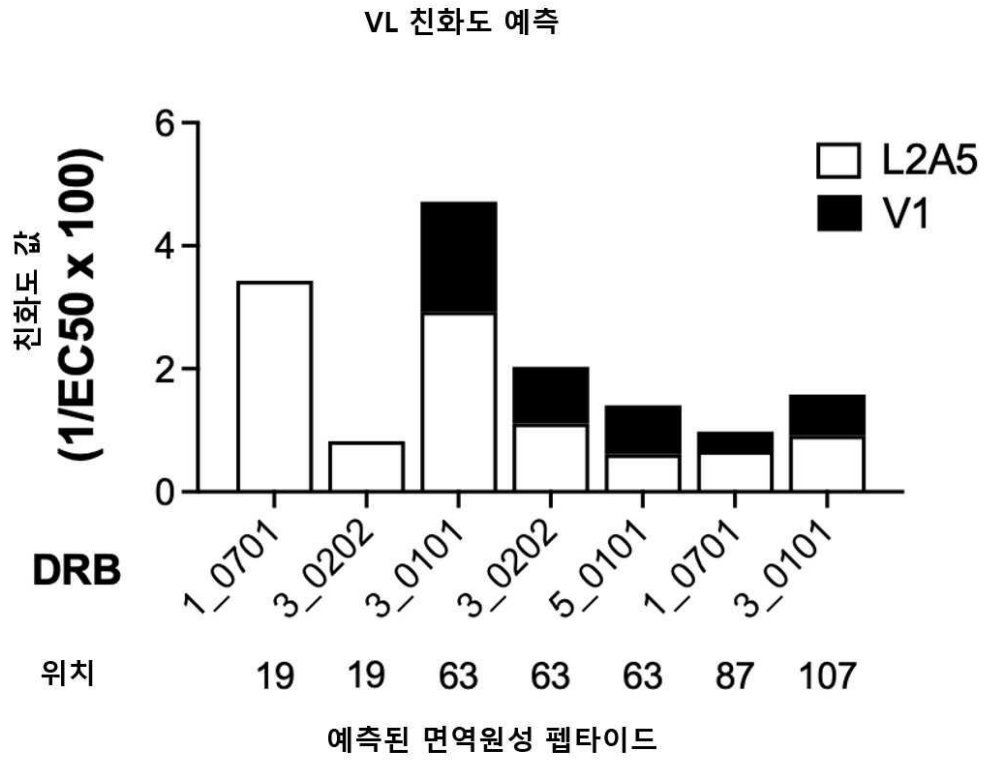
도면13a


VH 친화도 예측
L2A5
V1
친화도 값
(1/EC50 x 100)
20
15
10
5
1.5
1.0
0.5
0.0
DRB
1_0701
4_0101
1_0701
1_1501
1_0301
3_0101
1_0301
위치
6
18
26
53
68
68
85
예측된 면역원성 펩타이드

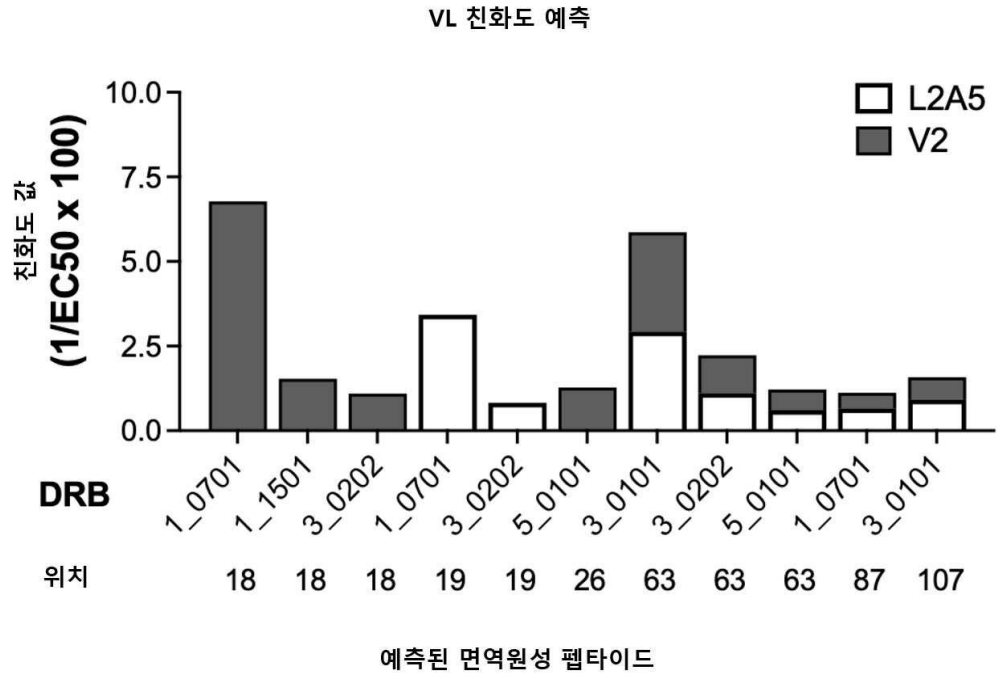
도면13b


VH 친화도 예측
L2A5
V2
친화도 값
(1/EC50 x 100)
20
15
10
5
1.5
1.0
0.5
0.0
DRB
1_0701
4_0101
1_0701
1_1501
1_0301
3_0101
1_0301
위치
6
18
26
53
68
68
85
예측된 면역원성 펩타이드

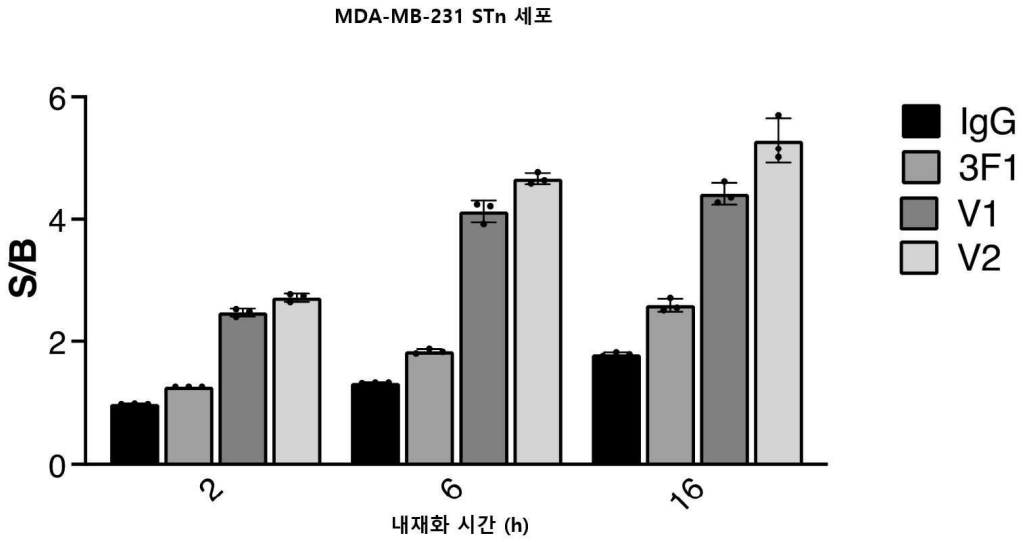
도면13c


VL 친화도 예측
친화도 값
(1/EC50 x 100)
6
4
2
0
L2A5
V1
DRB
1_0701
3_0202
3_0101
3_0202
5_0101
1_0701
3_0101
위치
19
19
63
63
63
87
107
예측된 면역원성 펩타이드

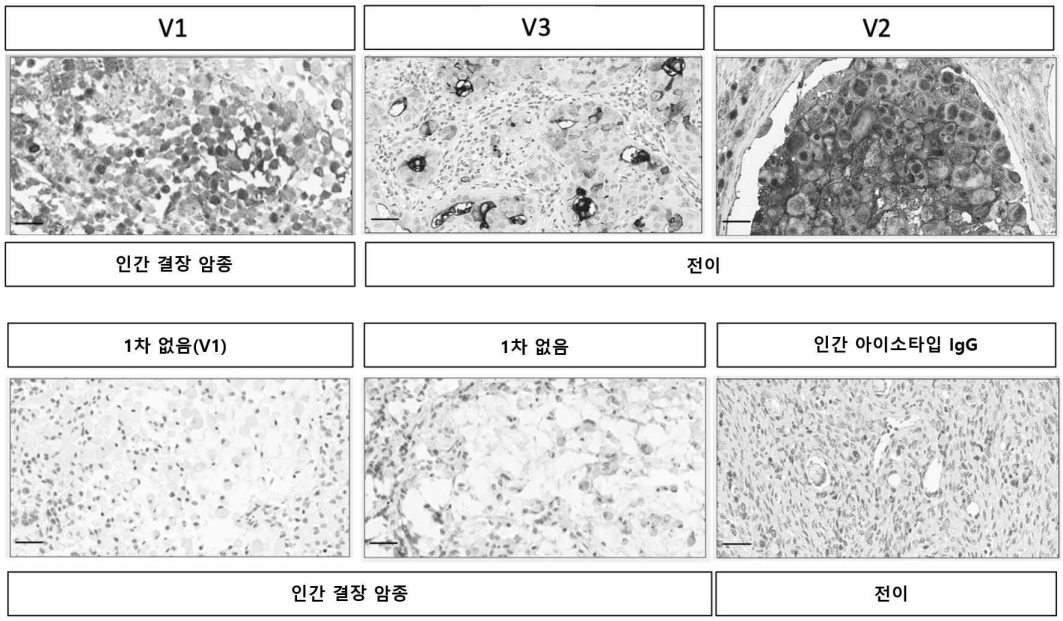
도면13d


VL 친화도 예측
친화도 값
(1/EC50 x 100)
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
L2A5
V2
DRB
1_0701
1_1501
3_0202
1_0701
3_0202
5_0101
3_0101
3_0202
5_0101
1_0701
3_0101
위치
18
18
18
19
19
26
63
63
63
87
107
예측된 면역원성 펩타이드

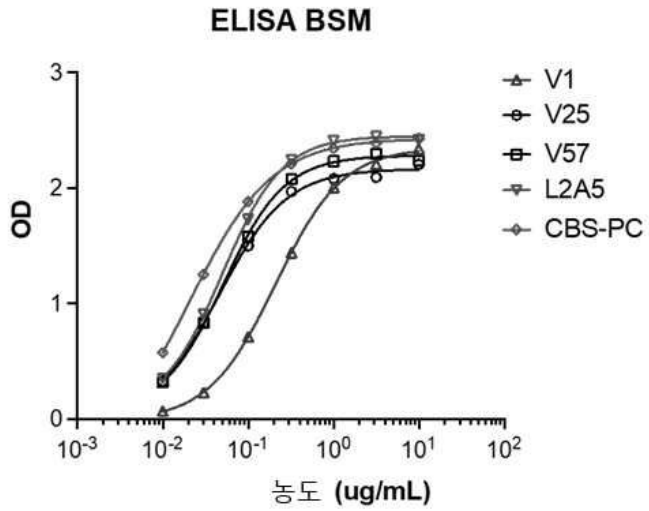
도면14


MDA-MB-231 STn 세포
S/B
6
4
2
0
2
6
16
내재화 시간 (h)
IgG
3F1
V1
V2

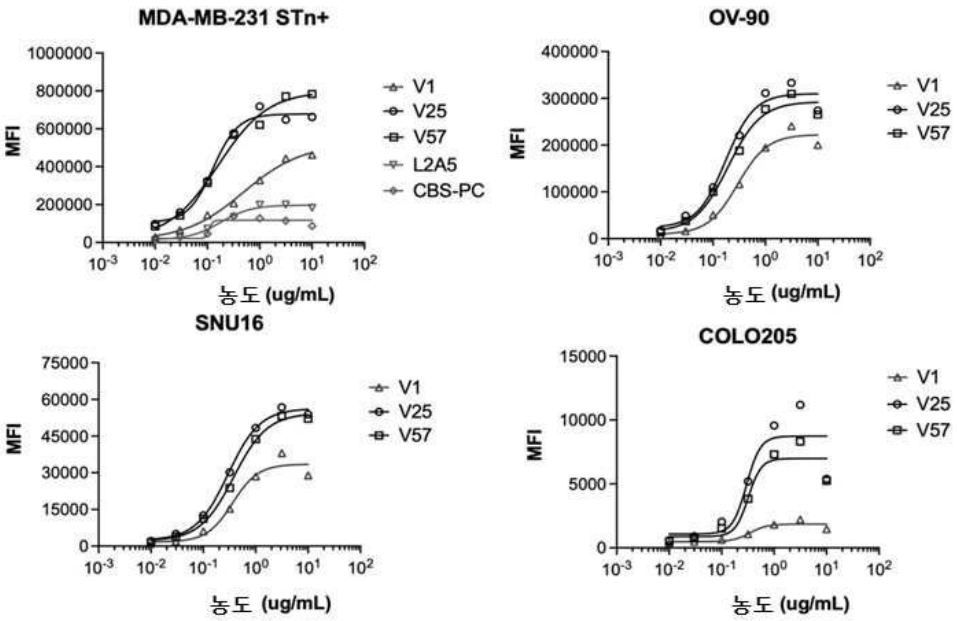
도면15


V1
V3
V2
인간 결장 암종
전이
1차 없음(V1)
1차 없음
인간 아이소타입 IgG
인간 결장 암종
전이

도면16



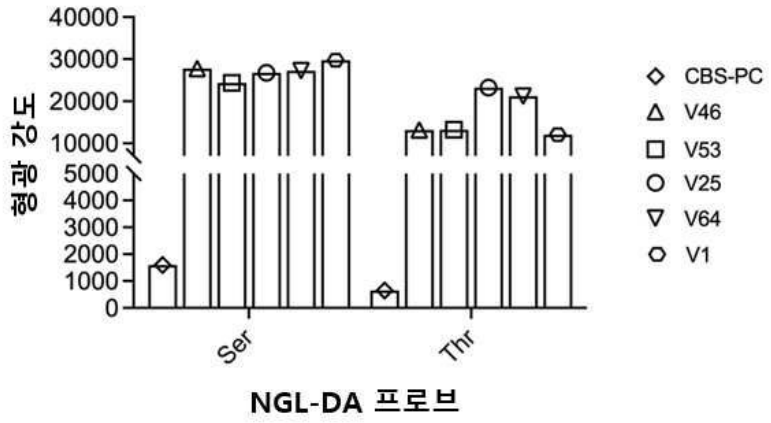

도면17




도면18

| 항체 | FACS | | | TOP MFI |
|---|---|---|---|---|
| | EC50 [ng/ml] | 95% CI EC50 [ng/ml] | R square | |
| V25 | 99,23 | 66,58 to 145,6 | 0,9798 | 700000 |
| V57 | 141,6 | 107,9 to 185,5 | 0,9915 | 800000 |
| L2A5-키메라 | 151,4 | 109,3 to 207,5 | 0,9864 | 200000 |
| V1 | 309,7 | 218,6 to 434,8 | 0,9868 | 350000 |

도면19




NGL-DA 프로브

도면20a

| 인간화 V1 변이체 - VH 사슬 (CDR: 볼드체) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 명칭 | Seq ID | H-CDR1 | H-CDR2 | H-CDR3 |
| mAb_VH-v65 | SEQ ID No 129 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDESNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v66 | SEQ ID No 130 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDKSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v67 | SEQ ID No 131 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDASNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v68 | SEQ ID No 132 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYEGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v69 | SEQ ID No 133 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYQGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v70 | SEQ ID No 134 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYRGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v71 | SEQ ID No 135 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYAASNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v72 | SEQ ID No 136 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYEESNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v73 | SEQ ID No 137 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYFFSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v74 | SEQ ID No 138 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYGGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v75 | SEQ ID No 139 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYHHSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v76 | SEQ ID No 140 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYKKSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v77 | SEQ ID No 141 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYLLSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v78 | SEQ ID No 142 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDNSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v79 | SEQ ID No 143 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYPGSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v80 | SEQ ID No 144 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYQQSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v81 | SEQ ID No 145 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYRRSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v82 | SEQ ID No 146 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYDTSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v83 | SEQ ID No 147 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYVVSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v84 | SEQ ID No 148 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYWWSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |
| mAb_VH-v85 | SEQ ID No 149 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVIGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGSINYYYSNIYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDYWGQGTTVTVSS | | |

도면20b

| 인간화 VL 변이체 - VL 서열 (CDR: 볼드체) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 명칭 | Seq ID | H-CDR1 | H-CDR2 | H-CDR3 |
| mAb_VL-v65 | SEQ ID No 150 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDAPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v66 | SEQ ID No 151 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDKPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v67 | SEQ ID No 152 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSDNPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v68 | SEQ ID No 153 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSEPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v69 | SEQ ID No 154 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSKPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v70 | SEQ ID No 155 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSNPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v71 | SEQ ID No 156 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSQPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v72 | SEQ ID No 157 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSRPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v73 | SEQ ID No 158 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSAAPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v74 | SEQ ID No 159 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSEEPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v75 | SEQ ID No 160 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSFFPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v76 | SEQ ID No 161 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSGPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v77 | SEQ ID No 162 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSHHPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v78 | SEQ ID No 163 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSIIPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v79 | SEQ ID No 164 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSKKPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v80 | SEQ ID No 165 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSLLPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v81 | SEQ ID No 166 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSNNPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v82 | SEQ ID No 167 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSQQPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v83 | SEQ ID No 168 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSRRPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v84 | SEQ ID No 169 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSSPPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v85 | SEQ ID No 170 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSTTPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v86 | SEQ ID No 171 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSVVPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v87 | SEQ ID No 172 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSWWPMLT**FGGGTKLEIK | | |
| mAb_VL-v88 | SEQ ID No 173 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**SASSSVSYMH**WFQQKPGQAPRRWIY**DTSKRAT**GVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAAYYC**QQWSSYYPMLT**FGGGTKLEIK | | |

*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.