(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0030934
(43) 공개일자 2022년03월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2851 (2013.01)
A61P 37/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7040007
(22) 출원일자(국제) 2020년05월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년12월06일
(86) 국제출원번호 PCT/AU2020/050546
(87) 국제공개번호 WO 2020/237320
국제공개일자 2020년12월03일
(30) 우선권주장
62/855,590 2019년05월31일 미국(US)
62/900,105 2019년09월13일 미국(US)

(71) 출원인
더 카운실 오브 더 퀸즐랜드 인스티튜트 오브 메디컬 리서치
오스트레일리아 4006 퀸즐랜드 허스톤 허스톤 로드 300
(72) 발명자
와익스 미셸
오스트레일리아, 퀸즐랜드 4006, 허스톤, 300 허스톤 로드
풀루쿠낫 딜립 케이.
미국, 위스콘신 53719, 매디슨, 스위트 235, 505 사우스 로사 로드, 씨/오- 인벤라 인코포레이티드
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 79 항

(54) 발명의 명칭 **항-GAL9 면역-억제 결합 분자**

(57) 요 약

억제성 항-GAL9 결합 분자, 항체 작제물, 이러한 결합 분자 및 항체 작제물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이의 사용 방법이 나타나 있다.

(52) CPC특허분류
C07K 16/2827 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/35 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

제1의 갈렉틴-9(GAL9) 항원의 제1의 에피토프(epitope)에 대해 특이적인 제1의 항원 결합 부위(antigen binding site; ABS)를 포함하는, 갈렉팅-9(GAL9) 항원 결합 분자로서, 여기서 제1의 항원 결합 부위가 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9- 24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론(clone) 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR을 포함하는, 갈렉틴-9(GAL9) 항원 결합 분자.

청구항 2

제1의 갈렉틴-9(GAL9) 항원의 제1의 에피토프에 대해 특이적인 제1의 항원 결합 부위(ABS)를 포함하는, 갈렉틴-9(GAL9) 항원 결합 분자로서, 여기서 제1의 항원 결합 부위가 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9- 24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, 갈렉틴-9(GAL9) 항원 결합 분자.

청구항 3

제1의 갈렉틴-9(GAL9) 항원의 제1의 에피토프에 대해 특이적인 제1의 항원 결합 부위(ABS)를 포함하는, 갈렉틴-9(GAL9) 항원 결합 분자로서, 여기서 제1의 항원 결합 부위가 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9- 12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, 갈렉틴-9(GAL9) 항원 결합 분자.

청구항 4

P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9- 30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 VL 서열 및 VH 서열을 포함하는, 제1의 갈렉틴-9(GAL9) 항원의 제1의 에피토프에 대해 특이적인 제1의 항원 결합 부위(ABS)를 포함하는, 갈렉틴-9(GAL9) 항원 결합 분자.

청구항 5

제4항에 있어서, 제1의 항원 결합 부위(ABS)가 제1의 IgG 중쇄 폴리펩타이드 및 제1의 경쇄 폴리펩타이드를 추가로 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원이 사람 GAL9 항원인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 제2의 항원 결합 부위(ABS)를 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 8

제7항에 있어서, 제2의 ABS가 GAL9 항원에 대해 특이적인 GAL9 항원 결합 분자.

청구항 9

제7항에 있어서, 제2의 ABS가 제1의 GAL9 항원의 제2의 에피토프에 대해 특이적인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 10

제7항에 있어서, 제2의 ABS가 제1의 GAL9 항원의 제1의 에피토프에 대해 특이적이고 제1의 ABS와 동일한 GAL9 항원 결합 분자.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 제2의 ABS가 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9- 56, 및 P9-57로부터 선택된 다른 ABS 클론으로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 12

제11항에 있어서, 제2의 항원 결합 부위가 다른 ABS 클론으로부터의 VL 서열 및 VH 서열을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 13

제12항에 있어서, 제2의 항원 결합 부위가 다른 ABS 클론으로부터의 VH 서열을 포함하는 전체 면역글로불린 중쇄 서열 및 다른 ABS 클론으로부터의 VL 서열을 포함하는 전체 면역글로불린 경쇄 서열을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 14

제7항에 있어서, 제2의 항원 결합 부위가 제1의 GAL9 항원 이외의 항원에 대해 특이적인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 제1의 항원 결합 부위가 P9-11, P9-24, P9-34, 및 P9-37로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 제1의 항원 결합 부위가 P9-11, P9-24, 및 P9-34로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 제1의 항원 결합 부위가 ABS 클론 P9-11로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 제1의 항원 결합 부위가 ABS 클론 P9-24로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 19

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 제1의 항원 결합 부위가 ABS 클론 P9-34로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 20

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 제1의 항원 결합 부위가 ABS 클론 P9-37로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 전체 길이(full length)의 항체, Fab 단편, Fv, scFv, 탄뎀(tandem) scFv, 디아보디(Diabody), sc디아보디(scDiabody), DART, tandAbs, 미니보디(minibody), 및 B-보디로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항체 포맷(antibody format)을 포함하는, 항원 결합 분자.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 접촉시 활성화된 면역 세포에 의한 TNF-α 분비를 감소시키고, 여기서 감소는 대조군 제제(control agent)로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 약 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60% 감소인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 접촉시 활성화된 면역 세포에 의한 IFN-γ 분비를 감소시키고, 여기서 감소는 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 약 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 감소인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 접촉시 활성화된 면역 세포에 의한 IL-10 분비를 증가시키고, 여기서 증가가 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 약 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% 또는 40% 증가인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 PD-1 표면 발현을 조절하지 않는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 PD-L1 표면 발현을 조절하지 않는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 CTLA-4 표면 발현을 조절하지 않는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 TIM3 표면 발현을 조절하지 않는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 LAG3 표면 발현을 조절하지 않는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 대조군 제제로 처리된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, $CD8^+$ T-세포에서 4-1BB 표면 발현을 감소시키는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 대조군 제제로 처리된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, $CD8^+$ T-세포에서 CD40L 표면 발현을 감소시키는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 대조군 제제로 처리된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, $CD8^+$ T-세포에서 OX40 표면 발현을 감소시키는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 33

제22항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 대조군 제제가 음성 대조군 제제 또는 양성 대조군 제제인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 34

제33항에 있어서, 대조군 제제가 대조군 항체인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 35

제34항에 있어서, 대조군 항체가 ECA42 클론 항-GAL9 항체, RG9.1 클론 항-GAL9 항체, RG9.35 클론 항-GAL9 항체, 항-PD1 항체, 108A2 클론 항-GAL9 항체, 및 비(non)-GAL9 결합 동형 대조군 항체로 이루어진 그룹으로부터 선택된, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 36

제22항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 활성화된 면역 세포가 펩타이드 자극, 항-CD3, 또는 수지 세포(dendritic cell)에 의해 활성화된, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 37

GAL9 항원 결합 분자로서, 여기서 GAL9 항원 결합 분자는 접촉시 활성화된 면역 세포에 의한 TNF-α 분비를 감소시키고, 여기서 감소는 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 약 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 감소인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 38

GAL9 항원 결합 분자로서, 여기서 GAL9 항원 결합 분자는 접촉시 활성화된 면역 세포에 의한 INF-γ 분비를 감소시키고, 여기서 감소는 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 약 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 감소인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 39

GAL9 항원 결합 분자로서, 여기서 GAL9 항원 결합 분자는 접촉시 활성화된 면역 세포에 의한 IL-10 분비를 감소시키고, 여기서 감소는 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 약 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 감소인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 40

GAL9 항원 결합 분자로서, 여기서 GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 PD-1 표면 발현을 조절하지 않는 GAL9 항원 결합 분자.

청구항 41

GAL9 항원 결합 분자로서, 여기서 GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 PD-L1 표면 발현을 조절하지 않는 GAL9 항원 결합 분자.

청구항 42

GAL9 항원 결합 분자로서, 여기서 GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 CTLA-4 표면 발현을 조절하지 않는 GAL9 항원 결합 분자.

청구항 43

GAL9 항원 결합 분자로서, 여기서 GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 TIM3 표면 발현을 조절하지 않는 GAL9 항원 결합 분자.

청구항 44

GAL9 항원 결합 분자로서, 여기서 GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 LAG-3 표면 발현을 조절하지 않는 GAL9 항원 결합 분자.

청구항 45

대조군 제제로 처리된 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 4-1BB 표면 발현을 감소시키는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 46

대조군 제제로 처리된 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 CD40L 표면 발현을 감소시키는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 47

대조군 제제로 처리된 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 OX40 표면 발현을 감소시키는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 48

GAL9 항원 결합 분자로서, 여기서 GAL9 항원 결합 분자가 다음 특성:

A) 활성화된 면역 세포에 의한 TNF-α 분비를 감소시키며, 여기서 감소는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 약 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60% 감소이거나;

B) 활성화된 면역 세포에 의한 IFN-γ 분비를 감소시키며, 여기서 감소는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 약 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 감소이거나;

C) 활성화된 면역 세포에 의한 IL-10 분비를 증가시키며, 여기서 증가는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 약 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% 또는 40% 증가이거나;

D) 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 PD-1 표면 발현을 조절하지 않거나;

E) 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 PD-L1 표면 발현을 조절하지 않거나;

F) 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 CTLA-4 표면 발현을 조절하지 않거나;

G) 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 TIM3 표면 발현을 조절하지 않거나;

H) 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 LAG3 표면 발현을 조절하지 않거나;

I) 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 4-1BB 표면 발현을 감소시키거나;

J) 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 CD40L 표면 발현을 감소시키거나;

K) 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 OX40 표면 발현을 감소시키는 특성 중 하나 이상을 입증하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 49

제37항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 대조군 제제가 음성 대조군 제제 또는 양성 대조군 제제인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 50

제49항에 있어서, 대조군 제제가 대조군 항체인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 51

제50항에 있어서, 대조군 항체가 ECA42 클론 항-GAL9 항체, RG9.1 클론 항-GAL9 항체, RG9.35 클론 항 GAL9 항체, 항-PD1 항체, 108A2 클론 항-GAL9 항체, 및 비-GAL9 결합 동형 대조군 항체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 52

제37항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 활성화된 면역 세포가 펩타이드 자극, 항-CD3 또는 수지 세포에 의해 활성화된, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 53

제37항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 제1의 GAL9 항원의 제1의 에피토프에 대해 특이적인 제1의 항원 결합 부위를 포함하는, GAL9 항원 결합 분자로서, 여기서 제1의 항원 결합 부위가 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9- 41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 54

제53항에 있어서, P9-01, P9-02A, P9- 03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9- 52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 VL 서열 및 VH 서열을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 55

제54항에 있어서, VH 서열을 포함하는 전체 면역글로불린 중쇄 서열 및 VL 서열을 포함하는 전체 면역글로불린 경쇄 서열을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자로서, 여기서 VH 서열 및 VL 서열이 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9- 53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터 유래되는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 56

제37항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원이 사람 GAL9 항원인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 57

제37항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 제2의 항원 결합 부위를 추가로 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 58

제57항에 있어서, 제2의 항원 결합 부위가 GAL9 항원에 대해 특이적인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 59

제58항에 있어서, 제2의 항원 결합 부위가 제1의 항원 결합 부위와 동일한, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 60

제57항에 있어서, 제2의 항원 결합 부위가 제1의 GAL9 항원의 제2의 에피토프에 대해 특이적인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 61

제60항에 있어서, 제2의 항원 결합 부위가 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9- 24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 다른 ABS 클론으로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 62

제61항에 있어서, 제2의 항원 결합 부위가 다른 ABS 클론으로부터의 VL 서열 및 VH 서열을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 63

제62항에 있어서, 제2의 항원 결합 부위가 다른 ABS 클론으로부터의 VH 서열을 포함하는 전체 면역글로불린 중쇄 서열 및 다른 ABS 클론으로부터의 VL 서열을 포함하는 전체 면역글로불린 경쇄 서열을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 64

제57항에 있어서, 제2의 항원 결합 부위가 제1의 GAL9 항원 이외의 항원에 대해 특이적인, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 65

제53항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제1의 항원 결합 부위가 P9-11, P9-24, P9-34, 및 P9-37로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 66

제53항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제1의 항원 결합 부위가 P9-11, P9-24, 및 P9-34로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 67

제53항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제1의 항원 결합 부위가 ABS 클론 P9-11로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 68

제53항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제1의 항원 결합 부위가 ABS 클론 P9-24로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 69

제53항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제1의 항원 결합 부위가 ABS 클론 P9-34로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 70

제53항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제1의 항원 결합 부위가 ABS 클론 P9-37로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 71

제37항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, GAL9 항원 결합 분자가 전체 길이의 항체, Fab 단편, Fv, scFv, 탄뎀 scFv, 디아보디, sc디아보디, DART, tandAb, 미니보디, 및 B-보디로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항체 포맷을 포함하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 GAL9 항원 결합 분자와 동일한 에피토프에 결합하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 따른 GAL9 항원 결합 분자와 결합에 대해 경쟁하는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 정제되는, GAL9 항원 결합 분자.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 따른 GAL9 항원 결합 분자 및 약제학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 76

유효량의 제75항에 따른 약제학적 조성물을 대상체(subject)에게 투여함을 포함하여, 자가면역 질환(autoimmune disease)을 지닌 대상체를 치료하는 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 자가면역 질환을 갖는 대상체가, 건강한 대조군으로부터의 수지 세포와 비교하여, 수지 세포에서 증가된 PD-L2 발현을 갖는, 방법.

청구항 78

제76항에 있어서, 자가면역 질환이 염증성 창자 질환(inflammatory bowel disease), 크론 질환(Crohn's disease), 궤양성 결장염(ulcerative colitis), 결장염(colitis), 셀리악 질환(celiac disease), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 베체트 질환(Behçet's disease), 아밀로이드증(amyloidosis), 건선(psoriasis), 건선 관절염(psoriatic arthritis), 전신 홍반 루푸스 신염(systemic lupus erythematosus nephritis), 이식체-대-숙주 질환(graft-versus-host disease)(GVHD), 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis)(NASH), 및 강직성 척추염(ankylosing spondylitis)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 79

제76항에 있어서, 치료가 염증의 감소, 자가면역 반응의 감소, 차도(remission)의 연장, 차도의 유도, 면역 내성의 재-확립, 기관 기능의 증진, 질환의 진전의 감소, 제2의 질환의 진전 또는 발달 위험성의 감소, 또는 전체적인 생존의 증가를 야기하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **1. 관련 출원에 대한 전후 참고**

[0002] 본 출원은 이전에 동시-계류중인 2019년 9월 13일자로 출원된 미국 가특허원 제62/900,105호, 및 2-19년 5월 31일자로 출원된 미국 가특허원 제62/855,590호의 제 35 U.S.C. 119(e) 하의 이익을 주장한다.

[0003] **2. 서열 목록**

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 제출된 서열 목록을 함유하고 이의 전문이 참고로 본원에 포함된다. 2020년 3월 XX일에 생성된 상기 ASCII 사본은 XXXXXUS_sequencelisting.txt로 명명되며, 크기는 X, XXX, XXX 바이트이다.

배 경 기 술

[0005] **3. 배경**

[0006] 자가면역 질환은 신체 자신의 세포 및 조직에서 면역-매개된 공격을 야기하는 면역계내 불균형으로부터 발생한다. 자가면역 질환에 대한 보호의 현재의 "주요 표준(gold standard)"은 면역억제제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 항-사이토킨 항체, 예를 들면, 항-TNF-α, 항-IL-1, 항-IL-5, 항-IL-6, 항-IL-17 항체, 및 항-IL-23 항체, 및 염증성 사이토킨 신호전달(signaling)을 감소시키는 소 분자 약물, 예를 들면, JAK/STAT 억제제에 의한 전신계 면역 억제이다. 그러나, 비특이적인 전신계 억제는 환자가 감염성 질환에 취약하도록 하며 다른 심각한 부작용을 가질 수 있다.

[0007] 면역 치료요법은 자가면역 질환의 치료를 위한 큰 잠재능을 갖는다. 갈렉틴(Galectin)-9(GAL9)는 링커 펩타이드에 의해 연결된 N- 및 C-말단 탄수화물-결합 도메인(domain)을 지닌 S-형 렉틴 베타-갈락토 측-결합 단백질(S-type lectin beta-galacto side-binding 단백질)이다. GAL9는 세포-세포 및 세포-매트릭스 상호작용을 조절하는에 연루되어 있다. GAL9는 가용성 PD-L2에 결합하는 것으로 밝혀졌으며 PD-L2의 면역학적 효과 중 적어도 일부는 PD-1을 통해서보다는, GAL9에 대한 다량체성 PD-L2의 결합을 통해 매개되는 것으로 제안되었다(이의 전문이 본원에 참고로 포함된 제WO 2016/008005호). 그러나, GAL9 및 PD-L2가 면역 효과기(effector) 기능에 영향을 미치는 메카니즘는 아직까지 완전하게 특성화되지 않고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 면역 효과기 세포(immune effector cell)를 조절함으로써 보다 임상적으로 양호한 사이토킨 프로파일(profile)을 확립하기 위한 면역계의 균형을 재확립할 수 있는 보다 표적화된 치료요법에 대한 필요성이 남아있다. 이러한 치료제는 자가면역 및 염증성 질환에 대한 치료를 증진시키는데 유용할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0009] **4. 요약**

[0010] 본 발명은 부분적으로 PD-L2가 자가면역 질환에서 과발현되고 갈렉틴-9/PC-L2 경로를 억제하는 것이 면역 효과기 세포를 매개하여 보다 임상적으로 양호한 사이토킨 프로파일을 생산한다는 예측하지 못한 발견으로부터 개발되었다.

[0011] 따라서, 다양한 GAL9 결합 분자, 이의 항원 결합 부위(antigen binding site; ABS), 및 사람 GAL9에 특이적으로 결합하여 이를 길항하는 항체가 본원에 개시되어 있다. 본원에 개시된 항-사람 GAL9 결합 분자를 사용하여 GAL9를 억제하는 것은 전염증성 사이토킨의 분비 및 생산을 감소시키고, 소염성 사이토킨의 분비 및 생산을 증가시키고, 자극성 분자의 표면 발현을 감소시킨다.

[0012] GAL9 결합 분자를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 개시되어 있다. 본원에 개시된 항-GAL9 결합 분자, 이의 항원 결합 부위, 및 항체는 약제학적 조성물로서, 또는 자가면역 질환, 염증성 질환, 또는 감염과 같이 염증성 반응을 유발하는 상태를 치료, 방지, 및/또는 진단하는 다른 치료제 또는 과정과 함께 사용될 수 있다. 항-GAL9 결합 분자는 GAL9/PD-L2 상호작용이 발명에 주로 기여하는 질환 또는 상태에 특히 유용하다. 항-GAL9 결합 분자 염증을 치료, 감소시키거나, 자가면역 반응을 감소시키거나, 차도(remission)를 연장하거나, 차도를 유도하거나, 면역 내성을 재확립하거나, 기관 기능을 증진시키거나, 질환의 진행을 감소시키거나, 제2 질환의 발달 위험을 감소시키거나, 대상체(subject)내에서 전반적인 생존을 증가시키는데 유용하다.

[0013] 제1 양태에서, 본 개시내용은 제1의 갈렉틴-9(GAL9) 항원의 제1 에피토프에 대해 특이적인 제1의 항원 결합 부위를 포함하는 GAL9 항원 결합 분자를 제공하고, 여기서 제1의 항원 결합 부위는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론(clone) 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR을 포함한다.

[0014] 제2의 양태에서, 본 개시내용은 제1의 갈렉틴-9(GAL9) 항원의 제1의 에피토프에 대해 특이적인 제1의 항원 결합 부위를 포함하는 항원 결합 분자를 제공하며, 여기서 제1의 항원 결합 부위는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0015] 제3의 양태에서, 본 개시내용은 제1의 갈렉틴-9(GAL9) 항원의 제1의 에피토프에 대해 특이적인 제1의 항원 결합 부위를 포함하는, GAL9 항원 결합 분자를 제공하며, 여기서 제1의 항원 결합 부위는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0016] 제4 양태에서, 본 개시내용은 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40,P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 하나 이상으로부터 선택된 VL 서열 및 VH 서열을 포함하는, 제1의 갈렉틴-9(GAL9) 항원의 제1 에피토프에 대해 특이적인 제1의 항원 결합 부위를 포함하는 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다.

[0017] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 VH 서열을 포함하는 완전한 면역글로불린 중쇄 "IgG1" 서열 및 VL 서열을 포함하는 완전한 면역글로불린 경쇄 서열을 포함하고, 여기서 VH 서열 및 VL 서열은 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터 유래된다.

[0018] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 VH 서열을 포함하는 완전한 면역글로불린 중쇄 "IgG4" 및 VL 서열을 포함하는 완전한 면역글로불린 경쇄 서열을 포함하고, 여기서 VH 서열 및 VL 서열은 P9-01, P9-02A, PO OS, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터 유래된다.

[0019] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 사람 GAL9 항원인 GAL9 항원을 포함할 수 있다.

[0020] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 제2의 항원 결합 부위를 추가로 포함할 수 있다.

[0021] 특정의 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위는 GAL9 항원에 대해 특이적이다. 다른 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위 제1의 항원 결합 부위와 동일하다.

[0022] 다른 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위는 제1의 GAL9 항원의 제2의 에피토프에 대해 특이적이다.

[0023] 일부 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 다른 ABS 클론으로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR에 대해 특이적이다.

[0024] 일부 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위는 다른 ABS 클론으로부터의 VL 서열 및 VH 서열을 포함한다.

[0025] 일부 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위은 다른 ABS 클론으로부터의 VH 서열을 포함하는 완전한 면역글로불린 중쇄 서열 및 VL 서열을 포함하는 완전한 면역글로불린 경쇄 서열을 포함한다.

[0026] 일부 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위은 제1의 GAL9 항원 이외의 다른 항원에 대해 특이적이다.

[0027] 일부 구현예에서, 제1의 항원 결합 부위는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0028] 일부 구현예에서, 제1의 항원 결합 부위는 P9-11, P9-24, P9-34, 및 P9-37로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0029] 일부 구현예에서, 제1의 항원 결합 부위는 P9-11, P9-24, 및 P9-34로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0030] 일부 구현예에서 제1의 항원 결합 부위는 ABS 클론 P9-11로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0031] 일부 구현예에서, 제1의 항원 결합 부위는 ABS 클론 P9-24로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0032] 일부 구현예에서, 제1의 항원 결합 부위는 ABS 클론 P9-34로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0033] 일부 구현예에서, 제1의 항원 결합 부위는 ABS 클론 P9-37로부터의 모든 3개의 VH CDR, 모든 3개의 VL CDR, 또는 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0034] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는: 전체 길이(full-length)의 항체, Fab 단편, F(ab)'2 단편, Fv, scFv, 탄뎀(tandem) scFv, 디아보디(diabody), sc디아보디(scDiabody), DART, 단일 쇄 VHH 카멜리드(camelid) 항체, tandAb, 미니보디(minibody), 및 B-보디(body)를 포함한다. B-보디는 이의 전문이 본원에 참고로 포함된 미국 허가 전 발행 번호 제2018/0118811호에 기술되어 있다.

[0035] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 접촉시 활성화된 면역 세포에 의한 TNF-α 분비를 감소시키며, 여기서 감소는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여 약 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60% 감소이다.

[0036] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 접촉시 활성화된 면역 세포에 의한 IFN-γ 분비를 감소시키며, 여기서 감소는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여 약 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 감소이다.

[0037] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 접촉시 활성화된 면역 세포에 의한 IL-10 분비를 증가시키며, 여기서 증가는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여 약 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% 또는 40% 증가이다.

[0038] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 PD-1 표면 발현을 조절하지 않는다.

[0039] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 PD-L1 표면 발현을 조절하지 않는다.

[0040] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 CTLA-4 표면 발현을 조절하지 않는다.

[0041] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 TIM3 표면 발현을 조절하지 않는다.

[0042] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 LAG3 표면 발현을 조절하지 않는다.

[0043] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 4-1BB 표면 발현을 감소시킨다.

[0044] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 CD40L 표면 발현을 감소시킨다.

[0045] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, $CD8^+$ T-세포에서 활성화된 OX40 표면 발현을 감소시킨다.

[0046] 일부 구현예에서, 대조군 제제는 음성 대조군 제제 또는 양성 대조군 제제이다.

[0047] 일부 구현예에서, 대조군 제제는 대조군 항체이다.

[0048] 일부 구현예에서, 대조군 항체는 ECA42 클론 항-GAL9 항체, RG9.1 클론 항-GAL9 항체, RG9.35 클론 항 GAL9 항체, 항-PD1 항체, 108A2 클론 항-GAL9 항체, 및 비(non)-GAL9 결합 동형 대조군 항체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0049] 일부 구현예에서, 활성화된 면역 세포, 활성화된 $CD8^+$ T-세포, 또는 활성화된 DC는 펩타이드 자극, 항-CD3, 또는 수지 세포(dendritic cell)에 의해 활성화된다.

[0050] 제5 양태에서, 본 개시내용은 활성화된 면역 세포에 의한 TNF-α 분비를 감소시키는 GAL9 항원 결합 분자를 제공하며, 여기서 감소는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여 약 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60% 감소이다.

[0051] 제6 양태에서, 본 개시내용은 활성화된 면역 세포에 의한 IFN-γ 분비를 감소시키는 GAL9 항원 결합 분자를 제공하고, 여기서 감소는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여 약 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 감소이다.

[0052] 제7 양태에서, 본 개시내용은 활성화된 면역 세포에 의한 IL-10 분비를 증가시키는 GAF9 항원 결합 분자를 제공하고, 여기서 증가는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여 약 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 또는 40% 증가이다.

[0053] 제8 양태에서, 본 개시내용은 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 PD-1 표면 발현을 조절하지 않는 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다.

[0054] 제9 양태에서, 본 개시내용은 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 PD-L1 표면 발현을 조절하지 않는 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다.

[0055] 제10 양태에서, 본 개시내용은 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 CTLA-4 표면 발현을 조절하지 않는 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다.

[0056] 제11 양태에서, 본 개시내용은 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 TIM3 표면 발현을 조절하지 않는 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다.

[0057] 제12 양태에서, 본 개시내용은 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 LAG3 표면 발현을 조절하지 않는 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다.

[0058] 제13 양태에서, 본 개시내용은 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 4-1BB 표면 발현을 감소시키는 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다.

[0059] 제14 양태에서, 본 개시내용은 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 CD40L 표면 발현을 감소시키는 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다.

[0060] 제15 양태에서, 본 개시내용은 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 OX40 표면 발현을 감소시키는 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다.

[0061] 제16 양태에서, 본 개시내용은 다음 특성 중 하나 이상을 입증하는 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다: A) 활성화된 면역 세포에 의한 TNF-α 분비의 감소로서, 여기서 감소는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여 약 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60% 감소이거나; B) 활성화된 면역 세포에 의한 IFN-γ 분비의 감소이고, 여기서 감소는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여 약 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 감소이거나; C) 활성화된 면역 세포에 의한 IL-10 분비의 증가로서, 여기서 증가는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여 약 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 또는 40% 증가이거나; D) 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 PD- 1 표면 발현을 조절하지 않거나; E) 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 PD-L1 표면 발현을 조절하지 않거나; F) 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 CTLA-4 표면 발현을 조절하지 않거나; G) 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 TIM3 표면 발현을 조절하지 않거나; H) 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역 세포에서 LAG3 표면 발현을 조절하지 않거나; I) 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 4-1BB 표면 발현을 감소시키거나; J); 대조군 제제로 처리한 활성화

된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 CD40L 표면 발현을 감소시키거나; K) 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T-세포에서 OX40 표면 발현을 감소시킨다.

[0062] 일부 구현예에서, 대조군 제제는 음성 대조군 제제 또는 양성 대조군 제제이다.

[0063] 일부 구현예에서, 대조군 제제는 대조군 항체이다.

[0064] 일부 구현예에서, 대조군 항체는 ECA42 클론 항-GAL9 항체, RG9.1 클론 항-GAL9 항체, RG9.35 클론 항 GAL9 항체, 항-PD1 항체, 108A2 클론 항-GAL9 항체, 및 비-GAL9 결합 동형 대조군 항체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0065] 일부 구현예에서, 활성화된 면역 세포는 펩타이드 자극, 항-CD3 또는 수지 세포에 의해 활성화된다.

[0066] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제 5 양태 내지 제15 양태의 GAL9 항원 결합 분자는 제1의 GAL9 항원의 제1의 에피토프에 대해 특이적인 제1의 항원 결합 부위를 포함하고, 여기서 제1의 항원 결합 부위는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0067] 일부 구현예에서, VL 서열 및 VH 서열은 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터 선택된다.

[0068] 일부 특정의 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 VH 서열을 포함하는 전체 면역글로불린 중쇄 서열 및 VL 서열을 포함하는 전체 면역글로불린 경쇄 서열을 포함하고, 여기서 VH 서열 및 VL 서열은 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터 유래된다.

[0069] 일부 구현예에서, GAL9 항원은 사람 GAL9 항원이다.

[0070] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 제2의 항원 결합 부위를 추가로 포함한다.

[0071] 일부 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위는 GAL9 항원에 대해 특이적이다.

[0072] 일부 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위는 제1의 항원 결합 부위에 대해 동일하다.

[0073] 일부 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위는 제1의 GAL9 항원의 제2의 에피토프에 대해 특이적이다.

[0074] 일부 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 다른 ABS 클론으로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0075] 일부 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위는 다른 ABS 클론으로부터의 VL 서열 및 VH 서열을 포함한다.

[0076] 일부 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위는 VH 서열을 포함하는 전체 면역글로불린 중쇄 서열 및 다른 ABS 클론으로부터의 VL 서열을 포함하는 전체 면역글로불린 경쇄 서열을 포함한다.

[0077] 일부 구현예에서, 제2의 항원 결합 부위는 제1의 GAL9 항원 이외의 항원에 대해 특이적이다.

[0078] 일부 구현예에서, 제1의 항원 결합 부위는 P9-11, P9-24, P9-34, 및 P9-37로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0079] 일부 구현예에서, 제1의 항원 결합 부위는 P9-11, P9-24, 및 P9-34로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0080] 일부 구현예에서, 제1의 항원 결합 부위는 ABS 클론 P9-11로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0081] 일부 구현예에서, 제1의 항원 결합 부위는 ABS 클론 P9-24로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을

포함한다.

[0082] 일부 구현예에서, 제1의 항원 결합 부위는 ABS 클론 P9-34로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0083] 일부 구현예에서, 제1의 항원 결합 부위는 ABS 클론 P9-37로부터의 모든 3개의 VH CDR 및 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0084] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 전체 길이의 항체, Fab 단편, Fv, scFv, 탄뎀(tandem) scFv, 디아보디(Diabody), sc디아보디, DART, tandAb, 미니보디, 및 B-보디로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항체 양식을 포함한다.

[0085] 제17 양태에서, 본 개시내용은 이후 청구항 중 어느 하나의 GAL9 항원 결합 분자와 동일한 에피토프에 결합한 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다.

[0086] 제18 양태에서, 본 개시내용은 이후 청구항 중 어느 하나의 GAL9 항원 결합 분자와의 결합에 대해 경쟁하는 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다.

[0087] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 정제된다.

[0088] 제19 양태에서, 본 개시내용은 이후의 청구항 중 어느 하나의 GAL9 항원 결합 분자 및 약제학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0089] 제20 양태에서, 본 개시내용은 유효량의 본원에 제공된 약제학적 조성물을 대상체(subject)에게 투여함을 포함하며, 자가면역 질환을 지닌 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0090] 일부 구현예에서, 자가면역 질환을 지닌 대상체는 건강한 대조군으로부터의 수지 세포와 비교하여, 수지 세포에서 PD-L2의 증가된 발현을 갖는다.

[0091] 일부 구현예에서, 자가면역 질환은 염증성 창자 질환(inflammatory bowel disease), 크론 질환(Crohn's disease), 궤양성 결장염(ulcerative colitis), 결장염(colitis), 셀리악 질환(celiac disease), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 베체트 질환(Behcet's disease), 아밀로이드증(amyloidosis), 건선(psoriasis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 전신 홍반 루푸스 신염(systemic lupus erythematosus nephritis), 이식체-대-숙주 질환(graft-versus-host disease)(GVHD), 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis)(NASH), 및 강직성 척추염(ankylosing spondylitis)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0092] 일부 구현예에서, 치료학적 유효량의 GAL 결합 분자 등 또는 약제학적 조성물의 투여는 염증의 감소, 자가면역 반응의 감소, 차도의 연장, 차도의 유도, 면역 내성의 재-확립, 기관 기능의 증진, 질환의 진전의 감소, 제2의 질환의 진전 또는 발달 위험성의 감소, 또는 전체적인 생존의 증가를 야기한다.

도면의 간단한 설명

[0093] **5. 도면의 간단한 설명**

도 1a 및 **1b**는 본원에 제공된 P9-01 항-사람 Gal9 후보물 항체에 적용된 것으로서, 다양한 CDR 및 골격 번호매김 시스템 - 쵸티아(Chothia), 마틴(Martin)(ABA), 및 카밧(Kabat) - 의 나열적인 예를 나타낸다.

도 2는 표지하는 동형 IgG 대조군과 비교하여 PD-L1 또는 PD-L2 발현에 대해 양성으로 검출된 크론 질환 환자로부터의 CD11c+ 혈액 수지 세포의 퍼센트의 밀도 등고선 플롯(density contour plot)을 나타낸다.

도 3a 및 **3b**는 건강한 대조군 또는 크론 질환 환자에서 PD-L1 또는 PD-L2를 발현하는 혈액 수지 세포의 퍼센트의 산점도(scatter plot)를 나타낸다. **도 3c** 및 **3d**는 건강한 대조군 또는 크론 질환 환자에서 혈액 수지 세포에서 PD-L1 또는 PD-L2 표면 발현의 기하 평균 형광성(Geometric Mean Fluorescence)(GMI)의 산점도를 나타낸다.

도 4a 및 **4b**는 첨부된 도에서 그레이 스케일(gray scale)로 나타낸; 2명의 건강한 대조군 공여체(**4a**) 및 3명의 크론 질환 환자(**4b**)로부터의 수지 세포에서 DNA(DAPI; 청색), PD-L1(녹색), 및 PD-L2(적색) 발현의 대표적인 공초점 영상을 나타낸다.

도 5a 내지 **5c**는 TCR 활성화를 모사하기 위한 항-CD3 및 항-PD-L2(aPD-L2) 또는 IgG 대조군으로 처리한 후 크론 질환(CD) 환자로부터의 PMBC에 의해 분비된 사이토킨의 평균 농도를 나타낸다. **도 5a** 및 **5b**는 CD 환자로부터의 PMBC에서 항-PD-L2 또는 IgG 대조군으로 처리한 후 TNF-α 및 IFN-γ의 평균 농도를 나타낸다. **도 5c**는 CD 환자

로부터의 PMBC에서 항-PD-L2 및 IgG 대조군으로 처리한 후 IL-10:TNF-α 분비의 평균 비를 나타낸다.

도 6은 sPD-L2 또는 sPD-L2 및 억제성 항-마우스 항-GAL9(108A2) 둘 다로 처리한 후 항-CD3 활성화된 마우스 $CD4^+$ T-세포에 의한 TNF-α 분비를 나타낸다.

도 7은 첨부된 도에서 그레이 스케일로 나타낸; 마우스 억제성 항-마우스 GAL9(108A2) 및 활성화 항-마우스 GAL9(RG9.1) 항체로 처리한 후 말라리아-감염된 마우스로부터의 $CD4^+$ T-세포에서 DNA(DAPI; 청색), PD-L1(녹색), PD-1(적색) 및 OX40(황색) 발현의 대표적인 공초점 영상을 나타낸다.

도 8a 및 **8b**는 sPD-L2 또는 sPD-L2 및 마우스 억제성 항-GAL9(108A2) 항체로 처리한 후 생존하는 마우스 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T-세포의 퍼센트의 막대 그래프를 나타낸다.

도 9a 및 **9b**는 대조군인, 자극되지 않은 $CD4^+$ T-세포와 비교하여, 수지 세포(자극시킴)와 함께 공-배양된 및 항-PD-L2(클론 Ty25) 또는 억제성 항-GAL9(108A2) 마우스 항체로 처리한 마우스 $CD4^+$ T-세포로부터의 INF-γ(**9a**) 및 TNF-α(**9b**) 분비의 막대 그래프를 나타낸다.

도 10a 및 **10b**는 다양한 항-사람 GAL9 후보물, 공지된 활성화 도구(Tool) 항체(도구 mAb), 항-PD-1 항체, IgG 대조군 항체(IgG Ctrl), 및 비히클 대조군(PBS 대조군)으로 처리한 후, HCMV 펩타이드, 시험관내 자극된 PBMC로부터의 INF-γ(**10a**) 및 TNF-α(**10b**) 분비를 나타낸다. 검정색 다이아몬드 형태는 도구 mAb 및 항-PD-1 항체에 의해 자극된 활성화된 PBMC로부터의 분비를 나타낸다.

도 11a 내지 **11c**는 IgG 대조군 항체(IgG)와 비교하여 항-사람 GAL9 P9-11, P9-37, 또는 P9-57로 처리한 후 HCMV 펩타이드, 시험관내-자극시킨 PBMC로부터의 INF-γ 및 TNF-α 분비를 나타낸다.

도 12a 내지 **12c**는 IgG 대조군 항체(IgG)와 비교하여 항-사람 GAL9 후보물 P9-11, P9-24, 또는 P9-34로 처리한 후 HCMV 펩타이드, 시험관내-자극시킨 PBMC로부터의 TNF-α(**12a**), INF-γ(**12b**), 및 IL-10(**12c**) 분비를 나타낸다.

도 13a 및 **13b**는 억제성 항-마우스 GAL9(108A2) 및 항-사람 GAL9 P9-11, P9-24, 또는 P9-34로 처리한 후 항-CD3 활성화된 마우스 $CD3^+$ T 세포로부터의 TNF-α:IL-10 분비의 비(**13a**) 및 IFN-γ:L-10 분비(**13b**)의 비의 막대 그래프를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0094] **6. 상세한 설명**

[0095] **6.1. 정의**

[0096] 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 당해 분야의 기술자에 의해 일반적으로 이해된 의미를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같이, 다음의 용어는 하기에 이들에 대해 추정된 의미를 갖는다.

[0097] "**항원 결합 부위**" 또는 "**ABS**"는 주어진 항원 또는 에피토프를 특이적으로 인식하거나 이에 결합하는 GAL9 억제 분자의 영역을 의미한다.

[0098] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "**치료하다**" 또는 "**치료**"는 이의 광의적으로 허용된 임상 의미로 사용된다. 용어는 제한없이, 질환의 신호 또는 증상의 축소; 질환의 신호 또는 증상의 증진; 증상의 개선; 질환의 정도의 약화; 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않은) 상태; 질환 진전의 지체 또는 지연; 질환 상태의 개선 또는 경감; 차도(부분적인 또는 전체적인 것에 상관없이), 검출가능하거나 검출가능하지 않게도; 치료를 받지 않는 경우 예측된 생존과 비교하여 생존의 연장을 포함한다. 달리 명쾌하게 기술하지 않는 한, "치료하다" 또는 "치료"는 질환의 예방 또는 방지를 의도하지 않는다.

[0099] "**대상체**" 또는 "**개체**" 또는 "**동물**" 또는 "**환자**" 또는 "**포유동물**"은 이에 대해 진단, 예후, 또는 치료요법이 요구되는 임의의 대상체, 특히 포유동물 대상체를 의미한다. 포유동물 대상체는 사람, 가축 동물, 농장 동물, 및 동물원, 스포츠, 또는 애완 동물, 예를 들면, 개, 고양이, 기니아 피크(guinea pig), 토끼, 랫트, 마우스, 말, 소, 암소 등을 포함한다. 달리 기술하지 않는 한, "환자"는 사람 "대상체"를 의도한다.

[0100] 용어 "**충분한 양**"은 목적한 효과를 생산하는데 충분한 양, 예컨대, 세포 내에서 단백질 응집을 조절하는데 충분한 양을 의미한다.

[0101] 용어 "**치료학적 유효량**"은 질환의 증상을 개선시키는데 효과적인 양이다.

[0102] 용어 "**예방학적 유효량**"은 질환의 증상을 방지하는데 효과적인 양이다.

[0103] **6.2. 다른 해석 관례**

[0104] 달리 정의하지 않는 한, 본원의 서열에 대한 모든 참고는 아미노산 서열에 대한 것이다.

[0105] 달리 정의하지 않는 한, 항체 불변 영역 잔기 번호매김은 이의 전문이 본원에 참고로 포함된, www.imgt.org/IMGTScientificChart/Numbering/Hu_IGHGnber.html#refs(2017년 8월 22일자로 수탁됨)에 기술된 바와 같은 Eu 지수에 따르며, 잔시 번호는 본원에 기술된 GAL9 결합 분자의 쇄 내에 잔기의 물리적 위치와 상관없이 내인성 불변 영역 서열 내 이의 위치에 따른 잔기를 확인한다.

[0106] "카밧(Kabat) CDR", "쵸티아(Chothia) CDR", "콘택트(Contact) CDR", 또는 "IMGT CDR"로서 달리 정의되지 않는 한, "**CDR**"에 대한 모든 참고는 마틴(ABA) 정의를 사용하여 정의된 CDR에 대한 것이다.

[0107] "**내인성 서열**" 또는 "천연 서열"은 유기체, 조직 또는 세포로부터 기원하고 인공적으로 변형되거나 돌연변이되지 않은 핵산 및 아미노산 서열 둘 다를 포함하는 임의의 서열을 의미한다.

[0108] 폴리펩타이드 쇄 번호(예컨대, "제1의" 폴리펩타이드 쇄, "제2의" 폴리펩타이드 쇄. 등. 또는 폴리펩타이드"쇄 1", "쇄 2" 등)는 결합 분자를 형성하고 결합 분자내 상이한 폴리펩타이드 쇄의 순서 또는 품질을 함축하는 것으로 의도되지 않는 구체적인 폴리펩타이드 쇄에 대한 유일한 확인인자로서 본원에 사용된다.

[0109] 본 개시내용에서, "**포함하다(comprise)**", "**포함하는(comprising)**", "**함유하는(containing)**", "**갖는(having)**", "**포괄하다(include)**", "**포괄하는(including)**", 및 이의 언어적 변화는 명쾌하게 인용된 것 이상의 추가의 구성성분의 존재를 허용하는 미국 특허법에서 이들에게 추정된 의미를 갖는다.

[0110] 본원에 사용된 바와 같은, 단수 형 "**a**", "**an**", 및 "**the**"는 내용이 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 다수 참고를 포함한다. 용어 "포괄하다", "예를 들면(such as)" 등은 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 제한없이 포함(inclusion)을 전달하는 것으로 의도된다.

[0111] 본원에 제공된 **범위**는 인용된 종점을 포괄하는, 범위내 값 모두에 대해 약칭된 것으로 이해된다. 예를 들면, 1 내지 50의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 및 50로 이루어진 그룹으로부터의 임의의 수, 수들의 조합, 소-범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0112] 달리 기술하지 않는 한, 또는 달리 내용으로부터 명확하지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "**약**"은 예를 들면, 의미의 2개의 표준 편차 내에서 정상 내성의 범위 내로 이해된다. 약은 기술된 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 또는 0.01% 이내로 이해될 수 있다.

[0113] **6.3. 일반적인 개관**

[0114] 본 개시내용은 갈렉틴-9(GAL9) 항원 결합 분자, 예를 들면, 항-GAL9 항체 및 이의 항원-결합 단편; GAL9-결합 분자를 포함하는 조성물; GAL9-결합 분자를 포함하는 약제학적 조성물; 및 GAL9 결합 분자를 사용하여 질환 또는 상태를 지닌 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 특히 억제성인, 면역계의 억제제로서 작용하는, 전-염증성 사이토킨의 분비 및 생산을 감소시키는 및 다양한 면역 세포 내에서 소염성 사이토킨의 분비 및 생산을 증가시키는 및 자극성 분자의 표면 발현을 감소시키는 다양한 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다.

[0115] GAL9 항원 결합 분자는 대상체내에서 자가면역 질환 또는 염증성 질환의 치료에 특히 유용하다. 일부 구현예에서, 조성물 및 방법을 사용하여 대상체 내에서 염증성 반응을 유발하는 감염을 치료하는데 사용된다. 항-GAL9 결합 분자는 GAL9/PD-L2 상호작용이 발병에 주로 기여하는 질환 또는 상태를 치료하는데 특히 유용하다. 일부 구현예에서, 항-GAL9 결합 분자는 약제학적 조성물로서, 또는 다른 치료제 또는 과정과 함께, 대상체 등에 투여된다.

[0116] **6.4. GAL9 항원 결합 분자**

[0117] 제1 양태에서, 항원 결합 분자가 제공된다. 모든 구현예에서, 항원 결합 분자는 GAL9 항원에 대해 특이적인 적

어도 제1의 항원 결합 부위를 포함하며; 따라서, 결합 분자는 GAL9 항원 결합 분자 또는 GAL9 결합 분자로 명명된다.

[0118] 본원에 기술된 GAL9 항원 결합 분자는 GAL9 항원에 특이적으로 결합하다.

[0119] 본원에 사용된 바와 같은,"GAL9 항원"은 GAL9 계열 구성원 및 동족체를 지칭한다. GAL9는 또한 LGALS9, HUAT, LGALS9A, 종양 항원 HOM-HD-21, 및 에칼렉틴을 지칭한다. 특수한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 하나 이상의 GAL9 도메인의 적어도 하나의 부위, 예를 들면, 제1과 제2의 GAL9 도메인 사이의 연결부에 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 갖는다.

[0120] 구체적인 구현예에서, GAL9 항원은 사람이다. 진뱅크(GenBank) 수탁 번호 제NP_033665.1호는 이의서열 및 도메인 특징을 포함하는 기본 사람 GAL9 단백질을 기술하며, 이의 전문이 참고로 본원에 포함된다. 서열 번호: 6은 전체 길이의 GAL9 단백질 서열을 제공한다.

[0121] MAFSGSQAPYLSPAVPFSGTIQGGLQDGLQITVNGTVLSSSGTRFAVNFQTGFSGND
IAFHFNPRFEDGGYVVCNTRQNGSWGPEERKTHMPFQKGMPFDLCFLVQSSDFKVMV
NGILFVQYFHRVPFHRVDTISVNGSVQLSYISFQNPRTVPVQPAFSTVPFSQPVCFP
PRPRGRRQKPPGVWPANPAPITQTVIHTVQSAPGQMFSTPAIPPMMYPHPAYPMPFI
TTILGGLYPSKSILLSGTVLPSAQRFHINLCSGNHIAFHLNPRFDENAVVRNTQIDN
SWGSEERSLPRKMPFVRGQSFSVWILCEAHCLKVAVDGQHLFEYYHRLRNLPTINRL
EVGGDIQLTHVQT [서열 번호: 6]

[0122] 다양한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 또한 GAL9 항원에 대해 부가적으로 적어도 하나의 항원에 특이적으로 결합한다.

[0123] **6.4.1. GAL9 항원 결합 분자의 기능적 특성**

[0124] 대표적인 구현예에서, 이와 접촉시, GAL9 항원 결합 분자는 면역 세포 또는 활성화된 면역 세포의 사이토킨 분비를 조절(예컨대, 사이토킨 분비를 증가 또는 감소)시킨다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포는 효과기 T 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포는 $CD8^+$ T 세포이다. 구현예에서, T 세포는 $CD4^+$ T 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포는 $CD3^+$ T 세포이다.

[0125] 면역 세포 사이토킨 분비에서 GAL9 항원 결합 분자의 영향은 임의의 적합한 수단으로 측정할 수 있다. 예를 들면, 면역 세포 사이토킨 분비에서 GAL9 항원 결합 분자의 영향은 생체내(*in vivo*), 생체외(*ex vivo*), 또는 시험관내(*in vitro*)에서 측정할 수 있다. 일부 구현예에서, 사이토킨 분비는 대조군 제제, 예컨대 대조군 항원 결합 분자 또는 비히클 대조군과 접촉된 활성화된 면역 세포와 비교하여 GAL9 항원 결합 분자와 접촉된 활성화된 면역 세포 내에서 측정된다. 면역 세포는 펩타이드 자극에 의해 활성화될 수 있다. 예를 들면, 면역 세포는 면역 반응을 유도하는 것으로 공지된 펩타이드 또는 다수의 펩타이드에 의해 활성화될 수 있다. 면역 반응을 유도하는 것으로 알려진 다수의 펩타이드는 바이러스 감염 또는 세균 감염과 같은 병원체로부터의 감염으로부터 유래될 수 있다.

[0126] 대조군 제제는 음성 대조군 또는 양성 대조군일 수 있다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 음성 대조군 제제 또는 음성 대조군 항원 결합 분자와 비교하여, 면역 세포내에서 사이토킨 분비를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 음성 대조군 항원 결합 분자는 GAL9에 결합하지 않는 동형 대조군 결합 분자이다. 일부 구현예에서, 양성 대조군 항체는 항-PD1 항체, 예를 들면, 니볼루맙이다. 일부 구현예에서, 양성 대조군 항체는 GAL9 대조군 항체이다. GAL9 대조군 항체는 GAL9 항체 클론 RG9.1(제품 번호 BE0218, InVivoMab 항체)일 수 있거나 RG9.35. RG9.1 및 RG9.35는 둘 다 이의 전문이 본원에 참고로 포함된 문헌: Fukushima A, Sumi T, Fukuda K, Kumagai N, Nishida T, et al. (2008). 이의 전문이 본원에 참고로 포함된 문헌: Roles of galectin-9 in the development of experimental allergic conjunctivitis in mice. IntArch Allergy Immunol 146: 36-43에 기술되어 있다. GAL9 대조군 항체는 GAL9 항체 클론 ECA42(제품 번호 LS-C 179449, LifeSpan BioScience)일 수 있다. GAL9 대조군 항체는 GAL9 항체 클론 108A2(BioLegend® 캘리포니아주 샌 디에고 소재)일 수 있다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 항체와 비교하여, 면역 세포 내에서 전염증성 사이토킨의 분비를 감소시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 항체와 비교하여, 면역 세포 내에서 억제성 사이토킨

의 사이토킨 분비를 증가시킨다.

[0127] 면역 세포에 의한 사이토킨 분비는 임의의 적합한 수단으로 평가할 수 있다. 단지 예로서, 시험관내 또는 생체외 면역 세포 배양 모델에 의한 사이토킨 분비는 배양된 세포 상층액의 사이토킨 함량을 분석함으로써, 예컨대, 사이토킨 비드 배열(cytokine bead array)에 의해 평가할 수 있다.

[0128] 일부 구현예에서, 사이토킨은 TNF-α이다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 활성화된 면역 세포 내에서 TNF-α 분비를 본원에 기술된 대조군 제제와 비교하여, 적어도 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% 감소감소까지 감소시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 활성화된 면역 세포 내에서 TNF-α 분비를 본원에 기술된 대조군 제제와 비교하여 적어도 1%-5%, 5-10%, 10-15%, 15-20%, 20-25%, 25-30%, 30-35%, 35%-40%, 40%-45%, 45%-50%, 50%-55%, 55%-60%, 60%-65%, 70% -75%, 75%-80%, 80%-85%, 또는 85%-90% 감소까지 감소시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 활성화된 면역 세포내에서 TNF-α 분비를 본원에 기술된 대조군 제제와 비교하여, 약 30% 내지 50% 감소까지 감소시킨다.

[0129] 일부 구현예에서, 사이토킨은 IFN-γ이다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 활성화된 면역 세포 내에서 IFN-γ 분비를 본원에 기술된 대조군 제제와 비교하여, 적어도 적어도 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75% 감소까지 감소시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 활성화된 면역 세포 내에서 IFN-γ 분비를 본원에 기술된 대조군 제제와 비교하여, 적어도 10-15%, 15-20%, 20-25%, 25-30%, 30-35%, 35%-40%, 40%-45%, 45%-50%, 50%-55%, 55%-60%, 60%-65%, 또는 70%-75% 감소까지 감소시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 활성화된 면역 세포 내에서 IFN-γ 분비를 본원에 기술된 대조군 제제와 비교하여, 약 20%-40% 감소까지 감소시킨다.

[0130] 일부 구현예에서, 사이토킨은 IL-10이다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 활성화된 면역 세포 내에서 IL-10 분비를 본원에 기술된 대조군 제제와 비교하여, 적어도 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 증가까지 증가시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 활성화된 면역 세포 내에서 IL-10 분비를 본원에 기술된 대조군 제제와 비교하여, 적어도 1%-5%, 5%-10%, 10-15%, 15-20%, 20-25%, 25-30%, 30-35%, 35%-40%, 40%-45%, 또는 45%-50% 증가까지 증가시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 활성화된 면역 세포 내에서 IL-10 분비를 본원에 기술된 대조군 제제와 비교하여, 약 5%-30% 증가까지 증가시킨다.

[0131] 일부 구현예에서, 이와 접촉시, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여 면역 체크포인트 분자(들)(예컨대, 자극성 또는 억제성 체크포인트 분자)의 표면 발현을 조절하지 않는다. 용어 "조절하지 않는"은 대조군 제제와 비교하여 본원에 제공된 GAL9 결합 분자로 처리한 후, 면역 체크포인트 분자의 발현에서 실질적인 증가 또는 감소가 없음을 의미한다. 일부 구현예에서, 표면 발현에서의 실질적인 증가가 없음(예컨대, 발현을 조절하지 않음)은 대조군으로 처리된 활성화된 면역 세포와 비교하여 1.01X, 1.02X, 1.03X, 1.04X, 1.05X, 1.06X, 1.07X, 1.08X, 1.09X, 1.1X, 1.2X, 또는 1.3X 배수 변화(fold change) 이하인 세포 표면 발현의 증가이다. 일부 구현예에서, 표면 발현에서 실질적인 감소가 없음(예컨대, 발현을 조절하지 않음)은 대조군 제제와 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여 0.01X, 0.02X, 0.03X, 0.04X, 0.05X, 0.06X, 0.07X, 0.08X, 0.09X, 0.1X, 또는 0.2X 배수 변화 이하의 세포 표면 발현의 감소이다.

[0132] 일부 구현예에서, 표면 발현에서 실질적인 증가가 없음(예컨대, 발현을 조절하지 않음)은 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여약 1% 증가, 2% 증가, 3% 증가, 4% 증가, 5% 증가, 6% 증가, 7% 증가, 8% 증가, 9% 증가, 10% 증가, 11% 증가, 12% 증가, 13% 증가, 14% 증가, 또는 15% 증가의 표면 발현의 증가이다. 일부 구현예에서, 표면 발현에서 실질적인 감소가 없음(예컨대, 발현을 조절하지 않음)은 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여 약 1% 감소, 2% 감소, 3% 감소, 4% 감소, 5% 감소, 6% 감소, 7% 감소, 8% 감소, 9% 감소, 10% 감소, 11% 감소, 12% 감소, 13% 감소, 14% 감소, 또는 15% 감소의 표면 발현의 감소이다.

[0133] 일부 구현예에서, 표면 발현에서 실질적인 증가 또는 감소가 없음은 표면 발현의 수준을 검정(예컨대, 생체내, 생체외, 또는 시험관내)에서 노이즈(noise)의 수준에 대해 표면 발현을 비교함으로써 측정한다. 일부 구현예에서, 표면 발현에서 실질적인 증가 또는 감소는 표면 발현의 수준을 검정(예컨대, 생체내, 생체외, 또는 시험관내)에서 표준 편차에 대해 표면 발현의 수준을 비교함으로써 측정된다.

[0134] 하나 이상의 면역 체크포인트 분자의 표면 발현에서 GAL9 항원 결합 분자의 영향은 임의의 적합한 수단으로 측정할 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 공자극성(costimulatory) 분자의 표면 발현에서 GAL9 항원 결합 분자의 영향은 생체내, 생체외, 또는 시험관내에서 측정할 수 있다.

[0135] 일부 구현예에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 분자는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM3, LAG3, TIGIT, 및 PVRIG로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 체크포인트 분자는 PD-1, PD-L1, TIM3, 및 LAG3으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 분자는 PD-1 또는 PD-L1이다. 다양한 구현예에서, 활성화된(예컨대, 자극된) 면역 세포는 T-세포, $CD8^+$ T 세포, $CD4^+$ T 세포, $CD3^+$ T 세포, 또는 PBMC이다.

[0136] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 분자는 PD-1이다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리된 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, 1.01X, 1.02X, 1.03X, 1.04X, 1.05X, 1.06X, 1.07X, 1.08X, 1.09X, 1.1X, 1.2X, 또는 1.3X 이하의 배수 변화인 세포 표면 발현의 증가이다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리된 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여 PD-1 표면 발현에 있어서 0.01X, 0.02X, 0.03X, 0.04X, 0.05X, 0.06X, 0.07X, 0.08X, 0.09X, 0.1X, 또는 0.2X 이하의 배수 변화인 표면 발현에서의 감소를 나타낸다.

[0137] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, PD-1 표면 발현에 있어서, 약 1% 증가, 2% 증가, 3% 증가, 4% 증가, 5% 증가, 6% 증가, 7% 증가, 8% 증가, 9% 증가, 10% 증가, 11% 증가, 12% 증가, 13% 증가, 14% 증가, 또는 15% 증가 이하의 표면 발현의 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, PD-1 표면 발현에 있어서 약 1% 감소, 2% 감소, 3% 감소, 4% 감소, 5% 감소, 6% 감소, 7% 감소, 8% 감소, 9% 감소, 10% 감소, 11% 감소, 12% 감소, 13% 감소, 14% 감소, 또는 15% 감소 이하를 나타낸다.

[0138] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 분자는 PD-L1이다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, PD-L1 표면 발현에 있어서, 배수 변화 이하인 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, PD-L1 표면 발현에 있어서 1.01X, 1.02X, 1.03X, 1.04X, 1.05X, 1.06X, 1.07X, 1.08X, 1.09X, 1.1X, 1.2X, 또는 1.3X 배수 변화 이하인 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, PD-L1 표면 발현에 있어서 0.01X, 0.02X, 0.03X, 0.04X, 0.05X, 0.06X, 0.07X, 0.08X, 0.09X, 0.1X, 또는 0.2X 배수 변화 이하인 감소를 나타낸다.

[0139] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, PD-L1 표면 발현에 있어서 약 1% 증가, 2% 증가, 3% 증가, 4% 증가, 5% 증가, 6% 증가, 7% 증가, 8% 증가, 9% 증가, 10% 증가, 11% 증가, 12% 증가, 13% 증가, 14% 증가, 또는 15% 증가 이하인 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, PD-L1 표면 발현에 있어서 약 1% 감소, 2% 감소, 3% 감소, 4% 감소, 5% 감소, 6% 감소, 7% 감소, 8% 감소, 9% 감소, 10% 감소, 11% 감소, 12% 감소, 13% 감소, 14% 감소, 또는 15% 감소 이하인 감소를 나타낸다.

[0140] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 분자는 CTLA-4이다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, CTLA-4 표면 발현에 있어서, 1.01X, 1.02X, 1.03X, 1.04X, 1.05X, 1.06X, 1.07X, 1.08X, 1.09X, 1.1X, 1.2X, 또는 1.3X 배수 변화 이하인 표면 발현에서의 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, CTLA-4 표면 발현에 있어서 0.01X, 0.02X, 0.03X, 0.04X, 0.05X, 0.06X, 0.07X, 0.08X, 0.09X, 0.1X, 또는 0.2X 배수 변화 이하인 감소를 나타낸다.

[0141] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리된 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성

화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, CTLA-4 표면 발현에 있어서 약 1% 증가, 2% 증가, 3% 증가, 4% 증가, 5% 증가, 6% 증가, 7% 증가, 8% 증가, 9% 증가, 10% 증가, 11% 증가, 12% 증가, 13% 증가, 14% 증가, 또는 15% 증가 이하인 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리된 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, CTLA-4 표면 발현에 있어서, 약 1% 감소, 2% 감소, 3% 감소, 4% 감소, 5% 감소, 6% 감소, 7% 감소, 8% 감소, 9% 감소, 10% 감소, 11% 감소, 12% 감소, 13% 감소, 14% 감소, 또는 15% 감소 이하인 감소를 나타낸다.

[0142] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 분자는 TIM3이다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리된 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, TIM3 표면 발현에 있어서 1.01X, 1.02X, 1.03X, 1.04X, 1.05X, 1.06X, 1.07X, 1.08X, 1.09X, 1.1X, 1.2X, 또는 1.3X 배수 변화 이하인 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여 TIM3 표면 발현에 있어서 0.01X, 0.02X, 0.03X, 0.04X, 0.05X, 0.06X, 0.07X, 0.08X, 0.09X, 0.1X, 또는 0.2X 배수 변화 이하인 감소를 나타낸다.

[0143] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여 TIM3 표면 발현에 있어서 약 1% 증가, 2% 증가, 3% 증가, 4% 증가, 5% 증가, 6% 증가, 7% 증가, 8% 증가, 9% 증가, 10% 증가, 11% 증가, 12% 증가, 13% 증가, 14% 증가, 또는 15% 증가인 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여 TIM3 표면 발현에 있어서 약 1% 감소, 2% 감소, 3% 감소, 4% 감소, 5% 감소, 6% 감소, 7% 감소, 8% 감소, 9% 감소, 10% 감소, 11% 감소, 12% 감소, 13% 감소, 14% 감소, 또는 15% 감소 이하인 감소를 나타낸다.

[0144] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 분자는 LAG3이다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, LAG3 표면 발현에 있어서 1.01X, 1.02X, 1.03X, 1.04X, 1.05X, 1.06X, 1.07X, 1.08X, 1.09X, 1.1X, 1.2X, 또는 1.3X 배수 이하인 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, LAG3 표면 발현에 있어서 0.01X, 0.02X, 0.03X, 0.04X, 0.05X, 0.06X, 0.07X, 0.08X, 0.09X, 0.1X, 또는 0.2X 배수 변화 이하인 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여, LAG3 표면 발현에 있어서 약 1% 증가, 2% 증가, 3% 증가, 4% 증가, 5% 증가, 6% 증가, 7% 증가, 8% 증가, 9% 증가, 10% 증가, 11% 증가, 12% 증가, 13% 증가, 14% 증가, 또는 15% 증가 이하인 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포와 비교하여 LAG3 표면 발현에 있어서 약 1% 감소, 2% 감소, 3% 감소, 4% 감소, 5% 감소, 6% 감소, 7% 감소, 8% 감소, 9% 감소, 10% 감소, 11% 감소, 12% 감소, 13% 감소, 14% 감소, 또는 15% 감소 이하인 감소를 나타낸다.

[0145] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 면역 세포, 예컨대, 사람 면역 세포에서 하나 이상의 공자극성 분자의 표면 발현을 감소시킨다. 특정의 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 활성화된 면역 세포에서 하나 이상의 공자극성 분자의 표면 발현을 감소시킨다. 특수한 구현예에서, 활성화된 면역 세포는 T 세포이다. 특수한 구현예에서, 활성화된 면역 세포는 $CD8^+$ T 세포이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 공자극성 분자는 4-1BB, CD40L, 및 OX40으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 공자극성 분자는 4-1BB 및 CD40L로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 공자극성 분자는 OX40이다.

[0146] 하나 이상의 공자극성 분자의 표면 발현에서 GAL9 항원 결합 분자의 영향은 적합한 수단으로 측정할 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 공자극성 분자의 표면 발현에서 GAL9 항원 결합 분자의 영향은 생체내, 생체외, 또는 시험관 내에서 측정할 수 있다.

[0147] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리한 활성화된 면역 세포와 비교하여, 활성화된 면역

세포에서 하나 이상의 공자극성 분자의 표면 발현을 감소시킨다. 예시적인 대조군 제제는 본원에 기술되어 있다. 특수한 구현예에서, 대조군 제제는 GAL9에 결합하지 않는 동형 대조군 결합 분자이다.

[0148] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T 세포에서 4-1BB 표면 발현을 감소시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포와 비교하여, 4-1BB 표면 발현에 있어서 적어도 약 0.1X 감소, 0.2X 감소, 0.3X 감소, 0.4X 감소, 0.5X 감소, 또는 0.6X 감소의 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포와 비교하여, 4-1BB 표면 발현에 있어서 약 0.1X-2X 감소, 0.2X-3X 감소, 0.3X-0.4X 감소, 0.4X-0.5X 감소, 또는 0.5X-0.6X 감소의 감소를 나타낸다.

[0149] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T 세포의 CD40L 표면 발현을 감소시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포와 비교하여 CD40L 표면 발현에 있어서 적어도 약 0.1X 감소, 0.2X 감소, 0.3X 감소, 0.4X 감소, 또는 0.5X 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포와 비교하여 CD40L 표면 발현에 있어서 약 0.1X-2X 감소, 0.2X-.3X 감소, 0.3X-0.4X 감소, 또는 0.4X-0.5X 감소를 나타낸다.

[0150] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포와 비교하여, 활성화된 $CD8^+$ T 세포의 OX40 표면 발현을 감소시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포와 비교하여, OX40 표면 발현에 있어서 약 적어도 0.1X 감소, 0.2X 감소, 0.3X 감소, 0.4X 감소, 0.5X 감소, 또는 0.6X 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포는 대조군 제제로 처리한 활성화된 $CD8^+$ T 세포와 비교하여 OX40 표면 발현에 있어서 약 0.1X-.2X 감소, 0.2X-.3X 감소, 0.3X-0.4X 감소, 0.4X-0.5X 감소, 또는 0.5X-0.6X 감소를 나타낸다.

[0151] 본 개시내용은 자가면역 질환 또는 염증성 질환을 지닌 대상체의 건강을 증진시키는 다양한 임상 이점을 갖는 GAL9 항원 결합 분자를 제공한다. 대상체는 포유동물일 수 있다. 일부 구현예에서, 포유동물은 사람이다.

[0152] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대상체에서 자가면역 반응을 감소시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대상체에서 염증을 감소시킨다. 염증은 전신계일 수 있거나 기관 또는 조직내에 국재화될 수 있다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대상체에서 질환 또는 상태의 차도를 연장시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대상체에서 차도를 유도한다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대상체에서 면역 내성(예컨대, 증진된 사이토킨 프로파일 또는 환경)을 재-확립한다. 면역 내성의 재-확립은 전염증성 사이토킨에서의 감소, 억제성 사이토킨에서의 증가, 또는 이의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대상체에서 기관 기능을 증진시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 질환 진전 또는 제2 질환, 예를 들면, 암 또는 감염의 발달의 위험/경향성을 감소시킨다. 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 대상체의 전반적인 생존을 증가시킨다.

[0153] **6.4.2. 가변 영역**

[0154] 대표적인 구현예에서, GAL9 결합 분자는 VH 및 VL 항체 도메인 서열을 포함하는 항체의 가변 영역 도메인 아미노산 서열을 갖는다. VH 및 VL 서열은 하기 **단락 6.4.2.1** 및 **6.4.2.2**에 각각 상세히 기술되어 있다.

[0155] **6.4.2.1. VH 영역**

[0156] 대표적인 구현예에서, 본원에 기술된 GAL9 결합 분자는 항체 중쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 천연 및 본원에 기술된 GAL9 결합 분자 둘 다에서 대표적인 항체 정렬에 있어서, 특이적인 VH 아미노산 서열은 특이적인 VL 아미노산 서열과 연합하여 항원-결합 부위를 형성한다. 다양한 구현예에서, VH 아미노산 서열은 상기 **단락 6.4.2.3** 및 **6.4.2.4**에 상세히 기술된 바와 같이, 포유동물 서열, 예를 들면, 사람 서열, 합성된 서열, 또는 비-사람 포유동물, 포유동물, 및/또는 합성된 서열의 조합이다. 다양한 구현예에서, VH 아미노산 서열은 천연적으

로 존재하는 서열의 돌연변이된 서열이다.

[0157] **6.4.2.2. VL 영역**

[0158] 본원에 기술된 GAL9 결합 분자에서 유용한 VL 아미노산 서열은 항체 경쇄 가변 도메인 서열이다. 천연 항체 및 본원에 기술된 항체 작제물 둘 다에서의 대표적인 정렬에서, 특이적인 VL 아미노산 서열은 특이적인 VH 아미노산 서열과 연합하여 항원-결합 부위를 형성한다. 다양한 구현예에서, VL 아미노산 서열은 하기 **단락 6.4.2.3** 및 **6.4.2.4**에 추가로 기술된 바와 같이, 포유동물 서열, 예를 들면, 사람 서열, 합성된 서열, 또는 사람, 비-사람 포유동물, 포유동물, 및/또는 합성된 서열의 조합이다.

[0159] 다양한 구현예에서, VL 아미노산 서열은 천연적으로 존재하는 서열의 돌연변이된 서열이다. 특정의 구현예에서, VL 아미노산 서열은 람다(λ) 경쇄 가변 도메인 서열이다. 특정의 구현예에서, VL 아미노산 서열은 카파(κ) 경쇄 가변 도메인 서열이다. 바람직한 구현예에서, VL 아미노산 서열은 카파(κ) 경쇄 가변 도메인 서열이다.

[0160] **6.4.2.3. 상보성 결정 영역**

[0161] VH 및 VL 아미노산 서열은 **"상보성 결정 영역"**(CDR)로 불리는 고도의 가변 서열, 전형적으로 3개의 CDR(CDR1, CDR2, 및 CDR3)을 포함한다. 다양한 구현예에서, CDR은 포유동물 서열, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 낙타, 당나귀, 염소, 및 사람 서열이다. 바람직한 구현예에서, CDR은 사람 서열이다. 다양한 구현예에서, CDR은 천연적으로 존재하는 서열이다. 다양한 구현예에서, CDR은 특수한 항원 또는 에피토프에 대해 항원-결합 부위의 결합 친화성을 변경하도록 돌연변이된 천연적으로 존재하는 서열이다. 특정의 구현예에서, 천연적으로 존재하는 CDR은 친화성 성숙 및 체세포 초돌연변이를 통해 생체내 숙주 내에서 돌연변이된다. 특정의 구현예에서, CDR은 PCR-돌연변이유발 및 화학적 돌연변이유발을 포함하나, 이에 한정되지 않는 방법을 통해 시험관내에서 돌연변이된다. 다양한 구현예에서, CDR은 합성된 서열, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 무작위 서열 CDR 라이브러리 및 비례적으로 설계된 CDR 라이브러리로부터 수득한 CDR이다. 마틴 번호매김 도식(Martin numbering scheme)을 사용하여 CDR 바운더리를 측정하였다. 본원에 제공된 P9-01 항 사람 GAL9 후보물에 적용된 것으로서 **도 1a 및 1b**를 참고한다.

[0162] 다양한 구현예에서, 목적한 항원을 결합시키는 것으로 확인된 CDR을 추가로 돌연변이시켜(즉, "친화성 돌연변이") 목적한 결합 특성, 예를 들면, 원래의 CDR에 대해 목적한 항원에 대한 증가된 친화성을 달성한다. 예를 들면, CDR, 예를 들면, 목적한 항원에 결합하는 것으로 확인된 CDR내로 다양성의 표적화된 도입은 변성(degenerate) 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 도입시킬 수 있다. 다양한 무작위화 도식을 사용할 수 있다. 예를 들면, 주어진 아미노산 위치에서 야생형 서열의 확인에 대해 높은 편향을 제공하는, 예를 들면, 모든 20개 아미노산 중에서 변하는 CDR내 주어진 위치를 허용하지만 비-등가 수준에서 각각의 코돈 위치에서 4개의 염기를 도핑함으로써 야생형 서열에 대해 편향시키는 "소프트-무작위화(soft-randomization)"를 사용할 수 있다. 소프트-무작위화의 예시적인 예로서, 야생형 서열의 대략 50%를 달성하는 것이 요구되는 경우, 각각의 코돈의 각각의 염기는 70% 야생형 및 10%의 각각의 다른 뉴클레오타이드를 유지하며, 변성 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 필요성에 따라 다양한 엄격한(stringent) 선택 조건 하에서 파아지 팬닝(phage panning)에 사용된 수득되는 파아지 입자로 선택된 CDR 주변에서 집중된 파아지 라이브러리(phage library)를 제조한다.

[0163] **6A.2.4. 골격 영역 및 CDR 이식(Grafting)**

[0164] VH 및 VL 아미노산 서열은 "골격 영역"(FR) 서열을 포함한다. FR은 전형적으로 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 정렬(N-말단으로부터 C-말단까지)로, 산재된 CDR에 대해 스캐폴드(scaffold)로서 작용하는 일반적으로 보존된 서열이다(참고: **단락 6.4.2.3**). 다양한 구현예에서, FR은 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 낙타, 당나귀, 염소, 및 사람 서열을 포함하나, 이에 한정되지 않는 포유동물 서열이다. 바람직한 구현예에서, FR은 사람 서열이다. 다양한 구현예에서, FR은 천연적으로 존재하는 서열이다. 다양한 구현예에서, FR은 합성된 서열, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 비례적으로 설계된 서열이다.

[0165] 다양한 구현예에서, FR 및 CDR 둘 다는 동일한 천연적으로 존재하는 가변 도메인 서열로부터 유래된다. 다양한 구현예에서, FR 및 CDR은 상이한 가변 도메인 서열로부터 유래되며, 여기서 CDR은 특수한 항원에 대해 특이성을 제공하는 CDR을 지닌 FR 스캐폴드 상에 이식된다. 특정의 구현예에서, 이식된 CDR은 모두 동일한 천연적으로 존재하는 가변 도메인 서열로부터 유래된다. 특정의 구현예에서, 이식된 CDR은 상이한 가변 도메인 서열로부터 유래된다. 특정의 구현예에서, 이식된 CDR은 합성된 서열, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 랜덤 서열 CDR 라이브러리 및 비례적으로 설계된 CDR 라이브러리로부터 수득된 CDR이다. 특정의 구현예에서, 이식된 CDR 및 FR은 동일한 종으로부터 유래된다. 특정의 구현예에서, 이식된 CDR 및 FR은 상이한 종으로부터 유래된다. 바

람직한 이식된 CDR 구현예에서, 항체는 "사람화된" 것이고, 여기서 이식된 CDR은 비-사람 포유동물 서열, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 낙타, 당나귀, 및 염소 서열이고, FR은 사람 서열이다. 사람화된 항체는 미국 특허 제6,407,213호에 보다 상세히 논의되어 있고, 이의 전문은 이것이 교시하는 모든 것에 대해 본원에 참고로서 포함된다. 다양한 구현예에서, 하나의 종으로부터의 FR의 부위 또는 특이적인 서열을 사용하여 다른 종의 FR의 부위 또는 특이적인 서열을 대체한다.

[0166] **6.4.3. GAL9 결합 분자의 예시적인 아미노산 서열**

[0167] 다양한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 특수한 VH CDR3(CDR-H3) 서열 및 특수한 VL CDR3(CDR-L3) 서열을 포함한다.

[0168] 일부 구현예에서, GAL9 결합 분자는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 CDR-H3 및 CDR-L3을 포함한다. ABS 클론의 VH CDR 아미노산 서열은 표 3에 개시되어 있다. ABS 클론의 VL CDR 아미노산 서열은 **표 4**에 개시되어 있다. 명확성을 위해, 각각의 GAL9 ABS 클론을 본 개시내용 전체에서 사용된 유일한 ABS 클론 번호로 지정한다.

[0169] 현재 바람직한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 ABS 클론 P9-11의 CDR-H3 및 CDR-L3을 포함한다.

[0170] 일부 구현예에서, GAL9 결합 분자는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9- 43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 하나로부터의 모든 3개의 VH CDR을 포함한다. 하나의 현재 바람직한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 ABS 클론 P9-11로부터의 모든 3개의 VH CDR을 포함한다.

[0171] 일부 구현예에서, GAL9 결합 분자는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 하나로부터의 모든 3개의 VL CDR을 포함한다. 하나의 현재 바람직한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 ABS 클론 P9-11로부터의 모든 3개의 VL CDR을 포함한다.

[0172] 일부 구현예에서, GAL9 결합 분자는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9- 44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 모든 6개의 CDR을 포함한다. 하나의 현재 바람직한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 ABS 클론 P9-11로부터의 모든 6개의 CDR을 포함한다.

[0173] 일부 구현예에서, GAL9 결합 분자는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 VH 아미노산 서열, VL 아미노산 서열, 또는 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함한다. 전체 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄 서열, 뿐만 아니라 VH 및 VL 아미노산 서열은 표 6에 제공된다. 하나의 현재 바람직한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 ABS 클론 P9-11로부터의 VH 아미노산 서열, VL 아미노산 서열, 또는 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0174] 일부 구현예에서, GAL9 결합 분자는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 중 어느 하나로부터의 전체 IgG 중쇄 서열 및 전체 IgG 경쇄 서열을 포함한다. 하나의 현재 바람직한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 ABS 클론 P9-11로부터의 전체 IgG 중쇄 서열 및 전체 IgG 경쇄 서열을 포함한다.

[0175] **6.4.4. 불변 영역**

[0176] 일부 구현예에서, GAL9 결합 분자는 항체 불변 영역 도메인 서열을 포함한다. 본원에 기술된 바와 같은, 불변 영역 도메인 아미노산 서열은 항체의 불변 영역 도메인의 서열이다. 불변 영역은 CH1, CH2, CH3, CH4, 또는 CL 불변 도메인을 지칭할 수 있다.

[0177] 다양한 구현예에서, 불변 영역 서열은 포유동물 서열, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 낙타, 당나귀, 염소, 및 사람 서열이다. 바람직한 구현예에서, 불변 영역 서열은 사람 서열이다.

특정의 구현예에서, 불변 영역 서열은 항체 경쇄로부터 유래된다. 특수한 구현예에서, 불변 영역 서열은 람다 또는 카파 경쇄로부터 유래된다. 특정의 구현예에서, 불변 영역 서열은 항체 중쇄로부터 유래된다. 특수한 구현예에서, 불변 영역 서열은 IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 또는 IgM 동형인 항체 중쇄 서열이다. 구체적인 구현예에서, 불변 영역 서열은 IgG 동형으로부터 유래된다. 바람직한 구현예에서, 불변 영역 서열은 IgG1 동형으로부터 유래된다.

[0178] 예시적인 불변 영역 및 이의 변형은 이의 전문이 본원에 참고로 포함된 제WO2018075692호에 기술되어 있다.

[0179] **6.4.4.1. CH1 및 CL 영역**

[0180] 본원에 기술된 바와 같은, CH1 아미노산 서열은 천연 항체 중쇄 구조의 N-말단으로부터 C-말단까지를 참고로, 항체 중쇄의 제2의 도메인의 서열이다. 특정의 구현예에서, CH1 서열은 내인성 서열이다. 다양한 구현예에서, CH1 서열은 포유동물 서열, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 낙타, 당나귀, 염소, 및 사람 서열을 포함한다. 바람직한 구현예에서, CH1 서열은 사람 서열이다. 특정의 구현예에서, CH1 서열은 IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 또는 IgM 동형으로부터 유래된다. 바람직한 구현예에서, CH1 서열은 IgG1 동형으로부터 유래된다. 바람직한 구현예에서, CH1 서열은 유니프롯(UniProt) 수탁 번호 P01857 아미노산 1-98이다.

[0181] 본원에 기술된 GAL9 결합 분자에 유용한 CL 아미노산 서열은 천연의 항체 경쇄 구조를 참고로, 항체 경쇄 불변 도메인 서열이다. 특정의 구현예에서, CL 서열은 내인성 서열이다. 다양한 구현예에서, CL 서열은 포유동물 서열, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 낙타, 당나귀, 염소, 및 사람 서열이다. 바람직한 구현예에서, CL 서열은 사람 서열이다.

[0182] 특정의 구현예에서, CL 아미노산 서열은 람다(λ) 경쇄 불변 도메인 서열이다. 특수한 구현예에서, CL 아미노산 서열은 사람 람다 경쇄 불변 도메인 서열이다. 바람직한 구현예에서, 람다(λ) 경쇄 서열은 유니프롯 수탁 번호 제P0CG04호이다.

[0183] 특정의 구현예에서, CL 아미노산 서열은 카파(κ) 경쇄 불변 도메인 서열이다. 바람직한 구현예에서, CL 아미노산 서열은 사람 카파(κ) 경쇄 불변 도메인 서열이다. 바람직한 구현예에서, 카파경쇄 서열은 유니프롯 수탁 번호 제P01834호이다.

[0184] 특정의 구현예에서, CH1 서열 및 CL 서열은 둘 다 내인성 서열이다. 특정의 구현예에서, CH1 서열 및 CL 서열 각각은 하기 **단락 6.4.4.1**에 보다 상세히 논의된 바와 같은, 내인성 직교 변형을 포함한다. CH1 및 CL 서열은 또한 내인성 또는 변형된 서열 중 이의 일부이어서, CH1 서열을 가진 도메인, 또는 이의 일부는 CL 서열을 가진 도메인, 또는 이의 일부와 연합될 수 있다.

[0185] **6.4.4.2. CH1 및 CL 직교 변형**

[0186] 특정의 구현예에서, CH1 서열 및 CL 서열은 내인성 CH1 및 CL 서열내 각각 직교 변형을 별도로 포함한다. 일반적으로, 직교 돌연변이는 **단락 6.4.6.1 내지 6.4.6.3**에서 하기 보다 상세히 기술되어 있다.

[0187] 특수한 구현예에서, 내인성 CH1 및 CL 서열 내 직교 변형은 이의 전문이 본원에 참고로 각각 포함된, 미국 특허 제8,053,562호 및 미국 특허 제9,527,927호에서 번호매김되고 보다 상세히 논의된, CH1 서열의 138번 위치 및 CL 서열의 116번 위치, CH1 서열의 128번 위치 및 CL 서열의 119번 위치에서, 또는 CH1 서열의 129번 위치 및 CL 서열의 210번 위치에서 에서 가공된 시스테인으로부터 선택된 가공된 이황화물 브릿지이다. 바람직한 구현예에서, 가공된 시스테인은 Eu 지수로 번호매김된 것으로서, CH1 서열의 128번 위치 및 CL 카파 서열의 118번 위치에 존재한다.

[0188] 일련의 바람직한 구현예에서, 비-내인성 시스테인 아미노산을 제공하는 돌연변이는 Eu 지수에 의해 번호매김된 것으로서, CH1 서열내 상응하는 A141C를 지닌 CL 서열 내 F118C 돌연변이, 또는 CH1 서열내 상응하는 L128C를 지닌 CL 서열 내 F118C 돌연변이, 또는 CH1 서열내 상응하는 P171C 돌연변이를 지닌 CL 서열 내 S162C 돌연변이이다.

[0189] 다양한 구현예에서, CL 서열 및 CH1 서열 내 직교 돌연변이는 전하-쌍 돌연변이이다. 특수한 구현예에서 전하-쌍 돌연변이는 Eu 지수로 번호매김되고 이것이교시하는 모든 것에 대해 참고로 본원에 포함된, 문헌: Bonisch et al.(*Protein Engineering, Design & Selection*, 2017, pp. 1-12)에 보다 상세히 논의된, CH1 서열내 상응하는 A141L을 지닌 CL 서열 내 F118S, F118A 또는 F118V 돌연변이, 또는 CH1 서열 내 상응하는 K147D를 지닌 CL 서열 내 T129R 돌연변이이다. 일련의 바람직한 구현예에서, 전하-쌍 돌연변이는 Eu 지수로 번호매김된

것으로서, CH1 서열내 상응하는 G166D를 지닌 CL 서열내 N138K 돌연변이, 또는 CH1 서열내 상응하는 G166K를 지닌 CL 서열내 N138D 돌연변이이다.

[0190] **6.4.4.3. CH2 영역**

[0191] 본원에 기술된 GAL9 결합 분자에서, GAL9 결합 분자는 CH2 아미노산 서열을 가질 수 있다. 본원에 기술된 바와 같은 CH2 아미노산 서열은 천연의 항체 중쇄 구조의 N-말단으로부터 C-말단까지를 참고로, 항체 중쇄의 제3 도메인의 CH2 아미노산 서열이다. 다양한 구현예에서, CH2 서열은 포유동물 서열, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 낙타, 당나귀, 염소, 및 사람 서열이다. 바람직한 구현예에서, CH2 서열은 사람 서열이다. 특정의 구현예에서, CH2 서열은 IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, 또는 IgM 동형으로부터 유래된다. 바람직한 구현예에서, CH2 서열은 IgG1 동형으로부터 유래된다.

[0192] 특정의 구현예에서, CH2 서열은 내인성 서열이다. 특수한 구현예에서, 서열은 유니프롯 수탁 번호 제P01857호 아미노산 111 내지 223이다.

[0193] 일련의 구현예에서, GAL9 결합 분자는 CH2 서열을 갖는 CH2 도메인의 하나 이상의 쌍을 이룬 세트를 가지고, 여기서 제1의 세트는 제1의 동형으로부터의 CH2 아미노산 서열 및 다른 동형으로부터의 CH2 아미노산 서열의 하나 이상의 직교 세트를 갖는다. 본원에 기술된 바와 같은 직교 CH2 아미노산 서열은 공유된 동형으로부터의 CH2 아미노산 서열과 상호작용할 수 있지만, GAL9 결합 분자 내에 존재하는 다른 동형으로부터의 CH2 아미노산 서열과 유의적으로 상호작용하지 않는다. 특수한 구현예에서, CH2 아미노산 서열의 모든 세트는 동일한 종으로부터 유래된다. 바람직한 구현예에서, CH2 아미노산 서열의 모든 세트는 사람 CH2 아미노산 서열이다. 다른 구현예에서, CH2 아미노산 서열의 세트는 상이한 종으로부터 유래된다. 특수한 구현예에서, CH2 아미노산 서열의 제1의 세트는 GAL9 결합 분자내 다른 비-CH2 도메인과 동일한 동형으로부터 유래된다. 구체적인 구현예에서, 제1의 세트는 IgG 동형으로부터의 CH2 아미노산 서열을 가지고 하나 이상의 직교 세트는 IgM 또는 IgE 동형으로부터의 CH2 아미노산 서열을 갖는다. 특정의 구현예에서, CH2 아미노산 서열의 하나 이상의 세트는 내인성 CH2 서열이다. 다른 구현예에서, CH2 아미노산 서열의 하나 이상의 세트는 하나 이상의 돌연변이를 갖는 내인성 CH2 서열이다. 특수한 구현예에서, 하나 이상의 돌연변이는 직교 놉-홀(orthogonal knob-hole) 돌연변이, 직교 전하-쌍 돌연변이, 또는 직교 소수성 돌연변이이다. GAL9 결합 분자에 유용한 직교 CH2 아미노산 서열은 이의 전문이 본원에 참고로 포함된, 국제 PCT 특허원 제WO2017/011342호 및 제WO2017/106462호에 보다 상세히 기술되어 있다.

[0194] **6.4.4.4. CH3 영역**

[0195] 본원에 기술된 바와 같은, CH3 아미노산 서열은 천연의 항체 중쇄 구조의 N-말단으로부터 C-말단까지를 참고로, 항체 중쇄의 C-말단 도메인의 서열이다.

[0196] 다양한 구현예에서, CH3 서열은 포유동물 서열, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 낙타, 당나귀, 염소, 및 사람 서열이다. 바람직한 구현예에서, CH3 서열은 사람 서열이다. 특정의 구현예에서, CH3 서열은 IgE 또는 IgM 동형으로부터의 IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 동형 또는 CH4 서열이다. 특정의 구현예에서, CH3 서열은 IgG 동형으로부터 유래된다. 바람직한 구현예에서, CH3 서열은 IgG1 동형으로부터 유래된다.

[0197] 특정의 구현예에서, CH3 서열은 내인성 서열이다. 특수한 구현예에서, CH3 서열은 유니프롯 수탁 번호 제P01857호 아미노산 224 내지 330이다. 다양한 구현예에서, CH3 서열은 내인성 CH3 서열의 분절이다. 특수한 구현예에서, CH3 서열은 N-말단 아미노산 G224 및 Q225를 결여한 내인성 CH3 서열을 갖는다. 특수한 구현예에서, CH3 서열은 C-말단 아미노산 P328, G329, 및 K330을 결여한 내인성 CH3 서열을 갖는다. 특수한 구현예에서, CH3 서열은 N-말단 아미노산 G224 및 Q225 및 C-말단 아미노산 P328, G329, 및 K330 둘 다를 결여한 내인성 CH3 서열을 갖는다. 바람직한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 CH3 서열을 갖는 다중 도메인을 갖고, 여기서 CH3 서열은 전체 내인성 CH3 서열 뿐만 아니라 N-말단 아미노산, C-말단 아미노산, 또는 둘 다를 결여한 CH3 서열을 갖는다.

[0198] 특정의 구현예에서, CH3 서열은 하나 이상의 돌연변이를 갖는 내인성 서열이다. 특수한 구현예에서, 돌연변이는 **단락 6.4.6.1 내지 6.4.6.3**에 보다 상세히 기술된 바와 같이, 내인성 CH3 서열 내로 도입되어 특정의 CH3 서열의 특이적인 CH3 서열의 특이적인 쌍화를 안내하는 하나 이상의 직교 돌연변이이다.

[0199] 특정의 구현예에서, CH3 서열은 이것이 교시하는 모든 것에 대해 참고로 본원에 포함된 스티클러(Stickler) 등의 문헌(Genes Immun. 2011 Apr; 12(3): 213-221)에 기술된 바와 같이, 가공되어 하나의 동종이인자형(allotype)의 구체적인 아미노산을 다른 동종이인자형의 것으로 대체함으로써 항체의 면역원성을 감소시키며 본

원에서 동종이인자형 돌연변이로 지칭된다. 특수한 구현예에서, G1ml 동종이인자형의 특이적인 아미노산이 대체된다. 바람직한 구현예에서, 동종이인자형 돌연변이 D356E 및 L358M은 CH3 서열 내에서 제조된다.

[0200] 일부 구현예에서, IgG1 CH3 아미노산 서열은 다음의 돌연변이 변화를 포함한다: P343V; Y349C; 및 트리펩타이드 삽입, 445P, 446G, 447K. 다른 바람직한 구현예에서, 도메인 B는 다음의 돌연변이변화를 지닌 사람 IgG1 CH3 서열을 갖는다: T366K; 및 트리펩타이드 삽입, 445K, 446S, 447C. 여전히 다른 바람직한 구현예에서, 도메인 B는 다음의 돌연변이 벼노하를 지닌 사람 IgG1 CH3 서열을 갖는다: Y349C 및 트리펩타이드 삽입, 445P, 446G, 447K.

[0201] 일부 구현예에서, IgG1 CH3 아미노산 서열은 달리 내인성 CH3 서열내에 혼입된 447C 돌연변이를 포함한다.

[0202] **6.4.5. 항원 결합 부위**

[0203] 일부 구현예에서, VL 또는 VH 아미노산 서열 및 동계의 VL 또는 VH 아미노산 서열은 연합되어 있고 제1의 항원 결합 부위(ABS)를 형성한다. 항원 결합 부위(ABS)는 항원의 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. ABS에 의한 항원 결합은 하기 **단락 6.4.5.1**에 보다 상세히 기술되어 있다.

[0204] 예컨대, GAL9 결합 분자가 단일 도메인 항체인인 대안의 구현예에서, VH 또는 VL 아미노산 서열은 제1의 ABS를 형성한다.

[0205] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 제2의 ABS를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2의 ABS는 제1의 ABS와 동일한 GAL9 항원에 대해 특이적이다. 일부 구현예에서, 제2의 ABS는 제1의 ABS와 동일한 GAL9 항원과 동일한 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 제2의 ABS는 제1의 ABS와 동일하다.

[0206] 일부 구현예에서, 제2의 ABS는 제1의 GAL9 항원의 상이한 에피토프에 대해 특이적이다. 예를 들면 제1의 ABS가 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 ABS 클론 중 어느 하나로부터의 CDR 또는 가변 도메인을 포함하는 경우, 제2의 ABS는 P9-01, P9-02A, P9-03, P9-06, P9-07, P9-11, P9-12, P9-14, P9-23, P9-24, P9-25, P9-29, P9-30, P9-34, P9-37, P9-38, P9-40, P9-41, P9-42, P9-43, P9-44, P9-45, P9-46, P9-50, P9-51, P9-52, P9-53, P9-56, 및 P9-57로부터 선택된 다른 ABS 클론으로부터의 CDR 또는 가변 도메인을 포함할 수 있다.

[0207] 일부 구현예에서, GAL9 항원 결합 분자는 다특이적인데, 예컨대, GAL9 항원 결합 분자의 제2의 ABS는 제1의 ABS에 의해 특이적으로 결합된 GAL9 항원과는 상이한 항원에 특이적으로 결합한다.

[0208] **6.4.5.1. ABS에 의한 항원의 결합**

[0209] ABS, 및 이러한 ABS를 포함하는 GAL9 결합 분자는 ABS가 특이적으로 결합하는 에피토프(또는 보다 일반적으로, 항원)을 "**인식하는**" 것으로 일컬어지고, 에피토프(또는 보다 일반적으로, 항원)는 ABS의 "**인식 특이성**" 또는 "**결합 특이성**"인 것으로 일컬어진다.

[0210] ABS는 특수한 친화성을 지닌 이의 특이적인 항원 또는 에피토프에 결합하는 것으로 일컬어진다. 본원에 기술된 바와 같이, "**친화성**"은 하나의 분자와 다른 분자 사이에 비-공유결합성 분자간 힘의 상호작용의 강도를 지칭한다. 친화성, 즉, 상호작용의 강도는 연합 평형 상수(dissociation equilibrium constant)(K_D)로 나타낼 수 있고, 여기서 보다 낮은 K_D 값은 분자 사이의 보다 강력한 상호작용을 지칭한다. 항체 작제물의 K_D 값은 당해 분야에 잘 공디된 방법, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 바이오-층 간섭법(bio-layer interferometry)(예컨대, Octet/FORTEBIO®), 표면 플라스몬 공명(SPR) 기술(예컬대, Biacore®), 및 세포 결합 검정에 의해 측정된다. 본원의 목적을 위해, 친화성은 Octet/FORTEBIO®을 사용하여 바이오-층(bio-layer) 간섭법으로 측정된 해리 평형 상수이다.

[0211] 본원에 사용된 바와 같은, "**특이적인 결합**"은 K_D 값이 10^{-6}M, 10^{-7}M, 10^{-8}M, 10^{-9}M, 또는 10^{-10}M 이하인 ABS 또는 이의 동계의 항원 또는 에피토프를 지칭한다.

[0212] 본원에 기술된 바와 같은 GAL9 결합 분자 내 ABS의 숫자는 GAL9 결합 분자의 "**원자가**"를 지칭한다. 단일 ABS를 가진 GAL9 결합 분자는 "**1가**"이다. 다수의 ABS를 가진 GAL9 결합 분자는 "**다가**"인 것으로 일컬어진다. 2개의 ABS를 가진 다가의 GAL9 결합 분자는 "**2가**"이다. 3개의 ABS를 가진 다가의 GAL9 결합 분자는 "**3가**"이다. 4개의 ABS를 가진 다가의 GAL9 결합 분자는 "**4가**"이다.

[0213] 다양한 다가(multivalent) 구현예에서, 다수의 ABS 모두는 동일한 인식 특이성을 갖는다. 이러한 GAL9 결합 분자는 "**일특이적인**" "다가" 결합 작제물이다. 다른 다가 구현예에서, 다수의 ABS 중 적어도 2개는 상이한 인식 특이성을 갖는다. 이러한 GAL9 결합 분자는 다가 및 "**다특이적**"이다. ABS가 총괄적으로 2개의 인식 특이성을 갖는 다가의 구현예에서, GAL9 결합 분자는 "**이특이적**"이다. ABS가 총괄적으로 3개의 인식 특이성을 갖는 다가의 구현예에서, GAL9 결합 분자는 "**삼특이적**"이다.

[0214] ABS가 총괄적으로 동일한 항원 상에 존재하는 상이한 에피토프에 대해 다수의 인식 특이성을 갖는 다가의 구현예에서, GAL9 결합 분자는 "**다파라토프(multiparatopic)**"이다. ABS가 동일한 항원 상의 2개의 에피토프를 총괄적으로 인식하는 다가의 구현예는 "**이파라토프(biparatopic)**"이다.

[0215] 다양한 다가의 구현예에서, GAL9 결합 분자의 다가는 특이적인 표적에 대한 GAL9 결합 분자의 "**항원항체결합력(avidity)**"은 2개 이상의 분자, 예컨대, 특이적인 표적에 대한 다가 GAL9 결합 분자 사이의 전반적인 상호작용 강도를 지칭하며, 여기서 항원항체결합력은 상술한 바와 같이, 친화성을 특정하는데 사용된 것과 동일한 방법으로 측정할 수 있다. 특정의 구현예에서, 특이적인 표적에 대한 GAL9 결합 분자의 항원항체결합력은 특이적인 결합 상호작용이고, 여기서 2개의 분자 사이의 항원항체결합력은 10^{-6}M, 10^{-7}M, 10^{-8}M, 10^{-9}M, 또는 10^{-10}M 이하의 K_D 값을 갖는다. 특정의 구현예에서, 특이적인 표적에 대한 GAL9 결합 분자의 항원항체결합력은 상호작용이 특이적인 결합 상호작용이도록 하는 K_D 값을 가지고, 여기서 개개의 ABS의 하나 이상의 친화성은 공유된 특이적인 표적 또는 복합체 상의 별개의 항원, 예를 들면, 개게 세포에서 발견된 별개의 항원의 친화성으로 제공된 상호작용의 누적된 강도이다. 특정의 구현예에서, 항원항체결합력은 공유된 개개 항원 상의 별개의 에피토프에 대한 다수의 ABS의 친화성에 의해 제공된 상호작용의 누적된 강도이다.

[0216] **6.4.6. 직교 변형**

[0217] 본원에 기술된 GAL9 결합 분자에서, GAL9 결합 분자는 직교 변형을 포함하는 불변 영역 도메인을 가질 수 있다. 불변 영역 도메인 아미노산 서열은 상기 **단락 6.4.4**에 보다 상세히 기술되어 있다.

[0218] 본원에 기술된 바와 같은 "**직교 변형**" 또는 동의어로 "**직교 돌연변이**"는 상보성 직교 변형을 가진 제2의 도메인에 대한 직교 변형을 가진 제1의 도메인의 결합 친화성을 증가시키는 항체 도메인의 아미노산 서열 내 하나 이상의 가공된 돌연변이이다. 특정의 구현예에서, 직교 변형은 상보성 직교 변형을 결여한 도메인에 대한 직교 변형을 가진 도메인의 친환성을 감소시킨다. 특정의 구현예에서, 직교 변형은 내인성 항체 도메인 서열 내 돌연변이이다. 다양한 구현예에서, 직교 변형은 내인성 항체 도메인 서열의 N-말단 또는 C-말단의 변형, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 아미노산 첨가 또는 결실이다. 특수한 구현예에서, 직교 변형은 하기 **단락 6.4.6.1 내지 6.4.6.3**에 기술된 바와 같은, 가공된 이황화물 브릿지, 놉-인-홀 돌연변이, 및 전하-쌍 돌연변이를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특수한 구현예에서, 직교 변형은 가공된 이황화물 브릿지, 놉-인-홀 돌연변이, 및 전하-쌍 돌연변이로부터 선택되나, 이에 한정되지 않는 직교 변형의 조합을 포함한다. 특수한 구현예에서, 직교 변형은 상기 **단락 6.4.4.4**에 기술된 바와 같은, 면역원성, 예를 들면, 동종이인자형 돌연변이를 감소시키는 아미노산 치환과 조합될 수 있다.

[0219] **6.4.6.1. 직교 가공된 이황화물 브릿지**

[0220] 다양한 구현예에서, 직교 변형은 제1과 제2의 도메인 사이의 가공된 이황화물 브릿지를 생성하는 돌연변이를 포함한다. 본원에 기술된 바와 같이, "**가공된 이황화물 브릿지**"는 2개 이상의 도메인 내에 비-내인성 시스테인 아미노산을 제공함으로써 2개 이상의 도메인이 연합된 경우 비-천연 이황화물 결합이 형성되도록 하는 돌연변이이다. 가공된 이황화물 브릿지는 머천트(Merchant) 등의 문헌(*Nature Biotech* (1998) 16:677-681)에 보다 상세히 기술되어 있고, 이의 전문은 이것이 교시하는 모든 것에 대해 참고로 본원에 포함된다. 특정의 구현예에서, 가공된 이황화물 브릿지는 특이적인 도메인 사이의 직교 연합을 증진시킨다. 특수한 구현예에서, 가공된 이황화물 브릿지를 생성하는 돌연변이는 제1 또는 제2의 CH3 도메인 내 하나에서 K392C 돌연변이, 및 다른 CH3 도메인 내 D399C이다. 바람직한 구현예에서, 가공된 이황화물 브릿지를 생성하는 돌연변이는 제1 또는 제2의 CH3 도메인 내 하나의 S354C 돌연변이, 및 다른 CH3 도메인 내 Y349C이다. 다른 바람직한 구현예에서, 가공된 이황화물 브릿지를 생성하는 돌연변이는 KSC 트리펩타이드 서열을 혼입하는 CH3 도메인의 C-말단의 연장에 의해 제공된 제1 및 제2의 CH3 도메인 내 447C 돌연변이이다.

[0221] **6.4.6.2. 직교 놉-홀 돌연변이**

[0222] 다양한 구현예에서, 직교 변형은 놉-홀(동의어로, 놉-인-홀) 돌연변이를 포함한다. 본원에 기술된 바와 같은,

놉-홀 돌연변이는 제1의 도메인의 표면의 입체적 특징을 변화시켜 제1의 도메인이 상보성의 입체적 돌연변이없이 이 도메인과의 연합에 대해 상보성인 입체 돌연변이를 가진 제2의 도메인과 우선적으로 연합될 것이다. 놉-홀 돌연변이는 각각 이의 전문이 본원에 참고로 포함된 미국 특허 제5,821,333호 및 미국 특허 제8,216,805호에 보다 더 상세히 기술되어 있다. 다양한 구현예에서, 놉-홀 돌연변이는 이의 전문이 본원에 참고로 포함된, 머천트 등의 문헌(*Nature Biotech* (1998) 16:677-681))에 보다 상세히 기술된 바와 같이, 가공된 이황화물 브릿지와 조합된다. 다양한 구현예에서, 놉-홀 돌연변이, 동종이인자형 돌연변이, 및 가공된 이황하물 돌연변이는 조합된다.

[0223] 특정의 구현예에서, 놉-인-홀 돌연변이는 제1의 도메인 내 T366Y 돌연변이, 및 제2의 도메인 내 Y407T 돌연변이이다. 특정의 구현예에서, 놉-인-홀 돌연변이는 제1의 도메인 내 F405A, 및 제2의 도메인 내 T394W이다. 특정의 구현예에서, 놉-인-홀 돌연변이는 제1의 도메인 내 T366Y 돌연변이 및 F405A, 및 제2의 도메인 내 T394W 및 Y407T이다. 특정의 구현예에서, 놉-인-홀 돌연변이는 제1의 도메인 내 T366W 돌연변이, 및 제2의 도메인 내 Y407A이다. 특정의 구현예에서, 조합된 놉-인-홀 돌연변이 및 가공된 이황화물 돌연변이는 제1의 도메인 내 S354C 및 T366W 돌연변이, 및 제2의 도메인 내 Y349C, T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이이다. 바람직한 구현예에서, 조합된 놉-인-홀 돌연변이, 동종이인자형 돌연변이, 및 가공된 이황화물 돌연변이는 제1의 도메인 내 S354C 및 T366W 돌연변이, 및 제2의 도메인 내 Y349C, D356E, L358M, T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이이다.

[0224] **6.4.6.3. 직교 전하-쌍 돌연변이**

[0225] 다양한 구현예에서, 직교 돌연변이는 전하-쌍 돌연변이이다. 본원에 사용된 바와 같은, 전하-쌍 돌연변이는 도메인의 표면 내 아미노산의 전하에 영향을 미침으로써 도메인이 상보성 전하-쌍 돌연변이없이 도메인과의 연합에 대해 상보성 전하-쌍 돌연변이를 갖는 제2의 도메인과 우선적으로 연합할 돌연변이이다. 특정의 구현예에서, 전하-쌍 돌연변이는 특이적인 도메인 사이의 직교 연합을 증진시킨다. 전하-쌍 돌연변이는 이들 각각이 이것이 교시하는 모든 것에 대해 참고로 포함된, 미국 특허 제8,592,562호, 미국 특허 제9,248,182호, 및 미국 특허 제9,358,286호에 보다 상세히 기술되어 있다. 특정의 구현예에서, 전하-쌍 돌연변이는 특이적인 도메인 사이에 안정성을 증진시킨다. 바람직한 구현예에서, 전하-쌍 돌연변이는 제1의 도메인 내 T366K 돌연변이, 및 다른 도메인 내 L351D 돌연변이이다.

[0226] 특수한 구현예에서, 직교 돌연변이는 VH/VL 계면에서 전하-쌍 돌연변이이다. 바람직한 구현예에서, VH/VL 계면에서 전하-쌍 돌연변이는 이것이 교시한 모든 것에 대해 참고로 본원에 포함된, 이가와(Igawa) 등의 문헌(*Protein Eng. Des. Sel*, 2010, vol. 23, 667-677)에 보다 상세히 기술된 바와 같은, VL 내 상응하는 Q38K를 지닌 VH 내 Q39E, 또는 VL내 상응하는 Q38E를 지닌 VH 내 Q39K이다.

[0227] **6.4.7. 3가 및 4가 GAL9 결합 분자**

[0228] 다른 일련의 구현예에서, GAL9 결합 분자는 3개의 항원 결합 부위를 가지고 따라서 "**3가**"로 명명된다. 다양한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 4개의 항원 결합 부위를 갖고 따라서 "**4가**"로 명명된다.

[0229] **6.5. GAL9 결합 분자 구조**

[0230] 특이적인 CDR 소세트를 포함하는, 본원에 기술된 항원 결합 부위는 임의의 결합 분자 구조, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 전체-길이의 항체, Fab 단편, Fv, scFv, 탄뎀 scFv, 디아보디, sc디아보디, DART, tandAb, 미니보디, 카멜리드(camelid) VHH, 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 다른 항체 단편 또는 포맷으로 포맷팅될 수 있다. 예시적인 항체 및 항체 단편 포맷은 이것이 교시하는 모든 것에 대해 참고로 본원에 포함된, 브린크맨(Brinkmann) 등의 문헌(*MABS*, 2017, Vol. 9, No. 2, 182-212)에 상세히 기술되어 있다. 특이적인 CDR 소세트를 포함하는, 본원에 기술된 항원 결합 부위는 또한 이들 각각이 이의 전문으로 본원에 참고로 포함된, 미국 승인 전 공보 제US 2018/0118811호 및 국제 출원 공보 제WO 2018/075692호에 보다 상세히 기술된 바와 같은 "B-보디" 포맷으로 포맷팅될 수 있다.

[0231] **6.6. 추가의 변형**

[0232] 추가의 일련의 구현예에서, GAL9 결합 분자는 추가의 변형을 갖는다.

[0233] **6.6.1. 항체-약물 접합체**

[0234] 다양한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 치료제(즉, 약물)에 접합하여 GAL9 결합 분자-약물 접합체를 형성한다. 치료제는 화학치료제, 영상화제(예컨대, 방사선동위원소), 면역 조절인자(예컨대, 사이토킨, 케모틴, 또는 체크포인트 억제제), 및 독소(예컨대, 세포독성제)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정의 구현예에서, 치료제

는 하기 **단락 6.6.3**에 보다 상세히 논의된 바와 같이, 링커 펩타이드를 통해 GAL9 결합 분자에 부착된다.

[0235] 약물은 본원에 개시된 바와 같은 GAL9 결합 분자에 접합시키도록 채택될 수 있는 항체-약물 접합체(ADC)의 제조 방법은, 예컨대, 미국 특허 제8,624,003호(포트 방법(pot method)), 미국 특허 제8,163,888호(1-단계), 미국 특허 제5,208,020호(2-단계 방법), 미국 특허 제8,337,856호, 미국 특허 제5,773,001호, 미국 특허 제7,829,531호, 미국 특허 제5,208,020호, 미국 특허 제7,745,394호, 제WO 2017/136623호, 제WO 2017/015502호, 제WO 2017/015496호, 제WO 2017/015495호, 제WO 2004/010957호, 제WO 2005/077090호, 제WO 2005/082023호, 제WO 2006/065533호, 제WO 2007/030642호, 제WO 2007/103288호, 제WO 2013/173337호, 제WO 2015/057699호, 제WO 2015/095755호, 제WO 2015/123679호, 제WO 2015/157286호, 제WO 2017/165851호, 제WO 2009/073445호, 제WO 2010/068759호, 제WO 2010/138719호, 제WO 2012/171020호, 제WO 2014/008375호, 제WO 2014/093394호, 제WO 2014/093640호, 제WO 2014/160360호, 제WO 2015/054659호, 제WO 2015/195925호, 제WO 2017/160754호, Storz(*MAbs.* 2015 Nov-Dec; 7(6): 989-1009), 램버트(Lambert) 등의 문헌(*Adv Ther,* 2017 34: 1015), 디아만티스(Diamantis) 등의 문헌(*British Journal of Cancer*, 2016, 114, 362-367), 카리코(Carrico) 등의 문헌(*Nat Chem Biol*, 2007. 3: 321-2), 웨(We) 등의 문헌(*Proc Natl Acad Sci* USA, 2009. 106: 3000-5), 라부카(Rabuka)) 등의 문헌(*Curr Opin Chem Biol.*, 2011 14: 790-6), 후닥(Hudak) 등의 문헌(*Angew Chem Int Ed Engl.*, 2012: 4161-5), 라부카(Rabuka) 등의 문헌(*Nat Protoc.*, 2012 7:1052-67), 아가르왈(Agarwal) 등의 문헌(*Proc Natl Acad Sci* USA., 2013, 110: 46-51), 아가르왈(Agarwal) 등의 문헌(*Bioconjugate Chem.*, 2013, 24: 846-851), 바르필드(Barfield) 등의 문헌(*Drug Dev. and D.*, 2014, 14:34-41), 드라케(Drake) 등의 문헌(*Bioconjugate Chem.*, 2014, 25:1331-41), 리앙(Liang) 등의 문헌(*J Am Chem Soc.*, 2014, 136: 10850-3), 드라케(Drake) 등의 문헌(*Curr Opin Chem Biol.*, 2015, 28: 174-80), 및 요크(York) 등의 문헌(*BMC Biotechnology*, 2016, 16(1):23)에 기술되어 있고, 이들 각각은 이것이 교시하는 모든 것에 대해 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0236] **6.6.2. 추가의 결합 모이어티(Moiety)**

[0237] 다양한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 하나 이상의 추가의 결합 모이어티를 포함하는 변형을 갖는다. 특정의 구현예에서, 결합 모이어티는 항체 단편 또는 항체 포맷(antibody format), 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 전체 길이의 항체, Fab 단편, Fv, scFv, 탄뎀 scFv, 디아보디, sc디아보디, DART, tandAb, 미니보디, 카멜리드 VHH, 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 다른 항체 단편 또는 포맷이다. 예시적인 항체 및 항체 단편 포맷은 이것이 교시하는 모든 것에 대해 참고로 본원에 포함된, 브링크만 등의 문헌(*MABS*, 2017, Vol. 9, No. 2, 182-212)에 기술되어 있다.

[0238] 특수한 구현예에서, 하나 이상의 추가의 결합 모이어티는 제1의 또는 제3의 폴리펩타이드 쇄의 C-말단에 부착된다. 특수한 구현예에서, 하나 이상의 추가의 결합 모이어티는 제1의 및 제3의 폴리펩타이드 쇄 둘 다의 C-말단에 부착된다. 특수한 구현예에서, 하나 이상의 추가의 결합 모이어티는 제1의 및 제3의 폴리펩타이드 쇄 둘 다의 C-말단에 부착된다. 특정의 구현예에서, 하나 이상의 추가의 결합 모이어티의 개개 부위는 제1 및 제3의 폴리펩타이드 쇄의 C-말단에 별개로 부착됨으로써 부위는 기능성 결합 모잉티를 형성한다.

[0239] 특수한 구현예에서, 하나 이상의 추가의 결합 모이어티는 임의의 폴리펩타이드 쇄(예컨대, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 또는 제6의 폴리펩타이드 쇄)의 N-말단에 부착된다. 특정의 구현예에서, 추가의 결합 모이어티의 개개의 부위는 상이한 폴리펩타이드 쇄의 N-말단에 별도로 부착됨으로써 부위는 기능성 결합 모이어티를 형성한다.

[0240] 특정의 구현예에서, 하나 이상의 추가의 결합 모이어티는 GAL9 결합 분자 내 ABS의 상이한 항원 또는 에피토프에 대해 특이적이다. 특정의 구현예에서, 하나 이상의 추가의 결합 모이어티는 GAL9 결합 분자 내 ABS의 동일한 항원 또는 에피토프에 대해 특이적이다. 변형이 2개 이상의 추가의 결합 모이어티인 특정의 구현예에서, 추가의 결합 모이어티는 동일한 항원 또는 에피토프에 대해 특이적이다. 변형이 2개 이상의 결합 모이어티닌 특정의 구현예에서, 추가의 결합 모이어티는 상이한 항원 또는 에피토프에 대해 특이적이다.

[0241] 특정의 구현예에서, 하나 이상의 추가의 결합 모이어티는 시험관내 방법, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 하기 **단락 6.6.3.**에 보다 상세히 논의된 바와 같은, 반응성 화학 및 친화성 태깅 시스템을 사용하여 GAL9 결합 분자에 부착된다. 특정의 구현예에서, 하나 이상의 추가의 결합 모이어티는 Fc-매개된 결합(예컨대, 단백질 A/G)를 통해 GAL9 결합 분자에 부착된다. 특정의 구현예에서, 하나 이상의 추가의 결합 모이어티는 재조합 DNA 기술을 사용하여, 예를 들면, 동일한 발현 벡터(예컨대, 플라스미드) 상에 GAL9 결합 분자와 추가의 결합 모이어티 사이의 융합 생성물의 뉴클레오타이드 서열을 암호화하는 GAL9 결합 분자에 부착시킨다.

[0242] **6.6.3. 작용성/반응성 그룹**

[0243] 다양한 구현예에서, GAL9 결합 분자는 추가의 모이어티(예컨대, 상기 **단락 6.6.1. 및 6.6.2.** 에 보다 상세히 논의된 바와 같은, 약물 접합체 및 추가의 결합 모이어티)에 연결하는 것과 같은, 하부스트림 공정(downstream process) 및 하부 정제 공정에서 사용될 수 있는 작용 그룹 또는 화학적으로 반응성인 그룹을 포함하는 변형을 갖는다.

[0244] 특정의 구현예에서, 변형은 화학적으로 반응성인 그룹, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 반응성 티올(예컨대, 말레이미드계 반응성 그룹), 반응성 아민(예컨대, N-하이드록시 석신이미드계 반응성 그룹), "클릭 화학(click chemistry)" 그룹(예컨대, 반응성 알킨 그룹), 및 알데하이드 생성 포르밀글리신(FGly)이다. 특정의 구현예에서, 변형은 작용 그룹, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 친화성 펩타이드 서열(예컨대, HA, HIS, FLAG, GST, MBP, 및 스트렙(Strep) 시스템 등)이다. 특정의 구현예에서, 작용 그룹 또는 화학적으로 반응성인 그룹은 절단가능한 펩타이드 서열을 갖는다. 특수한 구현예에서, 절단가능한 펩타이드는 수단, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 광절단, 화학적 절단, 환원 조건, 및 pH 조건에 의해 절단된다. 특수한 구현예에서, 프로테아제 절단은 세포내 프로테아제에 의해 수행된다. 특수한 구현예에서, 프로테아제 절단은 세포외 또는 막 연합된 프로테아제에 의해 수행된다. 프로테아제 절단을 채택하는 ADC 치료요법은 이것이 교시하는 모든 것에 대해 참고로 본원에 포함된, 최(Choi) 등의 문헌(*Therano sties*, 2012; 2(2): 156-178.)에 보다 상세히 기술되어 있다.

[0245] **6.6.4. 환원된 효과기 기능**

[0246] 특정의 구현예에서, GAL9 결합 분자는 항체 결합과 천연적으로 관련된 효과기 기능을 감소시키는 항체 도메인의 아미노산 서열내에 하나 이상의 가공된 돌연변이를 갖는다. 효과기 기능은 항체의 Fc 부위에 결합하는 Fc 수용체로부터 야기된 세포 기능, 예를 들면, 항체-의존성 세포 세포독성(ADCC, 또한 항체-의존성 세포-매개된 세포독성으로 지칭됨), 상보체 고정(예컨대 Clq 결합), 항체 의존성 세포-매개된 식세포작용(antibody dependent cellular-mediated phagocytosis)(ADCP), 및 옵소닌화(opsonization)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 효과기 기능을 감소시키는 예시적인 가공된 돌연변이는 각각 이의 전문이 본원에 참고로 포함된, 미국 공보 제 2017/0137530호, 마르모우(Armour) 등의 문헌(*Eur. J. Immunol.* 29(8) (1999) 2613-2624), 쉴즈(Shields) 등의 문헌(*J. Biol. Chem.* 276(9) (2001) 6591-6604), 및 오간시안(Oganesyan) 등의 문헌(*Acta Cristallographica* D64 (2008) 700-704)에 보다 상세히 기술되어 있다.

[0247] **6.7. 정제 방법**

[0248] GAL9 결합 분자를 정제하는 방법은 본원에 제공되어 있다. 정제 단계는 단백질 특성, 예를 들면, 크기(예컨대, 크기 배제 크로마토그래피), 전하(예컨대, 이온 교환 크로마토그래피), 또는 소수성(예컨대, 소수성 상호작용 크로마토그래피)을 기반으로 GAL9 결합 분자를 정제함을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일 구현예에서, 양이온 교환 크로마토그래피가 수행된다. 당해 분야의 기술자에게 공지된 다른 정제 방법은, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 단백질 A, 단백질 G, 또는 단백질 A/G 시약을 사용하여 수행할 수 있다. 단일 정제 방법의 다수의 반복을 수행할 수 있다. 정제 방법의 조합을 수행할 수 있다.

[0249] **6.7.1. 복합체의 조립 및 정제**

[0250] 본 발명의 구현예에서, 적어도 4개의 명백한 폴리펩타이드 쇄가 연합되어 완전한 복합체, 즉, GAL9 결합 분자를 형성한다. 그러나, 적어도 4개의 명백한 폴리펩타이드 쇄를 함유하지 않는 불완전한 복합체를 또한 형성할 수 있다. 예를 들면, 폴리펩타이드 쇄 중 1개, 2개, 또는 3개 만을 갖는 불완전 복합체를 형성할 수 있다. 다른 예에서, 불환전한 복합체는 3개 이상의 폴리펩타이드 쇄를 함유할 수 있지만, 적어도 4개의 명백한 폴리펩타이드 쇄를 함유하지 않는데, 예컨대, 불완ㄴ한 복합체는 명백한 폴리펩타이드 쇄의 하나 이상의 카피와 부적절하게 연합된다. 본 발명의 방법은 복합체, 즉, 완전히 조립된 GAL9 결합 분자를 불완전한 복합체로부터 정제한다.

[0251] 정제 단계의 효능 및 효율을 평가하는 방법은 당해 분야의 기술자에게 잘 알려져 있고, SDS-PAGE 분석, 이온 교환 크로마토그래피, 크기 배출 크로마토그래피, 및 질량 분광법을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 정제는 또한 다양한 기준에 따라 평가할 수 있다. 기준의 예는: 1) 완전히 조립된 GAL9 결합 분자에 의해 제공된 용출물 속에서 총 단백질의 퍼센트를 평가하는 것, 2) 목적한 생성물을 정제하기 위한 방법의 배수 농축 또는 증가 퍼센트를 평가하는 것, 예컨대, 용출물 속의 완전하게 조립된 GAL9 결합 분자에 의해 제공된 총 단백질을 출발 샘플 속의 것에 대해 비교하는 것, 3) 총 단백질의 퍼센트 또는 목적하지 않은 생성물, 예컨대, 상술한 불완전한 복합체의 감소 퍼센트를 평가하는 것, 예를 들면, 특이적인 목적하지 않은 생성물(예컨대, 연합되지 않은 단일

폴리펩타이드 쇄, 폴리펩타이드 쇄의 임의의 조합의 이량체, 또는 폴리펩타이드 쇄의 임의의 조합의 삼량체)의 퍼센트 또는 감소 퍼센트를 측정하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 순도는 본원에 기술된 방법의 임의의 조합 후 평가할 수 있다.

[0252] **6.8. 제조 방법**

[0253] 본원에 기술된 GAL9 결합 분자는 표준 세포 유리된 해독, 일시적인 형질감염, 및 항체 제조에 현재 사용된 안정한 형질감염을 사용한 발현에 의해 용이하게 제작될 수 있다. 특수한 구현예에서, Expi293 세포(ThermoFisher)를 ThermoFisher로부터의 프로토콜 및 시약, 예를 들면, ExpiFectamine, 또는 당해 분야의 기술자에게 공지된 다른 시약, 예를 들면, 이것이 교시하는 모든 것에 대해 참고로 본원에 포함된 팡(Fang) 등의 문헌(*Biological Procedures Online*, 2017, 19:11)에 기술된 바와 같은 폴리에틸렌이민을 사용하는 GAL9 결합 분자의 생산에 사용할 수 있다.

[0254] 발현된 단백질은 목적하지 않은 단백질 및 단백질 복합체로부터 다양한 정제 전략을 사용하여, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 단백질 A, 단백질 G, 또는 단백질 A/G 시약을 사용하여 용이하게 분리할 수 있다. 추가의 정제는 당해 분야에 통상적으로 사용된 이온 교환 크로마토그래피를 사용하여 수행할 수 있다.

[0255] **6.9. 약제학적 조성물**

[0256] 다른 양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 GAF9 결합 분자 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 대표적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 멸균성이다.

[0257] 다양한 구현예에서, 약제학적 조성물은 GAF9 결합 분자를 0.1 mg/ml 내지 100 mg/ml의 농도에서 포함한다. 특수한 구현예에서, 약제학적 조성물은 GAF9 결합 분자를 0.5 mg/ml, 1 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 2.5 mg/ml, 5 mg/ml, 7.5 mg/ml, 또는 10 mg/ml의 농도에서 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 GAF9 결합 분자를 10 mg/ml 이상의 농도에서 포함한다. 특정의 구현예에서, GAF9 결합 분자는 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml, 또는 심지어 50 mg/ml 이상의 농도에서 존재한다. 특수한 구현예에서, GAF9 결합 분자는 50 mg/ml 이상의 농도에서 존재한다.

[0258] 다양한 구현예에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제8,961,964호, 미국 특허 제8,945,865호, 미국 특허 제8,420,081호, 미국 특허 제6,685,940호, 미국 특허 제6,171,586호, 미국 특허 제8,821,865호, 미국 특허 제9,216,219호, US 특허원 제 10/813,483호, 제WO 2014/066468호, 제WO 2011/104381호, 및 제WO 2016/180941호에 보다 상세히 기술되어 있고, 이들 각각은 이의 전문이 본원에 포함되어 있다.

[0259] **6.10. 치료 방법**

[0260] 다른 양태에서, 치료 방법이 제공되며, 이러한 방법은 본원에 기술된 바와 같은 GAF9 결합 분자를 질환 또는 상태를 지닌 환자(예컨대, 대상체)에게 환자를 치료하기에 효과적인 양(예컨대, 치료학적 유효량)으로 투여함을 포함한다.

[0261] **6.10.1. 대상체**

[0262] 일부 구현예에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 구현예에서, 포유동물은 마우스이다. 바람직한 구현예에서, 포유동물은 사람이다. 일부 구현예에서, 대상체의 면역 세포는 건강한 개체(예컨대, 건강한 대조군)로부터의 면역 세포, 예를 들면, 혈액 수지 세포와 비교하여 PD-L2 발현을 증가시켰다.

[0263] **6.10.2. 조합 치료요법**

[0264] GAL9 결합 분자는 질환 또는 상태를 치료 또는 방지하기 위해 단독으로 또는 다른 치료제 또는 과정과 함께 사용될 수 있다. GAL9 결합 분자는 치료될 질환 또는 상태에 따라 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0265] 항-GAL9 결합 분자는 임상에서 사용된 제제 또는 과정과 함께 사용되거나 질환 또는 상태를 치료하거나 방지하기 위한 현재의 보호 표준 내에 있다.

[0266] 일부 구현예에서, GAL9 결합 분자는 제2의 면역억제제와 함께 투여된다. 특정의 구현예에서, 제2의 면역억제제는 글루코코르티코이드(예컨대, 프레드니손, 덱사메타손, 또는 하이드로코르티손), 세포정지제, 항-사이토킨 항체, 예를 들면, 항-TNF , 항-IL1, 항-IL5, 항-IL-6, 항-IL-17 항체, 및 항-IL-23 항체, 및 염증성 사이토킨 신호전달을 감소시키는 소 분자 약물, 예를 들면, JAK/STAT 억제제, 메토트렉세이트, 하이드로클로로퀸, 클로로퀸, 항-CD25 또는 항-CD52 항체, 또는 이뮤노필린(immunophilin)에서 작동하는 약물(예컨대, 사이크로스

포린 또는 시롤리무스), 또는 면역계의 활성을 억제하거나 방지하는 것으로 알려진 임의의 다른 약물이다.

[0267] 일부 구현예에서, GAL9 결합 분자는 하나 이상의 소염성 약물과 함께 투여된다.

[0268] **6.10.3. 자가면역 또는 염증성 질환**

[0269] 일부 구현예에서, 치료는 본원에 기술된 바와 같은 GAL9 결합 분자를 자가면역 또는 염증성 질환을 지닌 대상체에게 대상체를 치료하기에 유효한 양으로 투여함을 포함한다.

[0270] 일부 구현예에서, 자가면역 질환은 근위축성 측색 경화증(amyotrophic lateral sclerosis)(ALS), 식도이완불능증(achalasia), 애디슨 질환(Addison's disease), 성인형 스틸 질환(adult still's disease), 무감마글로불린혈증(agammaglobulinemia), 원형탈모증(alopecia areata), 아밀로이드증(amyloidosis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항-GBM/항-TBM 신장염(nephritis), 항인지질 증후군(Antiphospholipid syndrome), 자가면역 혈관부종(autoimmune angioedema), 자가면역 자율신경계이상(autoimmune dysautonomia), 자가면역 뇌척수염증(autoimmune encephalomyelitis), 자가면역 간염(autoimmune hepatitis), 자가면역 내이 질환(autoimmune inner ear disease), 자가면역 심근염(autoimmune myocarditis), 자가면역 난소염(autoimmune oophoritis), 자가면역 고환염(autoimmune orchitis), 자가면역 췌장염(autoimmune pancreatitis), 자가면역 망막병증(autoimmune retinopathy), 자가면역 두드러기(autoimmune urticaria), 축삭 및 뉴우런 신경병증(axonal & neuronal neuropathy)(AMAN), 발로 질환(Balo disease), 베체트 질환(Behcet's disease), 양성 점액유천포창(benign mucosal pemphigoid), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 캐슬만 질환(castleman disease), 셀리악 질환(celiac disease), 샤가스 질환(Chagas disease), 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 만성 순환성 다초점 골수염(chronic recurrent multifocal osteomyelitis), 척-스트라우스 증후군(Churg-Strauss Syndrome), 호산구 육아종증(Eosinophilic Granulomatosis), 흉터 유사천포창(Cicatricial pemphigoid), 코간 증후군(Cogan's syndrome), 한냉 응집 질환(cold agglutinin disease), 선천성 심장 차단(congenital heart block), 콕사키에 심근염(coxsackie myocarditis), 크레스스 증후군(CREST syndrome), 크론 질환(Crohn's disease), 포진성 피부염(dermatitis herpetiformis), 피부근염(dermatomyositis), 데빅 질환(Devic's disease), 시신경척수염(neuromyelitis optica), 원반모양 루푸스(discoid lupus), 드레쓸러 증후군(dressler's syndrome), 자궁내막증(endometriosis), 호산구성 식도염(eosinophilic esophagitis)(EoE), 호산구성 근막염(eosinophilic fasciitis), 결절성 홍반(erythema nodosum), 필수 혼합 한랭글로불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 에반스 증후군(Evans syndrome), 섬유근육통(fibromyalgia), 섬유성 폐렴(fibrosing alveolitis), 거세포 동맥염(giant cell arteritis)(측두동맥염(temporal arteritis)), 거대 세포 심근염(giant cell myocarditis), 사구체신염(glomerulonephritis), 굿파스쳐 증후군(goodpasture's syndrome), 여러 혈관염을 지닌 사구체신염(granulomatosis with polyangiitis), 그레이브스 질환(Graves' disease), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 하시모토 갑상샘염(Hashimoto's thyroiditis), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 헤노호-쉔라인 자반증(Henoch-Schonlein purpura)(HSP), 임신 포진(Herpes gestationis) 또는 전포창양 임신(pemphigoid gestationis)(PG), 화농성 한선염(Hidradenitis Suppurativa)(HS)(전위 여드름(Acne Inversa)), 저감마글로불린혈증(Hypogammalglobulinemia), IgA 신장병증(Nephropathy), IgG4-관련 경화성 질환(IgG4-related sclerosing disease), 면역 혈소판감소성 자반증(Immune thrombocytopenic purpura)(ITP), 봉입체 근염(Inclusion body myositis), 간질성 방광염(Interstitial cystitis), 연소성 관절염(Juvenile arthritis), 소아 당뇨병(Juvenile diabetes)(제1형 당뇨병(Type 1 diabetes)), 소아 근염(Juvenile myositis), 가와사키 질환(Kawasaki disease), 램버트-이튼 증후군(Lambert-Eaton syndrome), 백혈구파괴 맥관염(Leukocytoclastic vasculitis), 편평 태선(Lichen planus), 경화 태선(Lichen sclerosus), 목질 결막염(Ligneous conjunctivitis), 선상 IgA 질환(Linear IgA disease)(LAD), 루푸스(lupus), 만성 라임 질환(lyme disease chronic), 메니에르 질환(Meniere's disease), 현미경 여러혈관염(microscopic polyangiitis), 혼합 연결 조직 질환(mixed connective tissue disease)(MCTD), 무렌 궤양(Mooren's ulcer), 무차-하버맨 질환(Mucha-Habermann disease), 다초점 운동 신경병증(Multifocal Motor Neuropathy)(MMN) 또는 MMNCB, 다발 경화증(multiple sclerosis), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 근염(myositis), 기면증(narcolepsy), 신생아 낭창(neonatal lupus), 시신경 척수염(neuromyelitis optica), 호중구감소증(neutropenia), 눈 반흔성 유천포창(ocular cicatricial pemphigoid), 시신경염(optic neuritis), 재발 류머티즘(palindromic rheumatism)(PR), 판다스(PANDAS), 방종양성 소뇌 변성(Paraneoplastic cerebellar degeneration)(PCD), 발작성 야간혈색뇨(Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)(PNH), 안면편측 위축증(Parry Romberg syndrome), 평면부염(Pars planitis)(말초성 포도막염(peripheral uveitis)), 파소니지-터너 증후군(Parsonage-Turner syndrome), 수포창

(pemphigus), 말초 신경병증(peripheral neuropathy), 상극성 뇌척수염(perivenous encephalomyelitis), 악성 빈혈(pernicious anemia)(pa), 포엠스 증후군(POEMS syndrome), 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 다지성 증후군(polyglandular syndromes) 제I형, 제II형, 또는 제III형, 류마티스 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발근육염(polymyositis), 심근경색후 증후군(postmyocardial infarction syndrome), 심막절개술후 증후군(postpericardiotomy syndrome), 원발 쓸개관 간경화증(primary biliary cirrhosis), 원발 경화 쓸개관염(primary sclerosing cholangitis), 프로게스테론 피부염(progesterone dermatitis), 건선(psoriasis), 건선 관절염(psoriatic arthritis), 순수적혈구 무형성증(pure red cell aplasia), 괴저성 농피증(pyoderma gangrenosum), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 반응성 관절염(reactive arthritis), 반사 교감신경 이상증(reflex sympathetic dystrophy), 재발성 다발 연골염(relapsing polychondritis), 하지 불안 증후군(restless legs syndrome), 후복막 섬유증(retroperitoneal fibrosis), 류마티스 열(rheumatic fever), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 슈미트 증후군(Schmidt syndrome), 공막염(scleritis), 경피증(scleroderma), 소그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 정자 및 고환 자가면역(sperm & testicular autoimmunity), 강직 인간 증후군(stiff person syndrome), 아급성 세균 심내막염(subacute bacterial endocarditis), 수삭 증후군(Susac's syndrome), 교감성 안염(sympathetic ophthalmia), 다까야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 관자 동맥염(temporal arteritis), 거대 세포 동맥염(giant cell arteritis), 혈소판감소자색반(thrombocytopenic purpura), 톨로사헌트 증후군(Tolosa-Hunt syndrome), 횡단 척수염(transverse myelitis), 제1형 당뇨병(type 1 diabetes), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 미분화 결합 조직 질환(undifferentiated connective tissue disease), 포도막염(uveitis), 맥관염(vasculitis), 백반증(vitiligo), 또는 보그트 고야나기 하라다 질환(Vogt-Koyanagi-Harada disease)이다.

[0271] 일부 구현예에서, 자가면역 질환은 염증성 창자 질환(inflammatory bowel disease), 크론 질환(Crohn's disease), 궤양성 대장염(lcerative colitis), 대장염(colitis), 셀리악 질환(celiac disease), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 베체트 질환(Behcet's disease), 아밀로이드증(amyloidosis), 건선(psoriasis), 건선 관절염(psoriatic arthritis), 전신 홍반 루푸스 신장염(systemic lupus erythematosus nephritis), 이식체-대-숙주 질환(graft-versus-host disease)(GVHD), 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis)(NASH), 및 강직성 척추염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바람직한 구현예에서, 질환은 크론 질환이다.

[0272] 일부 구현예에서, 치료는 본원에 기술된 바와 같은 GAL9 결합 분자를 이식 거부 위험이 있는 대상체에게 이식 거부를 감소시키기에 효과적인 양으로 투여함을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 본원에 기술된 바와 같은 GAL9 결합 분자를 이식체-대-숙주 질환을 지닌 대상체에게 GvHD를 감소시키기에 효과적인 양으로 투여함을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 본원에 기술된 바와 같은 GAL9 결합 분자를 외상 후 면역 반응(post-traumatic immune response)을 지닌 대상체에게 염증을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여함을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 본원에 기술된 바와 같은 GAL9 결합 분자를 허혈(ischemia)을 지닌 대상체에게 대상체를 치료하기에 효과적인 양으로 투여함을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 본원에 기술된 바와 같은 GAL9 결합 분자를 뇌졸증을 겪은 대상체에게 대상체를 치료하기에 효과적인 양으로 투여함을 포함한다.

[0273] 일부 구현예에서, 치료는 바이러스 감염을 가진 대상체에게 GAL9 결합 분자를 급성 호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome) 및/또는 급성 사이토킨 방출 증후군(acute cytokine release syndrome)(사이토킨 스톰(cytokine storm))을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여함을 포함한다. 특수한 구현예에서, 바이러스 감염은 SARS-CoV-2 바이러스에 의한 감염이고 질환은 COVID-19이다.

[0274] 6.10.4. 투여

[0275] GAL9 결합 분자는 당해 분야에 공지된 임의의 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들면, GAL9 결합 분자는 예컨대, 동맥내, 근육내, 피부내, 정맥내, 복강내, 비강내, 비경구적으로, 폐로, 피하 투여, 국소, 경구, 설하, 종양내, 병변내, 활막내, 수막내, 뇌척수내, 또는 병소주위 투여를 통해 사람 대상체에게 투여될 수 있다. GAL9 결합 분자는 대상체 등에게 또는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 예시적인 약제학적 조성물은 본원에 기술되어 있다.

[0276] 본원에 개시된 항-GAL9 결합 분자는 단독으로 또는 질환 또는 상태를 치료 또는 방지하기 위한 다른 치료제 또는 과정과 함께 투여될 수 있다.

[0277] 치료될 상태 또는 질환에 따라서, GAL9 결합 분자를 사용한 치료는 대상체에서 하나 이상의 임상 종점을 증진시킬 수 있다. 질환 또는 상태를 지닌 대상체에서 증진된 임상 종점의 예는 염증의 감소, 자가면역 반응의 감소,

차도의 연장, 차도의 유도, 면역 내성의 재-확립, 기관 기능의 증진, 질환 또는 상태의 진전 또는 발달 위험의 감소, 2차 질환의 진전 또는 발달 위험의 감소, 대상체에서 전체적인 생존의 증가 또는 이의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0278] **6.11. 실시예**

[0279] 다음의 실시예는 제한하는 것이 아니라, 설명을 위해 제공된다. 특히, 하기 기술된 다양한 항원-결합 단백질의 발현 및 정제 방법 및 다양한 검정에서 이의 용도는 비-제한적으로 설명적이다.

[0280] **6.11.1. 방법**

[0281] **6.11.1.1. Expi293 발현**

[0282] 시험한 다양한 항원-결합 단백질을 제조업자의 설명서에 따라서 Expi293 일시적인 형질감염 시스템을 사용하여 발현시켰다. 요약하면, 개개의 쇄를 암호화하는 플라스미드를 달리 기술하지 않는 한, 1:1 질량 비로 혼합하고, Expi 293 세포 내로 ExpiFectamine 293 형질감염 키트를 사용하여 형질감염시켰다. 세포를 37℃에서 8% CO_2, 100% 습도에서 125 rpm에서 진탕시키면서 배양하였다. 형질감염된 세포를 형질감염 16 내지 18시간 후에 한번에 공급하였다. 세포를 5일째에 2000 g에서 10분 동안 원심분리함으로써 수거하였다. 상층액을 친화성 크로마토그래피 정제를 위해 수집하였다.

[0283] **6.11.1.2. ExpiCHO 발현**

[0284] 다양한 GAL9 항원-결합 단백질을 제조업자의 설명서에 따라서 ExpiCHO 일시적인 형질감염 시스템을 사용하여 발현시켰다. 요약하면, 개개의 쇄를 암호화하는 플라스미드를 예를 들면, 1:1 몰 비로 혼합하고 ExpiFectamine CHO 형질감염 키트를 사용하여 ExpiCHO 내로 형질감염시켰다.

[0285] 세포를 37℃에서 8% CO_2, 100% 습도에서 및 125 rpm에서 진탕하면서 배양하였다. 형질감염된 세포을 일반적으로 형질감염 16 내지 18시간 후 한번에 공급하였다. 세포를 5일째에 2000 g에서 10분 동안 원심분리함으로써 수거하였다. 이후에, 상층액을 친화성 크로마토그래피 정제를 위해 수집하였다.

[0286] **6.11.1.3. 단백질 A 정제**

[0287] 다양한 항원-결합 단백질을 함유하는 투명한 상층액을 단백질 A(ProtA) 수지 또는 항-CH1 수지에 의해 중력 유동 정제기(Gravity flow purifier)에서 분리하였다. 헤드-투-헤드 비교(head-to-head comparison)를 수행하는 실시예에서, 다양한 항원-결합 단백질을 함유하는 상층액을 2개의 균등한 샘플로 분할하였다. ProtA 정제를 위해, 1 mL의 단백질 A 컬럼(GE Healthcare)을 PBS(5 mM 인산 나트륨 칼륨(sodium potassium phosphate) pH 7.4, 150 mM 염화나트륨)로 평형화시켰다. 샘플을 컬럼 위에 5 ml/min에서 로딩하였다. 샘플을 0.1M 아세트산나트륨 pH 3.5로 용출시켰다. 용출물을 280 nm에서 흡광도로 모니터링하고 용출 피크를 분석을 위해 혼주하였다. 용출을 280 nm에서 흡광도로 모니터링하고 용출 피크를 분석을 위해 혼주하였다.

[0288] **6.11.1.4. SDS-Page 분석**

[0289] 다양한 분리된 항원-결합 단백질을 함유하는 샘플을 완전한 생성물, 불완전한 생성물의 존재하에서, 및 전체적인 순도에서 환원 및 비-환원 SDS-PAGE로 분석하였다. 2 mg의 각각의 샘플을 15 mL의 SDS 로딩 완충액에 가하였다. 환원 샘플을 10 mM의 환원제의 존재하에서 75℃에서 10분 동안 항온처리하였다. 비-환원 샘플을 70℃에서 환원제없이 5분 동안 항온처리하였다. 환원 및 비-환원 샘플을 4 내지 15% 구배 TGX 겔(BioRad) 내로 러닝 완충액(running buffer)으로 로딩하고 30분 동안 220 볼트에서 이동시켰다. 이동의 완료 후, 겔을 DI 수로 세척하고 GelCode Blue Safe 단백질 염색(Protein Stain)(ThermoFisher)을 사용하여 염색하였다. 겔을 분석 전에 DI 수로 탈염하였다. 탈염색된 겔의 스캐닝된 겔의 농도계 분석을 표준 영상 분석 소프트웨어를 사용하여 수행함으로써 각각의 샘플내 밴드의 상대적인 흡광도를 계산하였다.

[0290] **6.11.1.5. IEX 크로마토그래피**

[0291] 다양한 분리된 항원-결합 단백질을 함유하는 샘플을 완전 생성물 대 불완전 생성물 및 불순물의 비에 대해 양이온 교환 크로마토그래피로 분석하였다. 투명한 상층액을 5 -ml MonoS(GE Lifesciences)를 사용하여 AKTA 정제기 FPLC 상에서 분석하였다. MonoS 컬럼을 완충제 A 10 mM MES pH 6.0으로 평형화하였다. 샘플을 컬럼 위에 2 ml/min에서 로딩하였다. 샘플을 0 내지 30% 구배를 사용하여 완충제 B(10 mM MES pH 6.0, 1 M 염화나트륨)로 6 CV에 걸쳐서 용출하였다. 용출물을 280 nm에서의 흡광도로 모니터링하고 샘플의 순도를 피크 통합으로 계산하여

단량체 피크 및 오염물 피크의 흡광도를 확인하였다. 단량체 피크 및 오염물 피크를 상술한 바와 같이 SDS-PAGE에 의한 분석을 위해 별도로 혼주하였다.

[0292] 1 mg/mL에서의 각각의 샘플의 분석적 SEC 크로마토그래피를 컬럼 위에 1 ml/min에서 로딩하였다. 샘플을 PBS의 등용매 유동을 사용하여 1.5 CV에 대해 용출시켰다. 용물물을 280 nm에서의 흡광도로 모니터링하고 용출 피크를 피크 통합으로 분석하였다.

[0293] **6.11.1.6. 질량 분광법**

[0294] 다양한 분리된 항원-결합 단백질을 함유하는 샘플을 질량 분광법으로 분석하여 분자량에 의해 정확한 종을 확인하였다. 모든 분석은 제3 조사 기관에 의해 수행하였다. 요약하면, 샘플을 효소의 칵테일(cocktail)로 처리하여 글리코실화를 제거하였다. 샘플을 환원돈 포맷으로 둘 다 시험하여 분자량에 의한 각각의 쇄를 구체적으로 확인하였다. 샘플을 모두 비-환원 조거 낳에서 시험하여 샘플 속의 모든 복합체의 분자량을 확인하였다. 질량 분광법 분석을 사용하여 분자량을 기반으로 유일한 생성물의 수를 확인하였다.

[0295] **6.11.1.7. 파아지 디스플레이에 의한 항체 발견**

[0296] 사람 Fab 라이브러리의 파아지 디스플레이를 표준 프로토콜을 사용하여 수행하였다. 사람 GAL9 단백질은 Aero Biosystems(Human Gal9 His-tag 제품 번호 LG9-H5244)로부터 구입하였고 EZ-Link NHS-PEG12-단백질(ThermoScientific 제품 번호 21312)를 사용하여 표준 프로토콜로 바이오티닐화하였다. 파아지 클론을 표준 프로토콜을 사용하여 파아지 ELISA에 의해 GAL9 단백질에 결합하는 능력에 대해 스크리닝하였다.

[0297] 요약하면, Fab-포맷된 파아지 라이브러리를 파아지(또한 파아지미드로 지칭됨) 내에서 복제 및 발현할 수 있는 발현 벡터를 사용하여 작제하였다. 중쇄 및 경쇄 둘 다는 동일한 벡터내에 암호화되었으며, 여기서 중쇄는 파아지 외피 단백질 필(pill)의 트렁케이트된(truncated) 변이체에 융합되었다. 경쇄 및 중쇄-필 융합체를 별도의 폴리펩타이드로 발현시키고 산화환원 잠재능이 이황화물 결합 형성을 가능하도록 하는 세균 세포질 내에서 조립하여, 후보물 ABS를 함유하는 파아지 디스플레이 항체를 형성시켰다.

[0298] 라이브러리를 특이적인 사람 중쇄 가변 도메인(VH3-23) 및 특이적인 사람 경쇄 가변 도메인(Vk-1)으로부터 유래된 서열을 사용하여 생성시켰다. 제2의 라이브러리를 위해, VH 도메인의 모든 3개의 CDR을 다양화시켜 사람 항체 레퍼토리에서 발견된 CDR에 의한 위치 아미노산 빈도를 일치시켰다. 스크리닝된 라이브러리내 경쇄 가변 도메인을 VL CDR3(L3); 사람 배선 서열 내에 보유된 경쇄 VL CDR1(LI) 및 CDR2(L2)내로 단독 도입된 다양성으로 생성시켰다.

[0299] 파아지 디스플레이 라이브러리에서 사용된 중쇄 스캐폴드(scaffold)(서열 번호: 2), 경쇄 스캐폴드(서열 번호: 4), 전체 중쇄 Fab 폴리펩타이드(서열 번호: 1), 및 전체 경쇄 Fab 폴리펩타이드(서열 번호: 3)를 하기에 나타내며, 여기서 보다 낮은 경우의 "x"는 변화되어 라이브러리를 생성하는 CDR 아미노산을 나타낸다.

[0300] **파아지 디스플레이 VH 스캐폴드[서열 번호: 2]:**

```
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFxxxxIHWVRQAPGKGLEWVAxxxxxxxxx
xxxYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARxxxxxxxxxxxxxDY
WGQGTLVTVSSAS
```

[0301]

[0302] **파아지 디스플레이 VL 스캐폴드[서열 번호: 4]:**

```
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQxxxxxxTFGQGTKVEIKRT
```

[0303]

[0304] **파아지 디스플레이 중쇄 Fab 폴리펩타이드[서열 번호: 1]:**

```
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFxxxxIHWVRQAPGKGLEWVAxxxxxxxxx
xxxYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARxxxxxxxxxxxxxDY
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTC
```

[0305]

[0306] **파아지 디스플레이 경쇄 Fab 폴리펩타이드[서열 번호: 3]:**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQxxxxxxTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0307]

[0308] 다양성은 이의 전문이 본원에 참고로 포함된, 쿤켈 티에이(Kunkel, TA)의 문헌(PNAS January 1, 1985. 82 (2) 488-492)에 기술된 바와 같이, 프라이머를 사용하여 쿤켈 돌연변이유발(Kunkel mutagenesis)을 통해 VH CDR1(HI), CDR2(H2) 및 CDR3(H3) 및 VL CDR3 내로 도입하여 생성함으로써 천연의 항체 레퍼토리에서 발견된 다양성을 모사하였다. 요약하면, 단일-가닥 DNA를 표준 과정을 사용하여 단리된 파아지로부터 제조하고 쿤켈 돌연변이유발을 수행하였다. 화학적으로 합성된 DNA를 이후에 MC1061F-세포내로 전기천공하였다. 밤새 배양으로부터 수득된 파아지미드를 제한 효소(Bam HI 및 Xba I)로 분해하여 야생형 서열을 제거하였다. 분해된 샘플을 TGI 세포내로 전기천공한 후, 회수하였다. 회수된 세포를 아 배양하고 M13K07 헬퍼 파아지로 감염시켜 파아지 라이브러리를 생산하였다.

[0309] 파아지 팬닝(phage panning)을 표준 과정을 사용하여 수행하였다. 요약하면, 제1 라운드의 파아지 팬닝을 PBST-2% BSA 중 1 mL의 용적으로 제조된 라이브러리로부터 ~$5x10^{12}$개의 파아지에 적용시킨 스트렙타비딘 자기 비드 상에 고정시킨 표적을 사용하여 수행하였다. 1시간 항온처리한 후, 비드-결합된 파아지를 상층액으로부터 자기 스탠드를 사용하여 분리하였다. 비드를 3회 세척하여 비-특이적으로 결합된 파아지를 제거한 다음 ER2738 세포(5 mL)에 OD_{600}~0.6에서 가하였다. 20분 후, 감염된 세포를 25 mL의 2xYT + 앰피실린 및 M13K07 헬퍼 파아지(최종 농도, ~10^{10}pfu/ml) 속에서 아-배양하고 밤새 37℃에서 격렬하게 진탕시키면서 성장하도록 하였다. 다음 날, 파아지를 PEG 침전에 의해 표준 과정을 사용하여 제조하였다. SAV-코팅된 비드에 대해 특이적인 파아지의 예비-정화를 팬닝 전에 수행하였다. 제2의 라운드의 팬닝을 KingFisher 자기 비드 핸들러(magnetic bead handler)를 사용하여 100 nM 비드-고정된 항원으로 표준 과정을 사용하여 수행하였다. 전체적으로, 3 내지 4 라운드의 파아지 팬닝을 수행하여 표적 항원에 대해 특이적인 파아지 디스플레잉 Fab를 농축시켰다. 표적-특이적인 농축은 폴리클로날 및 모노클로날 파아지 ELISA를 사용하여 확인하였다. DNA 서열분석을 사용하여 후보물 ABS를 함유하는 단리된 Fab 클론을 측정하였다.

[0310] 상술된 파아지 스크린에서 확인된 VL 및 VH 도메인을 2가의 일특이적인 천연의 사람 전체 길이의 IgG1 구조내로 리포맷(reformat)하였다.

[0311] **천연의 사람 전체 길이의 IgG1 중쇄 구조[서열 번호: 5]:**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFxxxxIHWVRQAPGKGLEWVAxxxxxxxx
xxxYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARxxxxxxxxxxxxxDY
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0312]

[0313] [서열 번호: 5]

[0314] **천연의 사람 전체 길이의 IgG1 경쇄 구조:**

[0315] 파아지 디스플레이 경쇄 Fab와 등가물, **서열 번호: 3** 참고

[0316] **6.11.1.8. 결합 역학의 Octet 측정**

[0317] GAL9 결합인자 발견 캠페인에서 정성적인 결합 친화성을 측정하기 위하여, IgG1 리포맷된 결합인자를 Octet(Pall ForteBio) 바이오층 간섭계 상에서 바이오센서에 고정시켰다. 이후에, 가용성 GAF9 항원을 시스템에 가하고 결합을 측정하였다.

[0318] 정성적 결합 친화성은 최약($^{+}$) 내지 최강($^{+++}$)의 옥텟 센소그램(octet sensogram)의 해리 상의 기울기를 가시화함으로써 평가하였다. 느린 오프 속도(slow off rate)는 센소그램의 해리 상에서 무시할만한 강하로 나타내었으며 강력한 결합 항체를 나타내었다($^{+++}$). 1가 친화성에 대한 정밀한 역학적 상수를 수득하기 위해, GAF9 분석물의 적어도 5개의 농도(대략 10 내지 20X K_D 내지 0.1X K_D 값, 2-배 희석)를 포함하는 희석 시리즈를 해리 단계에서 측정하였다. 해리 단계에서, 센서를 GAF9 분석물을 함유하지 않고 여기서 센서의 표면에 결합된 복합체가 해리되는 완충액 용액 속에 침지시켰다. Octet 역학적 분석 소프트웨어를 사용하여 연합 속도 및 해리 곡선을 기반으로 한 역학적 및 평형 결합 상수를 계산하였다. 분석은 전반적으로 수행하였고(전반적인 적합도(global fit)) 여기서 역학적 상수는 실험에 포함된 모든 분석물 농도로부터 동시에 유도시켰다.

[0319] **6.11.1.9. 에피토프 결합**

[0320] 상술한 바와 같이, 2가의 일특이적인 천연의 사람 전체 길이의 IgG1 내로 포맷된 항-GAL9 후보물을 쌍식 방식으로 옥텟-기반 '탄뎀' 검정을 사용하여 GAL9 결합에 대해 시험하였다. 요약하면, 바이오티닐화된 GAL9를 스트렙타비딘 센서 위에 고정시키고 2개의 항-GAL9 후보물을 탄뎀식으로 결합시켰다. 경쟁적 차단 프로파일을 생성하여 주어진 항-GAL9 후보물이 GAL9에 대한 다른 항-GAL9 후보물의 패널의 결합을 차단하였는지를 측정하였다. 동일하거나 비-오버랩핑된 결합 영역에 대해 경쟁한 항-GAL9 후보물을 함께 그룹화하고 동일한 빈(bin)에 속하는 것으로 지칭하였다.

[0321] **6.11.1.10. PBMC 활성화 및 GAL9 항체 치료**

[0322] PepMix HCMVA(pp65)(>90%) 단백질 확인 번호: P06725(제품 번호 PM-PP65-2, JPT Peptide Technologies)의 개개 분취량을 제조업자의 설명서에 따라 제조하였다. PepMix™ HCMVA(pp65)는 면역 세포 반응의 면역자극에 사용된, 사람 사이토메갈로바이러스(HHV-5)의 65 kDa 인단백질(pp65)(Swiss-Prot 확인 번호: P06725) 전체에서 오버랩핑 15mer 펩타이드의 완전한 단백질-팬닝 혼합물이다.

[0323] 동결된 사람 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 표준 조건에 따라 해동시킨 다음, 성장 배지(RPMI 중 10% FBS) 속에 재현탁시켰다.

[0324] 재현탁된 PBMC를 96-웰 플레이트 속에서 5 x 10^5개의 세포로 씨딩(seeding)하였다. 세포를 2 mg/mL의 PepMix™ HCMVA(pp65) 및 40 mg/mL의 후보물 GAL9 항체 또는 대조군 항체와 함께 성장 배지 속에서 37℃, 5% CO_2에서 24시간 동안 항온처리하였다.

[0325] **6.11.1.11. LEGENDplex 사람 Th 사이토킨 검정**

[0326] 본원에 기술된 바와 같은 PBMC 활성화 GAL9 항체 처리 후, PBMCs 및 면역 세포 소집단에 의한 사이토킨 분비를 다음과 같이 사이토킨 비드 배열에 의해 처리 후 24시간 및 72시간 째에 평가하였다.

[0327] 200 μl의 세포 배양 상층액을 수집하고 원심분리하여 세포 부스러기로 펠렛화하였다. 수득되는 상층액을 LEGENDplex™ 사람 Th1 패널(5-plex)(제품 번호 740009, Biolegend)를 사용하여 분석하였다. LEGENDplex™ 사람 Th1 패널은 유동 세포분석법을 사용하여 사람 사이토킨 IL-2, IL-6, IL-10, IFN-γ 및 TNF-α의 동시 정량화를 가능하도록 하는 비드-기반 검정이다.

[0328] 요약하면, 사이토킨 표준 및 포획 비드 혼합물을 제조업자의 설명서에 따라서 제조하였다. 1:1:1의 포획 비드 혼합물:바이오티닐화된 검출 항체:검정 완충제의 검정 마스터 혼합물을 제조하였다.

[0329] 12.5 μl의 상층액 샘플 또는 사이토킨 표준물을 37.5 μl의 검정 마스터 혼합물과 함께 항온처리하였다. 플레이트를 밀봉하고, 호일로 덮고, 600 rpm에서 2시간 동안 실온에서 진탕시켰다. 이후에, 웰을 600 rpm에서 진탕하면서, 스트렙타비딘-피코에리트린(SA-PE)과 함께 30분 동안 실온에서 항온처리하였다. 이후에, 비드를 2회 세척하고 재현탁시킨 후 제조업자의 설명서에 따라 유동 세포분석법 분석을 진행하기 전에 재현탁시켰다.

[0330] **6.11.1.12. 마커 항체를 사용한 PBMC 염색**

[0331] 본원에 기술된 바와 같은 PBMC 활성화 및 GAL9 항체 처리 후, PBMC 면역 세포를 다음의 과정에 따라 마커 항체로 염색하였다.

[0332] 세포를 5 × 10^6 세포/mL에서 성장 배지(RPMI 중 10% FBS) 속에 재현탁시켰다. 200 μl의 재현탁된 세포를 96 웰 플레이트로 분취한 다음, Fixable Viability Dye eFluor® 780과 함께 30분 동안 2 내지 8℃에서 항온처리

함으로써 죽은 세포를 비가역적으로 표지하였다. 이후에, 세포를 세척하고 사람 Fc 차단 용액(제품 번호 14-9161-73, eBiosciences)과 함께 10분 동안 실온에서 항온처리하였다.

[0333] 항체 칵테일 작업 용액(antibody cocktail working solution)을 다음의 표에 따라 제조하였다.

[0334] [표 1]

표 1
항체 염색 작업 용액

	항체	희석
T 세포 표면 마커	BV510 항-사람 CD3 (제품 번호 563109, BD Biosciences)	20 중 1
	PerCP/Cy5.5 항-사람 CD56 (제품 번호 362505, BD Biosciences)	20 중 1
단핵구 표면 마커	FITC 항-사람 CD14 (제품 번호 367115, BD Biosciences)	20 중 1
	Alexa Fluor® 700 항-사람 CD16	20 중 1

[0335]

표 1
항체 염색 작업 용액

	항체	희석
	(제품 번호 302025, Biolegend)	
수지 세포 표면 마커	Brilliant Violet 421™ 항-사람 CD11c (제품 번호 301627, Biolegend)	20 중 1
	Alexa Fluor 647 항-사람 CD123 (제품 번호 306023, Biolegend)	40 중 1
	BV510 항-사람 Lineage Cocktail (CD3, CD14, CD16, CD19, CD20, CD56) (제품 번호 348807, Biolegend)	10 중 1
	FITC 항-사람 HLA-DR (제품 번호 307603, Biolegend)	20 중 1
B 세포 표면 마커	PerCP/Cy5.5항-사람 CD19 (제품 번호 363015, Biolegend)	20 중 1
갈렉틴-9	PE 항-사람 갈렉틴 9 (제품 번호 348905, Biolegend)	10 중 1

[0336] 웰을 10 mL의 희석된 항체 칵테일과 함께 30분 동안 2 내지 8℃에서 항온처리하였다. 이후에, 세포를 세척하고 재현탁시키고 유동 세포분석법 분석으로 분석하였다.

[0337] 면역 자극성 마커 CD27, CD40L, ICOS, 4-1BB, 및 OX40을 분석하기 위하여, 상기 제공된 동일한 프로토콜을 따랐지만, 세포를 하기 **표 2**에 설명한 바와 같이 대안의 항체 칵테일과 함께 항온처리하였다:

[0338] [표 2]

표 2 항체 염색 작업 용액	
항체	희석
FITC 항-사람 CD134 (OX40) (제품 번호 350006, BioLegend)	50 중 1
PerCP/Cy5.5 항-사람 CD3 (제품 번호 560835, BD Biosciences)	100 중 1

[0339]

표 2 항체 염색 작업 용액	
항체	희석
AF700 항-사람 CD4 (제품 번호 344622, BioLegend)	100 중 1
eFluor™ Fixable Viability Dye (제품 번호 65-0865-14, eBioscienceTM)	2000 중 1
BV421 항-사람 CD8 (제품 번호 344748, BioLegend)	100 중 1
BV650 항-사람 CD137 (4-1BB) (제품 번호 309828, BioLegend)	50 중 1
BV711 항-사람 ICOS (제품 번호 563833, BD Biosciences)	100 중 1
PE 항-사람 CD154 (CD40L) (제품 번호 310806, BioLegend)	50 중 1
PE/Cy7 항-마우스/랫트/사람 CD27 (제품 번호 124216, BioLegend)	100 중 1

[0340] **6.11.2. 실시예 1: 크론 질환 환자로부터의 혈액 수지 세포는 PD-L2 발현을 증가시켰다.**

[0341] 프로그램화된 사멸(Programmed death) 1(PD-1)-결핍성 마우스는 다양한 자가면역-유사 질환으로 진행되며, 이는 PD-1 수용체가 면역성 및 자가면역성에서 중요한 역할을 함을 시사한다. PD-1은 2개의 내인성 리간드, PD-L1 및 PD-L2를 가진다. PD-1/PD-L1 상호작용은 자가면역성에 연루되었지만; 자가면역성에서 PD-L2의 역할은 거의 이해되지 않고 있다.

[0342] 크론 질환(CD)은 위장관의 만성 염증성 질환이다. 질환의 구체적인 원인이 잘 이해되지는 않고 있지만, CD 환자가 위장관에 대해 염증 및 손상을 유발하는 과활성 면역계를 가짐은 명확하다. 본 연구는 크론 질환 환자로부터의 혈액 수지 세포에서 PD-L2 및 PD-L1의 발현을 측정하기 위해 수행되었다.

[0343] **연구 참여자**

[0344] 말초 혈액을 크론 질환을 가진 것으로 결장경 검사법(colonoscopy)에 의해 확인된 29명의 성인으로부터 취하였다. 환자를 상이한 치료 단계에서 선택하였지만, 이들이 항-TNF-α 치료를 받은 경우에는 배제하였다. 대조군의 경우, 말초 혈액을 결장직장암 가족력 스크리닝을 가진 13명의 건강한 성인으로부터 취하였다.

[0345] **면역염색**

[0346] 10 ml의 전혈로부터 수득한 단일-세포 현탁액을 Fc 수용체 결합 항체와 함께 항온처리하여 특이적인 항체에 의한 비특이적인 Fc 결합을 차단하였다. 고정가능한 생존능 염료(Fixable Viability Dye) eFluor780(ebioscience, 캘리포니아주 샌 디에고 소재)을 사용하여 분석으로부터 죽은 세포를 배제하였다. 다음의 항-사람 모노클로날 항체를 사용하여 세포를 평가하였다: HLA-DR PerCP-Cy5.5(클론 G46-6; BD Bioscience, 캘리포니아주 산 조세 소재); 계통 칵테일 BV510 [CD3(클론 OKT3)/CD14(클론 M5E2)/CD16(클론 3G8)/CD19(클론 HIB19)/CD20(클론 2H7) 및 CD56(클론 HCD56)]; CD1 1c BV605(클론 3.9; BioLegend, 캘리포니아주 산 디에고 소재).

[0347] 항-사람 PD-L2 모노클로날 항체(클론 MIH18; BioLegend, 캘리포니아주 산 디에고 소재) 및 항-사람 PD-L1 모노클로날 항체(클론 29E.2A3; BioLegend, 캘리포니아주 산 디에고 소재) 또는 대조군 IgG를 실내(in-house)에서 Lightning-Link Rapid DyLight 647 및 Lightning-Link Rapid DyLight 488(BioNovus Life Sciences, 오스트레일리아, 엔에스더블유, 체리브룩 소재)을 각각 사용하여 표지하였다. 세포를 항-HLA-DR, 항-PD-L2, 또는 항-PD-L1 또는 IgG 대조군으로 30분 동안 실온에서 염색한 다음 PBS로 5분 동안 2회 세척한 후 1% 파라포름알데하이드-PBS, pH 7.25 속에 고정시켰다.

[0348] **유동 세포분석법**

[0349] 세포를 고정가능한 생존능 염료(Fixable Viability Dyes)(FVD)로 염색하고 게이팅(gating)하여 측면 산점도(side scatter plot) 대 전방 산점도(forward scatter plot)의 단핵 세포 영역 내에서 생존가능한 세포 만을 포획하였다. 수지 세포를 $HLA\text{-}DR^+$ 및 Lin^+로 정의한 후, 총 말초 혈액 집단 내에서 $CD11c^+$로 게이팅(gating)하였다. 각각의 공여체에 대해 적어도 1×10^4개의 현상(event)을 수집하였다.

[0350] 세포를 BD LSR Fortessa 유동 세포분석기로 분석하고 데이타를 BD FACSDiva 소프트웨어(Becton & Dickinson, 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재), FCS 익스프레스(express)(De Novo software, 캘리포니아주 글렌데일 소재) 또는 FlowJo 소프트웨어(Tree Star; a subsidiary of Becton, Dickinson 및 Company, 오리곤주 애쉬랜드 소재)를 사용하여 분석하였다.

[0351] **통계적 분석**

[0352] 2-측면 테일(sided tail)을 기반으로 한 비-파라미터 만-휘트니 U 시험(Non-parametric Mann-Whitney U test)을 GraphPad Prism(GraphPad Software)을 사용하여 수행하였다.

[0353] **현미경**

[0354] 현미경 샘플을 염색하고, 분류한 세포를 유리 슬라이드 위에 놓아서 제조하였다. 영상을 공초점 현미경을 사용하여 수집하였다.

[0355] **결과/결론**

[0356] **도 2**는 IgG 대조군, 항-PD-L1, 또는 항-PD-L2로 염색한 크론 환자로부터의 $CD11c^+$ 수지 세포(DC) 세포의 등고선 선도를 나타낸다. 본 발명자는 IgG 대조군이 DC 세포에 대해 2.23%의 비-특이적인 결합을 가지지만, 항-PD-L1 항체는 DC 세포의 28.6%를 $PD\text{-}L1^+$로서 염색하였음을 관찰하였다. 유사하게, 제2의 실험에서, IgG 대조군은 $CD11c^+$ DC의 3.22%에만 결합하였지만, 항-PD-L2 항체는 DC 세포의 62.7%를 $PD\text{-}L2^+$로서 검출하였다.

[0357] **도 3a 및 도 3b**는 $CD11c^+$ 혈액 수지 세포 중에서 $PD\text{-}L1^+$ 세포의 퍼센트의 산점도(**도 3a**) 및 건강한 대조군 공여체 및 CD 환자로부터의 $CD11c^+$ 혈액 수지 세포 중에서 $PD\text{-}L2^+$ 세포의 퍼센트(**도 3b**)를 나타낸다. 산점도에서 수평 바아는 평균을 나타낸다. **도 3c 및 도 3c**는 건강한 대조군 공여체 및 크론 환자(**도 3d**)로부터의 $CD11c^+$ 혈액 수지 세포에서 PD-L1 발현의 양(GMI)(**도 3c**) 및 PD-L2 발현의 양(GMI)의 산점도를 나타낸다. 산점도에서 평행 바아는 평균을 나타낸다. 단일 별표 "*"는 P-값 = 0.0292를 나타낸다. 이중 별표 "**"는 P-값=0.0032를 나타낸다.

[0358] **도 4a 및 도 4b**는 2명의 건강한 대조군 공여체 및 3명의 크론 질환 환자의 혈액으로부터 수지 세포(DC)의 대표적인 면역 염색을 나타낸다. 건강한 대조군으로부터의 DC는 세포 전체에서 높은 PD-L1(녹색) 및 PD-L2(적색) 염색을 나타내며; 첨부된 도면에서 그레이 스케일로 제공하였다. 대조적으로, 크론 환자로부터의 수지 세포는 응

집된 것으로 여겨지는 낮은 PD-L1 발현 및 높은 수준의 PD-L2를 나타낸다. 일부 세포에서, 본 발명자는 응집된 PD-L1의 높은 염색을 관찰하였다.

[0359] 결과는 PD-L2 단백질이 건강한 대조군 공여체와 비교하여 크론 환자로부터의 혈액 수지 세포에서 보다 고도로 발현되어(P-값=0.0032), PD-L1(P-값 = 0.0292)보다 더 높은 통계적 차이를 생성함을 나타낸다. 이러한 결과는 PD-L2 경로가 크론 질환 및 다른 자가면역 질환에서 중요한 역할을 할 수 있음을 제시한다.

[0360] **6.11.3. 실시예 2: 크론 질환 환자로부터의 PBMC 중 PD-L2를 억제하는 것은 임상적으로 양호한 사이토킨 프로파일을 야기한다.**

[0361] 본 연구는 IgG 대조군과 비교하여, 크론 질환(CD) 환자로부터의 PBMC 중 사이토킨 프로파일에서 PD-L2 단백질을 억제하는 효과를 측정하기 위해 수행되었다.

[0362] **연구 참여자**

[0363] 혈액 샘플은 14명의 상이한 크론 질환 환자로부터 입수하였다. 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 헤파린처리된 혈액을 사용하여 피콜-플라크(Ficoll-Paque)(Pharmacia, 독일 프리이부르크 소재)에서 밀도 원심분리로 분리하였다. 대조군 및 CD 환자로부터 단리된 PBMC를 항-CD3로 예비-코팅된 웰(2×10^5개의 세포/웰)에 가하였다. R10 배지에 페니실린(100 IU/ml), 스트렙토마이신(0.1 mg/ml) 및 L-글루타민(0.29 gm/l)을 보충하였다. 대조군 IgG 또는 차단 항-PD-L2(MIH18) 항체를 배양물에 20 μg/ml에서 가하였다.

[0364] **처리**

[0365] 일치된 PBMC 샘플을 IgG 대조군 또는 항-사람 PD-L2 항체 클론 MIH18(BioLegend)으로 36시간 동안 처리하고 검정하였다.

[0366] **사이토킨 검정**

[0367] TNF-α, IFN-γ, 및 IL-10을 BD™ 혈구계산 비드 배열(Cytometric Bead Array)(CBA)을 사용하여 제조업자의 설명서에 따라 측정하였다.

[0368] **통계적 분석**

[0369] 윌콕슨 일치된 쌍 신호된 순위 시험(Wilcoxon matched-pairs signed rank test)을 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)(GraphPad Software)을 사용하여 수행하였다.

[0370] **결과/결론**

[0371] 일치된 샘플로부터의 TNF-α 및 IFN-γ의 평균 농도를 **도 5a** 및 **도 5b** 각각에 나타낸다. **도 5c**는 평균 IL-10:TNF-α 비를 나타낸다. 이러한 결과는 PD-L2를 억제하는 것이 TNF-α 및 IFN-γ의 수준을 감소시키고 억제성 사이토킨 IL-10의 수준을 증가시킴으로써, CD 환자로부터의 PMBC 속에 임상적으로 양호한 사이토킨 프로파일을 생성함을 나타낸다.

[0372] **6.11.4. 실시예 3: GAL9/PD-L2 경로의 자극 또는 차단은 마우스 CD4+ T 세포에서 TNF-α 분비를 조절한다.**

[0373] 앞서, 본 발명자는 GAL9가 가용성 PD-L2에 결합할 수 있고 PD-L2의 면역학적 효과 중 일부가 PD-1/PD-L1을 통해서라기보다는, GAL9에 대한 다량체성 PD-L2의 결합을 통해 매개됨을 나타내었다(제WO 2016/008005호, 이의 전문은 본원에 참고로 포함된다). 현재의 연구는 GAL9/PD-L2 경로의 자극 또는 차단이 마우스 $CD4^+$ T 세포에서 TNF-α 분비를 조절할 수 있는지의 여부를 측정하기 위하여 수행하였다.

[0374] **동물**

[0375] C57BL6/J 마우스를 본 연구에 사용하였다. 본 연구에 사용된 모든 동물을 가두고 동물 사용에 대한 국제 보건의약 연구 협회(National Health Medical Research Council)(NHMRC) 가이드라인에 따라 보호하였다.

[0376] **sPD-L2**

[0377] 사람 IgG1 Fc를 지닌 가용성 마우스 PD-L2(sPD-L2)를 Geneart(독일)에 의해 통상적으로 생산하였다.

[0378] **항체**

[0379] 처리를 위해, 억제성 항-마우스 GAL9 항체 클론 108A2(BioLegend® 캘리포니아주 샌 디에고 소재) 또는 랫트

IgG2a 대조군 항체를 사용하였다. 항-마우스 GAL9 클론(108A2)은 쥐 GAL9의 링커 펩타이드에 결합한다(Oomizu, S. et al., PLoS One 7(1 1):e48574 (2012); Doi: 10.1371/journal. pone.0048574, 이는 본원체 참고로 포함된다). 항-CD3(클론 145.201)(Aviva Systems Biology Corp. 캘리포니아주 샌 디에고 소재)을 자극을 위해 사용하였다.

[0380] **세포 분리 및 $CD4^+$ T 세포의 자극**

[0381] 마우스 비장 세포의 현탁액을 5마리의 마우스로부터 제조하였다. $CD4^+$ T-세포를 접촉되지 않은(untouched) $CD4^+$ T 세포에 대해 Miltenyi Biotec Inc.(캘리포니아주 마우부른 소재) 키트를 사용하여 단리하였다. 마우스 $CD4^+$ T 세포를 항-CD3 클론 145.201(Aviva Systems Biology Corp. 캘리포니아주 산 디에고 소재)으로 5 μg/ml에서 자극시켰다. 다음에, 자극된 $CD4^+$ T 세포를 IgG 대조군 또는 sPD-L2로 20 mg/ml에서, 또는 sPD-L2 및 항-GAL9 mAh 클론 108A2으로, 둘 다 20 mg/ml에서 처리하고, 36시간 동안 배양하였다.

[0382] **사이토킨 검정**

[0383] 36시간 처리 후, TNF-의 농도를g BD™ 혈구계산 비드 배열(Cytometric Bead Array)을 사용하여 제조업자의 설명서에 따라 측정하였다.

[0384] **통계적 분석**

[0385] 비-파라미터 만-휘트니 U 시험을 GraphPad Prism(GraphPad Software)을 사용하여 수행하였다.

[0386] **결과/결론**

[0387] **도 6**은 각각의 처리 그룹에 대한 TNF-α의 농도 수준을 나타낸다. 활성화된 $CD4^+$ T 세포를 sPD-L2 단독으로 처리하는 것은 IgG 대조군과 비교하여, $CD4^+$ T 세포에 의한 유의적으로 증가된 TNF-α 분비를 야기하였다, *p-값 <0.0001. 억제성 항-마우스 GAL9 항체(108A2)의 첨가는 둘 다 108A2로 처리한 활성화된 $CD4^+$ T 세포와 비교한 것으로서, 및 IgG 대조군과 비교한 것으로서, 활성화된 CD4+ T 세포로부터 TNF-α의 분비를 유의적으로 증가시켰다, $^*p$-값 <0.0001.

[0388] T 세포에서 GAL9에 결합하는 sPD-L2는 TNF-α 분비를 유도한 반면, GAL9의 억제는 $CD4^+$ T 세포에서 sPD-L2-매개된 TNF-α 분비를 차단하였다. 이러한 결가는 GAL9/PD-L2 경로가 자극된 $CD4^+$ T 세포에서 TNF-α 수준을 조절함을 입증한다.

[0389] **6.11.5. 실시예 4: 억제성 항-마우스 GAL9(108A2) 항체는 말라리아-감염된 마우스로부터의 $CD4^+$ T 세포에서 PD-1/PD-L1과는 독립적으로 작업하는 반면, 활성화 항-GAL9 항체는 그렇지 않다.**

[0390] 본 연구는 PD-1/PD-L1 경로에서 억제성 및 활성화 GAL9 항체의 의존성을 시험하기 위해 수행되었다.

[0391] 말라리아-감염된 마우스의 마우스 모델을 사용하여 약물에 대한 면역 메카니즘 및 민감성을 연구하였다(본원에 이의 전문이 참고로 포함된, 문헌(Wykes, MN et al. Eur J Immunol. (2009) 39:2004-7)). 또한, 말라리아를 유발하는 플라스모디움 기생충은 PD-1 경로를 이용하여 T 세포 기능을 '탈활성화'시킬 수 있음이 밝혀졌다. 말라리아 발병에서 PD-1의 확정적인 역할은 PD-1-결핍성 마우스가 피. 차바우디(*P. chabaudi*) 감염을 신속하고 완벽하게 제거함을 나타낸 경우 입증되었다. 따라서, 말라리아 감염 모델을 사용하여 면역성에서 PD-1 및 이의 리간드, PD-L1 및 PD-L2의 상대적인 기여도를 이해할 수 있다.

[0392] **항체**

[0393] 억제성 항-마우스 GAL9 항체(108A2) 및 활성화 항-마우스 GAL9 항체(RG9.1)(제품 번호 BE0218, InVivoMab 항체)를 본 연구에 사용하였다.

[0394] **말라리아-감염된 마우스 모델**

[0395] C57BL/6 마우스의 집단을 비-치사성 말라리아(피. 요엘리이(*P. yoelii*) 17XNL)로 감염시켰다. 10^5개의 피. 요엘리이 감염된 적혈구 세포의 정맥내 주사 후, 마우스를 7일 동안 항온처리하여 감염이 일어나도록 하였다.

[0396] **$CD4^+$ T 세포 단리 및 처리**

[0397] $CD4^+$ T 세포를 말라리아-감염된 마우스로부터 Miltenyi Biotec 미접촉(untouched) $CD4^+$ T 세포 단리 키트를 사용하여 단리하였다. 다음에, 단리된 T 세포를 배양하고 밤새 대조군 IgG 항체, 억제성 항-마우스 GAL9 항체(108A2), 또는 활성화 항-마우스 GAL9 항체(RG9.1)로 처리하였다.

[0398] **면역염색 및 현미경**

[0399] 처리 후, 세포를 DAPI(DNA를 검출하기 위해), 및 Lightning-Link Rapid DyLight 647, 594 또는 488 키트를 사용하여 표지시킨 항-OX40(CD134), 항-PD-1, 및 항-PD-L1(BioXCell, Lebanon, NH) 항체로 염색하였다. 면역염색을 공초점 영상으로 관찰하였다.

[0400] **결과/결론**

[0401] **도 7**은 IgG 대조군, 억제성 항-마우스 GAL9 항체(108A2), 또는 활성화 항-마우스 GAL9 항체(RG9.1)로 처리한 $CD4^+$ T 세포의 대표적인 공초점 영상을 나타낸다. 적색 염색은 PD-1 수용체를 나타내고, 녹색 염색은 PD-L1 리간드를 나타내고, 황색 염색은 OX40 수용체를 나타내고, 청색 염색은 DNA(DAPI)를 나타내고, 첨부된 도면에서 그레이 스케일로 제공하였다.

[0402] 본 발명자는 활성화 항-마우스 GAL9(RG9.1) 항체를 사용한 처리가 PD-1 수용체(낮은 수준의 염색) 및 PD-L1 리간드(매우 감소된 수준의 염색)를 감소시킴을 관찰하였다. 대조적으로, 본 발명자는 억제성 항-GAL9(108A2)를 사용한 처리가 발현 PD-1 수용체(IgG 대조군 수준과 유사한 염색 수준) 또는 PD-L1 리간드(IgG 대조군 수준과 유사한 염색 수준)에서 효과가 없었음을 관찰하였다. 또한, 본 발명자는 억제성 항-GAL9(108A2)를 사용한 처리가 OX40의 감소된 발현을 야기하였음을 관찰하였다. 이러한 결과는 GAL9 항체를 억제하는 것이 $CD4^+$ T 세포 내에서 PD-1/PD-L1 경로와는 독립적으로 작업함을 시사한다.

[0403] **6.11.6. 실시예 5: 억제형 항-마우스 GAL9를 사용한 처리는 말라리아-감염된 마우스로부터 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포의 PD-L2-매개된 생존을 감소시킨다.**

[0404] 본 연구를 수행하여 말라리아-감염된 마우스로부터의 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포의 PD-L2-매개된 생존에서 억제성 항-마우스 GAL9(108A2) 항체의 효과를 측정하였다.

[0405] PD-L2는 기생충-특이적인 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포의 수를 증가시켜 치사의 말라리아 감염으로부터 마우스를 보호함으로써, 말라리아-감염된 마우스에서 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포의 생존을 매개하는 것으로 밝혀졌다. 이의 전문이 본원에 참고로 포함된, 문헌: Karunarathne el al. Immunity (2016). Aug 16;45(2):333-45)을 참고한다.

[0406] **말라리아-감염된 마우스 모델**

[0407] 5마리의 C57BL/6 마우스의 집단을 비-치사성 말라리아(피. 요엘리이(*P. yoelii*) 17XNL)로 감염시켰다. 10^5개의 피. 요엘리이 감염된 적혈구를 정맥내 주사한 후, 마우스를 7일 동안 항온처리하여 감염이 일어나도록 하였다. 본 연구에 사용된 모든 동물을 가두고 동물 사용에 대한 국제 보건 의약 연구 협회(NHMRC) 가이드라인에 따라 보호하였다.

[0408] **sPD-L2**

[0409] 양성 대조군으로서, $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포를 Geneart(독일)에 의해 통상적으로 생산된 가용성 PD-L2 "sPD-L2"으로 처리하였다.

[0410] **세포 단리, 처리, 및 생존능 검정**

[0411] $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포를 접촉되지 않은 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포에 대한 Miltenyi Biotec Inc.(캐나다 아우부른 소재) 키트를 사용하여 FACS에 의해 감염된 마우스로부터 단리하였다. 다음에, $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포를 20 mg/ml이 sPD-L2 또는 20 mg/ml의 항-마우스 GAL9(108A2)로 처리하였다. 처리 후, 세포를 생존능 염료 및 유동 세포분석법을 사용하여 생존능에 대해 검정하였다.

[0412] **결과/결론**

[0413] $CD4^+$ T 세포 및 $CD8^+$ T 세포에 대한 생존능 검정의 결과를 **도 8a** 및 **도 8b**에 각각 나타낸다. sPD-L2를 사용한 처리는 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포에서 PD-L2-매개된 생존을 증가시켰다. 대조적으로, sPD-L2 및 항-GAL9(108A2)를 사용한 처리는 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포 둘 다에서 PD-L2-매개된 생존을 감소시켰다. 이러한 결과는 PD-L2가 GAL9와 함께 작업하여 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포의 생존을 매개함을 제시한다.

[0414] **6.11.7. 실시예 6: GAL9/PD-L2 경로의 차단은 말라리아-감염된 마우스로부터 활성화된 $CD4^+$ T 세포에서 전염증성 사이토킨을 감소시킨다.**

[0415] 본 연구는 차단 항-PD-L2 항체 또는 억제성 항-마우스 GAL9(108A2) 항체에 의한 GAL9/PD-L2 경로의 차단이 말라리아-감염된 마우스로부터의 활성화된 $CD4^+$ T 세포에서 전염증성 사이토킨의 분비를 감소시킬 수 있는지를 측정하기 위해 수행되었다.

[0416] **말라리아-감염된 마우스 모델**

[0417] 5마리의 C57BL/6 마우스의 집단을 말라리아 균주 피, 요엘리이 17XNL로 감염시키고 7일 동안 항온처리하여 감염이 일어나도록 하였다. 본 연구에 사용된 모든 동물을 가두고 동물 사용에 대한 NHMRC 가이드라인에 따라 보호하였다.

[0418] **항체**

[0419] 차단 항-마우스 PD-L2 mAb 클론 TY25(BioXCell, 뉴햄프셔주 레바논 소재) 또는 억제성 항-마우스 GAL9 클론 108A2(BioLegend® 캘리포니아주 샌 디에고 소재)를 사용하였다.

[0420] **세포 단리 및 공-배양 자극**

[0421] $CD4^+$ T 세포 및 DC 세포를 말라리아-감염된 마우스로부터 $CD4^+$ T 세포 단리를 위해 Miltenyi Biotec 키트(캘리포니아주 아우부른 소재) 및 DC 단리를 위해 $CD11c^+$ 비드를 사용하여 단리하였다. 다음에, 대략 1 x 10^6개의 T 세포를 2 x 10^5개의 DC와 함께 적어도 3개의 웰을 사용하여 배양한 다음 20 μg/ml의 항-PD-L2 mAb 또는 20 μg/ml의 항-GAL9 mAb와 함께 36시간 동안 배양하였다.

[0422] **사이토킨 검정**

[0423] 처리 후, IFN-γ 또는 TNF-α의 농도를 BD™ 혈구계산 비드 배열(CBA)을 사용하여 제조업자의 설명서에 따라 측정하였다.

[0424] **통계적 분석**

[0425] 웰크스 교정(Welch's correction)의 비쌍화된 t-시험을 그래프패드 프리즘(GraphPad Software)을 사용하여 수행하였다.

[0426] **결과/결론**

[0427] **도 9a**는 각각의 처리 그룹에 대해 검출된 IFN-γ 농도의 막대 그래프를 나타낸다. 항-PD-L2 또는 항-GAL9(108A2)를 사용한 처리는 처리되지 않은 공-배양물 대조군과 비교하여 IFN-γ 수준의 유의적인 감소를 야기하였다.

[0428] **도 9b**는 각각의 처리 그룹에 대해 검출된 TNF-α 농도의 막대 그래프를 나타낸다. 항-PD-L2 또는 억제성 항-마우스 GAL9 항체(108A2)를 사용한 처리는 비처리된 공-배양물 대조군과 비교하여 TNF-α 수준의 유의적인 감소를 야기하였다. 별표 "*"는 대조군과 비교하여 p-값 <0.05의 통계적인 유의성을 나타낸다. 특히, 항-PD-L2 및 항-GAL9(108A2)를 사용한 처리는 IFN-γ 및 TNF-α를 거의 동일한 농도 수준까지 감소시켰다.

[0429] **6.11.8. 실시예 7: 사람 GAL9(항-사람 GAL9) 결합 아암 발견 캠페인(Arm Discovery Campaign)**

[0430] Fab CDR 내로 도입된 다양성을 지닌 화학적 합성의 Fab 파아지 라이브러리를 GAL9 항원에 대해 상술한 바와 같은 모노클로날 파아지 ELISA를 사용하여 스크리닝하였다. GAL9를 인식한 Fab를 발현하는 파아지 클론을 서열분

석하였다.

[0431] 캠페인은 52 GAL9 결합 후보물(항원 결합 부위 클론)을 초기에 확인하였다. 이러한 클론의 다양한 영역을 2가의 일특이적인 사람 IgG1 포맷으로 재포맷팅한 후에 기능 검정은 면역 억제 특성을 가진 30개의 항체를 확인하였다.

[0432] **표 3**은 30개의 억제 ABS 클론으로부터의 VH CDR1/2/3 서열을 나타내며, 이는 라이브러리를 작제하는데 있어서 변화된 CDR의 잔기 만을 나타낸다. **표 4**는 확인된 ABS 클론으로부터의 VL CDR1/2/3 서열을 나타내고; 경쇄 CDR1 및 CDR2 서열은 비변이체(invariant)이며, 라이브러리를 작제하는데 있어서 변화된 CDR3의 잔기 만을 나타낸다.

[0433] [표 3]

표 3
후보물 항-사람 GAL9 VH 항원 결합 부위

ABS 클론	CDR1 (변이체 잔기)	서열 번호	CDR2 (변이체 잔기)	서열 번호	CDR3 (변이체 잔기)	서열 번호
P9-01	SSYW	7	WIDPDYGTTS	59	AGISYVF	111

[0434]

표 3
후보물 항-사람 GAL9 VH 항원 결합 부위

ABS 클론	CDR1 (변이체 잔기)	서열 번호	CDR2 (변이체 잔기)	서열 번호	CDR3 (변이체 잔기)	서열 번호
P9-02A	SSYW	8	WIDPDYGTTS	60	AQYVPGL	112
P9-03	SGYY	10	VISPYSGYTS	62	ATYMVPYGF	114
P9-06	AYYG	13	YIYPHGYITD	65	DSGVPYYWAVL	117
P9-07	SSYY	14	YISPYGGDTS	66	DSYMSYIDGF	118
P9-11	SSYY	18	YISPSGGYTY	70	GAVLYSSAM	122
P9-12	SSYW	19	SIASYFGQTY	71	GFGYAAM	123
P9-14	GSYY	20	DIYPYFSSTY	72	GSHFGF	124
P9-23	SQYY	28	TIYPRGGYTF	80	KSYWGM	132
P9-24	SSYF	29	SIYPTSHSTS	81	LGYPGVM	133
P9-25	SSYY	30	SIYPYGSYTY	82	LGYSSGM	134
P9-26	SSYY	31	WIESSSSHTD	83	LPYKYYYLGVF	135
P9-29	SSYA	34	YIAPGGSYTY	86	LSYPGVM	138
P9-30	STYT	35	WIYPKGGSTD	87	PSGYGF	139
P9-34	STYF	38	YIYPQGGYTY	90	QSYPGVF	142
P9-37	WKYG	40	YIYPAGGITS	92	SDYYSGMGM	144
P9-38	SSYW	41	WIDPDYGTTS	93	SETGAAM	145
P9-40	RWYY	43	TIYPDWDYTT	95	SPVTGPYGF	147
P9-41	RYYW	44	AIYPSSDSTY	96	SSPYPYGQGVF	148
P9-42	SSYY	45	AIYSAWGTTY	97	SYGYVFGYYSGM	149
P9-43	HSYW	46	RIDSSKFGTY	98	SYIDYPVSPAVF	150
P9-44	SYYW	47	AISPSGSYTS	99	SYYRFRTPYTVM	151
P9-45	FSYV	48	AIYPYSGYTT	100	TKYYDYHVF	152
P9-46	SRYY	49	FISSDSGYTQ	101	TMSYSAL	153
P9-50	SSYV	51	LIYSSGGYTQ	103	VGTTYPSRYLEAL	155
P9-51	SSYY	52	GIYPEGSYTY	104	VGYPGVM	156

표 3
후보물 항-사람 GAL9 VH 항원 결합 부위

ABS 클론	CDR1 (변이체 잔기)	서열 번호	CDR2 (변이체 잔기)	서열 번호	CDR3 (변이체 잔기)	서열 번호
P9-52	STYL	53	AITPYSGYTS	105	VGYPMVM	157
P9-53	SRYQ	54	YIASASGTTS	106	VPYVAM	158
P9-56	SSYY	56	YIDSSGKYTD	108	YAYPGVM	160
P9-57	SSYY	57	TIYPSGGYTY	109	YSYPGVL	161

[0435] [표 4]

표 4
후보물 항-사람 GAL9 VL 항원 결합 부위

ABS 클론	CDR1 (비변이체(invariant))	서열 번호	CDR2 (비변이체(invariant))	서열 번호	CDR3 (변이체 잔기)	서열 번호
P9-01	RASQSVSSA	163	SASSLYS	215	QVSDLL	267
P9-02A	RASQSVSSA	164	SASSLYS	216	SYPTLG	268
P9-03	RASQSVSSA	166	SASSLYS	218	GGSFPY	270
P9-06	RASQSVSSA	169	SASSLYS	221	HFSSPG	273
P9-07	RASQSVSSA	170	SASSLYS	222	WTSTLW	274
P9-11	RASQSVSSA	174	SASSLYS	226	YYPSPS	278
P9-12	RASQSVSSA	175	SASSLYS	227	EYGRPY	279
P9-14	RASQSVSSA	176	SASSLYS	228	HASGPL	280
P9-23	RASQSVSSA	184	SASSLYS	236	WSVYLE	288
P9-24	RASQSVSSA	185	SASSLYS	237	VDSRLA	289
P9-25	RASQSVSSA	186	SASSLYS	238	WAPDLT	290
P9-26	RASQSVSSA	187	SASSLYS	239	YSSSLY	291
P9-29	RASQSVSSA	190	SASSLYS	242	GYSSLL	294
P9-30	RASQSVSSA	191	SASSLYS	243	YLSSPY	295
P9-34	RASQSVSSA	194	SASSLYS	246	WTIALT	298

[0436]

표 4
후보물 항-사람 GAL9 VL 항원 결합 부위

ABS 클론	CDR1 (비변이체(invariant))	서열 번호	CDR2 (비변이체(invariant))	서열 번호	CDR3 (변이체 잔기)	서열 번호
P9-37	RASQSVSSA	196	SASSLYS	248	YYPSPS	300
P9-38	RASQSVSSA	197	SASSLYS	249	GSYFLQ	301
P9-40	RASQSVSSA	199	SASSLYS	251	PTYSLW	303
P9-41	RASQSVSSA	200	SASSLYS	252	WYSSLW	304
P9-42	RASQSVSSA	201	SASSLYS	253	WSSDLV	305
P9-43	RASQSVSSA	202	SASSLYS	254	VYFSPY	306
P9-44	RASQSVSSA	203	SASSLYS	255	GIDSPE	307
P9-45	RASQSVSSA	204	SASSLYS	256	GWDSLV	308
P9-46	RASQSVSSA	205	SASSLYS	257	YWWSPE	309
P9-50	RASQSVSSA	207	SASSLYS	259	FGSSLP	311
P9-51	RASQSVSSA	208	SASSLYS	260	WGSSLA	312
P9-52	RASQSVSSA	209	SASSLYS	261	LDYSLA	313
P9-53	RASQSVSSA	210	SASSLYS	262	GYPHPG	314
P9-56	RASQSVSSA	212	SASSLYS	264	YDYSLW	316
P9-57	RASQSVSSA	213	SASSLYS	265	SSSFLW	317

[0437] **표 5**는 다수의 당해 분야에 허용된 정의에 따라 항-GAL9 항체를 억제하는 사람 후보물에 대한 전체 CDR 서열을 나타낸다.

[0438] [표 5]

표 5
CDR 정의

영역	정의	서열	잔기	길이	서열 번호:
P9-01					
CDR-H1	초티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	318
	AbM	GFTFSSYWIH	26 - 35	10	319
	카밧	-----SYWIH	31 - 35	5	320
	콘택트	----SSYWIH	30 - 35	6	321
	IMGT	GFTFSSYW--	26 - 33	8	322
CDR-H2	초티아	-----DPDYGT--------	52 - 57	6	323
	AbM	---WIDPDYGTTS-------	50 - 59	10	324
	카밧	---WIDPDYGTTSYADSVKG	50 - 66	17	325
	콘택트	WVAWIDPDYGTTS-------	47 - 59	13	326
	IMGT	----IDPDYGTT--------	51 - 58	8	327
CDR-H3	초티아	--AGISYVFDY	99 - 107	9	328
	AbM	--AGISYVFDY	99 - 107	9	329
	카밧	--AGISYVFDY	99 - 107	9	330
	콘택트	ARAGISYVFD-	97 - 106	10	331
	IMGT	ARAGISYVFDY	97 - 107	11	332
CDR-L1	초티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	333
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	334
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	335
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	336
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	337
CDR-L2	초티아	----SASSLYS	50 - 56	7	338
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	339
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	340
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	341
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	342
CDR-L3	초티아	QQQVSDLLT	89 - 97	9	343
	AbM	QQQVSDLLT	89 - 97	9	344

[0439]

	카밧	QQQVSDLLT	89 - 97	9	345
	콘택트	QQQVSDLL-	89 - 96	8	346
	IMGT	QQQVSDLLT	89 - 97	9	347
P9-02A					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	348
	AbM	GFTFSSYWIH	26 - 35	10	349
	카밧	-----SYWIH	31 - 35	5	350
	콘택트	----SSYWIH	30 - 35	6	351
	IMGT	GFTFSSYW--	26 - 33	8	352
CDR-H2	쵸티아	-----DPDYGT--------	52 - 57	6	353
	AbM	---WIDPDYGTTS-------	50 - 59	10	354
	카밧	---WIDPDYGTTSYADSVKG	50 - 66	17	355
	콘택트	WVAWIDPDYGTTS-------	47 - 59	13	356
	IMGT	----IDPDYGTT--------	51 - 58	8	357
CDR-H3	쵸티아	--AQYVPGLDY	99 - 107	9	358
	AbM	--AQYVPGLDY	99 - 107	9	359
	카밧	--AQYVPGLDY	99 - 107	9	360
	콘택트	ARAQYVPGLD-	97 - 106	10	361
	IMGT	ARAQYVPGLDY	97 - 107	11	362
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	363
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	364
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	365
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	366
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	367
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	368
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	369
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	370
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	371
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	372
CDR-L3	쵸티아	QQSYPTLGT	89 - 97	9	373
	AbM	QQSYPTLGT	89 - 97	9	374
	카밧	QQSYPTLGT	89 - 97	9	375
	콘택트	QQSYPTLG-	89 - 96	8	376

	IMGT	QQSYPTLGT	89 - 97	9	377
P9-03					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSGY---	26 - 32	7	378
	AbM	GFTFSGYYIH	26 - 35	10	379
	카밧	-----GYYIH	31 - 35	5	380
	콘택트	----SGYYIH	30 - 35	6	381
	IMGT	GFTFSGYY--	26 - 33	8	382
CDR-H2	쵸티아	-----SPYSGY--------	52 - 57	6	383
	AbM	---VISPYSGYTS-------	50 - 59	10	384
	카밧	---VISPYSGYTSYADSVKG	50 - 66	17	385
	콘택트	WVAVISPYSGYTS-------	47 - 59	13	386
	IMGT	----ISPYSGYT--------	51 - 58	8	387
CDR-H3	쵸티아	--ATYMVPYGFDY	99 - 109	11	388
	AbM	--ATYMVPYGFDY	99 - 109	11	389
	카밧	--ATYMVPYGFDY	99 - 109	11	390
	콘택트	ARATYMVPYGFD-	97 - 108	12	391
	IMGT	ARATYMVPYGFDY	97 - 109	13	392
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	393
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	394
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	395
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	396
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	397
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	398
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	399
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	400
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	401
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	402
CDR-L3	쵸티아	QQGGSFPYT	89 - 97	9	403
	AbM	QQGGSFPYT	89 - 97	9	404
	카밧	QQGGSFPYT	89 - 97	9	405
	콘택트	QQGGSFPY-	89 - 96	8	406
	IMGT	QQGGSFPYT	89 - 97	9	407
P9-06					

CDR-H1	쵸티아	GFTFAYY---	26 - 32	7	408
	AbM	GFTFAYYGIH	26 - 35	10	409
	카밧	-----YYGIH	31 - 35	5	410
	콘택트	----AYYGIH	30 - 35	6	411
	IMGT	GFTFAYYG--	26 - 33	8	412
CDR-H2	쵸티아	-----YPHGYI---------	52 - 57	6	413
	AbM	---YIYPHGYITD-------	50 - 59	10	414
	카밧	---YIYPHGYITDYADSVKG	50 - 66	17	415
	콘택트	WVAYIYPHGYITD-------	47 - 59	13	416
	IMGT	----IYPHGYIT--------	51 - 58	8	417
CDR-H3	쵸티아	--DSGVPYYWAVLDY	99 - 111	13	418
	AbM	--DSGVPYYWAVLDY	99 - 111	13	419
	카밧	--DSGVPYYWAVLDY	99 - 111	13	420
	콘택트	ARDSGVPYYWAVLD-	97 - 110	14	421
	IMGT	ARDSGVPYYWAVLDY	97 - 111	15	422
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	423
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	424
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	425
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	426
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	427
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	428
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	429
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	430
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	431
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	432
CDR-L3	쵸티아	QQHFSSPGT	89 - 97	9	433
	AbM	QQHFSSPGT	89 - 97	9	434
	카밧	QQHFSSPGT	89 - 97	9	435
	콘택트	QQHFSSPG-	89 - 96	8	436
	IMGT	QQHFSSPGT	89 - 97	9	437
P9-07					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	438

	AbM	GFTFSSYYIH	26 - 35	10	439
	카밧	-----SYYIH	31 - 35	5	440
	콘택트	----SSYYIH	30 - 35	6	441
	IMGT	GFTFSSYY--	26 - 33	8	442
CDR-H2	쵸티아	-----SPYGGD---------	52 - 57	6	443
	AbM	---YISPYGGDTS-------	50 - 59	10	444
	카밧	---YISPYGGDTSYADSVKG	50 - 66	17	445
	콘택트	WVAYISPYGGDTS-------	47 - 59	13	446
	IMGT	----ISPYGGDT--------	51 - 58	8	447
CDR-H3	쵸티아	--DSYMSYIDGFDY	99 - 110	12	448
	AbM	--DSYMSYIDGFDY	99 - 110	12	449
	카밧	--DSYMSYIDGFDY	99 - 110	12	450
	콘택트	ARDSYMSYIDGFD-	97 - 109	13	451
	IMGT	ARDSYMSYIDGFDY	97 - 110	14	452
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	453
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	454
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	455
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	456
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	457
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	458
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	459
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	460
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	461
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	462
CDR-L3	쵸티아	QQWTSTLWT	89 - 97	9	463
	AbM	QQWTSTLWT	89 - 97	9	464
	카밧	QQWTSTLWT	89 - 97	9	465
	콘택트	QQWTSTLW-	89 - 96	8	466
	IMGT	QQWTSTLWT	89 - 97	9	467
P9-11					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	468
	AbM	GFTFSSYYIH	26 - 35	10	469

	카밧	-----SYYIH	31 - 35	5	470
	콘택트	----SSYYIH	30 - 35	6	471
	IMGT	GFTFSSYY--	26 - 33	8	472
CDR-H2	쵸티아	-----SPSGGY--------	52 - 57	6	473
	AbM	---YISPSGGYTY-------	50 - 59	10	474
	카밧	---YISPSGGYTYYADSVKG	50 - 66	17	475
	콘택트	WVAYISPSGGYTY-------	47 - 59	13	476
	IMGT	----ISPSGGYT--------	51 - 58	8	477
CDR-H3	쵸티아	--GAVLYSSAMDY	99 - 109	11	478
	AbM	--GAVLYSSAMDY	99 - 109	11	479
	카밧	--GAVLYSSAMDY	99 - 109	11	480
	콘택트	ARGAVLYSSAMD-	97 - 108	12	481
	IMGT	ARGAVLYSSAMDY	97 - 109	13	482
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	483
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	484
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	485
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	486
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	487
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	488
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	489
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	490
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	491
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	492
CDR-L3	쵸티아	QQYYPSPST	89 - 97	9	493
	AbM	QQYYPSPST	89 - 97	9	494
	카밧	QQYYPSPST	89 - 97	9	495
	콘택트	QQYYPSPS-	89 - 96	8	496
	IMGT	QQYYPSPST	89 - 97	9	497
P9-12					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	498
	AbM	GFTFSSYWIH	26 - 35	10	499
	카밧	-----SYWIH	31 - 35	5	500

	콘택트	----SSYWIH	30 - 35	6	501
	IMGT	GFTFSSYW--	26 - 33	8	502
CDR-H2	쵸티아	-----ASYFGQ--------	52 - 57	6	503
	AbM	---SIASYFGQTY-------	50 - 59	10	504
	카밧	---SIASYFGQTYYADSVKG	50 - 66	17	505
	콘택트	WVASIASYFGQTY-------	47 - 59	13	506
	IMGT	----IASYFGQT--------	51 - 58	8	507
CDR-H3	쵸티아	--GFGYAAMDY	99 - 107	9	508
	AbM	--GFGYAAMDY	99 - 107	9	509
	카밧	--GFGYAAMDY	99 - 107	9	510
	콘택트	ARGFGYAAMD-	97 - 106	10	511
	IMGT	ARGFGYAAMDY	97 - 107	11	512
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	513
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	514
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	515
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	516
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	517
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	518
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	519
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	520
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	521
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	522
CDR-L3	쵸티아	QQEYGRPYT	89 - 97	9	523
	AbM	QQEYGRPYT	89 - 97	9	524
	카밧	QQEYGRPYT	89 - 97	9	525
	콘택트	QQEYGRPY-	89 - 96	8	526
	IMGT	QQEYGRPYT	89 - 97	9	527
		P9-14			
CDR-H1	쵸티아	GFTFGSY---	26 - 32	7	528
	AbM	GFTFGSYYIH	26 - 35	10	529

	카밧	-----SYYIH	31 - 35	5	530
	콘택트	----GSYYIH	30 - 35	6	531
	IMGT	GFTFGSYY--	26 - 33	8	532
CDR-H2	쵸티아	-----YPYFSS--------	52 - 57	6	533
	AbM	---DIYPYFSSTY-------	50 - 59	10	534
	카밧	---DIYPYFSSTYYADSVKG	50 - 66	17	535
	콘택트	WVADIYPYFSSTY-------	47 - 59	13	536
	IMGT	----IYPYFSST--------	51 - 58	8	537
CDR-H3	쵸티아	--GSHFGFDY	99 - 106	8	538
	AbM	--GSHFGFDY	99 - 106	8	539
	카밧	--GSHFGFDY	99 - 106	8	540
	콘택트	ARGSHFGFD-	97 - 105	9	541
	IMGT	ARGSHFGFDY	97 - 106	10	542
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	543
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	544
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	545
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	546
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	547
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	548
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	549
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	550
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	551
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	552
CDR-L3	쵸티아	QQHASGPLT	89 - 97	9	553
	AbM	QQHASGPLT	89 - 97	9	554
	카밧	QQHASGPLT	89 - 97	9	555
	콘택트	QQHASGPL-	89 - 96	8	556
	IMGT	QQHASGPLT	89 - 97	9	557
P9-23					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSQY---	26 - 32	7	558
	AbM	GFTFSQYYIH	26 - 35	10	559
	카밧	-----QYYIH	31 - 35	5	560

	콘택트	----SQYYIH	30 - 35	6	561
	IMGT	GFTFSQYY--	26 - 33	8	562
CDR-H2	쵸티아	-----YPRGGY--------	52 - 57	6	563
	AbM	---TIYPRGGYTF-------	50 - 59	10	564
	카밧	---TIYPRGGYTFYADSVKG	50 - 66	17	565
	콘택트	WVATIYPRGGYTF-------	47 - 59	13	566
	IMGT	----IYPRGGYT--------	51 - 58	8	567
CDR-H3	쵸티아	--KSYWGMDY	99 - 106	8	568
	AbM	--KSYWGMDY	99 - 106	8	569
	카밧	--KSYWGMDY	99 - 106	8	570
	콘택트	ARKSYWGMD-	97 - 105	9	571
	IMGT	ARKSYWGMDY	97 - 106	10	572
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	573
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	574
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	575
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	576
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	577
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	578
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	579
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	580
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	581
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	582
CDR-L3	쵸티아	QQWSVYLET	89 - 97	9	583
	AbM	QQWSVYLET	89 - 97	9	584
	카밧	QQWSVYLET	89 - 97	9	585
	콘택트	QQWSVYLE-	89 - 96	8	586
	IMGT	QQWSVYLET	89 - 97	9	587
P9-24					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	588
	AbM	GFTFSSYFIH	26 - 35	10	589
	카밧	-----SYFIH	31 - 35	5	590
	콘택트	----SSYFIH	30 - 35	6	591

	IMGT	GFTFSSYF--	26 - 33	8	592
CDR-H2	쵸티아	-----YPTSHS--------	52 - 57	6	593
	AbM	---SIYPTSHSTS-------	50 - 59	10	594
	카밧	---SIYPTSHSTSYADSVKG	50 - 66	17	595
	콘택트	WVASIYPTSHSTS-------	47 - 59	13	596
	IMGT	----IYPTSHST--------	51 - 58	8	597
CDR-H3	쵸티아	--LGYPGVMDY	99 - 107	9	598
	AbM	--LGYPGVMDY	99 - 107	9	599
	카밧	--LGYPGVMDY	99 - 107	9	600
	콘택트	ARLGYPGVMD-	97 - 106	10	601
	IMGT	ARLGYPGVMDY	97 - 107	11	602
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	603
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	604
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	605
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	606
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	607
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	608
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	609
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	610
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	611
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	612
CDR-L3	쵸티아	QQVDSRLAT	89 - 97	9	613
	AbM	QQVDSRLAT	89 - 97	9	614
	카밧	QQVDSRLAT	89 - 97	9	615
	콘택트	QQVDSRLA-	89 - 96	8	616
	IMGT	QQVDSRLAT	89 - 97	9	617
P9-25					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	618
	AbM	GFTFSSYYIH	26 - 35	10	619
	카밧	-----SYYIH	31 - 35	5	620
	콘택트	----SSYYIH	30 - 35	6	621
	IMGT	GFTFSSYY--	26 - 33	8	622
CDR-H2	쵸티아	-----YPYGSY--------	52 - 57	6	623

	AbM	---SIYPYGSYTY-------	50 - 59	10	624
	카밧	---SIYPYGSYTYYADSVKG	50 - 66	17	625
	콘택트	WVASIYPYGSYTY-------	47 - 59	13	626
	IMGT	----IYPYGSYT--------	51 - 58	8	627
CDR-H3	초티아	--LGYSSGMDY	99 - 107	9	628
	AbM	--LGYSSGMDY	99 - 107	9	629
	카밧	--LGYSSGMDY	99 - 107	9	630
	콘택트	ARLGYSSGMD-	97 - 106	10	631
	IMGT	ARLGYSSGMDY	97 - 107	11	632
CDR-L1	초티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	633
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	634
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	635
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	636
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	637
CDR-L2	초티아	----SASSLYS	50 - 56	7	638
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	639
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	640
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	641
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	642
CDR-L3	초티아	QQWAPDLTT	89 - 97	9	643
	AbM	QQWAPDLTT	89 - 97	9	644
	카밧	QQWAPDLTT	89 - 97	9	645
	콘택트	QQWAPDLT-	89 - 96	8	646
	IMGT	QQWAPDLTT	89 - 97	9	647
P9-26					
CDR-H1	초티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	648
	AbM	GFTFSSYYIH	26 - 35	10	649
	카밧	-----SYYIH	31 - 35	5	650
	콘택트	----SSYYIH	30 - 35	6	651
	IMGT	GFTFSSYY--	26 - 33	8	652
CDR-H2	초티아	-----ESSSSH---------	52 - 57	6	653
	AbM	---WIESSSSHTD-------	50 - 59	10	654
	카밧	---WIESSSSHTDYADSVKG	50 - 66	17	655

	콘택트	WVAWIESSSSHTD-------	47 - 59	13	656
	IMGT	----IESSSSHT--------	51 - 58	8	657
CDR-H3	쵸티아	--LPYKYYYLGVFDY	99 - 111	13	658
	AbM	--LPYKYYYLGVFDY	99 - 111	13	659
	카밧	--LPYKYYYLGVFDY	99 - 111	13	660
	콘택트	ARLPYKYYYLGVFD-	97 - 110	14	661
	IMGT	ARLPYKYYYLGVFDY	97 - 111	15	662
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	663
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	664
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	665
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	666
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	667
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	668
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	669
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	670
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	671
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	672
CDR-L3	쵸티아	QQYSSSLYT	89 - 97	9	673
	AbM	QQYSSSLYT	89 - 97	9	674
	카밧	QQYSSSLYT	89 - 97	9	675
	콘택트	QQYSSSLY-	89 - 96	8	676
	IMGT	QQYSSSLYT	89 - 97	9	677
P9-29					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	678
	AbM	GFTFSSYAIH	26 - 35	10	679
	카밧	-----SYAIH	31 - 35	5	680
	콘택트	----SSYAIH	30 - 35	6	681
	IMGT	GFTFSSYA--	26 - 33	8	682
CDR-H2	쵸티아	-----APGGSY--------	52 - 57	6	683
	AbM	---YIAPGGSYTY-------	50 - 59	10	684
	카밧	---YIAPGGSYTYYADSVKG	50 - 66	17	685
	콘택트	WVAYIAPGGSYTY-------	47 - 59	13	686

	IMGT	----IAPGGSYT--------	51 - 58	8	687
CDR-H3	쵸티아	--LSYPGVMDY	99 - 107	9	688
	AbM	--LSYPGVMDY	99 - 107	9	689
	카밧	--LSYPGVMDY	99 - 107	9	690
	콘택트	ARLSYPGVMD-	97 - 106	10	691
	IMGT	ARLSYPGVMDY	97 - 107	11	692
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	693
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	694
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	695
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	696
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	697
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	698
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	699
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	700
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	701
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	702
CDR-L3	쵸티아	QQGYSSLLT	89 - 97	9	703
	AbM	QQGYSSLLT	89 - 97	9	704
	카밧	QQGYSSLLT	89 - 97	9	705
	콘택트	QQGYSSLL-	89 - 96	8	706
	IMGT	QQGYSSLLT	89 - 97	9	707
P9-30					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSTY---	26 - 32	7	708
	AbM	GFTFSTYTIH	26 - 35	10	709
	카밧	-----TYTIH	31 - 35	5	710
	콘택트	----STYTIH	30 - 35	6	711
	IMGT	GFTFSTYT--	26 - 33	8	712
CDR-H2	쵸티아	-----YPKGGS---------	52 - 57	6	713
	AbM	---WIYPKGGSTD-------	50 - 59	10	714
	카밧	---WIYPKGGSTDYADSVKG	50 - 66	17	715
	콘택트	WVAWIYPKGGSTD-------	47 - 59	13	716
	IMGT	----IYPKGGST--------	51 - 58	8	717
CDR-H3	쵸티아	--PSGYGFDY	99 - 106	8	718

	AbM	--PSGYGFDY	99 - 106	8	719
	카밧	--PSGYGFDY	99 - 106	8	720
	콘택트	ARPSGYGFD-	97 - 105	9	721
	IMGT	ARPSGYGFDY	97 - 106	10	722
CDR-L1	초티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	723
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	724
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	725
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	726
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	727
CDR-L2	초티아	----SASSLYS	50 - 56	7	728
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	729
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	730
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	731
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	732
CDR-L3	초티아	QQYLSSPYT	89 - 97	9	733
	AbM	QQYLSSPYT	89 - 97	9	734
	카밧	QQYLSSPYT	89 - 97	9	735
	콘택트	QQYLSSPY-	89 - 96	8	736
	IMGT	QQYLSSPYT	89 - 97	9	737
P9-34					
CDR-H1	초티아	GFTFSTY---	26 - 32	7	738
	AbM	GFTFSTYFIH	26 - 35	10	739
	카밧	-----TYFIH	31 - 35	5	740
	콘택트	----STYFIH	30 - 35	6	741
	IMGT	GFTFSTYF--	26 - 33	8	742
CDR-H2	초티아	-----YPQGGY---------	52 - 57	6	743
	AbM	---YIYPQGGYTY-------	50 - 59	10	744
	카밧	---YIYPQGGYTYYADSVKG	50 - 66	17	745
	콘택트	WVAYIYPQGGYTY-------	47 - 59	13	746
	IMGT	----IYPQGGYT--------	51 - 58	8	747
CDR-H3	초티아	--QSYPGVFDY	99 - 107	9	748
	AbM	--QSYPGVFDY	99 - 107	9	749
	카밧	--QSYPGVFDY	99 - 107	9	750

	콘택트	ARQSYPGVFD-	97 - 106	10	751
	IMGT	ARQSYPGVFDY	97 - 107	11	752
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	753
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	754
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	755
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	756
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	757
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	758
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	759
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	760
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	761
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	762
CDR-L3	쵸티아	QQWTIALTT	89 - 97	9	763
	AbM	QQWTIALTT	89 - 97	9	764
	카밧	QQWTIALTT	89 - 97	9	765
	콘택트	QQWTIALT-	89 - 96	8	766
	IMGT	QQWTIALTT	89 - 97	9	767
P9-37					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	768
	AbM	GFTFSSYWIH	26 - 35	10	769
	카밧	-----SYWIH	31 - 35	5	770
	콘택트	----SSYWIH	30 - 35	6	771
	IMGT	GFTFSSYW--	26 - 33	8	772
CDR-H2	쵸티아	-----DPDYGT---------	52 - 57	6	773
	AbM	---WIDPDYGTTS-------	50 - 59	10	774
	카밧	---WIDPDYGTTSYADSVKG	50 - 66	17	775
	콘택트	WVAWIDPDYGTTS-------	47 - 59	13	776
	IMGT	----IDPDYGTT--------	51 - 58	8	777
CDR-H3	쵸티아	--SETGAAMDY	99 - 107	9	778
	AbM	--SETGAAMDY	99 - 107	9	779
	카밧	--SETGAAMDY	99 - 107	9	780
	콘택트	ARSETGAAMD-	97 - 106	10	781

	IMGT	ARSETGAAMDY	97 - 107	11	782
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	783
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	784
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	785
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	786
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	787
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	788
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	789
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	790
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	791
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	792
CDR-L3	쵸티아	QQGSYFLQT	89 - 97	9	793
	AbM	QQGSYFLQT	89 - 97	9	794
	카밧	QQGSYFLQT	89 - 97	9	795
	콘택트	QQGSYFLQ-	89 - 96	8	796
	IMGT	QQGSYFLQT	89 - 97	9	797
P9-40					
CDR-H1	쵸티아	GFTFRWY---	26 - 32	7	798
	AbM	GFTFRWYYIH	26 - 35	10	799
	카밧	-----WYYIH	31 - 35	5	800
	콘택트	----RWYYIH	30 - 35	6	801
	IMGT	GFTFRWYY--	26 - 33	8	802
CDR-H2	쵸티아	-----YPDWDY---------	52 - 57	6	803
	AbM	---TIYPDWDYTT-------	50 - 59	10	804
	카밧	---TIYPDWDYTTYADSVKG	50 - 66	17	805
	콘택트	WVATIYPDWDYTT-------	47 - 59	13	806
	IMGT	----IYPDWDYT--------	51 - 58	8	807
CDR-H3	쵸티아	--SPVTGPYGFDY	99 - 109	11	808
	AbM	--SPVTGPYGFDY	99 - 109	11	809
	카밧	--SPVTGPYGFDY	99 - 109	11	810
	콘택트	ARSPVTGPYGFD-	97 - 108	12	811
	IMGT	ARSPVTGPYGFDY	97 - 109	13	812
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	813

	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	814
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	815
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	816
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	817
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	818
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	819
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	820
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	821
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	822
CDR-L3	쵸티아	QQPTYSLWT	89 - 97	9	823
	AbM	QQPTYSLWT	89 - 97	9	824
	카밧	QQPTYSLWT	89 - 97	9	825
	콘택트	QQPTYSLW-	89 - 96	8	826
	IMGT	QQPTYSLWT	89 - 97	9	827
P9-41					
CDR-H1	쵸티아	GFTFRYY---	26 - 32	7	828
	AbM	GFTFRYYWIH	26 - 35	10	829
	카밧	-----YYWIH	31 - 35	5	830
	콘택트	----RYYWIH	30 - 35	6	831
	IMGT	GFTFRYYW--	26 - 33	8	832
CDR-H2	쵸티아	-----YPSSDS---------	52 - 57	6	833
	AbM	---AIYPSSDSTY-------	50 - 59	10	834
	카밧	---AIYPSSDSTYYADSVKG	50 - 66	17	835
	콘택트	WVAAIYPSSDSTY-------	47 - 59	13	836
	IMGT	----IYPSSDST--------	51 - 58	8	837
CDR-H3	쵸티아	--SSPYPYGQGVFDY	99 - 111	13	838
	AbM	--SSPYPYGQGVFDY	99 - 111	13	839
	카밧	--SSPYPYGQGVFDY	99 - 111	13	840
	콘택트	ARSSPYPYGQGVFD-	97 - 110	14	841
	IMGT	ARSSPYPYGQGVFDY	97 - 111	15	842
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	843
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	844

	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	845
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	846
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	847
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	848
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	849
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	850
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	851
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	852
CDR-L3	쵸티아	QQWYSSLWT	89 - 97	9	853
	AbM	QQWYSSLWT	89 - 97	9	854
	카밧	QQWYSSLWT	89 - 97	9	855
	콘택트	QQWYSSLW-	89 - 96	8	856
	IMGT	QQWYSSLWT	89 - 97	9	857
P9-42					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	858
	AbM	GFTFSSYYIH	26 - 35	10	859
	카밧	-----SYYIH	31 - 35	5	860
	콘택트	----SSYYIH	30 - 35	6	861
	IMGT	GFTFSSYY--	26 - 33	8	862
CDR-H2	쵸티아	-----YSAWGT--------	52 - 57	6	863
	AbM	---AIYSAWGTTY-------	50 - 59	10	864
	카밧	---AIYSAWGTTYYADSVKG	50 - 66	17	865
	콘택트	WVAAIYSAWGTTY-------	47 - 59	13	866
	IMGT	----IYSAWGTT--------	51 - 58	8	867
CDR-H3	쵸티아	--SYGYVFGYYSGMDY	99 - 112	14	868
	AbM	--SYGYVFGYYSGMDY	99 - 112	14	869
	카밧	--SYGYVFGYYSGMDY	99 - 112	14	870
	콘택트	ARSYGYVFGYYSGMD-	97 - 111	15	871
	IMGT	ARSYGYVFGYYSGMDY	97 - 112	16	872
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	873
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	874
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	875

	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	876
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	877
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	878
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	879
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	880
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	881
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	882
CDR-L3	쵸티아	QQWSSDLVT	89 - 97	9	883
	AbM	QQWSSDLVT	89 - 97	9	884
	카밧	QQWSSDLVT	89 - 97	9	885
	콘택트	QQWSSDLV-	89 - 96	8	886
	IMGT	QQWSSDLVT	89 - 97	9	887
		P9-43			
CDR-H1	쵸티아	GFTFHSY---	26 - 32	7	888
	AbM	GFTFHSYWIH	26 - 35	10	889
	카밧	-----SYWIH	31 - 35	5	890
	콘택트	----HSYWIH	30 - 35	6	891
	IMGT	GFTFHSYW--	26 - 33	8	892
CDR-H2	쵸티아	-----DSSKFG--------	52 - 57	6	893
	AbM	---RIDSSKFGTY-------	50 - 59	10	894
	카밧	---RIDSSKFGTYYADSVKG	50 - 66	17	895
	콘택트	WVARIDSSKFGTY-------	47 - 59	13	896
	IMGT	----IDSSKFGT-------	51 - 58	8	897
CDR-H3	쵸티아	--SYIDYPVSPAVFDY	99 - 112	14	898
	AbM	--SYIDYPVSPAVFDY	99 - 112	14	899
	카밧	--SYIDYPVSPAVFDY	99 - 112	14	900
	콘택트	ARSYIDYPVSPAVFD-	97 - 111	15	901
	IMGT	ARSYIDYPVSPAVFDY	97 - 112	16	902
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	903
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	904
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	905
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	906

	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	907
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	908
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	909
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	910
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	911
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	912
CDR-L3	쵸티아	QQVYFSPYT	89 - 97	9	913
	AbM	QQVYFSPYT	89 - 97	9	914
	카밧	QQVYFSPYT	89 - 97	9	915
	콘택트	QQVYFSPY-	89 - 96	8	916
	IMGT	QQVYFSPYT	89 - 97	9	917
		P9-44			
CDR-H1	쵸티아	GFTFSYY---	26 - 32	7	918
	AbM	GFTFSYYWIH	26 - 35	10	919
	카밧	-----YYWIH	31 - 35	5	920
	콘택트	----SYYWIH	30 - 35	6	921
	IMGT	GFTFSYYW--	26 - 33	8	922
CDR-H2	쵸티아	-----SPSGSY---------	52 - 57	6	923
	AbM	---AISPSGSYTS-------	50 - 59	10	924
	카밧	---AISPSGSYTSYADSVKG	50 - 66	17	925
	콘택트	WVAAISPSGSYTS-------	47 - 59	13	926
	IMGT	----ISPSGSYT--------	51 - 58	8	927
CDR-H3	쵸티아	--SYYRFRTPYTVMDY	99 - 112	14	928
	AbM	--SYYRFRTPYTVMDY	99 - 112	14	929
	카밧	--SYYRFRTPYTVMDY	99 - 112	14	930
	콘택트	ARSYYRFRTPYTVMD-	97 - 111	15	931
	IMGT	ARSYYRFRTPYTVMDY	97 - 112	16	932
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	933
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	934
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	935
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	936
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	937

CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	938
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	939
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	940
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	941
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	942
CDR-L3	쵸티아	QQGIDSPET	89 - 97	9	943
	AbM	QQGIDSPET	89 - 97	9	944
	카밧	QQGIDSPET	89 - 97	9	945
	콘택트	QQGIDSPE-	89 - 96	8	946
	IMGT	QQGIDSPET	89 - 97	9	947
P9-45					
CDR-H1	쵸티아	GFTFFSY---	26 - 32	7	948
	AbM	GFTFFSYVIH	26 - 35	10	949
	카밧	-----SYVIH	31 - 35	5	950
	콘택트	----FSYVIH	30 - 35	6	951
	IMGT	GFTFFSYV--	26 - 33	8	952
CDR-H2	쵸티아	-----YPYSGY---------	52 - 57	6	953
	AbM	---AIYPYSGYTT-------	50 - 59	10	954
	카밧	---AIYPYSGYTTYADSVKG	50 - 66	17	955
	콘택트	WVAAIYPYSGYTT-------	47 - 59	13	956
	IMGT	----IYPYSGYT--------	51 - 58	8	957
CDR-H3	쵸티아	--TKYYDYHVFDY	99 - 109	11	958
	AbM	--TKYYDYHVFDY	99 - 109	11	959
	카밧	--TKYYDYHVFDY	99 - 109	11	960
	콘택트	ARTKYYDYHVFD-	97 - 108	12	961
	IMGT	ARTKYYDYHVFDY	97 - 109	13	962
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	963
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	964
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	965
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	966
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	967
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	968

	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	969
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	970
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	971
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	972
CDR-L3	초티아	QQGWDSLVT	89 - 97	9	973
	AbM	QQGWDSLVT	89 - 97	9	974
	카밧	QQGWDSLVT	89 - 97	9	975
	콘택트	QQGWDSLV-	89 - 96	8	976
	IMGT	QQGWDSLVT	89 - 97	9	977
P9-46					
CDR-H1	초티아	GFTFSRY---	26 - 32	7	978
	AbM	GFTFSRYYIH	26 - 35	10	979
	카밧	-----RYYIH	31 - 35	5	980
	콘택트	----SRYYIH	30 - 35	6	981
	IMGT	GFTFSRYY--	26 - 33	8	982
CDR-H2	초티아	-----SSDSGY--------	52 - 57	6	983
	AbM	---FISSDSGYTQ-------	50 - 59	10	984
	카밧	---FISSDSGYTQYADSVKG	50 - 66	17	985
	콘택트	WVAFISSDSGYTQ-------	47 - 59	13	986
	IMGT	----ISSDSGYT--------	51 - 58	8	987
CDR-H3	초티아	--TMSYSALDY	99 - 107	9	988
	AbM	--TMSYSALDY	99 - 107	9	989
	카밧	--TMSYSALDY	99 - 107	9	990
	콘택트	ARTMSYSALD-	97 - 106	10	991
	IMGT	ARTMSYSALDY	97 - 107	11	992
CDR-L1	초티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	993
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	994
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	995
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	996
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	997
CDR-L2	초티아	----SASSLYS	50 - 56	7	998
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	999

	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	1000
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	1001
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	1002
CDR-L3	쵸티아	QQYWWSPET	89 - 97	9	1003
	AbM	QQYWWSPET	89 - 97	9	1004
	카밧	QQYWWSPET	89 - 97	9	1005
	콘택트	QQYWWSPE-	89 - 96	8	1006
	IMGT	QQYWWSPET	89 - 97	9	1007
P9-50					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	1008
	AbM	GFTFSSYVIH	26 - 35	10	1009
	카밧	-----SYVIH	31 - 35	5	1010
	콘택트	----SSYVIH	30 - 35	6	1011
	IMGT	GFTFSSYV--	26 - 33	8	1012
CDR-H2	쵸티아	-----YSSGGY---------	52 - 57	6	1013
	AbM	---LIYSSGGYTQ-------	50 - 59	10	1014
	카밧	---LIYSSGGYTQYADSVKG	50 - 66	17	1015
	콘택트	WVALIYSSGGYTQ-------	47 - 59	13	1016
	IMGT	----IYSSGGYT--------	51 - 58	8	1017
CDR-H3	쵸티아	--VGTTYPSRYLEALDY	99 - 113	15	1018
	AbM	--VGTTYPSRYLEALDY	99 - 113	15	1019
	카밧	--VGTTYPSRYLEALDY	99 - 113	15	1020
	콘택트	ARVGTTYPSRYLEALD-	97 - 112	16	1021
	IMGT	ARVGTTYPSRYLEALDY	97 - 113	17	1022
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1023
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1024
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1025
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	1026
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	1027
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	1028
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	1029
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	1030

	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	1031
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	1032
CDR-L3	쵸티아	QQFGSSLPT	89 - 97	9	1033
	AbM	QQFGSSLPT	89 - 97	9	1034
	카밧	QQFGSSLPT	89 - 97	9	1035
	콘택트	QQFGSSLP-	89 - 96	8	1036
	IMGT	QQFGSSLPT	89 - 97	9	1037
P9-51					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	1038
	AbM	GFTFSSYYIH	26 - 35	10	1039
	카밧	-----SYYIH	31 - 35	5	1040
	콘택트	----SSYYIH	30 - 35	6	1041
	IMGT	GFTFSSYY--	26 - 33	8	1042
CDR-H2	쵸티아	-----YPEGSY--------	52 - 57	6	1043
	AbM	---GIYPEGSYTY-------	50 - 59	10	1044
	카밧	---GIYPEGSYTYYADSVKG	50 - 66	17	1045
	콘택트	WVAGIYPEGSYTY-------	47 - 59	13	1046
	IMGT	----IYPEGSYT--------	51 - 58	8	1047
CDR-H3	쵸티아	--VGYPGVMDY	99 - 107	9	1048
	AbM	--VGYPGVMDY	99 - 107	9	1049
	카밧	--VGYPGVMDY	99 - 107	9	1050
	콘택트	ARVGYPGVMD-	97 - 106	10	1051
	IMGT	ARVGYPGVMDY	97 - 107	11	1052
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1053
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1054
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1055
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	1056
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	1057
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	1058
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	1059
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	1060
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	1061

	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	1062
CDR-L3	쵸티아	QQWGSSLAT	89 - 97	9	1063
	AbM	QQWGSSLAT	89 - 97	9	1064
	카밧	QQWGSSLAT	89 - 97	9	1065
	콘택트	QQWGSSLA-	89 - 96	8	1066
	IMGT	QQWGSSLAT	89 - 97	9	1067
P9-52					
CDR-H1	쵸티아	GFTFSTY---	26 - 32	7	1068
	AbM	GFTFSTYLIH	26 - 35	10	1069
	카밧	-----TYLIH	31 - 35	5	1070
	콘택트	----STYLIH	30 - 35	6	1071
	IMGT	GFTFSTYL--	26 - 33	8	1072
CDR-H2	쵸티아	-----TPYSGY---------	52 - 57	6	1073
	AbM	---AITPYSGYTS-------	50 - 59	10	1074
	카밧	---AITPYSGYTSYADSVKG	50 - 66	17	1075
	콘택트	WVAAITPYSGYTS-------	47 - 59	13	1076
	IMGT	----ITPYSGYT--------	51 - 58	8	1077
CDR-H3	쵸티아	--VGYPMVMDY	99 - 107	9	1078
	AbM	--VGYPMVMDY	99 - 107	9	1079
	카밧	--VGYPMVMDY	99 - 107	9	1080
	콘택트	ARVGYPMVMD-	97 - 106	10	1081
	IMGT	ARVGYPMVMDY	97 - 107	11	1082
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1083
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1084
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1085
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	1086
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	1087
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	1088
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	1089
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	1090
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	1091
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	1092

CDR-L3	쵸티아	QQLDYSLAT	89 - 97	9	1093
	AbM	QQLDYSLAT	89 - 97	9	1094
	카밧	QQLDYSLAT	89 - 97	9	1095
	콘택트	QQLDYSLA-	89 - 96	8	1096
	IMGT	QQLDYSLAT	89 - 97	9	1097
		P9-53			
CDR-H1	쵸티아	GFTFSRY---	26 - 32	7	1098
	AbM	GFTFSRYQIH	26 - 35	10	1099
	카밧	-----RYQIH	31 - 35	5	1100
	콘택트	----SRYQIH	30 - 35	6	1101
	IMGT	GFTFSRYQ--	26 - 33	8	1102
CDR-H2	쵸티아	-----ASASGT---------	52 - 57	6	1103
	AbM	---YIASASGTTS-------	50 - 59	10	1104
	카밧	---YIASASGTTSYADSVKG	50 - 66	17	1105
	콘택트	WVAYIASASGTTS-------	47 - 59	13	1106
	IMGT	----IASASGTT--------	51 - 58	8	1107
CDR-H3	쵸티아	--VPYVAMDY	99 - 106	8	1108
	AbM	--VPYVAMDY	99 - 106	8	1109
	카밧	--VPYVAMDY	99 - 106	8	1110
	콘택트	ARVPYVAMD-	97 - 105	9	1111
	IMGT	ARVPYVAMDY	97 - 106	10	1112
CDR-L1	쵸티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1113
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1114
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1115
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	1116
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	1117
CDR-L2	쵸티아	----SASSLYS	50 - 56	7	1118
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	1119
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	1120
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	1121
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	1122

CDR-L3	초티아	QQGYPHPGT	89 - 97	9	1123
	AbM	QQGYPHPGT	89 - 97	9	1124
	카밧	QQGYPHPGT	89 - 97	9	1125
	콘택트	QQGYPHPG-	89 - 96	8	1126
	IMGT	QQGYPHPGT	89 - 97	9	1127
P9-56					
CDR-H1	초티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	1128
	AbM	GFTFSSYYIH	26 - 35	10	1129
	카밧	-----SYYIH	31 - 35	5	1130
	콘택트	----SSYYIH	30 - 35	6	1131
	IMGT	GFTFSSYY--	26 - 33	8	1132
CDR-H2	초티아	-----DSSGKY---------	52 - 57	6	1133
	AbM	---YIDSSGKYTD-------	50 - 59	10	1134
	카밧	---YIDSSGKYTDYADSVKG	50 - 66	17	1135
	콘택트	WVAYIDSSGKYTD-------	47 - 59	13	1136
	IMGT	----IDSSGKYT--------	51 - 58	8	1137
CDR-H3	초티아	--YAYPGVMDY	99 - 107	9	1138
	AbM	--YAYPGVMDY	99 - 107	9	1139
	카밧	--YAYPGVMDY	99 - 107	9	1140
	콘택트	ARYAYPGVMD-	97 - 106	10	1141
	IMGT	ARYAYPGVMDY	97 - 107	11	1142
CDR-L1	초티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1143
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1144
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1145
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	1146
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	1147
CDR-L2	초티아	----SASSLYS	50 - 56	7	1148
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	1149
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	1150
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	1151
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	1152
CDR-	초티아	QQYDYSLWT	89 - 97	9	1153

L3					
	AbM	QQYDYSLWT	89 - 97	9	1154
	카밧	QQYDYSLWT	89 - 97	9	1155
	콘택트	QQYDYSLW-	89 - 96	8	1156
	IMGT	QQYDYSLWT	89 - 97	9	1157
P9-57					
CDR-H1	초티아	GFTFSSY---	26 - 32	7	1158
	AbM	GFTFSSYYIH	26 - 35	10	1159
	카밧	-----SYYIH	31 - 35	5	1160
	콘택트	----SSYYIH	30 - 35	6	1161
	IMGT	GFTFSSYY--	26 - 33	8	1162
CDR-H2	초티아	-----YPSGGY--------	52 - 57	6	1163
	AbM	---TIYPSGGYTY-------	50 - 59	10	1164
	카밧	---TIYPSGGYTYYADSVKG	50 - 66	17	1165
	콘택트	WVATIYPSGGYTY-------	47 - 59	13	1166
	IMGT	----IYPSGGYT--------	51 - 58	8	1167
CDR-H3	초티아	--YSYPGVLDY	99 - 107	9	1168
	AbM	--YSYPGVLDY	99 - 107	9	1169
	카밧	--YSYPGVLDY	99 - 107	9	1170
	콘택트	ARYSYPGVLD-	97 - 106	10	1171
	IMGT	ARYSYPGVLDY	97 - 107	11	1172
CDR-L1	초티아	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1173
	AbM	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1174
	카밧	RASQSVSSAVA--	24 - 34	11	1175
	콘택트	------SSAVAWY	30 - 36	7	1176
	IMGT	---QSVSSA----	27 - 32	6	1177
CDR-L2	초티아	----SASSLYS	50 - 56	7	1178
	AbM	----SASSLYS	50 - 56	7	1179
	카밧	----SASSLYS	50 - 56	7	1180
	콘택트	LLIYSASSLY-	46 - 55	10	1181
	IMGT	----SA-----	50 - 51	2	1182
CDR-L3	초티아	QQSSSFLWT	89 - 97	9	1183
	AbM	QQSSSFLWT	89 - 97	9	1184
	카밧	QQSSSFLWT	89 - 97	9	1185
	콘택트	QQSSSFLW-	89 - 96	8	1186
	IMGT	QQSSSFLWT	89 - 97	9	1187

[0440] **표 6**은 2가의 일특이적인 사람 전체 길이의 IgG1 구조내로 포맷된 다양한 ABS 후보물의 전체 면역글로불린 중쇄 및 전체 면역글로불린 경쇄 서열, 및 VH 및 VL 서열을 나타낸다.

[0441] [표 6]

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-01	EVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYWIH WVRQAPGKGLEWVAWI DPDYGTTSYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCARAGIS YVFDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLS PGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSVSSAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASSLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQQVSDL LTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDSQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSSYWI HWVRQAPGKG LEWVAWIDPD YGTTSYADSVK GRFTISADTSKN TAYLQMNSLRA EDTAVYYCAR AGISYVFDYWG QGTLVTVSS	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSV SSAVAWYQQ KPGKAPKLLI YSASSLYSGV PSRFSGSRSG TDFTLTISSLQ PEDFATYYC QQQVSDLLT FGQGTKVEIK RTV

[0442]

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-02A	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWIHWVRQAPGKGLEWVAWIDPDYGTTSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARAQYVPGLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYPTLGTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWIHWVRQAPGKGLEWVAWIDPDYGTTSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARAQYVPGLDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYPTLGTFGQGTKVEIKRTV
P9-03	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYYIHWVRQAPGKGLEWVAVISPYSGYTSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYMVPYGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGGSFPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYYIHWVRQAPGKGLEWVAVISPYSGYTSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYMVPYGFDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGGSFPYTFGQGTKVEIKRTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-06	EVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFAYYGIH WVRQAPGKGLEWVAYI YPHGYITDYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDSG VPYYWAVLDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSVSSAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASSLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQHFSSPG TFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDSQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	'EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFAYYG IHWVRQAPGKG LEWVAYIYPHG YITDYADSVKG RFTISADTSKNT AYLQMNSLRAE DTAVYYCARDS GVPYYWAVLD YWGQGTLVTV SS	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSV SSAVAWYQQ KPGKAPKLLI YSASSLYSGV PSRFSGSRSG TDFTLTISSLQ PEDFATYYC QQHFSSPGTF GQGTKVEIKR TV
P9-07	EVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYYIH WVRQAPGKGLEWVAYI SPYGGDTSYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCARDSY MSYIDGFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTTALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSVSSAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASSLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQWTSTL WTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDSQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSSYYI HWVRQAPGKG LEWVAYISPYG GDTSYADSVKG RFTISADTSKNT AYLQMNSLRAE DTAVYYCARDS YMSYIDGFDY WGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSV SSAVAWYQQ KPGKAPKLLI YSASSLYSGV PSRFSGSRSG TDFTLTISSLQ PEDFATYYC QQWTSTLWT FGQGTKVEIK RTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYIHWVRQAPGKGLEWVAYISPSGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAVLYSSAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYPSPSTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYIHWVRQAPGKGLEWVAYISPSGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAVLYSSAMDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYPSPSTFGQGTKVEIKRTV
P9-12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWIHWVRQAPGKGLEWVASIASYFGQTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFGYAAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEYGRPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWIHWVRQAPGKGLEWVASIASYFGQTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFGYAAMDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEYGRPYTFGQGTKVEIKRTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYYIHWVRQAPGKGLEWVADIYPYFSSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSHFGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHASGPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYYIHWVRQAPGKGLEWVADIYPYFSSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSHFGFDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHASGPLTFGQGTKVEIKRTV
P9-23	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYYIHWVRQAPGKGLEWVATIYPRGGYTFYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARKSYWGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSVYLETFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYYIHWVRQAPGKGLEWVATIYPRGGYTFYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARKSYWGMDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSVYLETFGQGTKVEIKRTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-24	EVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYFIH WVRQAPGKGLEWVASI YPTSHSTSYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGYP GVMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLS PGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSVSSAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASSLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQVDSRL ATFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDSQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSSYFI HWVRQAPGKG LEWVASIYPTS HSTSYADSVKG RFTISADTSKNT AYLQMNSLRAE DTAVYYCARL GYPGVMDYWG QGTLVTVSS	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSV SSAVAWYQQ KPGKAPKLLI YSASSLYSGV PSRFSGSRSG TDFTLTISSLQ PEDFATYYC QQVDSRLAT FGQGTKVEIK RTV
P9-25	EVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYYIH WVRQAPGKGLEWVASI YPYGSYTYYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCARLGYS SGMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLS PGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSVSSAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASSLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQWAPDL TTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDSQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSSYYI HWVRQAPGKG LEWVASIYPYG SYTYYADSVKG RFTISADTSKNT AYLQMNSLRAE DTAVYYCARL GYSSGMDYWG QGTLVTVSS	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSV SSAVAWYQQ KPGKAPKLLI YSASSLYSGV PSRFSGSRSG TDFTLTISSLQ PEDFATYYC QQWAPDLTT FGQGTKVEIK RTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-26	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYIHWVRQAPGKGLEWVAWIESSSSHTDYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARLPYKYYYLGVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSSLYTFGQGTKVEIKRTVAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYIHWVRQAPGKGLEWVAWIESSSSHTDYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARLPYKYYYLGVFDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSSLYTFGQGTKVEIKRTVA
NEG. CON	PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK			
P9-29	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAYIAPGGSYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARLSYPGVMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYSSLLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAYIAPGGSYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARLSYPGVMDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYSSLLTFGQGTKVEIKRTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-30	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYTIHWVRQAPGKGLEWVAWIYPKGGSTDYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARPSGYGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSQSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLSSPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYTIHWVRQAPGKGLEWVAWIYPKGGSTDYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARPSGYGFDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLSSPYTFGQGTKVEIKRTV
P9-34	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYFIHWVRQAPGKGLEWVAYIYPQGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARQSYPGVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWTIALTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYFIHWVRQAPGKGLEWVAYIYPQGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARQSYPGVFDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWTIALTTFGQGTKVEIKRTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-37	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFWKYGIHWVRQAPGKGLEWVAYIYPAGGITSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSDYYSGMGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYPSPSTFGQGTKVEIKRNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFWKYGIHWVRQAPGKGLEWVAYIYPAGGITSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSDYYSGMGMDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYPSPSTFGQGTKVEIKRTV
P9-38	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWIHWVRQAPGKGLEWVAWIDPDYGTTSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSETGAAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMetHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGSYFLQTFGQGTKVEIKRNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWIHWVRQAPGKGLEWVAWIDPDYGTTSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSETGAAMDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGSYFLQTFGQGTKVEIKRTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-40	EVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFRWYYI HWVRQAPGKGLEWVAT IYPDWDYTTYADSVKGR FTISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARSPV TGPYGFDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSVSSAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASSLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQPTYSL WTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDSQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFRWYY IHWVRQAPGKG LEWVATIYPDW DYTTYADSVKG RFTISADTSKNT AYLQMNSLRAE DTAVYYCARSP VTGPYGFDYW GQGTLVTVSS	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSV SSAVAWYQQ KPGKAPKLLI YSASSLYSGV PSRFSGSRSG TDFTLTISSLQ PEDFATYYC QQPTYSLWT FGQGTKVEIK RTV
P9-41	EVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFRYYWI HWVRQAPGKGLEWVA AIYPSSDSTYYADSVKG RFTISADTSKNTAYLQM NSLRAEDTAVYYCARSS PYPYGQGVFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSVSSAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASSLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQWYSSL WTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDSQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	'EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFRYYW IHWVRQAPGKG LEWVAAIYPSS DSTYYADSVKG RFTISADTSKNT AYLQMNSLRAE DTAVYYCARSS PYPYGQGVFDY WGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSV SSAVAWYQQ KPGKAPKLLI YSASSLYSGV PSRFSGSRSG TDFTLTISSLQ PEDFATYYC QQWYSSLWT FGQGTKVEIK RTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-42	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYIHWVRQAPGKGLEWVAAIYSAWGTTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYGYVFGYYSGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSDLVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYIHWVRQAPGKGLEWVAAIYSAWGTTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYGYVFGYYSGMDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSDLVTFGQGTKVEIKRTV
P9-43	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFHSYWIHWVRQAPGKGLEWVARIDSSKFGTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYIDYPVSPAVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYFSPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFHSYWIHWVRQAPGKGLEWVARIDSSKFGTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYIDYPVSPAVFDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYFSPYTFGQGTKVEIKRTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-44	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYWIHWVRQAPGKGLEWVAAISPSGSYTSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYYRFRTPYTVMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGIDSPETFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYWIHWVRQAPGKGLEWVAAISPSGSYTSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYYRFRTPYTVMDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGIDSPETFGQGTKVEIKRTV
P9-45	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFSYVIHWVRQAPGKGLEWVAAIYPYSGYTTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARTKYYDYHVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWDSLVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFSYVIHWVRQAPGKGLEWVAAIYPYSGYTTYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARTKYYDYHVFDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWDSLVTFGQGTKVEIKRTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-46	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYYIHWVRQAPGKGLEWVAFISSDSGYTQYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARTMSYSALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYWSPETFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYYIHWVRQAPGKGLEWVAFISSDSGYTQYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARTMSYSALDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYWSPETFGQGTKVEIKRTV
P9-50	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYVIHWVRQAPGKGLEWVALIYSSGGYTQYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGTTYPSRYLEALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFGSSLPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYVIHWVRQAPGKGLEWVALIYSSGGYTQYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGTTYPSRYLEALDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFGSSLPTFGQGTKVEIKRTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-51	EVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYYIH WVRQAPGKGLEWVAGI YPEGSYTYYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCARVGY PGVMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLS PGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSVSSAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASSLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQWGSSL ATFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDSQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSSYYI HWVRQAPGKG LEWVAGIYPEG SYTYYADSVKG RFTISADTSKNT AYLQMNSLRAE DTAVYYCARV GYPGVMDYWG QGTLVTVSS	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSV SSAVAWYQQ KPGKAPKLLI YSASSLYSGV PSRFSGSRSG TDFTLTISSLQ PEDFATYYC QQWGSSLAT FGQGTKVEIK RTV
P9-52	EVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSTYLIH WVRQAPGKGLEWVAAI TPYSGYTSYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCARVGY PMVMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLS PGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSVSSAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASSLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQLDYSL ATFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDSQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFTFSTYLI HWVRQAPGKG LEWVAAITPYS GYTSYADSVKG RFTISADTSKNT AYLQMNSLRAE DTAVYYCARV GYPMVMDYW GQGTLVTVSS	DIQMTQSPSS LSASVGDRV TITCRASQSV SSAVAWYQQ KPGKAPKLLI YSASSLYSGV PSRFSGSRSG TDFTLTISSLQ PEDFATYYC QQLDYSLAT FGQGTKVEIK RTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-53	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYQIHWVRQAPGKGLEWVAYIASASGTTSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARVPYVAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYPHPGTGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYQIHWVRQAPGKGLEWVAYIASASGTTSYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARVPYVAMDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYPHPGTFGQGTKVEIKRTV
P9-55 NEG. CON.	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFATYYIHWVRQAPGKGLEWVAYIDSESGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARVSRGSSGTHVMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRYSSLLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFATYYIHWVRQAPGKGLEWVAYIDSESGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARVSRGSSGTHVMDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRYSSLLTFGQGTKVEIKRTV

표 6

후보물 GAL9 ABS 클론 및 GLA9 ABS를 포함하는 IgG 포맷된 항체의 전체 쇄 서열 및 VH/VL 서열

ABS 클론	전체 IgG 중쇄	전체 IgG 경쇄	VH 서열	VL 서열
P9-56	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYIHWVRQAPGKGLEWVAYIDSSGKYTDYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYAYPGVMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDRDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDYSLWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYIHWVRQAPGKGLEWVAYIDSSGKYTDYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYAYPGVMDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDYSLWTFGQGTKVEIKRTV
P9-57	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYIHWVRQAPGKGLEWVATIYPSGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSYPGVLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSSFLWTFGQGTKVEIKRTFIFPPSDSQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYIHWVRQAPGKGLEWVATIYPSGGYTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSYPGVLDYWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASSLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSSFLWTFGQGTKVEIKRTV

[0443] 선택한 GAL9 결합 후보물을 결합 특성에 대해 분석하였다: 쥐 GAL9와의 교차-반응성 결합; 정량적 결합; 에피토프 결합(빈(Bin) 2 - LS Bio로부터의 시판 항체 클론 ECA8을 지닌 후보물 빈(bin)[LS-C179448]; 빈 3 - LS Bio로부터의 시판 항체 클론 ECA42를 지닌 후보물 빈[LS-C179449], 이는 **도 10**에서 지칭된 "도구 항체"이다), 및 1가의 친화성 결합. 분석 결과는 **표 7**에 나타낸다.

[0444] [표 7]

표 7: 후보물 항-사람 GAL9 결합 특성				
ABS	마우스 교차-반응성	결합 오프-속도 (++ = 중간; +++ = 느림)	Bin	계산된 K_D (M)
P9-01	Y	+++	1	
P9-02A	Y	+++	1	
P9-03		+++	1	
P9-06		++	1	
P9-07	Y	++	3	
P9-11	Y	+++	1	$6.554x10^{-9}$
P9-12		++	3	
P9-14		+++	2	
P9-24		+++	1	5.409×10^{-9}
P9-25		+++	1	3.48×10^{-9}
P9-26		음성 대조군 (NC)		
P9-29		+++	1	
P9-30		+++	1	
P9-34		+++	1	
P9-37	Y	+++	1	4.543×10^{-9}
P9-38		++	1	
P9-40	Y	+++	1	
P9-41		++	1	

[0445]

표 7: 후보물 항-사람 GAL9 결합 특성				
ABS	마우스 교차-반응성	결합 오프-속도 ($^{++}$ = 중간; $^{+++}$ = 느림)	Bin	계산된 K_D (M)
P9-42	Y	$^{++}$	1	
P9-43	Y	$^{+++}$	1	
P9-45		$^{++}$	3	
P9-46		$^{+++}$	2	
P9-50	Y	$^{+++}$	3	1.206×10^{-9}
P9-51		$^{+++}$	1	
P9-52		$^{+++}$	1	
P9-53		$^{+++}$	1	
P9-55		음성 대조군 (NC)		
P9-56	Y	$^{+++}$	1	
P9-57	Y	$^{+++}$	1	2.557×10^{-9}

[0446] 선택한 GAL9 결합 후보물을 임상 개발과 관련된 항체 특성, 예를 들면, 안정성, 돌연변이능(mutability), 및 면역원성에 부정적으로 영향을 미칠 수 있는 서열 모티프에 대해 추가로 분석하였다. 컴퓨터적 분석을 쿠마르(Kumar) 및 신(Singh)의 문헌(*Developability of biotherapeutics: computational approaches*. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2016)에 따라 수행하였다. 분석 결과는 표 8에 나타내며, 제한된 수의 역서열 모티프가 나열된 목록에 나타나 있고, 이는 추가의 임상적 개발에 대한 잠재능을 나타낸다.

[0447] [표 8]

표 8: 후보물 항-사람 GAL9 항체 특성

ABS	CDR3 루프 길이	수율 (ug/mL)	몰 중량 (kDa)	등전점	탈아미드화 부위의 수 [1]	이성체화 부위의 수 [2]	단편화 부위의 수 [3]	N-연결된 글리코실화 부위의 수 [4]	CDR 내 Cys	다른 부위의 수 [5]	T-세포 에피토프의 수 [6]
P9-07	15	45	1.453x10^5	8.08	0	3	1	0	No	0	1
P9-11	14	68.85	1.446x10^5	8.42	0	1	1	0	No	0	2
P9-24	12	72.15	1.438x10^5	8.43	0	2	2	0	No	0	0
P9-25	12	163.5	1.444x10^5	8.32	0	1	1	0	No	0	0
P9-37	14	108.45	1.447x10^5	8.42	0	1	2	0	No	0	1
P9-50	18	78.6	1.453x10^5	8.22	0	1	1	0	No	0	0
P9-55	-	-	1.452x10^5	8.42	0	2	1	0	No	0	0
P9-57	12	30	1.442x10^5	8.42	0	1	1	0	No	0	0

[1] (NG, NS, NA, NH, ND)
[2] (DG, DP, DS)
[3] (DP, DY, HS, KT, HXS, SXH)
[4] (NXS/T)
[5] (LLQG, HPQ, FHENSP, LPRWG, HHH)
[6] DRB1_0101, DRB1_0301, DRB1_0401, DRBA_0701, DRB1_1101,DRB1-1301,DRB1_1501,DRB1_0801 중 적어도 2개에서 3%

[0448]

[0449] **6.11.9. 실시예 8: 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 사이토킨 생산에 있어서 항-사람 GAL9 후보물의 효과**

[0450] 후보물 항-사람 GAL9 항원 결합 부위(ABS)를 2가의 일특이적인 천연의 사람 전체 길이의 IgG1 중쇄 및 경쇄 구조(서열 번호: 5 및 서열 번호: 3 각각)내로 포맷하고 펩타이드 자극 후 사람 PBMC에 의한 사이토킨 생산에 있어서 이의 효과에 대해 시험하였다. PBMC를 필수적으로 상기 **단락 6.11.1**에 기술된 바와 같이 자극시켰다. 요약하면, PBMC를 배양물에 둔 사람 CMV 바이러스(HCMV)에 대해 반응성인 것으로 알려진 사람 공여체로부터 수거하고, HCMV PepMix로 자극시켜 항원 특이적인 반응을 프라임하고, 다음 중 하나로 처리하였다: 대조군 IgG, 경쟁인자 항-사람 GAL9 도구 활성화 mAb(클론 ECA42, 쥐 IgG2a), α-PD1(니볼루맙), 또는 2가의 일특이적인 전체 길이의 사람 IgG1 항체로서 포맷된 후보물 항-GAL9 항체. 사이토킨 분비를 비드 사이토킨 배열로 처리한 후 24 및 72시간째에 측정하였다. INF-γ 및 TNF-α에 대한 결과는 **도 10a** 및 **10b**에 나타낸다. **도 10**에 나타낸 결과는 하기 제공된 **표 9** 및 **표 10**에 보다 상세히 기술되어 있다.

[0451] [표 9]

표 9
INF-γ 72hr

		평균/공여체				
		공여체 19	공여체 25	공여체 27	평균	%로서
IgG	pg/ml	5922	43775	1657		
P9-11	pg/ml	5891	22998	891		
	배수 변화	**0.99**	**0.52**	**0.53**	**0.68**	68.2
P9-24	pg/ml	NT	35748	1258		
	배수 변화		**0.82**	**0.78**	**0.80**	87.6
P9-34	pg/ml	NT	44378	1048		
	배수 변화		**1.01**	**0.74**	**0.88**	87.6
P9-37	pg/ml	3231	NT	NT		
	배수 변화	**0.55**			**0.55**	54.56
P9-57	pg/ml	4939	NT	NT		
	배수 변화	**0.83**			**0.83**	83.4

[0452]

[0453] [표 10]

표 10
TNF-α 72hr

		평균/공여체				
		공여체 19	공여체 25	공여체 27	평균	%로서
IgG	pg/ml	777	1284	929		
P9-11	pg/ml	607	982	374		
	배수 변화	**0.78**	**0.76**	**0.40**	**0.64**	64.7
P9-24	pg/ml	NT	962	299		
	배수 변화		**0.75**	**0.32**	**0.54**	53.5
P9-34	pg/ml	NT	874	596		
	배수 변화		**0.68**	**0.79**	**0.74**	73.7
P9-37	pg/ml	429	NT	NT		
	배수 변화	**0.55**			**0.55**	55.2
P9-57	pg/ml	417	NT	NT		
	배수 변화	**0.54**			**0.54**	53.66

[0454]

[0455] **6.11.10. 실시예 9: 항-사람 GAL9 IgG1 항체 P9-11, P9-37, 또는 P9-57을 사용한 처리는 활성화된 PBMC에서 TNF-α 및 IFN-γ의 생산을 감소시킨다.**

[0456] 2가의 일특이적인 사람 IgG1 항체로 포맷된, 실시예 7로부터의 선택 억제성 항-사람 GAL9 후보물을 3명의 추가의 사람 공여체에서 PBMC내 사이토킨 생산을 억제하는 이의 능력에 대해 PBMC에서 추가로 시험하였다.

[0457] **PBMC의 자극**

[0458] 사람 1차 PBMC를 사람 CMV 바이러스(HCMV)에 대해 강력한 반응을 갖는 것으로 알려진, 공여체 19, 공여체 RCB, 및 공여체 RG로부터 수집하였다. PBMC를 필수적으로 상기 **단락 6.11.1**에 기술된 바와 같이 자극시켰다. 요약하면, PBMC를 배양물 속에 둔, 사람 CMV 바이러스(HCMV)에 대해 반응성인 것으로 알려진 사람 공여체로부터 수거하고, HCMV PepMix로 자극시켜 항원 특이적인 반응을 프라임하고, 2가의 일특이적인 전체 길이의 사람 IgG1 항체, 또는 사람 IgG 대조군으로서 포맷된, P9-41, P9-42, P9-53, P9-11, P9-37, 또는 P9-57로 처리하였다.

[0459] **사이토킨 검정**

[0460] TNF-α 및 IFN-γ의 분비를 BD™ 혈구계산 비드 배열(CBA)을 사용하여 제조업자의 설명서에 따라 처리 후 24시

간 및 72시간째에 측정하였다. 검정은 4회 수행하였다.

[0461] **결과/결론**

[0462] 72시간 처리로부터의 대표적인 데이타를 **도 11a 내지 도 11c**에 나타낸다. 평균은 산점도에서 수평 바아로 나타낸다. 오차 바(error bar)는 표준 편차를 나타낸다.

[0463] **도 11a 및 도 11b**는 사람 IgG 대조군(hIgG) 및 억제성 항-사람 GAL9 후보물로 처리한 후 TNF-α 수준의 산점도를 나타낸다. 사람 IgG1 항체로서 포맷된 P9-11, P9-37, 또는 P9-57은 IgG 대조군과 비교하여 모든 3명의 사람으로부터의 PBMC 중 TNF-α 수준을 감소시켰다. **도 11c**는 사람 대조군 IgG(hIgG) 또는 항-사람 GAL9 후보물로 처리한 후 IFN-γ 수준의 산점도를 나타낸다. P9-11, P9-37, 또는 P9-57을 사용한 처리는 대조군과 비교하여 PBMC에서 IFN-γ 수준을 감소시켰다.

[0464] P9-41, P9-42, 또는 P9-53을 사용한 처리는 중성 또는 약한 TNF-α 및 IFN-γ 분비를 제공하였다(데이타는 나타내지 않음).

[0465] **6.11.11. 실시예 10: 항-사람 GAL9 P9-11, P9- 24, 또는 P9-34를 사용한 처리는 활성화된 PBMC에서 TNF-α 및 INF-g 생산을 감소시키고 IL-10 생산을 증가시킨다.**

[0466] 본 연구는 활성화돈 사람 PBMC에서 TNF-α, IFN-γ, 및 IL-10의 분비에서 실시예 7로부터의 선택된 억제성 항-사람 GAL9 후보물의 효과를 측정하기 위해 수행되었다.

[0467] **PBMC의 자극**

[0468] PBMC를 필수적으로 상기 **단락 6.11.1**에 기술된 바와 같이 자극시켰다. 요약하면, PBMC를 배양물 속에 둔 사람 CMV 바이러스(HCMV)에 대해 고도로 반응성인 것으로 알려진 사람 공여체로부터 서거하고, HCMV PepMix로 자극시켜 항원 특이적인 반응을 프라임하고 2가의, 일특이적인 사람 IgG1 항체, 또는 사람 IgG 대조군으로 포맷된, P9-11, P9-24, 및 P9-34 중 하나로 처리하였다.

[0469] **사이토킨 검정**

[0470] TNF-α, IFN-γ, 및 IL-10의 사이토킨 분비를 처리 72시간 후 BD™ 혈구계산 비드 배열(CBA)을 사용하여 제조업자의 설명서에 따라 측정하였다.

[0471] **결과/결론**

[0472] **도 12a**는 대조군 IgG(hIgG) 또는 억제성 항-사람 GAL9 후보물을 사용한 처리 후 TNF-α 수준의 그래프를 나타낸다. 항-사람 IgG1 P9-11, P9-24, 또는 P9-34를 사용한 처리는 IgG 대조군과 비교하여 PBMC로부터의 TNF-α 분비의 감소를 야기하였다. **도 12b**는 대조군 IgG(hIgG) 또는 억제성 항-GAL9 후보물을 사용한 처리 후 IFN-γ 수준의 막대 그래프를 나타낸다. 항-사람 GAL9 항체 P9-11, P9-24, 또는 P9-34를 사용한 처리는 IgG 대조군과 비교하여 PBMC로부터 IFN-γ 분비의 감소를 야기하였다. **도 12c**는 억제성 항-사람 GAL9 후보물 또는 IgG 대조군을 사용한 처리 후 IL-10 수준의 막대 그래프를 나타낸다. P9-11, P9-24, 또는 P9-34 항체를 사용한 처리는 대조군과 비교하여 PBMC에서 IL-10 분비를 증가시켰다.

[0473] **6.11.12. 실시예 11: 항-사람 GAL9 항체 P9-11, P9-24, 또는 P9-34를 사용한 활성화된 $CD3^+$ T-세포의 처리는 사이토킨 프로파일을 증진시킨 반면, 항-마우스 GAL9(108A2)는 사이토킨 분비의 완전한 차단을 야기한다.**

[0474] 본 발명자는 IFN-γ, TNF-α, 또는 IL-10 분비를 측정함으로써 마우스로부터 활성화된 $CD3^+$ T-세포에서의 사이토킨 프로파일에 있어서, 사람 IgG1 항체로서 포맷팅된, 항-마우스 GAL9(클론 108A2) 및 항-사람 GAL9 항체 P9-11, P9-24, 또는 P9-34의 효과를 측정하였다.

[0475] **$CD3^+$ T-세포의 동물 및 단리**

[0476] 5마리의 마우스를 각각의 처리 그룹에 대해 사용하였다. 본 연구에 사용된 모든 동물을 가두고 동물 사용을 위한 NHMRC 가이드라인에 따라 보호하였다.

[0477] **항체**

[0478] 2가의 일특이적인 사람 IgG1 항체로서 포맷된 항체 P9-11, P9-24, 및 P9-34, 및 사람 IgG 대조군을 사용하였다. 또한, 억제성 항-마우스 GAL9 클론 108A2 "mGAL9"(BioLegend® 캘리포니아주 샌 디에고 소재)를 사용하였다.

[0479] **$CD3^+$ T-세포의 자극**

[0480] $CD3^+$ T-세포($CD90.2^+$ $CD3^+$)를 나이브 마우스(naïve mice)의 비장으로부터 단리하였다. 마우스 $CD3^+$ T 세포를 항-CD3 클론 145.2C11(Aviva Systems Biology Corp. 캘리포니아주 샌 디에고 소재)로 5 mg/ml에서 자극시켰다. 다음에, 자극된 $CD3^+$ T 세포를 IgG 대조군 또는 억제성 항체 중 하나로 20 mg/ml에서 처리하고 72시간 동안 배양하였다.

[0481] **사이토킨 검정**

[0482] 72시간 처리 후, IFN-γ, TNF-α, 또는 IL-10의 농도를 제조업자의 설명서에 따라 BD™ 혈구계산 비드 배열(CBA)을 사용하여 측정하였다.

[0483] **통계적 분석**

[0484] 비-파라미터 쌍을 이루지 않은 t-시험을 그래프패드 프리즘(GraphPad Software)을 사용하여 수행하였다.

[0485] **결과/결론**

[0486] 결과는 **도 13a** 및 **도 13b**에 나타낸다. TNF-α:IL-10 또는 INF-g:IL:10의 감소된 비는 억제성 사이토킨, IL-10에서의 증가와 함께 전-염증성 사이토킨에서의 감소를 나타낸다. 항-마우스 GAL9(108A2) 항체를 사용한 처리는 TNF-α, IFN-γ, 및 IL-10의 분비를 유의적으로 감소시켰다. **도 13a**를 참고한다. 대조적으로, 항-사람 GAL9 항체 P9-11, P9-24, 또는 P9-34(사람 IgG1 Fc)를 사용한 처리는 TNF-α 또는 IFN-γ 분비를 감소시키지 않고, IL-10 분비는 유의적으로 증가하였다. **도 13b**를 참고한다. 별표 "*"는 대조군과 비교하여 p-값 <0.05의 통계적 유의성을 나타낸다.

[0487] 사람 IgG1 항체로서 포맷된, 항-사람 P9-11 및 P9-24 항체를 사용한 처리는 증진된 염증성 환경, TNF-α, IFN-γ의 감소된 분비, 증가된 IL-10 분비를 야기하였다. 주목하게도, 항-마우스 GAL9(108A2)를 사용한 처리는 IL-10 분비를 포함하는 사이토킨 반응의 완전한 차단을 야기하였다. 항-사람 GAL9 및 항-쥐 GAL9(108A2)에 의해 생성된 사이토킨 프로파일에서의 차이는 항-사람 GAL9 및 항-마우스 GAL9(108A2) 항체가 상이한 작용 메카니즘을 가짐을 제시한다.

[0488] **6.11.13. 실시예 12: 항-사람 GAL9를 사용한 처리는 자극된 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포에서 면역체크포인트 분자의 발현을 실질적으로 변화시키지 않고, $CD8^+$ T 세포에서 4-1BB, CD40L, 및 OX40 공자극성 분자를 감소시킨다**

[0489] 본 연구를 수행하여 자극된 $CD8^+$ 및 $CD4^+$ T 세포에서 선택된 체크포인트 분자의 발현에 있어서 항-사람 GAL9 후보물 P9-11, P9-24, 및 P9-34의 효과 및 자극된 $CD8^+$ T 세포에서 선택된 공자극성 분자에서 항-사람 GAL9 P9-11의 효과를 측정하였다.

[0490] **자극 및 처리**

[0491] $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포의 집단을 포함하는 PBMC를 상술한 바와 같이 자극시키고 2가의 일특이적인 사람 IgG1 항체, 또는 사람 IgG 대조군으로 포맷된 항-사람 GAL9 P9-11, P9-24, P9-34로 처리하였다.

[0492] **면역표지화**

[0493] PMBC를 5 x 10^6개의 세포/mL에서 RPMI 중 10% FBS 속에 재현탁시켰다. 200 mL의 현탁된 세포를 96 웰 플레이트로 분취한 다음 Fixable Viability Dye eFluor® 780으로 30분 동안 2 내지 8℃에서 염색하여 죽은 세포를 비가역적으로 표지하였다. 이후에, 세포를 세척하고 사람 Fc 차단 용액(제품 번호 14-9161-73, eBiosciences)과 함께 10분 동안 실온에서 항온처리하였다. PD-L1, PD-1, CTLA-4, TIM3, LAG3, 4-1BB, CD27, CD40L, ICOS, 또는 OX40의 표면 발현을 유동 세포분석법으로 평가하였다.

[0494] **유동 세포분석법**

[0495] 유동 세포분석법 분석을 BD LSR Fortessa 유동 세포분석기 및 BD FACSDiva 소프트웨어(Becton, Dickinson anD Company, 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재)를 사용하여 수행하였다. 각각의 샘플에 대해, 적어도 5 x 10^5

개의 현상을 수집하였다.

[0496] 면역 체크포인트 분자에 대해 양성으로 염색된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포의 퍼센트에 대한 대표적인 데이타를 하기 **표 11** 및 **표 12**에 나타낸다. 공자극성 분자에 대해 양성으로 염색된 $CD8^+$ T-세포의 퍼센트에 대한 데이타는 하기 **표 13**에 나타낸다.

[0497] "값 %(% value)"는 나타낸 마커의 검출가능한 수준을 지닌 세포의 %를 나타낸다. "(x)"는 사람 IgG 대조군과 비교하여 선택된 α-GAL9 항체 후보물을 사용한 처리 후 배수 변화를 나타낸다.

[0498] [표 11]

[0499]

표 11: 선택된 면역 체크포인트 분자에 대해 양성인 CD4+ 세포 %

마커	PD-L1	PD-1	GAL9	CTLA-4	TIM3	LAG3
hIgG 대조군	43.6%	14.2%	3.02%	0.67 %	0.99 %	1.00 %

표 11: 선택된 면역 체크포인트 분자에 대해 양성인 CD4+ 세포 %

마커	PD-L1	PD-1	GAL9	CTLA-4	TIM3	LAG3
P9-11	37.3% **(0.9x)**	14.2% **(1.0x)**	2.21% **(0.7x)**	0.71% **(1.0x)**	1.14 % **(1.1x)**	0.93 % **(0.9x)**
P9-24	40.2% **(0.9x)**	15.0 % **(1.0x)**	2.05% **(0.6x)**	0.67% **(1.0x)**	0.93 % **(0.9x)**	1.03 % **(1.0x)**
P9-34	42.3% **(0.9x)**	16.0 % **(1.1x)**	2.63% **(0.8x)**	0.71% **(1.0x)**	1.03 % **(1.0x)**	1.12 % **(1.1x)**

[0500] [표 12]

[0501]

표 12: 선택된 면역 체크포인트 분자에 대해 양성인 CD8+ 세포 %

마커	PD-L1	PD-1	GAL9	CTLA-4	TIM3	LAG3
hIgG 대조군	29.1 %	16.1 %	4.35 %	18.7 %	0.81 %	2.25 %
P9-11	26.7% **(0.9x)**	16.5% **(1.0x)**	1.63% **(0.3x)**	15.2% **(0.8x)**	0.95 % **(1.1x)**	2.00 % **(0.9x)**
P9-24	24.5% **(0.8x)**	16.7% **(1.0x)**	1.82% **(0.4x)**	15.1% **(0.8x)**	0.88 % **(1.0x)**	1.88 % **(0.8x)**
P9-34	26.3% **(0.9x)**	17.0% **(1.0x)**	2.79% **(0.6x)**	15.0% **(0.8x)**	0.82 % **(1.0x)**	2.40 % **(1.0x)**

[0502] [표 13]

표 13: 선택된 공자극성 분자에 대해 양성인 CD8+ 세포 %					
마커	**4-1BB**	**CD27**	**CD40L**	**ICOS**	**OX40**
hIgG 대조군	5.64%	53.5%	2.57%	6.39%	9.95%
P9-11	3.03% **(0.53x)**	52.6% **(0.98x)**	1.85% **(0.72x)**	5.56% **(0.87x)**	5.2% **(0.5x)**

[0503]

[0504] **결과/결론**

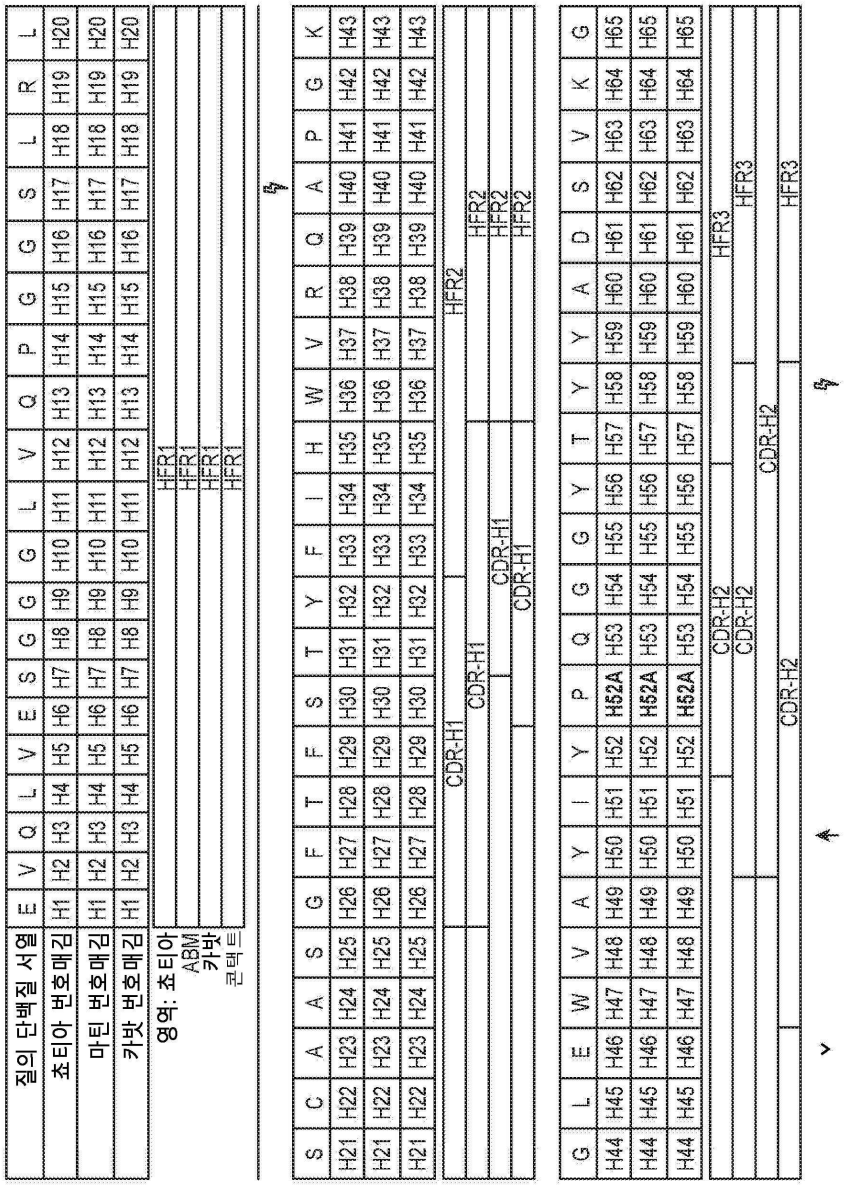
[0505] 자극된 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T-세포에서 임의의 면역 체크포인트 분자의 발현에 있어서 실질적인 변화는 없었다. 그러나, 본 발명자는 자극된 $CD8^+$ T-세포에서 공자극성 분자 4-1BB, CD40L, 및 OX40에 있어 감소를 관찰하였다. 이러한 결과는 사이토킨 반응에서 항-사람 GAL9 후보물의 효과가 GAL9의 억제제 의해 구동되지만, PD-1/PD-L1 면역 체크포인트 경로 또는 다른 체크포인트 분자, 예를 들면, CTLA-4, TIM3, 또는 LAG3에 의해서는 구동되지 않음을 제시한다.

[0506] **7. 등가물**

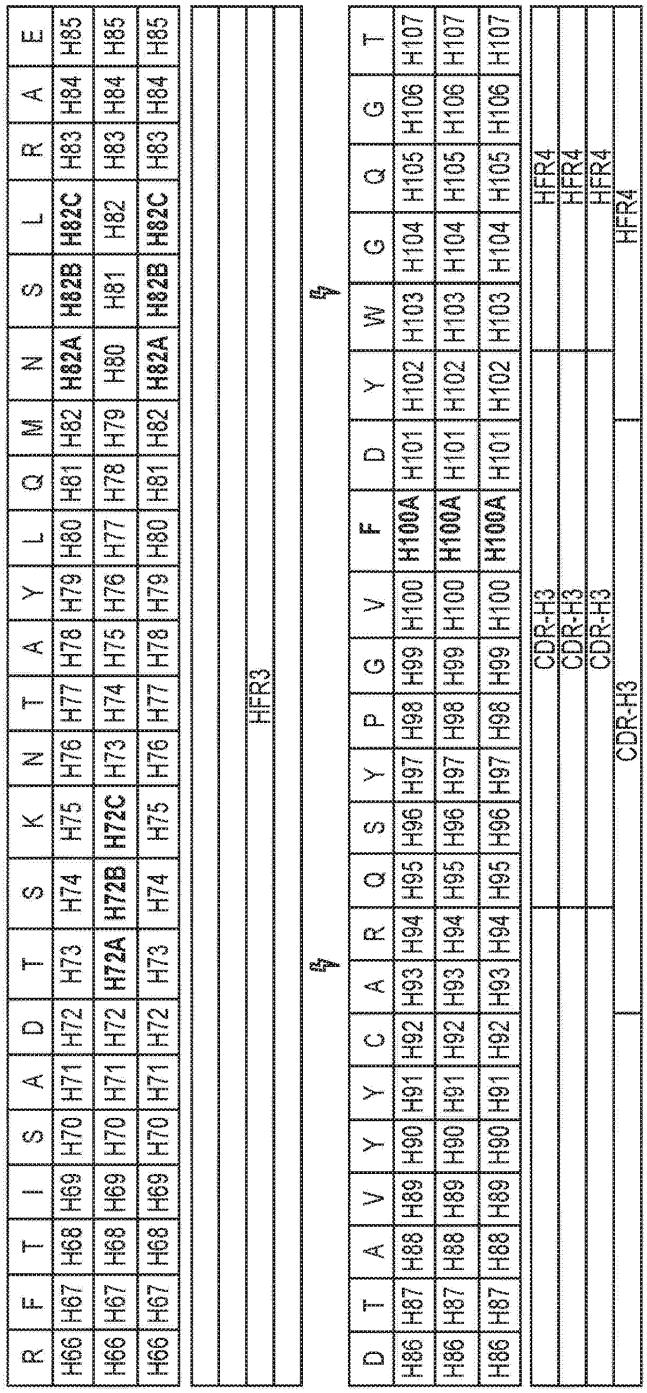
[0507] 다양한 특이적인 양태가 설명되고 기술되었지만, 상기 명세서는 제한적이지 않다. 다양한 변화가 발명(들)의 취지 및 영역으로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있음이 인식될 것이다. 많은 변화는 본 명세서의 고찰시 당해 분야의 기술자에게 명백해질 것이다.

도면

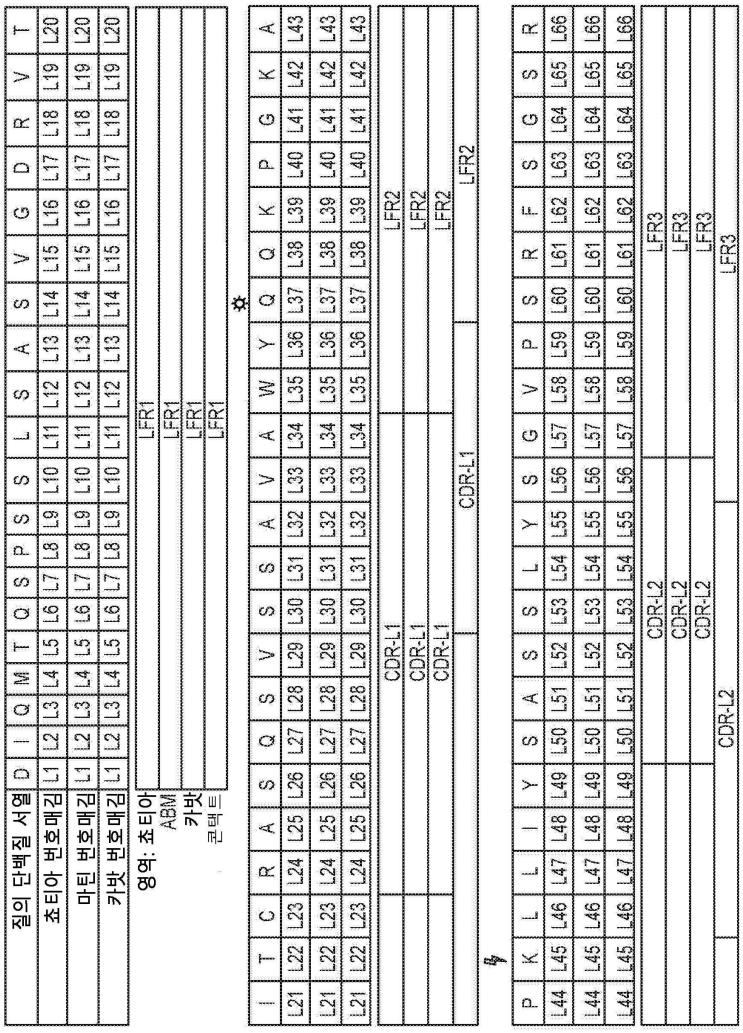
도면1a


질의 단백질 서열
초티아 번호매김
마틴 번호매김
카밧 번호매김
영역: 초티아
ABM
카밧
콘택트
HFR1
CDR-H1
CDR-H2
HFR2
HFR3

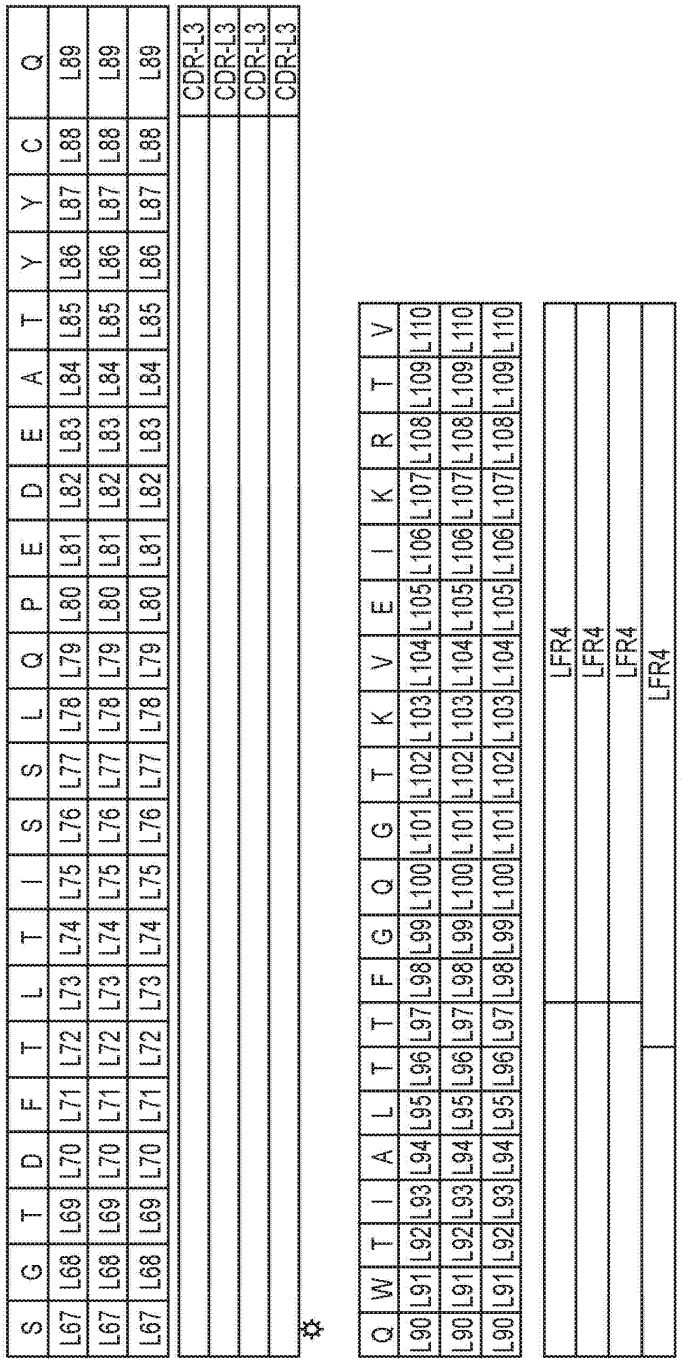
도면1aa


R F T I S A D T S K N T A Y L Q M N S L R A E
H66 H67 H68 H69 H70 H71 H72 H73 H74 H75 H76 H77 H78 H79 H80 H81 H82 H82A H82B H82C H83 H84 H85
H66 H67 H68 H69 H70 H71 H72 H73 H74 H72B H72C H73 H75 H76 H77 H78 H79 H80 H81 H82 H82A H82B H82C H83 H84 H85
H66 H67 H68 H69 H70 H71 H72 H73 H74 H72A H72B H73 H75 H76 H77 H78 H79 H80 H81 H82 H82A H82B H82C H83 H84 H85
HFR3
D T A V Y Y C A R Q S K Y N T A G V F D Y W G Q G T
H86 H87 H88 H89 H90 H91 H92 H93 H94 H95 H96 H97 H98 H99 H100 H100A H101 H102 H103 H104 H105 H106 H107
H86 H87 H88 H89 H90 H91 H92 H93 H94 H95 H96 H97 H98 H99 H100 H100A H101 H102 H103 H104 H105 H106 H107
H86 H87 H88 H89 H90 H91 H92 H93 H94 H95 H96 H97 H98 H99 H100 H100A H101 H102 H103 H104 H105 H106 H107
CDR-H3
CDR-H3
CDR-H3
CDR-H3
HFR4
HFR4
HFR4
HFR4

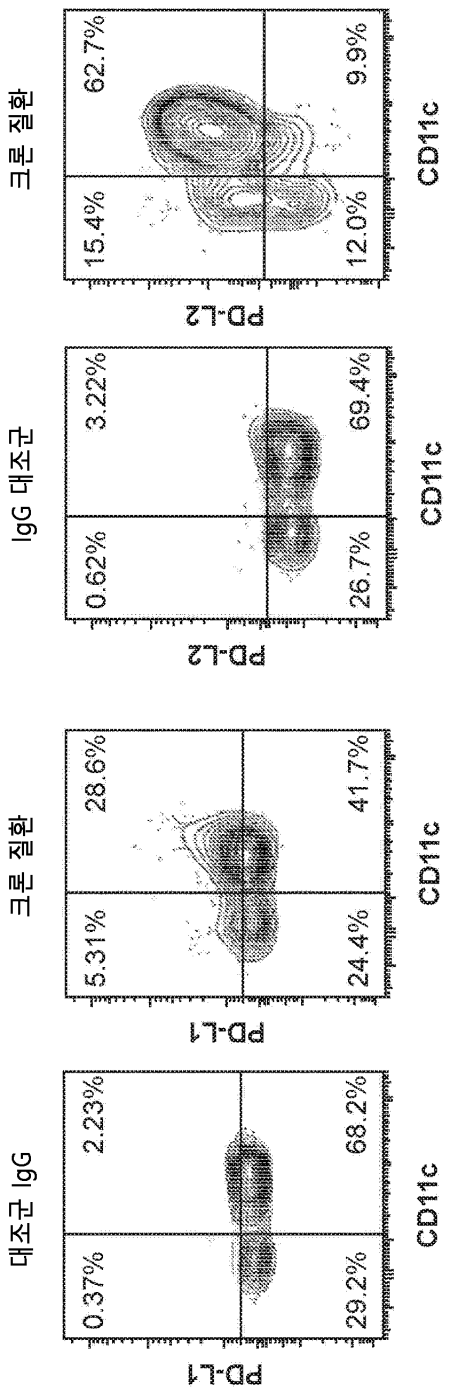
도면1b


질의 단백질 서열
초티아 번호매김
마틴 번호매김
카밧 번호매김
영역: 초티아
ABM
카밧
콘택트
LFR1
CDR-L1
LFR2
CDR-L2
LFR3

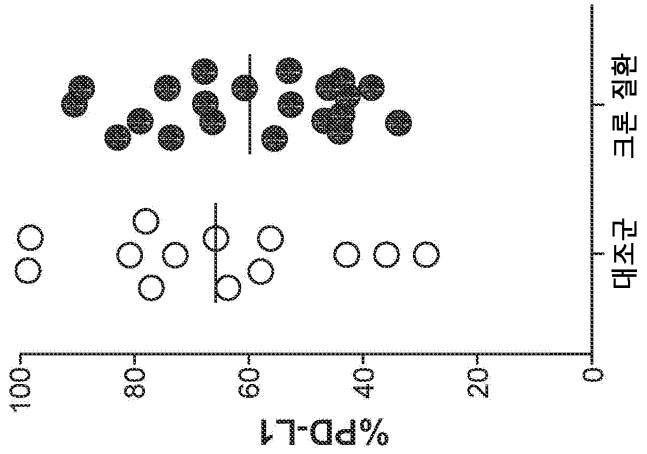
도면1bb


S G T D F T L T I S S L Q P E D E A T Y Y C Q
L67 L68 L69 L70 L71 L72 L73 L74 L75 L76 L77 L78 L79 L80 L81 L82 L83 L84 L85 L86 L87 L88 L89
L67 L68 L69 L70 L71 L72 L73 L74 L75 L76 L77 L78 L79 L80 L81 L82 L83 L84 L85 L86 L87 L88 L89
L67 L68 L69 L70 L71 L72 L73 L74 L75 L76 L77 L78 L79 L80 L81 L82 L83 L84 L85 L86 L87 L88 L89
CDR-L3
CDR-L3
CDR-L3
CDR-L3
Q W T I A L T T F G T Q G T K V E I K R T V
L90 L91 L92 L93 L94 L95 L96 L97 L98 L99 L100 L101 L102 L103 L104 L105 L106 L107 L108 L109 L110
L90 L91 L92 L93 L94 L95 L96 L97 L98 L99 L100 L101 L102 L103 L104 L105 L106 L107 L108 L109 L110
L90 L91 L92 L93 L94 L95 L96 L97 L98 L99 L100 L101 L102 L103 L104 L105 L106 L107 L108 L109 L110
LFR4
LFR4
LFR4
LFR4

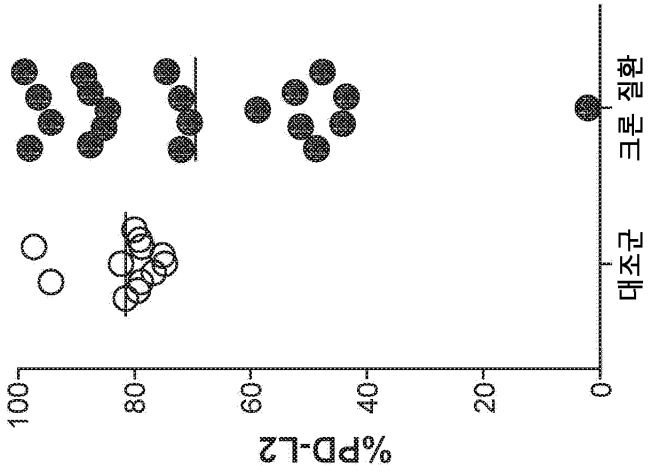
도면2


대조군 IgG
0.37%
2.23%
29.2%
68.2%
PD-L1
CD11c
크론 질환
5.31%
28.6%
24.4%
41.7%
PD-L1
CD11c
IgG 대조군
0.62%
3.22%
26.7%
69.4%
PD-L2
CD11c
크론 질환
15.4%
62.7%
12.0%
9.9%
PD-L2
CD11c

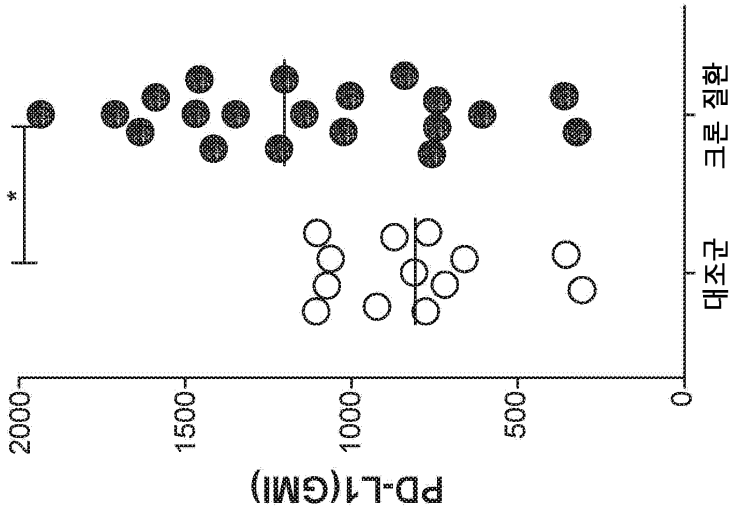
도면3a



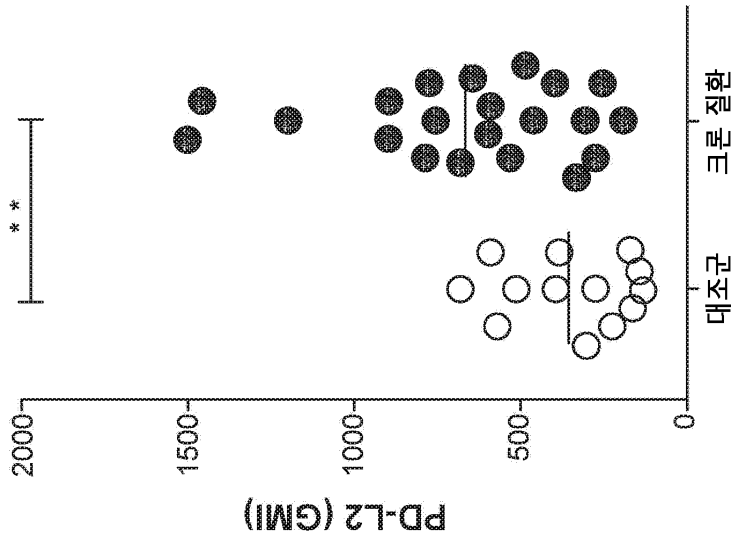
도면3b



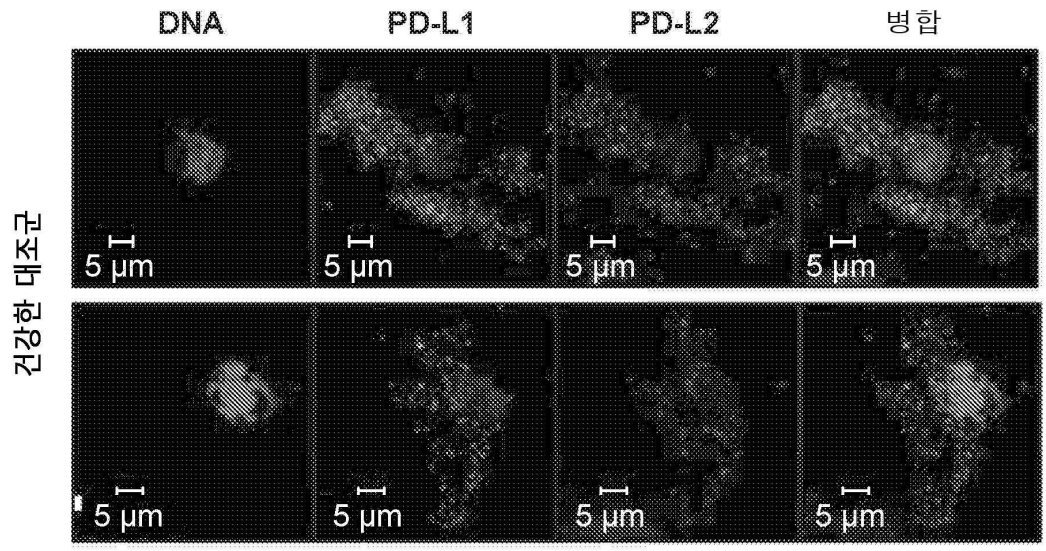
도면3c



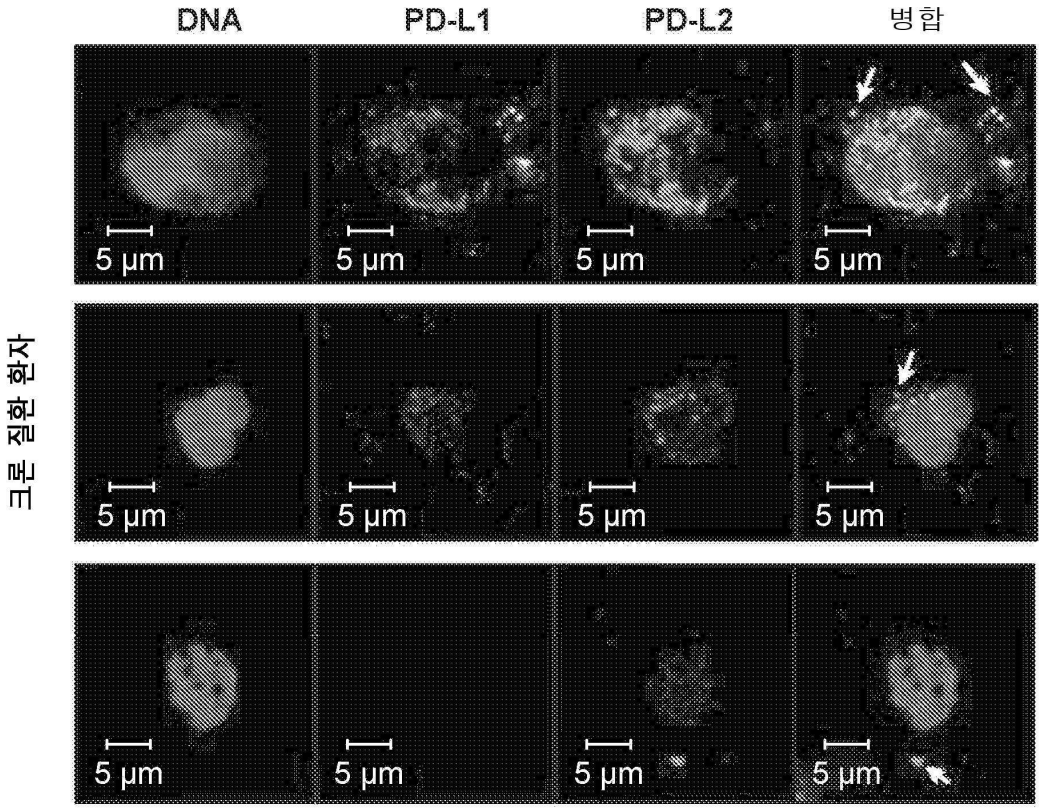
도면3d


PD-L2 (GMI)
2000
1500
1000
500
0
대조군
크론 질환
* *

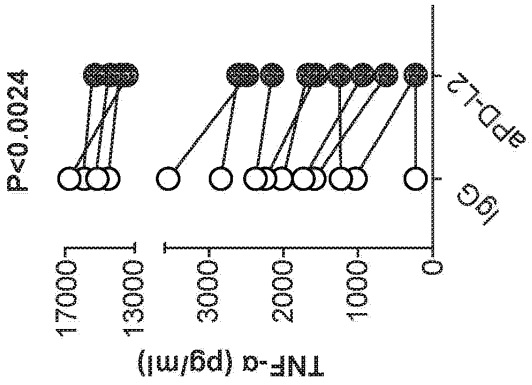
도면4a


DNA
PD-L1
PD-L2
병합
건강한 대조군
5 μm

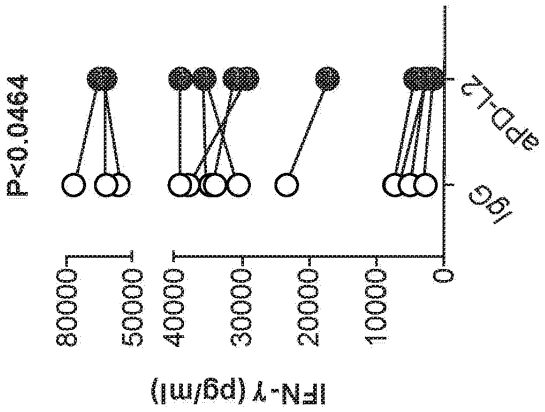
도면4b


DNA
PD-L1
PD-L2
병합
크론 질환 환자
5 μm

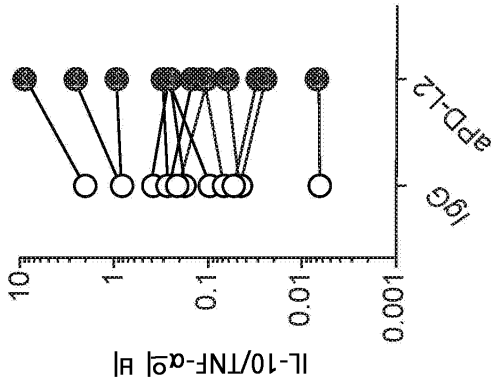
도면5a


P<0.0024
αPD-L2
IgG
17000
13000
3000
2000
1000
0
TNF-α (pg/ml)

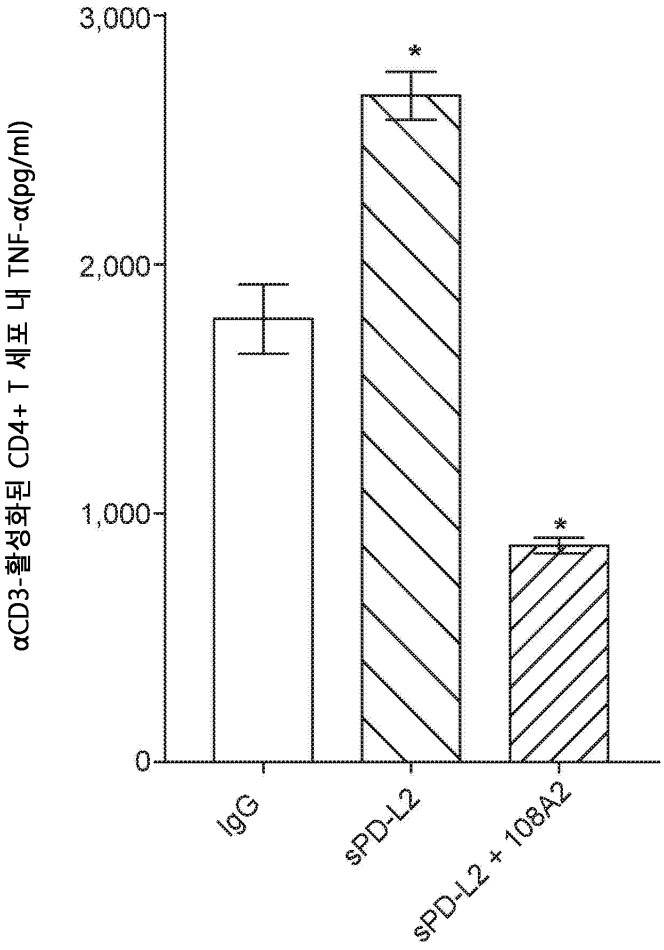
도면5b


P<0.0464
IgG
apD-L2
0
10000
20000
30000
40000
50000
80000
IFN-γ (pg/ml)

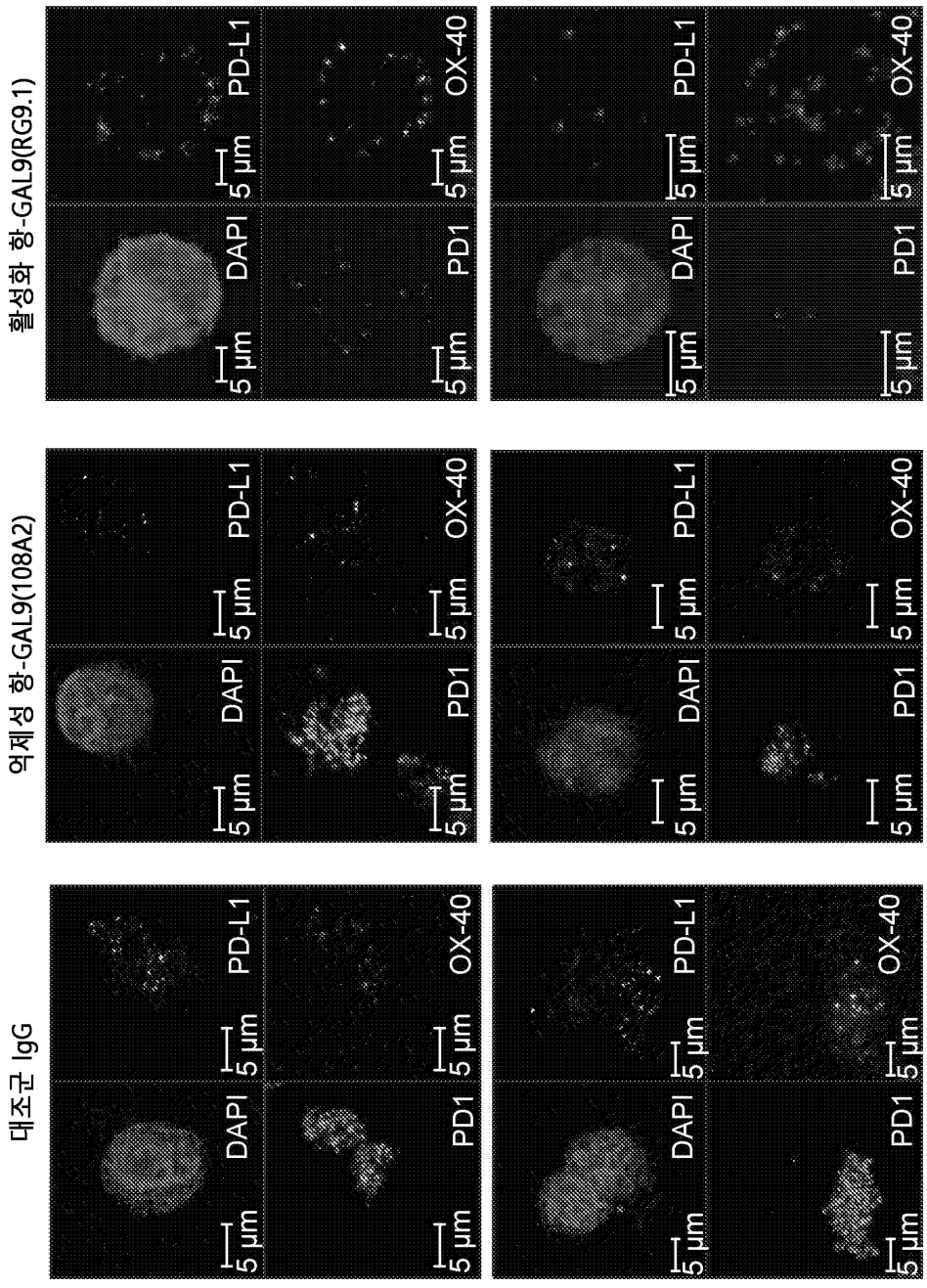
도면5c


IgG
apD-L2
10
1
0.1
0.01
0.001
IL-10/TNF-α의 비

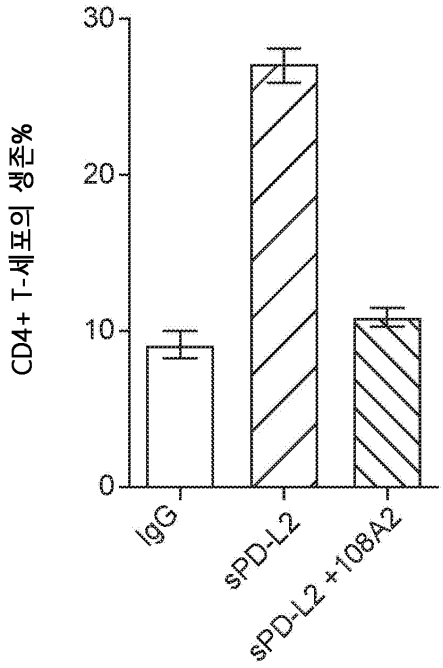
도면6


αCD3-활성화된 CD4+ T 세포 내 TNF-α(pg/ml)
3,000
2,000
1,000
0
*
*
IgG
sPD-L2
sPD-L2 + 108A2

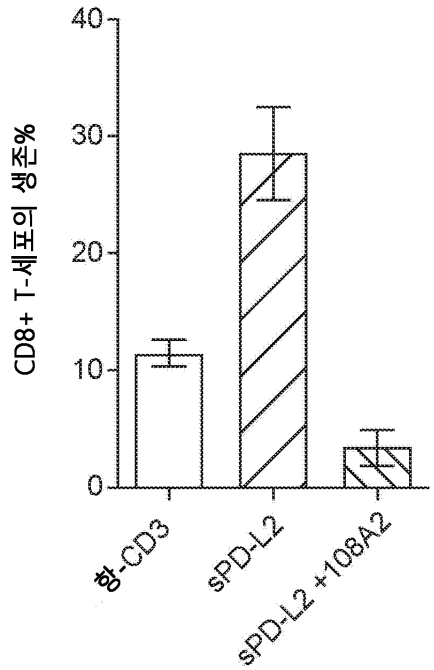
도면7



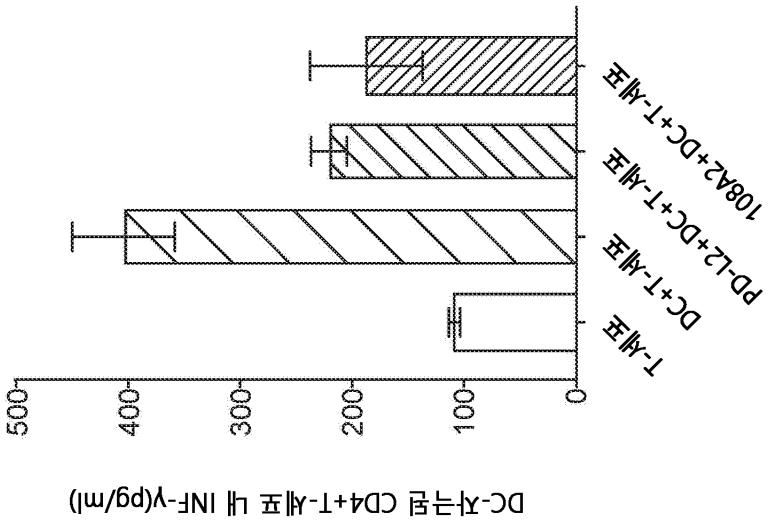
도면8a


CD4+ T-세포의 생존%
30
20
10
0
IgG
sPD-L2
sPD-L2 +108A2

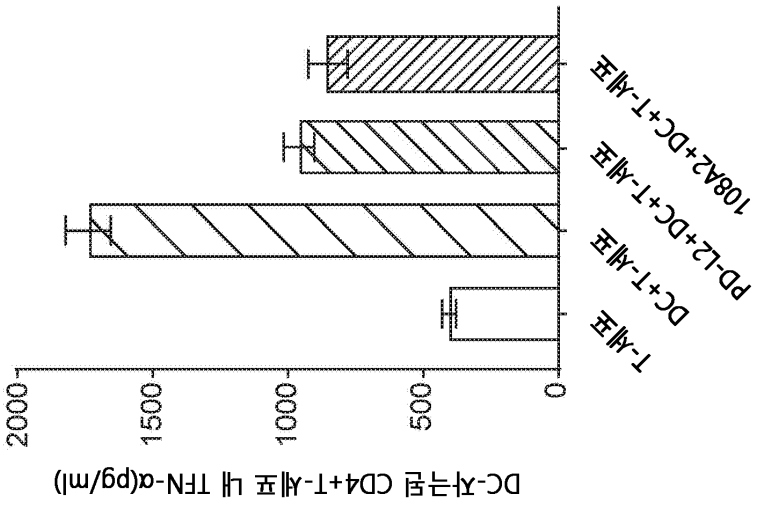
도면8b


CD8+ T-세포의 생존%
40
30
20
10
0
항-CD3
sPD-L2
sPD-L2 +108A2

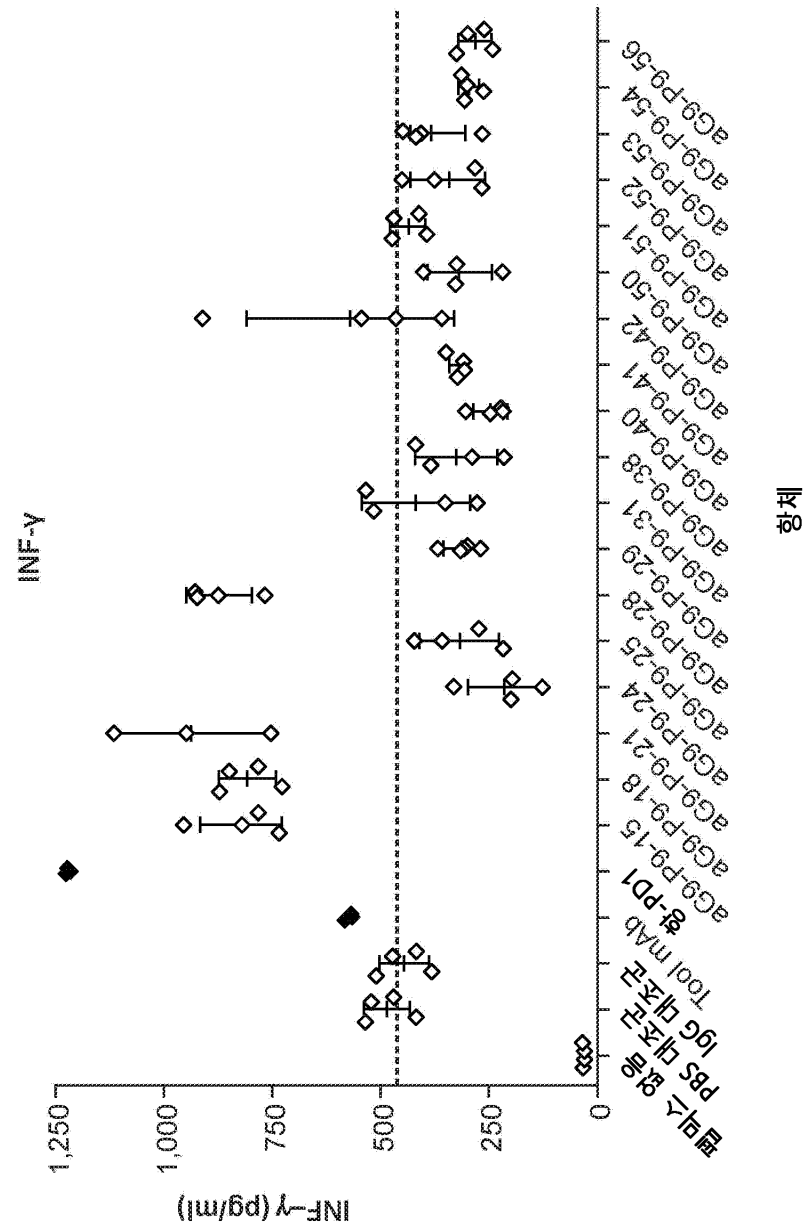
도면9a


T-세포
DC+T-세포
PD-L2+DC+T-세포
108A2+DC+T-세포
0
100
200
300
400
500
DC-자극된 CD4+T-세포 내 INF-γ(pg/ml)

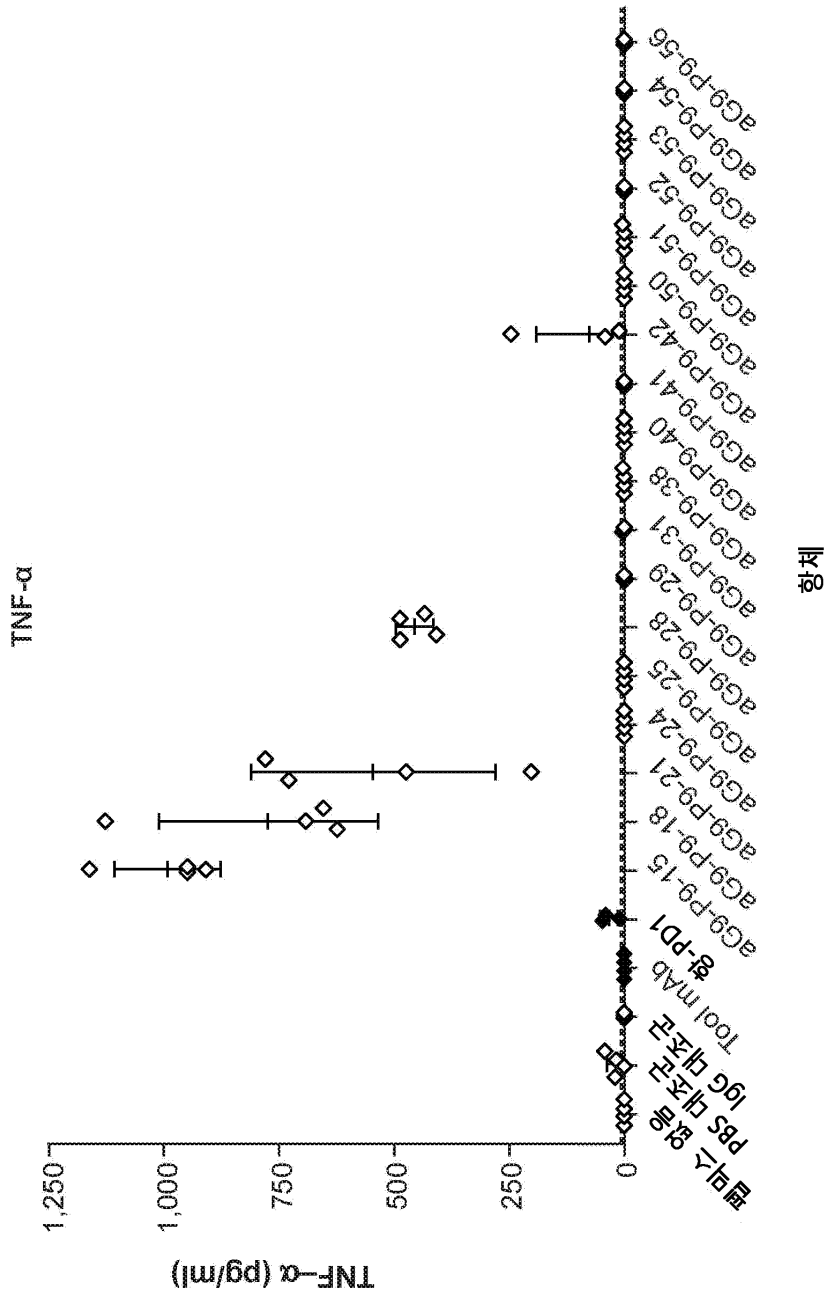
도면9b


T-세포
DC+T-세포
PD-L2+DC+T-세포
108A2+DC+T-세포
0
500
1000
1500
2000
DC-자극된 CD4+T-세포 내 TFN-α(pg/ml)

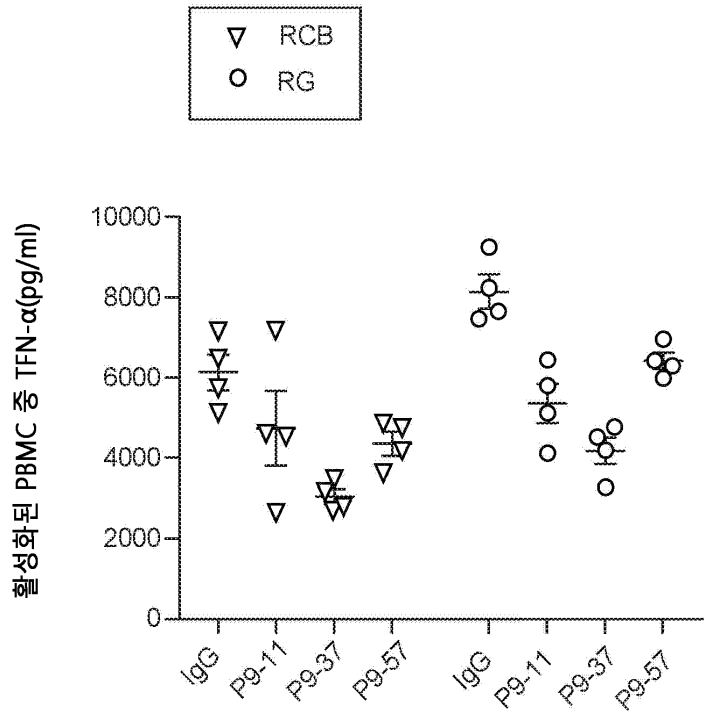
도면10a


INF-γ
INF-γ (pg/ml)
1,250
1,000
750
500
250
0
항체
불의 양성
PBS 대조군
IgG 대조군
Tool mAb
항-PD1
aCg9-p9-15
aCg9-p9-18
aCg9-p9-21
aCg9-p9-24
aCg9-p9-25
aCg9-p9-28
aCg9-p9-29
aCg9-p9-31
aCg9-p9-38
aCg9-p9-40
aCg9-p9-41
aCg9-p9-42
aCg9-p9-50
aCg9-p9-51
aCg9-p9-52
aCg9-p9-53
aCg9-p9-54
aCg9-p9-56

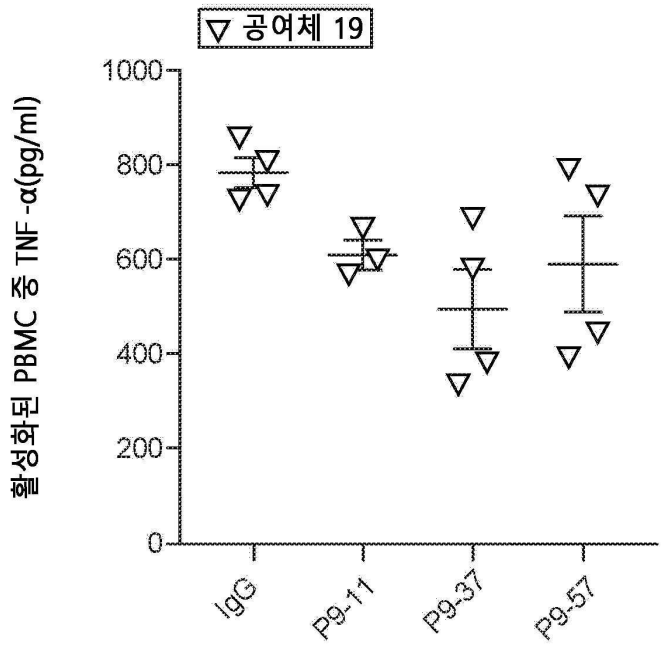
도면10b


TNF-α
TNF-α (pg/ml)
1,250
1,000
750
500
250
0
항체
배지 only
PBS 대조군
IgG 대조군
Tool mAb
항-PD1
aCG9-P9-15
aCG9-P9-18
aCG9-P9-21
aCG9-P9-24
aCG9-P9-25
aCG9-P9-28
aCG9-P9-29
aCG9-P9-31
aCG9-P9-38
aCG9-P9-40
aCG9-P9-41
aCG9-P9-42
aCG9-P9-50
aCG9-P9-51
aCG9-P9-52
aCG9-P9-53
aCG9-P9-54
aCG9-P9-56

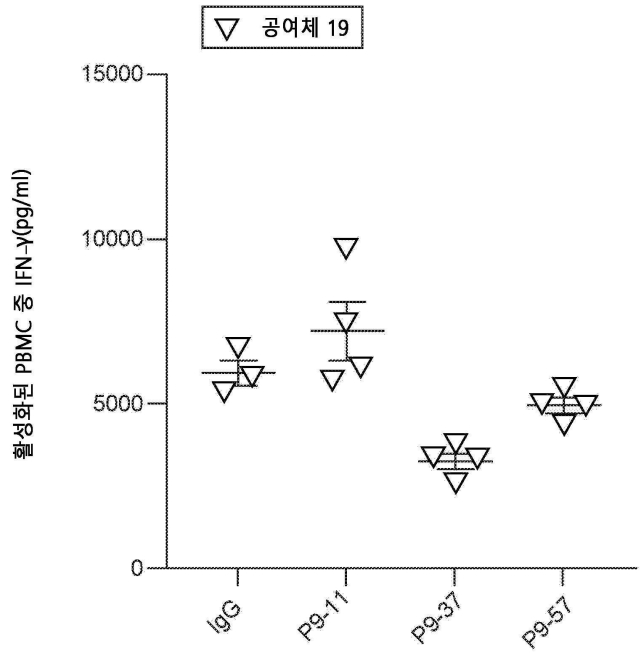
도면11a


RCB
RG
활성화된 PBMC 중 TFN-α(pg/ml)
10000
8000
6000
4000
2000
0
IgG
P9-11
P9-37
P9-57
IgG
P9-11
P9-37
P9-57

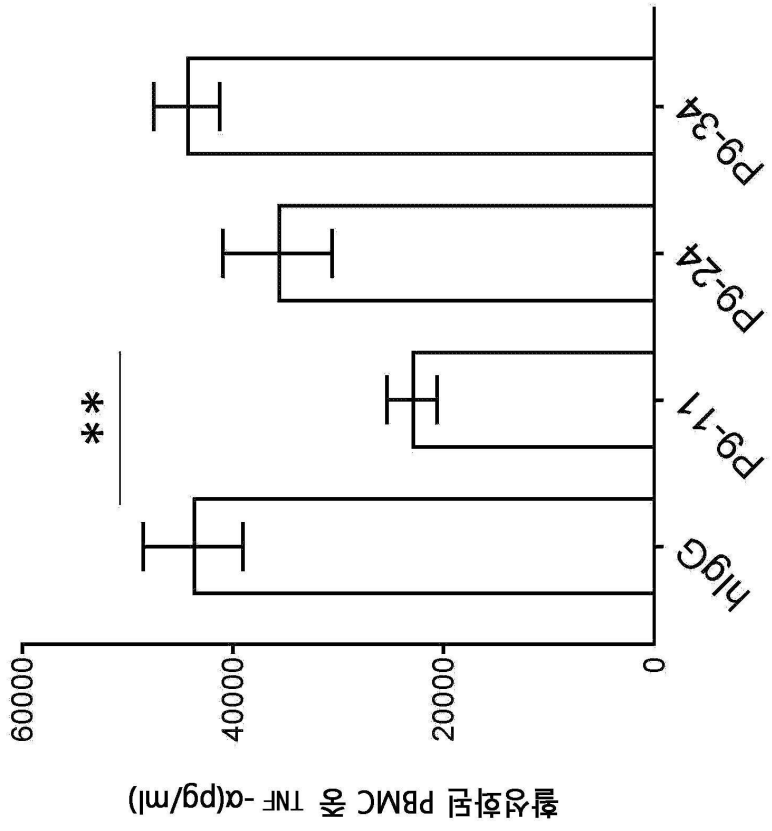
도면11b


공여체 19
활성화된 PBMC 중 TNF -α(pg/ml)
1000
800
600
400
200
0
IgG
P9-11
P9-37
P9-57

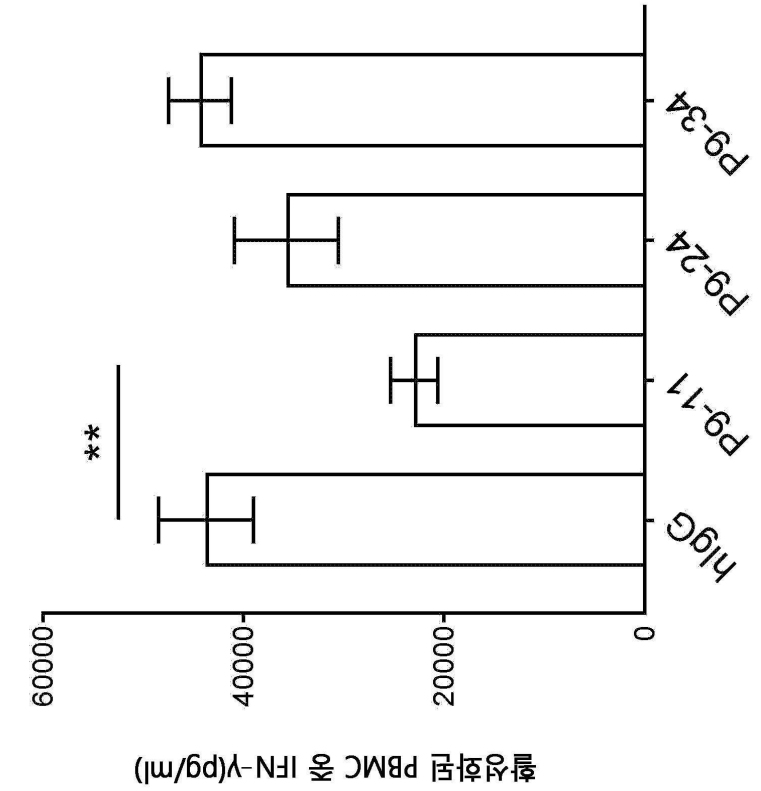
도면11c


공여체 19
15000
10000
5000
0
활성화된 PBMC 중 IFN-γ(pg/ml)
IgG
P9-11
P9-37
P9-57

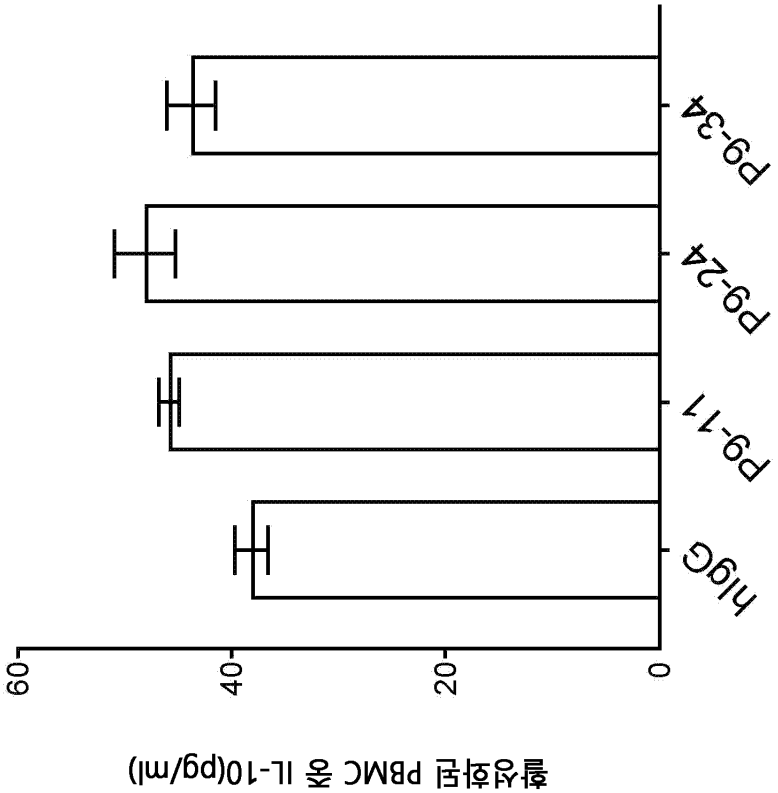
도면12a


60000
40000
20000
0
활성화된 PBMC 중 TNF-α(pg/ml)
hIgG
P9-11
P9-24
P9-34
**

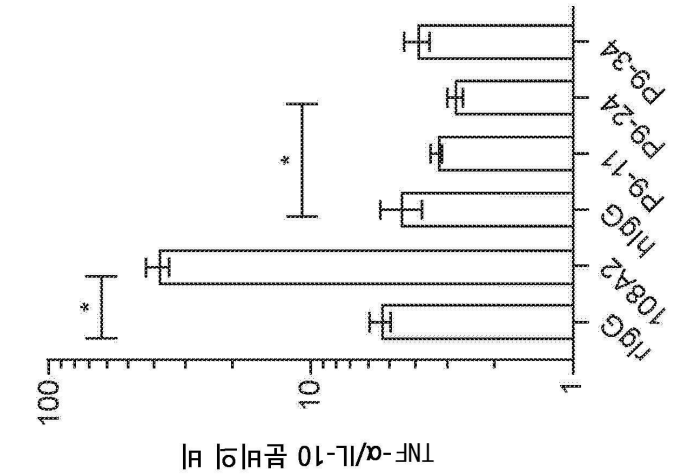
도면12b


활성화된 PBMC 중 IFN-γ(pg/ml)
0
20000
40000
60000
hIgG
P9-11
P9-24
P9-34
**

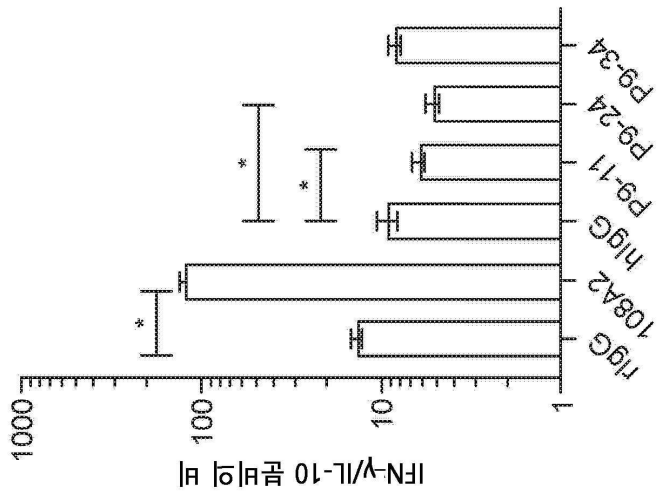
도면12c


활성화된 PBMC 중 IL-10(pg/ml)
0
20
40
60
hIgG
P9-11
P9-24
P9-34

도면13a


TNF-α/IL-10 분비의 비
100
10
1
*
*
rIgG
108A2
hIgG
P9-11
P9-24
P9-34

도면13b


IFN-γ/IL-10 분비의 비
1000
100
10
1
*
*
*
rIgG
108A2
hIgG
P9-11
P9-24
P9-34