



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0064953
(43) 공개일자 2022년05월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 37/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7002176
(22) 출원일자(국제) 2020년06월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년01월20일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2020/051495
(87) 국제공개번호 WO 2020/254826
국제공개일자 2020년12월24일
(30) 우선권주장
19181870.7 2019년06월21일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
소리소 파마슈티컬스 인크.
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 엘 카미노 리
얼 12230 스위트 230
(72) 발명자
크로우 스콧
영국 씨비22 3취엔 케임브리지셔 케임브리지 바브
라함 케임브리지 로드 코플리 힐 비지니스 파크
로어 코트 1 브이에이치스퀘어드 리미티드
큐빗 마리온
영국 씨비22 3취엔 케임브리지셔 케임브리지 바브
라함 케임브리지 로드 코플리 힐 비지니스 파크
로어 코트 1 브이에이치스퀘어드 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 폴리펩티드

(57) 요약

특히, IL-23에 결합하는 면역글로불린쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드로서, 면역글로불린쇄 가변 도메인은 3개의 상보성 결정 영역(CDR1 내지 CDR3) 및 4개의 프레임워크 영역(FR1 내지 FR4)을 포함하며, CDR1은 서열번호 1과 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하고, CDR2는 서열번호 2와 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, CDR3은 서열번호 3과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드가 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/22 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/569 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)

(72) 발명자

칼튼 텡

영국 씨비22 3쥐엔 케임브리지셔 케임브리지 바브
라함 케임브리지 로드 코플리 힐 비즈니스 파크 로
어 코트 1 브이에이치스퀘어드 리미티드

매지오레 루애나

영국 씨비22 3쥐엔 케임브리지셔 케임브리지 바브
라함 케임브리지 로드 코플리 힐 비즈니스 파크 로
어 코트 1 브이에이치스퀘어드 리미티드

두아르테 루르데스

영국 씨비22 3쥐엔 케임브리지셔 케임브리지 바브
라함 케임브리지 로드 코플리 힐 비즈니스 파크 로
어 코트 1 브이에이치스퀘어드 리미티드

로버츠 케빈

영국 씨비22 3쥐엔 케임브리지셔 케임브리지 바브
라함 케임브리지 로드 코플리 힐 비즈니스 파크 로
어 코트 1 브이에이치스퀘어드 리미티드

웨스트 마이크

영국 씨비22 3쥐엔 케임브리지셔 케임브리지 바브
라함 케임브리지 로드 코플리 힐 비즈니스 파크 로
어 코트 1 브이에이치스퀘어드 리미티드

명세서

청구범위

청구항 1

IL-23에 결합하는 면역글로불린쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드로서, 면역글로불린쇄 가변 도메인은 3개의 상보성 결정 영역(CDR1 내지 CDR3) 및 4개의 프레임워크 영역(FR1 내지 FR4)을 포함하며, 여기서 CDR1은 서열번호 1과 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하고, CDR2는 서열번호 2와 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, CDR3은 서열번호 3과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, CDR1은 서열번호 1과 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나 그 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, CDR2는 서열번호 2와 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나 그 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, CDR3은 서열번호 3과 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나 그 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.

청구항 5

제1항에 있어서, CDR1은 서열번호 1을 포함하거나 그로 이루어지고, CDR2는 서열번호 2를 포함하거나 그로 이루어지며, CDR3은 서열번호 3을 포함하거나 그로 이루어진 것인 폴리펩티드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 8과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 55% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 65% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 96% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 97% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 98% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 99% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나 그 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.

청구항 7

제6항에 있어서, 서열번호 8을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 8

제7항에 있어서, 서열번호 8로 이루어진 폴리펩티드.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항체 단편인 폴리펩티드.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 면역글로불린쇄 가변 도메인으로 이루어진 폴리펩티드.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 면역글로불린쇄 가변 도메인은 VHH, VH 또는 VL인 폴리펩티드.

청구항 12

제11항에 있어서, 면역글로불린쇄 가변 도메인은 VHH 또는 VH인 폴리펩티드.

청구항 13

제12항에 있어서, 면역글로불린쇄 가변 도메인은 VHH인 폴리펩티드.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 폴리펩티드 및 적어도 하나의 상이한 폴리펩티드를 포함하는 작제물로서, 상이한 폴리펩티드는 TNF-알파에 결합하는 것인 작제물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상이한 폴리펩티드는 서열번호 67과 적어도 80%의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 작제물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 폴리펩티드는, 서열번호 74를 포함하거나 그로 이루어진 적어도 하나의 프로테아제-불안정성 링커에 의해 연결된 것인 작제물.

청구항 17

제16항에 있어서, 서열번호 46을 포함하거나 그로 이루어진 작제물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 평가 방법 A에서 5 nM 이하, 예를 들어 4 nM 이하, 예를 들어 3 nM 이하, 예를 들어 2 nM 이하, 예를 들어 1.7 nM 이하, 예를 들어 1.5 nM 이하, 예를 들어 1.4 nM 이하, 예를 들어 1.3 nM 이하, 예를 들어 1.2 nM 이하, 예를 들어 1.1 nM 이하, 예를 들어 1.0 nM 이하, 예를 들어 0.9 nM 이하, 예를 들어 0.8 nM 이하, 예를 들어 0.75 nM 이하, 예를 들어 0.70 nM 이하, 예를 들어 0.65 nM 이하, 예를 들어 0.60 nM 이하, 예를 들어 0.55 nM 이하, 예를 들어 0.50 nM 이하, 예를 들어 0.45 nM 이하, 예를 들어 0.40 nM 이하, 예를 들어 0.35 nM 이하, 예를 들어 0.30 nM 이하, 예를 들어 0.25 nM 이하, 예를 들어 0.20 nM 이하의 EC50으로 인간 IL-23을 중화시키는 것인 폴리펩티드 또는 작제물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드 또는 작제물은 10^{-6} M 이하, 예를 들어 10^{-7} M 이하, 예를 들어 10^{-8} M 이하, 예를 들어 10^{-9} M 이하, 예를 들어 10^{-10} M 이하, 예를 들어 10^{-11} M 이하, 예를 들어 10^{-12} M 이하, 예를 들어 10^{-13} M 이하의 Kd로 IL-23에 결합하는 것인 폴리펩티드 또는 작제물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드들은 트립신 및 키모트립신에 대해 실질적으로 내성인 폴리펩티드 또는 작제물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드 또는 작제물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물.

청구항 24

제23항에 있어서, 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환의 치료에서 사용하기 위한 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물.

청구항 25

자가면역 질환 및/또는 염증성 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 치료를 필요로 하는 사람에게 치료학적 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 26

자가면역 질환 및/또는 염증성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물의 용도.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물은 경구 투여되는 것인 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물, 방법 또는 용도.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환은 크론병 또는 궤양성 대장염인 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물, 방법 또는 용도.

청구항 29

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드 또는 작제물을 코딩하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 30

제29항에 있어서, 서열번호 10과 70% 이상, 예를 들어 80% 이상, 예를 들어 90% 이상, 예를 들어 95% 이상, 예를 들어 99% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나 그 서열로 이루어진 폴리뉴클레오티드.

청구항 31

제30항에 있어서, 서열번호 10을 포함하거나 그로 이루어진 것인 폴리뉴클레오티드.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인터류킨-23(IL-23)에 결합하는 면역글로블린쇄 가변 도메인(또는 ICVD)을 포함하는 폴리펩티드뿐만 아니라 이러한 폴리펩티드를 포함하는 작제물 및 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 이러한 폴리펩티드를 제조하는 방법, 이러한 폴리펩티드를 포함하는 핵산을 포함하는 cDNA 및 벡터, 이러한 폴리펩티드를 발현시키거나 발현시킬 수 있는 숙주 세포, 및 이러한 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] IL-23은 생리학 및 병리학 둘 모두의 조절에 역할을 하는 다면발현성 사이토카인이다. IL-23은 염증 및 면역-조절과 관련된 기능을 가지고, 만성 염증의 전과 및 염증성 장 질환(IBD, 예를 들어 크론병(CD) 및 궤양성 대장염

(UC))을 포함하는 자가면역 질환의 관련된 병리에 중요한 것으로 간주된다(Croxford et al, 2012; Teng et al, 2015; Furfaro et al, 2017)). IBD를 갖는 환자에서, IL-23 생산은 장 염증 부위에서 증가한다. IL-23은 병원성 T 세포에 대한 직접적인 효과를 통해 염증을 조정한다. IL-23은 IBD 상피내 림프구 및 NK 세포의 활성화를 향상하고, 선천 림프구 세포에 의한 전염증성 사이토카인 생산을 자극한다(Eken et al, 2014). IL-23은 IL-12 사이토카인 패밀리 내의 이중-다이머 사이토카인이다. IL-23 및 IL-12는 공통 p40 서브유닛을 공유하며, 이는 IL-23을 형성하기 위해 리간드-특이 IL-23p19 서브유닛(p19, IL-23A 및 인터류킨-23 서브유닛 알파)과 및 IL-12를 형성하기 위해 IL-12p35와 다이머화한다. 상이한 염증성 장 질환의 모델에서의 전임상 연구의 결과는 IL-23이 장 염증 및 병리를 촉진한다는 것을 명확하게 입증한다. IL-12와 구조적으로 관련되어 있지만, 이러한 모델에서 IL-23 특이적 중화 항체로의 연구에서는, IL-23 및 IL-12가 점막 및 전신 면역 반응에서 다른 역할을 하며, IL-23의 선택적 고갈이 전신 면역 반응을 보존하면서 장 염증을 제거할 수 있다는 것을 밝혔다.

- [0003] 항-TNF 단일 클론 항체는 크론병 및 궤양성 대장염의 치료를 변화시켰다. TNF 활성을 중화시킴으로써, 항체, 예를 들어 인플릭시맙 및 아달리무맙은 많은 환자에서 점막 치유를 촉진하고 장기적인 관해를 유도한다. 그러나, 항-TNF 제제가 처방된 환자의 대략 1/3은 1차 무반응자이다. 1차 반응자들 주에서, 후속 반응 손실은 연간 10 내지 50%로 다양할 수 있다(2차 무반응)(Colombel et al. 2007; Hanauer et al. 2002, 2006; Sandborn et al. 2007; Schreiber et al. 2007). 1차 무반응을 갖는 환자는 2차 항-TNF 제제로의 전환으로부터 이익을 얻을 가능성이 없으며, 결과적으로, 다른 염증성 경로를 타겟화하는 치료 전략이 필요하다.
- [0004] 상기 내용은, IL-23이 IBD의 치료를 위한 치료 타겟일 수 있고, 또한, 전신 투여보다 국소 투여에 대한 근거를 제공함을 시사한다(McGovern and Powrie, 2007). 또한, 이러한 제제는 항-TNF 항체가 실패한 상황에서 IBD에 대한 효과적인 치료를 제공할 수 있다.
- [0005] W02007005955호 및 W02007027714호에는 항-IL-23p19 항체가 개시되어 있다.
- [0006] 최근에, IL-23의 p19 서브유닛을 선택적으로 결합하는 완전 인간 IgG₂ 단일 클론 항체인 브라지쿠맙(AMG-139)의 역가 및 안전성은 항-TNF α 요법에 실패했거나 이러한 요법에 대해 비내성인 활동성 CD를 갖는 환자에서 조사되었다(Sandborn et al 2018, Sands et al 2017). 브라지쿠맙에 비해 본 발명의 여러 폴리펩티드의 우수성은 하기 실시예 2 및 실시예 5에서 입증된다.
- [0007] 종래 기술의 추가 항-IL-23 제제는 37D5이며, 이는 항-IL-23p19 도메인 항체(VHH)이다(Desmyter et al 2017). 37D5에 비해 본 발명의 여러 폴리펩티드의 우수성은 하기 실시예 5에서 입증된다.
- [0008] 적어도 일부 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 종래 기술의 항-IL-23 물질과 비교하여 하기 장점들 중 하나 이상을 가질 수 있다:
- [0009] (i) IL-23에 대한 친화력 증가;
- [0010] (ii) IL-23에 대한 특이성 증가;
- [0011] (iii) IL-23에 대한 중화 능력 증가;
- [0012] (iv) IL-12에 비해 IL-23에 대한 특이성 증가;
- [0013] (v) 인간 및 시노물구스 원숭이와 같은 상이한 종으로부터의 IL-23과의 교차-반응성 증가;마우스, 시노물구스 원숭이 또는 인간에 투여될 때 면역원성 감소;
- [0014] (vii) 프로테아제의 존재 하에서, 예를 들어 (a) 소장 및/또는 대장에서 발견되는 프로테아제, 및/또는 IBD 및/또는 IBD 염증성 프로테아제, 예를 들어 트립신, 키모트립신, MMP3, MMP10, MMP12, 다른 MMP 및 카텝신의 존재 하에, 및/또는 (b) 소장 및/또는 대장에서 발견된 미생물 세포의 용해에 의해 능동적으로 분비 및/또는 방출되는, 장내 공생 미생물군 및/또는 병원성 박테리아로부터의 프로테아제의 존재 하에서의 안정성 증가;
- [0015] (viii) 생산 동안 프로테아제 분해에 대한 안정성(예를 들어, 효모 프로테아제에 대한 내성) 증가;
- [0016] (ix) 경구 투여에 대한 적합성 증가;
- [0017] (x) 경구 투여 후 장관 및 점막 고유층으로의 국소 전달에 대한 적합성 증가;
- [0018] (xi) 이중성 숙주, 예를 들어 박테리아, 예를 들어 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 또는 아스페르길루스(*Aspergillus*), 사카로마이세스(*Saccharomyces*), 클루이베로마이세스(*Kluyveromyces*), 한세놀라(*Hansenula*) 또는 피치아(*Pichia*) 속에 속하는 효모, 예를 들어 사카로마이세스 세레비시아에(*Saccharomyces cerevisiae*) 또

는 피치아 파스토리스(*Pichia pastoris*)에서의 발현에 대한 적합성 증가;

- [0019] (xii) 제약에서의 사용을 위한 적합성, 및 제약에서의 사용을 위한 특성 개선;
- [0020] (xiii) 기능성 식품에서의 사용을 위한 적합성, 및 기능성 식품에서의 사용을 위한 특성 개선;
- [0021] (xiv) 조직 침투, 예를 들어 점막하 점막 고유층에 접근하기 위한 염증이 있는 결장 점막 상피 및 점막하 조직의 침투 개선;
- [0022] (xv) 예를 들어, 인간 면역글로불린과 서열 유사성의 증가로 인한 인간에서의 면역원성 감소;
- [0023] (xvi) 다중특이적 포맷으로의 포맷화에 대한 적합성 증가;
- [0024] (xvii) 신규한 에피토프에 대한 결합.
- [0025] 상기 장점 (i) 내지 (xvii)은 잠재적으로 1차 포맷 또는 다가 포맷, 예를 들어 바이헤드(bihead) 포맷(예를 들어, 동종바이헤드(homobihead) 또는 이종바이헤드(heterobihead) 포맷)의 본 발명의 폴리펩티드에 의해 실현될 수 있다.

발명의 내용

- [0026] 본 발명자는 IL-23에 결합하는 면역글로불린 쇠 가변 도메인을 포함하는 놀랍게도 이로운 폴리펩티드를 생산하였다. 이러한 폴리펩티드는 면역글로불린 쇠 가변 도메인 ID-L253T, 10E2, 10G10, 및 이러한 면역글로불린 쇠 가변 도메인 각각과 관련된 폴리펩티드이다.
- [0027] 이러한 폴리펩티드는 종래 기술 항-IL-23 제제 브라지쿠맙 및 37D5에 비해 예상치 못한 장점을 갖는 것으로 밝혀졌다(특히, 상기 백그라운드 섹션 및 하기 실시예 2 및 실시예 5 참조).
- [0028] 이러한 폴리펩티드는 특히, 놀랍게도 높은 역가로부터 이익을 얻는다. 이러한 것은 또한, 시노물구스 원숭이 IL-23과 교차 반응할 수 있고, 소장 및 대장의 프로테아제에 대한 노출에 대해 안정하게 존재한다. 일 실시형태에서, 이러한 폴리펩티드는 조작에 의해 더욱 향상된다. 이러한 더욱 향상된 폴리펩티드는 상기 장점으로부터 이익을 얻고, 장관의 통과 동안 이의 IL-23-중화 활성을 보유하고, 또한, 장관의 프로테아제, 예를 들어 포유동물 중으로부터의 예를 들어, 소화성, 염증성 및 미생물 프로테아제에 의한 분해 및/또는 비활성화에 저항한다.
- [0029] 이러한 폴리펩티드가 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환, 예를 들어 염증성 장 질환(예를 들어, 크론병 또는 궤양성 대장염)의 예방 또는 치료에서 또는 점막의 예방 또는 치료에서 특히, 경구 투여될 때, 특별한 유용성을 가질 것으로 예상될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 여러 폴리펩티드가, 항-TNF α 요법으로 실패하거나 이에 대해 내약성이 없는 활동성 CD를 갖는 환자에서 조사된 IL-23의 p19 서브유닛을 선택적으로 결합하는 완전 인간 IgG2 단일 클론 항체인, 브라지쿠맙에 비해 우수한 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 브라지쿠맙에 비해 본 발명의 여러 폴리펩티드의 우수성은 하기 실시예 2 및 실시예 5에서 입증된다.
- [0031] 또한, 본 발명의 여러 폴리펩티드가 항-IL-23p19 도메인 항체(VHH)인 37D5와 비교하여 우수한 특성을 갖는다는 것이 발견되었다(Desmyter et al 2017). 37D5에 비해 본 발명의 여러 폴리펩티드의 우수성은 하기 실시예 5에서 입증된다.
- [0032] 특정 실시형태에서, 본 발명자는 항-TNF-알파 폴리펩티드와 함께 '바이헤드(bihead)' 포맷의 상기 폴리펩티드를 제공하였다. 본원에 제공된 데이터는 IL-23 및 TNF-알파의 위장관-제한 길항작용을 조합하는 치료 방식이 단독 타겟에 대한 단일 요법보다, 염증성 장 질환을 갖는 환자 중 더 높은 비율에서, 더 긴 기간 동안 더 큰 정도의 역가를 달성할 수 있음을 예시한다.
- [0033] 일 양태에서, 본 발명은 IL-23에 결합하는 면역글로불린 쇠 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드로서, 면역글로불린 쇠 가변 도메인은 3개의 상보성 결정 영역(CDR1 내지 CDR3) 및 4개의 프레임워크 영역(FR1 내지 FR4)을 포함하며, 여기서 CDR1은 서열번호 1과 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, CDR2는 서열번호 2와 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, CDR3은 서열번호 3과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 폴리펩티드를 제공한다.
- [0034] 추가 양태에서, 본 발명은 IL-23에 결합하는 면역글로불린 쇠 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드로서, 면역글로불린 쇠 가변 도메인은 3개의 상보성 결정 영역(CDR1 내지 CDR3) 및 4개의 프레임워크 영역(FR1 내지 FR4)을

포함하며, 여기서 CDR1은 서열번호 14와 60% 이상의 서열 동일성과 공유하는 서열을 포함하며, CDR2는 서열번호 15와 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, CDR3은 서열번호 16과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 폴리펩티드를 제공한다.

- [0035] 추가 양태에서, 본 발명은 IL-23에 결합하는 면역글로불린쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드로서, 면역글로불린쇄 가변 도메인은 3개의 상보성 결정 영역(CDR1 내지 CDR3) 및 4개의 프레임워크 영역(FR1 내지 FR4)을 포함하며, 여기서 CDR1은 서열번호 22와 60% 이상의 서열 동일성과 공유하는 서열을 포함하며, CDR2는 서열번호 23과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, CDR3은 서열번호 24와 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 폴리펩티드를 제공한다.
- [0036] 추가 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 2개 이상의 동일한 폴리펩티드를 포함하는 작제물을 제공한다.
- [0037] 추가 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 적어도 하나의 폴리펩티드 및 적어도 하나의 상이한 폴리펩티드를 포함하는 작제물로서, 상이한 폴리펩티드는 TNF-알파에 결합하는 작제물을 제공한다.
- [0038] 추가 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 적어도 하나의 폴리펩티드 및 적어도 하나의 상이한 폴리펩티드를 포함하는 작제물로서, 상이한 폴리펩티드는 TNF-알파 이외의 타겟에 결합하는 작제물을 제공한다.
- [0039] 본 발명의 추가 양태는 이러한 문헌의 다른 곳에 개시된다.

도면의 간단한 설명

- [0040] 도 1 - ID-L210T로 치료된 생체 외 UC 감염이 있는 결장 점막 조직에 대한 평균 포스포-강도 값
- 도 2 - ID-L210T로 치료된 생체 외 UC 감염이 있는 결장 점막 조직에 대한 평균 포스포-강도 값(연속)
- 도 3 TNF-알파에 대한 FA1K의 중화 역가(트립신 절단 전 및 후)
- 도 4 - IL-23에 대한 FA1K의 중화 역가(트립신 절단 전 및 후)
- 도 5 - 인간 배설물 상청액에서 4시간 동안 인큐베이션 후 FA1K 부모 모노머 ID-38F 및 ID-L253T의 안정성
- 도 6- ID-L210T 및 ID-38F로 치료된 생체 외 UC 감염이 있는 결장 점막 조직에 대한 평균 포스포-강도 값
- 도 7 - ID-L210T 및 ID-38F로 치료된 생체 외 UV 감염이 있는 결장 점막 조직에 대한 평균 포스포-강도 값(연속).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0041] **서열의 설명**
- [0042] 서열번호 1 - ID-L253T CDR1의 폴리펩티드 서열
- [0043] 서열번호 2 - ID-L253T CDR2의 폴리펩티드 서열
- [0044] 서열번호 3 - ID-L253T CDR3의 폴리펩티드 서열
- [0045] 서열번호 4 - ID-L253T FR1의 폴리펩티드 서열
- [0046] 서열번호 5 - ID-L253T FR2의 폴리펩티드 서열
- [0047] 서열번호 6 - ID-L253T FR3의 폴리펩티드 서열
- [0048] 서열번호 7 - ID-L253T FR4의 폴리펩티드 서열
- [0049] 서열번호 8 - ID-L253T의 폴리펩티드 서열
- [0050] 서열번호 9 - ID-L253T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열(정지 코돈을 가짐)
- [0051] 서열번호 10 - ID-L253T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열(정지 코돈을 가지지 않음)
- [0052] 서열번호 11 - 12G1의 폴리펩티드 서열
- [0053] 서열번호 12 - 1E2의 폴리펩티드 서열
- [0054] 서열번호 13 - 10E2의 폴리펩티드 서열

- [0055] 서열번호 14 - 10E2 CDR1의 폴리펩티드 서열
- [0056] 서열번호 15 - 10E2 CDR2의 폴리펩티드 서열
- [0057] 서열번호 16 - 10E2 CDR3의 폴리펩티드 서열
- [0058] 서열번호 17 - 10E2 FR1의 폴리펩티드 서열
- [0059] 서열번호 18 - 10E2 FR2의 폴리펩티드 서열
- [0060] 서열번호 19 - 10E2 FR3의 폴리펩티드 서열
- [0061] 서열번호 20 - 10E2 FR4의 폴리펩티드 서열
- [0062] 서열번호 21 - 10G10의 폴리펩티드 서열
- [0063] 서열번호 22 - 10G10 CDR1의 폴리펩티드 서열
- [0064] 서열번호 23 - 10G10 CDR2의 폴리펩티드 서열
- [0065] 서열번호 24 - 10G10 CDR3의 폴리펩티드 서열
- [0066] 서열번호 25 - 10G10 FR1의 폴리펩티드 서열
- [0067] 서열번호 26 - 10G10 FR2의 폴리펩티드 서열
- [0068] 서열번호 27 - 10G10 FR3의 폴리펩티드 서열
- [0069] 서열번호 28 - 10G10 FR4의 폴리펩티드 서열
- [0070] 서열번호 29 - ID-L210T의 폴리펩티드 서열
- [0071] 서열번호 30 - ID-L237T의 폴리펩티드 서열
- [0072] 서열번호 31 - ID-L238T의 폴리펩티드 서열
- [0073] 서열번호 32 - ID-L239T의 폴리펩티드 서열
- [0074] 서열번호 33 - ID-L240T의 폴리펩티드 서열
- [0075] 서열번호 34 - ID-L241T의 폴리펩티드 서열
- [0076] 서열번호 35 - ID-L242T의 폴리펩티드 서열
- [0077] 서열번호 36 - ID-L243T의 폴리펩티드 서열
- [0078] 서열번호 37 - ID-L244T의 폴리펩티드 서열
- [0079] 서열번호 38 - ID-L245T의 폴리펩티드 서열
- [0080] 서열번호 39 - ID-L246T의 폴리펩티드 서열
- [0081] 서열번호 40 - ID-L247T의 폴리펩티드 서열
- [0082] 서열번호 41 - ID-L248T의 폴리펩티드 서열
- [0083] 서열번호 42 - ID-L249T의 폴리펩티드 서열
- [0084] 서열번호 43 - ID-L250T의 폴리펩티드 서열
- [0085] 서열번호 44 - ID-L251T의 폴리펩티드 서열
- [0086] 서열번호 45 - ID-L252T의 폴리펩티드 서열
- [0087] 서열번호 46 - FA1K의 폴리펩티드 서열
- [0088] 서열번호 47 - FA1K에서 ID-38F 아암의 폴리펩티드 서열
- [0089] 서열번호 48 - FA1K에서 ID-L253T 아암의 폴리펩티드 서열
- [0090] 서열번호 49 - FA1K에서 불안정한 링커의 폴리펩티드 서열

- [0091] 서열번호 50 - ID-L210T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0092] 서열번호 51 - ID-L237T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0093] 서열번호 52 - ID-L238T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0094] 서열번호 53 - ID-L239T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0095] 서열번호 54 - ID-L240T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0096] 서열번호 55 - ID-L241T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0097] 서열번호 56 - ID-L242T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0098] 서열번호 57 - ID-L243T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0099] 서열번호 58 - ID-L244T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0100] 서열번호 59 - ID-L245T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0101] 서열번호 60 - ID-L246T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0102] 서열번호 61 - ID-L247T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0103] 서열번호 62 - ID-L248T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0104] 서열번호 63 - ID-L249T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0105] 서열번호 64 - ID-L250T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0106] 서열번호 65 - ID-L251T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0107] 서열번호 66 - ID-L252T를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열
- [0108] 서열번호 67 - ID-38F의 폴리펩티드 서열
- [0109] 서열번호 68 - SpeI 부위를 함유한 3' 프라이머의 폴리뉴클레오티드 서열
- [0110] 서열번호 69 - 37D5의 폴리펩티드 서열
- [0111] 서열번호 70 - 브라지쿠맙 중쇄
- [0112] 서열번호 71 - 브라지쿠맙 경쇄
- [0113] 서열번호 72 - IL-23p19의 폴리펩티드 서열
- [0114] 서열번호 73 - IL-23p40의 폴리펩티드 서열
- [0115] 서열번호 74 - 프로테아제-불안정성 링커 포물러의 폴리펩티드 서열
- [0116] 서열번호 75 - 프로테아제-불안정성 링커의 폴리펩티드 서열
- [0117] 서열번호 76 - 비-프로테아제-불안정성 링커 포물러의 폴리펩티드 서열
- [0118] 서열번호 77 - 비-프로테아제-불안정성 링커의 폴리펩티드 서열

본 발명의 상세한 설명

VH 및 VHH를 포함한 항체 및 항체 단편을 포함하는 폴리펩티드

[0121] 종래의 항체 또는 면역글로불린(Ig)은 4개의 폴리펩티드 쇠: 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 단백질이다. 각 쇠는 불변 영역 및 가변 영역으로 분할된다. 중쇄 가변 도메인은 본원에서 VHC로 약칭되고, 경쇄(L) 가변 도메인은 본원에서 VLC로 약칭된다. 이들 도메인, 이와 관련된 도메인 및 이로부터 유래된 도메인은 본원에서 면역글로불린 쇠 가변 도메인으로 지칭된다. VHC 및 VLC 도메인은, "프레임워크 영역"("FR")으로 명명되는, 보다 보존된 영역으로 산재된, "상보성 결정 영역"("CDR")으로 명명되는 초가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 프레임워크 및 상보성 결정 영역은 정확하게 정의되어 있다(Kabat *et al* 1991). 통상의 항체에서, 각각의 VHC 및 VLC는 다음 순서로 아미노-말단에서 카복시-말단으로 배열된, 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성되어 있다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 2개의 중쇄 면역글로불린 쇠 및 2개의 경쇄 면역글

로블린 쇠의 통상의 항체 테트라머는, 예를 들어 디설파이드 결합 및 결합된 중쇄 유사성에 의해 상호-연결된 중쇄 및 경쇄 면역글로블린 쇠로 형성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, CL로 구성된다. 중쇄의 가변 도메인 및 경쇄의 가변 도메인은 항원과 상호작용하는 결합 도메인이다. 항체의 불변 영역은 통상적으로, 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 이펙터 세포) 및 고전적 상보성 시스템의 제1 성분(C1q)을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 항체의 결합을 매개한다. 용어 항체는 타입 IgA, IgG, IgE, IgD, IgM(뿐만 아니라 이의 서브타입)의 면역글로블린을 포함하고, 여기서 면역글로블린의 경쇄는 카파 또는 람다 타입일 수 있다. 2개의 동일한 중쇄(H) 및 2개의 동일한 경쇄(L) 폴리펩티드로부터 조립된 면역글로블린-감마(IgG) 항체의 전체 구조는 충분히 확립되어 있고 포유동물에서 고도로 보존되어 있다 (Padlan 1994).

- [0122] 종래의 항체 구조에 대한 예외는 낙타과의 혈청에서 발견된다. 종래의 항체에 추가하여, 이들 혈청은 특별한 IgG 항체를 보유한다. 중쇄 항체(HCAB)로서 공지된 이들 IgG 항체는 L 쇠 폴리펩티드가 없고 제1 불변 도메인(CH1)이 결여된다. 이의 N-말단 영역에서, 호모다имер 단백질의 H 쇠는, 이의 동족 항원과 회합하도록 작용하는, VHH로서 지칭되는 전용 면역글로블린 쇠 가변 도메인을 함유한다(Muyldermans 2013, Hamers-Casterman *et al* 1993, Muyldermans *et al* 1994).
- [0123] 본원에 사용된 바와 같은 항원-결합 단편(또는 "항체 단편" 또는 "면역글로블린 단편")은 IL-23에 특이적으로 결합하는 항체의 부분(예를 들어, 하나 이상의 면역글로블린 쇠가 전장은 아니지만 IL-23에 특이적으로 결합하는 분자)을 지칭한다. 용어 항원-결합 단편 내에 포괄되는 결합 단편의 예는 하기를 포함한다:
- [0124] (i) Fab 단편(VLC, VHC, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 일가 단편);
- [0125] (ii) F(ab')₂ 단편(힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 이가 단편);
- [0126] (iii) Fd 단편(VHC 및 CH1 도메인으로 이루어짐);
- [0127] (iv) Fv 단편(항체의 단일 아암(arm)의 VLC 및 VHC 도메인으로 이루어짐);
- [0128] (v) scFv 단편(VLC 및 VHC 영역이 쌍을 이루어 일가 분자를 형성하는 단일 단백질 쇠로서 제조될 수 있게 하는 합성 링커에 의해, 재조합 방법을 사용하여, 결합된 VLC 및 VHC 도메인으로 이루어짐);
- [0129] (vi) VH(VHC 도메인으로 이루어진 면역글로블린 쇠 가변 도메인(Ward *et al* 1989));
- [0130] (vii) VL(VLC 도메인으로 이루어진 면역글로블린 쇠 가변 도메인);
- [0131] (viii) V-NAR(연골어강 IgNAR로부터 VHC 도메인으로 이루어진 면역글로블린 쇠 가변 도메인(Roux *et al* 1998 및 Griffiths *et al* 2013));
- [0132] (ix) VHH.
- [0133] VHH 또는 VH 중 아미노산 잔기의 총 개수는 약 110개 내지 130개일 수 있고, 적합하게는 115개 내지 125개이고, 가장 적합하게는 121개이다.
- [0134] 본 발명의 면역글로블린 쇠 가변 도메인은, 예를 들어 핵산 합성을 위한 기법을 사용하여 면역글로블린 쇠 가변 도메인을 코딩하는 핵산을 제조한 후, 상기와 같이 수득된 핵산을 발현시킴으로써 수득될 수 있다. 구체적인 실시형태에 따라, 본 발명의 면역글로블린 쇠 가변 도메인은, 예를 들어 자연적으로 발생된 항체의 VH 또는 VHH 도메인과 같은 자연적으로 발생된 폴리펩티드의 아미노산 서열과 정확하게 동일한(즉, 그와 100%의 서열 동일성을 공유하는) 아미노산 서열을 가지는 것은 아니다.
- [0135] 본원에서 제공하는 예는 IL-23에 결합하는 면역글로블린 쇠 가변 도메인 그 자체에 관한 것이다. 그러나, 본원에 개시된 본 발명의 원리는 항체 및 항체 단편과 같은 IL-23에 결합하는 면역글로블린 쇠 가변 도메인을 포함하는 임의의 폴리펩티드에 동등하게 적용가능하다. 예를 들어, 본원에 개시된 항-IL-23 면역글로블린 쇠 가변 도메인은 폴리펩티드, 예를 들어 전장의 항체 내로 도입될 수 있다. 상기 접근법은, 다이머 작제물로서 발현된, (힌지, CH2 및 CH3 도메인을 포함하는) 인간 Fc 영역과의 융합물로서 조작된 항-HIV VHH를 제공하는 문헌[McCoy *et al* 2014]에 의해 입증된다.
- [0136] 비인간 면역글로블린 가변 도메인의 프레임워크 영역 중의 적어도 하나의 아미노산 잔기를 인간 가변 도메인으로부터의 상응하는 잔기로 치환하는 것이 인간화이다. 가변 도메인의 인간화가 인간에서의 면역원성을 감소시킬 수 있다.

- [0137] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 면역글로불린 쇠 가변 도메인을 포함한다. 더욱 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 면역글로불린 쇠 가변 도메인, 예를 들어 면역글로불린 중쇄 가변 도메인으로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 항체 또는 항체 단편이다. 더욱 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 항체 단편이다. 적합하게는, 항체 단편은 면역글로불린 쇠 가변 도메인, 예를 들어 VHH, VH 또는 VL이다. 적합하게는, 항체 단편은 VHH, VH, VL, V-NAR, scFv, Fab 단편, 또는 F(ab')₂ 단편이다. 적합하게는, 항체 단편은 면역글로불린 중쇄 가변 도메인이다. 더욱 적합하게는, 항체 단편은 VHH 또는 VH이고, 가장 적합하게는 VHH이다.
- [0138] **특이성, 친화력, 결합활성 및 교차-반응성**
- [0139] 특이성이란, 특정 항원-결합 폴리펩티드의 결합 대상이 될 수 있는 상이한 타입의 항원 또는 항원 결정기의 개수를 지칭한다. 항원-결합 폴리펩티드의 특이성은 특정 항원을 독특한 분자 엔티티(molecular entity)로서 인식하고, 그를 또 다른 것과 구별할 수 있는 항원-결합 폴리펩티드의 능력이다.
- [0140] 항원과 항원-결합 폴리펩티드의 해리에 대한 평형 상수(Kd)로 표현되는 친화력은 항원-결합 폴리펩티드 상의 결합 부위와 항원성 결정인자 사이의 결합 강도의 척도이며: Kd 값이 작을수록, 결합 폴리펩티드와 타겟 사이의 결합 강도는 더 강하다(대안적으로, 친화력은 또한 1/Kd인 친화력 상수(Ka)로 표시될 수 있다). 친화력은 관심의 대상이 되는 특정 항원에 의존하여 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다. 적합하게는, 친화력은 동적으로 전환 가능한 생체표민(예를 들어, "switchSENSE®", 문헌[Knezevic *et al* 2012] 참조)을 사용하거나 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된다.
- [0141] 결합활성은 항원-결합 폴리펩티드와 관련 항원 사이의 결합 강도의 척도이다. 결합활성은 항원 결정기와, 항원-결합 폴리펩티드 상의 이의 항원-결합 부위 사이의 친화력, 및 항원-결합 폴리펩티드 상에 존재하는 관련 결합 부위의 개수, 둘 모두에 관한 것이다.
- [0142] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 10⁻⁶ M 이하, 더욱 적합하게는, 10⁻⁷ M 이하, 더욱 적합하게는, 10⁻⁸ M 이하, 더욱 적합하게는, 10⁻⁹ M 이하, 더욱 적합하게는, 10⁻¹⁰ M 이하, 더욱 적합하게는, 10⁻¹¹ M 이하, 더욱 적합하게는, 10⁻¹² M 이하, 더욱 적합하게는, 10⁻¹³ M 이하의 해리 상수(Kd)로 IL-23과 결합할 것이다.
- [0143] 10⁻⁶ M 미만인 임의의 Kd 값은 결합을 나타내는 것으로 간주된다. 항원-결합 폴리펩티드의 항원 또는 항원 결정인자에 대한 특이적 결합은 예를 들어, 스캐차드(Scatchard) 분석 및/또는 경쟁적 결합 검정법, 예를 들어 방사성 면역 검정법(RIA), 효소 면역검정법(EIA) 및 샌드위치 경쟁 검정법, 및 당 분야에 공지된, 그의 다른 변형법을 포함한, 임의의 적합한 공지된 방식으로 측정될 수 있다. 적합하게는, 폴리펩티드의 친화력은 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된다.
- [0144] 일 실시형태에서, 폴리펩티드의 친화력은 센서 칩에 pH 5, 10 mM 나트륨 아세테이트 완충액 중 α-p40 포획 항체를 아민 결합시킴으로써 25°C에서 설정된다. IL-23은 이후에, 60초 동안 10 μl/분으로 2 μg/mL 또는 0.5 μg/mL를 유동시킴으로써 칩 상에 고정된다. 이는 P19 서브유닛을 폴리펩티드에 자유롭게 결합시킨다. 시험 폴리펩티드는 이후에, pH 7.4, 0.01 M HEPES, 0.15 M NaCl, 0.05% 폴리소르베이트 20 및 3 mM EDTA 완충액 중 0.0195 내지 5 nM(L253T) 또는 0.8 내지 500 nM(브라지쿠맘 Fab 제제)의 5개의 상이한 농도에서 30 μl/분으로 300초 온(on) 및 300초 오프(off) 동안 첨가된다. 결합된-항-P40은 60초 동안 10 μl/분에서 10 mM 글리신, pH 2과 함께 사이클 사이에서 재생된다. 이러한 방법은 하기 실시예 5.2에서 사용되었다.
- [0145] 항-IL-23 폴리펩티드, IL-23과 상호작용하는 폴리펩티드, 또는 IL-23에 대한 폴리펩티드 모두는 효과적으로, IL-23에 결합하는 폴리펩티드이다. 본 발명의 폴리펩티드는 IL-23 상의 선형 또는 입체형태적 에피토프에 결합할 수 있다.
- [0146] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 인간 IL-23에 결합한다. 더욱 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 개코원숭이 IL-23, 마모셋 IL-23, 시노몰구스 IL-23 및 레수스 IL-23으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가 영장류 IL-23 및 인간 IL-23 둘 모두에 결합할 것이다. 더욱 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 인간 IL-23 및 시노몰구스 IL-23 둘 모두에 결합한다.
- [0147] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 인간 IL-23을 중화시킨다. 더욱 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 개코원숭이 IL-23, 마모셋 IL-23, 시노몰구스 IL-23 및 레수스 IL-23으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가 영장류 IL-23 및 인간 IL-23 둘 모두를 중화시킬 것이다. 더욱 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 인간 IL-23 및 시노몰구스 IL-23 둘 모두를 중화시킨다.

- [0148] 적합하게는, IL-23은 서열번호 72(p19 서브유닛) 및 서열번호 73(p40 서브유닛)을 포함하는 폴리펩티드이며, 더
 옥 적합하게는, IL-23은 서열번호 72 및 73으로 이루어진 폴리펩티드이다. 적합하게는, IL-23p19는 서열번호 72
 를 포함하는 폴리펩티드이다. 더욱 적합하게는, IL-23p19는 서열번호 72로 이루어진 폴리펩티드이다. 하기 실시
 예에서 사용되는 p19 및 p40 서브유닛은 또한, 각각 단일 C-말단 6xHis 태그를 도입하였다.
- [0149] 인간으로부터의 IL-23 및 또 다른 종으로부터의 IL-23과, 예를 들어 시노몰구스 원숭이 IL-23과 반응("교차-반
 응")할 수 있는 폴리펩티드는 전임상 연구가 동물 모델에서 보다 용이하게 수행될 수 있게 하기 때문에 유리하
 다.
- [0150] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 IL-23의 수용체 결합 부위(들)에 있고/있거나 IL-23의 수용체 결합 부위
 (들)의 일부를 형성하는 에피토프에 대한 것이며, 이로써, 본 발명의 상기 폴리펩티드는 IL-23에 대한 결합 시
 예, 상기 IL-23에 의해 매개된 IL-23 수용체 가교 및/또는 이러한 수용체 가교에 의해 매개된 신호 전달을 억제
 또는 감소시킬 수 있다.
- [0151] 본 발명의 폴리펩티드는 IL-23 상의 하나 이상의 에피토프(들)에 결합한다. 본 발명의 일 양태에서, ID-L253T,
 12G1, 1E2, 10E2 또는 10G10, 더욱 적합하게는, ID-L253T와 IL-23 상의 동일한 에피토프에 결합하는 폴리펩티
 드가 제공된다. 설명 전반에 걸쳐 "IL-23"의 언급은 또한, 본 발명의 폴리펩티드가 IL-23의 p19 서브유닛에 대
 해 특이적인 것으로 예상되기 때문에, 적절한 경우에, "p19"로 대체될 수 있다.
- [0152] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 단리된다. "단리된" 폴리펩티드는 이의 원래의 환경으로부터 제거된 것이
 다. 예를 들어, 자연적으로 발생된 본 발명의 폴리펩티드가 자연계에서 공존 물질 중 일부 또는 모두로부터 분
 리되는 경우, 이는 단리된 것이다.
- [0153] **역가, 억제 및 중화**
- [0154] 역가는 주어진 강도의 효과를 일으키는 데 필요한 양과 관련하여 표현되는 치료제의 활성 척도이다. 저농도에서
 더 작은 반응을 일으키는 더 낮은 역가의 작용제와 비교하였을 때, 고도로 강력한 작용제는 저농도에서 더 큰
 반응을 일으킨다. 역가는 친화력 및 역가의 함수이다. 역가가란, 타겟 리간드에 대한 결합 시 생물학적 반응을
 일으킬 수 있는 치료제의 능력 및 상기 반응의 정량적 크기를 지칭한다. 반수 최대 유효 농도(EC50)라는 용어는
 지정된 노출 시간 후, 기준선과 최대 사이의 중간의 반응을 일으키는 치료제 농도를 지칭한다. 치료제는 억제
 또는 자극을 유발할 수 있다. 이는 일반적으로 역가의 척도로 사용되며, 본원에서 사용된다.
- [0155] 본 발명의 목적을 위한 중화 폴리펩티드는 IL-23에 결합하여, 실시예, 평가 방법 A에 기술된 ELISA와 같은,
 ELISA에 의해 측정된 경우, 이의 동족 수용체(IL-23R)에 대한 IL-23의 결합을 억제하는 폴리펩티드이다.
- [0156] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 IL-23-IL-23R 중화 ELISA(실시예, 평가 방법 A 참조)에서, 5 nM 이하, 예
 를 들어 4 nM 이하, 예를 들어 3 nM 이하, 예를 들어 2 nM 이하, 예를 들어 1.7 nM 이하, 예를 들어 1.5 nM 이
 하, 예를 들어 1.4 nM 이하, 예를 들어 1.3 nM 이하, 예를 들어 1.2 nM 이하, 예를 들어 1.1 nM 이하, 예를 들
 어 1.0 nM 이하, 예를 들어 0.9 nM 이하, 예를 들어 0.8 nM 이하, 예를 들어 0.75 nM 이하, 예를 들어 0.70 nM
 이하, 예를 들어 0.65 nM 이하, 예를 들어 0.60 nM 이하, 예를 들어 0.55 nM 이하, 예를 들어 0.50 nM 이하,
 예를 들어 0.45 nM 이하, 예를 들어 0.40 nM 이하의 EC50으로 인간 IL-23을 중화시킨다.
- [0157] **폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드 서열**
- [0158] 밀접한 관련이 있는 두 폴리펩티드 서열을 비교하기 위해, 폴리펩티드 서열에 대한 표준 설정 환경(BLASTP)을
 이용하여 NCBI BLAST v2.0을 사용함으로써 제1 폴리펩티드 서열과 제2 폴리펩티드 서열 사이의 "서열 동일성
 %"을 산출할 수 있다. 밀접한 관련이 있는 두 폴리뉴클레오티드 서열을 비교하기 위해, 뉴클레오티드 서열에 대
 한 표준 설정 환경(BLASTN)을 이용하여 NCBI BLAST v2.0을 사용함으로써 제1 뉴클레오티드 서열과 제2 뉴클레오
 티드 서열 사이의 "서열 동일성 %"을 산출할 수 있다. BLAST 알고리즘 매개변수 W, T 및 X는 정렬의 감도 및 속
 도를 결정한다. BLASTN 프로그램(뉴클레오티드 서열의 경우)은 디폴트로서 11개 단어 길이(W) 및 10의 기대값
 (E), M=5, N=-4 및 양 가닥의 비교를 사용한다. 아미노산 서열의 경우, BLASTP 프로그램은 디폴트로서 3의 단어
 길이, 및 10의 기대값(E), 및 BLOSUM62 점수 매트릭스(문헌[Henikoff & Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA
 89:10915 (1989)] 참조) 50의 정렬(B), 10의 기대값(E), M=5, N=-4 및 양 가닥의 비교를 사용한다. BLAST 알고
 리즘은 또한 두 서열간의 유사성의 통계적 분석을 수행한다(예를 들어, 문헌[Karlin & Altschul, Proc. Nat'l.
 Acad. Sci. USA 90:5873-5787 (1993)] 참조). BLAST 알고리즘에 의해 제공되는 유사성의 척도 중 하나는 최소
 확률 총합(P(N))인데, 이는 두 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열간의 매치가 우연히 일어날 확률의 지표를 제공

한다. 예를 들어, 시험 핵산을 참조 핵산과 비교했을 때의 최소 확률 총합이 약 0.2 미만, 더욱 적합하게는 약 0.01 미만, 및 가장 적합하게는 약 0.001 미만이면, 핵산은 참조 서열과 유사한 것으로 간주된다.

[0159] 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열이 이의 전체 길이에 걸쳐 100%의 서열 동일성을 공유한다면, 이는 다른 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열과 같거나, 또는 동일하다고 한다. 서열 잔기는 좌측에서 우측으로, 즉, 폴리펩티드의 경우, N-말단에서 C-말단으로; 폴리뉴클레오티드의 경우, 5' 말단에서 3' 말단으로 넘버링된다.

[0160] 서열 사이의 "차이"는 제1 서열과 비교하였을 때 제2 서열 위치의 단일 아미노산 잔기의 삽입, 결실 또는 치환을 지칭한다. 두 폴리펩티드 서열은 1개, 2개 이상의 상기와 같은 아미노산 차이를 함유할 수 있다. 다르게는 제1 서열과 동일한 (100%의 서열 동일성) 제2 서열의 삽입, 결실, 또는 치환은 서열 동일성 %를 감소시킨다. 예를 들어, 동일한 서열의 길이가 9개의 아미노산 잔기 길이인 경우, 제2 서열에서 하나의 치환은 88.9%의 서열 동일성을 가지게 된다. 동일한 서열의 길이가 17개의 아미노산 잔기 길이인 경우, 제2 서열에서 2개의 치환은 88.2%의 서열 동일성을 가지게 된다. 동일한 서열의 길이가 7개의 아미노산 잔기 길이인 경우, 제2 서열에서 3개의 치환은 57.1%의 서열 동일성을 가지게 된다. 제1 및 제2 폴리펩티드 서열의 길이가 9개의 아미노산 잔기 길이이고, 6개의 동일한 잔기를 공유하는 경우, 제1 및 제2 폴리펩티드 서열은 66% 초과(66.7%)의 동일성을 공유한다(제1 및 제2 폴리펩티드 서열은 66.7%의 동일성을 공유한다). 제1 및 제2 폴리펩티드 서열이 17개의 아미노산 잔기 길이이고, 16개의 동일한 잔기를 공유하는 경우, 제1 및 제2 폴리펩티드 서열은 94% 초과(94.1%)의 동일성을 공유한다(제1 및 제2 폴리펩티드 서열은 94.1%의 동일성을 공유한다). 제1 및 제2 폴리펩티드 서열이 7개의 아미노산 잔기 길이이고, 3개의 동일한 잔기를 공유하는 경우, 제1 및 제2 폴리펩티드 서열은 42% 초과(42.9%)의 동일성을 공유한다(제1 및 제2 폴리펩티드 서열은 42.9%의 동일성을 공유한다).

[0161] 대안적으로, 제1 참조 폴리펩티드 서열을 제2 비교 폴리펩티드 서열과 비교하기 위해, 제2 서열을 제조하기 위해 제1 서열에 대하여 이루어진 부가, 치환 및/또는 결실의 개수를 확인할 수 있다. 부가는 제1 폴리펩티드의 서열 내로 하나의 아미노산 잔기를 부가하는 것(제1 폴리펩티드의 어느 한 말단에서의 부가 포함)이다. 치환은 제1 폴리펩티드의 서열 중의 하나의 아미노산 잔기를 다른 한 아미노산 잔기로 치환하는 것이다. 결실은 제1 폴리펩티드의 서열로부터 하나의 아미노산 잔기를 결실시키는 것(제1 폴리펩티드의 어느 한 말단에서의 결실 포함)이다.

[0162] 제1 참조 폴리뉴클레오티드 서열을 제2 비교 폴리뉴클레오티드 서열과 비교하기 위해, 제2 서열을 제조하기 위해 제1 서열에 대하여 이루어진 부가, 치환 및/또는 결실의 개수를 확인할 수 있다. 부가는 제1 폴리뉴클레오티드의 서열 내로 하나의 뉴클레오티드 잔기를 부가하는 것(제1 폴리뉴클레오티드의 어느 한 말단에서의 부가 포함)이다. 치환은 제1 폴리뉴클레오티드의 서열 중의 하나의 뉴클레오티드 잔기를 다른 한 뉴클레오티드 잔기로 치환하는 것이다. 결실은 제1 폴리뉴클레오티드의 서열로부터 하나의 뉴클레오티드 잔기를 결실시키는 것(제1 폴리뉴클레오티드의 어느 한 말단에서의 결실 포함)이다.

[0163] "보존적" 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 화학 구조를 가지는 또 다른 아미노산 잔기로 대체되고, 폴리펩티드의 기능, 활성 또는 다른 생물학적 특성에 거의 영향을 미치지 않을 것으로 예상되는 아미노산 치환이다. 그러한 보존적 치환은 적합하게는 하기 군 내의 한 아미노산이 같은 군 내의 또 다른 아미노산 잔기에 의해 치환된 치환이다:

그룹	아미노산 잔기
비극성 지방족	알리신
	알라닌
	발린
	류신
	이소류신
방향족	페닐알라닌
	티로신
	트립토판
극성 하전되지 않은	세린
	트레오닌
	아스파라긴
	글루타민
음으로 하전된	아스파르테이트
	글루탐메이트
양으로 하전된	라이신
	아르기닌

[0164]

- [0165] 적합하게는, 소수성 아미노산 잔기는 비극성 아미노산이다. 더욱 적합하게는, 소수성 아미노산 잔기는 V, I, L, M, F, W 또는 C로부터 선택된다.
- [0166] 본원에서 사용된 바와 같은, 폴리펩티드 서열의 넘버링 및 CDR 및 FR의 정의는 카바트(Kabat) 체계에 따라 정의된 바와 같다(Kabat *et al* 1991). 제1 및 제2 폴리펩티드 서열 사이의 "상응하는" 아미노산 잔기는 카바트 체계에 따라 같은 위치에서 제2 서열 중의 아미노산 잔기와 공유하는 제1 서열 중의 아미노산 잔기인 반면, 제2 서열 중의 아미노산 잔기는 제1의 것과 동일성이 다를 수 있다. 적합하게는, 프레임워크 및 CDR이 카바트 정의에 따라 같은 길이라면, 상응하는 잔기는 같은 개수(및 문자)를 공유할 것이다. 정렬은 수동으로, 또는 예를 들어, 표준 설정 환경을 이용하여 서열 정렬을 위한 공지된 컴퓨터 알고리즘, 예를 들어 NCBI BLAST v2.0(BLASTP 또는 BLASTN)을 사용함으로써 달성될 수 있다.
- [0167] 적합하게는, 본 발명에서 사용되는 폴리뉴클레오티드는 단리된 것이다. "단리된" 폴리뉴클레오티드는 이의 원래의 환경으로부터 제거된 것이다. 예를 들어, 자연적으로 발생된 폴리뉴클레오티드가 자연계에서 공존 물질 중 일부 또는 그 모두로부터 분리되었다면, 이는 단리된 것이다. 폴리뉴클레오티드는 그가 예를 들어, 이의 천연 환경의 일부가 아닌 벡터 내로 클로닝되었거나, 또는 그가 cDNA 내에 포함되었다면, 이는 단리된 것으로 간주된다.
- [0168] 본 발명의 일 양태에서, 본 발명의 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 적합하게는, 폴리뉴클레오티드는 서열번호 9, 10 또는 50 내지 66과 70% 이상, 예를 들어 80% 이상, 예를 들어 90% 이상, 예를 들어 95% 이상, 예를 들어 99% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나 그 서열로 이루어진다. 더욱 적합하게는, 폴리뉴클레오티드는 서열번호 9, 10 또는 50 내지 66 중 어느 하나를 포함하거나, 이로 이루어진다. 추가 양태에서, 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 cDNA가 제공된다.
- [0169] 본 발명의 일 양태에서, 코딩된 면역글로불린쇄 가변 도메인의 CDR1, CDR2 또는 CDR3을 코딩하는, 서열번호 9, 10 또는 50 내지 66의 일부 중 어느 하나와 70% 이상의, 예를 들어 80% 이상의, 예를 들어 90% 이상의, 예를 들어 95% 이상의, 예를 들어 99% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나 그 서열로 이루어진 폴리뉴클레오티드가 제공된다.
- [0170] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드 서열은 네이티브 서열과 관련하여 적어도 하나의 변경을 함유한다. 적합하게는, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 서열은 네이티브 서열과 관련하여 적어도 하나의 변경을 함유한다. 적합하게는, 장관에 존재하는 프로테아제(예를 들어, 트립신 및 키모트립신)에 대한 폴리펩티드 또는 코딩된 폴리펩티드의 안정성을 증가시키기 위해 폴리펩티드 서열 또는 폴리뉴클레오티드 서열에 대하여 변경이 이루어진다.
- [0171] 본 발명의 특정 폴리펩티드의 서열과 관련된 실시형태는 하기와 같이 개략된다.
- [0172] **ID-L253T 및 관련된 폴리펩티드**
- [0173] 카바트 포맷에서 ID-L253T의 폴리펩티드 서열
- [0174] 본 발명의 특히 유리한 폴리펩티드인 ID-L253T의 폴리펩티드 서열은 하기 카바트 포맷에 기술된다. CDR1(서열번호 1)은 'CDR-H1'로 라벨링되며, CDR2(서열번호 2)는 'CDR-H2'로 라벨링되며, CDR3(서열번호 3)은 'CDR-H3'으로 라벨링된다. 상단 열은 각 폴리펩티드 잔기('H' 접두사를 가짐)의 카바트 넘버링을 제공하며, 중간 열은 폴리펩티드 잔기를 제공하며, 하단 열은 각 폴리펩티드 잔기의 일련 넘버링을 제공한다.

H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20									
D	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	Q	V	Q	P	G	G	S	L	S	L									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20									
CDR-H1																												
H21	H22	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	H31	H32	H33	H34	H35	H36	H37	H38	H39	H40									
S	C	E	S	S	V	S	I	W	S	F	K	V	M	G	W	F	R	Q	V									
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40									
CDR-H2																												
H41	H42	H43	H44	H45	H46	H47	H48	H49	H50	H51	H52	H53	H54	H55	H56	H57	H58	H59	H60									
P	G	K	Q	R	E	L	V	A	T	I	T	T	G	G	S	P	D	Y	S									
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60									
CDR-H2																												
H61	H62	H63	H64	H65	H66	H67	H68	H69	H70	H71	H72	H73	H74	H75	H76	H77	H78	H79	H80									
D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	Y	D	K	R	T	L	Y	L									
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80									
CDR-H3																												
H81	H82	H82A	H82B	H82C	H83	H84	H85	H86	H87	H88	H89	H90	H91	H92	H93	H94	H95	H96	H97									
Q	M	N	S	L	K	P	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	G	R	L	W									
81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100									
CDR-H3																												
H98	H99	H100	H100A	H100B	H100C	H100D	H100E	H101	H102	H103	H104	H105	H106	H107														
A	H	I	T	S	S	G	H	D	V	W	G	Q	G	T														
101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115														
CDR-H3																												
H108	H109	H110	H111	H112	H113																							
Q	V	T	V	S	S																							
116	117	118	119	120	121																							

[0175]

[0176]

ID-L253T 및 관련된 폴리펩티드의 CDR

[0177]

적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR1은 서열번호 1과 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0178]

대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR1은 서열번호 1과 비교하여 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 부가(들)를 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR1은 서열번호 1과 비교하여 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR1은 서열번호 1과 비교하여 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0179]

적합하게는, 서열번호 1에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR1의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다. 적합하게는, CDR1은 서열번호 1을 포함하거나, 더욱 적합하게는, 서열번호 1로 이루어진다.

[0180]

적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR2는 서열번호 2와 55% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상, 더욱 적합하게는, 75% 이상, 더욱 적합하게는, 80% 이상, 더욱 적합하게는, 85% 이상, 더욱 적합하게는, 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0181]

대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR2는 서열번호 2와 비교하여 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 부가(들)를 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 본 발명의 폴리펩티드의 CDR2는 적합하게는 서열번호 2와 비교하여 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는

3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 치환(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 본 발명의 폴리펩티드의 CDR2는 적합하게는 서열번호 2와 비교하여 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 결실(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0182] 적합하게는, 서열번호 2에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR2의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다.

[0183] 적합하게는, 서열번호 2의 잔기 번호 9에 상응하는 CDR2의 잔기는 D 또는 H이다. 적합하게는, 서열번호 2의 잔기 번호 10에 상응하는 CDR2의 잔기는 Y 또는 D이다. 적합하게는, 서열번호 2의 잔기 번호 11에 상응하는 CDR2의 잔기는 S, G, R 또는 A(더욱 적합하게는, S, R 또는 A, 더욱 적합하게는, S 또는 A)이다. 적합하게는, 서열번호 2의 잔기 번호 14에 상응하는 CDR2의 잔기는 V 또는 A이다.

[0184] 적합하게는, 서열번호 2의 잔기 번호 9에 상응하는 CDR2의 잔기는 D 또는 H이며; 서열번호 2의 잔기 번호 10에 상응하는 CDR2의 잔기는 Y 또는 D이며; 서열번호 2의 잔기 번호 11에 상응하는 CDR2의 잔기는 S, G, R 또는 A(더욱 적합하게는, S, R 또는 A, 더욱 적합하게는, S 또는 A)이며; 서열번호 2의 잔기 번호 14에 상응하는 CDR2의 잔기는 V 또는 A이다.

[0185] 적합하게는, CDR2는 서열번호 2를 포함하거나, 더욱 적합하게는, 서열번호 2로 이루어진다.

[0186] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR3은 서열번호 3과 60% 이상, 더욱 적합하게는, 65% 이상, 더욱 적합하게는, 75% 이상, 더욱 적합하게는, 80% 이상, 더욱 적합하게는, 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는, 이러한 서열로 이루어진다.

[0187] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR3은 서열번호 3과 비교하여 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 부가(들)를 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR3은 서열번호 3과 비교하여 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 치환(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR3은 서열번호 3과 비교하여 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 결실(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 임의의 치환은 서열번호 3에서 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적인 것이다.

[0188] 적합하게는, 서열번호 3에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR3의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다.

[0189] 적합하게는, 서열번호 3의 잔기 번호 6에 상응하는 CDR3의 잔기는 I 또는 L이다.

[0190] 적합하게는, (a) 서열번호 2의 잔기 번호 9에 상응하는 CDR2의 잔기는 D 또는 H이며; 서열번호 2의 잔기 번호 10에 상응하는 CDR2의 잔기는 Y 또는 D이며; 서열번호 2의 잔기 번호 11에 상응하는 CDR2의 잔기는 S, G, R 또는 A(더욱 적합하게는, S, R 또는 A, 더욱 적합하게는, S 또는 A)이며; 서열번호 2의 잔기 번호 14에 상응하는 CDR2의 잔기는 V 또는 A이며;

[0191] (b) 서열번호 3의 잔기 번호 6에 상응하는 CDR3의 잔기는 I 또는 L이다.

[0192] ID-L253T 및 관련된 폴리펩티드의 FR

[0193] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR1은 서열번호 4와 5%, 12%, 18%, 26%, 32%, 38%, 46%, 52%, 58%, 62%, 66%, 68%, 72%, 75%, 78%, 82%, 85%, 90%, 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0194] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 FR1은 서열번호 4와 비교하여 28개 이하, 더욱 적합하게는 26개 이하, 더욱 적합하게는 24개 이하, 더욱 적합하게는 22개 이하, 더욱 적합하게는 20개 이하, 더욱 적합하게는 18개 이하, 더욱 적합하게는 16개 이하, 더욱 적합하게는 14개 이하, 더욱 적합하게는 13개 이하, 더욱 적합하게는 12개 이하, 더욱 적합하게는 11개 이하, 더욱 적합하게는 10개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 부가(들)를 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 본 발명의 폴리펩티드의 FR1은 적합하게는 서열

번호 4와 비교하여 28개 이하, 더욱 적합하게는 26개 이하, 더욱 적합하게는 24개 이하, 더욱 적합하게는 22개 이하, 더욱 적합하게는 20개 이하, 더욱 적합하게는 18개 이하, 더욱 적합하게는 16개 이하, 더욱 적합하게는 14개 이하, 더욱 적합하게는 13개 이하, 더욱 적합하게는 12개 이하, 더욱 적합하게는 11개 이하, 더욱 적합하게는 10개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 치환(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 본 발명의 폴리펩티드의 FR1은 적합하게는 서열번호 4와 비교하여 28개 이하, 더욱 적합하게는 26개 이하, 더욱 적합하게는 24개 이하, 더욱 적합하게는 22개 이하, 더욱 적합하게는 20개 이하, 더욱 적합하게는 18개 이하, 더욱 적합하게는 16개 이하, 더욱 적합하게는 14개 이하, 더욱 적합하게는 13개 이하, 더욱 적합하게는 12개 이하, 더욱 적합하게는 11개 이하, 더욱 적합하게는 10개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 결실(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0195] 적합하게는, 서열번호 4에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR1의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다.

[0196] 적합하게는, 서열번호 4의 잔기 번호 1에 상응하는 FR1의 잔기는 D 또는 E이다. 적합하게는, 서열번호 4의 잔기 번호 11에 상응하는 FR1의 잔기는 Q 또는 L이다. 적합하게는, 서열번호 4의 잔기 번호 19에 상응하는 FR1의 잔기는 S 또는 R이다. 적합하게는, 서열번호 4의 잔기 번호 23에 상응하는 FR1의 잔기는 E 또는 A이다. 적합하게는, 서열번호 4의 잔기 번호 24에 상응하는 FR1의 잔기는 S 또는 A이다.

[0197] 적합하게는, 서열번호 4의 잔기 번호 1에 상응하는 FR1의 잔기는 D 또는 E이며; 서열번호 4의 잔기 번호 11에 상응하는 FR1의 잔기는 Q 또는 L이며; 서열번호 4의 잔기 번호 19에 상응하는 FR1의 잔기는 S 또는 R이며; 서열번호 4의 잔기 번호 23에 상응하는 FR1의 잔기는 E 또는 A이며; 서열번호 4의 잔기 번호 24에 상응하는 FR1의 잔기는 S 또는 A이다.

[0198] 적합하게는, FR1은 서열번호 4를 포함하거나, 더욱 적합하게는, 서열번호 4로 이루어진다.

[0199] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR2는 서열번호 5와 10%, 15%, 25%, 30%, 40%, 45%, 55%, 60%, 70%, 75%, 85%, 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0200] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 FR2는 서열번호 5와 비교하여 13개 이하, 더욱 적합하게는 12개 이하, 더욱 적합하게는 11개 이하, 더욱 적합하게는 10개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 부가(들)를 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 본 발명의 폴리펩티드의 FR2는 적합하게는 서열번호 5와 비교하여 13개 이하, 더욱 적합하게는 12개 이하, 더욱 적합하게는 11개 이하, 더욱 적합하게는 10개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 치환(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 본 발명의 폴리펩티드의 FR2는 적합하게는 서열번호 5와 비교하여 13개 이하, 더욱 적합하게는 12개 이하, 더욱 적합하게는 11개 이하, 더욱 적합하게는 10개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 결실(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0201] 적합하게는, 서열번호 5에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR2의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다.

[0202] 적합하게는, 서열번호 5의 잔기 번호 2에 상응하는 FR2의 잔기는 F 또는 Y이다. 적합하게는, 서열번호 5의 잔기 번호 5에 상응하는 FR2의 잔기는 V 또는 A이다. 적합하게는, 서열번호 5의 잔기 번호 8에 상응하는 FR2의 잔기는 K 또는 H이다. 적합하게는, 서열번호 5의 잔기 번호 9에 상응하는 FR2의 잔기는 Q 또는 E이다. 적합하게는, 서열번호 5의 잔기 번호 10에 상응하는 FR2의 잔기는 R 또는 L이다. 적합하게는, 서열번호 5의 잔기 번호 12에 상응하는 FR2의 잔기는 L 또는 F이다.

- [0203] 적합하게는, 서열번호 5의 잔기 번호 2에 상응하는 FR2의 잔기는 F 또는 Y이며; 서열번호 5의 잔기 번호 5에 상응하는 FR2의 잔기는 V 또는 A이며; 서열번호 5의 잔기 번호 8에 상응하는 FR2의 잔기는 K 또는 H이며; 서열번호 5의 잔기 번호 9에 상응하는 FR2의 잔기는 Q 또는 E이며; 서열번호 5의 잔기 번호 10에 상응하는 FR2의 잔기는 R 또는 L이며; 서열번호 5의 잔기 번호 12에 상응하는 FR2의 잔기는 L 또는 F이다.
- [0204] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR3는 서열번호 6과 8%, 15%, 20%, 26%, 32%, 40%, 45%, 52%, 58%, 65%, 70%, 76%, 80%, 82%, 85%, 90%, 92%, 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0205] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 FR3은 서열번호 6과 비교하여 29개 이하, 더욱 적합하게는 27개 이하, 더욱 적합하게는 25개 이하, 더욱 적합하게는 23개 이하, 더욱 적합하게는 21개 이하, 더욱 적합하게는 19개 이하, 더욱 적합하게는 17개 이하, 더욱 적합하게는 15개 이하, 더욱 적합하게는 13개 이하, 더욱 적합하게는 11개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 부가(들)를 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 본 발명의 폴리펩티드의 FR3은 적합하게는 서열번호 6과 비교하여 29개 이하, 더욱 적합하게는 27개 이하, 더욱 적합하게는 25개 이하, 더욱 적합하게는 23개 이하, 더욱 적합하게는 21개 이하, 더욱 적합하게는 19개 이하, 더욱 적합하게는 17개 이하, 더욱 적합하게는 15개 이하, 더욱 적합하게는 13개 이하, 더욱 적합하게는 11개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 치환(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 본 발명의 폴리펩티드의 FR3은 적합하게는 서열번호 6과 비교하여 29개 이하, 더욱 적합하게는 27개 이하, 더욱 적합하게는 25개 이하, 더욱 적합하게는 23개 이하, 더욱 적합하게는 21개 이하, 더욱 적합하게는 19개 이하, 더욱 적합하게는 17개 이하, 더욱 적합하게는 15개 이하, 더욱 적합하게는 13개 이하, 더욱 적합하게는 11개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 결실(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0206] 적합하게는, 서열번호 6의 잔기 번호 4에 상응하는 FR3의 잔기는 I, L 또는 M(더욱 적합하게는, I 또는 M)이다. 적합하게는, 서열번호 6의 잔기 번호 13에 상응하는 FR3의 잔기는 L 또는 V이다. 적합하게는, 서열번호 6의 잔기 번호 14에 상응하는 FR3의 잔기는 Y 또는 F이다. 적합하게는, 서열번호 6의 잔기 번호 16에 상응하는 FR3의 잔기는 Q 또는 E이다. 적합하게는, 서열번호 6의 잔기 번호 18에 상응하는 FR3의 잔기는 N 또는 D이다. 적합하게는, 서열번호 6의 잔기 번호 20에 상응하는 FR3의 잔기는 L 또는 V이다. 적합하게는, 서열번호 6의 잔기 번호 22에 상응하는 FR3의 잔기는 P 또는 S이다. 적합하게는, 서열번호 6의 잔기 번호 25에 상응하는 FR3의 잔기는 T 또는 A이다. 적합하게는, 서열번호 6의 잔기 번호 27에 상응하는 FR3의 잔기는 V 또는 R이다. 적합하게는, 서열번호 6의 잔기 번호 31에 상응하는 FR3의 잔기는 A 또는 N이다.
- [0207] 적합하게는, 서열번호 6의 잔기 번호 4에 상응하는 FR3의 잔기는 I, L 또는 M(더욱 적합하게는, I 또는 M)이며; 서열번호 6의 잔기 번호 13에 상응하는 FR3의 잔기는 L 또는 V이며; 서열번호 6의 잔기 번호 14에 상응하는 FR3의 잔기는 Y 또는 F이며; 서열번호 6의 잔기 번호 16에 상응하는 FR3의 잔기는 Q 또는 E이며; 서열번호 6의 잔기 번호 18에 상응하는 FR3의 잔기는 N 또는 D이며; 서열번호 6의 잔기 번호 20에 상응하는 FR3의 잔기는 L 또는 V이며; 서열번호 6의 잔기 번호 22에 상응하는 FR3의 잔기는 P 또는 S이며; 서열번호 6의 잔기 번호 25에 상응하는 FR3의 잔기는 T 또는 A이며; 서열번호 6의 잔기 번호 27에 상응하는 FR3의 잔기는 V 또는 R이며; 서열번호 6의 잔기 번호 31에 상응하는 FR3의 잔기는 A 또는 N이다.
- [0208] 적합하게는, 서열번호 6에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR3의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다. 적합하게는, FR3은 서열번호 6을 포함하거나, 더욱 적합하게는, 서열번호 6으로 이루어진다.
- [0209] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR4는 서열번호 7과 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0210] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 FR4는 서열번호 7과 비교하여 10개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 부가(들)를 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 본 발명의 폴리펩티드의 FR4는 적합하게

는 서열번호 7과 비교하여 10개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 치환(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 본 발명의 폴리펩티드의 FR4는 적합하게는 서열번호 7과 비교하여 10개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 결실(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0211] 적합하게는, 서열번호 7에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR4의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다. FR4는 적합하게는 서열번호 7을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다

[0212] 적합하게는, 서열번호 7의 잔기 번호 6에 상응하는 FR4의 잔기는 Q 또는 R이다.

[0213] ID-L253T 및 관련된 폴리펩티드의 전장 서열

[0214] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 서열번호 8과 50% 이상, 더욱 적합하게는, 55% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 65% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상, 더욱 적합하게는, 75% 이상, 더욱 적합하게는, 80% 이상, 더욱 적합하게는, 85% 이상, 더욱 적합하게는, 90% 이상, 더욱 적합하게는, 95% 이상, 더욱 적합하게는, 96% 이상, 더욱 적합하게는, 97% 이상, 더욱 적합하게는, 98% 이상, 더욱 적합하게는, 99% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는, 이러한 서열로 이루어진다.

[0215] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드는 서열번호 8과 비교하여 20개 이하, 더욱 적합하게는 15개 이하, 더욱 적합하게는 10개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 부가(들)를 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 본 발명의 폴리펩티드는 적합하게는 서열번호 8과 비교하여 20개 이하, 더욱 적합하게는 15개 이하, 더욱 적합하게는 10개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 치환(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 본 발명의 폴리펩티드는 적합하게는 서열번호 8과 비교하여 20개 이하, 더욱 적합하게는 15개 이하, 더욱 적합하게는 10개 이하, 더욱 적합하게는 9개 이하, 더욱 적합하게는 8개 이하, 더욱 적합하게는 7개 이하, 더욱 적합하게는 6개 이하, 더욱 적합하게는 5개 이하, 더욱 적합하게는 4개 이하, 더욱 적합하게는 3개 이하, 더욱 적합하게는 2개 이하, 더욱 적합하게는 1개 이하의 결실(들)을 가지는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0216] 적합하게는, 폴리펩티드의 N-말단은 D. 적합하게는, 폴리펩티드는 서열번호 8을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0217] 10E2 및 관련된 폴리펩티드

[0218] 10E2 및 관련된 폴리펩티드의 CDR

[0219] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR1은 서열번호 14와 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0220] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR1은 서열번호 14와 비교하여 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR1은 서열번호 14와 비교하여 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR1은 서열번호 14와 비교하여 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0221] 적합하게는, 서열번호 14에서 이에 상응하는 잔기와 상이한 CDR1의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다. 적합하게는, CDR1은 14를 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0222] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR2는 서열번호 15와 55% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상, 더욱 적합하게는, 75% 이상, 더욱 적합하게는, 80% 이상, 더욱 적합하게는, 85% 이상, 더욱 적합하게는, 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

- [0223] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR2는 서열번호 15와 비교하여 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR2는 서열번호 15와 비교하여 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR2는 서열번호 15와 비교하여 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0224] 적합하게는, 서열번호 15에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR2의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다.
- [0225] 적합하게는, CDR2는 서열번호 15를 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0226] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR3은 서열번호 16과 60% 이상, 더욱 적합하게는, 65% 이상, 더욱 적합하게는, 75% 이상, 더욱 적합하게는, 80% 이상, 더욱 적합하게는, 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0227] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR3은 서열번호 16과 비교하여 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR3은 서열번호 16과 비교하여 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR3은 서열번호 16과 비교하여 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 임의의 치환은 서열번호 16에서 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적이다.
- [0228] 적합하게는, 서열번호 16에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CD3의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다.
- [0229] 10E2 및 관련된 폴리펩티드의 FR
- [0230] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR1은 서열번호 17과 5%, 12%, 18%, 26%, 32%, 38%, 46%, 52%, 58%, 62%, 66%, 68%, 72%, 75%, 78%, 82%, 85%, 90%, 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0231] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 FR1은 서열번호 17과 비교하여 28개 이하, 더욱 적합하게는, 26개 이하, 더욱 적합하게는, 24개 이하, 더욱 적합하게는, 22개 이하, 더욱 적합하게는, 20개 이하, 더욱 적합하게는, 18개 이하, 더욱 적합하게는, 16개 이하, 더욱 적합하게는, 14개 이하, 더욱 적합하게는, 13개 이하, 더욱 적합하게는, 12개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR1은 서열번호 17과 비교하여 28개 이하, 더욱 적합하게는, 26개 이하, 더욱 적합하게는, 24개 이하, 더욱 적합하게는, 22개 이하, 더욱 적합하게는, 20개 이하, 더욱 적합하게는, 18개 이하, 더욱 적합하게는, 16개 이하, 더욱 적합하게는, 14개 이하, 더욱 적합하게는, 13개 이하, 더욱 적합하게는, 12개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR1은 서열번호 17과 비교하여 28개 이하, 더욱 적합하게는, 26개 이하, 더욱 적합하게는, 24개 이하, 더욱 적합하게는, 22개 이하, 더욱 적합하게는, 20개 이하, 더욱 적합하게는, 18개 이하, 더욱 적합하게는, 16개 이하, 더욱 적합하게는, 14개 이하, 더욱 적합하게는, 13개 이하, 더욱 적합하게는, 12개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0232] 적합하게는, 서열번호 17에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR1의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다.

[0233] 적합하게는, FR1은 서열번호 17을 포함하거나, 더욱 적합하게는, 이로 이루어진다.

[0234] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR2는 서열번호 18과 10%, 15%, 25%, 30%, 40%, 45%, 55%, 60%, 70%, 75%, 85%, 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0235] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 FR2는 서열번호 18과 비교하여 13개 이하, 더욱 적합하게는, 12개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR2는 서열번호 1과 비교하여 13개 이하, 더욱 적합하게는, 12개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR2는 서열번호 18과 비교하여 13개 이하, 더욱 적합하게는, 12개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0236] 적합하게는, 서열번호 18에서 이에 상응하는 잔기와 상이한 FR2의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다.

[0237] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR3은 서열번호 19와 8%, 15%, 20%, 26%, 32%, 40%, 45%, 52%, 58%, 65%, 70%, 76%, 80%, 82%, 85%, 90%, 92%, 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0238] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 FR3은 서열번호 19와 비교하여 29개 이하, 더욱 적합하게는, 27개 이하, 더욱 적합하게는, 25개 이하, 더욱 적합하게는, 23개 이하, 더욱 적합하게는, 21개 이하, 더욱 적합하게는, 19개 이하, 더욱 적합하게는, 17개 이하, 더욱 적합하게는, 15개 이하, 더욱 적합하게는, 13개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR3은 서열번호 19와 비교하여 29개 이하, 더욱 적합하게는, 27개 이하, 더욱 적합하게는, 25개 이하, 더욱 적합하게는, 23개 이하, 더욱 적합하게는, 21개 이하, 더욱 적합하게는, 19개 이하, 더욱 적합하게는, 17개 이하, 더욱 적합하게는, 15개 이하, 더욱 적합하게는, 13개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR3은 서열번호 19와 비교하여 29개 이하, 더욱 적합하게는, 27개 이하, 더욱 적합하게는, 25개 이하, 더욱 적합하게는, 23개 이하, 더욱 적합하게는, 21개 이하, 더욱 적합하게는, 19개 이하, 더욱 적합하게는, 17개 이하, 더욱 적합하게는, 15개 이하, 더욱 적합하게는, 13개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0239] 적합하게는, 서열번호 19에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR3의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다. 적합하게는, FR3은 서열번호 19를 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

- [0240] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR4는 서열번호 20과 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0241] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 FR4는 서열번호 20과 비교하여 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR4는 서열번호 20과 비교하여 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR4는 서열번호 20과 비교하여 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0242] 적합하게는, 서열번호 20에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR4의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다. 적합하게는, FR4는 서열번호 20을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0243] 10E2 및 관련된 폴리펩티드의 전장 서열
- [0244] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 서열번호 13과 50% 이상, 더욱 적합하게는, 55% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 65% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상, 더욱 적합하게는, 75% 이상, 더욱 적합하게는, 80% 이상, 더욱 적합하게는, 85% 이상, 더욱 적합하게는, 90% 이상, 더욱 적합하게는, 95% 이상, 더욱 적합하게는, 96% 이상, 더욱 적합하게는, 97% 이상, 더욱 적합하게는, 98% 이상, 더욱 적합하게는, 99% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0245] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드는 서열번호 13과 비교하여 20개 이하, 더욱 적합하게는, 15개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 서열번호 13과 비교하여 20개 이하, 더욱 적합하게는, 15개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 서열번호 13과 비교하여 20개 이하, 더욱 적합하게는, 15개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0246] 적합하게는, 폴리펩티드의 N-말단은 D이다. 적합하게는, 폴리펩티드는 서열번호 13을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0247] 10G10 및 관련된 폴리펩티드
- [0248] 10G10 및 관련된 폴리펩티드의 CDR
- [0249] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR1은 서열번호 22와 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0250] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR1은 서열번호 22와 비교하여 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR1은 서열번호 22와 비교하여 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR1은 서열번호 22와 비교하여 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

- [0251] 적합하게는, 서열번호 22에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR1의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다. 적합하게는, CDR1은 서열번호 22를 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0252] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR2는 서열번호 23과 55% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상, 더욱 적합하게는, 75% 이상, 더욱 적합하게는, 80% 이상, 더욱 적합하게는, 85% 이상, 더욱 적합하게는, 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0253] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR2는 서열번호 23과 비교하여 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR2는 서열번호 23과 비교하여 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR2는 서열번호 23과 비교하여 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0254] 적합하게는, 서열번호 23에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR2의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다.
- [0255] 적합하게는, CDR2는 서열번호 23을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0256] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR3은 서열번호 24와 60% 이상, 더욱 적합하게는, 65% 이상, 더욱 적합하게는, 75% 이상, 더욱 적합하게는, 80% 이상, 더욱 적합하게는, 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0257] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR3은 서열번호 24와 비교하여 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR3은 서열번호 24와 비교하여 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 CDR3은 서열번호 24와 비교하여 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 임의의 치환은 서열번호 24에서 이의 상응하는 잔기와 관련하여, 보존적이다.
- [0258] 적합하게는, 서열번호 24에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR3의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다.
- [0259] 10G10 및 관련된 폴리펩티드의 FR
- [0260] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR1은 서열번호 25와 5%, 12%, 18%, 26%, 32%, 38%, 46%, 52%, 58%, 62%, 66%, 68%, 72%, 75%, 78%, 82%, 85%, 90%, 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0261] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 FR1은 서열번호 25와 비교하여 28개 이하, 더욱 적합하게는, 26개 이하, 더욱 적합하게는, 24개 이하, 더욱 적합하게는, 22개 이하, 더욱 적합하게는, 20개 이하, 더욱 적합하게는, 18개 이하, 더욱 적합하게는, 16개 이하, 더욱 적합하게는, 14개 이하, 더욱 적합하게는, 13개 이하, 더욱 적합하게는, 12개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR1은 서열번호 25와 비교하여 28개 이하, 더욱 적합하게는, 26개 이하, 더욱 적합하게는, 24개 이하, 더욱 적합하게는, 22개 이하, 더욱 적합하게는, 20개 이하, 더욱 적합하게는, 18개 이하, 더욱 적합하게는, 16개 이하, 더욱 적합하게는, 14개 이하, 더욱 적합하게는, 13개 이하, 더욱 적합하게는, 12개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더

욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR1은 서열번호 25와 비교하여 28개 이하, 더욱 적합하게는, 26개 이하, 더욱 적합하게는, 24개 이하, 더욱 적합하게는, 22개 이하, 더욱 적합하게는, 20개 이하, 더욱 적합하게는, 18개 이하, 더욱 적합하게는, 16개 이하, 더욱 적합하게는, 14개 이하, 더욱 적합하게는, 13개 이하, 더욱 적합하게는, 12개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0262] 적합하게는, 서열번호 25에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR1의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다.

[0263] 적합하게는, FR1은 서열번호 25를 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0264] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR2는 서열번호 26과 10%, 15%, 25%, 30%, 40%, 45%, 55%, 60%, 70%, 75%, 85%, 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0265] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 FR2는 서열번호 26과 비교하여 13개 이하, 더욱 적합하게는, 12개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR2는 서열번호 26과 비교하여 13개 이하, 더욱 적합하게는, 12개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하를 갖는 서열의 치환(들)을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR2는 서열번호 26과 비교하여 13개 이하, 더욱 적합하게는, 12개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0266] 적합하게는, 서열번호 26에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR2의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다.

[0267] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR3은 서열번호 27과 8%, 15%, 20%, 26%, 32%, 40%, 45%, 52%, 58%, 65%, 70%, 76%, 80%, 82%, 85%, 90%, 92%, 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0268] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 FR3은 서열번호 27과 비교하여 29개 이하, 더욱 적합하게는, 27개 이하, 더욱 적합하게는, 25개 이하, 더욱 적합하게는, 23개 이하, 더욱 적합하게는, 21개 이하, 더욱 적합하게는, 19개 이하, 더욱 적합하게는, 17개 이하, 더욱 적합하게는, 15개 이하, 더욱 적합하게는, 13개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR3은 서열번호 27과 비교하여 29개 이하, 더욱 적합하게는, 27개 이하, 더욱 적합하게는, 25개 이하, 더욱 적합하게는, 23개 이하, 더욱 적합하게는, 21개 이하, 더욱 적합하게는, 19개 이하, 더욱 적합하게는, 17개 이하, 더욱 적합하게는, 15개 이하, 더욱 적합하게는, 13개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR3은 서열번호 27과 비교하여 29개 이하, 더욱 적합하게는, 27개 이하, 더욱 적합하게는, 25개 이하, 더욱 적합하게는, 23개 이하, 더욱 적합하게는, 21개 이하, 더욱 적합하게는, 19개 이하, 더욱 적합하게는, 17개 이하, 더욱 적합하게는, 15개 이하, 더욱 적합하게는, 13개 이하, 더욱 적합하게는, 11개 이하,

더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0269] 적합하게는, 서열번호 27에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR3의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다. 적합하게는, FR3은 서열번호 27을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0270] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR4는 서열번호 28과 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0271] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드의 FR4는 서열번호 28과 비교하여 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)를 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR4는 서열번호 28과 비교하여 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 FR4는 서열번호 28과 비교하여 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0272] 적합하게는, 서열번호 28에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR4의 임의의 잔기는 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환이다. 적합하게는, FR4는 서열번호 28을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0273] 10G10 및 관련된 폴리펩티드의 전장 서열

[0274] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 서열번호 21과 50% 이상, 더욱 적합하게는, 55% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 65% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상, 더욱 적합하게는, 75% 이상, 더욱 적합하게는, 80% 이상, 더욱 적합하게는, 85% 이상, 더욱 적합하게는, 90% 이상, 더욱 적합하게는, 95% 이상, 더욱 적합하게는, 96% 이상, 더욱 적합하게는, 97% 이상, 더욱 적합하게는, 98% 이상, 더욱 적합하게는, 99% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0275] 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드는 서열번호 21과 비교하여 20개 이하, 더욱 적합하게는, 15개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 부가(들)을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 서열번호 21과 비교하여 20개 이하, 더욱 적합하게는, 15개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 치환(들)을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 서열번호 21과 비교하여 20개 이하, 더욱 적합하게는, 15개 이하, 더욱 적합하게는, 10개 이하, 더욱 적합하게는, 9개 이하, 더욱 적합하게는, 8개 이하, 더욱 적합하게는, 7개 이하, 더욱 적합하게는, 6개 이하, 더욱 적합하게는, 5개 이하, 더욱 적합하게는, 4개 이하, 더욱 적합하게는, 3개 이하, 더욱 적합하게는, 2개 이하, 더욱 적합하게는, 1개 이하의 결실(들)을 갖는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0276] 적합하게는, 폴리펩티드의 N-말단은 D이다. 적합하게는, 폴리펩티드는 서열번호 21을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.

[0277] ID-L253T, 10E2, 10G10 및 관련된 폴리펩티드와 관련된 추가 실시형태

[0278] 일 실시형태에서, IL-23에 결합하는 면역글로불린쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드로서, 면역글로불린쇄 가변 도메인은 3개의 상보성 결정 영역(CDR1 내지 CDR3) 및 4개의 프레임워크 영역(FR1 내지 FR4)을 포함하며, 상보성 결정 영역(및 더욱 적합하게는, 프레임워크 영역)은 본원에 개시된 상보성 결정 영역(및 프레임워크 영

역)으로부터 선택된 폴리펩티드가 제공된다.

- [0279] 일 실시형태에서, IL-23에 결합하는 면역글로불린쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드로서, 면역글로불린쇄 가변 도메인은 3개의 상보성 결정 영역(CDR1 내지 CDR3) 및 4개의 프레임워크 영역(FR1 내지 FR4)을 포함하며,
- [0280] CDR1은 서열번호 1, 서열번호 14, 또는 서열번호 22로부터 선택된 서열을 포함하며;
- [0281] CDR2는 서열번호 2, 서열번호 15, 또는 서열번호 23으로부터 선택된 서열을 포함하며;
- [0282] CDR3은 서열번호 3, 서열번호 16 또는 서열번호 24로부터 선택된 서열을 포함하는, 폴리펩티드가 제공된다.
- [0283] 적합하게는, 본원에 개시된 폴리펩티드는 서열번호 8, 11, 12, 13, 21 또는 29 내지 45 중 어느 하나와 70% 이상, 더욱 적합하게는, 80% 이상, 더욱 적합하게는, 90% 이상, 더욱 적합하게는, 95% 이상, 더욱 적합하게는, 98% 이상, 더욱 적합하게는, 99% 이상, 더욱 적합하게는, 99.5% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는 이로 이루어진다.
- [0284] 일 실시형태에서, 서열번호 8, 11, 12, 13, 21 또는 29 내지 45와 70% 이상, 더욱 적합하게는, 80% 이상, 더욱 적합하게는, 90% 이상, 더욱 적합하게는, 95% 이상, 더욱 적합하게는, 98% 이상, 더욱 적합하게는, 99% 이상, 더욱 적합하게는, 99.5% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나, 더욱 적합하게는, 이로 이루어진 폴리펩티드가 제공된다.
- [0285] **링커 및 멀티머**
- [0286] 본 발명에 따른 작제물은 다중 폴리펩티드를 포함하고, 이에 따라, 적합하게는 다가일 수 있다. 상기 작제물은 적어도 2개의 동일한, 본 발명에 따른 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 2개의 동일한, 본 발명에 따른 폴리펩티드로 이루어진 작제물은 "동중바이헤드"이다. 본 발명의 일 양태에서, 2개 이상의 동일한, 본 발명에 따른 폴리펩티드를 포함하는 작제물이 제공된다.
- [0287] 대안적으로, 작제물은 상이하지만, 이 둘 모두는 여전히 본 발명에 따른 폴리펩티드인 적어도 2개의 폴리펩티드를 포함할 수 있다("이중바이헤드").
- [0288] 대안적으로, 상기 작제물은 (a) 적어도 하나의, 본 발명에 따른 폴리펩티드 및 (b) 본 발명의 폴리펩티드가 아닌, 적어도 하나의 폴리펩티드, 예를 들어 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함할 수 있다(이는 또한 "이중바이헤드"). (b)의 적어도 하나의 폴리펩티드는 (예를 들어, (a)의 것과 상이한 에피토프를 통해) IL-23을 결합할 수 있거나, 또는 대안적으로, IL-23과 다른 타겟에 결합할 수 있다. 적합하게는, 상이한 폴리펩티드 (b)는 예를 들어: 인터류킨(예를 들어, IL-1, IL-1ra, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17 및 IL-18), 인터류킨 수용체(예를 들어, IL-6R 및 IL-7R), 전사 인자(예를 들어, NF-κB), 사이토카인(예를 들어, TNF-알파, IFN-감마 TGF-베타 및 TSLP), 막관통 단백질(예를 들어, gp130 및 CD3), 표면 당단백질(예를 들어, CD4, CD20, CD40), 가용성 단백질(예를 들어, CD40L), 인테그린(예를 들어, α4β7 및 AlphaEbeta7), 부착 분자(예를 들어, MAdCAM), 케모카인(예를 들어, IP10 및 CCL20), 케모카인 수용체(예를 들어, CCR2 및 CCR9), 억제성 단백질(예를 들어, SMAD7), 키나제(예를 들어, JAK3), G-단백질 커플링된 수용체(예를 들어, 스펅고신-1-P 수용체), 다른 염증성 매개인자 또는 인간 병리학적 과정에 관여하는 면역학적으로 관련된 리간드에 결합한다. 따라서, 상이한 폴리펩티드 (b)는 예를 들어, IL-6R, IL-6, IL-12, IL-1-베타, IL-17A, TNF-알파 또는 CD3; 또는 다른 염증성 매개인자 또는 인간 병리학적 과정에 관여하는 면역학적으로 관련된 리간드에 결합한다. 가장 적합하게는, 상이한 폴리펩티드(b)는 TNF-알파에 결합하며, 더욱 적합하게는, 상이한 폴리펩티드(b)는 ID-38F이다.
- [0289] 작제물은 다가 및/또는 다중특이적일 수 있다. 다가 작제물(예를 들어, 2가 작제물)은 2개 이상의 결합 폴리펩티드를 포함하며, 이에 따라, 하나 이상의 항원에 대한 결합이 이루어질 수 있는 2개 이상의 부위가 존재한다. 다가 작제물의 한 예는 동중바이헤드 또는 이중바이헤드일 수 있다. 다중특이적 작제물(예를 들어, 이중특이적 작제물)은, (a) 2개 이상의 상이한 항원에 대한 부착이 이루어질 수 있거나, 또는 (b) 동일한 항원 상의 2개 이상의 상이한 에피토프에 대한 부착이 이루어질 수 있는 2개 이상의 부위가 존재하는 2개 이상의 상이한 결합 폴리펩티드를 포함한다. 다중특이적 작제물의 한 예는 이중바이헤드일 수 있다. 다중특이적 작제물은 다가이다.
- [0290] 적합하게는, 작제물 내에 포함된 폴리펩티드는 항체 단편이다. 더욱 적합하게는, 작제물 내에 포함된 폴리펩티드는 VHH, VH, VL, V-NAR, Fab 단편 또는 F(ab')₂ 단편으로 이루어진 목록으로부터 선택된다. 더욱 적합하게는, 작제물 내에 포함된 폴리펩티드는 VH 또는 VHH, 가장 적합하게는 VHH이다.

- [0291] 본 발명의 폴리펩티드는 서로 직접(즉, 링커를 사용하지 않고), 또는 링커를 통해 연결될 수 있다. 적합하게는, 링커는 프로테아제-불안정성('불안정한 링커') 또는 비-프로테아제-불안정성 링커이다. 링커는 적합하게는 폴리펩티드이고, 폴리펩티드가 이의 에피토프에 결합할 수 있도록 선택될 것이다. 치료학적 목적으로 사용되는 경우, 링커는 적합하게는 폴리펩티드를 투여받는 대상체에서 비-면역원성이다.
- [0292] 적합하게는, 프로테아제-불안정성 링커는 하기 포맷을 갖는다:
- [0293] $[-(G_aS)_x-B-(G_bS)_y-]_z$
- [0294] [여기서,
- [0295] a는 1 내지 10이며;
- [0296] b는 1 내지 10이며;
- [0297] x는 1 내지 10이며;
- [0298] y는 1 내지 10이며;
- [0299] z는 1 내지 10이며;
- [0300] B는 K 또는 R(서열번호 74)임]
- [0301] 및 더욱 적합하게는,
- [0302] $[-(G_4S)_x-B-(G_4S)_y-]_z$
- [0303] [여기서,
- [0304] x는 1 내지 10이며;
- [0305] y는 1 내지 10이며;
- [0306] z는 1 내지 10이며;
- [0307] B는 K 또는 R임].
- [0308] 더욱 적합하게는, a는 2 내지 5이며, b는 2 내지 5이며, x는 1 내지 3이며, y는 1 내지 3이며, z는 1이며, B는 K이다.
- [0309] 더욱 적합하게는, 프로테아제-불안정성 링커는 포맷 $-(G_4S)_2-K-(G_4S)_2-$ (서열번호 75)를 갖는다.
- [0310] 적합하게는, 폴리펩티드는 모두 비-프로테아제-불안정성 링커에 의해 연결된다. 적합하게는, 비-프로테아제-불안정성 링커는 포맷 $(G_4S)_x$ (여기서, x는 1 내지 10임)(서열번호 76)를 갖는다. 가장 적합하게는, x는 6이다(서열번호 77).
- [0311] 이에 따라, 본 발명에 따른 적어도 하나의 폴리펩티드 및 적어도 하나의 상이한 폴리펩티드를 포함하는 작제물로서, 상이한 폴리펩티드는 TNF-알파에 결합하는 작제물이 제공된다. 적합하게는, TNF-알파에 결합하는 폴리펩티드는 ID-38F 또는 이의 변이체, 예를 들어 ID-38F(서열번호 67)와 적어도 70%의 서열 동일성, 예를 들어 적어도 80%의 서열 동일성, 예를 들어 적어도 90%의 서열 동일성, 예를 들어 적어도 95%의 서열 동일성, 예를 들어 적어도 99%의 서열 동일성을 공유하는 폴리펩티드이다. 더욱 적합하게는, TNF-알파에 결합하는 폴리펩티드는 ID-38F이다. 일 실시형태에서, 이러한 작제물은 비-프로테아제-불안정성 링커, 예를 들어 $(G_4S)_6$ 을 포함한다. 대안적으로, 이러한 작제물은 프로테아제-불안정성 링커, 예를 들어 $-(G_4S)_2-K-(G_4S)_2-$ 를 포함한다. 적합하게는, 이러한 작제물은 FA1K(서열번호 46)와 적어도 80%, 예를 들어 적어도 90%, 예를 들어 적어도 95%의 서열 동일성을 공유한다.
- [0312] 작제물이 비-프로테아제-불안정성 링커를 포함하는 실시형태에서, 적합하게는, 작제물(즉, 결합 폴리펩티드(면역글로불린 쇠 가변 도메인일 수 있음) 및 비-프로테아제-불안정성 링커)은 전체적으로, 트립신 및 키모트립신과 같은 프로테아제에 대해 실질적으로 내성이다. 작제물이 프로테아제-불안정성 링커를 포함하는 실시형태에서, 적합하게는, 폴리펩티드(즉, 면역글로불린 쇠 가변 도메인일 수 있는 결합 폴리펩티드)는 트립신 및 키모트립신과 같은 프로테아제에 대해 실질적으로 내성이지만, 프로테아제-불안정성 링커는 트립신 또는 키

모트립신과 같은 프로테아제에 대해 불안정하다.

[0313] **백터 및 숙주**

[0314] 본원에서 사용되는 바와 같은, "백터"라는 용어는 핵산 분자가 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 백터의 한 타입으로는 "플라스미드"가 있으며, 이는 추가의 DNA 세그먼트가 결합될 수 있는 환형의 이중 가닥 DNA 루프를 지칭한다. 백터의 또 다른 타입으로는 바이러스 백터가 있으며, 여기서 추가의 DNA 세그먼트는 바이러스 계놈으로 결합될 수 있다. 특정 백터는 그가 도입되는 숙주 세포에서 자율 복제할 수 있다(예를 들어, 박테리아 복제 기점을 가지는 박테리아 백터 및 에피솜 포유동물 및 효모 백터). 다른 백터(예를 들어, 비-에피솜 포유동물 백터)는 숙주 세포 내로의 도입 시, 숙주 세포의 계놈 내로 통합될 수 있고, 이로써, 숙주 계놈과 함께 복제된다. 또한, 특정 백터는 그가 작동적으로 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 상기 백터는 본원에서 "재조합 발현 백터"(또는 간단하게, "발현 백터")로 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기법에서 유용한 발현 백터는 대개 플라스미드 형태이다. 플라스미드는 백터 중 가장 일반적으로 사용되는 형태인 바, 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "백터"는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 그러나, 본 발명은 등가의 기능을 하는 다른 형태의 발현 백터, 예를 들어 바이러스 백터(예를 들어, 복제 결합 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-관련 바이러스), 및 또한 박테리오파지 및 파지미드 시스템을 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명은 또한 폴리펩티드 서열 또는 다가 및/또는 다중특이적 작제물을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같은, "재조합 숙주 세포"(또는 간단하게 "숙주 세포")라는 용어는 재조합 발현 백터가 도입된 세포를 지칭하는 것으로 의도된다. 상기 용어는 특정 대상체 세포뿐만 아니라, 상기 세포의 자손도 지칭하는 것으로 의도된다.

[0315] 본 발명의 일 양태에서, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 또는 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 cDNA를 포함하는 백터가 제공된다. 본 발명의 추가 양태에서, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물을 발현할 수 있는, 상기 백터로 형질전환된 숙주 세포가 제공된다. 적합하게는, 숙주 세포는 박테리아, 예를 들어 에스케리키아 콜라이, 아스페르길루스 속, 사카로마이세스 속, 클루이베로마이세스 속, 한세놀라 속 또는 피치아 속에 속하는 효모, 예를 들어 사카로마이세스 세레비시아에 또는 피치아 파스토리스이다.

[0316] **안정성**

[0317] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물은 경구적으로 전달되었을 때, 및 장관에 대한 노출 후(예를 들어, 소장 및/또는 대장의 프로테아제 및/또는 IBD 염증성 프로테아제에 대한 노출 후)에도 실질적으로는 중화 능력 및/또는 역가를 유지한다. 상기 프로테아제로는 엔테로펩티다제, 트립신, 키모트립신, 및 과민성 장 질환 염증성 프로테아제(예를 들어, MMP3, MMP12 및 카텡신)를 포함한다. 소장은 적합하게는 맹장, 결장, 직장 및 항문관으로 이루어진다. 위장관과 달리, 장관은 오직 소장 및 대장으로만 이루어진다. 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물은 장관의 프로테아제, 가장 적합하게는 인간 장관의 프로테아제에 대하여 실질적으로 내성이다.

[0318] 적합하게는, 장관은 개, 돼지, 인간, 시노몰구스 원숭이 또는 마우스의 장관이다. 더욱 적합하게는, 장관은 인간, 시노몰구스 원숭이 또는 마우스, 더욱 적합하게, 마우스 또는 인간, 가장 적합하게는, 인간의 장관이다. 소장은 적합하게는 십이지장, 공장 및 회장으로 이루어진다. 대장은 적합하게는 맹장, 결장, 직장 및 항문관으로 이루어진다. 위장관과 달리, 장관은 오직 소장 및 대장으로만 이루어진다. 일 실시형태에서, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물은 장관의 프로테아제, 가장 적합하게는 인간 장관의 프로테아제에 대하여 실질적으로 내성이다.

[0319] 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물은 실질적으로 소장 및/또는 대장에 존재하는 프로테아제 및/또는 IBD 염증성 프로테아제에 대한 노출 후에도 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물의 원래의 중화 능력의 적합하게는 10% 이상, 더욱 적합하게는 20% 이상, 더욱 적합하게는 30% 이상, 더욱 적합하게는 40% 이상, 더욱 적합하게는 50% 이상, 더욱 적합하게는 60% 이상, 더욱 적합하게는 70% 이상, 더욱 적합하게는 80% 이상, 더욱 적합하게는 90% 이상, 더욱 적합하게는 95% 이상, 또는 가장 적합하게는 100%가 소장 및/또는 대장 및/또는 IBD 염증성 프로테아제에 존재하는 프로테아제에 대한 노출 후 유지될 때, 중화 능력을 유지한다.

[0320] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물은 실질적으로, 소장 및/또는 대장에 존재하는 프로테아제 및/또는 IBD 염증성 프로테아제에 대한 노출 후 37°C에서 예를 들어, 최대 적어도 1, 더욱 적합하게는, 최대 적어도 2, 더욱 적합하게는, 최대 적어도 3, 더욱 적합하게는, 최대 적어도 4, 더욱 적합하게는, 최대 적어도 7, 더욱 적합하게는, 최대 적어도 16 시간 동안 중화 능력을 유지한다.

- [0321] '실질적으로 중화 능력을 유지한다'는 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물이 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물의 중화 능력의 10% 이상, 더욱 적합하게는, 20% 이상, 더욱 적합하게는, 30% 이상, 더욱 적합하게는, 40% 이상, 더욱 적합하게는, 50% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상, 더욱 적합하게는, 80% 이상, 더욱 적합하게는, 90% 이상mf 유지함을 의미한다.
- [0322] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물의 중화 능력의 10% 이상, 더욱 적합하게는, 20% 이상, 더욱 적합하게는, 30% 이상, 더욱 적합하게는, 40% 이상, 더욱 적합하게는, 50% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상은 장관, 더욱 적합하게는, 소장 또는 대장, 더욱 적합하게는, 인간 배설물 추출물에 대한 노출 4시간 후에 유지된다.
- [0323] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물의 중화 능력의 10% 이상, 더욱 적합하게는, 20% 이상, 더욱 적합하게는, 30% 이상, 더욱 적합하게는, 40% 이상, 더욱 적합하게는, 50% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상은 장관, 더욱 적합하게는, 소장 또는 대장, 더욱 적합하게는, 인간 배설물 추출물에 대한 노출 7시간 후에 유지된다.
- [0324] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물의 중화 능력의 10% 이상, 더욱 적합하게는, 20% 이상, 더욱 적합하게는, 30% 이상, 더욱 적합하게는, 40% 이상, 더욱 적합하게는, 50% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상은 장관, 더욱 적합하게는, 소장 또는 대장, 더욱 적합하게는, 인간 배설물 추출물에 대한 노출 16시간 후에 유지된다.
- [0325] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물의 중화 능력의 10% 이상, 더욱 적합하게는, 20% 이상, 더욱 적합하게는, 30% 이상, 더욱 적합하게는, 40% 이상, 더욱 적합하게는, 50% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상은 장관, 더욱 적합하게는, 소장 또는 대장, 더욱 적합하게는, 마우스 소장 상청액에 대한 노출 1시간 후에 유지된다.
- [0326] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물의 중화 능력의 10% 이상, 더욱 적합하게는, 20% 이상, 더욱 적합하게는, 30% 이상, 더욱 적합하게는, 40% 이상, 더욱 적합하게는, 50% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상은 장관, 더욱 적합하게는, 소장 또는 대장, 더욱 적합하게는, 마우스 소장 상청액에 대한 노출 4시간 후에 유지된다.
- [0327] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물의 투여 용량의 10% 이상, 더욱 적합하게는, 20% 이상, 더욱 적합하게는, 30% 이상, 더욱 적합하게는, 40% 이상, 더욱 적합하게는, 50% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상은 IL-23에 대한 중화 능력을 유지하고, 장관의 조건에 대한 노출 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 시간 후에 마우스, 시노몰구스 원숭이 및/또는 인간의 배설물(적합하게는, 장관으로부터의 배출된 배설물 또는 이로부터 제거된 배설물)에 존재한다.
- [0328] 본 발명의 폴리펩티드 또는 본 발명의 작제물은 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물의 투여된 양의 적합하게는, 10% 이상, 더욱 적합하게는, 20% 이상, 더욱 적합하게는, 30% 이상, 더욱 적합하게는, 40% 이상, 더욱 적합하게는, 50% 이상, 더욱 적합하게는, 60% 이상, 더욱 적합하게는, 70% 이상, 더욱 적합하게는, 80% 이상, 더욱 적합하게는, 90% 이상, 더욱 적합하게는, 95% 이상, 더욱 적합하게는, 99% 이상, 가장 적합하게는, 100%가 소장 및/또는 대장 및/또는 IBD 염증성 프로테아제에 존재하는 프로테아제에 대한 노출 후 무손상 상태로 그대로 남아 있을 때, 실질적으로 무손상 상태 그대로 남아 있는 것이다.
- [0329] **치료학적 용도 및 전달**
- [0330] 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물의 치료적 유효량은 대상체에게 단일 또는 다회 용량으로 투여되었을 때, 대상체에서 유의한 정도로 IL-23을 중화시키는 데 효과적인 양이다. 치료적 유효량은 인자, 예를 들어 질환 상태, 개체의 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응을 유도할 수 있는 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물의 능력에 따라 달라질 수 있다. 치료적 유효량은 또한 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물의 임의의 독성 또는 해로운 영향을 치료학상 유의한 효과가 능가하는 양이다. 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물은 대상체에게 투여하는 데 적합한 약학적 조성물 내로 도입될 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물은 약학적으로 허용되는 염 형태일 수 있다.
- [0331] 본 발명의 약학적 조성물은 적합하게는 경구, 근육내, 피하 또는 정맥내 전달용으로 제형화될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이는, 예를 들어 액체, 반고체 및 고체 투여 형태, 예를 들어 액체 액제(예를 들어, 주사액 및 주입액), 분산제 또는 현탁제, 정제, 환제, 분제, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 고체

투여 형태가 바람직하다. 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물은 부형제와 함께 도입될 수 있고, 섭취할 수 있는 정제, 협측용 정제, 트로키, 캡슐제, 엘릭시르, 현탁제, 시럽제, 및 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다.

[0332] 통상적으로, 약학적 조성물은 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물 및 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체의 예로는 물, 염수, 포스페이트 완충처리된 염수, 텍스트로스, 글리세롤, 및 에탄올 등뿐만 아니라, 이의 조합 중 하나 이상의 것을 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체는, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물의 보관 수명 또는 유효성을 증진시키는 보조 물질, 예를 들어 습윤화제 또는 유화제, 보존제, 또는 완충제를 최소량으로 추가로 포함할 수 있다. 약학적 조성물은 점착방지제, 결합제, 코팅제, 붕해제, 향미제, 착색제, 윤활제, 흡착제, 보존제, 감미제, 동결 건조 부형제(동결건조보호제 포함) 또는 압착 보조제를 포함할 수 있다.

[0333] 가장 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물은 경구 투여된다. 경구 전달의 경우, 중요한 문제는 충분한 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물이, 이를 필요로 하는 장관 영역에 확실히 도달하도록 하는 것이다. 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물이, 이를 필요로 하는 장관 영역에 도달하는 것을 막는 인자로는 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물을 분해할 수 있는 소화 분비물 중의 프로테아제의 존재를 포함한다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물은 폴리펩티드 또는 작제물 그 자체의 고유한 특성에 의해 상기 프로테아제 중 하나 이상의 것의 존재 하에서도 실질적으로 안정적인이다. 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물은 약학적 조성물 내로 도입되기 이전에 동결건조된다.

[0334] 본 발명의 폴리펩티드는 또한 장용 코팅제와 함께 제공될 수 있다. 장용 코팅제는 위의 낮은 pH로부터 폴리펩티드를 보호하는 데 도움을 주는, 경구용 의약 상에 도포된 폴리머 장벽이다. 장용 코팅제용으로 사용되는 물질로는 지방산, 왁스, 셀락, 플라스틱, 및 식물 섬유를 포함한다. 적합한 장용 코팅제 성분으로는 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 코폴리머, 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 코폴리머, 알긴산 나트륨 및 스테아르산을 포함한다. 적합한 장용 코팅제로는 pH-의존성 방출 폴리머를 포함한다. 이들은 위에서 발견되는 고도로 산성인 pH에서는 불용성이지만, 산성이 더 낮은 pH에서는 빠르게 용해되는 폴리머이다. 따라서, 적합하게는, 장용 코팅제는 산성 위액(pH ~3)에서는 용해되지 않지만, 소장(pH 6 초과) 중에 또는 결장(pH 7.0 초과) 중에 존재하는 더 높은 pH 환경에서는 용해될 것이다. pH-의존성 방출 폴리머는 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물이 소장에 투여량이 도달하는 대략적인 시점에 방출되도록 선택된다.

[0335] 본 발명의 폴리펩티드, 작제물 또는 약학적 조성물은 이를 수성 또는 비수성 용매, 예를 들어 식물성 오일 또는 다른 유사 오일, 합성 지방족 산 글리세리드, 고급 지방족 산의 에스테르 또는 프로필렌 글리콜 중에; 및 원하는 경우, 통상의 첨가제, 예를 들어 가용제, 등장제, 현탁화제, 유화제, 안정화제 및 보존제와 함께 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써 주사용 제형으로 제형화될 수 있다. 허용되는 담체, 부형제 및/또는 안정화제는 사용되는 투여량 및 농도에서 수혜자에 대하여 비독성이며, 이는 완충제, 예를 들어 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산; 아스코르브산, 글루타티온, 시스테인, 메티오닌 및 시트르산을 비롯한 항산화제; 보존제(예를 들어, 에탄올, 벤질 알콜, 페놀, m-크레졸, p-클로르-m-크레졸, 메틸 또는 프로필 파라벤, 벤즈알코늄 클로라이드, 또는 이의 조합); 아미노산, 예를 들어 아르기닌, 글리신, 오르니틴, 리신, 히스티딘, 글루탐산, 아스파르트산, 이소류신, 류신, 알라닌, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 메티오닌, 세린, 프롤린 및 이의 조합; 단당류, 이당류 및 다른 탄수화물; 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예를 들어 젤라틴 또는 혈청 알부민; 킬레이팅제, 예를 들어 EDTA; 당, 예를 들어 트레할로스, 수크로스, 락토스, 글루코스, 만노스, 말토스, 갈락토스, 프럭토스, 소르보스, 라피노스, 글루코사민, N-메틸글루코사민, 갈락토사민, 및 뉴라민산; 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트, POE 에테르, 폴록사머, 트리톤-X, 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0336] 본 발명의 약학적 조성물은 (예를 들어, 건선 또는 습진과 같은 자가면역 질환의 치료에서 사용하기 위한) 피부에 국소 전달될 수 있다. 이러한 약학적 조성물은 적합하게는 크림제, 연고제, 로션제, 겔제, 폼제, 경피용 패치, 분제, 페이스트제 또는 틴크제의 형태일 수 있고, 적합하게는 비타민 D3 유사체(예를 들어, 칼시포트리올 및 막사칼시톨), 스테로이드(예를 들어, 플루티카손 프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트 및 클로베타솔 프로피오네이트), 레티노이드(예를 들어, 타자로텐), 콜타르 및 디트라놀을 포함할 수 있다. 국소용 의약은 대개 서로 조합되어(예를 들어, 비타민 D3 및 스테로이드), 또는 추가 작용제, 예를 들어 실리실산과 함께 사용된다. 본 발명의 약학적 조성물이 건선 또는 습진의 치료를 위해 국서 전달되는 경우에, 적합하게는, 건선 또는 습진을 치료하는 데 효과적인 것으로 간주되는 추가 물질, 예를 들어 스테로이드, 특히, 클래스 4 또는 클래스 5 스

테로이드, 예를 들어 하이드로코르티손(예를 들어, 1% 하이드로코르티손 크림); 사이클로스포린 또는 유사한 마크롤라이드 제제 또는 레티노이드가 조성물에 포함될 수 있다.

- [0337] 모든 전달 방식을 위해, 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물은 조성물의 pH를 안정화시키기 위해 5 내지 50 g/ℓ, 또는 더욱 적합하게는 15 내지 40 g/ℓ 또는 더욱 적합하게는 25 내지 30 g/ℓ 인 농도로 완충제 중에서 제형화될 수 있다. 적합한 완충제 성분의 예로는 생리학적 염, 예를 들어 시트르산 나트륨 및/또는 시트르산을 포함한다. 적합하게는, 완충제는 100 내지 200, 더욱 적합하게는, 125 내지 175 mM 생리학적 염, 예를 들어 염화나트륨을 함유한다. 적합하게는, 완충제는 조성물의 pH, 또는 환자의 생리학적 pH에 가까운 pKa를 가지는 것으로 선택된다.
- [0338] 약학적 조성물 중의 예시적인 폴리펩티드 또는 작제물 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 200 mg/mL, 또는 약 50 mg/mL 내지 약 200 mg/mL, 또는 약 150 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 범위일 수 있다.
- [0339] 본 발명의 폴리펩티드, 작제물 또는 약학적 조성물의 수성 제형은 pH-완충처리된 용액 중에서, 예를 들어 약 4.0 내지 약 7.0, 또는 약 5.0 내지 약 6.0, 또는 대안적으로 약 5.5 범위의 pH에서 제조될 수 있다. 적합한 완충제의 예로는 포스페이트 완충제, 히스티딘 완충제, 시트레이트 완충제, 숙시네이트 완충제, 아세테이트 완충제 및 다른 유기산 완충제를 포함한다. 완충제 농도는, 예를 들어 완충제, 및 제형의 원하는 긴장성에 의존하여 약 1 mM 내지 약 100 mM, 또는 약 5 mM 내지 약 50 mM일 수 있다.
- [0340] 약학적 조성물의 긴장성은 긴장성 개질제를 포함함으로써 변경될 수 있다. 상기 긴장성 개질제는 하전된 또는 비하전된 화학물질 중일 수 있다. 전형적인 비하전된 긴장성 개질제로는 당 또는 당 알콜 또는 다른 폴리올, 바람직하게, 트레할로스, 수크로스, 만니톨, 글리세롤, 1,2-프로판디올, 라피노스, 소르비톨 또는 락티톨(특히, 트레할로스, 만니톨, 글리세롤 또는 1,2-프로판디올)을 포함한다. 전형적인 하전된 긴장성 개질제로는 염, 예를 들어 나트륨, 칼륨 또는 칼슘 이온과 클로라이드, 술페이트, 카르보네이트, 술포이트, 니트레이트, 락테이트, 숙시네이트, 아세테이트 또는 말레이트 이온과의 조합(특히, 염화나트륨 또는 황산나트륨); 또는 아미노산, 예를 들어 아르기닌 또는 히스티딘을 포함한다. 적합하게는, 수성 제형은 비록 고장성 또는 저장성 용액이 적합할 수도 있지만, 등장성이다. "등장성"이라는 용어는 용액이 이의 비교 대상이 되는 일부 다른 용액, 예를 들어 생리학적 염 용액 또는 혈청과 동일한 긴장성을 가진다는 것을 나타낸다. 긴장성 작용제는 약 5 mM 내지 약 350 mM인 양으로, 예를 들어 1 mM 내지 500 mM인 양으로 사용될 수 있다. 적합하게는, 적어도 하나의 등장성 작용제가 조성물에 포함된다.
- [0341] 계면활성제는 또한 제형화된 폴리펩티드 또는 작제물의 응집을 감소시키고/거나, 제형 중 미립자의 형성을 최소화하고/거나, 흡착을 감소시키기 위해 약학적 조성물에 첨가될 수 있다. 예시적인 계면활성제로는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르(트윈), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(Brij), 알킬페닐폴리옥시에틸렌 에테르(트리톤-X), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머(플록사머, 플루로닉), 및 나트륨 도데실 술페이트(SDS)를 포함한다. 적합한 폴리옥시에틸렌소르비탄-지방산 에스테르의 예로는 폴리소르베이트 20, 및 폴리소르베이트 80이 있다. 계면활성제의 예시적인 농도는 약 0.001% w/v 내지 약 10% w/v의 범위일 수 있다.
- [0342] 동결건조 공정 동안 탈안정화 조건으로부터 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물을 보호하기 위해 동결건조보호제 또한 첨가될 수 있다. 예를 들어, 공지된 동결건조보호제로는 당(글루코스, 수크로스, 만노스 및 트레할로스 포함); 폴리올(만니톨, 소르비톨 및 글리세롤 포함); 및 아미노산(알라닌, 글리신 및 글루탐산 포함)을 포함한다. 동결건조보호제는 약 10 mM 내지 500 mM의 양으로 포함될 수 있다.
- [0343] 본 발명의 폴리펩티드, 본 발명의 약학적 조성물 또는 작제물의 투여를 위한 투여량 범위는 원하는 치료학적 효과를 발휘하는 투여량이다. 필요한 투여량 범위는 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물의 정확한 성질, 투여 경로, 제형의 성질, 환자의 연령, 환자의 병태의 성질, 정도 또는 중증도, 존재하는 경우, 사용 금지 사항, 및 주치의의 판단에 의존한다. 최적화를 위한 표준 실험상의 통상적 방법을 사용하여 상기 투여량 수준의 변동은 조정될 수 있다.
- [0344] 본 발명의 폴리펩티드, 본 발명의 약학적 조성물 또는 작제물의 적합한 1일 투여량은 체중 1 kg당 50 ng 내지 50 mg, 예를 들어 체중 1 kg당 50 μg 내지 40 mg, 예를 들어 체중 1 kg당 5 내지 30 mg 범위이다. 단위 투여량은 100 mg 미만으로부터 달라질 수 있지만, 통상적으로는 1회 투약당 250 내지 2,000 mg인 범위가 될 것이며, 이는 매일 또는 더욱 빈번하게, 예를 들어 1일 2회, 3회 또는 4회, 또는 덜 빈번하게, 예를 들어 2주마다, 또는 주당 1회, 2주일당 1회, 또는 월 1회로 투여될 수 있다.
- [0345] 본 발명의 일 양태에서, 자가면역 질환 치료용 의약 제조에서의 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작

제물의 용도가 제공된다. 본 발명의 추가 양태에서, 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 사람에게 치료적 유효량의, 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물을 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

[0346] '치료'라는 단어는 예방적인 것뿐만 아니라, 치료학적 치료를 포함하는 것으로 의도된다. 질환 치료는 또한 이의 악화를 치료하는 것을 포함하고, 이는 또한 질환 증상의 재발을 막기 위해 질환 증상으로부터 차도가 있도록 환자를 치료하는 것을 포함한다.

[0347] **병용 요법**

[0348] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 하나 이상의 활성제(예를 들어, 본원에 언급된 질환 치료용으로 적합한 활성제)를 포함할 수 있다. 자가면역 질환 치료에서 일반적으로 사용되는 확립된 다른 요법에 대한 부가물로서, 또는 그와 함께 자가면역 질환 치료를 위한 치료 방법에서 본 발명의 약학적 조성물을 사용하는 것이 본 발명의 범주 내에 있다.

[0349] IBD(예를 들어, 크론병 또는 궤양성 대장염) 치료를 위해, 가능한 조합은, 예를 들어 5-아미노살리실산, 또는 이의 프로드럭(예를 들어, 술파살라진, 올살라진 또는 비살라지드); 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 부테소이드); 면역억제제(예를 들어, 시클로스포린, 타크로리무스, 메토트렉세이트, 아자티오프린 또는 6-메르캅토피린); 항-TNF-알파 항체(예를 들어, 인플릭시맵, 아달리무맵, 세르톨리주맵 페글 또는 골리무맵); 항-IL12/IL23 항체(예를 들어, 우스테키누맵); 항-IL6R 항체 또는 소분자 IL12/IL23 억제제(예를 들어, 아필리모드); 항-알파-4-베타-7 항체(예를 들어, 베롤리주맵); MAdCAM-1 차단제(예를 들어, PF-00547659); 세포 부착 분자 알파-4-인테그린에 대한 항체(예를 들어, 나탈리주맵); IL2 수용체 알파 서브유닛에 대한 항체(예를 들어, 다클리주맵 또는 바실릭시맵); JAK3 억제제(예를 들어, 토파시티닙 또는 R348); Syk 억제제 및 이의 전구약물(예를 들어, 포스타마티닙 및 R-406); 포스포디에스테라제-4 억제제(예를 들어, 테토밀라스트); HMPL-004; 프로바이오틱스; 데르살라진; 세마피모드/CPSI-2364; 및 단백질 키나제 C 억제제(예를 들어, AEB-071)를 포함하는 목록으로부터 선택되는 하나 이상의 활성제와의 조합을 포함한다. 가장 적합한 조합 작용제는 인플릭시맵, 아달리무맵, 세르톨리주맵 페글 또는 골리무맵이다.

[0350] 이에 따라, 본 발명의 또 다른 양태는 하나 이상의 추가의 활성제, 예를 들어 상술된 하나 이상의 활성제와 함께 조합된 본 발명의 약학적 조성물을 제공한다.

[0351] 본 발명의 추가 양태에서, 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물은 상기 목록으로부터 선택되는 적어도 하나의 활성제와 순차적으로, 동시에 또는 별개로 투여된다.

[0352] 유사하게, 본 발명의 또 다른 양태는

[0353] (A) 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물; 및

[0354] (B) 하나 이상의 다른 활성제를 포함하는 조합 생성물로서,

[0355] 여기서, 성분 (A) 및 (B)가 각각 약학적으로 허용되는 애주번트, 희석제 또는 담체와 함께 혼합되어 제형화되는 것인 조합 생성물을 제공한다. 본 발명의 본 양태에서, 조합 생성물은 단일(조합) 제형 또는 부품들의 키트일 수 있다. 따라서, 본 발명의 본 양태는 약학적으로 허용되는 애주번트, 희석제 또는 담체와 함께 혼합하여, 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물 및 또 다른 치료제를 포함하는 조합 제형을 포함한다.

[0356] 본 발명은 또한 성분:

[0357] (i) 약학적으로 허용되는 애주번트, 희석제 또는 담체와 함께 혼합된 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물; 및

[0358] (ii) 약학적으로 허용되는 애주번트, 희석제 또는 담체와 함께 혼합된 하나 이상의 다른 활성제를 포함하는 제형을 포함하고, 성분 (i) 및 (ii)는 각각 서로 함께 투여되는 데 적합한 형태로 제공되는 것인, 부품들의 키트도 포함한다.

[0359] 따라서, 부품들의 키트의 성분 (i)은 약학적으로 허용되는 애주번트, 희석제 또는 담체와 함께 혼합되는 상기 성분(A)이다. 유사하게, 성분 (ii)는 약학적으로 허용되는 애주번트, 희석제 또는 담체와 함께 혼합되는 상기 성분(B)이다. 하나 이상의 다른 활성제(즉, 상기 성분 (B))는, 예를 들어 자가면역 질환, 예를 들어 IBD(예를 들어, 크론병 및/또는 궤양성 대장염) 치료와 관련하여 상기 언급된 작용제들 중 임의의 것일 수 있다. 성분 (B)가 1개 초과 추가 활성제일 경우, 이들 추가 활성제는 서로 제형화될 수 있거나, 또는 성분 (A)로 제형화

될 수 있거나, 또는 별개로 제형화될 수 있다. 일 실시형태에서, 성분 (B)는 다른 한 치료제이다. 또 다른 실시 형태에서, 성분 (B)는 2개의 다른 치료제이다. 본 발명의 본 양태의 조합 생성물(조합된 제형 또는 부품들의 키트)은 자가면역 질환(예를 들어, 본원에서 언급된 자가면역 질환)의 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다.

[0360] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물은 의약으로서 사용하기 위한 것이고, 더욱 적합하게는, 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환의 치료에서 사용하기 위한 것이다.

[0361] **자가면역 질환 및/또는 염증성 질환**

[0362] 자가면역 질환은 면역계가 정상적인 신체 조직에 불리하게 반응할 때 발병한다. 자가면역 장애는 신체 조직을 손상시키고/거나, 비정상적인 기관 성장을 일으키고/거나, 기관 기능을 변화시킬 수 있다. 상기 장애는 오직 한 기관 또는 조직 타입에만 영향을 줄 수 있거나, 또는 다중 기관 및 조직에 영향을 줄 수 있다. 일반적으로 자가면역 장애에 의해 영향을 받는 기관 및 조직으로는 혈액 성분, 예를 들어 적혈구, 혈관, 결합 조직, 내분비선, 예를 들어 갑상선 또는 췌장, 근육, 관절 및 피부를 포함한다. 염증성 질환은 염증을 특징으로 하는 질환이다. 다수의 염증성 질환은 자가면역 질환이고, 그 반대의 경우도 그러하다.

[0363] **GIT의 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환**

[0364] 아동 및 성인 둘 모두에서 이환되는 것인 만성 염증성 장 질환(IBD) 크론병 및 궤양성 대장염은 GIT의 자가면역 및 염증성 질환의 예이다(Hendrickson *et al* 2002). 궤양성 대장염은 염증성 반응 및 형태학적 변화가 결과로 국한된 상태로 유지되는 병태인 것으로 정의된다. 직장은 환자 중 95%에 연루되어 있다. 염증은 대개 점막으로 제한되고, 결장 길이를 따라 궤양 형성, 부종, 및 출혈과 함께 다양한 중증도의 연속된 병발로 이루어진다(Hendrickson *et al* 2002). 궤양성 대장염은 보통, 배설물 통과 동안에 가장 심각한 경련성 하복부 복통과 함께, 대변에 섞인 혈액 및 점액이 존재하는 소견을 나타낸다. 임상적으로, 혈액 및 점액이 있는 설사의 존재를 통해 궤양성 대장염은, 혈액이 존재하지 않는 과민성 장 증후군과 구별된다. 궤양성 대장염과 달리, 크론병으로 나타나는 것은 보통 감지하기가 어렵고, 이로 인해 후반에 진단을 받게 된다. 인자, 예를 들어 병발 위치, 정도, 및 중증도가 위장 증상의 정도를 결정짓는다. 회결장 병발을 앓는 환자는 보통 우하복 4분부 압통 및 간헐성 염증성 덩어리와 함께 식후 복통을 앓는다. 위 십이지장 크론병과 관련된 증상으로는 조기 포만감, 구역, 구토, 심와부 통증, 또는 연하곤란을 포함한다. 항문 꼬리, 항문 심부 열창, 및 누공과 함께 항문 주변 질환이 일반적이다(Hendrickson *et al* 2002). GIT의 다른 질환은 예를 들어, 염증 질환 점막염(적합하게는, 약물- 및 방사선 유도-점막염)을 포함한다. 점막염에서 병변은 입에서 항문까지 어디에서나 발생할 수 있으며, 입 및 식도 병변의 경우 가변 도메인을 함유하는 구강 세정제 또는 크림 제제가 사용될 수 있다. 항문 및 직장 병변의 경우, 가변 도메인을 함유하는 좌약, 크림 또는 폼제가 국소 적용에 적합할 것이다. 면역글로불린 쇠 가변 도메인은 염증 부위에서의 혈류 내로의 흡수를 통해 또는 림프성 제거, 및 이어서, 혈류 내로의 유입을 통해 점막 고유층 또는 다른 염증성 부위로부터 제거될 것이다. 이로써, 도메인은 혈류를 통해 간에 도달하게 될 것이며, 신장에서의 사구체 여과를 통해 제거될 것이다. 이에 따라, 도메인이 질환, 예를 들어 자가면역 간염, II형 당뇨병 및 사구체신염에서 치료학적으로 작용하게 된다는 것은 충분히 이론적으로 설명이 된다.

[0365] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물은 IL-23이 이러한 질환의 병리에 기여하는 GI (위장) 관의 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환의 치료에서 사용된다.

[0366] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물은 크론병, 궤양성 대장염, 과민성 장 증후군, II형 당뇨병, 사구체신염, 자가면역 간염, 호그렌 증후군, 셀리악 병 및 약물- 또는 방사선-유도된 점막염(더욱 적합하게는 크론병 또는 궤양성 대장염, 가장 적합하게는 궤양성 대장염)으로 이루어진 목록으로부터 선택된 GI 관의 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0367] 면역글로불린 쇠 가변 도메인의 경구 전달은 이상적으로, IL-23이 적어도 소정 비율의 병리에 기여하며, 면역글로불린 쇠 가변 도메인이 IL-23이 생물학적으로 활성인 조직에 접근할 수 있는 염증성 질환을 치료할 것이다.

[0368] **피부의 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환**

[0369] 건선은 쇠약성 자가면역, 피부과학적 질환이다. 상기 질환의 가장 일반적인 형태인 플라크 건선은 은색 비늘로 덮여 있는 붉은 색 피부를 특징으로 한다. 조직학상, 상기와 같은 용태는 염증성 세포 침윤물을 포함하는 건선성 플라크 내의 케라틴세포의 이환된 분화 및 과다증식 중 하나이다(Ortonne, 1999). 건선성 피부 병변은, 특징적인 은색의 광택이 나는 낙설과 함께, 다양한 형상의 뚜렷이 구분되는 염증성의 붉은 플라크이다. 건선이라는 용어는 건선, 및 홍반, 피부 비후/용기 및 낙설을 비롯한, 건선의 증상을 포함한다.

- [0370] 건선 치료에서 사용하기 위한 생물학적 작용제로는 항-TNF-알파 요법(예를 들어, TNF에 대한 모노클로날 항체, 예를 들어 아달리무맙 및 인플릭시맙, 또는 TNF-알파 수용체 융합 단백질, 예를 들어 에타네르셉트), CD11a에 대한 인간화 항체(에팔리주맙) 또는 CD2에 결합하는(이로써, CD2 LFA3 상호작용을 차단하는) 작용제, 예를 들어 알레파셉트를 포함한다. 여기 열거된 생물학적 작용제 모두가 건선 치료용으로 승인을 받은 것은 아니라는 것에 주의하여야 한다.
- [0371] 발명의 폴리펩티드는, IL-23이 병변의 병상의 원인이 되는 염증성 피부 병변에의 투여를 위한 크림제/연고제 또는 다른 국소용 담체로 도입될 수 있다.
- [0372] 적합하게, 본 발명의 폴리펩티드, 제약 조성물 또는 구축물은 수포창, 건선, 습진 및 경피증으로 이루어진 목록으로부터 선택되는 피부의 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환 치료에서 사용하기 위한 것이다.
- [0373] 적합하게, 폴리펩티드, 제약 조성물 또는 구축물은 IL-23이 관찰되는 병상의 상당부를 담당하는 다른 자가면역/염증성 질환 치료에서 사용하기 위한 것이다.
- [0374] **제조 방법**
- [0375] 본 발명의 폴리펩티드는, 예를 들어 문헌[Green and Sambrook 2012 *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 4th Edition Cold Spring Harbour Laboratory Press]에 개시된 기법을 사용하여 획득되고, 조작될 수 있다.
- [0376] 단일 클론 항체는 하이브리도마 기술을 사용하여 특정 항체-생산 B 세포를, 조직 배양물 중에서 성장할 수 있는 이의 능력 및 항체쇄 합성 부재에 대하여 선별된 골수종(B 세포 암) 세포와 융합시킴으로써 제조될 수 있다(Koehler and Milstein 1975 및 Nelson *et al* 2000).
- [0377] 결정된 항원에 대한 단일 클론 항체는, 예를 들어
- [0378] a) 하이브리도마를 형성하기 위해, 앞서 결정된 항원으로 면역화된 동물의 말초 혈액으로부터 획득된 림프구를 불멸 세포 및 바람직하게는 골수종 세포로 무한증식시키고,
- [0379] b) 형성된 무한증식된 세포(하이브리도마)를 배양하고, 원하는 특이성을 가지는 항체를 생산하는 세포를 회수함으로써 획득될 수 있다.
- [0380] 대안적으로, 하이브리도마 세포 사용이 요구되는 것은 아니다. 따라서, 단일 클론 항체는
- [0381] a) (적합하게는, 앞서 결정된 항원으로 면역화된) 동물의 림프구, 특히, 말초 혈액 림프구로부터 획득된 DNA 또는 cDNA 서열을 벡터로, 특히, 파지로, 및 더욱 특히, 사상성 박테리오파지로 클로닝하는 단계,
- [0382] b) 원핵 세포를 항체 생산을 허용하는 조건 하에서 상기 벡터로 형질전환시키는 단계,
- [0383] c) 이에 대하여 항원-친화력 선별을 수행하여 항체를 선별하는 단계,
- [0384] d) 원하는 특이성을 가지는 항체를 회수하는 단계를 포함하는 방법에 의해 획득될 수 있다.
- [0385] 낙타과를 면역화하고, 혈중 순환 B 세포의 VHH 레퍼토리를 클로닝하고(Chomezynski and Sacchi 1987), 파지, 효모, 또는 리보솜 디스플레이를 이용하여 면역(Arbabi-Ghahroudi *et al* 1997) 및 비면역(Tanha *et al* 2002) 라이브러리로부터 항원-특이적 VHH를 단리시키는 방법은 공지되어 있다(W092/01047, Nguyen *et al* 2001 및 Harmsen *et al* 2007).
- [0386] 항체의 항원-결합 단편, 예를 들어 scFv 및 Fv 단편을 단리시키고, E. 콜라이에서 발현시킬 수 있다(Miethe *et al* 2013, Skerra *et al* 1988 및 Ward *et al* 1989).
- [0387] 폴리펩티드의 아미노산 서열에 대하여 침묵이지만, 특정 숙주에서의 번역에 바람직한 코돈을 제공하는 폴리펩티드를 코딩하는 DNA 또는 cDNA로 돌연변이화시킬 수 있다. 예를 들어, E. 콜라이 및 S. 세레비시아에에서의 핵산 번역에 바람직한 코돈은 공지되어 있다.
- [0388] 폴리펩티드의 돌연변이는, 예를 들어 폴리펩티드를 코딩하는 핵산에 대한 치환, 부가 또는 결실에 의해 달성될 수 있다. 폴리펩티드를 코딩하는 핵산에 대한 치환, 부가 또는 결실은, 예를 들어 오류-유발 PCR, 서플링, 올리고뉴클레오티드-유도 돌연변이유발, 어셈블리 PCR, PCR 돌연변이유발, 생체내 돌연변이유발, 카세트 돌연변이유발, 순환 양상불 돌연변이유발, 지수적 양상불 돌연변이유발, 부위-특이적 돌연변이유발((Ling *et al* 1997), 유전자 리어셈블리, 유전자 부위 포화 돌연변이유발(GSSM), 합성 결찰 리어셈블리(SLR) 또는 상기 방법의 조합을 비롯한, 다수의 방법에 의해 도입될 수 있다. 핵산에 대한 변형, 부가 또는 결실 또한 재조합, 순환 서열 제조

합, 포스포티오에이트-변형된 DNA 돌연변이유발, 우라실-함유 주형 돌연변이유발, 갭이 있는 이중 돌연변이유발, 점 미스매치 수복 돌연변이유발, 수복-결핍 숙주 균주 돌연변이유발, 화학적 돌연변이유발, 방사성 돌연변이유발, 결실 돌연변이유발, 제한-선별 돌연변이유발, 제한-정제 돌연변이유발, 양상불 돌연변이유발, 키메라 핵산 멀티머 생성, 또는 이의 조합을 포함하는 다수의 방법에 의해 도입될 수 있다.

- [0389] 특히, 인공 유전자 합성이 사용될 수 있다(Nambiar *et al* 1984, Sakamar and Khorana 1988, Wells *et al* 1985 및 Grundstrom *et al* 1985). 본 발명의 폴리펩티드를 코딩하는 유전자는, 예를 들어 고체상 DNA 합성에 의해 합성적으로 제조될 수 있다. 전체 유전자는 전구체 주형 DNA를 필요로 하지 않으면서, 새로 합성될 수 있다. 원하는 올리고뉴클레오티드를 수득하기 위해, 빌딩 블록을 생성물 서열에 필요한 순서로 성장 올리고뉴클레오티드 쇠에 순차적으로 커플링시킨다. 쇠 어셈블리 완료 시, 생성물을 고체상으로부터 용액으로 유리시키고, 탈보호화하고, 수집한다. 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 단리시켜 고순도의 원하는 올리고뉴클레오티드를 수득할 수 있다(Verma and Eckstein 1998).
- [0390] 면역글로불린 쇠 가변 도메인, 예를 들어 VH 및 VHH의 발현은 적합한 발현 벡터, 예를 들어 원핵 세포, 예를 들어 박테리아, 예를 들어 E. 콜라이를 사용하여 달성될 수 있다(예를 들어, W094/04678(상기 문헌은 본원에서 참조로 포함되고, 하기에서 추가로 상세하게 설명된다)에 개시된 프로토콜에 따라). 면역글로불린 쇠 가변 도메인, 예를 들어 VH 및 VHH의 발현은 또한 진핵 세포, 예를 들어 곤충 세포, CHO 세포, 베로(Vero) 세포 또는 적합하게는 효모 세포, 예를 들어 아스페르길루스 속, 사카로마이세스 속, 클루이베로마이세스 속, 한세놀라 속 또는 피치아 속에 속하는 효모를 사용하여 달성될 수 있다. 적합하게는, S. 세레비시아에 사용된다(예를 들어, W094/025591호(상기 문헌은 본원에서 참조로 포함되고, 하기에서 추가로 상세하게 설명된다)에 개시된 프로토콜에 따라).
- [0391] 구체적으로, VHH는 E. 콜라이 세포를 사용하여 W094/04678호에 개시된 방법에 따라
- [0392] a) 임의적으로 His-태그를 포함하는 (예를 들어, 낙타과의 림프구로부터 수득되거나, 또는 합성적으로 제조된) VHH에 대해 코딩하는 DNA 또는 cDNA 서열을 블루스크립트(Bluescript) 벡터(애질런트 테크놀로지즈(Agilent Technologies))에 클로닝하는 단계,
- [0393] b) XhoI 부위를 함유하는, VHH에 대하여 특이적인 5' 프라이머, 및 서열 TC TTA ACT AGT GAG GAG ACG GTG ACC TG(서열번호 68)를 가지는 SpeI 부위를 포함하는 3' 프라이머를 사용하는 증폭 이후에 클로닝된 단편을 회수하는 단계,
- [0394] c) 벡터를 XhoI 및 SpeI 제한 효소로 소화시킨 후, 상에서 회수된 단편을 면역 PBS 벡터(Huse *et al* 1989)에 클로닝시키는 단계,
- [0395] d) 형질감염에 의해 숙주 세포, 특히, E. 콜라이를 단계 c의 재조합 면역 PBS 벡터로 형질전환시키는 단계,
- [0396] e) 예를 들어, 친화력 정제에 의해, 예를 들어 VHH가 His-태그를 포함하는 경우, 단백질 A, 양이온 교환, 또는 니켈-친화력 수지를 이용하는 칼럼 상의 크로마토그래피에 의해 VHH 코딩 서열의 발현 생성물을 회수하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0397] 대안적으로, 면역글로불린 쇠 가변 도메인, 예를 들어 VH 및 VHH는
 - [0398] a) 결정된 특이적 항원-결합 부위를 가지는 VHH에 대하여 코딩하는 DNA 또는 cDNA 서열을 수득하는 단계,
 - [0399] b) 개시 코돈 및 HindIII 부위를 함유하는 5' 프라이머, 및 XhoI 부위를 가지는 종결 코돈을 함유하는 3' 프라이머를 사용하여, 수득된 DNA 또는 cDNA를 증폭시키는 단계,
 - [0400] c) 증폭된 DNA 또는 cDNA를 플라스미드 pMM984의 HindIII(2650번 위치) 및 XhoI(4067번 위치) 부위로 재조합하는 단계(Merchlsinsky *et al* 1983),
 - [0401] d) 허용 세포 특히, NB-E 세포(Faisst *et al* 1995)를 재조합 플라스미드로 형질감염시키는 단계,
 - [0402] e) 수득된 생성물을 회수하는 단계를 포함하는 방법에 의해 수득 가능하다.
- [0403] 추가로, 면역글로불린 쇠 가변 도메인, 예를 들어 VHH 또는 VH는 문헌[Frenken *et al* 2000] 및 W099/23221호(그 전문이 본원에서 참조로 포함됨)에 개시된 방법에 따라 E. 콜라이 또는 S. 세레비시아에를 사용하여 하기와 같이 제조될 수 있다:
- [0404] 면역화된 라마로부터 혈액 샘플을 채취하고, 피콜(Ficoll)(수용액 중에서 쉽게 용해되는 중성, 고분자형, 고질

량, 친수성 다당류 - 파마시아(Pharmacia) 불연속 구매 원심분리를 통해 림프구 집단을 강화시키고, 산 구아니 디니움 티오시아네이트 추출에 의해 전체 RNA를 단리시키고(Chomezynski and Sacchi 1987), 제1 가닥 cDNA 합성(예를 들어, cDNA 키트, 예를 들어 RPN 1266(애머샴(Amersham))을 사용하여)을 수행한 후, W099/23221호의 22쪽 및 23쪽에 상세하게 설명된 특이적 프라이머를 사용하여 VHH 및 VH 단편, 및 짧은 또는 긴 힌지 영역의 일부를 코딩하는 DNA 단편을 증폭시킨다. PstI 및 HindIII 또는 BstEII를 이용하여 PCR 단편을 소화시켰을 때, 길이가 약 300 bp 내지 450 bp인 DNA 단편을 아가로스 겔 전기영동을 통해 정제시키고, 각각 E. 콜라이 파지미드 벡터 pUR4536 또는 에피솜 S. 세레비시아에 발현 벡터 pUR4548에 결합시킨다. pUR4536은 pHEN으로부터 유도된 것이고(Hoogenboom *et al* 1991), 라마 VHH 및 VH 유전자의 클로닝을 허용하는 독특한 제한 부위 및 lac^q 유전자를 함유한다. pUR4548은 pSY1으로부터 유도된 것이다(Harmsen *et al* 1993). 상기 플라스미드로부터 leu2 유전자 중의 BstEII 부위를 PCR을 통해 제거하고, VH/VHH 유전자 단편의 클로닝을 촉진시키기 위해 SUC2 신호 서열과 종결인자 사이의 클로닝 부위를 대체한다. VH/VHH는 검출을 위해 C-말단에 c-myc 태그를 가진다. 1% 글루코스 및 100 mg L⁻¹의 암피실린으로 보충된 150 ml의 2TY 배지를 함유하는 96 웰 마이크로타이터 플레이트로 개별 E. 콜라이 JM109 콜로니를 옮긴다. 밤새도록 성장시킨 후(37°C), 100 mg L⁻¹의 암피실린 및 0.1 mM IPTG를 함유하는 2TY 배지 중에서 플레이트를 이중으로 복제한다. 추가로 또 밤새도록 인큐베이션시키고, 임의적으로 냉동 및 해동시킨 후, 세포를 원심분리하고, 펠릿화하고, 상청액을 ELISA에서 사용할 수 있다. 개별 S. 세레비시아에 콜로니를 (필수 아미노산 및 염기로 보충된, 0.7% 효모 질소 염기, 2% 글루코스를 포함하는) 선별 최소 배지를 함유하는 시험관으로 옮기고, 30°C에서 48 h 동안 성장시킨다. 이어서, 배양물을 YPGal 배지(1% 효모 추출물, 2% 박토 펩톤 및 5% 갈락토스를 포함하는) 중에서 10배 희석시킨다. 24 h 및 48 h 성장 후, 세포를 펠릿화하고, 배양물 상청액을 ELISA로 분석할 수 있다. 임의적으로 600 nm에서의 흡광도(OD600)를 측정한다.

[0405] 추가로, 하기와 같은 절차를 사용하여 S. 세레비시아에를 이용함으로써 면역글로불린쇄 가변 도메인, 예를 들어 VH/VHH를 제조할 수 있다:

[0406] VH/VHH를 코딩하는 자연적으로 발생된 DNA 서열을 단리시키거나, 또는 5'-UTR, 신호 서열, 종결 코돈을 포함하고, SacI 및 HindIII 부위가 축적된, VH/VHH를 코딩하는 합성적으로 제조된 DNA 서열을 수득한다(상기 합성 서열은 상기 개략적으로 설명된 바와 같이 제조될 수 있거나, 또는 상업적 공급업체, 예를 들어 진아트(Geneart) (라이프 테크놀로지스(Life Technologies))로부터 주문할 수 있다.

[0407] 하기와 같이, VH/VHH 유전자를 다중 카피 통합(MCI) 벡터 pUR8569 또는 pUR8542로 전달하기 위해 제한 부위를 사용한다. 37°C에서 밤새도록 25 μl의 VHH DNA(진아트 플라스미드 또는 MCI 벡터), 1 μl의 SacI, 1 μl의 HindIII, 3 μl의 이중 소화에 적합한 완충제, 예를 들어 NEB 완충제 1(뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs))을 이용하여 임의적으로, SacI 및 HindIII가 있는 MCI 벡터 및 셔틀 벡터, 카세트 또는 다른 합성 유전자 작제물 내에 함유되어 있는, VHH를 코딩하는 DNA 서열을 절단한다. 25 μl의 소화된, VHH를 코딩하는 DNA 및 25 μl의 소화된 MCI 벡터를 1.5% 아가로스 겔 상에서 1×TAE 완충제와 함께 전개시킨 후, 예를 들어 QIA퀵 겔 엑스트랙션 키트(QIAquick Gel Extraction Kit)(키아젠(Qiagen))를 이용하여 겔 추출을 수행한다. 소화된 MCI 벡터 및 소화된, VH/VHH를 코딩하는 DNA의 결합을 하기와 같이 설정한다: 100 ng의 벡터, 30 ng의 VHH 유전자, 1.5 μl의 10× 리가제 완충제, 1 μl의 T4 DNA 리가제, 및 ddH₂O. 이어서, 16°C에서 밤새도록 결합을 수행한다.

[0408] 이어서, E. 콜라이 세포를 형질전환시킨다. 화학 적격 XL-1 블루 세포의 경우, 200 μl의 열 적격 XL-1 블루 세포를 해동시키고, 약 30분 동안 얼음 상에서 5 μl 결합 믹스를 첨가한 후, 42°C에서 90초 동안 열 충격을 가한다. 이어서, 2% 글루코스로 보충된 루리아-베르타니(Luria-Bertani) 저염 배지 800 μl를 첨가하고, 37°C에서 2 시간 동안 세포를 회수한다. 루리아-베르타니 아가 및 암피실린(100 μg/ml) 플레이트 상에 세포를 플레이팅하고, 37°C에서 밤새도록 유지시킨다. 전기 적격 TG1 E. 콜라이 세포의 경우, 전기천공 큐베트를 이용한다. 전기천공 큐베트에서: 약 15분 동안 얼음 상에서 50 μl의 전기 적격 TG1 세포 및 1 μl의 결합 믹스를 해동시킨다. 홀더에 큐베트를 놓고, 펠싱한다. 500 μl의 2TY 배지를 첨가하고, 37°C에서 30분 동안 세포를 회수한다. 암피실린(100 μg/ml) 및 2% 글루코스를 함유하는 루리아-베르타니 아가 플레이트 상에 100 μl의 세포를 플레이팅한다. 플레이트를 37°C에서 밤새도록 유지시킨다.

[0409] 상기 상세하게 설명된 바와 같이, VH/VHH 유전자를 E. 콜라이로 클로닝한 후, S. 세레비시아에를 선형화된 MCI 벡터로 형질전환시킬 수 있다. 형질전환을 수행하기 이전에, 일부 단계를 수행한다: (i) DNA는 소화에 의해 환형에서 선형으로 변경되어야 하거나, 그렇지 않으면, DNA는 효모 게놈 내로 통합될 수 없고, (ii) 소화된 DNA는

에탄올 침전에 의해 불순물 제거가 이루어져야 한다. 또한, 형질전환 공정 동안, 효모 세포는 반투과성으로 제조되고, 이로써, DNA가 막을 통과할 수 있다.

[0410] 효모 형질전환을 위한 준비: 하기와 같이, VH/VHH 유전자를 발현시키는 선별된 E. 콜라이 콜로니로부터 제조된 미디 프랩의 HpaI 소화를 수행한다. 20 ng의 미디-프랩, 5 μ l의 HpaI, 10 μ l의 적절한 완충제, 예를 들어 NEB4 완충제(바이오랩스(BioLabs)), 및 ddH₂O를 함유하는 100 μ l 용액을 제조한다.

[0411] DNA를 실온에서 밤새도록 HpaI로 절단한다. 이어서, 에탄올 침전을 수행한다(그리고, 5 μ l의 샘플을 HpaI 소화로부터 별개로 처리한다). 300 μ l의 에탄올 100%를 95 μ l의 HpaI 소화된 미디 프랩에 첨가하고, 와동시키고, 5분 동안 전속력으로 회전시킨다. 펠릿이 존재할 경우, 주의를 기울여 경사 분리하고, 100 μ l의 에탄올 70%를 첨가한 후, 다시 5분 동안 전속력으로 회전시킨다. 샘플을 다시 경사 분리하고, 펠릿이 건조될 때까지 50 내지 60 °C에서 유지시킨다. 펠릿을 50 μ l의 ddH₂O 중에 재현탁시킨다. 5 μ l의 HpaI 소화된 샘플 이외에도, 5 μ l를 겔 상에서 전개시킨다.

[0412] 효모 형질전환: YNBglu 플레이트를 준비한다. 10 g의 아가 + 425 ml의 물(멸균), 25 ml의 여과된 20× YNB(25 ml의 멸균 H₂O 중 3.35g의 YNB(효모 질소 염기)) 및 50 ml의 멸균 20% 글루코스를 사용하고, 이를 페트리 디쉬에 붓는다. 마스터플레이트로부터 1개의 효모 콜로니를 채취하고, 30°C에서 밤새도록 3 ml의 YPD(효모 추출물 펩톤 텍스트로스) 중에서 성장시킨다. 다음날, 약 600 ml의 YPD를 제조하고, 이를 사용하여 3개의 플라스크를 275 ml, 225 ml 및 100 ml의 YPD로 충전시킨다. 27.5 μ l의 효모 YPD 배양물을 제1 플라스크에 첨가하고, 온화하게 혼합한다. 제1 플라스크로부터 75 ml를 채취하고, 이를 제2 플라스크에 넣고, 온화하게 혼합한다. 제2 플라스크로부터 100 ml를 채취하고, 이를 제3 플라스크에 넣고, 온화하게 혼합한다. OD660가 1 내지 2에 도달할 때까지 성장시킨다. 상기 OD에 도달한 플라스크를 4개의 팔콘(Falcon) 튜브에 각각 \pm 45 ml씩으로 나눈다. 2분 동안 4,200 rpm으로 회전시킨다. 상청액을 경사 분리한다. (튜브 개수를 4개에서 2개로 감소시키면서) 2개의 팔콘 튜브 중의 펠릿을 45 ml의 H₂O로 용해시킨다. 2분 동안 4,200 rpm으로 회전시킨다. 펠릿을 45 ml의 H₂O에 용해시킨다(2개의 튜브에서 1개로). 2분 동안 4,200 rpm으로 회전시킨다. 펠릿을 5 ml의 아세트산 리튬(LiAc)(100 mM) 중에 온화하게 용해시키고, 몇 초 동안 회전시킨다. 일부 LiAc는 주의를 기울여 경사 분리하되, 튜브 중 LiAc의 절반 이상은 그대로 유지시킨다. 세포를 와동시키고, 캐리어 DNA를 5분 동안 비등시키고, 빙수에서 빠르게 냉각시킨다. 240 μ l의 PEG, 50 μ l의 세포, 36 μ l의 LiAc(1 M), 25 μ l의 캐리어 DNA, 45 μ l의 에탄올 침전된 VH/VHH를 함유하는 15 ml 튜브에 첨가한다. 각 단계 후에는 온화하게 혼합한다(동일하되, 단, 오직 에탄올 침전된 VH/VHH만을 포함하지 않는 블랭크 샘플을 처리한다). 30°C에서 30분 동안 인큐베이션시키고, 튜브를 3 내지 4회에 걸쳐 온화하게 도립시킨 후, 42°C에서 20 내지 25분 동안 열 충격을 가한다. 단시간 동안 최대 6,000 rpm으로 회전시킨다. 상청액을 온화하게 제거하고, 250 μ l의 ddH₂O를 첨가하고, 혼합한다. 플레이트가 건조될 때까지 YNBglu 플레이트 상에 그들 모두를 스트리킹하고, 30°C에서 4일 내지 5일 동안 성장시킨다. 마지막으로, 플레이트를 동일한 6개 파트로 나누어 YNBglu 플레이트를 준비하고, 파트 1부터 6으로 넘버링하고, 가장 큰 콜로니를 접종하고, 번호 1번으로 스트리킹한다. 다른 콜로니에 대해서도 큰 것부터 작은 것까지 1에서 6으로 반복 수행한다. 콜로니가 생성될 때까지 30°C에서 3일 내지 4일 동안 크게 성장시킨다. 탄소원으로서는 글루코스를 사용하여 VH/VHH 클론을 성장시키고, 0.5% 갈락토스를 첨가하여 갈락토스-7-프로모터를 작동시킴으로써 VH/VHH 발현을 유도한다. 3 mL 소규모 배양을 수행하여 콜로니를 시험하고, VH 또는 VHH를 가장 잘 발현시키는 것을 선별한다. 이어서, 상기 콜로니를 정제에 사용한다.

[0413] 정제: 강한 음이온 수지(예를 들어, 캡토 S(Capto S))를 이용하여 양이온 교환 크로마토그래피에 의해 VH/VHH를 정제한다. 1일째, VH/VHH를 발현시키는, 선별된 효모 콜로니를 5 ml의 YPD 배지(YP 배지 + 2% 글루코스) 중에 접종하고, 30°C에서 밤새도록 25 mL 실링된 멸균 튜브 중에서 세포를 성장시킨다(180 rpm으로 진탕시키면서). 2일째, 5 ml의 밤새도록 배양된 배양물을 50 mL의 새로 제조된 YS 배지 + 2% 글루코스 + 0.5% 갈락토스 중에서 희석시키고, 30°C에서 이를 동안 밤새도록 250 ml 통기 배플형 플라스크에서 세포를 성장시킨다(180 rpm으로 진탕시키면서). 4일째, 20분 동안 4,200 rpm으로 원심분리기에서 세포를 원심분리시킨다. 강한 음이온 수지를 이용한 양이온 교환 정제 단계: 리간드를 함유하는 상청액의 pH를 3.5로 조정한다. 50 mL의 ddH₂O를 이용하여 50 mL의 상청액당 0.75 ml의 수지(+/- 0.5mL의 슬러리)를 세척한 후, 결합 완충제로 3회에 걸쳐 세척한다. 세척된 수지를 상청액에 첨가하고, 현탁액을 진탕기 상에서 4°C에서 1.5시간 동안 인큐베이션시킨다. 2분 동안 500 g로 원심분리하여 수지 결합된 VH/VHH를 펠릿화하고, 이를 세척 완충제로 세척한다. 상청액을 경사 분리하고, 10 mL의 결합 완충제로 수지를 재현탁시킨다. 필터를 PD-10 칼럼에 넣고, 칼럼에 수지를 붓고, 잠시 동안 수지를 가라앉힌 후, 수지 위에 필터를 첨가한다. 결합 완충제 모두가 속으로 퍼질 때까지 기다린다. 6 × 0.5 ml의 용출

완충제를 이용하여 VH/VHH를 용출시킨다. 에펜도르프 튜브 중에 용출 분획을 수집한다. 나노드롭(Nanodrop)을 이용하여 6개의 용출된 분획의 단백질 농도를 측정한다. VHH를 함유하는 분획을 폴딩하고, 상기 용액을 3,500 Da 컷오프 투석 막으로 옮겨 놓는다. 정제된 단백질 용액을 4°C에서 밤새도록 3 L PBS에 대하여 투석한다. 5일째, 정제된 단백질 용액을 4°C에서 추가로 2시간 동안 2 L의 새 PBS에 대하여 투석한다. 마지막으로, BCA에 의해 최종 농도를 산출한다.

- [0414] 비록 VH/VHH와 관련하여 논의되기는 하였지만, 상술된 기법은, 필요하다면, scFv, Fab, Fv 및 다른 항체 단편에 대해서도 또한 사용될 수 있다.
- [0415] 다중 항원-결합 단편(적합하게는, VH/VHH)은 문헌[Blattler *et al* 1985]에 기술된 바와 같이 아미노산 잔기를 유기 유도체화제와 반응시킴으로써 화학적 가교 결합에 의해 융합될 수 있다. 대안적으로, 항원-결합 단편은 DNA 수준으로 유전적으로 융합될 수 있고, 즉, 하나 이상의 항원-결합 단편을 포함하는 완전한 폴리펩티드 작제물을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 작제물로 형성될 수 있다. 유전적 경로를 통해 다중 항원-결합 단편을 연결시키는 한 방법은 항원-결합 단편 코딩 서열을 직접 또는 펩티드 링커를 통해 연결함으로써 이루어진다. 예를 들어, 제1 항원-결합 단편의 카르복시 말단 단부는 다음 항원-결합 단편의 아미노 말단 단부에 연결될 수 있다. 이러한 연결 모드는 트리-, 테트라- 등의 기능성 작제물의 구축을 위해 연장되어 항원-결합 단편을 연결할 수 있다. 다가(예를 들어, 2가) VHH 폴리펩티드 작제물을 제조하는 방법은 WO 96/34103호(상기 문헌은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다)에 개시되어 있다.
- [0416] 적합하게는, 본 발명의 폴리펩티드(특히, 본 발명의 VHH)는 W002/48382호에 개시된 방법에 따라, 탄소원 중 50 내지 100 중량%는 에탄올인, 탄소원을 포함하는 배지 상에서의 진균 성장을 포함하는, 진균, 예를 들어 효모(예를 들어, S. 세레비시아에)에서 제조될 수 있다. S. 세레비시아에에서의 VHH 단편의 대규모 제조는 문헌 [Thomassen *et al* 2002]에 기재되어 있다.
- [0417] 본 발명의 일 양태에서, 하기 단계를 포함하는 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물을 제조하는 공정이 제공된다:
- [0418] i) 벡터, 예를 들어 플라스미드에 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 클로닝하는 단계,
- [0419] ii) 폴리펩티드 또는 작제물을 생산할 수 있는 조건에서, 본 발명의 폴리펩티드 또는 작제물을 생산할 수 있는 세포, 예를 들어 박테리아 세포 또는 효모 세포를 상기 벡터로 형질전환시키는 단계,
- [0420] iii) 예를 들어, 친화력 크로마토그래피에 의해 폴리펩티드 또는 작제물을 회수하는 단계.
- [0421] **본 발명의 추가 실시형태를 기술하는 조항은 하기와 같다:**
- [0422] 1. IL-23에 결합하는 면역글로불린쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드로서, 면역글로불린쇄 가변 도메인은 3개의 상보성 결정 영역(CDR1 내지 CDR3) 및 4개의 프레임워크 영역(FR1 내지 FR4)을 포함하며, CDR1은 서열번호 1과 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, CDR2는 서열번호 2와 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, CDR3은 서열번호 3과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0423] 2. 조항 1에 있어서, CDR3이 서열번호 3과 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0424] 3. 조항 2에 있어서, CDR3이 서열번호 3과 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0425] 4. 조항 2 또는 조항 3에 있어서, 서열번호 3에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR3의 임의의 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0426] 5. 조항 2 또는 조항 3에 있어서, 서열번호 3의 잔기 번호 6에 상응하는 CDR3의 잔기가 I인 폴리펩티드.
- [0427] 6. 조항 2 또는 조항 3에 있어서, 서열번호 3의 잔기 번호 6에 상응하는 CDR3의 잔기가 L인 폴리펩티드.
- [0428] 7. 조항 4에 있어서, 서열번호 3의 잔기 번호 6에 상응하는 CDR3의 잔기가 I 또는 L이며, 서열번호 3에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR3의 임의의 다른 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0429] 8. 조항 2에 있어서, CDR3이 서열번호 3을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0430] 9. 조항 3에 있어서, CDR3이 서열번호 3으로 이루어진 것인 폴리펩티드.

- [0431] 10. 조항 1 내지 조항 9 중 어느 하나에 있어서, CDR1이 서열번호 1과 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0432] 11. 조항 10에 있어서, CDR1이 서열번호 1과 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0433] 12. 조항 1 내지 조항 9 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR1의 임의의 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0434] 13. 조항 11에 있어서, CDR1이 서열번호 1을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0435] 14. 조항 13에 있어서, CDR1이 서열번호 1로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0436] 15. 조항 1 내지 조항 14 중 어느 한 항에 있어서, CDR2가 서열번호 2와 55% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0437] 16. 조항 15에 있어서, CDR2가 서열번호 2와 55% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0438] 17. 조항 1 내지 조항 16 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 2의 잔기 번호 9에 상응하는 CDR2의 잔기가 D 또는 H이고/이거나, 서열번호 2의 잔기 번호 10에 상응하는 CDR2의 잔기가 Y 또는 D이고/이거나, 서열번호 2의 잔기 번호 11에 상응하는 CDR2의 잔기가 S, G, R 또는 A(예를 들어, S, R 또는 A, 예를 들어 S 또는 A)이고/이거나, 서열번호 2의 잔기 번호 14에 상응하는 CDR2의 잔기가 V 또는 A인 폴리펩티드.
- [0439] 18. 조항 1 내지 조항 17 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 2에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR2의 임의의 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0440] 19. 조항 15에 있어서, CDR2가 서열번호 2를 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0441] 20. 조항 19에 있어서, CDR2가 서열번호 2로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0442] 21. 조항 1 내지 조항 20 중 어느 하나에 있어서, FR1이 서열번호 4와 5% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 12% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 18% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 26% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 32% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 38% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 46% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 52% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 58% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 62% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 66% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 68% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 72% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 78% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 82% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0443] 22. 조항 21에 있어서, FR1이 서열번호 4와 5% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 12% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 18% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 26% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 32% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 38% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 46% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 52% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 58% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 62% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 66% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 68% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 72% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 78% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 82% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0444] 23. 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 4의 잔기 번호 1에 상응하는 FR1의 잔기가 D 또는 E인 폴리펩티드.

- [0445] 24. 조항 23에 있어서, 서열번호 4의 잔기 번호 1에 상응하는 FR1의 잔기가 D인 폴리펩티드.
- [0446] 25. 조항 24에 있어서, 서열번호 4의 잔기 번호 1 내지 5에 상응하는 FR1의 잔기가 DVQLV인 폴리펩티드.
- [0447] 26. 조항 1 내지 조항 25 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 4에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR1의 임의의 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0448] 27. 조항 21에 있어서, FR1이 서열번호 4를 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0449] 28. 조항 27에 있어서, FR1이 서열번호 4로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0450] 29. 조항 1 내지 조항 28 중 어느 하나에 있어서, FR2가 서열번호 5와 10% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 15% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 25% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 30% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 40% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 45% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 55% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0451] 30. 조항 29에 있어서, FR2가 서열번호 5와 10% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 15% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 25% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 30% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 40% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 45% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 55% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0452] 31. 조항 1 내지 조항 30 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 5에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR2의 임의의 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0453] 32. 조항 29에 있어서, FR2가 서열번호 5를 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0454] 33. 조항 32에 있어서, FR2가 서열번호 5로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0455] 34. 조항 1 내지 조항 33 중 어느 하나에 있어서, FR3이 서열번호 6과 8% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 15% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 20% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 26% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 32% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 40% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 45% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 52% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 58% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 65% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 76% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 82% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 92% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0456] 35. 조항 34에 있어서, FR3이 서열번호 6과 8% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 15% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 20% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 26% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 32% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 40% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 45% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 52% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 58% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 65% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 76% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 82% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 92% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0457] 36. 조항 1 내지 조항 35 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 6에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR3의 임의의 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0458] 37. 조항 34에 있어서, FR3이 서열번호 6을 포함하는 것인 폴리펩티드.

- [0459] 38. 조항 37에 있어서, FR3이 서열번호 6으로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0460] 39. 조항 1 내지 조항 38 중 어느 하나에 있어서, FR4가 서열번호 7과 5% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 10% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 20% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 30% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 40% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0461] 40. 조항 39에 있어서, FR4가 서열번호 7과 5% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 10% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 20% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 30% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 40% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0462] 41. 조항 1 내지 조항 40 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 7에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 FR4의 임의의 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0463] 42. 조항 39에 있어서, FR4가 서열번호 7을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0464] 43. 조항 42에 있어서, FR4가 서열번호 7로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0465] 44. 조항 1 내지 조항 43 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 8과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 55% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 65% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 96% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 97% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 98% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 99% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0466] 45. 조항 44에 있어서, 서열번호 8과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 55% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 65% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 96% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 97% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 98% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 99% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0467] 46. 조항 1 내지 조항 45 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩티드의 N-말단이 D인 폴리펩티드.
- [0468] 47. 조항 44에 있어서, 서열번호 8을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0469] 48. 조항 47에 있어서, 서열번호 8로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0470] 49. IL-23에 결합하는 면역글로불린쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드로서, 면역글로불린쇄 가변 도메인은 3개의 상보성 결정 영역(CDR1 내지 CDR3) 및 4개의 프레임워크 영역(FR1 내지 FR4)을 포함하며,
- [0471] (a) CDR1은 서열번호 1과 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어지며, CDR2는 서열번호 2와 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어지며, CDR3은 서열번호 3과 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어지며;
- [0472] (b) FR1은 서열번호 4와 70% 이상의 서열 동일성과 공유하는 서열로 이루어지며, FR2는 서열번호 5와 70% 이상의 서열 동일성과 공유하는 서열로 이루어지며, FR3은 서열번호 6과 70% 이상의 서열 동일성과 공유하는 서열로 이루어지며, FR4는 서열번호 7과 70% 이상의 서열 동일성과 공유하는 서열로 이루어지며;
- [0473] (c) 폴리펩티드는 서열번호 8과 70% 이상의 서열 동일성과 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0474] 50. IL-23에 결합하는 면역글로불린쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드로서, 면역글로불린쇄 가변 도메인은 3개의 상보성 결정 영역(CDR1 내지 CDR3) 및 4개의 프레임워크 영역(FR1 내지 FR4)을 포함하며, 여기서 CDR1

은 서열번호 14와 60% 이상의 서열 동일성과 공유하는 서열을 포함하며, CDR2는 서열번호 15와 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, CDR3은 서열번호 16과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

- [0475] 51. 조항 50에 있어서, CD3이 서열번호 16과 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0476] 52. 조항 51에 있어서, CDR3이 서열번호 16과 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0477] 53. 조항 50 내지 조항 52 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 16에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR3의 임의의 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0478] 54. 조항 51에 있어서, CDR3이 서열번호 16을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0479] 55. 조항 54에 있어서, CDR3이 서열번호 16으로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0480] 56. 조항 50 내지 조항 55 중 어느 하나에 있어서, CDR1이 서열번호 14와 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0481] 57. 조항 56에 있어서, CDR1이 서열번호 14와 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0482] 58. 조항 50 내지 조항 57 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 14에서 이에 상응하는 잔기와 상이한 CDR1의 임의의 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0483] 59. 조항 56에 있어서, CDR1이 서열번호 14를 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0484] 60. 조항 59에 있어서, CDR1이 서열번호 14로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0485] 61. 조항 50 내지 조항 60 중 어느 하나에 있어서, CDR2가 서열번호 15와 55% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0486] 62. 조항 61에 있어서, CDR2가 서열번호 15와 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0487] 63. 조항 50 내지 조항 62 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 15에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR2의 임의의 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0488] 64. 조항 61에 있어서, CDR2가 서열번호 15를 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0489] 65. 조항 64에 있어서, CDR2가 서열번호 15로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0490] 66. 조항 50 내지 조항 65 중 어느 하나에 있어서,
- [0491] (a) FR1이 서열번호 17과 5% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 12% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 18% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 26% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 32% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 38% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 46% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 52% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 58% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 62% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 66% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 68% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 72% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 78% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 82% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하고/하거나;
- [0492] (b) FR2가 서열번호 18과 10% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 15% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 25% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 30% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 40%

이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 45% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 55% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하고/하거나;

- [0493] (c) FR3이 서열번호 19와 8% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 15% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 20% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 26% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 32% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 40% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 45% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 52% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 58% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 65% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 76% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 82% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 92% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하고/하거나,
- [0494] (d) FR4가 서열번호 20과 5% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 10% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 20% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 30% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 40% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0495] 67. 조항 66에 있어서, FR1이 서열번호 17을 포함하고/하거나, FR2가 서열번호 18을 포함하고/하거나, FR3이 서열번호 19를 포함하고/하거나, FR4가 서열번호 20을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0496] 68. 조항 50 내지 조항 67 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 13과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 55% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 65% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 96% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 97% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 98% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 99% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0497] 69. 조항 68에 있어서, 서열번호 13을 포함하거나, 이로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0498] 70. IL-23에 결합하는 면역글로불린쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드로서, 면역글로불린쇄 가변 도메인은 3개의 상보성 결정 영역(CDR1 내지 CDR3) 및 4개의 프레임워크 영역(FR1 내지 FR4)을 포함하며, 여기서 CDR1은 서열번호 22와 60% 이상의 서열 동일성과 공유하는 서열을 포함하며, CDR2는 서열번호 23과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, CDR3이 서열번호 24와 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0499] 71. 조항 70에 있어서, CDR3이 서열번호 24와 60% 이상의 서열 동일성, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0500] 72. 조항 71에 있어서, CDR3이 서열번호 24와 60% 이상의 서열 동일성, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0501] 73. 조항 70 내지 조항 72 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 24에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR3의 임의의 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0502] 74. 조항 71에 있어서, CDR3이 서열번호 24를 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0503] 75. 조항 74에 있어서, CDR3이 서열번호 24로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0504] 76. 조항 70 내지 조항 75 중 어느 하나에 있어서, CDR1이 서열번호 22와 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0505] 77. 조항 76에 있어서, CDR1이 서열번호 22와 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.

- [0506] 78. 조항 70 내지 조항 77 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 22에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR1의 임의의 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0507] 79. 조항 76에 있어서, CDR1이 서열번호 22를 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0508] 80. 조항 79에 있어서, CDR1이 서열번호 22로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0509] 81. 조항 70 내지 조항 80 중 어느 하나에 있어서, CDR2가 서열번호 23과 55% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0510] 82. 조항 81에 있어서, CDR2가 서열번호 23과 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0511] 83. 조항 70 내지 조항 82 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 23에서 이의 상응하는 잔기와 상이한 CDR2의 임의의 잔기가 이의 상응하는 잔기와 관련하여 보존적 치환인 폴리펩티드.
- [0512] 84. 조항 81에 있어서, CDR2가 서열번호 23을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0513] 85. 조항 84에 있어서, CDR2가 서열번호 23으로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0514] 86. 조항 70 내지 조항 85 중 어느 하나에 있어서,
- [0515] (a) FR1이 서열번호 25와 5% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 12% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 18% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 26% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 32% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 38% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 46% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 52% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 58% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 62% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 66% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 68% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 72% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 78% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 82% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하고/하거나;
- [0516] (b) FR2가 서열번호 26과 10% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 15% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 25% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 30% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 40% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 45% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 55% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하고/하거나;
- [0517] (c) FR3이 서열번호 27과 8% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 15% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 20% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 26% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 32% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 40% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 45% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 52% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 58% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 65% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 76% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 82% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 92% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하고/하거나;
- [0518] (d) FR4가 서열번호 28과 5% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 10% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 20% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 30% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 40% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는

는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

- [0519] 87. 조항 86에 있어서, FR1이 서열번호 25를 포함하고/하거나, FR2가 서열번호 26을 포함하고/하거나 FR3이 서열번호 27을 포함하고/하거나, FR4가 서열번호 28을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0520] 88. 조항 70 내지 조항 87 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 21과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 55% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 65% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 70% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 75% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 85% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 96% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 97% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 98% 이상의 서열 동일성을 공유하는, 예를 들어 99% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0521] 89. 조항 88에 있어서, 서열번호 21을 포함하거나, 이로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0522] 90. 조항 1 내지 조항 89 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩티드가 항체인 폴리펩티드.
- [0523] 91. 조항 90에 있어서, 폴리펩티드가 항체 단편인 폴리펩티드.
- [0524] 92. 조항 91에 있어서, VHH, VH, VL, V-NAR, Fab 단편 및 F(ab')₂ 단편으로 이루어진 목록으로부터 선택된 것인 폴리펩티드.
- [0525] 93. 조항 92에 있어서, 폴리펩티드가 VHH인 폴리펩티드.
- [0526] 94. 조항 92에 있어서, 폴리펩티드가 VH인 폴리펩티드.
- [0527] 95. 조항 1 내지 조항 94 중 어느 하나에 따른 2개 이상의 동일한 폴리펩티드를 포함하는 작제물.
- [0528] 96. 조항 1 내지 조항 94 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 폴리펩티드 및 적어도 하나의 상이한 폴리펩티드를 포함하는 작제물로서, 상이한 폴리펩티드는 TNF-알파에 결합하는, 작제물.
- [0529] 97. 조항 1 내지 조항 94 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 폴리펩티드 및 적어도 하나의 상이한 폴리펩티드를 포함하는 작제물로서, 상이한 폴리펩티드는 TNF-알파 이외의 타겟에 결합하는, 작제물.
- [0530] 98. 조항 95 내지 조항 97 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩티드가 적어도 하나의 프로테아제-불안정성 링커에 의해 연결된 것인 작제물.
- [0531] 99. 조항 98에 있어서, 프로테아제-불안정성 링커가 하기 포맷을 갖는 것인 작제물:
- [0532] $[-(G_aS)_x-B-(GbS)_y-]_z$
- [0533] [상기 식에서,
- [0534] a는 1 내지 10이며;
- [0535] b는 1 내지 10이며;
- [0536] x는 1 내지 10이며;
- [0537] y는 1 내지 10이며;
- [0538] z는 1 내지 10이며;
- [0539] B는 K 또는 R임].
- [0540] 100. 조항 99에 있어서, a가 2 내지 5이며, b가 2 내지 5이며, x가 1 내지 3이며, y가 1 내지 3이며, z가 1이며, B가 K인, 작제물.
- [0541] 101. 조항 100에 있어서, 작제물이 서열번호 46을 포함하거나, 더욱 적합하게는, 서열번호 46으로 이루어진 것인 작제물.
- [0542] 102. 조항 95 내지 조항 97 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩티드 모두가 비-프로테아제-불안정성 링커에 의해 연결된 것인 작제물.
- [0543] 103. 조항 102에 있어서, 비-프로테아제-불안정성 링커가 하기 포맷을 갖는 것인 작제물:

- [0544] (G₄S)_x
- [0545] [상기 식에서,
- [0546] x는 1 내지 10임].
- [0547] 104. 조항 103에 있어서, x가 6인, 작제물.
- [0548] 105. 조항 1 내지 조항 104 중 어느 하나에 있어서, IL-23-IL-23R 중화 ELISA(평가 방법 A)에서 5 nM 이하, 예를 들어 4 nM 이하, 예를 들어 3 nM 이하, 예를 들어 2 nM 이하, 예를 들어 1.7 nM 이하, 예를 들어 1.5 nM 이하, 예를 들어 1.4 nM 이하, 예를 들어 1.3 nM 이하, 예를 들어 1.2 nM 이하, 예를 들어 1.1 nM 이하, 예를 들어 1.0 nM 이하, 예를 들어 0.9 nM 이하, 예를 들어 0.8 nM 이하, 예를 들어 0.75 nM 이하, 예를 들어 0.70 nM 이하, 예를 들어 0.65 nM 이하, 예를 들어 0.60 nM 이하, 예를 들어 0.55 nM 이하, 예를 들어 0.50 nM 이하, 예를 들어 0.45 nM 이하, 예를 들어 0.40 nM 이하, 예를 들어 0.35 nM 이하, 예를 들어 0.30 nM 이하, 예를 들어 0.25 nM 이하, 예를 들어 0.20 nM 이하의 EC₅₀으로 인간 IL-23을 중화시키는 것인 폴리펩티드 또는 작제물.
- [0549] 106. 조항 1 내지 조항 105 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 프로테아제에 대해 실질적으로 내성인 폴리펩티드 또는 작제물.
- [0550] 107. 조항 106에 있어서, 하나 이상의 프로테아제가 위 또는 소장 또는 대장에 존재하는 것인 폴리펩티드 또는 작제물.
- [0551] 108. 조항 107에 있어서, 하나 이상의 프로테아제가 소장에 존재하는 것인 폴리펩티드 또는 작제물.
- [0552] 109. 조항 106에 있어서, 하나 이상의 프로테아제가 엔테로펩티다제, 트립신, 키모트립신 및 염증성 장 질환 염증성 프로테아제로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 폴리펩티드 또는 작제물.
- [0553] 110. 조항 109에 있어서, 하나 이상의 프로테아제가 트립신, 키모트립신 및 염증성 장 질환 염증성 프로테아제로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 폴리펩티드 또는 작제물.
- [0554] 111. 조항 109 또는 조항 110에 있어서, 염증성 장 질환 염증성 프로테아제가 MMP3, MMP12 및 카텡신으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 프로테아제인 폴리펩티드 또는 작제물.
- [0555] 112. 조항 110에 있어서, 프로테아제가 트립신 및 키모트립신인 폴리펩티드 또는 작제물.
- [0556] 113. 조항 1 내지 조항 112 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드 또는 작제물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0557] 114. 조항 113에 있어서, 조성물이 장용 코팅된 형태로 존재하는 것인, 약학적 조성물.
- [0558] 115. 조항 113 또는 조항 114에 있어서, 적어도 하나의 추가 활성제를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0559] 116. 조항 115에 있어서, 적어도 하나의 추가 활성제가 5-아미노살리실산, 또는 이의 전구약물(예를 들어, 술폰살라진, 올살라진 또는 비살라지드); 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 부테소나이드); 면역억제제(예를 들어, 시클로스포린, 타크롤리무스, 메토트렉세이트, 아자티오프린 또는 6-메르캅토피리딘); 항-TNF-알파 항체(예를 들어, 인플릭시맵, 아달리무맵, 세르톨리주맵 페골 또는 골리무맵); 항-IL12/IL23 항체(예를 들어, 우스테키누맵); 항-IL6R 항체 또는 소분자 IL12/IL23 억제제(예를 들어, 아필리모드); 항-알파-4-베타-7 항체(예를 들어, 베둘리주맵); MAdCAM-1 차단제(예를 들어, PF-00547659); 세포 부착 분자 알파-4-인테그린에 대한 항체(예를 들어, 나탈리주맵); IL2 수용체 알파 서브유닛에 대한 항체(예를 들어, 다클리주맵 또는 바실릭시맵); JAK3 억제제(예를 들어, 토파시티닙 또는 R348); Syk 억제제 및 이의 전구약물(예를 들어, 포스타마티닙 및 R-406); 포스포디에스테라제-4 억제제(예를 들어, 테토밀라스트); HMPL-004; 프로바이오틱스; 테르살라진; 세마피모드/CPSI-2364; 및 단백질 키나제 C 억제제(예를 들어, AEB-071)로 이루어진 목록으로부터 선택된 것인, 약학적 조성물.
- [0560] 117. 조항 116에 있어서, 적어도 하나의 추가 활성제가 5-아미노살리실산인, 약학적 조성물.
- [0561] 118. 의약으로서 사용하기 위한 조항 1 내지 조항 117 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물.
- [0562] 119. 조항 118에 있어서, 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환의 치료에서 사용하기 위한 것인 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물.

- [0563] 120. 조항 119에 있어서, 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환이 크론병, 궤양성 대장염, 과민성 장 질환, II형 당뇨병, 사구체신염, 자가면역 간염, 쇼그렌 증후군, 셀리악병, 약물 또는 방사선 유도성 점막염, 수포창, 건선, 습진 및 경피증으로 이루어진 목록으로부터 선택된 것인 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물.
- [0564] 121. 조항 120에 있어서, 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환이 크론병인 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물.
- [0565] 122. 조항 118 내지 조항 121 중 어느 하나에 있어서, 경구 투여된, 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물.
- [0566] 123. 조항 118 또는 조항 119에 있어서, 피부에 국소 투여된, 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물.
- [0567] 124. 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환의 치료용 의약의 제조에서의, 조항 1 내지 조항 117 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물의 용도.
- [0568] 125. 조항 124에 있어서, 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환이 크론병, 궤양성 대장염, 과민성 장 질환, II형 당뇨병, 사구체신염, 자가면역 간염, 쇼그렌 증후군, 셀리악병, 약물 또는 방사선 유도성 점막염, 수포창, 건선, 습진 및 경피증으로 이루어진 목록으로부터 선택된 것인 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물의 용도.
- [0569] 126. 조항 125에 있어서, 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환이 크론병인, 용도.
- [0570] 127. 조항 124 내지 조항 126 중 어느 하나에 있어서, 의약이 경구 투여되는 것인, 용도.
- [0571] 128. 조항 124에 있어서, 의약이 피부에 국소 투여되는 것인, 용도.
- [0572] 129. 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 사람에서 치료학적 유효량의 조항 1 내지 조항 117 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0573] 130. 조항 129에 있어서, 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환이 크론병, 궤양성 대장염, 과민성 장 증후군, II형 당뇨병, 사구체신염, 자가면역 간염, 쇼그렌 증후군, 셀리악병, 약물 또는 방사선 유도성 점막염, 수포창, 건선, 습진 및 경피증으로 이루어진 목록으로부터 선택된 것인, 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환을 치료하는 방법.
- [0574] 131. 조항 130에 있어서, 자가면역 질환이 크론병인, 자가면역 질환을 치료하는 방법.
- [0575] 132. 조항 129 내지 조항 131 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물이 경구 투여되는 것인, 자가면역 질환을 치료하는 방법.
- [0576] 133. 조항 129에 있어서, 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물이 피부에 국소 투여되는 것인, 자가면역 질환을 치료하는 방법.
- [0577] 134. 조항 118 내지 조항 133 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물이 5-아미노살리실산, 또는 이의 전구약물(예를 들어, 술폰살라진, 올살라진 또는 비살라지드); 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 또는 부데소나이드); 면역억제제(예를 들어, 시클로스포린, 타크롤리무스, 메토트렉세이트, 아자티오프린 또는 6-메르캅토피린); 항-TNF-알파 항체(예를 들어, 인플릭시맵, 아달리무맵, 세르톨리주맵 페골 또는 글리무맵); 항-IL12/IL23 항체(예를 들어, 우스테키누맵); 항-IL6R 항체 또는 소분자 IL12/IL23 억제제(예를 들어, 아필리모드); 항-알파-4-베타-7 항체(예를 들어, 베둘리주맵); MAdCAM-1 차단제(예를 들어, PF-00547659); 세포 부착 분자 알파-4-인테그린에 대한 항체(예를 들어, 나탈리주맵); IL2 수용체 알파 서브유닛에 대한 항체(예를 들어, 다클리주맵 또는 바실릭시맵); JAK3 억제제(예를 들어, 토파시티닙 또는 R348); Syk 억제제 및 이의 전구약물(예를 들어, 포스타마티닙 및 R-406); 포스포디에스테라제-4 억제제(예를 들어, 테토밀라스트); HMPL-004; 프로바이오틱스; 데르살라진; 세마피모드/CPSI-2364; 및 단백질 키나제 C 억제제(예를 들어, AEB-071)로 이루어진 목록으로부터 선택된 적어도 하나의 활성제와 순차적으로, 동시에 또는 별도로 투여되는 것인 폴리펩티드, 약학적 조성물, 작제물, 용도 또는 방법.
- [0578] 135. 조항 134에 있어서, 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물이 인플릭시맵, 아달리무맵, 세르톨리주맵 페골 또는 글리무맵과 순차적으로, 동시에 또는 별도로 투여되는 것인 폴리펩티드, 약학적 조성물, 작제물 또는 방법.
- [0579] 136. 코딩된 면역글로불린쇄 가변 도메인의 CDR1, CDR2 또는 CDR3을 코딩하는 서열번호 10의 부분 중 임의의 하나와 70% 이상, 예를 들어 80% 이상, 예를 들어 90% 이상, 예를 들어 95% 이상, 예를 들어 99% 이상의 서열

동일성을 공유하는 서열을 포함하거나 그 서열로 이루어진 것인 폴리뉴클레오티드.

- [0580] 137. 조항 1 내지 조항 135 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드 또는 작제물을 코딩하는 폴리뉴클레오티드.
- [0581] 138. 조항 137에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 서열번호 10과 70% 이상, 예를 들어 80% 이상, 예를 들어 90% 이상, 예를 들어 95% 이상, 예를 들어 99% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하거나 그 서열로 이루어진 것인 폴리뉴클레오티드.
- [0582] 139. 조항 138에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 서열번호 10을 포함하거나, 이로 이루어진 것인 폴리뉴클레오티드.
- [0583] 140. 조항 136 내지 조항 139 중 어느 하나에 따른 폴리뉴클레오티드를 포함하는 cDNA.
- [0584] 141. 조항 136 내지 조항 140 중 어느 하나에 따른 폴리뉴클레오티드 또는 cDNA를 포함하는 벡터.
- [0585] 142. 조항 141에 따른 벡터로 형질전환되고 조항 1 내지 조항 112 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드 또는 작제물을 발현할 수 있는 숙주 세포.
- [0586] 143. 조항 142에 있어서, 숙주 세포가 효모 세포, 예를 들어 *S. 세레비시아에(S. cerevisiae)* 또는 *P. 파스토리스(P. pastoris)*인, 벡터로 형질전환된 숙주 세포.
- [0587] 144. 조항 142에 있어서, 숙주 세포가 박테리아 세포, 예를 들어 *E. 콜라이(E. coli)*인, 벡터로 형질전환된 숙주 세포.
- [0588] 145. 조항 1 내지 조항 112 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드 또는 작제물을 제조하는 공정으로서,
- [0589] i) 벡터, 예를 들어 플라스미드에 조항 136 내지 조항 139 중 어느 하나에 따른 폴리뉴클레오티드를 클로닝하는 단계,
- [0590] ii) 조항 1 내지 조항 112 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드 또는 작제물을 생산할 수 있는 세포, 예를 들어 박테리아 세포 또는 효모 세포를 폴리펩티드 또는 작제물을 생산할 수 있는 조건에서 상기 벡터로 형질전환시키는 단계,
- [0591] iii) 펩티드 또는 작제물을, 예를 들어 친화력 크로마토그래피에 의해 회수하는 단계를 포함하는, 공정.
- [0592] **본 발명의 추가 실시형태를 기술하는 추가 조항은 하기와 같다:**
- [0593] 1. IL-23에 결합하는 면역글로불린쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드로서, 면역글로불린쇄 가변 도메인은 3개의 상보성 결정 영역(CDR1 내지 CDR3) 및 4개의 프레임워크 영역(FR1 내지 FR4)을 포함하며, 여기서 CDR1은 서열번호 1과 60% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하고, CDR2는 서열번호 2와 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, CDR3은 서열번호 3과 50% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0594] 2. 조항 1에 있어서, CDR1이 서열번호 1과 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, CDR2가 서열번호 2와 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, CDR3이 서열번호 3과 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0595] 3. 조항 3에 있어서, CDR1이 서열번호 1로 이루어지며, CDR2가 서열번호 2로 이루어지며, CDR3이 서열번호 3으로 이루어진 것인 폴리펩티드.
- [0596] 4. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, FR1이 서열번호 4와 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, FR2가 서열번호 5와 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, FR3이 서열번호 6과 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하며, FR4가 서열번호 7과 80% 이상의 서열 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0597] 5. 조항 1 내지 조항 4 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 8과 70% 이상의 서열 동일성과 공유하는 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.
- [0598] 6. 조항 1 내지 조항 5 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩티드가 항체 또는 이의 단편인 폴리펩티드.
- [0599] 7. 조항 6에 있어서, 폴리펩티드가 VH 또는 VHH인 폴리펩티드.
- [0600] 8. 조항 1 내지 조항 7 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 폴리펩티드 및 적어도 하나의 상이한 폴리펩티드를

포함하는 작제물로서, 상이한 폴리펩티드는 TNF-알파에 결합하는 것인 작제물.

- [0601] 9. 조항 8에 있어서, 폴리펩티드가 적어도 하나의 프로테아제-불안정성 링커에 의해 연결된 것인 작제물.
 - [0602] 10. 조항 1 내지 조항 9 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩티드 또는 작제물이 IL-23-IL-23R 중화 ELISA(평가 방법 A)에서 2 nM 이하의 EC50으로 인간 IL-23을 중화시키는 것인 폴리펩티드 또는 작제물.
 - [0603] 11. 조항 1 내지 조항 10 중 어느 하나에 있어서, 폴리펩티드 또는 작제물이 소장에 존재하는 하나 이상의 프로테아제에 대해 실질적으로 내성인 폴리펩티드 또는 작제물.
 - [0604] 12. 조항 11에 있어서, 프로테아제가 트립신 및 키모트립신인 폴리펩티드 또는 작제물.
 - [0605] 13. 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환의 치료에서 사용하기 위한 조항 1 내지 조항 12 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물.
 - [0606] 14. 조항 13에 있어서, 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물이 경구 투여되는 것인 폴리펩티드, 약학적 조성물 또는 작제물.
 - [0607] 15. 조항 1 내지 조항 14 중 어느 하나에 따른 폴리펩티드 또는 작제물을 코딩하는 폴리뉴클레오티드.
- [0608] 본 발명은 여기서 하기 비제한적인 실시예에 의해 추가로 설명될 것이다.

[0609] **실시예**

[0610] **실시예에서 사용되는 평가 방법**

[0611] 평가 방법 A: IL-23-IL-23R 중화 ELISA

[0612] Maxisorp 96-웰 플레이트를 50 μ l/웰 0.3 μ g/ml IL-23R-Fc로 밤새 코팅하고, 이후에, 4% 우유, 1% BSA로 차단하였다. ICVD를 4% 우유, 1% BSA 중에 연속적으로 희석시키고, 40 ng/ml 재조합 인간 IL-23과 1:1로 혼합하였다. IL-23과 혼합된 ICVD를 그 후에 IL-23R-코팅된 플레이트에 첨가하였다. 결합된 IL-23을 BAF219 항-p40 비오티닐화된 pAb(R&D systems), 이후 엑스트라비딘-HRP로 검출하였다. 이러한 것으로 샘플에서 IL-23 중화 활성을 계산할 수 있었다.

[0613] 평가 방법 B: 고염 완충액을 사용한 IL-23-IL-23R 중화 ELISA

[0614] 배설물 추출물에서 항-IL-23 ICVD 농도를 측정하기 위해 고염(high salt) IL-23-IL-23R ELISA를 사용하였다. 이러한 ELISA는, 배설물 상청액 희석을 위해 완충액을 사용하는 것을 제외하고 상기 ELISA(평가 방법 A)와 동일하였으며, IL-23 제조물은 0.6M NaCl, 0.05% Tween20 및 프로테아제 억제제를 함유한 PBS 중 1% BSA, 4% 우유이었다.

[0615] 평가 방법 C: 마우스 비장세포 검정

[0616] 비장세포를 마우스 비장으로부터 단리시키고, 96-웰 둥근바닥 마이크로플레이트에서 20 ng/mL 마우스 IL-2(2x 검정 농도)를 함유한 배양 배지 중에 4×10^5 개의 세포/50 μ l/웰로 플레이팅하였다. 최고 농도의 ICVD를 10 ng/mL THP-1 유도된 nhIL-23(2x 검정 농도)을 함유한 배양 배지 중에 300 nM(2x)로 제조하고, 후속 2.6배 희석물을 바로, nhIL-23(2x)을 함유한 배양 배지 중에서 제조하였다. 50 μ l의 각 ICVD 믹스(2x)를 이후에, 세포(50 μ l)로 옮겨서 최종 1x 검정 농도의 ICVD, hIL-23, 및 mIL-2를 수득하였다. '단지-mIL' 및 'mIL-2 + hIL-23'을 배양 상청액에서 마우스 IL-17 자극 및 분비를 위해, 각각 음성 대조군 및 양성 대조군으로서 사용하였다. 37°C, 5% CO₂에서 3일 인큐베이션 후에, 플레이트를 2분 동안 2000 rpm으로 회전시키고, 50 μ l의 배양 상청액을 각 웰로부터 회수하였다. 배양 상청액에서 mIL-17의 수준을 IL-17 결합 ELISA를 이용하여 측정하고, hIL-23의 중화를 결정하였다.

[0617] **실시예 1: ICVD의 면역화, 파지 라이브러리 선택, 마스터 플레이트 스크리닝 및 E. 콜라이에서의 생산**

[0618] 실시예 1.1: 면역화 및 파지 라이브러리 구축

[0619] 라마(Llama)를 가용성 인간 재조합 IL-23으로 면역화하고, 두 동물 모두에서 양호한 역가의 혈청 항체를 수득하였다. RNA를 IL-23의 수 차례의 부스팅(boosting) 면역화 후 각 라마로부터 수집된 백혈구로부터 단리하였다.

[0620] 각 면역화 단계의 종료 시에 각 라마로부터 수집된 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC)를 사용하여 7개의 개별 파지 디스플레이 라이브러리를 생성하였다. ICVD 파지 디스플레이 라이브러리의 구축 및 IL-23-결합 활성을 갖는

ICVD를 발현시키는 파지의 1차 선별을 표준 시약 및 프로토콜을 사용하여 수행하였다. 일반적으로, 전체 RNA를 면역화된 라마 각각으로부터 단리된 말초 혈액 림프구로부터 추출하였다. 이후에, RNA를 사용하여 cDNA를 생성하였으며, 단지 ICVD 중쇄 항체의 가변 영역을 특이적으로 증폭시키기 위해 PCR을 수행하였다. ICVD 레퍼토리를 코딩하는 cDNA 단편을 파지미드 벡터에 클로닝하였으며, 라이브러리를 E. 콜라이에 도입하였다. E. 콜라이를 헬퍼 파지와 함께 배양시키고, 얻어진 ICVD-디스플레이 파지를 침전시킴으로써 파지 라이브러리를 생성하였다. 각 라이브러리의 수를, 상이한 희석을 갖는 대수기 E. 콜라이드 균주 TG1의 적정 및 감염에 의해 결정하였다. 라이브러리는 각각 6×10^7 내지 5×10^8 개의 ICVD 서열을 함유한 것으로 추정되었다.

[0621] 실시예 1.2: 인간 IL-23-결합 활성을 갖는 파지에 대한 라이브러리 선별: 세포질주위 추출물의 증식 및 생성

[0622] 파지 라이브러리 선별 전략을 IL-23p19 서브유닛에 대해 특이적으로 결합하는 ICVD를 농축시키도록 설정하였다. 가용성 hIL-12의 존재 하에서 hIL-23 또는 비오틴화 hIL-23 상에서 패닝함으로써 파지를 선택하였다. 결합된 ICVD를 상이한 방법을 이용하여 세척하고, IL-23R로의 특정 용리 또는 TEA로의 전체 용리를 이용하여 플레이트로부터 제거하였다. 활성 가용성 형태의 IL-23 상에 존재하고 IL-23 수용체(IL-23R)에 대한 IL-23의 결합을 방해하는 p19의 에피토프에 높은 친화력으로 결합하는 ICVD를 분리하기 위해 선별 및 용리 조건을 설정하였다.

[0623] E. 콜라이 TG1 세포를 감염시키기 위해 선별로부터 용출액에 존재하는 파지를 사용하였다. 콜로니를 12개의 96-웰 마스터 플레이트에 무작위로 선택하고, 전파시켜 클론 배양물을 생성하였다. 박테리아 세포 외막을 냉동-해동에 의해 용해시켜 ICVD-함유 세포질 주위 분획(본원에서 "주위(pero)"로도 지칭됨)을 방출시켰다. 세포 파편을 원심분리에 의해 제거하고, 상청액을 ICVD 특성의 평가를 위해 신선한 96-웰 플레이트로 옮겼다.

[0624] 실시예 1.3: 세포질주위 추출물의 스크리닝

[0625] IL-23 신호전달을 억제하는 데 특이적인 ICVD를 식별하기 위해, 하기 3가지 상호작용을 방해하는 능력에 대해 세포질주위 추출물을 시험하였다: 1) IL-23R에 대한 IL-23 결합, 2) IL-12Rβ1에 대한 IL-23 결합, 및 3) IL-12Rβ1에 대한 IL-12 결합. 이러한 상호작용을 각각 ELISA에 의해 시험하였다.

[0626] 3가지 플레이트-ELISA 포맷을 개발하였으며, 이에 의해, 적절한 사이토카인 수용체로 코팅된 Maxisorp 플레이트에 혼합물을 적용하기 전에 ICVD를 함유한 세포질주위 추출물을 적절한 사이토카인과 혼합하였다. ICVD에 의한 사이토카인-수용체 결합에 대한 간섭이 없는 경우에, 이러한 것으로 사이토카인을 포획할 수 있으며, 이는 모든 경우에, 비오틴화 항-p40 항체, 및 후속하여, 엑스트라비딘-HRP에 의해 검출될 수 있다. 각 ICVD의 중화 활성을 "관련 없는" VHH 대조군에 비해 이의 수용체에 대한 사이토카인의 결합을 감소시키는 능력으로서 측정하였다. 유망한 ICVD 클론을 E. 콜라이에서의 생산 및 추가 평가를 위해 선택하였다.

[0627] 실시예 1.4: E. 콜라이에서 선택된 클론의 생산

[0628] 선택된 ICVD의 DNA 서열을 E. 콜라이에서의 생산을 위해 벡터 pMEK222에 재-클로닝하였고(이에 따라, C-말단 FLAG 및 6xHis 태그를 도입함), ICVD를 더욱 상세한 평가 연구를 위해 6xHis 태그를 통해 Talon 수지 상에서 친화력 정제하였다. E. 콜라이로부터 잘 발현되지 않는 ICVD를 추가 분석에서 배제하였다.

[0629] 실시예 2: 정제된 1차 클론의 역가

[0630] 인간 IL-23에 대한 역가를 평가하기 위해 정제된 ICVD의 IL-23-IL-23R-중화 활성을 IL-23-IL-23R 중화 ELISA (평가 방법 A)에서 평가하였다. 비교예 단일클론 항체 브라지쿠맵(중쇄 서열번호 70, 경쇄 서열번호 71)보다 더 큰 역가를 갖는 것으로 확인된 ICVD는 하기 표에 기술되어 있다.

클론 #	패밀리	IL-23:IL-23R ELISA EC50 (nM)
12G1	L	0.387
1E2	L	0.546
10E2	-	1.454
10G10	-	1.466
브라지쿠맵 (비교예)	-	2.23

[0631]

[0632] ELISA 결과는, 패밀리 L 클론(12G1 및 1E2)이 비교예 항-IL-23 항체 브라지쿠맵보다 IL-23-IL-23R ELISA에서 더 높은 역가를 나타낼 뿐만 아니라 나노몰 이하의 역가를 나타내어서, 상당히 강력함을 나타내었다. 클론 10E2 및 10G10은 또한, 브라지쿠맵 비교예보다 이러한 검정에서 더 높은 역가를 나타내었다.

[0633] 10E2, 12G1 및 1E2를 또한, 시노물구스 원숭이 IL-23-IL-23R 중화 ELISA에서 시험하였으며, 모두는 이러한 검정에서 높은 중화 역가를 나타내었는데(데이터는 미도시됨), 이는 표준 IL-23-IL-23R ELISA에서 나타난 역가와 유사한 것이다. 또한, 이러한 클론이 IL-23과 IL-12R의 상호작용 또는 IL-12와 IL-12R의 상호작용을 중화할 수 없다는 것을 규명하였다. 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 본 발명자는, 이러한 클론이 IL-23의 p19 서브유닛에 대해 특이적인 것으로 여겨진다.

[0634] **실시예 3: 정제된 1차 클론의 고유 프로테아제 안정성**

[0635] 경구 투여된 ICVD는 소장 및 대장을 통과하는 동안 단백질분해 소화에 취약할 수 있다. 장 프로테아제에 대한 내성을 추가로 조사하기 위해, 정제된 ICVD의 역가(의 유지)를 마우스 소장 상청액 및 풀링된 인간 배설물 샘플로부터 제조된 상청액 둘 모두의 존재 하에서 인큐베이션 후 시험하였다.

[0636] 마우스 소장 상청액: 7마리의 C57BL/6 수컷 마우스로부터의 소장의 내용물을 0.9% 염수로 제거하고, 합하고, 균질화하고, 원심분리하였다. 얻어진 상청액을 제거하고, 분취하고, 냉동하였다.

[0637] 인간 배설물 상청액: 5명의 인간으로부터의 배설물 샘플을 1x PBS를 첨가하여 슬러리로 바꾸었다. 이후에, 슬러리를 풀링하고, 원심분리하고, 상청액을 제거하고, 분취하고, -80°C에서 저장하였다. 이러한 공정은 임의의 세포 물질을 포함하는, 배설물 매트릭스를 제거한다.

[0638] 37°C에서 상이한 기간 동안 ICVD의 인큐베이션 후에, "소화된" ICVD 샘플의 항-IL-23 활성을 IL-23-IL-23R 중화 ELISA(평가 방법 B)를 사용하여 검정하고, "소화되지 않은" ICVD에서 "소화된" ICVD까지 유지된 활성의 백분율을 계산하였다. 결과는 하기 표에 제공된다.

클론 #	패밀리	프로테아제 안정성	
		마우스 소장 물질에서 1 시간 소화	인간 배설물 물질에서 4 시간 소화
12G1	L	51.2%	5.6%
1E2	L	41.3%	6.1%
10E2	-	19.3%	14.3%

[0639] ICVD는 마우스 소장 물질 및 인간 배설물 물질에 존재하는 프로테아제에 대한 실질적인 고유 안정성을 나타내었다. 패밀리 L ICVD 12G1을 이의 역가 및 고유 프로테아제 내성을 기초로 하여 추가 최적화를 위해 선택하였다.

[0641] **실시예 4: 12G1의 최적화된 변이체의 생산 및 특징분석**

[0642] 패밀리 L ICVD 12G1을 서열변형시켜 다수의 변이체 ICVD를 생산하였다. 이러한 변이체 ICVD를 상기에 상세히 기술된 역가 및 프로테아제 안정성 검정에서 시험하였다. 변이체 ICVD, ID-L253T에 대한 이의 돌연변이, 및 이러한 검정에서의 이의 성능을 하기 표에 상세히 나타내었다(여기서, EC50 값은 nM로 제공되며, '마우스 비장세포'는 상기 평가 방법 C를 이용하여 얻어진 데이터를 지칭하며, 잔기는 카바트 넘버링과는 반대로, N-말단에서 C-말단으로의 넘버링을 이용하여 넘버링됨).

[0643] 높은 역가 및 프로테아제 안정성이 일반적으로 변이체 ICVD 사이에서 유지된다는 것이 주지되었다. 이에 따라, ID-L253T의 변이체는 일반적으로, 높은 역가 및 프로테아제 안정성을 실질적으로 유지시키는 것으로 기대될 수 있다.

[0644] 이러한 변이체 ICVD 중에서, 최종적으로, 추가 특징분석을 진행하기 위해 ID-L253T를 선택하였다. 12G1은 하기 돌연변이에 의해 ID-L253T와 다르다: E1D, L11Q, R19S, A23E, A24S, Y37F, A60S, M69I, V78L, F79Y, E81Q, D83N, V85L, A90T, N96A, L103I 및 R116Q(카바트 넘버링과는 반대로, N-말단에서 C-말단으로의 넘버링을 사용함).

항목#	IL-L253T에 대한 특이성이	역가(EC50)					프로테아제 안정성					마우스 비경제도				
		4h		7h		16h		4h		7h			16h			
		물 A	물 B	물 A	물 B	물 A	물 B	물 A	물 B	물 A	물 B		물 A	물 B		
ID-L210T	D1E, S19R, V92R	0.32 ± 0.17*	57.4% ± 15	37% ± 13	23.4% ± 5.1	5.63 ± 2.1	57.4% ± 15	53.4% ± 23	37% ± 13	23.4% ± 5.1	5.63 ± 2.1	57.4% ± 15	53.4% ± 23	37% ± 13	23.4% ± 5.1	5.63 ± 2.1
ID-L237T	D1E, V92R	0.24	58.0%	56.0%	26.0%	6.35	0.24	-	56.0%	26.0%	6.35	0.24	-	56.0%	26.0%	6.35
ID-L238T	D1E, S19R, V40A, V92R	0.2	71.0%	34.7%	26.0%	5.54	0.2	-	34.7%	26.0%	5.54	0.2	-	34.7%	26.0%	5.54
ID-L239T	D1E, S19R, R45L, V92R	0.26	95.0%	35.5%	24.0%	3.84	0.26	-	35.5%	24.0%	3.84	0.26	-	35.5%	24.0%	3.84
ID-L240T	D1E, S19R, D58H, Y59D, S60G, V63A, V92R	시행되지 않음	5.0%	2.5%	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음	-	2.5%	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음	-	2.5%	시행되지 않음	시행되지 않음
ID-L241T	D1E, S19R, D58H, V92R	0.31	89.0%	33.9%	28.0%	3.51	0.31	-	33.9%	28.0%	3.51	0.31	-	33.9%	28.0%	3.51
ID-L242T	D1E, S19R, S60R, V92R	0.22	80.0%	시행되지 않음	7.3%	3.01	0.22	-	시행되지 않음	7.3%	3.01	0.22	-	시행되지 않음	7.3%	3.01
ID-L243T	D1E, S19R, P87S, V92R	0.27	69.0%	46.3%	20.0%	5.00	0.27	-	46.3%	20.0%	5.00	0.27	-	46.3%	20.0%	5.00
ID-L244T	D1E, S19R	0.24	84.0%	48.0%	23.0%	6.62	0.24	-	48.0%	23.0%	6.62	0.24	-	48.0%	23.0%	6.62
ID-L245T	D1E	0.25 ± 0.1	38.7%	53% ± 7	28% ± 2	3.99 or 13.67	0.25 ± 0.1	-	53% ± 7	28% ± 2	3.99 or 13.67	0.25 ± 0.1	-	53% ± 7	28% ± 2	3.99 or 13.67
ID-L246T	D1E, V40A, I69L, L78V	2.15	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음	2.15	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음	2.15	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음
ID-L247T	D1E, V40A, R45L	0.31	51.8%	55% ± 14	28% ± 7	4.52	0.31	-	55% ± 14	28% ± 7	4.52	0.31	-	55% ± 14	28% ± 7	4.52
ID-L248T	D1E, K43H, R45L	0.17	39.3%	61% ± 13	27.0%	4.47	0.17	-	61% ± 13	27.0%	4.47	0.17	-	61% ± 13	27.0%	4.47
ID-L249T	D1E, V40A, R45L, D58H	0.74	55.7%	55.3%	27.5%	4.27	0.74	-	55.3%	27.5%	4.27	0.74	-	55.3%	27.5%	4.27
ID-L250T	D1E, V40A, R45L, L47F, D58H	6.95	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음	6.95	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음	6.95	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음	시행되지 않음
ID-L251T	D1E, S19R, Q44E, L47F, D58H	1.99	23.8%	31.9%	13.5%	5.74	1.99	-	31.9%	13.5%	5.74	1.99	-	31.9%	13.5%	5.74
ID-L252T	D1E, V40A, Q44E, R45L, I69L, L78V	0.26	38.8%	42% ± 5	25% ± 1	5.20	0.26	-	42% ± 5	25% ± 1	5.20	0.26	-	42% ± 5	25% ± 1	5.20
ID-L253T	-	0.23 ± 0.04	51% ± 16	-	29%	13.51 ± 4.32	0.23 ± 0.04	-	51% ± 16	-	29%	0.23 ± 0.04	-	51% ± 16	-	29%

* 1.1 nM의 이상값을 얻은 1개의 실험을 제외한 5개의 독립적인 실험의 평균
 ** 1.03 nM의 이상값을 얻은 1개의 실험을 제외한 8개의 독립적인 실험의 평균

[0645]

[0646]

실시에 5: 비교예 브라지쿠맙 및 37D5와 비교한, ID-L253T 역가, 결합 친화력 및 프로테아제 안정성

[0647]

브라지쿠맙은 IL-23의 p19 서브유닛을 선택적으로 결합하는 종래 기술의 완전 인간 IgG2 모노 클론 항체이다. 37D5는 IL-23의 p19 서브유닛을 선택적으로 결합하는 종래 기술의 도메인 항체(VHH)이다(Desmyter et al 2017, 서열번호 69). ID-L253T의 역가, 결합 친화력 및 프로테아제 안정성을 종래 기술의 이러한 항-IL-23 작용제에 대해 평가하였다.

[0648]

실시에 5.1: 브라지쿠맙과 비교한 ID-L253T의 역가

[0649]

ID-L253T 및 임상 비교자 브라지쿠맙을 IL-23-IL-23R 억제 ELISA(평가 방법 A)에서 역가에 대해 나란히 시험하였다. 결과는 하기 표에 요약되어 있다.

[0650]

항-IL-23 작용제	IL-23-IL-23R ELISA (EC ₅₀ , nM)
ID-L253T	0.202
브라지쿠맙 (비교예)	0.441

[0651] 진구세포 ICVD 12G1 및 상술된 ID-L253T의 역가를 기초로 하여 예상되는 바와 같이, ID-L253T는 IL-23-IL-23R ELISA에서 브라지쿠맙보다 더 높은 역가를 나타내었다.

[0652] 실시예 5.2: 브라지쿠맙 Fab과 비교한 ID-L253T의 친화력

[0653] ID-L253T의 결합 동력학을 (상업적으로 입수 가능한 Fab 제조 키트를 이용하여 제조된) 브라지쿠맙 Fab와 비교하고, Biacore 연구에서 평가하였다. 항-p40 mAb를 Biacore 센서 플레이트에 고정시키고, 제조합 인간 IL-23을 로딩하였다. 이의 p40 서브유닛에 의한 IL-23의 이러한 테터링(tethering)은 p19 서브유닛(브라지쿠맙 및 ID-L253T에 대해 특이적임)을 항-IL-23 ID-253T ICVD 및 브라지쿠맙 Fab 단편과 상호작용할 수 있게 하며, 이는 후속하여 결합을 검출하기 위해 칩 위로 흘렸다. ID-L253T는 32 pM의 평균 K_D 를 가지며, 브라지쿠맙 Fab 제조물은 1200 pM의 훨씬 더 높은 평균 K_D 를 갖는데, 이는 브라지쿠맙 Fab가 ID-L253T보다 훨씬 낮은 결합 친화력을 가짐을 나타낸다. 이러한 데이터는 하기 표에 요약된다.

항-IL-23 작용제	K_D (pM)
ID-L253T	32
브라지쿠맙 Fab (비교예)	1200

[0654] 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 상기에 제공된 데이터를 기초로 하여, 본 발명자는 ID-L253T가 IL-23의 p19 서브유닛에 결합할 것으로 예상한다.

[0655] 실시예 5.3: 37D5와 비교한 ID-L253T의 프로테아제 안정성

[0657] 마우스 소장 물질에서 ID-L253T의 안정성을 시험하고, 비교예 37D5의 안정성과 비교하였다. "소화된" ICVD 샘플의 항-IL-23 활성을 IL-23-IL-23R 중화 ELISA(평가 방법 B)를 이용하여 검정하고, "소화되지 않은" ICVD에서 "소화된" ICVD까지 유지된 활성의 백분율을 계산하였다. 이러한 데이터는 하기 표에 요약되어 있다.

	마우스 소장 물질에서 2시간 소화	마우스 소장 물질에서 4시간 소화
ID-L253T	시험되지 않음	51%
37D5	0%	시험되지 않음

[0658] 이러한 데이터로부터, ELISA 신호가 마우스 소장 물질에서 2시간 소화 후에 37D5와 관련하여 규명될 수 있는 반면, 2배 긴 인큐베이션 기간 후에, ID-L253T가 51% 생존을 달성한다는 것이 명백하다. 이에 따라, ID-L253T는 비교예 37D5보다 이러한 소화 기질에서 훨씬 더욱 안정하다. ID-L253T에 대한 본원에 제공된 데이터가 실시예 4에서 상기에 상세히 기술된 것과 동일한 검정에 해당하며, 37D5에 대한 본원에 제공된 데이터는 상이한 경우에 별도의 검정에서 생산되었다는 것을 주목한다.

[0660] 실시예 6: 인간 IL-23에 대한 ID-L253T 특이성

[0661] 실시예 6.1: 독성학적 종으로부터의 IL-23과의 교차-반응성

[0662] 시노물구스 원숭이 IL-23-IL-23R 중화 ELISA를 수행하였다. 이를 위해, Maxisorp 96-웰 플레이트를 50 μ l/웰 0.5 μ g/ml 시노물구스 원숭이 IL-23R-Fc로 밤새 코팅하고, 이후에, 4% 우유, 1% BSA로 차단하였다. ICVD를 4% 우유, 1% BSA 중에서 연속적으로 희석하고, 40 ng/ml 제조합 시노물구스 원숭이 IL-23(cIL-23)과 1:1로 혼합하고, 이후에, 30분 동안 인큐베이션하여, cIL-23R-코팅된 플레이트에 첨가하기 전에 결합시켰다. 결합된 cIL-23을 BAF219 항-p40 pAb, 이후에, 엑스트라비딘-HRP로 검출하고, ICVD에 의한 cIL-23R에 대한 cIL-23의 중화 수준을 결정하였다.

[0663] ID-L253T는 시노물구스 원숭이 IL-23-IL-23R 중화 검정에서 활성적이어서(데이터는 미도시됨), 시노물구스 원숭이를 임의의 임상 개발 연구를 위한 적합한 독성학 종으로 만들었다.

[0664] 실시예 6.2: 비-타겟 사이토카인에 대한 특이성

[0665] ID-L253T를 결합 또는 억제 ELISA에서 IL-23-관련 및 비-관련 사이토카인에 대한 선택성에 대해 시험하였다. IL-12는 p40 서브유닛을 IL-23과 공유하고, 이에 따라, 인간에서 가장 밀접하게 관련된 사이토카인이다. IL-12 사이토카인 패밀리의 추가 구성원, IL-27과 함께 인간 및 붉은털 원숭이 IL-12를 이러한 검정에서 시험하였다.

추가로 중요하지만 관련이 없는 염증성 사이토카인 TNF α , IL-6 및 IFN γ 를 또한 시험하였다. ID-L253T는 시험된 사이토카인과 상호작용을 나타내지 않았다. 이는 오프-타겟 분자에 대한 ID-L253T의 결합이 인간 및 비-인간 영장류에서 거의 일어나지 않을 것임을 나타낸다.

[0666] **실시예 7: ID-L253T에 대한 추가 프로테아제 안정성 조사 - 대한 위장 매트릭스 메탈로프로테이나제에 대한 내성 및 마우스 위장 통과**

[0667] 실시예 7.1: 위장 매트릭스 메탈로프로테이나제에 대한 내성

[0668] 활성화된 매트릭스 메탈로프로테이나제(MMP)의 수준은 염증성 장 질환을 갖는 환자의 염증이 있는 점막에서 증가된다. 이러한 MMP는 인간 IgG 스캐폴드를 함유한 치료제 및 천연 인간 IgG를 소화시킬 수 있다(Biancheri et al, 2015). 항-TNF α 요법 에타네르셉트(etanercept)의 경우에, 이러한 소화는 TNF α 중화 역가의 유의미한 감소를 야기시킨다. ID-L253T가 MMP에 대해 내성임을 확인하기 위해, ID-L253T를 활성화된 재조합 인간 MMP3 및 MMP12의 존재 하에서 대략 20시간 동안 인큐베이션하였다. ID-L253T는 대략 20시간의 과정에 걸쳐 완전한 생존을 나타내었으며, 에타네르셉트는 동일한 효소 제제에 의해 분해되었다.

[0669] ID-L253T는 37°C에서 대략 20시간의 과정에 걸쳐 MMP3 및 MMP12에 의한 소화에 대해 완전히 내성적이다. 이는 ID-L253T가 IBD 소화관의 염증이 있는 환경에서 높은 안정성을 유지해야 함을 나타내며, 여기서 MMP의 수준이 상승된다. 이러한 발견은, 일반적인 프로테아제 내성과 관련한 상기 발견과 함께, 본 발명의 폴리펩티드가 IBD에 대한 경구 요법으로서 큰 잠재력을 가짐을 시사한다.

[0670] 실시예 7.2: 마우스 위장 통과 및 생존

[0671] 상술된 시험관 내 연구의 결과는, ID-L253T가 마우스 소장 내용물로부터 제조된 상청액 추출물에 존재하는 프로테아제에 의해 비활성화에 대해 내성적인 것으로 나타났다. 저자의 경험에서, 마우스 소장 상청액은 인간 또는 돼지로부터 수득된 소장 상청액보다 훨씬 더 많은 단백질 분해 활성적이다. 마우스의 위장계를 통과하는 동안 ID-L253T의 안정성을 조사하기 위해 연구를 수행하였다. ID-L253T를 우유 및 바이카보네이트 혼합물에서 항-TNF-알파 ICVD ID-38F(WO2016156465호 참조, 이러한 문헌에서 서열번호 8 및 실시예 8)로 제형화하였다. ID-38F는 이전에, 마우스 위장 통과 동안 안정적인 것으로 규명되었고, 이에 따라, 본원에서 양성 대조군으로서 작용한다. 4마리의 마우스에 경구 위관영양법에 의해 ICVD를 동시 투여한 후에, 0h-3h 내지 3h-6h 사이에 수집된 배설물 펠렛에서 ICVD의 농도를 측정하였다.

[0672] ID-L253T를 동일한 마우스에서 ID-38F의 수준과 유사한 수준으로 투여 후 0-3h 및 3-6h 둘 모두에서 검출하였다. 그 결과는, ID-L253T가 마우스에서 ID-38F와 마찬가지로, 또는 이보다 더 양호하게 생존하여서, 투여 후 3-6h에 수집된 배설물 펠렛으로부터 상청액에서 15 μ M 이상의 최고 회복 농도에 도달함을 나타내었다.

[0673] **실시예 8: 인간 IBD 조직에서 ID-L210T 중화 활성의 평가**

[0674] 단지 E1D, R19S 및 R92V 돌연변이가 결합된 ID-L253T의 변이체인 ID-L210T의 IL-23 중화 활성을 문헌 [Vossenkaemper et al (2014) 및 Crowe et al (2018)]에 기술된 검정 시스템을 이용하여 염증이 있는 결장 점막 조직의 생체 외 배양물에서 조사하였다.

[0675] 이러한 모델의 사용은 병리생리학적 조건 하에서 IBD 질환 조직에 존재하는 신호전달 인단백질의 상승된 수준에 대한 ID-L210T의 억제 효과를 시험하였다. 활동성 UC를 갖는 4명의 환자로부터의 생검 조직 샘플을 사용하여 연구를 수행하였다. ID-L210T(150 nM 농도에서), 또는 IL-23에 결합하지 않는 아이소형 대조 ICVD(ID-2A, 관련 없는 항-C. 디피실(*C. difficile*) 독소 ICVD, 225 nM 농도에서)와 함께 24시간 인큐베이션 후에, 생검 외식편을 프로테오믹스 프로파일러 인간 포스포키나제 어레이 기술(proteome profiler human phosphokinase array technology)을 이용하여 인단백질의 수준에 대해 분석하였다.

[0676] 시험된 다양한 단백질에 대하여 모든 환자에 대한 평균 포스포-강도 값은 도 1 및 도 2에 도시되어 있다. 어레이 상의 대부분의 단백질의 포스포릴화 수준은 ID-L210T로의 치료 후에 감소되었다.

[0677] 각 생검에 대해 검출된 전체 단백질 포스포릴화 신호($\Sigma_{n=39}$ 인단백질)에 대한 치료 효과를 또한 평가하였다. ID-L210T로의 치료 후에, UC 환자 모두로부터의 생검에서 측정된 전체 포스포릴화 수준은 (20 내지 52%; 평균 32% n=4) 억제되었다.

[0678] ID-L253T는 단지 3가지 아미노산에서만 ID-L210T와 상이하고, 유사한 IL-23-IL-23R 억제 역가, 시험관 내 소화에 대한 내성 및 마우스를 통한 통과를 나타낸다. 이에 따라, ID-L210T와 관련한 이러한 발견은 ID-L253T에 실

질적으로 적용 가능할 것으로 예상된다.

[0679] **실시예 9: 발효 배양에서의 효모 생산성**

[0680] ID-L253T를 발현시키는 S. 세레비시아에 생산 균주를 5-리터 발효에 접종하였다. 생산 수준을 쿠마시 (Coomassie) 염색으로 SDS-PAGE에 의해 평가하였으며, 생물학적 활성을 IL-23-IL-23R 중화 ELISA에 의해 평가하였다. 그 결과는 발효 말기(EoF) 상청액에서 정확한 분자량으로 깨끗한 밴드를 나타내었으며, 오염 물질은 거의 없었다. ID-L253T의 수율은 0.188 g/ℓ로서 측정되었다.

[0681] ID-L253T를 또한, 표준 효모 발효 기술을 이용하여 P. 파스토리스에서의 생산에 대해 시험하였다. 생산 수준을 쿠마시 염색으로 SDS-PAGE에 의해 평가하였으며, 그 결과는 EoF 상청액에서 정확한 분자량으로 깨끗한 밴드를 나타내었다. 이러한 발효로부터의 ID-L253T의 수율은 1.3 g/ℓ로서 측정되었다. 전체 중화 활성을 IL-23-IL-23R 중화 ELISA에 의해 입증하였다.

[0682] **실시예 10: 헤테로바이헤드 항-IL-23/항-TNF-알파 작제물 FA1K의 생산 및 특징분석**

[0683] 실시예 10.1: FA1K의 생산

[0684] 항-IL-23 ICVD ID-L253T 및 항-TNF-알파 ICVD ID-38F(W02016156465호, 이러한 문헌에서 서열번호 8 및 본 개시에서 서열번호 67)를 포함하는 헤테로바이헤드를 생산하였다(본원에서 'FA1K'로서 지칭됨). 이러한 작제물에서 ICVD를 중앙 라이신 잔기(서열번호 49)를 갖는 가요성, 비-면역원성(G₄S)₄ 링커에 의해 분리하여 W02016156466호에 개시된 타입의 트립신-절단 가능 부위(ID-38F-(G₄S)₂-K-(G₄S)₂-ID-L253T)를 생성하였다. FA1K에서 사용되는 ID-38F 아암의 폴리펩티드 서열은 상기에 사용된 ID-38F의 폴리펩티드 서열(서열번호 47)과 동일하였으며, FA1K에서 사용되는 ID-L253T 아암의 폴리펩티드 서열은 D1E 치환이 아닌 상기 ID-L253T에 대해 사용된 폴리펩티드(서열번호 48)와 동일하였다.

[0685] S. 세레비시아에 vwgal1⁻ 발현 균주의 염색체에 안정한, 다중-카피, 통합을 용이하게 하기 위해 FA1K를 벡터 pUR9013에 SacI/HindIII 단편 상에 클로닝하였다. 이러한 통합 및 발현 시스템을 이용하여, FA1K를 S. 세레비시아에 갈락토스-유도성 프로모터의 제어 하에 있었고, 바이헤드 분비를 효모 메칭 인자 알파 신호 서열을 통해 달성하였다. 또한, 동일한 신호 서열을 갖는 FA1K를 메탄올-유도성 pAOX1 프로모터의 제어 하에서 P. 파스토리스의 염색체에 클로닝하였다. S. 세레비시아로부터의 FA1K의 발현을 50 mL 유도 배양물에서 평가하였다.

[0686] 이러한 진탕 플라스크로부터의 상청액을 정제하였다. 달리 기술하지 않는 한, 이러한 FA1K의 정제된 제조물을 후속하여 하기에 기술되는 실험을 위해 사용하였다.

[0687] FA1K를 또한 P. 파스토리스에 클로닝하였고, 이는 50 mL 스케일에서 우수한 발현을 나타내었다.

[0688] 실시예 10.2: FA1K의 시험관 내 특징분석

[0689] 37°C에서 트립신과 함께 FA1K의 인큐베이션은 ID-L253T 및 ID-38F 모노머 아암의 빠른 분리를 야기시켰다. 이에 따라, FA1K는 인간 소장에서 트립신에 대한 노출 시에 두 모노머 아암 모두가 빠르게 방출되도록 잘 포뮬화된다.

[0690] TNF-알파에 대한 FA1K의 중화 역가(트립신 절단 전 및 후)을 조사하였다(도 3 참조, 여기서 'FA1K'는 FA1K 트립신 전처리를 지칭하며, 'FA1K 트립신'은 FA1K 트립신 후처리를 지칭함).

[0691] TNF-알파 상에 에피토프에 대한 경쟁을 측정하는 비오틴화된 휴미라(아달리무맙) 경쟁 ELISA를 수행하였다. 경쟁이 발생할 때, 에피토프는 표지되지 않은 폴리펩티드에 의해 점유되며, 더 적은 비오틴화된 휴미라는 TNF α에 결합하여, 낮은 검정 신호를 야기시켰다. ELISA 플레이트를 포스페이트 완충 염수(1x PBS) 중 250 μg/mL 소 혈청 알부민(BSA) 중에서 100 ng/mL 인간 TNF α로 코팅하고, 1x PBS 중 1% BSA로 차단하였다. 1% BSA 플러스 0.1 mM PMSF를 트립신 전처리를 갖는 폴리펩티드에 대한 모든 실험에 대해 검정 희석제로서 사용하였다. 그 밖에, 1% BSA를 검정 희석제로서 사용하였다. 비오틴화된 아달리무맙(LGC)을 모든 표준물 및 샘플과 1:1로 혼합하여, 플레이트에 혼합물을 첨가하기 전 최종 농도가 2 nM인 비오틴화된 아달리무맙을 수득하였다. 결합된 비오틴화된 아달리무맙을 엑스트라비딘-호스래디시 퍼옥시다제(Sigma E2886)를 사용하여 검출하고, 0.5 M H₂SO₄로 중지시키기 전에 TMB 마이크웰 기질(KPL 50-76-00)을 사용하여 시각화하였으며, 450 nm FA1K(트립신 처리 전 및 후)에서의 관독으로 이러한 경쟁 ELISA에서 실질적으로 ID-38F 정도로 강력한 것으로 확인되었다.

[0692] IL-23에 대한 FA1K(트립신 절단 전 및 후)의 중화 역가를 조사하였다(도 4 참조, 여기서 'FA1K'는 FA1K 트립신

처리전을 지칭하며, 'FA1K 트립신'은 FA1K 트립신 처리후를 지칭함). FA1K(트립신 처리 전 및 후)를 적어도 IL-23에 대해 ID-L35T 정도로 강력하였다.

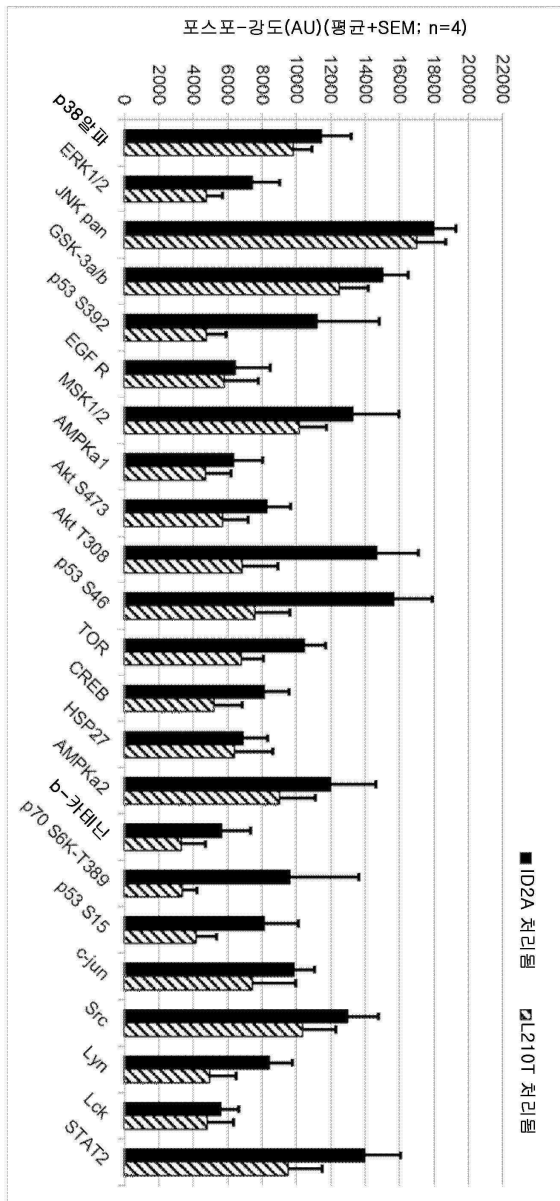
- [0693] ID-L253T 아암이 자유 ID-L253T 모노머와 비교하여 N-말단 연장을 갖도록, FA1K의 C-말단 위치에 ID-L253T의 포함은 또한, IL-23 중화에 대한 이점을 제공하는 것으로 나타날 수 있다.
- [0694] P. 파스토리스에서의 발현으로부터 생산 및 정제된 FA1K는 또한, ELISA에 의해 TNF-알파 및 IL-23 둘 모두에 대해 완전히 강력한 것으로 확인되었다(데이터는 미도시됨).
- [0695] FA1K의 모노머 아암 둘 모두는 인간 배설물 상청액에서 4시간 동안 인큐베이션한 후에, 부모 모노머 ID-38F 및 ID-L253T의 바람직한 안정성 특징을 보유하는 것으로 보였다(도 5 참조, 여기서 좌측에서 우측으로, FA1L 모노머 아암 형태에서 (a) ID-38F, (b) ID-38F, FA1K 모노머 아암 형태에서 (c) ID-L253T 및 (d) ID-L253T의 생존율(%)이 제공됨).
- [0696] 종합하면, 상기 발견은 FA1K가 이중 요법으로서 고농도의 이러한 모노머 각각을 전달하는 데 적합함을 나타낸다. FA1K는 부모 모노머의 바람직한 역가 및 프로테아제 안정성 특징을 보유한다. 불안정한 링커 포맷으로 인해, 트립신에 대한 FA1K 노출은 두 모노머 아암 모두의 빠른 방출을 야기시켜, 다른 아암의 간섭 없이 이의 개개 타겟에 독립적으로 결합할 수 있다.
- [0697] **실시예 11: 인간 IBD 조직에 조합된 항-IL-23(ID-L210T) 및 항-TNF-알파(ID-38F)의 생체 외 특징분석**
- [0698] 상기 및 다른 문헌에서는, TNF-알파 중화 활성(ID-38F) 및 IL-23 중화 활성(ID-L210T)을 갖는 ICVD가 IBD로 진단된 환자로부터 채취한 감염이 있는 장 조직 샘플에서 증가된 티로신 키나제 수용체 및 신호전달 단백질의 포스포틸화를 억제할 수 있다는 것이 입증되었다(상기 실시예 8 및 W02016156465호 참조, 이러한 문헌에서 실시예 9).
- [0699] UC를 갖는 환자로부터 취득된 염증이 있는 결장 점막 조직의 생체 외 배양에서 인단백질 바이오마커의 수준에 대한 ID-38F와 L210T의 조합 효과를 조사하기 위해 새로운 연구를 수행하였다. ID-L210T는 단지 3개의 아미노산에서만 ID-L253T와 상이하고, 유사한 IL-23-IL-23R 억제 역가 및 시험관 내 소화에 대한 내성을 나타낸다.
- [0700] 효과가 상이한 항-사이토카인 메커니즘을 조합함으로써 달성될 수 있는 지를 평가하기 위해 개별 ICVD의 효과를 2개의 ICVD의 혼합물과 및 아이소형 대조군 ICVD(ID-2A, 관련이 없는 항-C. 디피실 독소 ICVD)와의 혼합물과 비교하였다.
- [0701] 4명의 UC 환자 각각으로부터의 생검을 상이한 항체(대조군 ID-2A, ID-38F, ID-L210T 또는 ID-38F+ID-L210T)와 함께 24시간 동안 인큐베이션하였으며, 처리 후, 조직 용해물을 인단백질 항체 어레이 상에서 분석하였다. 개별 어레이(처리 당 4개의 어레이)에서 검출된 45개의 인단백질에 대한 환자 당 평균 신호 강도 데이터는 도 6 및 도 7에 제시되어 있다(여기서, L210T는 ID-L210T를 지칭함). 상이한 항체 치료의 억제 효과는 대조군 ICVD ID2A로 처리된 생검에 대한 주로 높은 수준의 포스포틸화에서 항-TNF-알파 또는 항-IL-23 ICVD 또는 이러한 2개의 조합으로 처리된 생검에 대한 비교적 낮은 포스포-강도 값으로의 이동에 의해 입증된다.
- [0702] 본원에 제공된 데이터는, TNF-알파 및 IL-23의 GI 제한 길항작용을 조합한 치료 방식이 타겟 단독에 대한 단일 요법보다, 도 높은 비율의 염증성 장 질환을 갖는 환자에서, 더 긴 기간 동안 더 큰 정도의 역가를 달성할 수 있음을 예시한다.
- [0703] **기타**
- [0704] 특허 및 특허 출원을 포함한, 본 출원에서 언급된 모든 참고 문헌은 가능한 최대 정도까지 본원에서 참조로 포함된다.
- [0705] 명세서 전반에 걸쳐, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단어 '포함하다(comprise)' 및 '포함하다(comprises)' 및 '포함하는(comprising)'과 같은 파생어는 임의의 다른 정수, 단계, 정수 그룹 또는 단계 그룹을 배제시키는 것이 아니라, 기술된 정수, 단계, 정수 그룹 또는 단계 그룹의 포함을 시사하는 것으로 이해될 것이다.
- [0706] 상기 설명 및 특허청구범위가 일부를 형성하는 출원은 임의 후속 출원에 대한 우선권에 대한 기초로서 사용될 수 있다. 상기 후속 출원의 특허청구범위는 본원에 기술된 임의의 특징 또는 특징들의 조합에 대한 것일 수 있다. 이는 생성물 청구항, 조성물 청구항, 방법 청구항 또는 용도 청구항의 형태를 취할 수 있고, 예로서, 그리고 비제한적으로, 하기 특허청구범위를 포함할 수 있다.

- [0707] **참고 문헌**
- [0708] 하기 참고 문헌은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0709] · Arbabi-Ghahroudi et al *FEBS Lett* 1997 414:521-526
- [0710] · Biancheri et al 2015 *Gastroenterology* 149(6):1564-1574
- [0711] · Blattler et al *Biochemistry* 1985 24:1517-1524
- [0712] · Chomezynski and Sacchi *Anal Biochem* 1987 162:156-159
- [0713] · Colombel et al *Gastroenterology* 2007132:52-65
- [0714] · Crowe et al 2018 *Sci. Rep.* 8:1-13
- [0715] · Croxford et al *Eur J Immunol.* 2012 42:2263-2273
- [0716] · Desmyter et al. *Front Immunol* 2017 8(884):1-10
- [0717] · Eken et al *Inflamm Bowel Dis.* 2014 20:587-595
- [0718] · Faisst et al *J Virol* 1995 69:4538-4543
- [0719] · Frenken et al *J Biotech* 2000 78:11-21
- [0720] · Furfaro et al *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 13:1-11
- [0721] · Green and Sambrook *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 2012 4th Edition Cold Spring Harbour Laboratory Press
- [0722] · Griffiths et al *Antibodies* 2013 2:66-81
- [0723] · Grundstrom et al *Nucl. Acids Res* 1985 13:3305-3316
- [0724] · Hamers-Casterman et al *Nature* 1993 363(6428):446-448
- [0725] · Hanauer et al *Lancet* 2002 359:1541-1549
- [0726] · Hanauer et al *Gastroenterology* 2006 130:323-333
- [0727] · Harmsen et al *Gene* 1993 125:115-123
- [0728] · Harmsen et al *Appl Microbiol Biotechnol* 2007 77(1):13-22)
- [0729] · Hendrickson et al *Clin Microbiol Rev* 2002 15(1):79-94
- [0730] · Hoogenboom et al *Nucl Acid Res* 1991 19:4133-4137
- [0731] · Huse et al *Science* 1989 246 (4935):1275-1281
- [0732] · Kabat et al *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition U.S. Department of Health and Human Services, 1991 NIH Publication Number 91-3242
- [0733] · Knezevic et al 2012 *Journal of the American Chemical Society* 134(37):15225-15228
- [0734] · Koehler and Milstein *Nature* 1975 256:495-497
- [0735] · Ling et al *Anal Biochem* 1997 254(2):157-178
- [0736] · McCoy et al *Retrovirology* 2014 11:83
- [0737] · McGovern and Powrie *Gut* 2007 56:1333-1336
- [0738] · Merchlinsky et al *J. Virol.* 1983 47:227-232
- [0739] · Miethe et al *J Biotech* 2013 163(2):105-111
- [0740] · Muyldermans et al *Protein Eng* 1994 7(9):1129-1135

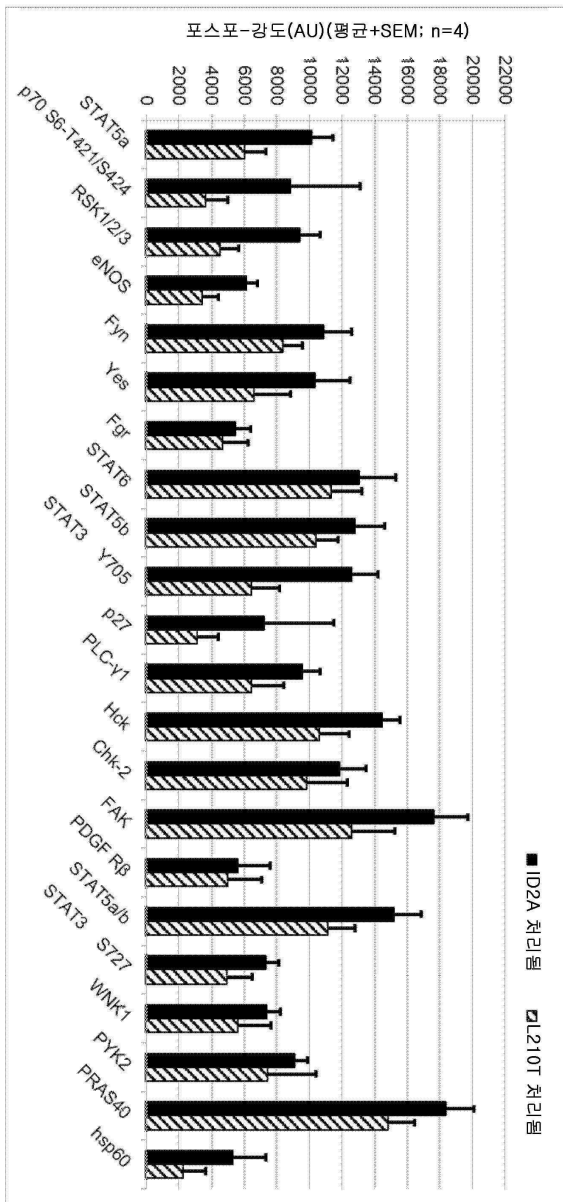
- [0741] · Muyldermans *Annu Rev Biochem* 2013 82:775-797
- [0742] · Nambiar et al *Science* 1984 223:1299-1301
- [0743] · Nelson et al *Molecular Pathology* 2000 53(3):111-117
- [0744] · Nguyen et al *Adv Immunol* 2001 79:261-296
- [0745] · Ortonne, *Brit J Dermatol* 1999 140(suppl 54):1-7
- [0746] · Padlan *Mol Immunol* 1994 31:169-217
- [0747] · Roux et al *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 95:11804-11809
- [0748] · Sandborn et al *N Engl J Med.* 2007 357:228-238
- [0749] · Sakamar and Khorana *Nucl. Acids Res* 1988 14:6361-6372
- [0750] · Schreiber et al *N Engl J Med.* 2007 357:239-250
- [0751] · Skerra et al *Science* 1988 240(4855):1038-1041
- [0752] · Tanha et al *J Immunol Methods* 2002 263:97-109
- [0753] · Teng et al *Nat Med.* 2015 21:719-729
- [0754] · Thomassen et al *Enzyme and Micro Tech* 2002 30:273-278
- [0755] · Verma and Eckstein *Annu Rev Biochem* 1998 67:99-134
- [0756] · Vossenkaemper et al 2014 *Gastroenterology* 147(1):172-183
- [0757] · Ward et al *Nature* 1989 341:544-546
- [0758] · Wells et al *Gene* 1985 34:315-323

도면

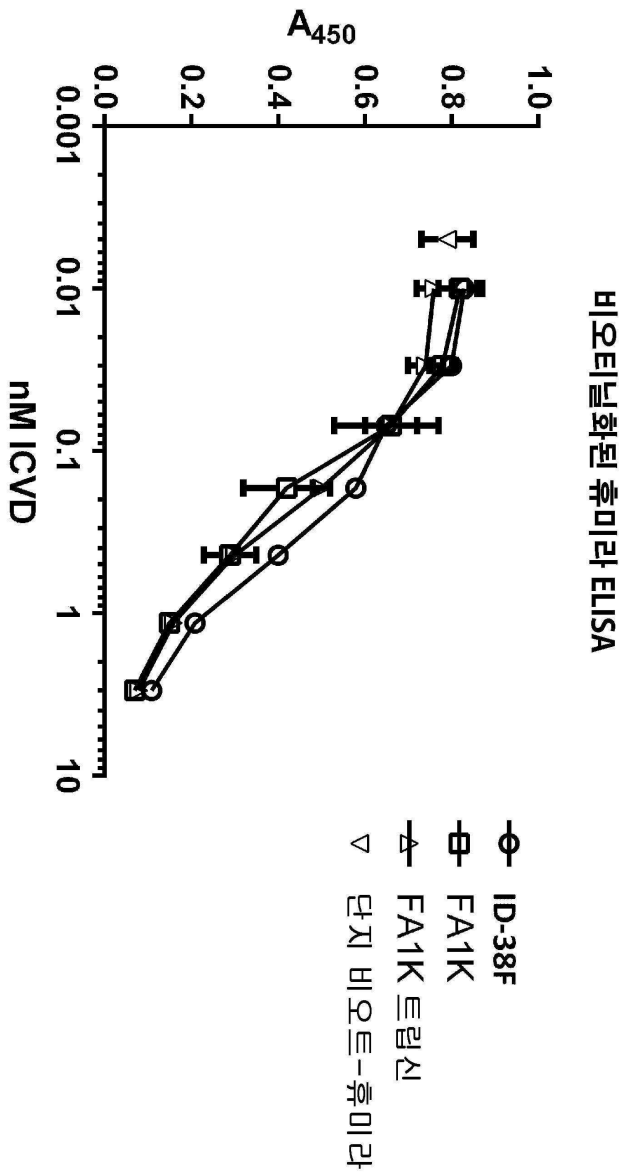
도면1



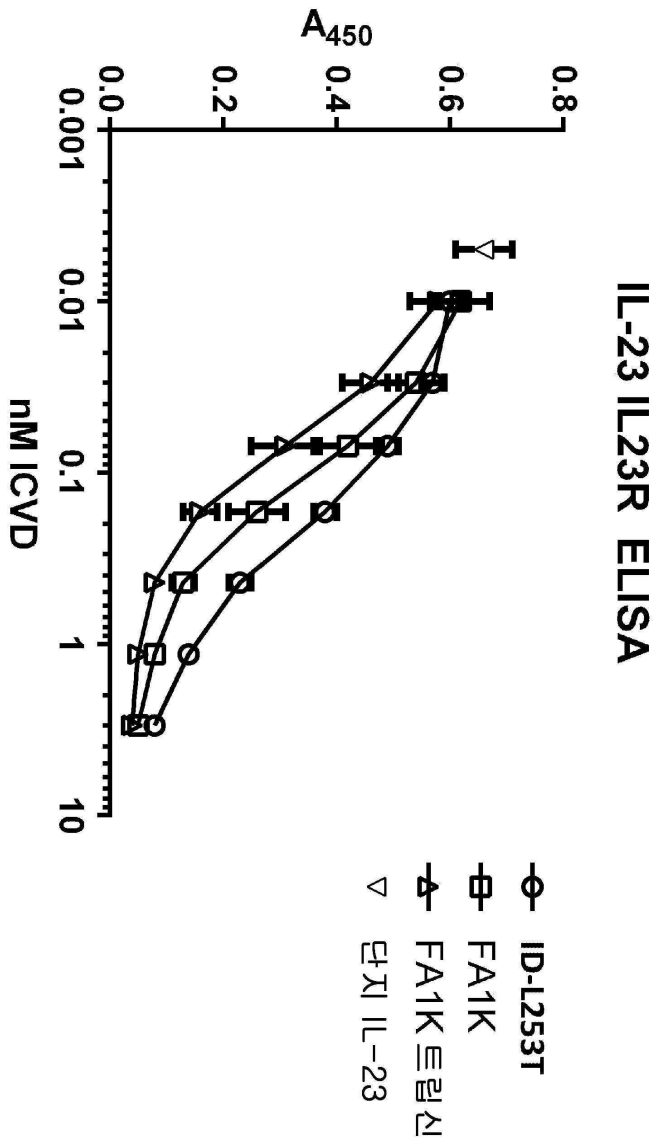
도면2



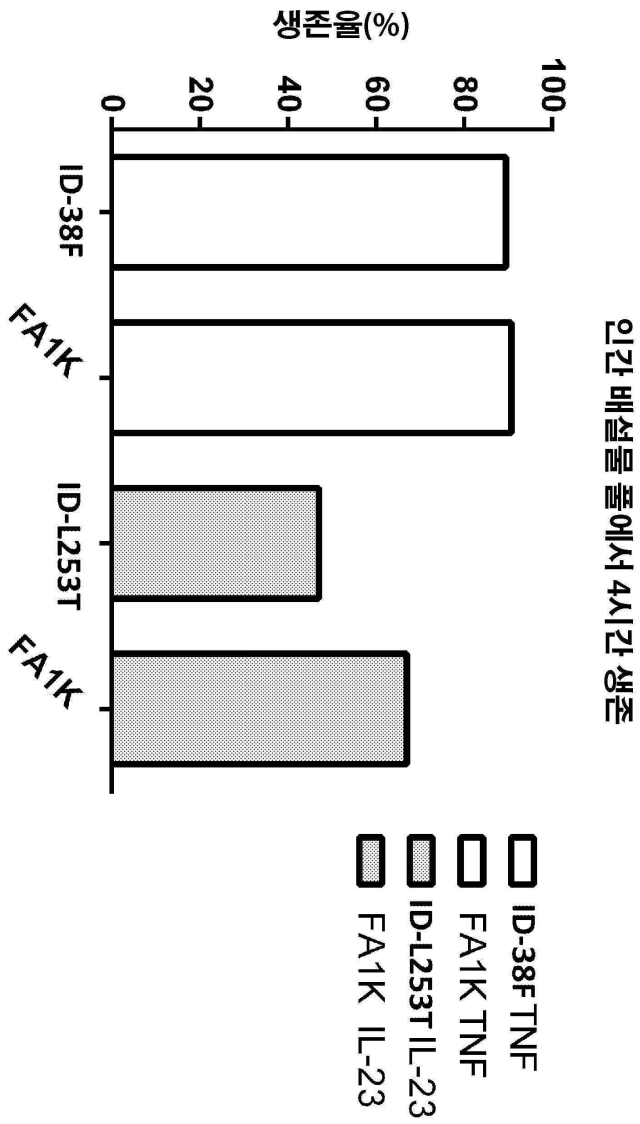
도면3



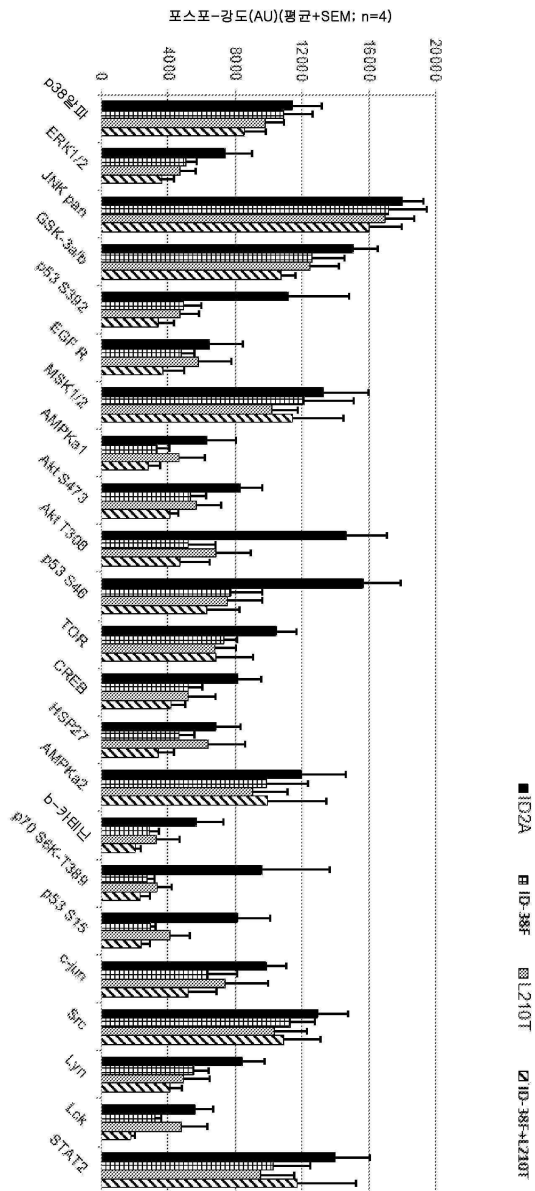
도면4



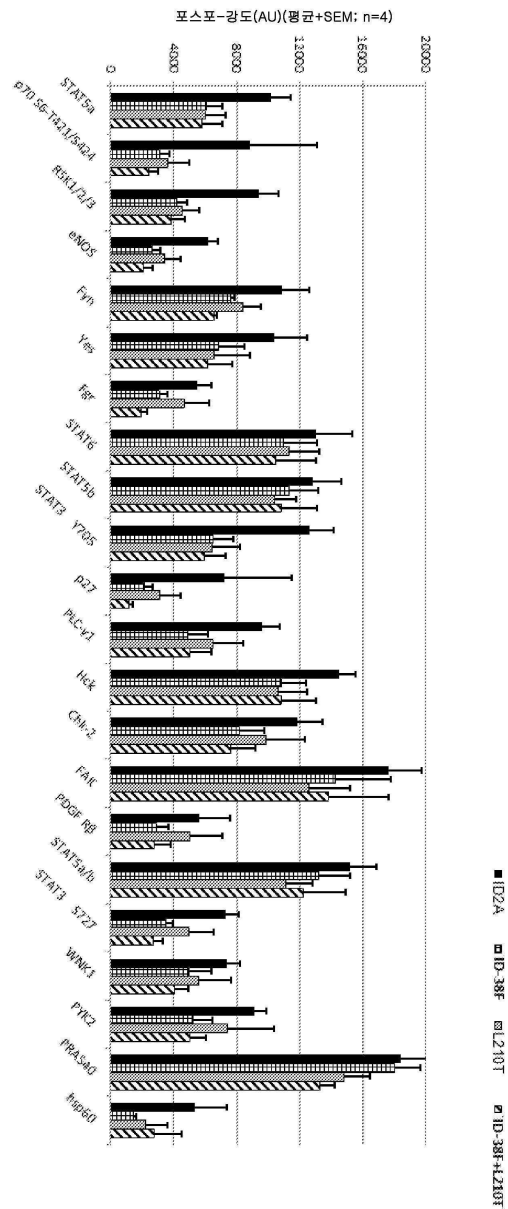
도면5



도면6



도면7



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> VHSQUARED LIMITED

<120> Polypeptides

<130> VHS-P2140PCT

<160> 77

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 1

Phe Lys Val Met Gly

1 5

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 2

Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 3

Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val

1 5 10

<210> 4

<211> 30

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 4

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser

 20 25 30

<210> 5

<211> 14

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 5

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

1 5 10
 <210> 6
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Lama glama
 <400> 6
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Lys Arg Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
 20 25 30
 <210> 7
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Lama glama
 <400> 7
 Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

 <210> 8
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Lama glama
 <400> 8
 Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys
 20 25 30
 Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys

 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
 Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 9

<211> 369

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 9

gatgttcaat tgggtgaatc tgggtgggt caagttcaac caggtgggtc ttgtcttta 60
 tcttgtaat cctccgttc catctggct tttaaagtta tgggttggt cagacaagtc 120
 ccaggtaaac aaagagaatt ggttgctact attactaccg gtggttctcc agattattcc 180
 gattctgta agggtagatt caccatctca agagattacg ataagaggac ctgtacttg 240
 cagatgaatt cttgaagcc agaagatacc gctgtttatt actgtgctgg tagattgtgg 300
 gctcatatta cttcatctgg tcatgatgt tggggcaag gtactcaagt tactgtctct 360

tcatgataa 369

<210> 10

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 10

gatgttcaat tgggtgaatc tgggtgggt caagttcaac caggtgggtc ttgtcttta 60
 tcttgtaat cctccgttc catctggct tttaaagtta tgggttggt cagacaagtc 120
 ccaggtaaac aaagagaatt ggttgctact attactaccg gtggttctcc agattattcc 180
 gattctgta agggtagatt caccatctca agagattacg ataagaggac ctgtacttg 240
 cagatgaatt cttgaagcc agaagatacc gctgtttatt actgtgctgg tagattgtgg 300

gctcatatta cttcatctgg tcatgatgt tggggcaag gtactcaagt tactgtctct 360

tca 363

<210> 11

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 11

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys
 20 25 30
 Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Val Phe Leu
 65 70 75 80
 Glu Met Asp Ser Val Lys Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
 85 90 95
 Gly Arg Leu Trp Ala His Leu Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 12

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 12

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys
 20 25 30
 Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Val Phe Leu

<400> 14

Gly Ser Ala Met Gly

1 5

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 15

Val Ile Ile Trp Thr Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<

210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 16

Arg Thr Pro Asn Ser Ser Trp Phe Pro Thr Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 17

<211> 30

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 17

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Gly Arg Ala Phe Ser

 20 25 30

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Lama glama
 <400> 18
 Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Gly
 1 5 10
 <210> 19
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Lama glama
 <400> 19
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
 20 25 30

 <210> 20
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Lama glama
 <400> 20
 Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 <210> 21
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Lama glama
 <400> 21
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

 35 40 45
 Ala Ile Ile Thr Ala Asn Gly Val Ala Thr Asp Tyr Arg Asp Ser Val
 50 55 60

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 25

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Thr

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser

 20 25 30

<210> 26

<211>

14

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 26

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

1 5 10

<210> 27

<211> 32

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 27

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Gly Tyr Leu Glu

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu

 20 25 30

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 28

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 29

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 29

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys

 20 25 30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

 35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys

 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala

 85 90 95

Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly

 100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 30

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 30

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys

 20 25 30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

 35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys

 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu

<400> 32

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys
 20 25 30
 Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Leu Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 33

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 33

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys
 20 25 30
 Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro His Asp Gly Asp Ser Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 34
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Lama glama
 <400> 34
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys
 20 25 30
 Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro His Tyr Ser Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 35
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Lama glama
 <400> 35

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys
 20 25 30
 Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Arg Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly

 100 105 110
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120

- <210> 36
- <211> 121
- <212> PRT
- <213> Lama glama
- <400> 36

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys
 20 25 30
 Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
 Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly

100 105 110
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 37

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 37

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys

20 25 30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 38

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 38

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

1 5 10 15
 Ser Leu Ser Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys
 20 25 30
 Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly

 100 105 110
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 39
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Lama glama
 <400> 39

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys
 20 25 30
 Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 40

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 40

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 41

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 41

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys

20 25 30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly His Gln Leu Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 42

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 42

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro His Tyr Ser Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 43

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 43

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro His Tyr Ser Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 44

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 44

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys
 20 25 30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro His Tyr Ser Asp Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 45

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 45

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys
 20 25 30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Leu Glu Leu Val
 35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 46

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 46

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser His

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr His Tyr Gly Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asn Asn Ala Ala Asn Lys Met Tyr

65 70 75 80

Leu Glu Leu Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Gln His Gly Leu Asn Lys Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val

165 170 175
 Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser
 180 185 190
 Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
 195 200 205
 Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu
 210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr
 225 230 235 240
 Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
 245 250 255

Ser

<210> 47

<211> 115

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 47

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser His

20 25 30
 Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr His Tyr Gly Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asn Asn Ala Ala Asn Lys Met Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Asn Gln His Gly Leu Asn Lys Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 48

<211> 121

<212> PRT

<213> Lama glama

<400> 48

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Glu Ser Ser Val Ser Ile Trp Ser Phe Lys

20 25 30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Thr Ile Thr Thr Gly Gly Ser Pro Asp Tyr Ser Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Asp Lys Arg Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Gly Arg Leu Trp Ala His Ile Thr Ser Ser Gly His Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 49

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial sequence

<400> 49

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser

20

<210> 50

<

211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 50

gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtggt caggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60
 agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggtt 120
 ccgggtaaac agcgtgaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc ggattatagc 180
 gatagcgtaa aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataacgtac cctgtacctg 240
 cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcacgttatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300
 gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360

agc 363

<210> 51

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 51

gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtggt caggttcagc ctggtggtag cctgagcctg 60
 agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggtt 120
 ccgggtaaac agcgtgaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc ggattatagc 180
 gatagcgtaa aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataacgtac cctgtacctg 240
 cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcacgttatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300

gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360

agc 363

<210> 52

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 52

gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtggt caggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60
 agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggca 120
 ccgggtaaac agcgtgaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc ggattatagc 180

gatagcgta aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataaacgtac cctgtacctg 240

cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcacgttatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300

gcacatatta ccagcagcgg tcatgatgtt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360

agc 363

<210> 53

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 53

gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtgt caggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60

agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggtt 120

ccgggtaaac agctggaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc ggattatagc 180

gatagcgta aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataaacgtac cctgtacctg 240

cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcacgttatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300

gcacatatta ccagcagcgg tcatgatgtt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360

agc 363

<210> 54

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 54

gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtgt caggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60

agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggtt 120

ccgggtaaac agctggaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc gcatgatggt 180

gatagcgcaa aaggtcgttt taccattagc cgtgattatg ataaacgtac cctgtacctg 240

cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcacgttatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300

gcacatatta ccagcagcgg tcatgatgtt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360

agc 363

<210> 55

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 55
 gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtggt caggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60

 agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggtt 120
 ccgggtaaac agcgtgaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc gcattatagc 180
 gatagcgtaa aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataaacgtac cctgtacctg 240
 cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcacgttatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300
 gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360
 agc 363
 <210> 56
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> Lama glama

<400> 56
 gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtggt caggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60
 agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggtt 120
 ccgggtaaac agcgtgaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc ggattatcgt 180
 gatagcgtaa aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataaacgtac cctgtacctg 240
 cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcacgttatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300
 gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360
 agc 363

<210> 57
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> Lama glama

<400> 57
 gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtggt caggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60
 agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggtt 120
 ccgggtaaac agcgtgaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc ggattatagc 180
 gatagcgtaa aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataaacgtac cctgtacctg 240
 cagatgaata gcctgaaaag cgaagatacc gcacgttatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300
 gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360

agc 363

<210> 58

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 58

gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtggt caggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60

agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggtt 120

ccgggtaaac agcgtgaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc ggattatagc 180

gatagcgtaa aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataaacgtac cctgtacctg 240

cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcagtgtatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300

gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360

agc 363

<210> 59

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 59

gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtggt caggttcagc ctggtggtag cctgagcctg 60

agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggtt 120

ccgggtaaac agcgtgaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc ggattatagc 180

gatagcgtaa aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataaacgtac cctgtacctg 240

cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcagtgtatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300

gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360

agc 363

<210> 60

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 60

gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtggt caggttcagc ctggtggtag cctgagcctg 60

agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggca 120

ccgggtaaac agcgtgaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc ggattatagc 180

gatagcgta aaggtcgttt taccctgagc cgtgattatg ataaacgtac cgtttacctg 240

cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcagtgtatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300

gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360

agc 363

<210> 61

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 61

gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtgt caggttcagc ctggtggtag cctgagcctg 60

agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggca 120

ccgggtaaac agctggaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc ggattatagc 180

gatagcgta aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataaacgtac cctgtacctg 240

cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcagtgtatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300

gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360

agc 363

<210> 62

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 62

gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtgt caggttcagc ctggtggtag cctgagcctg 60

agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggtt 120

ccgggtcacc agctggaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc ggattatagc 180

gatagcgta aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataaacgtac cctgtacctg 240

cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcagtgtatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300

gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360

agc 363

<210> 63

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 63

gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtggt caggttcagc ctggtggtag cctgagcctg 60
 agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggca 120
 ccgggtaaac agctggaact ggttgccacc attaccacag gtggtagtcc gcattatagc 180
 gatagcgtaa aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataaacgtac cctgtacctg 240
 cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcagtgattt attgtgcagg tcgtctgtgg 300
 gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360
 agc 363

<210> 64

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 64

gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtggt caggttcagc ctggtggtag cctgagcctg 60
 agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcaggca 120
 ccgggtaaac agctggaatt tgttgcaacc attaccacag gtggtagtcc gcattatagc 180
 gatagcgtaa aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataaacgtac cctgtacctg 240
 cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcagtgattt attgtgcagg tcgtctgtgg 300
 gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360
 agc 363

<210> 65

<211> 363

<212> DNA

<213> Lama glama

<400> 65

gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtggt caggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg 60
 agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttggtt tcgtcagggt 120
 ccgggtaaag aacgtgaatt tgttgcaacc attaccacag gtggtagtcc gcattatagc 180
 gatagcgtaa aaggtcgttt taccatcagc cgtgattatg ataaacgtac cctgtacctg 240
 cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcagtgattt attgtgcagg tcgtctgtgg 300

gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360
 agc 363
 <210> 66
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> Lama glama
 <400> 66
 gaagttcagc tggttgaaag cgggtggtggt caggttcagc ctgggtgtag cctgagcctg 60
 agctgtgaaa gcagcgttag catttggagc tttaaagtta tgggttgggt tcgtcaggca 120
 ccgggtaaaag aactggaact ggttgcacc attaccacag gtggtagtcc ggattatagc 180
 gatagcgtaa aaggtcggtt tacctgagc cgtgattatg ataaacgtac cgtttacctg 240

 cagatgaata gcctgaaacc ggaagatacc gcagtgtatt attgtgcagg tcgtctgtgg 300
 gcacatatta ccagcagcgg tcatgatggt tggggtcagg gcaccaggt caccgttagc 360
 agc 363
 <210> 67
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Lama glama
 <400> 67
 Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser His
 20 25 30

 Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Ser Glu Ile Asn Thr Asn Gly Leu Ile Thr His Tyr Gly Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asn Asn Ala Ala Asn Lys Met Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Asn Gln His Gly Leu Asn Lys Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 70

Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln

20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

35 40 45

Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Thr Ser Ser Trp Tyr Pro Asp

115 120 125

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

145 150 155 160

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr

Leu Ser Pro Gly Lys

465

<210> 71

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 71

Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln

1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly

 20 25 30

Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn

 35 40 45

Thr Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr

 50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Gly Asn Arg Pro Ser Gly Val

65 70 75 80

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala

 85 90 95

Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser

 100 105 110

Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu

 115 120 125

Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro

 130 135 140

Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

145 150 155 160

Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp

 165 170 175

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

 180 185 190

Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
 195 200 205
 Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
 210 215 220
 Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

 225 230 235
 <210> 72
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 72
 Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr
 1 5 10 15
 Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln
 20 25 30
 Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His
 35 40 45

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

 Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Gly Gln Leu His Ala Ser Leu
 115 120 125
 Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
 130 135 140
 Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
 145 150 155 160
 Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala

<223> None, some, or all of said Gly residues may be present

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(23)

<223> Said residues may be present 1 to 10 times

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(22)

<223> None, some, or all of said Gly residues may be present

<400> 74

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Xaa Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

20

<210> 75

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease-labile linker sequence

<400> 75

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser

20

<210> 76

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Non-protease-labile linker format

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(5)

<223> Said residues may be present 1 to 10 times

<400> 76

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 77

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Non-protease-labile linker sequence

<400> 77

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

 20 25 30