



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0022065
(43) 공개일자 2021년03월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 33/243 (2019.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/24 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/395 (2013.01)
A61K 33/243 (2019.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7001441
- (22) 출원일자(국제) 2019년06월17일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년01월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2019/000812
- (87) 국제공개번호 WO 2019/243900
국제공개일자 2019년12월26일
- (30) 우선권주장
18382432.5 2018년06월18일
유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인
메디뮴 리미티드
영국 씨비21 6지에이치 캄브리지 그랜타 파크 밀스 타인 빌딩
펀다시오 프리바다 인스티튜시오 카탈라나 드 르 세르카 아이 에스투디스 아반카츠
스페인 이-08010 바르셀로나, 23, 파세이그 루이스 컴패니즈
펀다시오 프리바다 인스티튜트 드인베스티가시오 온콜로지카 데 발 헤브론
스페인 이-08035 바르셀로나 115-117 나자렛 에디피시 셀렉스
- (72) 발명자
세오안 수아레즈, 호안
스페인 08035 바르셀로나 115-117 에디피시 셀렉스 가레르 나자렛
아니도 폴구에이라, 후디트
스페인 08035 바르셀로나 115-117 에디피시 셀렉스 가레르 나자렛
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장덕순, 류현경

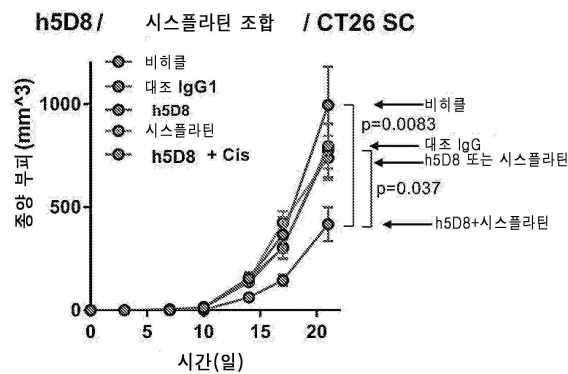
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 암을 치료하는 데 사용하기 위한 LIF 억제제와 백금-기반 항신생물제의 조합

(57) 요약

백혈병 억제 인자(LIF)-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제의 조합을 이용하여 암을 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

대표도 - 도18



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/244 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/94 (2013.01)

(72) 발명자

홀레트, 로빈, 매튜

캐나다 엠5지 1엘7 온타리오주 토론토 칼리지 스트리트 101 티엠디티 11-301

김린, 파트리샤, 앤

미국 02210 매사추세츠주 보스턴 마리나 파크 드라이브 1 스위트 1401

마그람, 잔느

미국 02210 매사추세츠주 보스턴 마리나 파크 드라이브 1 스위트 1401

판디아, 나이미시

미국 02210 매사추세츠주 보스턴 마리나 파크 드라이브 1 스위트 1401

와서만, 로버트

미국 02210 매사추세츠주 보스턴 마리나 파크 드라이브 1 스위트 1401

싱클레어, 앵거스

미국 02210 매사추세츠주 보스턴 마리나 파크 드라이브 1 스위트 1401

명세서

청구범위

청구항 1

암이 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 유효량의

a) 백혈병 억제 인자(Leukemia inhibitory factor: LIF) 결합 폴리펩티드; 및

b) 백금-기반 항신생물제

를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 유효량의 LIF-결합 폴리펩티드를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 유효량의 백금-기반 항신생물제를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드는 면역글로불린 가변 영역, 또는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드는 LIF에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간 항체 골격 영역으로부터 유래된 적어도 하나의 골격 영역을 포함하는, 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간화되는, 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 탈면역화되는, 방법.

청구항 9

제5항에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄 및 두 개의 면역글로불린 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 10

제5항에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 IgG 항체인, 방법.

청구항 11

제5항에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 Fab, F(ab)₂, 단일-도메인 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디인, 방법.

청구항 12

제5항에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는

- a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1);
- b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2);
- c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3);
- d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1);
- e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및
- f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함하는, 방법.

청구항 13

제5항에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는

- a) SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, 또는 SEQ ID NO: 66 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH) 서열; 및
- b) SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 동일한, 방법.

청구항 16

제5항에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는

- a) SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 또는 SEQ ID NO: 67 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 면역글로불린 중쇄 서열; 및
- b) SEQ ID NO: 61 내지 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 면역글로불린 경쇄 서열을 포함하는, 방법.

청구항 17

제5항에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 200 피코몰 미만의 K_D 로 결합하는, 방법.

청구항 18

제5항에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 100 피코몰 미만의 K_D 로 결합하는, 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 트리플라틴 테트라니트레이트(triplatin tetranitrate), 페나트리플라틴(phenathriplatin), 피코플라틴(picoplatin), 사트라플라틴(satraplatin), 또는 이들의 조합물을 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴인, 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 암은 진행성 고형 종양, 교모세포종, 위암, 피부암, 전립선암, 췌장암, 유방암, 고환암, 갑상선암, 두경부암, 간암, 신장암, 식도암, 난소암, 결장암, 폐암, 림프종, 또는 연조직암을 포함하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 암은 비소세포 폐암, 상피 난소 암종, 또는 췌장 선암을 포함하는, 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 암은 치료량의 LIF-결합 폴리펩티드의 억제제로의 치료에 불응성인, 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 암은 치료량의 백금-기반 항신생물제로의 치료에 불응성인, 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 백혈병 억제 인자(LIF) 결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 별개로 투여되는, 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 상이한 일정으로 투여되는, 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 단일 조성으로 투여되는, 방법.

청구항 28

암이 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 유효량의

a) 하기를 포함하는 백혈병 억제 인자(LIF)를 특이적으로 결합하는 항체:

i. SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1);

ii. SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2);

iii. SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3);

iv. SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1);

v. SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및

vi. SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3); 및

b) 백금-기반 항신생물제

의 조합을 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 유효량의 LIF-결합 폴리펩티드를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, 유효량의 백금-기반 항신생물제를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 전체 내용이 참조로서 본원에 포함되는 2018년 6월 18일에 출원된 유럽 출원 일련 번호 제18382432.5호를 우선권으로 주장한다.

배경 기술

[0003] 백혈병 억제 인자(Leukemia inhibitory factor: LIF)는 세포 분화의 억제를 포함하여 다양한 생물학적 활성화에 관여하는 인터류킨-6(Interleukin 6: IL-6)-형 시토카인이다. 인간 LIF는 gp130과 이종이량체화되는 세포 표면 LIF 수용체(LIFR 또는 CD118)에 결합함으로써 생물학적 효과를 가하는 202개 아미노산의 폴리펩티드이다. 이는 친성장 신호전달 경로, 예컨대, 미토겐 활성화 단백질 키나제(mitogen activated protein kinase: MAPK) 및 야누스 활성화 키나제(Janus activated kinase: JAK/STAT) 경로의 활성화를 야기한다. 높은 발현 수준 및 높은 혈청 수준의 LIF는 다수 유형의 암에 대한 불량한 예후와 관련이 있는 것으로 입증되었다.

[0004] 플라틴(platin)으로도 알려진 백금-기반 항신생물제는 여러 암의 치료에 유용성을 나타낸 백금의 배위 착물이다. 역학적으로, 백금-기반 항신생물제는 DNA를 가교하거나 DNA로 인터칼레이션함으로써 세포-사멸을 일으킨다. 이는 세포에서 DNA 복구 및 합성을 억제한다. 궁극적으로, 이러한 세포 과정은 손상되어 아포토시스의 개시로 이어진다. 일반적인 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 트리플라틴 테트라니트레이트(triplatin tetranitrate), 페나트리플라틴(phenathriplatin), 피코플라틴(picoplatin), 사트라플라틴(satraplatin), 로바플라틴(lobaplatin), 또는 헵타플라틴(heptaplatin)을 포함할 수 있다.

발명의 내용

[0005] 개체에서 암, 종양, 또는 다른 신생물을 치료하거나 예방하기 위한 방법이 본원에 기재된다. 논의되는 방법 및 조성물은 LIF 결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제의 조합을 포함한다. 이러한 방법들은 LIF 활성을 길항하거나 차단하는 항-LIF 항체, 및 백금-기반 항신생물제를 이용할 수 있다. 특히, 이러한 조합은 단독의 어느 하나의 항-LIF 항체 또는 백금-기반 항신생물제와 비교할 때 놀라운 상승작용을 나타낸다.

[0006] 일 양태에서, 개체에서 암을 치료하기 위한, 백금-기반 항신생물제와 조합된, 백혈병 억제 인자(LIF)-결합 폴리펩티드의 용도가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 별개의 제형으로 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 동일한 제형으로 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제가 개체에게 투여되기 전에, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에게 투여되기 전에, 백금-기반 항신생물제가 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에게 투여되는 동시에 백금-기반 항신생물제가 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 면역글로불린 가변 영역, 또는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 LIF에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간 항체 골격 영역으로부터 유래된 적어도 하나의 골격 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 탈면역화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄 및 두 개의 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하

는 항체는 IgG 항체이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 Fab, F(ab)₂, 단일-도메인 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); (b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); (c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); (d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); (e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 (f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, 또는 SEQ ID NO: 66 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH) 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 동일하다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 또는 SEQ ID NO: 67 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 61 내지 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 200 피코몰 미만의 K_d로 결합한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 100 피코몰 미만의 K_d로 결합한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페나트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴이다. 특정 구현예에서, 암은 진행성 고형 종양, 교모세포종, 위암, 피부암, 전립선암, 췌장암, 유방암, 고환암, 갑상선암, 두경부암, 간암, 신장암, 식도암, 난소암, 결장암, 폐암, 림프종, 또는 연조직암을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 비소세포 폐암, 상피 난소 암종, 또는 췌장 선암을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 단일요법으로 투여되는 치료량의 LIF-결합 폴리펩티드 또는 백금-기반 항신생물제로의 치료에 불응성이다.

[0007] 또 다른 양태에서, 개체에서 암을 치료하기 위한, 백금-기반 항신생물제와 조합된, 백혈병 억제 인자(LIF)를 특이적으로 결합하는 항체의 용도로서, LIF 결합 항체는 (a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); (b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); (c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); (d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); (e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 (f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함하는, 용도가 본원에 기재된다.

[0008] 또 다른 양태에서, 암이 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 유효량의 (a) 백혈병 억제 인자(LIF) 결합 폴리펩티드; 및 (b) 백금-기반 항신생물제를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, 방법은 유효량의 LIF-결합 폴리펩티드를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 방법은 유효량의 백금-기반 항신생물제를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 면역글로불린 가변 영역, 또는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 LIF에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간 항체 골격 영역으로부터 유래된 적어도 하나의 골격 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 탈면역화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄 및 두

개의 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 IgG 항체이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 Fab, F(ab)₂, 단일-도메인 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); (b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); (c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); (d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); (e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 (f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, 또는 SEQ ID NO: 66 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH) 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 동일하다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 또는 SEQ ID NO: 67 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 61 내지 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 200 피코몰 미만의 K_D로 결합한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 100 피코몰 미만의 K_D로 결합한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페나트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴이다. 특정 구현예에서, 암은 진행성 고형 종양, 교모세포종, 위암, 피부암, 전립선암, 췌장암, 유방암, 고환암, 갑상선암, 두경부암, 간암, 신장암, 식도암, 난소암, 결장암, 폐암, 림프종, 또는 연조직암을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 비소세포 폐암, 상피 난소 암종, 또는 췌장 선암을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 치료량의 LIF-결합 폴리펩티드의 억제제로의 치료에 불응성이다. 특정 구현예에서, 암은 치료량의 백금-기반 항신생물제로의 치료에 불응성이다. 특정 구현예에서, 백혈병 억제 인자(LIF) 결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 별개로 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 동시에 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 단일 조성으로 투여된다.

[0009]

또 다른 양태에서, 암이 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 방법은 유효량의 백혈병 억제 인자(LIF)-결합 폴리펩티드를 암이 있는 개체에 투여하는 단계를 포함하고, 개체는 치료량의 백금-기반 항신생물제를 투여받은 적이 있는, 방법이 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, 방법은 암의 성장 또는 전이를 억제한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 면역글로불린 가변 영역, 또는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 LIF에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 인간 면역글로불린 골격 영역으로부터 유래된 적어도 하나의 골격 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 탈면역화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄 및 두 개의 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 IgG 항체이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 Fab, F(ab)₂, 단일-도메인 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); (b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); (c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); (d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); (e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12

중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 (f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, 또는 SEQ ID NO: 66 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH) 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 동일하다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 또는 SEQ ID NO: 67 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 61 내지 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 200 피코몰 미만의 K_D 로 결합한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 100 피코몰 미만의 K_D 로 결합한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물체는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페나트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물체는 시스플라틴이다. 특정 구현예에서, 암은 진행성 고형 종양, 교모세포종, 위암, 피부암, 전립선암, 췌장암, 유방암, 고환암, 갑상선암, 두경부암, 간암, 신장암, 식도암, 난소암, 결장암, 폐암, 림프종, 또는 연조직암을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 비소세포 폐암, 상피 난소 암종, 또는 췌장 선암을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 치료량의 백금-기반 항신생물체로의 치료에 불응성이다.

[0010]

또 다른 양태에서, 암이 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 방법은 유효량의 백금-기반 항신생물체를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하고, 개체는 치료량의 백혈병 억제 인자(LIF) 결합 폴리펩티드를 투여받은 적이 있는, 방법이 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, 방법은 암의 성장 또는 전이를 억제한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 면역글로불린 가변 영역, 또는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 LIF에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 인간 면역글로불린 골격 영역으로부터 유래된 적어도 하나의 골격 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 탈면역화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄 및 두 개의 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 IgG 항체이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 Fab, F(ab)₂, 단일-도메인 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); (b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); (c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); (d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); (e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 (f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, 또는 SEQ ID NO: 66 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH) 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 동일하다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 또는 SEQ ID NO: 67 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%,

99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 61 내지 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 200 피코몰 미만의 K_D 로 결합한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 100 피코몰 미만의 K_D 로 결합한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페나트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴이다. 특정 구현예에서, 암은 진행성 고형 종양, 교모세포종, 위암, 피부암, 전립선암, 췌장암, 유방암, 고환암, 갑상선암, 두경부암, 간암, 신장암, 식도암, 난소암, 결장암, 폐암, 림프종, 또는 연조직암을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 비소세포 폐암, 상피 난소 암종, 또는 췌장 선암을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 치료량의 LIF-결합 폴리펩티드의 억제제로의 치료에 불응성이다.

[0011] 또 다른 양태에서, 암이 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 유효량의 (a) (i) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); (ii) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); (iii) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); (iv) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); (v) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 (vi) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함하는, 백혈병 억제 인자(LIF)를 특이적으로 결합하는 항체; 및 (b) 백금-기반 항신생물제를 암이 있는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 본원에 기재된다.

[0012] 또 다른 양태에서, (a) 백혈병 억제 인자(LIF) 결합 폴리펩티드; 및 (b) 백금-기반 항신생물제를 포함하는, 키트가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 면역글로불린 가변 영역, 또는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 LIF에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 인간 면역글로불린 골격 영역으로부터 유래된 적어도 하나의 골격 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 탈면역화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄 및 두 개의 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 IgG 항체이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 Fab, F(ab)₂, 단일-도메인 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); (b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); (c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); (d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); (e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 (f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, 또는 SEQ ID NO: 66 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH) 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 동일하다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 또는 SEQ ID NO: 67 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 61 내지 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%,

98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 200 피코몰 미만의 K_D 로 결합한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 100 피코몰 미만의 K_D 로 결합한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물체는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페나트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물체는 시스플라틴이다. 특정 구현예에서, 키트는 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 추가로 포함한다.

[0013]

또 다른 양태에서, (a) 백혈병 억제 인자(LIF) 결합 폴리펩티드; 및 (b) 백금-기반 항신생물체를 포함하는, 조성물이 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 면역글로불린 가변 영역, 또는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 LIF에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 인간 면역글로불린 골격 영역으로부터 유래된 적어도 하나의 골격 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 탈면역화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄 및 두 개의 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 IgG 항체이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 Fab, F(ab)₂, 단일-도메인 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); (b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); (c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); (d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); (e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 (f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, 또는 SEQ ID NO: 66 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH) 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 동일하다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 또는 SEQ ID NO: 67 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 61 내지 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 200 피코몰 미만의 K_D 로 결합한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 100 피코몰 미만의 K_D 로 결합한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물체는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페나트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물체는 시스플라틴이다. 특정 구현예에서, 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0014]

도 1은 상이한 항-LIF 인간화 항체의 LIF-유도 STAT3 인산화의 억제를 나타내는 웨스턴 블롯을 도시한 것이다.

도 2a 및 도 2b는 인간화 및 모 5D8 항체에 의한 LIF-유도 STAT3 인산화의 억제를 나타내는 웨스턴 블롯을 도시한 것이다.

도 3a는 h5D8 항체를 이용한 U-251 세포에서 LIF 억제에 대한 IC₅₀을 나타낸 것이다.

도 3b는 내인성 LIF 자극 조건 하에서 pSTAT3의 r5D8 및 h5D8 억제제의 대표적인 IC₅₀ 용량 반응 곡선을 나타낸

것이다. 대표 곡선(n=1 h5D8, n=2 r5D8)이 나타나 있다.

도 4는 본 개시에 기재된 상이한 단클론성 항체의 LIF-유도 STAT3 인산화의 억제력을 나타내는 웨스턴 블롯을 도시한 것이다.

도 5는 인간 환자로부터의 다형아교모세포종(GBM), NSCLC(비소세포 폐 암종), 난소암, 결장직장암, 및 췌장 종양에서 LIF 발현의 면역조직화학 염색 및 정량화를 도시한 것이다. 막대는 평균 +/- 평균의 표준 오차(SEM)를 나타낸다.

도 6a는 인간화 5D8 항체를 이용한 비소세포 폐암의 마우스 모델에서 실시된 실험을 나타내는 그래프이다.

도 6b는 r5D8 항체를 이용한 비소세포 폐암의 마우스 모델에서 실시된 실험을 나타내는 그래프이다.

도 7a는 GBM의 동소 마우스 모델에서 U251 세포의 억제에 대한 r5D8의 영향을 나타낸 것이다. 정량은 26일째에 나타나 있다.

도 7b는 인간 U251 GBM 세포를 발현하는 루시페라제가 접종된 후 주 2회 100 μ g, 200 μ g, 또는 300 μ g의 h5D8 또는 비히클로 처리된 마우스로부터의 데이터를 나타낸 것이다. 종양 크기는 7일째에 생물발광(Xenogen IVIS 스펙트럼)에 의해 결정되었다. 그래프는 평균 \pm SEM을 나타내는 가로 막대로 개체 종양 측정을 나타낸다. 통계적 유의성은 독립표본 비-모수 맨-휘트니 U-검정(unpaired non-parametric Mann-Whitney U-test)을 이용하여 계산되었다.

도 8a는 동계 마우스 모델에서 난소암 세포의 성장 억제에 대한 r5D8의 영향을 나타낸 것이다.

도 8b는 25일째 종양의 개별 측정을 나타낸 것이다.

도 8c는 h5D8이 200 μ g/마우스로 주 2회 투여될 때 종양 성장의 유의한 감소를 나타낸다는 것을 예시한다($p < 0.05$). 기호는 비히클과 비교한 통계적 유의성인 평균 + SEM이다(독립표본 비-모수 맨-휘트니 U-검정으로).

도 9a는 동계 마우스 모델에서 결장직장암 세포의 성장 억제에 대한 r5D8의 영향을 나타낸 것이다.

도 9b는 17일째 종양의 개별 측정을 나타낸 것이다.

도 10a는 CCL22+ 세포의 대표 이미지 및 정량화로 GBM의 동소 마우스 모델에서 종양 부위에 대한 대식세포 침윤의 감소를 나타낸 것이다.

도 10b는 인간 기관형 조직 슬라이스 배양 모델에서 대식세포 침윤의 감소를 나타낸 것이다.

도 10c는 CCL22+ 세포의 대표 이미지 및 정량화로 난소암의 동계 마우스 모델에서 종양 부위에 대한 대식세포 침윤의 감소를 나타낸 것이다.

도 10d는 CCL22+ 세포의 대표 이미지 및 정량화로 결장직장암의 동계 마우스 모델에서 종양 부위에 대한 대식세포 침윤의 감소를 나타낸 것이다.

도 10e는 25일째에(끝점) h5D8(15 mg/kg, 2 QW)로 처리된 종양으로부터 채취된 종양 관련 대식세포(TAM)의 염색 표현형을 나타낸 것이다. 처리된 종양에서 TAM은 M1 친염증 표현형을 향해 분극화되었다. 통계적 유의성은 독립표본 t-검정에 의해 결정되었다.

도 10f는 LIF-녹다운 세포의 조정 배지로 배양된 단핵구의 유전자 발현 데이터를 나타낸 것이다.

도 11a는 r5D8로의 처리 후 난소암의 동계 마우스 모델에서 비-골수 이펙터 세포의 증가를 나타낸 것이다.

도 11b는 r5D8로의 처리 후 결장직장암의 동계 마우스 모델에서 비-골수 이펙터 세포의 증가를 나타낸 것이다.

도 11c는 r5D8로의 처리 후 NSCLC 암의 마우스 모델에서 CD4+ T_{REG} 세포의 백분율 감소를 나타낸 것이다.

도 12는 항-CD4 및 항-CD8 고갈 항체의 존재 또는 부재에서 복강내 투여되는 PBS(대조) 또는 r5D8로 주 2회 처리된 CT26 종양을 보유한 마우스로부터의 데이터를 나타낸 것이다. 그래프는 평균 종양 부피 + SEM으로 표현된 d13에서의 개별 종양 측정을 나타낸 것이다. 그룹 간 통계적 차이는 독립표본 비-모수 맨-휘트니 U-검정에 의해 결정되었다. R5D8은 CT26 종양의 성장을 억제하였다($p < 0.05$). r5D8에 의한 종양 성장 억제는 항-CD4 및 항-CD8 고갈 항체의 존재에서 유의하게 감소되었다($**** p < 0.0001$).

도 13a는 LIF와의 복합체에서 h5D8 Fab의 공-결정 구조의 개요를 예시한 것이다. gp130 상호작용 부위는 LIF의

표면 상에 맵핑된다(어두운 음영).

도 13b는 100 \AA^2 초과 표면적으로 매립된 h5D8 잔기와 염 다리를 형성시키는 잔기를 나타내는, LIF와 h5D8 간의 구체적인 상호작용을 예시한 것이다.

도 14a는 5개의 h5D8 Fab 결정 구조의 중첩을 예시한 것이고, 상이한 화학적 조건에서 결정화됨에도 불구하고 높은 정도의 유사성을 나타내고 있다.

도 14b는 독립표본 Cys100에 의해 매개된 반 데르 발스 상호작용의 광범위 네트워크를 예시한 것이다. 이 잔기는 잘 정렬되어 있고, HCDR1 및 HCDR3의 입체형태를 형상화하는 데 참여하며, 원치 않는 이황화 스크램블링에 관여하지 않는다. 잔기 간 거리는 점선으로 나타나 있고, 라벨링되어 있다.

도 15a는 ELISA에 따른 인간 LIF에 대한 h5D8 C100 돌연변이체의 결합을 예시한 것이다.

도 15b는 ELISA에 따른 마우스 LIF에 대한 h5D8 C100 돌연변이체의 결합을 예시한 것이다.

도 16a는 h5D8이 Octet에 따라 LIF와 LIFR 간의 결합을 차단하지 않는다는 것을 예시한다. LIF 이후 LIFR에 대한 h5D8의 순차적인 결합이 이어진다.

도 16b 및 도 16c는 고정화 LIFR 또는 gp130에 결합하는 LIF/mAb 복합체의 ELISA 분석을 예시한 것이다. 종-특이적 피옥시다제 접합 항-IgG 항체의 신호로((-) 및 h5D8의 경우 항-인간 및 r5d8 및 B09의 경우 항-랫트) 고정화 LIFR(도 16b) 또는 gp130(도 16c) 코팅 플레이트를 결합하는 mAb/LIF 복합체의 항체 부분이 검출됨.

도 17a 및 도 17b는 72개의 상이한 인간 조직에서 LIF(도 17a) 또는 LIFR(도 18b)의 mRNA 발현을 예시한 것이다.

도 18은 h5D8 및 시스플라틴으로 처리한 피하 이식 CT26 종양이 있는 마우스로부터의 데이터를 나타낸 것이다. 이 도면은 비히클, 대조 IgG1, h5D8 단독, 시스플라틴 단독, 및 h5D8 + 시스플라틴 조합 그룹에 대한 평균 종양 부피로부터의 시간 경과에 따른 종양 성장을 나타낸다.

도 19a 및 도 19b는 시간 경과에 따른 h5D8 및 독소루비신(도 19a)으로 또는 h5D8 및 파클리탁셀(도 19b)로 처리한 피하 이식 CT26 종양이 있는 마우스로부터의 종양 부피 데이터를 나타낸 것이다.

도 20은 h5D8 및 시스플라틴으로 처리한 진피내 이식 CT26 종양이 있는 마우스로부터의 데이터를 나타낸 것이다. 이 도면은 비히클, 대조 IgG1, h5D8 단독, 시스플라틴 단독, 및 h5D8 + 시스플라틴 조합 그룹에 대한 평균 종양 부피로부터의 시간 경과에 따른 종양 성장을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] **상세한 설명**
- [0016] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 흔히 이해되는 의미와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 단수 형태인 부정관사 및 정관사는 문맥상 달리 분명하게 지시되지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 본원에서 "또는"에 대한 임의의 언급은 달리 명시되지 않는 한 "및/또는"을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0017] 일 양태에서, 개체에서 암을 치료하기 위한, 백금-기반 항신생물제와 조합된, 백혈병 억제 인자(LIF)-결합 폴리펩티드의 용도가 본원에 기재된다.
- [0018] 또 다른 양태에서, 개체에서 암을 치료하기 위한, 백금-기반 항신생물제와 조합된, 백혈병 억제 인자(LIF)-결합 항체의 용도로서, LIF 결합 항체는 (a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); (b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); (c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); (d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); (e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 (f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함하는, 용도가 본원에 기재된다.
- [0019] 또 다른 양태에서, 암이 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 유효량의 (a) 백혈병 억제 인자(LIF) 결합 폴리펩티

드; 및 (b) 백금-기반 항신생물제를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 본원에 기재된다.

- [0020] 또 다른 양태에서, 암이 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 방법은 유효량의 백혈병 억제 인자(LIF)-결합 폴리펩티드를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하고, 개체는 치료량의 백금-기반 항신생물제를 투여받은 적이 있는, 방법이 본원에 기재된다.
- [0021] 또 다른 양태에서, 암이 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 방법은 유효량의 백금-기반 항신생물제를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하고, 개체는 치료량의 백혈병 억제 인자(LIF) 결합 폴리펩티드를 투여받은 적이 있는, 방법이 본원에 기재된다.
- [0022] 또 다른 양태에서, 암이 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 유효량의 (a) (i) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); (ii) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); (iii) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); (iv) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); (v) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 (vi) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함하는, 백혈병 억제 인자(LIF) 결합 항체; 및 (b) 백금-기반 항신생물제를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 본원에 기재된다.
- [0023] 또 다른 양태에서, (a) 백혈병 억제 인자(LIF) 결합 폴리펩티드; 및 (b) 백금-기반 항신생물제를 포함하는, 키트가 본원에 기재된다.
- [0024] 또 다른 양태에서, (a) 백혈병 억제 인자(LIF) 결합 폴리펩티드; 및 (b) 백금-기반 항신생물제를 포함하는, 조성물이 본원에 기재된다.
- [0025] 본원에서 사용되는 용어 "개체", "대상체", 및 "환자"는 상호교환 가능하게 사용되며, 종양, 암, 또는 다른 신생물로 진단되거나 이를 앓고 있는 것으로 의심되는 인간을 포함한다.
- [0026] 용어 "암" 및 "종양"은 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 상태와 관련된다. 암은 세포의 그룹이 통제되지 않는 성장 또는 원치 않는 성장을 나타내는 부류의 질환이다. 암 세포는 또한 다른 위치로 확산될 수 있는데, 이는 전이의 발생으로 이어질 수 있다. 예를 들어, 체내 암세포의 확산은 림프 또는 혈액을 통해 발생할 수 있다. 통제되지 않는 성장, 침입 및 전이 발생은 암의 악성 성질이라고도 칭해진다. 이러한 악성 성질에 의해서, 전형적으로 침입하거나 전이하지 않는 양성 종양과 암이 구별된다.
- [0027] 본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 포유동물에게 투여될 때 생물학적 효과를 일으키는 치료제의 양을 지칭한다. 생물학적 효과는 수용체 리간드 상호작용(예를 들어, LIF-LIFR)의 억제 또는 차단, 신호전달 경로(예를 들어, STAT3 인산화)의 억제, 종양 성장 감소, 종양 전이 감소, 또는 종양을 보유하는 동물의 생존 연장을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. "치료량"은 치료 효과를 가하는 계산된 약물의 농도이다. 치료량은 개체의 집단에서 치료 반응을 유도할 수 있는 투여량의 범위를 포괄한다. 포유동물은 인간 개체일 수 있다. 인간 개체는 종양을 앓거나, 앓고 있는 것으로 의심될 수 있다.
- [0028] 달리 지시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 항체의 항원 결합 단편, 즉, 전장 항체에 의해 결합된 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 능력을 보유하는 항체 단편, 예를 들어, 하나 이상의 CDR 영역을 보유하는 단편을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체; 중쇄 항체, 단쇄 항체 분자, 예를 들어, 단쇄 가변 영역 단편(scFv), 나노바디 및 별개의 특이성을 갖는 항체 단편으로부터 형성된 다중특이성 항체, 예컨대, 이중특이성 항체를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 항체는 항체에 대한 개체의 면역 반응을 감소시키는 방식으로 인간화된다. 예를 들어, 항체는 키메라, 예를 들어, 비-인간 가변 영역을 인간 불변 영역으로의 키메라, 또는 CDR 그래프팅, 예를 들어, 비-인간 CDR 영역을 인간 불변 영역으로의 CDR 그래프팅, 및 가변 영역 골격 서열일 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 인간화 후 탈면역화된다. 탈면역화는 항체의 불변 영역에서 하나 이상의 T-세포 에피토프를 제거하거나 돌연변이시키는 것을 수반한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 단클론성이다. 본원에서 사용되는 "제조항체"는 상이한 두 개의 중, 또는 두 개의 상이한 공급원으로부터 유래된 아미노산 서열을 포함하는 항체이며, 합성 분자, 예를 들어, 비-인간 CDR 및 인간 골격 또는 불변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 제조

합 항체는 재조합 DNA 분자로부터 생성되거나 합성된다.

[0029] 참조 폴리펩티드 또는 항체 서열에 대한 서열 동일성 퍼센트(%)는 최대 서열 동일성 퍼센트를 달성하기 위해 서열을 정렬하고, 필요 시, 갭을 도입한 후 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않은, 참조 폴리펩티드 또는 항체 서열에서의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 아미노산 잔기의 백분율이다. 아미노산 서열 동일성 퍼센트를 결정하려는 목적을 위한 정렬은 공지된 다양한 방식, 예를 들어, 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대, BLAST, BLAST-2, ALIGN, 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 비교되는 전장 서열에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 알고리즘을 포함하여 서열을 정렬하기 위한 적절한 파라미터가 결정될 수 있다. 그러나, 본원의 목적 상, 아미노산 서열 동일성 % 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 Genentech, Inc.에 의해 저작되었으며, 소스 코드는, 미국 저작권 등록 번호 TXU510087 하에 등록된, 미국 저작권청(워싱턴 D.C., 20559)에 사용자 문서와 함께 제출되었다. ALIGN-2 프로그램은 Genentech, Inc.(사우스 샌프란시스코, 캘리포니아)로부터 공개적으로 이용 가능하거나, 소스 코드로부터 컴파일링될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함하여 UNIX 운용 시스템에서의 사용을 위해 컴파일링되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되고, 다르지 않다.

[0030] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교를 위해 사용되는 상황에서, 주어진 아미노산 서열 B에 대해, 이와, 또는 이에 대한 주어진 아미노산 서열 A의 아미노산 서열 동일성 %는(대안적으로 주어진 아미노산 서열 B에 대해, 이와, 또는 이에 대한 특정 아미노산 서열 동일성 %를 갖거나 포함하는 주어진 아미노산 서열 A로 표현될 수 있음) 다음과 같이 계산된다: 분율 X/Y 곱하기 100(여기서, X는 A 및 B의 프로그램 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의한 동일한 매칭으로 점수가 매겨진 아미노산 잔기의 개수이고, Y는 B에서 아미노산 잔기의 총 개수이다). 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우, B에 대한 A의 아미노산 서열 동일성 %는 A에 대한 B의 아미노산 서열 동일성 %와 같지 않을 것임이 인지될 것이다. 달리 구체적으로 명시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 아미노산 서열 동일성 % 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용하여 바로 앞 문단에 기술된 바와 같이 얻어진다.

[0031] 용어 "에피토프"는 항체와 같이 항원 결합 단백질에 의해 결합될 수 있는 임의의 결정기를 포함한다. 에피토프는 항원을 표적화하는 항원 결합 단백질에 의해 결합되는 항원의 영역이고, 항원이 단백질인 경우, 항원 결합 단백질을 직접적으로 접촉하는 특정 아미노산을 포함한다. 가장 흔하게, 에피토프는 단백질에 존재하지만, 일부 예에서 다른 종류의 분자, 예컨대, 당류 또는 지질에 존재할 수 있다. 에피토프 결정기는 분자의 화학적 활성 표면 그룹, 예컨대, 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴 또는 설포닐 기를 포함할 수 있으며, 특정 3 차원 구조 특징, 및/또는 특정 전하 특징을 가질 수 있다. 일반적으로, 특정 표적 항원에 특이적인 항체는 단백질 및/또는 거대 분자의 복합 혼합체에서 표적 항원 상의 에피토프를 우선적으로 인식할 것이다.

[0032] 용어 "항신생물제"는 암 종양, 또는 신생물의 발생을 예방하거나, 억제하거나, 중단시킬 수 있는 작용제를 지칭한다. 항신생물제는 화학치료제에도 알려져 있을 수 있다. 항신생물제는 암 세포를 표적화하거나 파괴할 수 있다. 항신생물제는 항대사물질, 생물학적 반응 변형제, 블레오마이신, DNA 알킬화제, DNA 가교제, 효소, 호르몬, 단클론성 항체, 백금 착물, 프로테아좀 억제제, 타산, 빈카, 토포이소머라제 억제제, 티로신 키나제 억제제, 뉴클레오시드 유사체, 항염산제, 안트라사이클린, 포도필로톡신, 알킬화제, mTOR 억제제, 레티노이드, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 및 면역조절제를 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다.

[0033] **본원에 기재된 항체의 구조적 속성**

[0034] 상보성 결정 영역("CDR")은 항체의 항원 결합 특이성을 주로 담당하는 면역글로불린(항체) 가변 영역의 일부이다. CDR 영역은 항체가 동일한 표적 또는 에피토프를 특이적으로 결합할 때에도 한 항체에서 다음 항체까지 매우 가변적이다. 중쇄 가변 영역은 VH-CDR1, VH-CDR2, 및 VH-CDR3로 약칭되는 세 개의 CDR 영역을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 VL-CDR1, VL-CDR2, 및 VL-CDR3로 약칭되는 세 개의 CDR 영역을 포함한다. 이러한 CDR 영역은 가장 N-말단인 CDR1 및 가장 C-말단인 CDR3를 갖는 가변 영역에서 연속적으로 정렬된다. CDR 사이에는 구조에 기여하고 CDR 영역에 훨씬 더 적은 가변성을 나타내는 골격 영역이 산재된다. 중쇄 가변 영역은 VH-FR1, VH-FR2, VH-FR3, 및 VH-FR4로 약칭되는 네 개의 골격 영역을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 VL-FR1, VL-FR2, VL-FR3, 및 VL-FR4로 약칭되는 네 개의 골격 영역을 포함한다. 두 개의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 완전 전장 이가 항체는 다음을 포함할 것이다: 세 개의 고유 중쇄 CDR 및 세 개의 고유 경쇄 CDR을 갖는, 12개의 CDR; 네 개의 고유 중쇄 FR 영역 및 네 개의 고유 경쇄 FR 영역을 갖는, 16개의 FR 영역. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 최소 세 개의 중쇄 CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 최소 세 개의 경쇄 CDR을 포

함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 최소 세 개의 중쇄 CDR 및 세 개의 경쇄 CDR을 포함한다. 주어진 CDR 또는 FR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌[Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD ("카바트" 넘버링 체계); Al-Lazikani et al., (1997) *JMB* 273,927-948 ("코티아" 넘버링 체계); MacCallum et al., *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," ("콘택트" 넘버링 체계); Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," *Dev Comp Immunol*, 2003 Jan;27(1):55-77 ("IMGT" 넘버링 체계); 및 Honegger A and Pluekthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," *J Mol Biol*, 2001 Jun 8;309(3):657-70, ("Aho" 넘버링 체계)]에 기재된 것들을 포함하여 임의의 다수의 잘 알려진 체계를 이용하여 용이하게 결정될 수 있다. CDR은 본원에서 카바트, IMGT, 코티아 넘버링 체계, 또는 임의의 세 가지 조합으로 상이한 넘버링 체계를 이용하여 제공된 가변 서열로부터 본원에서 식별된다. 주어진 CDR 또는 FR의 경계는 식별에 사용되는 체계에 좌우하여 다를 수 있다. 예를 들어, 카바트 체계는 구조 정렬을 기초로 하는 반면, 코티아 체계는 구조 정보를 기초로 한다. 카바트와 코티아 체계 둘 모두의 넘버링은 삽입 문자, 예를 들어, "30a"에 의해 수용되는 삽입, 및 일부 항체에서 보이는 결실과 함께 대부분의 공통 항체 영역 서열 길이를 기초로 한다. 두 체계는 상이한 위치에 특정 삽입 및 결실("indel")을 배치하여 차등적인 넘버링이 있게 한다. 콘택트 체계는 복합 결정 구조의 분석을 기초로 하고, 코티아 넘버링 체계와 다수 측면에서 유사하다.

[0035] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항원에 대해 항체를 결합하는 데 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 네이티브 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인(각각 VH 및 VL)은 일반적으로 유사한 구조를 갖고, 여기서 각 도메인은 네 개의 보존된 골격 영역(FR) 및 세 개의 CDR를 포함한다(예를 들어, 문헌[Kindt et al. *Kuby Immunology, 6th ed.*, W.H. Freeman and Co., 91 쪽(2007)] 참조). 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원-결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 게다가, 특정 항원을 결합하는 항체는 각각 상보성 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 선별하기 위해 항원을 결합하는 항체로부터 VH 또는 VL 도메인을 이용하여 단리될 수 있다(예를 들어, 문헌[Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991)] 참조). 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 키메라이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 래트 기원의 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 래트 기원의 CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 마우스 기원의 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 마우스 기원의 CDR을 포함한다.

[0036] 예를 들어, 항체 친화성을 향상시키기 위해 CDR에서 변경(예를 들어, 치환)이 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 체세포 성숙 동안 높은 돌연변이율을 갖는 CDR 인코딩 코돈에서 이루어질 수 있고(예를 들어, 문헌[Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)] 참조), 생성된 변이체는 결합 친화성에 대해 시험될 수 있다. 친화성 성숙(예를 들어, 실수유발 PCR, 사슬 셔플링, CDR의 무작위화, 또는 올리고뉴클레오티드-유도 돌연변이유발 이용)은 항체 친화성을 향상시키기 위해 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (2001)] 참조). 항원 결합에 관여하는 CDR 잔기는, 예를 들어, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 이용하여 특이적으로 식별될 수 있다(예를 들어, 문헌[Cunningham and Wells *Science*, 244:1081-1085 (1989)] 참조). 특히 CDR-H3 및 CDR-L3이 흔히 표적화된다. 대안적으로, 또는 추가로, 항원-항체 복합체의 결정 구조는 항체와 항원 간의 접촉점을 확인하기 위해 분석된다. 이러한 접촉 잔기 및 이웃 잔기는 치환을 위한 후보로서 표적화되거나 제거될 수 있다. 변이체는 이들이 요망되는 성질을 갖는 지의 여부를 결정하기 위해 선별될 수 있다.

[0037] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 가변 영역 외에 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역(C_H)은 가변 영역에 대해 C-말단인 전장 중쇄 폴리펩티드의 C-말단 단부에 위치한 C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} , 및 C_{H4} 로 약칭되는 네 개의 도메인을 포함한다. 경쇄 불변 영역(C_L)은 C_H 보다 훨씬 더 작고, 가변 영역에 대해 C-말단인 전장 경쇄 폴리펩티드의 C-말단 단부에 위치한다. 불변 영역은 고도로 보존되고, 약간 상이한 기능 및 성질과 관련된 상이한 동형을 포함한다. 특정 구현예에서, 불변 영역은 표적 항원에 대한 항체 결합에 따라 나뉘어질 수 있다. 특정 구현예에서, 항체의 불변 영역은 중쇄와 경쇄 둘 모두로 항체 결합에 대해 나뉘어질 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체에는 경쇄 불변 영역, 중쇄 불변 영역, 또는 이 둘 모두 중 하나 이상이 없다. 대부분의 단클론성 항체는 IgG 동형인데; 이는 추가로 네 개의 서브클래스 IgG₁, IgG₂, IgG₃, 및 IgG₄로 나뉘어진다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 임의의 IgG 서브클래스를 포함한다. 특정 구현예에서, IgG 서브클래스는 IgG₁을 포함

한다. 특정 구현예에서, IgG 서브클래스는 IgG₂를 포함한다. 특정 구현예에서, IgG 서브클래스는 IgG₃를 포함한다. 특정 구현예에서, IgG 서브클래스는 IgG₄를 포함한다.

[0038] 항체는 보체 및 Fc 수용체에 대한 결합을 담당하는 단편 결정화 영역(Fc 영역)을 포함한다. Fc 영역은 항체 분자의 C_H2, C_H3, 및 C_H4 영역을 포함한다. 항체의 Fc 영역은 보체 및 항체 의존성 세포독성(ADCC)을 활성화시키는 역할을 한다. Fc 영역은 또한 항체의 혈청 반감기에 기여한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 Fc 영역은 보체 매개 세포 용해를 촉진하는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 Fc 영역은 ADCC를 촉진하는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 Fc 영역은 보체 매개 세포 용해를 감소시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 Fc 영역은 Fc 수용체에 대한 항체의 결합을 증가시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 특정 구현예에서, Fc 수용체는 Fc γ RI(CD64), Fc γ RIIA(CD32), Fc γ RIIIA(CD16a), Fc γ RIIIB(CD16b), 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 Fc 영역은 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 하나 이상의 아미노산 치환은 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 항체의 친화성을 증가시킨다.

[0039] 일부 구현예에서, 본 개시의 항체는 이펙터 기능 전부는 아니지만 일부를 지니는 변이체인데, 이로 인해 생체내 항체의 반감기가 중요하지만 특정 이펙터 기능(예컨대, 보체 및 ADCC)이 불필요하거나 유해한 적용을 위한 요망되는 후보가 된다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정은 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인하기 위해 실시될 수 있다. 예를 들어, Fc 수용체(FcR) 결합 검정은 항체에 Fc γ R 결합이 없지만(이에 따라 아마도 ADCC 활성 없음), FcRn 결합능을 보유하는 것을 보장하도록 실시될 수 있다. 관심 대상의 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 검정의 비-제한적 예는 미국 특허 제5,500,362호 및 제5,821,337호에 기재되어 있다. 대안적으로, 비-방사성 검정법이 이용될 수 있다(예를 들어, ACTI™ 및 CytoTox 96® 비-방사성 세포독성 검정). 그러한 검정에 유용한 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 단핵구, 대식세포 및 자연 살해(NK) 세포를 포함한다.

[0040] 항체는 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 향상된 결합 및 증가된 반감기를 가질 수 있다(예를 들어, 제 US2005/0014934호 참조). 그러한 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 향상시키는 하나 이상의 치환을 그 안에 갖는 Fc 영역을 포함할 수 있고, 다음 Fc 영역 잔기들 중 하나 이상에서 치환을 갖는 것들을 포함한다: EU 넘버링 체계(예를 들어, 미국 특허 제7,371,826호 참조)에 따라 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424, 또는 434. Fc 영역 변이체의 다른 예들이 또한 고려된다(예를 들어, 문헌[Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988)]; 미국 특허 제5,648,260호 및 제 5,624,821호; 및 제W094/29351호 참조).

[0041] 임상에 유용한 항체는 흔히 인간 개체에서 면역원성을 감소시키기 위해 "인간화"된다. 인간화 항체는 단클론성 항체 요법의 안전성 및 효능을 향상시킨다. 인간화의 한 가지 흔한 방법은 임의의 적합한 동물(예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터)에서 단클론성 항체를 생성시키고, 불변 영역을 인간 불변 영역으로 교체하는 것인데, 이러한 방식으로 조작된 항체는 "키메라"로 칭해진다. 또 다른 흔한 방법은 비인간 V-FR을 인간 V-FR로 교체하는 "CDR 그래프팅"이다. CDR 그래프팅법에서, CDR 영역을 제외한 모든 잔기는 인간 기원이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 키메라이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 CDR 그래프팅이다.

[0042] 인간화는 일반적으로 항체의 전체 친화성을 감소시키거나 이에 대해 영향을 거의 주지 않는다. 인간화 후 이들의 표적에 대해 더 큰 친화성을 예기치 않게 지니는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, 인간화는 항체에 대한 친화성을 10% 증가시킨다. 특정 구현예에서, 인간화는 항체에 대한 친화성을 25% 증가시킨다. 특정 구현예에서, 인간화는 항체에 대한 친화성을 35% 증가시킨다. 특정 구현예에서, 인간화는 항체에 대한 친화성을 50% 증가시킨다. 특정 구현예에서, 인간화는 항체에 대한 친화성을 60% 증가시킨다. 특정 구현예에서, 인간화는 항체에 대한 친화성을 75% 증가시킨다. 특정 구현예에서, 인간화는 항체에 대한 친화성을 100% 증가시킨다. 친화성은 적합하게는 표면 플라즈몬 공명(surface plasmon resonance: SPR)을 이용하여 측정된다. 특정 구현예에서, 친화성은 당화된 인간 LIF를 이용하여 측정된다. 특정 구현예에서, 당화된 인간 LIF는 SPR 칩의 표면에 고정된다. 특정 구현예에서, 항체는 약 300 나노몰 미만, 200 나노몰, 150 나노몰, 125 나노몰 100 나노몰, 90 나노몰, 80 나노몰, 70 나노몰, 60 나노몰, 50 나노몰, 40 나노몰, 또는 그 미만의 K_D로 결합한다.

[0043] 본원에 기재된 조성물 및 방법은 백금-기반 항신생물제와 LIF-결합 폴리펩티드의 조합을 포함한다. 특정 구현예

에서, LIF-결합 폴리펩티드는 면역글로불린 가변 영역, 또는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 LIF에 특이적으로 결합하는 항체이다. 특정 구현예에서, LIF-결합 항체는 인간 면역글로불린 골격 영역으로부터 유래된 적어도 하나의 골격 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 탈면역화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄 및 두 개의 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 IgG 항체이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 Fab, F(ab)₂, 단일-도메인 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디이다. 특정 구현예에서, 항체는 본원에 기재된 h5D8 항체이다.

[0044] 특정 구현예에서, 본원에 기재된, 백금-기반 항신생물제와 조합되어 사용되거나 투여되는 항체는 h5D8 항체이다. h5d8 항체는 LIF를 특이적으로 결합하고, SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 VH-CDR1, SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 VH-CDR2, 및 SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 VH-CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된, h5D8은 LIF를 특이적으로 결합하고, SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 VL-CDR1, SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12에 기재된 VL-CDR2, 및 SEQ ID NO: 13에 기재된 VL-CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된, h5D8은 LIF를 특이적으로 결합하고, SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 VH-CDR1, SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 VH-CDR2, 및 SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 VH-CDR3, SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 VL-CDR1, SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12에 기재된 VL-CDR2, 및 SEQ ID NO: 13에 기재된 VL-CDR3을 포함한다. h5D8의 VH 및 VL 영역은 SEQ ID NO: 42 및 SEQ ID NO: 46에 의해 기재된다.

[0045] 특정 구현예에서, LIF를 특이적으로 결합하는 항체는 다음을 포함하는 하나 이상의 인간 중쇄 골격 영역을 포함한다: SEQ ID NO: 14 내지 SEQ ID NO: 17 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 18 또는 SEQ ID NO: 19 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 22 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR3 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 23 내지 SEQ ID NO: 25 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR4 영역 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 하나 이상의 인간 중쇄 골격 영역은 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR3 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR4 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF를 특이적으로 결합하는 항체는 다음을 포함하는 하나 이상의 인간 경쇄 골격 영역을 포함한다: SEQ ID NO: 26 내지 SEQ ID NO: 29 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 30 내지 SEQ ID NO: 33 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 34 내지 SEQ ID NO: 37 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR3 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 38 내지 SEQ ID NO: 40 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR4 영역 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 하나 이상의 인간 경쇄 골격 영역 및 하나 이상의 인간 경쇄 영역은 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR3 아미노산 서열, SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR4 아미노산 서열, SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 31에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 35에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR3 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 38에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR4 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 인간 중쇄 골격 영역 및 하나 이상의 인간 경쇄 영역은 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR3 아미노산 서열, SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR4 아미노산 서열, SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 31에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR2 아미노산 서열, SEQ ID

NO: 35에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR3 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 38에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR4 영역 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF를 특이적으로 결합하는 항체는 다음을 포함하는 하나 이상의 인간 중쇄 골격 영역을 포함한다: SEQ ID NO: 14 내지 SEQ ID NO: 17 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 18 또는 SEQ ID NO: 19 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 22 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR3 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 23 내지 SEQ ID NO: 25 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR4 영역 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 하나 이상의 인간 중쇄 골격 영역은 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR3 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR4 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF를 특이적으로 결합하는 항체는 다음을 포함하는 하나 이상의 인간 경쇄 골격 영역을 포함한다: SEQ ID NO: 26 내지 SEQ ID NO: 29 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 30 또는 SEQ ID NO: 33 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 34 내지 SEQ ID NO: 37 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR3 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 38 내지 SEQ ID NO: 40 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR4 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 하나 이상의 인간 경쇄 골격 영역은 SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 31에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 35에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR3 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 38에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR4 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 인간 중쇄 골격 영역 및 하나 이상의 인간 경쇄 골격 영역은 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR3 아미노산 서열, SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR4 아미노산 서열, SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 31에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 35에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR3 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 38에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR4 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 LIF를 특이적으로 결합한다.

[0046] 본원에 기재된 r5D8 항체는 인간 LIF를 인코딩하는 DNA로 번역화된 래트로부터 생성되었다. r5D8은 클로닝되고 시퀀싱되었으며, 다음 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함한다(카바트 및 IMGT CDR 넘버링 방법의 조합 이용): SEQ ID NO: 1(GFTFSHAWMH)에 상응하는 VH-CDR1, SEQ ID NO: 4(QIKAKSDDYATYYAESVKG)에 상응하는 VH-CDR2, SEQ ID NO: 6(TCWEWDLDF)에 상응하는 VH-CDR3, SEQ ID NO: 9(RSSQSLDSDGHTYLN)에 상응하는 VL-CDR1, SEQ ID NO: 11(SVSNLES)에 상응하는 VL-CDR2, 및 SEQ ID NO: 13(MQATHAPPYT)에 상응하는 VL-CDR3. 이러한 항체는 CDR 그래프팅에 의해 인간화되었고, 인간화 버전은 h5D8로 지칭된다.

[0047] 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 1(GFTFSHAWMH)에 기재된 것과 적어도 80% 또는 90% 동일한 VH-CDR1, SEQ ID NO: 4(QIKAKSDDYATYYAESVKG)에 기재된 것과 적어도 80%, 90%, 또는 95% 동일한 VH-CDR2, 및 SEQ ID NO: 6(TCWEWDLDF)에 기재된 것과 적어도 80% 또는 90% 동일한 VH-CDR3를 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 9(RSSQSLDSDGHTYLN)에 기재된 것과 적어도 80% 또는 90% 동일한 VL-CDR1, SEQ ID NO: 11(SVSNLES)에 기재된 것과 적어도 80% 동일한 VL-CDR2, 및 SEQ ID NO: 13(MQATHAPPYT)에 기재된 것과 적어도 80% 또는 90% 동일한 VL-CDR3를 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 1(GFTFSHAWMH)에 기재된 VH-CDR1, SEQ ID NO: 4(QIKAKSDDYATYYAESVKG)에 기재된 VH-CDR2, SEQ ID NO: 6(TCWEWDLDF)에 기재된 VH-CDR3, SEQ ID NO: 9(RSSQSLDSDGHTYLN)에 기재된 VL-CDR1, SEQ ID NO: 11(SVSNLES)에 기재된 VL-CDR2, 및 SEQ ID NO: 13(MQATHAPPYT)에 기재된 VL-CDR3을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정의 보존적 아미노산 치환이 본 개시의 CDR의 아미노산 서열에서 고려된다. 특정 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산이 상이한 CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산이 상이한 CDR을 포함하고, 10%, 20%, 또는 30% 넘게 결합 친화성에 영향을 미치지 않는다. 특정 구현예에서, LIF를 특이적으로 결합하는 항체는 다음을 포함하는 하나 이상의 인간 중쇄 골격 영역을 포함한다: SEQ ID NO: 14 내지 SEQ ID NO: 17 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 18 또는 SEQ ID NO:

미노산 서열, SEQ ID NO: 31에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 35에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR3 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 38에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR4 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 LIF를 특이적으로 결합한다.

[0048]

특정 구현예에서, SEQ ID NO: 1(GFTFSHAWMH)에 기재된 것과 적어도 80% 또는 90% 동일한 VH-CDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 4(QIKAKSDDYATYYAESVKG)에 기재된 것과 적어도 80%, 90%, 또는 95% 동일한 VH-CDR2 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 8(TSEWDLDF)에 기재된 것과 적어도 80% 또는 90% 동일한 VH-CDR3 아미노산 서열을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 9(RSSQSLDSDGHTYLN)에 기재된 것과 적어도 80% 또는 90% 동일한 VL-CDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 11(SVSNLES)에 기재된 것과 적어도 80% 동일한 VL-CDR2 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 13(MQATHAPPYT)에 기재된 것과 적어도 80% 또는 90% 동일한 VL-CDR3 아미노산 서열을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 1(GFTFSHAWMH)에 기재된 VH-CDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 4(QIKAKSDDYATYYAESVKG)에 기재된 VH-CDR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 8(TSEWDLDF)에 기재된 VH-CDR3 아미노산 서열, SEQ ID NO: 9(RSSQSLDSDGHTYLN)에 기재된 VL-CDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 11(SVSNLES)에 기재된 VL-CDR2 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 13(MQATHAPPYT)에 기재된 VL-CDR3 아미노산 서열을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정의 보존적 아미노산 치환이 본 개시의 CDR의 아미노산 서열에서 고려된다. 특정 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산이 상이한 CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산이 상이한 CDR을 포함하고, 10%, 20%, 또는 30% 넘게 결합 친화성에 영향을 미치지 않는다. 특정 구현예에서, LIF를 특이적으로 결합하는 항체는 다음을 포함하는 하나 이상의 인간 중쇄 골격 영역을 포함한다: SEQ ID NO: 14 내지 SEQ ID NO: 17 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 18 또는 SEQ ID NO: 19 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 22 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 VH-FR3 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 23 내지 SEQ ID NO: 25 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR4 영역 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 하나 이상의 인간 중쇄 골격 영역은 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR3 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR4 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF를 특이적으로 결합하는 항체는 다음을 포함하는 하나 이상의 인간 경쇄 골격 영역을 포함한다: SEQ ID NO: 26 내지 SEQ ID NO: 29 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 30 내지 SEQ ID NO: 33 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 34 내지 SEQ ID NO: 37 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR3 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 38 내지 SEQ ID NO: 40 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR4 영역 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 하나 이상의 인간 경쇄 골격 영역은 SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 31에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 35에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR3 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 38에 기재된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 VL-FR4 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 인간 중쇄 골격 영역 및 하나 이상의 인간 경쇄 영역은 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VH-FR3 아미노산 서열, SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 VH-FR4 아미노산 서열, SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 31에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 35에 기재된 아미노산 서열과 적어도

약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR3 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 38에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 VL-FR4 영역 아미노산 서열 모두를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 LIF를 특이적으로 결합한다. 특정 구현예에서, LIF를 특이적으로 결합하는 항체는 다음을 포함하는 하나 이상의 인간 중쇄 골격 영역을 포함한다: SEQ ID NO: 14 내지 SEQ ID NO: 17 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 18 또는 SEQ ID NO: 19 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 20 내지 SEQ ID NO: 22 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR3 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 23 내지 SEQ ID NO: 25 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR4 영역 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 하나 이상의 인간 중쇄 골격 영역은 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR3 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR4 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF를 특이적으로 결합하는 항체는 다음을 포함하는 하나 이상의 인간 경쇄 골격 영역을 포함한다: SEQ ID NO: 26 내지 SEQ ID NO: 29 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 30 또는 SEQ ID NO: 33 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 34 내지 SEQ ID NO: 37 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR3 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 38 내지 SEQ ID NO: 40 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR4 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 하나 이상의 인간 경쇄 골격 영역은 SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 31에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 35에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR3 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 38에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR4 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 인간 중쇄 골격 영역 및 하나 이상의 인간 경쇄 영역은 SEQ ID NO: 15에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 19에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 20에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR3 아미노산 서열, SEQ ID NO: 24에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VH-FR4 아미노산 서열, SEQ ID NO: 27에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 31에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR2 아미노산 서열, SEQ ID NO: 35에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR3 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 38에 기재된 아미노산 서열과 동일한 VL-FR4 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 LIF를 특이적으로 결합한다.

[0049] 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, 및 SEQ ID NO: 44 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄 가변 영역을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, 및 SEQ ID NO: 44 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄 가변 영역을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄 가변 영역을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄 가변 영역을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 LIF를 특이적으로 결합한다.

[0050] 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄 가변 영역을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄 가변 영역을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다.

[0051] 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 66에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄 가변 영역을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 66에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄 가변 영역; 및 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄 가변 영역을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다.

[0052] 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%,

약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄; 및 SEQ ID NO: 61 내지 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄를 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄; 및 SEQ ID NO: 61 내지 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄를 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다.

[0053] 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 58에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄; 및 SEQ ID NO: 62에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄를 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 58에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄; 및 SEQ ID NO: 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄를 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 67에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄; 및 SEQ ID NO: 62에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄를 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 67에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄; 및 SEQ ID NO: 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄를 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다.

[0054] 특정 구현예에서, 다음을 포함하는 백혈병 억제 인자(LIF)를 특이적으로 결합하는 제조항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); SEQ ID NO: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); 및 SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3).

[0055] 특정 구현예에서, 다음을 포함하는 백혈병 억제 인자(LIF)를 특이적으로 결합하는 제조항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); SEQ ID NO: 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); SEQ ID NO: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); SEQ ID NO: 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); 및 SEQ ID NO: 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3). 특정의 보존적 아미노산 치환이 본 개시의 CDR의 아미노산 서열에서 고려된다. 특정 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산이 상이한 CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산이 상이한 CDR을 포함하고, 10%, 20%, 또는 30% 넘게 결합 친화성에 영향을 미치지 않는다.

[0056] 특정 구현예에서, 다음을 포함하는 백혈병 억제 인자(LIF)를 특이적으로 결합하는 제조항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); SEQ ID NO: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); SEQ ID NO: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); SEQ ID NO: 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); SEQ ID NO: 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3). 특정의 보존적 아미노산 치환이 본 개시의 CDR의 아미노산 서열에서 고려된다. 특정 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산이 상이한 CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산이 상이한 CDR을 포함하고, 10%, 20%, 또는 30% 넘게 결합 친화성에 영향을 미치지 않는다.

[0057] 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 49 내지 SEQ ID NO: 52 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄; 및 SEQ ID NO:

53 내지 SEQ ID NO: 56 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄를 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 49 내지 SEQ ID NO: 52 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄; 및 SEQ ID NO: 53 내지 SEQ ID NO: 56 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄를 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다.

[0058] 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 50에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄; 및 SEQ ID NO: 54에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄를 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 50에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 중쇄; 및 SEQ ID NO: 54 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 경쇄를 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 기재된다.

[0059] **치료적으로 유용한 LIF 항체에 의해 결합된 에피토프**

[0060] 결합 시 LIF 생물학적 활성(예를 들어, STAT3 인산화)을 억제하고 생체내 종양 성장을 억제하는, 인간 LIF의 고유한 에피토프가 본원에 기재된다. 본원에 기재된 에피토프는, 인간 LIF 단백질의 2개의 별개의 위상적 도메인(알파 헬릭스 A 및 C)에 존재하는, 아미노산(인간 LIF의 잔기 13 내지 잔기 32 및 잔기 120 내지 잔기 138)의 2개의 불연속 스트레치로 구성된다. 이러한 결합은 약한(반데르발스 인력(Van der Waals attraction)), 중간(수소 결합) 및 강한(염 다리) 상호작용의 조합이다. 특정 구현예에서, 접촉 잔기는 항-LIF 항체 상의 잔기와 수소 결합을 형성하는 LIF 상의 잔기이다. 특정 구현예에서, 접촉 잔기는 항-LIF 항체 상의 잔기와 염 다리를 형성하는 LIF 상의 잔기이다. 특정 구현예에서, 접촉 잔기는 항-LIF 항체 상의 잔기와 반데르발스 인력을 생성시키고 이의 적어도 5, 4, 또는 3 옹스트롬 내에 있는 LIF 상의 잔기이다.

[0061] 특정 구현예에서, 본원에 기재된, LIF 결합 항체 및 시스플라틴을 포함하는 방법 및 조성물은 다음 잔기들 중 어느 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 또는 20개를 결합하는 단리된 항체를 포함한다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, 다음 잔기들 모두를 결합하는 단리된 항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, 다음 잔기들 모두를 결합하는 단리된 항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용 또는 중간의 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 LIF의 헬릭스 A 및 C와 상호작용한다. 특정 구현예에서, 항체는 gp130과의 LIF 상호작용을 차단한다.

[0062] 특정 구현예에서, 다음 잔기들 중 어느 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 또는 20개를 결합하는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, 다음 잔기들 모두에 결합하는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용 또는 중간의 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다.

[0063] 특정 구현예에서, 다음 잔기들 중 어느 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 또는 20개를 결합하는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, 다음 잔기들 모두에 결합하는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16,

P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용 또는 중간의 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다.

[0064] 특정 구현예에서, 다음 잔기들 중 어느 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 또는 20개를 결합하는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 아미노산이 상이한 CDR을 포함하는 항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, 다음 잔기들 모두에 결합하는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 아미노산이 상이한 CDR을 포함하는 항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용 또는 중간의 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다.

[0065] 특정 구현예에서, 다음 잔기들 중 어느 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 또는 20개를 결합하는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 아미노산이 상이한 CDR을 포함하는 항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, 다음 잔기들 모두에 결합하는 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 13 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 아미노산이 상이한 CDR을 포함하는 항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용 또는 중간의 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다.

[0066] 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 인간화 중쇄 가변 영역 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 인간화 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하고, 다음 잔기들 중 어느 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 또는 20개를 결합하는 항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 인간화 중쇄 가변 영역 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 인간화 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하고, 다음 잔기들 모두를 결합하는 항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용 또는 중간의 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다.

[0067] 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 66에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 인간화 중쇄 가변 영역 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 인간화 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하고, 다음 잔기들 중 어느 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 또는 20개를 결합하는 항체가 본원에 기재된다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, SEQ ID NO: 66에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 인간화 중쇄 가변 영역 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 인간화 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 LIF를 특이적으로 결합하고, 다음 잔기들 모두를 결합하는 항체가 본원에 기재된다.

다: SEQ ID NO: 68의 A13, I14, R15, H16, P17, C18, H19, N20, Q25, Q29, Q32, D120, R123, S127, N128, L130, C131, C134, S135, 또는 H138. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용 또는 중간의 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 오로지 강한 상호작용으로 항체와 함께 참여하는 잔기만을 결합한다.

[0068] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 항체는 세포에서 LIF 신호전달을 억제한다. 특정 구현예에서, U-251 세포에서 혈청 고갈 조건 하에 항체의 생물학적 억제에 대한 IC₅₀은 약 100, 75, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 또는 1 나노몰 이하이다. 특정 구현예에서, U-251 세포에서 혈청 고갈 조건 하에 항체의 생물학적 억제에 대한 IC₅₀은 약 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 또는 100 나노몰 이하이다.

[0069] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 항체는 LIF를 발현하는 종양 및 암을 치료하는 데 유용하다. 특정 구현예에서, 본 개시의 항체로 치료되는 개체는 LIF 양성 종양/암을 갖는 것으로 치료에 선택된 적이 있다. 특정 구현예에서, 종양은 LIF 양성이거나 상승된 수준의 LIF를 야기한다. 특정 구현예에서, LIF 양성은 참조 값 또는 일련의 병리학적 기준과 비교하여 결정된다. 특정 구현예에서, LIF 양성 종양은 종양이 유래된 형질전환되지 않은 세포보다 2-배 초과, 3-배, 5-배, 10-배, 100-배 또는 그 초과 LIF를 발현한다. 특정 구현예에서, 종양은 LIF의 후천적 이소성 발현을 갖는다. LIF 양성 종양은 조직학적으로, 예를 들어, 항-LIF 항체로 면역조직화학을 이용하여; 예를 들어, 실시간 PCR 또는 RNA-seq에 의한 mRNA 정량과 같은 흔히 사용되는 분자 생물학 방법에 의해; 또는 단백질 정량화, 예를 들어, 웨스턴 블롯, 유세포 분석, ELISA, 또는 동종 단백질 정량 검정(예를 들어, AlphaLISA[®])에 의해 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 암으로 진단된 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 암은 하나 이상의 암 줄기 세포를 포함하거나, 하나 이상의 암 줄기 세포이다.

[0070] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 항체는 LIF 수용체(CD118)를 발현하는 암에서 종양을 치료하는 데 유용하다. LIF 수용체 양성 종양은 조직병리학 또는 유세포 분석에 의해 결정될 수 있고, 특정 구현예에서, 동형 대조보다 2x 초과, 3x, 4x, 5x, 10x 이상 LIF 수용체 항체를 결합하는 세포를 포함한다. 특정 구현예에서, 종양은 LIF 수용체의 후천적 이소성 발현을 갖는다. 특정 구현예에서, 암은 암 줄기 세포이다. 특정 구현예에서, LIF 양성 종양 또는 암은 항-LIF 항체를 이용하여 면역조직화학에 의해 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, LIF 양성 종양은 종양의 상위 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 상위 50%의 LIF 수준으로 IHC 분석에 의해 결정된다.

[0071] 본원에 기재된 항체는 다수 결과에 영향을 미친다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 대조 항체(예를 들어, 동형 대조)에 비해 종양 모델에서 종양 중 M2 대식세포의 존재를 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 감소시킬 수 있다. M2 대식세포는 종양 침윤 면역 또는 골수 세포의 유세포 분석에 의해 또는 IHC 절편에서 CCL22 및 CD206에 대한 염색에 의해 식별될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 대조 항체(예를 들어, 동형 대조)와 비교할 때 gp130 종양에 대한 LIF의 결합을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 감소시킬 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 대조 항체(예를 들어, 동형 대조)에 비해 LIF 반응성 세포주에서 LIF 신호전달을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 감소시킬 수 있다. LIF 신호전달은, 예를 들어, 인산화된 STAT3에 대한 웨스턴 블롯에 의해 측정될 수 있다(LIF 신호전달의 하위 표적). 여기서 항체는 또한 다른 IL-6 패밀리 구성원 시토카인에 비해 LIF에 고도 특이성이다. 특정 구현예에서, 항체는 임의의 다른 IL-6 패밀리 구성원 시토카인의 친화성보다 약 10x, 약 50x, 또는 약 100x 더 큰 친화성으로 인간 LIF를 결합한다. 특정 구현예에서, LIF 항체는 포유류계에서 생산되는 다른 IL-6 패밀리 구성원 시토카인에 결합하지 않는다. 특정 구현예에서, 항체는 포유류계에서 생산된 은코 스타틴 M에 결합하지 않는다.

[0072] 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드 및 항체는, 예를 들어, 피하, 복막내, 정맥내, 근육내, 종양내, 또는 뇌내 등과 같이, 항체-함유 약제학적 조성물의 투여에 적합한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 정맥내로 투여된다. 특정 구현예에서, 항체는 적합한 투여 일정, 예를 들어, 매주, 주 2회, 매달, 월 2회 등으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항체는 3주 마다 1회 투여된다. 항체는 임의의 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg이다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg이다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg이다. LIF-결합 폴리펩티드 또는 항체는 적어도 약 60분의 기간에 걸쳐 정맥내로 투여될 수 있지만; 이러한 기간은 각각의 개별 투여에 대한 조건을 기초로 다소 다를 수 있다.

[0073] **백금-기반 항신생물제**

[0074] 플라티늄으로도 알려진 백금-기반 항신생물제는 암의 치료에 사용되는 백금의 배위 착물이다. 본원에 기재된 LIF-

결합 폴리펩티드 및 항체는 백금-기반 항신생물제와 조합되고, 종양, 암 또는 다른 신생물을 치료하는 방법에서 활용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 LIF-결합 폴리펩티드 및 항체는 암, 종양, 또는 다른 치료하는 데 유용한 약제학적 조성물에서 백금-기반 항신생물제와 조합될 수 있다. 본원에 기재된 h5D8 항체는 백금-기반 항신생물제와 조합되고, 종양, 암 또는 다른 신생물을 치료하는 방법에서 활용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 h5D8 항체는 암, 종양, 또는 다른 신생물을 치료하는 데 유용한 약제학적 조성물에서 백금-기반 항신생물제와 조합될 수 있다.

[0075] 본원의 조성물 및 방법에서 사용되는 백금-기반 항신생물제는 DNA의 가교 또는 DNA와의 결합을 초래할 수 있다. 가교는 암 세포에서 DNA 복구 또는 DNA 합성을 억제할 수 있다. 가교는 세포 과정을 방해하고 아포토시스를 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴(Platinol®, 시스-디아민디클로리도플라티늄(II)(CDDP), 시스-디아민플라티늄(II) 디클로라이드, [SP-4-2]-디아민디클로로플라티늄); 카보플라틴(Paraplatin®, 시스-디아민(1,1-사이클로부탄디카복실레이트)플라티늄); 옥살리플라틴(Eloxatin®, [SP-4-2]-(1R-트랜스)]-(1,2-사이클로헥산디아민-N,N') [에탄디오아타(2-)-O,0']플라티늄); 네다플라틴(Aqupla®, 시스-디아민(글리콜레이트-0,0')플라티늄, [SP-4-3]-디아민(하이드록시아세테이트(2-)-O¹,O²)플라티늄); 트리플라틴 테트라니트레이트(BBR3464, 헥사아민클로로-비스[μ-(1,6-헥산디아민-κN:κN')]트리-플라티늄(4⁺) 테트라니트레이트); 페나트리플라틴([SP-4-3]-디아민클로로(페난트리딘)-플라티늄(1⁺) 니트레이트, 피코플라틴([SP-4-3]-아민디클로로(2-메틸피리딘)플라티늄), 사트라플라틴(JM216, [OC-6-43]-비스(아세테이트-0) 아민디클로로(사이클로헥산아민)플라티늄); 로바플라틴([SP-4-3-(S),(트랜스)]-(1,2-사이클로부탄디메탄아민-N,N') [2-하이드록시프로파노에이트(2-)-O¹,O²]-플라티늄); 헵타플라틴(헵타플라틴, [SP-4-2-[4R-(2α,4α,5β)]]-[2-(1-메틸에틸)-1,3-디옥솔란-4,5-디메탄아민-N,N'] [프로판디오에이트(2-)-0,0']-플라티늄); 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴이다.

[0076] 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는, 예를 들어, 피하, 복막내, 정맥내, 근육내, 종양내, 뇌내, 또는 경구와 같이 소분자-함유 약제학적 조성물의 투여에 적합한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 정맥내로 투여된다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 적합한 투여 일정으로, 예를 들어, 매일, 2일 마다 1회, 3일 마다 1회, 4일 마다 1회, 5일 마다 1회, 6일 마다 1회, 매주, 주 2회, 주 2회, 매달, 월 2회, 2주 마다 1회, 3주 마다 1회, 또는 4주 마다 1회 투여된다. 백금-기반 항신생물제는 임의의 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 1 mg/m² 내지 약 1000 mg/m² 체표면적이다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 50 mg/m² 내지 약 70 mg/m²이다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m², 약 50 mg/m² 내지 약 150 mg/m², 또는 약 50 mg/m² 내지 약 200 mg/m² 체표면적이다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 10 mg/m² 내지 약 50 mg/m², 약 10 mg/m² 내지 약 70 mg/m², 또는 10 mg/m² 내지 약 100 mg/m² 체표면적이다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 1 mg/m² 내지 약 50 mg/m², 약 1 mg/m² 내지 약 70 mg/m², 또는 약 1 mg/m² 내지 약 100 mg/m² 체표면적이다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 100 mg/m² 내지 약 200 mg/m², 약 200 mg/m² 내지 약 500 mg/m², 또는 약 300 mg/m² 내지 약 600 mg/m² 체표면적이다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 1 mg/m², 2 mg/m², 3 mg/m², 4 mg/m², 5 mg/m², 6 mg/m², 7 mg/m², 8 mg/m², 9 mg/m², 10 mg/m², 20 mg/m², 30 mg/m², 40 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 70 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 110 mg/m², 120 mg/m², 130 mg/m², 140 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 170 mg/m², 180 mg/m², 190 mg/m², 200 mg/m², 300 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 600 mg/m², 700 mg/m², 800 mg/m², 900 mg/m², 또는 1000 mg/m² 체표면적이다.

[0077] 특정 구현예에서, 시스플라틴은 임의의 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 시스플라틴의 치료적 허용량은 약 50 mg/m² 내지 약 70 mg/m² 체표면적이다. 특정 구현예에서, 시스플라틴의 치료적 허용량은 약 50 mg/m² 내지 약 100 mg/m² 체표면적이다. 특정 구현예에서, 시스플라틴의 치료적 허용량은 약 10 mg/m² 내지 약 70 mg/m² 체표면적이다. 특정 구현예에서, 시스플라틴의 치료적 허용량은 약 10 mg/m² 내지 약 100 mg/m² 체표면적이다. 특정 구현예에서, 시스플라틴의 치료적 허용량은 약 1 mg/m² 내지 약 50 mg/m² 체표면적이다. 특정

구현예에서, 시스플라틴의 치료적 허용량은 약 1 mg/m^2 내지 약 70 mg/m^2 체표면적이다. 특정 구현예에서, 시스플라틴의 치료적 허용량은 약 1 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 체표면적이다. 특정 구현예에서, 시스플라틴의 치료적 허용량은 약 1 mg/m^2 , 2 mg/m^2 , 3 mg/m^2 , 4 mg/m^2 , 5 mg/m^2 , 6 mg/m^2 , 7 mg/m^2 , 8 mg/m^2 , 9 mg/m^2 , 10 mg/m^2 , 20 mg/m^2 , 30 mg/m^2 , 40 mg/m^2 , 50 mg/m^2 , 60 mg/m^2 , 70 mg/m^2 , 80 mg/m^2 , 90 mg/m^2 , 또는 100 mg/m^2 체표면적이다.

[0078] 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제의 개체에 대한 투여는 약 10 밀리그램 내지 약 1500 밀리그램의 정량 투여량 수준일 수 있다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제의 개체에 대한 투여는 약 50 밀리그램 내지 약 1000 밀리그램, 약 50 밀리그램 내지 약 800 밀리그램, 약 50 밀리그램 내지 약 600 밀리그램, 약 50 밀리그램 내지 약 500 밀리그램, 약 100 밀리그램 내지 약 500 밀리그램의 정량 투여량 수준일 수 있다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제의 개체에 대한 투여는 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 또는 1500 밀리그램의 정량 투여량 수준일 수 있다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제의 개체에 대한 투여는 단일요법에 적합한 수준일 수 있다.

[0079] 특정 구현예에서, 시스플라틴의 개체에 대한 투여는 약 10 밀리그램 내지 약 500 밀리그램의 정량 투여량 수준일 수 있다. 특정 구현예에서, 시스플라틴의 개체에 대한 투여는 약 50 밀리그램 내지 약 500 밀리그램, 약 50 밀리그램 내지 약 400 밀리그램, 약 100 밀리그램 내지 약 400 밀리그램, 약 100 밀리그램 내지 약 300 밀리그램, 또는 약 100 밀리그램 내지 약 200 밀리그램의 정량 투여량 수준일 수 있다. 특정 구현예에서, 시스플라틴의 개체에 대한 투여는 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500 밀리그램의 정량 투여량 수준일 수 있다. 특정 구현예에서, 시스플라틴의 개체에 대한 투여는 단일요법에 적합한 수준일 수 있다.

[0080] **h5D8 투여량**

[0081] 특정 구현예에서, 항체는, 예를 들어, 피하, 복막내, 정맥내, 근육내, 종양내, 또는 뇌내 등과 같이, 항체-함유 약제학적 조성물의 투여에 적합한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 정맥내로 투여된다. 특정 구현예에서, 항체는 적합한 투여 일정, 예를 들어, 매주, 주 2회, 매달, 월 2회 등으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항체는 3주 마다 1회 투여된다. 항체는 임의의 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 이다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 0.05 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 이다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 이다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg 이다. 특정 구현예에서, 치료적 허용량은 약 5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg 이다. h5D8 항체는 h5D8 항체가 투여되는 개체의 중량 또는 질량에 상관없이 정량 용량으로 투여될 수 있다. h5D8 항체는, 개체가 적어도 약 37.5 킬로그램의 질량을 갖는 경우, h5D8 항체가 투여되는 개체의 중량 또는 질량에 상관없이 정량 용량으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 1 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 10 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 25 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 50 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 75 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 225 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램, 약 750 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램, 약 1125 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램, 또는 약 1500 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 1 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 10 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 25 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 50 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 75 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 225 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 750 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 1125 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 1500 밀리그램으로 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 2000 밀리그램으로 투여될 수 있다.

[0082] 다른 투여량의 h5D8이 고려된다. 정량 용량의 h5D8은 약 1, 10, 25, 50, 100, 150, 175, 200, 250, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1025, 1050, 1075, 1100, 1150, 1175, 1200, 1225, 1250, 1275, 1300, 1325, 1350, 1375, 1400, 1425, 1450, 1475, 1525, 1550, 1575, 1600, 1625, 1650, 1675, 1700, 1725, 1750, 1775, 1800, 1825, 1850, 1875, 1900, 1925, 1950, 1975, 2025, 2050, 2075, 또는 2100 밀리그램으로 투여될 수 있다. 임의의 이러한 용량은 주 1회, 2주 마다 1회, 3주 마다 1회, 또는 4주 마다 1회 투여될 수 있다.

있다. 정량 용량의 h5D8은 약 25 밀리그램으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 50 밀리그램으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 75 밀리그램으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 225 밀리그램으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 750 밀리그램으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 1125 밀리그램으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 1500 밀리그램으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 정량 용량의 h5D8은 약 2000 밀리그램으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다.

[0087] h5D8 항체는 h5D8 항체가 투여되는 개체의 체중 또는 질량을 기준으로 한 용량으로 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.05 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 3 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 1 mg/kg으로 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 3 mg/kg으로 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 10 mg/kg으로 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 15 mg/kg으로 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 20 mg/kg으로 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 25 mg/kg으로 투여될 수 있다.

[0088] 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.05 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 3 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 1주, 2주, 3주, 또는 4주 마다 1회 투여될 수 있다.

[0089] 다른 체중 조절된 용량의 h5D8이 고려된다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.01 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg, 26 mg/kg, 27 mg/kg, 28 mg/kg, 29 mg/kg, 또는 30 mg/kg으로 투여될 수 있다. 임의의 이러한 용량은 주 1회, 2주 마다 1회, 3주 마다 1회, 또는 4주 마다 1회 투여될 수 있다.

[0090] 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.01 mg/kg으로 주 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.05 mg/kg으로 주 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.1 mg/kg으로 주 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.5 mg/kg으로 주 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 1 mg/kg으로 주 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 3 mg/kg으로 주 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 10 mg/kg으로 주 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 15 mg/kg으로 주 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 20 mg/kg으로 주 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 25 mg/kg으로 주 1회 투여될 수 있다.

[0091] 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.01 mg/kg으로 2주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.05 mg/kg으로 2주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.1 mg/kg으로 2주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.5 mg/kg으로 2주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 1 mg/kg으로 2주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 3 mg/kg으로 2주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 10 mg/kg으로 2주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 15 mg/kg으로 2주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 20 mg/kg으로 2주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 25 mg/kg으로 2주 마다 1회 투여될 수 있다.

[0092] 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.01 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.05 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.1 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.5 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 1 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 3 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 10 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 15 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 20 mg/kg으로 3주 마

다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 25 mg/kg으로 3주 마다 1회 투여될 수 있다.

[0093] 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.01 mg/kg으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.05 mg/kg으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.1 mg/kg으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 0.5 mg/kg으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 1 mg/kg으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 3 mg/kg으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 10 mg/kg으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 15 mg/kg으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 20 mg/kg으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다. 체중 조절된 용량의 h5D8은 약 25 mg/kg으로 4주 마다 1회 투여될 수 있다.

[0094] 본원에서 구체화된 임의의 용량은 적어도 약 60분의 기간에 걸쳐 정맥내로 투여될 수 있지만; 이러한 기간은 각각의 개별 투여에 대한 조건을 기초로 다소 다를 수 있다.

[0095] **조합 요법의 투여 일정**

[0096] LIF-결합 폴리펩티드 및 백금-기반 항신생물제를 포함하는 조합 치료는 다양한 방식으로 투여될 수 있다. LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 동일한 일정으로 동일한 시간, 또는 상이한 일정으로 상이한 시간에 투여될 수 있다. 동일한 시간으로 투여될 때, 투여는 별개의 제형 또는 LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제 둘 모두를 포함하는 단일 제형에 의해 이루어질 수 있다. 투여 방식은 혼합될 수 있는데, 예를 들어, 백금-기반 항신생물제가 경구로 또는 비경구 주사로 투여될 수 있으면서 LIF-결합 폴리펩티드가 정맥내로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 정맥내로, 비경구로, 피하로, 종양내로, 또는 경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 정맥내로, 비경구로, 피하로, 종양내로, 또는 경구로 투여된다.

[0097] 조합 치료가 동일한 일정으로 개체에게 투여될 때, LIF-결합 폴리펩티드 및 백금-기반 항신생물제는 매주 1회, 2주 마다 1회, 3주 마다 1회, 또는 4주 마다 1회 투여될 수 있다. LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 별개로 또는 단일 제형으로 투여될 수 있다.

[0098] 조합 치료가 상이한 일정으로 개체에게 투여될 때, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 교번일 수 있다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 LIF-결합 폴리펩티드의 투여 이전에 1회 이상 개체에게 투여될 수 있다. LIF-결합 폴리펩티드는 백금-기반 항신생물제의 투여 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일 이내에 투여될 수 있다. LIF-결합 폴리펩티드는 백금-기반 항신생물제의 투여 1주, 2주, 3주, 또는 4주 이내에 투여될 수 있다. h5D8 항체는 백금-기반 항신생물제의 투여 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일 이내에 투여될 수 있다. h5D8 항체는 백금-기반 항신생물제의 투여 1주, 2주, 3주, 또는 4주 이내에 투여될 수 있다.

[0099] LIF-결합 폴리펩티드는 백금-기반 항신생물제의 투여 이전에 1회 이상 개체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 LIF-결합 폴리펩티드의 투여 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일 이내에 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 LIF-결합 폴리펩티드의 투여 1주, 2주, 3주, 또는 4주 이내에 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 h5D8 항체의 투여 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일 이내에 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 h5D8 항체의 투여 1주, 2주, 3주, 또는 4주 이내에 투여될 수 있다.

[0100] 특정 구현예에서, LIF 결합 폴리펩티드는 매주 1회 개체에게 투여될 수 있고, 백금-기반 항신생물제는 매주, 2주 마다, 3주 마다 또는 4주 마다 개체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, LIF 결합 폴리펩티드는 2주 마다 1회 개체에게 투여될 수 있고, 백금-기반 항신생물제는 매주, 2주 마다, 3주 마다 또는 4주 마다 개체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, LIF 결합 폴리펩티드는 3주 마다 1회 개체에게 투여될 수 있고, 백금-기반 항신생물제는 매주, 2주 마다, 3주 마다 또는 4주 마다 개체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, LIF 결합 폴리펩티드는 4주 마다 1회 개체에게 투여될 수 있고, 백금-기반 항신생물제는 매주, 2주 마다, 3주 마다 또는 4주 마다 개체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 3주 마다 1회 개체에게 투여될 수 있고, LIF-결합 폴리펩티드는 매주, 2주 마다, 3주 마다 또는 4주 마다 개체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 2주 마다 1회 개체에게 투여될 수 있고, LIF-결합 폴리펩티드는 매주, 2주 마다, 3주 마다 또는 4주 마다 개체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 4주 마다 1회 개체에게 투여될 수 있고, LIF-결합 폴리펩티드는 매주, 2주 마다, 3주 마다 또는 4주 마다 개체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, h5D8은 백금-기반 항신생물제의 투여 이전에 1회 이상 개체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, h5D8은 매주 1회 개체에게 투여될 수

있고, 백금-기반 항신생물제는 매주, 2주 마다, 3주 마다 또는 4주 마다 개체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, h5D8은 2주 마다 1회 개체에게 투여될 수 있고, 백금-기반 항신생물제는 매주, 2주 마다, 3주 마다 또는 4주 마다 개체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, h5D8은 3주 마다 1회 개체에게 투여될 수 있고, 백금-기반 항신생물제는 매주, 2주 마다, 3주 마다 또는 4주 마다 개체에게 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, h5D8은 4주 마다 1회 개체에게 투여될 수 있고, 백금-기반 항신생물제는 매주, 2주 마다, 3주 마다 또는 4주 마다 개체에게 투여될 수 있다.

[0101] 본 개시에 따른 조합 치료는 활성 성분(예를 들어, LIF-결합 폴리펩티드 및 백금-기반 항신생물제) 중 하나 또는 둘 모두가 그 자체로는 효과적이지 않지만, 조합 치료의 일부로서 투여될 때 효과적인 조합을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 단일 요법으로는 효과적이지 않지만 LIF-결합 폴리펩티드와의 조합으로는 효과적인 수준으로 투여된다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 단일 요법으로는 효과적이지 않지만 h5D8 항체와의 조합으로는 효과적인 수준으로 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 단일 요법으로는 효과적이지 않지만 백금-기반 항신생물제의 억제제와의 조합으로는 효과적인 수준으로 투여된다. 특정 구현예에서, h5D8은 단일 요법으로는 효과적이지 않지만 백금-기반 항신생물제의 억제제와의 조합으로는 효과적인 수준으로 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제 둘 모두는 단일요법으로는 효과적이지 않지만 조합으로는 효과적인 수준으로 투여된다. 특정 구현예에서, h5D8과 백금-기반 항신생물제 둘 모두는 단일요법으로는 효과적이지 않지만 조합으로는 효과적인 수준으로 투여된다.

[0102] **치료 적응증**

[0103] 특정 구현예에서, 암 또는 종양의 치료에 유용한 방법 및 조성물이 본원에 개시된다. 특정 구현예에서, 암은 유방, 심장, 폐, 소장, 결장, 비장, 신장, 방광, 머리, 목, 난소, 전립선, 뇌, 췌장, 피부, 골, 골수, 혈액, 흉선, 자궁, 고환, 및 간 종양을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 항체로 치료될 수 있는 종양은 선종, 선암종, 맥관육종, 성상세포종, 상피 암종, 배세포종, 교모세포종, 신경교종, 혈관내피종, 혈관육종, 혈종, 간 모세포종, 백혈병, 림프종, 수모세포종, 흑색종, 신경아세포종, 골육종, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종 및/또는 기형종을 포함한다. 특정 구현예에서, 종양/암은 말단 흑색점 흑색종, 광선 각화증, 선암종, 선낭암종, 선종, 샘육종, 선편평상피 암종, 성상세포종, 큰질어귀샘암, 거저세포암, 기관지샘 암종, 모세혈관 암종, 암종, 암육종, 담관암종, 연골육종, 낭선종, 내배엽성 종양, 자궁내막증식증, 자궁내막간질 육종, 자궁내막모양 선암종, 뇌실막 육종, 스윙 육종, 국소결절성과증식, 위종, 생식선 종양, 교모세포종, 글루카곤종, 혈관모세포종, 혈관내피종, 혈관종, 간 선종, 간 선종증, 간세포 암종, 인슐리나이트, 상피내 신생물, 상피내 편평 세포 신생물, 침윤성 편평 세포 암종, 대세포 암종, 지방육종, 폐 암종, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 평활근육종, 흑색종, 악성 흑색종, 악성 중피 종양, 신경초 종양, 수모세포종, 수질피종, 중피종, 점막표피 암종, 골수성 백혈병, 신경아세포종, 신경상피 선암종, 결절성 흑색종, 골육종, 난소 암종, 유두 장액 선암종, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 가육종, 전립선 암종, 폐모세포종, 신세포 암종, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종, 장액성 암종, 편평 세포 암종, 소세포 암종, 연조직 암종, 소마토스타틴 분비 종양, 편평 상피 암종, 편평 세포 암종, 미분화 암종, 포도막 흑색종, 사마귀모양 암종, 질/음문 암종, 비포마(VIPpoma), 및 빌름스 종양의 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 항체로 치료될 종양/암은 뇌암, 두경부암, 결장 직장암, 급성 골수성 백혈병, 프레-B-세포 급성 림프모구성 백혈병, 방광암, 성상세포종, 바람직하게는 II, III 또는 IV 등급 성상세포종, 교모세포종, 다형아교모세포종, 소세포암, 및 비소세포 암, 바람직하게는 비소세포 폐암, 폐 선암종, 전이성 흑색종, 안드로겐-독립 전이성 전립선암, 안드로겐-의존 전이성 전립선암, 전립선 선암종, 및 유방암, 바람직하게는 유관 유방암, 및/또는 유방 암종을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시의 항체로 치료되는 암은 교모세포종을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시의 하나 이상의 항체로 치료되는 암은 난소암을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시의 하나 이상의 항체로 치료되는 암은 폐암을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시의 하나 이상의 항체로 치료되는 암은 전립선암을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시의 하나 이상의 항체로 치료되는 암은 결장암을 포함한다. 특정 구현예에서, 치료되는 암은 교모세포종, 췌장암, 난소암, 결장암, 전립선암, 또는 폐암을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 다른 치료에 불응성이다. 특정 구현예에서, 치료되는 암은 재발성이다. 특정 구현예에서, 암은 재발성/불응성 교모세포종, 췌장암, 난소암, 결장암, 전립선암, 또는 폐암이다. 특정 구현예에서, 암은 진행성 고형 종양, 교모세포종, 위암, 피부암, 전립선암, 췌장암, 유방암, 고환암, 갑상선암, 두경부암, 간암, 신장암, 식도암, 난소암, 결장암, 폐암, 림프종, 또는 연조직암을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 비소세포 폐암, 상피 난소 암종, 또는 췌장 선암을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 진행성 고형 종양을 포함한다. 특정 구현예에서, 개체는 단일요법으로서 LIF 결합 항체로의 선행 치료에 불응성이다. 특정 구현예에서, 개체는

단일요법으로서 백금-기반 항신생물제로의 선행 치료에 불응성이다.

[0104] **약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 및 희석제**

[0105] 특정 구현예에서, 본 개시의 백금-기반 항신생물제 및 LIF-결합 폴리펩티드는 약제학적 조성물의 성분이다. 특정 구현예에서, 본 개시의 백금-기반 항신생물제 및 LIF-결합 폴리펩티드는 동일한 약제학적 조성물의 성분이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 생리적으로 적절한 염 농도(예를 들어, NaCl)이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 0.6% 내지 1.2% NaCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 0.7% 내지 1.1% NaCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 0.8% 내지 1.0% NaCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 다음 중 하나 이상을 추가로 포함한다: 완충제, 예를 들어, 아세테이트, 시트레이트, 히스티딘, 석시네이트, 포스페이트, 바이카보네이트 및 하이드록시메틸아미노메탄(트리스); 계면활성제, 예를 들어, 폴리소르베이트 80(트윈 80), 폴리소르베이트 20(트윈 20), 폴리소르베이트 및 폴록사머 188; 폴리올/디사카라이드/폴리사카라이드, 예를 들어, 글루코스, 텍스트로스, 만노스, 만니톨, 소르비톨, 수크로스, 트레할로스, 및 텍스트란 40; 아미노산, 예를 들어, 히스티딘, 글리신 또는 아르기닌; 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산, 메티오닌; 및 킬레이팅제, 예를 들어, EGTA 또는 EGTA.

[0106] 특정 구현예에서, 본 개시의 백금-기반 항신생물제, LIF-결합 폴리펩티드, 또는 백금-기반 항신생물제와 LIF-결합 폴리펩티드 둘 모두는 멸균 용액에 현탁되어 투여된다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제와 LIF-결합 폴리펩티드는 동일한 용액으로부터 투여된다. 특정 구현예에서, 용액은 생리적으로 적절한 염 농도(예를 들어, NaCl)이다. 특정 구현예에서, 용액은 약 0.6% 내지 1.2% NaCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 용액은 약 0.7% 내지 1.1% NaCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 용액은 약 0.8% 내지 1.0% NaCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 고농도 항체 저장액은 약 0.9% NaCl에서 희석될 수 있다. 특정 구현예에서, 용액은 약 0.9% NaCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 용액은 완충제, 예를 들어, 아세테이트, 시트레이트, 히스티딘, 석시네이트, 포스페이트, 바이카보네이트 및 하이드록시메틸아미노메탄(트리스); 계면활성제, 예를 들어, 폴리소르베이트 80(트윈 80), 폴리소르베이트 20(트윈 20), 폴리소르베이트 및 폴록사머 188; 폴리올/디사카라이드/폴리사카라이드, 예를 들어, 글루코스, 텍스트로스, 만노스, 만니톨, 소르비톨, 수크로스, 트레할로스, 및 텍스트란 40; 아미노산, 예를 들어, 히스티딘, 글리신 또는 아르기닌; 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산, 메티오닌; 및 킬레이팅제, 예를 들어, EGTA 또는 EGTA 중 하나 이상을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시의 백금-기반 항신생물제 및 LIF-결합 폴리펩티드는 동결건조되어 출하/보관되고, 투여 전에 재구성된다. 특정 구현예에서, 동결건조된 항체 제형은 증량제, 예컨대, 만니톨, 소르비톨, 수크로스, 트레할로스, 및 텍스트란 40을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시의 항-LIF 항체는 사용 치료 부위에서 희석될 고농도 저장액으로 출하되고 보관될 수 있다. 특정 구현예에서, 저장액은 약 25 mM 히스티딘, 약 6% 수크로스, 약 0.01% 폴리소르베이트, 및 약 20 mg/mL의 항-LIF 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, 용액의 pH는 약 6.0이다. 특정 구현예에서, 개체에게 투여되는 형태는 약 25 mM 히스티딘, 약 6% 수크로스, 약 0.01% 폴리소르베이트 80, 및 약 20 mg/mL의 h5D8 항체를 포함하는 수용액이다. 특정 구현예에서, 용액의 pH는 약 6.0이다.

[0107] 특정 구현예에서, 본 개시의 백금-기반 항신생물제 및 LIF-결합 폴리펩티드는 멸균 용액에 현탁되어 투여된다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제와 LIF-결합 폴리펩티드는 동일한 용액으로부터 투여된다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제와 LIF-결합 폴리펩티드는 별개의 용액으로부터 투여된다. 특정 구현예에서, 용액은 생리적으로 적절한 염 농도(예를 들어, NaCl)이다. 특정 구현예에서, 용액은 약 0.6% 내지 1.2% NaCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 용액은 약 0.7% 내지 1.1% NaCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 용액은 약 0.8% 내지 1.0% NaCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 고농도 항체 저장액은 약 0.9% NaCl에서 희석될 수 있다. 특정 구현예에서, 용액은 약 0.9% NaCl을 포함한다. 특정 구현예에서, 용액은 다음 중 하나 이상을 추가로 포함한다: 완충제, 예를 들어, 아세테이트, 시트레이트, 히스티딘, 석시네이트, 포스페이트, 바이카보네이트 및 하이드록시메틸아미노메탄(트리스); 계면활성제, 예를 들어, 폴리소르베이트 80(트윈 80), 폴리소르베이트 20(트윈 20), 폴리소르베이트 및 폴록사머 188; 폴리올/디사카라이드/폴리사카라이드, 예를 들어, 글루코스, 텍스트로스, 만노스, 만니톨, 소르비톨, 수크로스, 트레할로스, 및 텍스트란 40; 아미노산, 예를 들어, 히스티딘, 글리신 또는 아르기닌; 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산, 메티오닌; 및 킬레이팅제, 예를 들어, EGTA 또는 EGTA. 특정 구현예에서, 본 개시의 백금-기반 항신생물제 및 LIF-결합 폴리펩티드는 동결건조되어 출하/보관되고, 투여 전에 재구성된다. 특정 구현예에서, 동결건조된 항체 제형은 증량제, 예컨대, 만니톨, 소르비톨, 수크로스, 트레할로스, 및 텍스트란 40을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시의 항-LIF 항체는 사용 치료 부위에서 희석될 고농도 저장액으로 출하되고 보관될 수 있다. 특정 구현예에서, 저장액은 약 25 mM 히스티딘, 약 6% 수크로스, 약 0.01% 폴리소르베이트, 및 약 20 mg/mL의 항-LIF 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, 용액의 pH는 약 6.0이다. 특정 구현

예에서, 개체에 투여되는 형태는 약 25 mM 히스티딘, 약 6% 수크로스, 약 0.01% 폴리소르베이트 80, 및 약 20 mg/mL의 h5D8 항체를 포함하는 수용액이다. 특정 구현예에서, 용액의 pH는 약 6.0이다.

[0108] 또한, 본원에 기재된 조합 요법을 수행하기 위한 키트가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, 키트는 LIF-결합 폴리펩티드 및 백금-기반 항신생물제를 포함한다. 특정 구현예에서, 키트는 h5D8 및 백금-기반 항신생물제를 포함한다. 어느 하나의 또는 둘 모두의 성분은 동결건조 또는 액체 형태로 유리 또는 다른 적합한 소재의 바이알에 함유될 수 있다.

[0109] 특정 구현예에서, 개체에서 비소세포 폐암, 상피 난소 암종, 또는 체장 선암을 치료하기 위한, 백금-기반 항신생물제와 조합된, LIF-결합 폴리펩티드의 용도가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 별개의 제형으로 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 항체 및 백금-기반 항신생물제는 동일한 제형으로 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제가 개체에 투여되기 전에, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에 투여되기 전에, 백금-기반 항신생물제가 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에 투여되는 동시에 백금-기반 항신생물제가 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 면역글로불린 가변 영역, 또는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 LIF에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간 항체 골격 영역으로부터 유래된 적어도 하나의 골격 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 탈면역화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄 및 두 개의 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 IgG 항체이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 Fab, F(ab)₂, 단일-도메인 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); (b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); (c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); (d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); (e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 (f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, 또는 SEQ ID NO: 66 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH) 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 동일하다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 또는 SEQ ID NO: 67 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 61 내지 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 200 피코몰 미만의 K_D로 결합한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 100 피코몰 미만의 K_D로 결합한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페나트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 단일요법으로 투여되는 치료량의 LIF-결합 폴리펩티드 또는 백금-기반 항신생물제로의 치료에 불응성이다.

[0110] 특정 구현예에서, 개체에서 결장직장암을 치료하기 위한, 백금-기반 항신생물제와 조합된, LIF-결합 폴리펩티드의 용도가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 별개의 제형으로 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 항체 및 백금-기반 항신생물제는 동일한 제형으로 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제가 개체에 투여되기 전에, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에

투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에게 투여되기 전에, 백금-기반 항신생물제가 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에게 투여되는 동시에 백금-기반 항신생물제가 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 면역글로불린 가변 영역, 또는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 LIF에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간 항체 골격 영역으로부터 유래된 적어도 하나의 골격 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 탈면역화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄 및 두 개의 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 IgG 항체이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 Fab, F(ab)₂, 단일-도메인 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); (b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); (c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); (d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); (e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 (f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, 또는 SEQ ID NO: 66 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH) 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 동일하다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 또는 SEQ ID NO: 67 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 61 내지 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 200 피코몰 미만의 K_D로 결합한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 100 피코몰 미만의 K_D로 결합한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페나트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 단일요법으로 투여되는 치료량의 LIF-결합 폴리펩티드 또는 백금-기반 항신생물제로의 치료에 불응성이다.

[0111] 특정 구현예에서, 개체에서 다형아교모세포종을 치료하기 위한, 백금-기반 항신생물제와 조합된, LIF-결합 폴리펩티드의 용도가 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 별개의 제형으로 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 항체 및 백금-기반 항신생물제는 동일한 제형으로 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제가 개체에게 투여되기 전에, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에게 투여되기 전에, 백금-기반 항신생물제가 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에게 투여되는 동시에 백금-기반 항신생물제가 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 면역글로불린 가변 영역, 또는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF-결합 폴리펩티드는 LIF에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간 항체 골격 영역으로부터 유래된 적어도 하나의 골격 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 탈면역화된다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄 및 두 개의 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 IgG 항체이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 Fab, F(ab)₂, 단일-도메인 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디이다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID

NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); (b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); (c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); (d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); (e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 (f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, 또는 SEQ ID NO: 66 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH) 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하다. 특정 구현예에서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 동일하다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 (a) SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 또는 SEQ ID NO: 67 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 서열; 및 (b) SEQ ID NO: 61 내지 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 200 피코몰 미만의 K_D 로 결합한다. 특정 구현예에서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 100 피코몰 미만의 K_D 로 결합한다. 특정 구현예에서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페나트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 단일요법으로 투여되는 치료량의 LIF-결합 폴리펩티드 또는 백금-기반 항신생물제로의 치료에 불응성이다.

[0112] 본원에서 사용되는 "치료하는" 또는 "치료"는 하나 이상의 유의한 효과를 야기하도록 의도된 질환 상태에서의 개입을 지칭한다. 암/종양 목적을 위해, 치료는 안정 질환, 부분 반응, 완전 반응, 무진행 생존 연장, 전체 생존 연장, 종양 축소, 종양 성장 지연, 종양 성장 정지, 또는 전이의 예방 또는 감소를 야기하도록 의도되거나 야기하는 방법을 포함한다. 특정 경우에, 본원에 기재된 치료 방법은 성공적인 치료 후 유지로서 또는 특정 종양 또는 암의 재발 또는 전이를 예방하기 위해 사용될 수 있다. 모든 개체가 주어진 치료 항체 투여에 동일한 정도로 또는 임의 정도로 반응하지 않을 것이고, 심지어 반응이 검출되지 않는 경우에도 그럼에도 불구하고 이러한 개체들은 치료받은 적이 있는 것으로 간주된다는 것이 이해된다.

[0113] **예시적인 구현예**

[0114] 예시적인 구현예는 다음과 같다: 1. 개체에서 암을 치료하기 위한, 백금-기반 항신생물제와 조합된, 백혈병 억제 인자(LIF)-결합 폴리펩티드의 용도. 구현예 1에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 별개의 제형으로 개체에게 투여되는, 용도. 3. 구현예 1에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 동일한 제형으로 개체에게 투여되는, 용도. 4. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서, 백금-기반 항신생물제가 개체에게 투여되기 전에 LIF-결합 폴리펩티드가 개체에게 투여되는, 용도. 5. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에게 투여되기 전에 백금-기반 항신생물제가 개체에게 투여되는, 용도. 6. 구현예 1 내지 구현예 3 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드가 개체에게 투여되는 동시에 백금-기반 항신생물제가 개체에게 투여되는, 용도. 7. 구현예 1 내지 구현예 6 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드는 면역글로불린 가변 영역, 또는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 포함하는, 용도. 8. 구현예 7에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드는 LIF에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는, 용도. 9. 구현예 8에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간 항체 골격 영역으로부터 유래된 적어도 하나의 골격 영역을 포함하는, 용도. 10. 구현예 8에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간화되는, 용도. 11. 구현예 8에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 탈면역화되는, 용도. 12. 구현예 8에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄 및 두 개의 면역글로불린 경쇄를 포함하는, 용도. 13. 구현예 8에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 IgG 항체인, 용도. 14. 구현예 8에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 Fab, F(ab)₂, 단일-도메인 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디인, 용도. 15. 구현예 8 내지 구

현에 14 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함하는, 용도. 16. 구현예 8 내지 구현예 15 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 a) SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, 또는 SEQ ID NO: 66 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH) 서열; 및 b) SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함하는, 용도. 17. 구현예 16에 있어서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한, 용도. 18. 구현예 17에 있어서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 동일한, 용도. 19. 구현예 8 내지 구현예 18 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 a) SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 또는 SEQ ID NO: 67 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 면역글로불린 중쇄 서열; 및 b) SEQ ID NO: 61 내지 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 면역글로불린 경쇄 서열을 포함하는, 용도. 20. 구현예 8 내지 구현예 19 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 200 피코몰 미만의 K_D 로 결합하는, 용도. 21. 구현예 8 내지 구현예 19 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 100 피코몰 미만의 K_D 로 결합하는, 용도. 22. 구현예 10 내지 구현예 21 중 어느 한 구현예에 있어서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페나트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 또는 이들의 조합물을 포함하는, 용도. 23. 구현예 22에 있어서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴인, 용도. 24. 구현예 1 내지 구현예 23 중 어느 한 구현예에 있어서, 암은 진행성 고형 종양, 교모세포종, 위암, 피부암, 전립선암, 췌장암, 유방암, 고환암, 갑상선암, 두경부암, 간암, 신장암, 식도암, 난소암, 결장암, 폐암, 림프종, 또는 연조직암을 포함하는, 용도. 25. 구현예 24에 있어서, 암은 비소세포 폐암, 상피 난소 암종, 또는 췌장 선암을 포함하는, 용도. 26. 구현예 1 내지 구현예 25 중 어느 한 구현예에 있어서, 암은 단일요법으로 투여되는 치료량의 LIF-결합 폴리펩티드 또는 백금-기반 항신생물제로의 치료에 불응성인, 용도. 27. 암이 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 유효량의 a) 백혈병 억제 인자(LIF) 결합 폴리펩티드; 및 b) 백금-기반 항신생물제의 조합을 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법. 28. 구현예 27에 있어서, 유효량의 LIF-결합 폴리펩티드를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법. 29. 구현예 27에 있어서, 유효량의 백금-기반 항신생물제를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법. 30. 구현예 27 내지 구현예 29 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드는 면역글로불린 가변 영역, 또는 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 단편을 포함하는, 방법. 31. 구현예 27 내지 구현예 29 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드는 LIF에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는, 방법. 32. 구현예 31에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간 항체 골격 영역으로부터 유래된 적어도 하나의 골격 영역을 포함하는, 방법. 33. 구현예 31에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 인간화되는, 방법. 34. 구현예 31에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 탈면역화되는, 방법. 35. 구현예 31에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄 및 두 개의 면역글로불린 경쇄를 포함하는, 방법. 36. 구현예 31에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 IgG 항체인, 방법. 37. 구현예 31에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 Fab, F(ab)₂, 단일-도메인 항체, 단쇄 가변 단편(scFv), 또는 나노바디인, 방법. 38. 구현예 31 내지 구현예 37 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로

불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함하는, 방법. 39. 구현예 31 내지 구현예 37 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 a) SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, 또는 SEQ ID NO: 66 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH) 서열; 및 b) SEQ ID NO: 45 내지 SEQ ID NO: 48 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는, 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함하는, 방법. 40. 구현예 39에 있어서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한, 방법. 41. 구현예 40에 있어서, VH 서열은 SEQ ID NO: 42에 기재된 아미노산 서열과 동일하고; VL 서열은 SEQ ID NO: 46에 기재된 아미노산 서열과 동일한, 방법. 42. 구현예 31 내지 구현예 37 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 a) SEQ ID NO: 57 내지 SEQ ID NO: 60 중 또는 SEQ ID NO: 67 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 중쇄 서열; 및 b) SEQ ID NO: 61 또는 SEQ ID NO: 64 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 경쇄 서열을 포함하는, 방법. 43. 구현예 31 내지 구현예 42 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 200 피코몰 미만의 K_D 로 결합하는, 방법. 44. 구현예 31 내지 구현예 42 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF에 특이적으로 결합하는 항체는 약 100 피코몰 미만의 K_D 로 결합하는, 방법. 45. 구현예 27 내지 구현예 44 중 어느 한 구현예에 있어서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페나트리플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴, 또는 이들의 조합물을 포함하는, 방법. 46. 구현예 45에 있어서, 백금-기반 항신생물제는 시스플라틴인, 방법. 47. 구현예 27 내지 구현예 46 중 어느 한 구현예에 있어서, 암은 진행성 고형 종양, 교모세포종, 위암, 피부암, 전립선암, 췌장암, 유방암, 고환암, 갑상선암, 두경부암, 간암, 신장암, 식도암, 난소암, 결장암, 폐암, 림프종, 또는 연조직암을 포함하는, 방법. 48. 구현예 47에 있어서, 암은 비소세포 폐암, 상피 난소 암종, 또는 췌장 선암을 포함하는, 방법. 49. 구현예 27 내지 구현예 48 중 어느 한 구현예에 있어서, 암은 치료량의 LIF-결합 폴리펩티드의 억제제로의 치료에 불응성인, 방법. 50. 구현예 27 내지 구현예 48 중 어느 한 구현예에 있어서, 암은 치료량의 백금-기반 항신생물제로의 치료에 불응성인, 방법. 51. 구현예 27 내지 구현예 50 중 어느 한 구현예에 있어서, 백혈병 억제 인자(LIF) 결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 별개로 투여되는, 방법. 52. 구현예 27 내지 구현예 50 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 동시에 투여되는, 방법. 53. 구현예 27 내지 구현예 50 중 어느 한 구현예에 있어서, LIF-결합 폴리펩티드와 백금-기반 항신생물제는 단일 조성으로 투여되는, 방법. 54. 개체에서 암을 치료하기 위한, 백금-기반 항신생물제와 조합된, 백혈병 억제 인자(LIF)를 특이적으로 결합하는 항체의 용도로서, LIF 결합 항체는 a) SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); b) SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); c) SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); d) SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); e) SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 f) SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3)을 포함하는, 용도. 55. 암이 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 유효량의 a) 하기를 포함하는 백혈병 억제 인자(LIF)를 특이적으로 결합하는 항체: i. SEQ ID NO: 1 내지 SEQ ID NO: 3 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 1(VH-CDR1); ii. SEQ ID NO: 4 또는 SEQ ID NO: 5 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 2(VH-CDR2); iii. SEQ ID NO: 6 내지 SEQ ID NO: 8 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 상보성 결정 영역 3(VH-CDR3); iv. SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 1(VL-CDR1); v. SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 12 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 2(VL-CDR2); 및 vi. SEQ ID NO: 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 면역글로불린 경쇄 상보성 결정 영역 3(VL-CDR3); 및 b) 백금-기반 항신생물제의 조합을 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법. 56. 구현예 55에 있어서, 유효량의 LIF-결합 폴리펩티드를 암

이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법. 57. 구현예 55에 있어서, 유효량의 백금-기반 항신생물제를 암이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0115] **실시예**

[0116] 하기 예시적인 실시예는 본원에 기재된 조성물 및 방법의 대표적인 구현예이며, 임의의 방식으로 제한하려고 의도된 것이 아니다.

[0117] *실시예 1-LIF에 특이적인 래트 항체의 생성*

[0118] 인간 LIF의 아미노산 23 내지 아미노산 202를 인코딩하는 cDNA를 발현 플라스미드(Aldevron GmbH, 프라이부르크, 독일)로 클로닝하였다. 입자-충격용 휴대용 장치("유전자 총(gene gun)")를 사용하여 DNA-코팅 금-입자의 진피내 적용에 의해 실험실 래트(Wistar)의 그룹을 면역화시켰다. 일시적으로 형질감염된 HEK 세포 상의 세포 표면 발현을 LIF 단백질의 N-말단에 추가된 태그를 인식하는 항-태그 항체로 확인하였다. 일련의 면역화 후 혈청 샘플을 수집하고, 상기 언급된 발현 플라스미드로 일시적으로 형질감염된 HEK 세포에 대하여 유세포 분석으로 시험하였다. 항체-생산 세포를 단리하고, 표준 절차에 따라 마우스 골수종 세포(Ag8)와 융합시켰다. LIF에 특이적인 항체를 생산하는 하이브리도마를 상술된 바와 같은 유세포 분석 검정에서 선별에 의해 식별하였다. RNA 보호제(RNAlater, ThermoFisher Scientific에 의한 cat. #AM7020)를 사용하여 양성 하이브리도마 세포의 세포 펠렛을 제조하고, 항체의 가변 도메인의 시퀀싱을 위해 추가로 가공하였다.

[0119] *실시예 2-LIF에 특이적인 마우스 항체의 생성*

[0120] 인간 LIF의 아미노산 23 내지 아미노산 202를 인코딩하는 cDNA를 발현 플라스미드(Aldevron GmbH, 프라이부르크, 독일)로 클로닝하였다. 입자-충격용 휴대용 장치("유전자 총")를 사용하여 DNA-코팅 금-입자의 진피내 적용에 의해 실험실 마우스(NMRI)의 그룹을 면역화시켰다. 일시적으로 형질감염된 HEK 세포 상의 세포 표면 발현을 LIF 단백질의 N-말단에 추가된 태그를 인식하는 항-태그 항체로 확인하였다. 일련의 면역화 후 혈청 샘플을 수집하고, 상기 언급된 발현 플라스미드로 일시적으로 형질감염된 HEK 세포에 대하여 유세포 분석으로 시험하였다. 항체-생산 세포를 단리하고, 표준 절차에 따라 마우스 골수종 세포(Ag8)와 융합시켰다. LIF에 특이적인 항체를 생산하는 하이브리도마를 상술된 바와 같은 유세포 분석 검정에서 선별에 의해 식별하였다. RNA 보호제(RNAlater, ThermoFisher Scientific에 의한 cat. #AM7020)를 사용하여 양성 하이브리도마 세포의 세포 펠렛을 제조하고, 항체의 가변 도메인의 시퀀싱을 위해 추가로 가공하였다.

[0121] *실시예 3-LIF에 특이적인 래트 항체의 인간화*

[0122] 래트 면역화(5D8)로부터의 하나의 클론을 후속 인간화를 위해 선택하였다. 표준 CDR 그래프팅법을 사용하여 인간화를 실시하였다. 중쇄 및 경쇄 영역을 표준 분자 클로닝 기법을 사용하여 5D8 하이브리도마로부터 클로닝하고, 생거법(Sanger method)에 의해 시퀀싱하였다. 그 후에, BLAST 검색을 인간 중쇄 및 경쇄 가변 서열에 대하여 실시하고, 각각으로부터 4개의 서열을 인간화를 위한 엑셉터 프레임워크로서 선택하였다. 이러한 엑셉터 프레임워크를 탈면역화시켜 T 세포 반응 에피토프를 제거하였다. 5D8의 중쇄 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3를 4개의 상이한 중쇄 엑셉터 프레임워크(H1 내지 H4), 및 4개의 상이한 경쇄 프레임워크(L1 내지 L4)로 클로닝하였다. 그 후에, 16개의 상이한 항체 모두를 다음에 대하여 시험하였다: CHO-S 세포(Selexis)에서의 발현; LIF-유도 STAT3 인산화의 억제; 및 표면 플라즈몬 공명(SPR)에 의한 결합 친화성. 이러한 실험들은 표 1에 요약되어 있다.

[0123] [표 1]

| 5D8 인간화의 요약 | | | |
|-------------|--------------------------|----------------------------|------------|
| 중쇄 경쇄 조합 | 도 1로부터의 LIF-유도 pSTAT3 억제 | SPR K_{D1} 에 의한 친화도 (pM) | 발현 (ug/mL) |
| H0L0 | +++ | 133±46 | 393 |
| H1L1 | - | N/A | 627 |
| H1L2 | +++ | 55±23 | 260 |
| H1L3 | +++ | 54±31 | 70 |
| H1L4 | - | N/A | 560 |
| H2L1 | - | N/A | 369 |
| H2L2 | +++ | 52±22 | 392 |
| H2L3 | ++ | 136±19 | 185 |
| H2L4 | - | N/A | 78 |
| H3L1 | N/A | N/A | 발현 없음 |
| H3L2 | N/A | N/A | 발현 없음 |
| H3L3 | N/A | N/A | 발현 없음 |
| H3L4 | N/A | N/A | 발현 없음 |
| H4L1 | - | N/A | 259 |
| H4L2 | ++ | 913±308 | 308 |
| H4L3 | + | | 252 |
| H4L4 | - | N/A | 186 |

N/A= 시도되지 않음 ; H0L0= 전체 래트 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 키메라 항체

[0124]

[0125] 형질감염된 세포의 발현 성능을 세포 배양 10일 후에 유가식 배양 내 삼각 플라스크(시딩 3×10^5 개 세포/mL, 200 mL 배양 부피)에서 비교하였다. 이 시점에 세포를 수확하고, 단백질 A 컬럼을 사용하여 분비된 항체를 정제한 다음 정량화하였다. H3 중쇄 (SEQ ID NO: 43)를 사용한 것들을 제외한 모든 인간화 항체가 발현되었다.

[0126] 티로신 705에서 LIF-유도 STAT3 인산화의 억제를 웨스턴 블롯에 의해 결정하였다. U251 신경교종 세포를 100,000개 세포/웰의 밀도로 6-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 세포를 임의의 처리 전 24시간 동안 완전 배지에서 배양하고, 그 후에 세포를 8시간 동안 혈청 고갈시켰다. 그 후, 10 µg/ml의 농도에서 밤새 지시된 항체로 세포를 처리하였다. 처리 후, 포스파타제 및 프로테아제 억제제를 함유하는 방사선-면역침전 검정 (radio-immunoprecipitation assay: RIPA) 용해 완충액에서 단백질을 얻고, 정량화하고 (BCA-단백질 검정, Thermo Fisher Scientific), 웨스턴 블롯에 사용하였다. 웨스턴 블롯의 경우, 5% 무지방 건조 우유-TBST에서 막을 1시간 동안 차단하고, 일차 항체와 밤새 (p-STAT3, 카탈로그 #9145, Cell Signaling 또는 STAT3, 카탈로그 #9132, Cell Signaling) 또는 30분 (β -액틴-피옥시다제, 카탈로그 #A3854, Sigma-Aldrich) 동안 인큐베이션하였다. 막을 이후 TBST로 세척하고, 이차와 인큐베이션하고, 다시 세척하였다. 단백질을 화학 발광 (SuperSignal 기질, 카탈로그 #34076, Thermo Fisher Scientific)에 의해 검출하였다. 이러한 결과들은 도 1에 나타나 있다. pSTAT3 밴드가 어두울수록 더 적은 억제가 존재한다. 라인 표지 5D8 (비-인간화 래트), A (H0L0), C (H1L2), D (H1L3) 및 G (H2L2)에서 억제가 높고; H (H2L3), O (H4L2) 및 P (H4L3)에서 억제는 중간이고; B (H1L1), E (H1L4), F (H2L1), I (H2L4), N (H4L1) 및 Q (H4L4)에서는 억제가 없었다.

[0127] LIF-유도 STAT3 인산화의 억제를 나타낸 항체들을 이후 SPR에 의해 분석하여 결합 친화도를 결정하였다. 간략히, 아민 커플링된 hLIF에 대한 A (H0L0), C (H1L2), D (H1L3), 및 G (H2L2), H (H2L3) 및 O (H4L2) 인간화 항체의 결합을 Biacore™ 2002 Instrument를 사용하여 관찰하였다. 6개의 리간드 농도에서 모든 센서 칩 표면 상에 생성된 모든 센서그램의 수학적 센서그램 피팅 (랭뮤어 상호작용 모델 $[A + B = AB]$)에 의해 키네틱 상수 및 친화도를 결정하였다. 키네틱 상수 및 친화도의 계산에 각 농도의 가장 우수한 피팅 곡선 (최소 Chi2)을 사용하였다. 표 1을 참조하라.

[0128] 실험 설정에는 이가 항체를 피분석물로 사용했기 때문에, 인간화 항체의 표적 결합 기전에 대한 보다 구체적인 통찰을 얻기 위해 가장 우수한 피팅 센서그램을 또한 이가 피분석물 피팅 모델 $[A + B = AB; AB + B = AB2]$ 을 기초로 분석하였다. 이가 피팅 모델 $[A + B = AB; AB + B = AB2]$ 을 사용한 키네틱 센서그램 분석으로 mAb 샘플의 상대 친화도 순위를 확인하였다.

[0129] H2 및 L2를 포함하는 인간화 5D8은 이의 높은 결합 친화도 및 희분 배양으로부터의 높은 수율 때문에 보다 면밀

한 분석을 위해 선택되었다.

[0130] 실시예 4-LIF에 대한 결합을 향상시키는 클론 5D8의 인간화

[0131] 추가 분석을 위해 H2L2 클론(h5D8)을 선택하고, SPR에 의해 모 래트 5D8(r5D8) 및 마우스 클론 1B2에 대한 결합을 비교하였다. 1B2 항체는 이전에 독일 미생물 및 세균 배양 협회(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen and Zellkulturen GmbH)(DSM ACC3054)에 기탁된 종래에 개시되어 있는 마우스 항-LIF 항체이며, 비교 목적으로 포함되었다. 각각 *E. 콜라이* 및 HEK-293 세포로부터 정제된 재조합 인간 LIF를 리간드로서 사용하였다. 인간 또는 *E. 콜라이* 공급원으로부터의 LIF를 아민 커플링 화학을 이용하여 Biacore 광학 센서 칩의 표면에 공유 결합하고, 결합 친화도를 키네틱 상수로부터 계산하였다.

[0132] 물질 및 방법

[0133] *E. 콜라이*로부터의 인간 LIF를 Millipore로부터 입수하고(참조 LIF 1010); HEK-293 세포로부터의 인간 LIF를 ACRO Biosystems로부터 입수하였다(참조 LIF-H521b). LIF를 Biacore 아민 커플링 키트(BR-1000-50; GE-Healthcare, 읍살라)를 사용하여 센서 칩에 커플링하였다. CM5 광학 센서 칩(BR-1000-12; GE-Healthcare, 읍살라)을 사용하여 Biacore™ 2002 Instrument에서 샘플을 작동시켰다. 기계 작동(BR-1001-88; GE-Healthcare, 읍살라) 동안 Biacore HBS-EP 완충액을 사용하였다. 결합 센서그램의 키네틱 분석을 BIAevaluation 4.1 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 증가하는 피분석물 농도에서 모든 센서 칩 표면 상에 생성된 모든 센서그램의 수학적 센서그램 피팅(랭뮤어 상호작용 모델 $[A + B = AB]$)에 의해 키네틱 상수 및 친화도를 결정하였다. 또한, 소정 랭뮤어 항체 - 표적 친화도에 대한 이가 기여(예를 들어, 결합활성 기여)의 추정치를 생성시키기 위해, 성분 분석을 포함하여, 이가 피분석물 센서그램 피팅 모델 $[A + B = AB; AB + B = AB_2]$ 을 기초로 센서그램을 분석하였다. 키네틱 상수 및 친화도의 계산에 각 농도의 가장 우수한 피팅 곡선(최소 χ^2)을 사용하였다. 이러한 친화도 실험의 요약은 표 2(*E. 콜라이*에서 제조된 인간 LIF) 및 표 3(HEK 293 세포에서 제조된 인간 LIF)에 나타나 있다.

[0134] [표 2]

| 인간화 후 5D8의 향상된 결합 | K _D [pM] | |
|----------------------|------------------------|-----------------|
| | hLIF (<i>E. 콜라이</i>) | 랭뮤어 1:1 센서그램 피팅 |
| 마우스 1B2 | 400±210 | 1500±200 |
| r5D8 (래트) | 130±30 | 780±130 |
| h5D8 (인간화) | 26±14 | 82±25 |

[0135]

[0136] [표 3]

| 인간화 후 5D8의 향상된 결합 | K _D [pM] | |
|----------------------|---------------------|-----------------|
| | hLIF (HEK 293) | 랭뮤어 1:1 센서그램 피팅 |
| 마우스 1B2 | 320±150 | 3900±900 |
| r5D8 (래트) | 135±100 | 410±360 |
| h5D8 (인간화) | 13±6 | 63±30 |

[0137]

[0138] 이러한 실험 세트로부터의 랭뮤어 1:1 센서그램 피팅 모델은 인간화 5D8(h5D8) 항체가 마우스 1B2 및 r5D8보다 인간 LIF에 대해 약 10배 내지 25배 더 높은 친화도로 결합되었다는 것을 지시한다.

[0139] 다음으로, h5D8 항체를 SPR에 의해 여러 종의 LIF에 대하여 시험하였다. H5D8 SPR 결합 키네틱을 상이한 종 및 발현 시스템으로부터 유래된 재조합 LIF 피분석물에 대하여 수행하였다: 인간 LIF(*E. 콜라이*, HEK293 세포); 마우스 LIF(*E. 콜라이*, CHO 세포); 래트 LIF(*E. 콜라이*); 시노물구스 원숭이 LIF(효모, HEK293 세포).

[0140] 물질 및 방법

[0141] h5D8 항체를 비-공유 Fc 특이적 포획에 의해 센서 칩 표면에 고정화하였다. 재조합, Ig(Fc) 특이적 *S. 아우레우스* 단백질 A/G를 포획제로서 사용하여 LIF 피분석물에 항-LIF 항체의 입체적으로 균일하고 유연한 제시를 가능하게 하였다. LIF 피분석물의 공급원은 다음과 같았다: 인간 LIF(*E. 콜라이*로부터의; Millipore 참조 LIF 1050); 인간 LIF(HEK 세포로부터의, ACRO Biosystems LIF-H521); 마우스 LIF(*E. 콜라이*; Millipore Cat. No NF-LIF2010); 마우스 LIF(CHO 세포로부터의; ReproKine 카탈로그 # RCP09056); 원숭이 LIF(효모 Kingfisher Biotech 카탈로그 # RP1074Y); HEK-293 세포에서 생산된 원숭이 LIF. 전체 h5D8은 여러 종으로부터 LIF에 대한

결합을 나타냈다. 이러한 친화성 실험의 요약은 표 4에 나타나 있다.

[0142] [표 4]

| 인간화 5D8의 광범위 종 반응성 | 랭뮤어 1:1 센서그램 피팅 | | |
|---------------------------|----------------------------|------------------------------|---------------|
| | 평균 K_a (1/Ms) [10^5] | 평균 K_d (1/S) [10^{-5}] | 평균 K_D [pM] |
| 피분석물 | | | |
| 인간 LIF (<i>E. 콜라이</i>) | 8.5 ± 0.7 | 7.2 ± 0.7 | 86 ± 9 |
| 인간 LIF (HEK-293) | 5.5 ± 0.02 | 3.1 ± 0.7 | 56 ± 13 |
| 마우스 LIF (<i>E. 콜라이</i>) | 21.4 ± 3.7 | 5.7 ± 1.0 | 27 ± 6 |
| 마우스 LIF(CHO 세포) | 6.5 ± 0.7 | 1.1 ± 0.3 | 17 ± 4 |
| 시노물구스 원숭이 LIF (효모) | 6.3 ± 0.8 | 5.4 ± 0.7 | 89 ± 10 |
| 시노물구스 원숭이 LIF (HEK-293) | 2.4 ± 0.2 | 3.3 ± 0.3 | 134 ± 6 |

[0143]

실시에 5-시험관내에서 STAT3의 LIF-유도 인산화를 억제하는 인간화 클론 5D8

[0144]

h5D8의 생물학적 활성을 알아보기 위해, LIF 활성화의 세포 배양 모델에서 인간화 및 모 버전을 시험하였다. 도 2a는 신경교종 세포주를 인간 LIF와 함께 인큐베이션했을 때 인간화 클론이 STAT3 인산화(Tyr 705)의 억제 증가를 나타냈다는 것을 보여준다. 도 2b는 h5D8 항체의 상이한 희석으로 반복된 도 2a의 동일한 설정의 실험을 나타낸 것이다.

[0145]

[0146]

방법

[0147]

U251 신경교종 세포를 150,000개 세포/웰의 밀도로 6-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 세포를 임의의 처리 전 24 시간 동안 완전 배지에서 배양하였다. 그 후에, 세포를 10 µg/ml의 농도의 r5D8 항-LIF 항체 또는 h5D8 항-LIF 항체로 밤새 처리하거나 처리하지 않았다(대조 세포).

[0148]

처리 후, 포스파타제 및 프로테아제 억제제를 함유하는 방사선-면역침전 검정(RIPA) 용해 완충액에서 단백질을 얻고, 정량화하고(BCA-단백질 검정, Thermo Fisher Scientific), 웨스턴 블롯에 사용하였다. 웨스턴 블롯의 경우, 5% 무지방 우유-TBST에서 막을 1시간 동안 블로킹하고, 일차 항체와 밤새(p-STAT3, 카탈로그 #9145, Cell Signaling 또는 STAT3, 카탈로그 #9132, Cell Signaling) 또는 30분(β-액틴-피옥시다제, 카탈로그 #A3854, Sigma-Aldrich) 동안 인큐베이션하였다. 막을 이후 TBST로 세척하고, 필요 시 이차 항체와 인큐베이션하고, 다시 세척하였다. 단백질을 화학 발광(SuperSignal 기질, 카탈로그 #34076, Thermo Fisher Scientific)에 의해 검출하였다.

[0149]

실시에 6-U-251 세포에서 LIF의 내인성 수준에 대한 h5D8 항체 처리의 IC₅₀ 값.

[0150]

또한, U-251 세포에서 혈청 고갈 상태 하에 h5D8의 경우 생물학적 억제에 대한 IC₅₀은 490 피코몰 만큼 낮은 것으로 결정되었다(도 3a). 도 3a 및 도 3b 및 표 5의 대표 결과를 참조하라.

[0151]

[표 5]

| 세포주 조직 | 세포주명 | 처리 | IC ₅₀ (nM) | | | | IC ₉₀ (nM) | JAK 억제 (%) |
|------------|------|------|-----------------------|------|------|------|-----------------------|------------|
| | | | n=1 | n=2 | 평균 | SD | | |
| 내인성 LIF 조건 | | | | | | | | |
| GBM | U251 | h5D8 | 0.78 | 0.54 | 0.66 | 0.12 | 4.1 | 84% |
| | | r5D8 | 1.6 | 1.5 | 1.4 | 0.15 | 8.5 | 86% |
| | | | 1.2 | 1.4 | | | | |

[0152]

[0153]

방법

[0154]

U-251 세포를 6 cm 플레이트 당(조건 당) 600,000개 세포로 시딩하였다. 세포를 혈청 고갈(0.1% FBS) 하에 37°C에서 밤새 상응하는 농도(적정)에서 h5D8로 처리하였다. pSTAT3에 대한 양성 대조로서, 재조합 LIF(R&D #7734-LF/CF)를 사용하여 37°C에서 10분 동안 1.79 nM로 세포를 자극하였다. pSTAT3의 음성 대조로서, JAK I 억제제(Calbiochem #420099)를 37°C에서 30분 동안 1µM로 사용하였다. 그 후에, 중규모 디스크버리 멀티-스팟 검정 시스템 토탈 STAT3(Meso Scale Discovery Multi-Spot Assay System Total STAT3)(Cat# K150SND-2) 및 포스포-STAT3(Tyr705)(Cat# K150SVD-2) 키트의 프로토콜에 따라 용해물에 대하여 얼음 위에서 세포를 수확하여 MSD Meso Sector S600에 의해 검출 가능한 단백질 수준을 측정하였다.

[0155]

실시에 7-인간 LIF에 특이적으로 결합하는 추가 항체

[0156]

인간 LIF를 특이적으로 결합하는 다른 래트 항체 클론(10G7 및 6B5)을 식별하였고, 이들의 결합 특징에 대한 요약은 하기에서 표 6에 나타나 있으며, 클론 1B2가 비교로서 사용되었다.

[0157]

방법

[0158]

키네틱 실시간 결합 분석을 항-LIF mAb 1B2, 10G7 및 6B5에 대하여 수행하고, CM5 광학 센서 칩의 표면 상에 고정화하여, 재조합 LIF 표적 단백질 [인간 LIF(*E. 콜라이*); Millipore Cat. No. LIF 1010 및 인간 LIF(HEK293 세포); ACRO Biosystems Cat. No. LIF-H521b)을 피분석물로서 적용하였다.

[0159]

단일 곡선 피팅 알고리즘뿐만 아니라 글로벌(센서그램 세트의 동시 피팅)을 적용한 랭뮤어 1:1 결합 모델을 이용하여 수학적 센서그램 피팅에 의해 키네틱 상수 및 친화도를 얻었다. 글로벌 피트의 타당성을 k_{obs} 분석에 의해 평가하였다.

[0160]

[표 6]

| 추가 항-LIF 항체의 친화도 측정 | | 랭뮤어 1:1 센서그램 피팅 | | |
|--------------------------|------|------------------|------------------|----------------|
| 피분석물 | 클론 | 평균 K_a (1/Ms) | 평균 K_d (1/S) | 평균 K_D [nM] |
| 인간 LIF (<i>E. 콜라이</i>) | 1B2 | $1.1 \pm 0.4E5$ | $1.1 \pm 0.3E-3$ | 9.7 ± 1.4 |
| 인간 LIF (HEK-293) | 1B2 | $2.0 \pm 0.04E6$ | $1.4 \pm 0.2E-3$ | 0.7 ± 0.03 |
| 인간 LIF (<i>E. 콜라이</i>) | 10G7 | $7.9 \pm 5.8E4$ | $6.0 \pm 2.3E-4$ | 12.6 ± 9.5 |
| 인간 LIF (HEK-293) | 10G7 | $3.6 \pm 1.75E5$ | $3.1 \pm 0.5E-4$ | 1.1 ± 0.6 |
| 인간 LIF (<i>E. 콜라이</i>) | 6B5 | N/A | N/A | N/A |
| 인간 LIF (HEK-293) | 6B5 | $3.6 \pm 1.7E5$ | $3.1 \pm 0.5E-4$ | 62 ± 6 |

[0161]

실시에 8-시험관내에서 STAT3의 LIF-유도 인산화를 억제하는 추가의 항 LIF 항체

[0162]

추가 클론들을 세포 배양물에서 STAT3의 LIF-유도 인산화를 억제하는 이들의 능력에 대하여 시험하였다. 도 4에 나타나 있는 바와 같이, 클론 10G7 및 이전에 구체화된 r5D8은 1B2 클론에 비해 LIF-유도 STAT3 인산화의 억제를 높게 나타냈다. 항-LIF 다클론성 항-혈청(pos.)이 양성 대조군으로 포함되었다. 6B5는 억제를 나타내지 않았지만, 이는 이 실험에 사용된 비-당화 LIF에 결합하는 6B5의 가능한 결핍에 의해 설명될 수 있다.

[0163]

방법

[0164]

환자 유래 신경교종 세포를 150,000개 세포/웰의 밀도로 6-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 임의의 처리 전 24시간 동안 B27(Life Technologies), 페니실린/스트렙토마이신 및 성장 인자(20 ng/ml의 EGF 및 20 ng/ml의 FGF-2 [PeproTech])가 보충된 Neurobasal 배지(Life Technologies)로 구성된 GBM 배지에서 세포를 배양하였다. 다음 날, 세포를 *E. 콜라이*에서 생산된 재조합 LIF 또는 재조합 LIF와 지시된 항체의 혼합물을 15분 동안 처리하거나 처리하지 않았다(최종 농도는 항체의 경우 10 μ g/ml, 및 재조합 LIF는 20 ng/ml). 처리 후, 포스파타제 및 프로테아제 억제제를 함유하는 방사선-면역침전 검정(RIPA) 용해 완충액에서 단백질을 얻고, 정량화하고(BCA-단백질 검정, Thermo Fisher Scientific), 웨스턴 블롯에 사용하였다. 웨스턴 블롯의 경우, 5% 무지방 우유-TBST에서 막을 1시간 동안 블로킹하고, 일차 항체와 밤새(p-STAT3, 카탈로그 #9145, Cell Signaling) 또는 30분(β -액틴-퍼옥시다제, 카탈로그 #A3854, Sigma-Aldrich) 동안 인큐베이션하였다. 막을 이후 TBST로 세척하고, 필요 시 이차 항체와 인큐베이션하고, 다시 세척하였다. 단백질을 화학 발광(SuperSignal 기질, 카탈로그 #34076, Thermo Fisher Scientific)에 의해 검출하였다.

[0165]

실시에 9-여러 종양 유형 전반에 걸쳐 고도로 과발현되는 LIF

[0166]

LIF 발현의 정도를 결정하기 위해 여러 인간 종양 유형에 대하여 면역조직화학을 실시하였다. 도 5에 나타나 있는 바와 같이, LIF는 다형아교모세포종(GBM), 비소세포 폐암(NSCLC), 난소암, 결장직장암(CRC), 및 췌장암에서 고도로 발현되었다.

- [0168] 실시예 10-비소세포 폐 암종의 마우스 모델에서 종양 성장을 억제하는 인간화 클론 h5D8
- [0169] 생체내에서 LIF 양성 암을 억제하는 인간화 5D8 클론의 능력을 알아내기 위해, 이 항체를 비소세포 폐 암종(NSCLC)의 마우스 모델에서 시험하였다. 도 6a는 비히클 음성 대조에 비해 이러한 항체로 처리된 마우스에서 종양 성장의 감소를 나타내고 있다. 도 6b는 r5D8 버전을 이용하여 생성된 데이터를 나타낸 것이다.
- [0170] 방법
- [0171] 높은 LIF 수준을 갖는 무린 비소세포 폐암(NSCLC) 세포주 KLN205를 생체내 생물발광 모니터링을 위해 반딧불이 루시페라제 유전자를 발현하는 렌티바이러스로 안정적으로 감염시켰다. 마우스 모델을 개발하기 위해, 5×10^5 개의 KLN205 비소세포 폐암(NSCLC) 세포를 늑간 천자에 의해 8주령된 면역적격 동계 DBA/2 마우스의 좌측 폐에 동소 이식하였다. 마우스를 대조 비히클 또는 15 mg/kg 또는 30 mg/kg의 h5D8 항체로 복막 내로 주 2회 처리하고, 종양 성장을 생물발광에 의해 모니터링하였다. 생물발광 이미징을 위해, 마우스는 1% 내지 2% 흡입된 이소플루란 마취 하에 15 mg/mL의 D-루시페린 0.2 mL를 복막내 주사로 받았다. 고감도 냉각 CCD 카메라로 구성된 IVIS 시스템 2000 시리즈(Xenogen Corp., 앨러미다, CA, USA)를 사용하여 생물발광 신호를 모니터링하였다. Living Image 소프트웨어(Xenogen Corp.)를 사용하여 이미징 데이터를 그리딩하고, 각 테두리 영역 내 전체 생물발광 신호를 통합하였다. 관심 대상의 영역(ROI)에서 전체 광자 플럭스 방출(광자/초)을 사용하여 데이터를 분석하였다. 결과는 h5D8 항체로의 처리가 종양 퇴행을 촉진한다는 것을 입증해 준다. 데이터는 평균 \pm SEM으로 제시된다.
- [0172] 실시예 11-다형아교모세포종의 마우스 모델에서 종양 성장을 억제하는 h5D8
- [0173] 인간 세포주 U251을 발현하는 루시페라제를 사용한 동소 GBM 종양 모델에서, r5D8은 주 2회 복막내(IP) 주사로 300 μ g의 r5D8 및 h5D8이 투여된 마우스에서 종양 부피를 유의하게 감소시켰다. 이 연구의 결과는 도 7a에 나타나 있다(처리 후 26일째에 정량화). 이 실험을 또한 200 μ g 또는 300 μ g으로 처리된 인간화 h5D8 마우스를 사용하여 실시하였는데, 7일 간의 처리 후에 종양의 통계적으로 유의한 감소가 나타났다. 도 7b는 인간 U251 GBM 세포를 발현하는 루시페라제가 접종된 후 주 2회 100 μ g, 200 μ g, 또는 300 μ g의 h5D8 또는 비히클로 처리된 마우스로부터의 데이터를 나타낸 것이다. 종양 크기는 7일째에 생물발광(Xenogen IVIS 스펙트럼)에 의해 결정되었다. 그래프는 평균 \pm SEM을 나타내는 가로 막대로 개체 종양 측정을 나타낸다. 통계적 유의성은 독립표본 비-모수 맨-휘트니 U-검정을 이용하여 계산되었다.
- [0174] 방법
- [0175] 루시페라제를 안정하게 발현하는 U251 세포를 수확하고, PBS에서 세척하고, 400 g에서 5분 동안 원심분리하고, PBS에 재현탁시키고, 자동 세포 계수기(Countess, Invitrogen)로 계수하였다. 최적의 생존력을 유지하기 위해 세포를 얼음 위에서 보관하였다. 케타민(Ketolar50®)/자일라신(Rompún®)(각각 75 mg/kg 및 10 mg/kg)의 복막내 투여로 마우스를 마취하였다. 각 마우스를 정위고정 장치에 조심스럽게 두고, 고정화하였다. 체모 크립으로 머리털을 제거하고, 두피를 메스로 잘라 두개골을 노출시켰다. 조심스럽게 램다의 측방 1.8 mm 및 전방 1 mm 좌표에 드릴로 작은 절개면을 생성시켰다. 5 μ L의 세포를 Hamilton 30 G 주사기를 사용하여 2.5 mm 깊이로 우측 선조체에 접종하였다. 머리 절개면을 히스토아크릴 조직 접착제(Braun)로 닫고, 마우스에 피하 진통제 펠록시캄(Metacam®)(1 mg/kg)을 주사하였다. 각 마우스에 이식된 최종 세포 수는 3×10^5 개였다.
- [0176] 마우스를 h5D8의 복막내 투여로 주 2회 처리하였다. 처리는 종양 세포 접종 직후인 0일에 개시하였다. 마우스는 총 2회 용량의 h5D8 또는 비히클 대조를 받았다.
- [0177] 체중 및 종양 부피: 체중을 2회/주 측정하고, 종양 성장을 7일째에 생물발광에 의해 정량화하였다(Xenogen IVIS 스펙트럼). 생체내 생물발광 활성을 정량화하기 위해, 이소플루오란을 사용하여 마우스를 마취하고, 루시페린 기질(PerkinElmer)(167 μ g/kg)을 복막내로 주사하였다.
- [0178] 생물발광(Xenogen IVIS 스펙트럼)에 의해 결정하는 경우의 종양 크기를 7일째에 평가하였다. 각 처리군에 대한 개별 종양 측정 및 평균 \pm SEM을 계산하였다. 통계적 유의성을 독립표본 비-모수 맨-휘트니 U-검정에 의해 결정하였다.
- [0179] 실시예 12-난소암의 마우스 모델에서 종양 성장을 억제하는 h5D8
- [0180] r5D8의 효능을 다른 두 개의 동계 종양 모델에서 평가하였다. 난소 동소 종양 모델 ID8에서, 300 μ g의 r5D8의

주 2회 IP 투여는 복부 부피로 측정하는 경우 종양 성장을 유의하게 억제하였다(도 8a 및 도 8b). 도 8c에서의 결과는 h5D8이 또한 200 μ g 이상의 용량으로 종양 부피를 감소시켰다는 것을 보여준다.

- [0181] **방법**
- [0182] 10% 소 태아 혈청(FBS)(Gibco, Invitrogen), 40 U/mL의 페니실린 및 40 μ g/mL의 스트렙토마이신(PenStrep)(Gibco, Invitrogen) 및 0.25 μ g/mL의 플라스목신(Invivogen)이 보충된 돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium: DMEM)(Gibco, Invitrogen)에서 ID8 세포를 배양하였다.
- [0183] ID8 세포를 수확하고, PBS에서 세척하고, 400 g에서 5분 동안 원심분리하고, PBS에서 재현탁시켰다. 최적의 생존력을 유지하기 위해 세포를 얼음 위에서 보관하고, 200 μ L의 세포 현탁액을 27 G 바늘로 복막내 주사하였다. 마우스에 이식된 최종 세포 수는 5×10^6 개였다.
- [0184] 마우스를 지시된 바와 같이 상이한 용량으로 h5D8의 ip 투여로 주 2회 처리하였다. 체중을 2회/주 측정하고, 캘리퍼(Fisher Scientific)를 사용하여 복부 둘레를 측정함으로써 종양 진행을 모니터링하였다.
- [0185] *실시예 13-결장직장암의 마우스 모델에서 종양 성장을 억제하는 r5D8*
- [0186] 피하 결장 CT26 종양이 있는 마우스에서, r5D8(주 2회 300 μ g IP 투여)은 종양 성장을 유의하게 억제하였다(도 9a 및 도 9b).
- [0187] **방법**
- [0188] 10% 소 태아 혈청(FBS), 40 U/mL의 페니실린 및 40 μ g/mL의 스트렙토마이신(PenStrep) 및 0.25 μ g/mL의 플라스목신이 보충된 로스웰 파크 기념 연구소(Roswell Park Memorial Institute) 배지(RPMI [Gibco, Invitrogen])에서 CT26 세포를 배양하였다.
- [0189] CT26 세포(8×10^5 개)를 트립신화하고, PBS로 행구고, 400 g에서 5분 동안 원심분리하고, 100 μ L의 PBS에서 재현탁시켰다. 세포 사멸을 방지하기 위해 세포를 얼음 위에서 보관하였다. CT26 세포를 27 G 바늘을 이용하여 피하 주사를 통해 마우스에게 투여하였다.
- [0190] 300 μ g의 r5D8, 또는 비히클 대조를 CT26 세포 이식 후 3일째부터 주 2회 복막내 주사(IP)를 통해 마우스에 투여하였다.
- [0191] 체중 및 종양 부피를 주 3회 측정하였다. 종양 부피를 캘리퍼(Fisher Scientific)를 이용하여 측정하였다.
- [0192] *실시예 14-종양 모델에서 염증성 침윤을 감소시키는 r5D8*
- [0193] U251 GBM 동소 모델에서, M2 분극화된 대식세포 마커인 CCL22의 발현은 도 10a에 나타나 있는 바와 같이 r5D8로 처리된 종양에서 유의하게 감소하였다. 이러한 결과는 또한 h5D8을 사용한 생리학적 관련 기관형 조직 슬라이스 배양 모델에서 확인되었는데, 여기서 도 10b에 나타나 있는 바와 같이 처리 후 3명의 환자 샘플이 CCL22 및 CD206(MRC1) 발현(또한 M2 대식세포의 마커)의 유의한 감소를 나타냈다(MRC1과 CCL22 둘 모두에 대하여, 상단 좌측의 대조와 하단 우측의 처리 비교). 또한, r5D8은 또한 면역적격 마우스에서 동계 ID8(도 10c) 및 CT26(도 10d) 종양에서 CCL22⁺ M2 대식세포를 감소시켰다. H5D8 처리는 또한 동계 CT26 종양 모델에서 대식세포를 면역-자극 표현형 쪽으로 예정하였다(도 10e). h5D8 처리는 증가된 CD206 음성/MHCII 양성 분율로 표시되는 M1 표현형을 갖는 대식세포를 증가시켰고, 감소된 CD206 양성/MHCII 음성 분율로 표시되는 M2 표현형을 갖는 대식세포를 감소시켰다. 도 10f는 LIF 녹다운과 U251 세포의 조정 배지에서 배양된 단핵구로부터 유전자 발현 데이터를 나타낸 것이다. MRC1, CCL2, CCL1, 및 CTSK(삼각형으로 표시됨)는 모두 발현에서 유의한 감소를 나타냈다.
- [0194] *실시예 15-비-골수 이펙터 세포를 증가시키는 r5D8*
- [0195] 추가 면역 기전을 조사하기 위해, 종양 미세환경 내에서 T 세포 및 다른 비-골수 면역 이펙터 세포에 대한 r5D8의 효과를 평가하였다. 난소 동소 ID8 동계 모델에서, r5D8 처리는 도 11a에 나타나 있는 바와 같이 종양내 NK 세포의 증가와 전체 및 활성화된 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포의 증가를 야기하였다. 유사하게, 결장 동계 CT26 종양 모델에서, r5D8은, 도 11b에 나타나 있는 바와 같이, 종양내 NK 세포를 증가시키고, CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포를 증가시키고, CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺T-reg 세포를 감소시키는 경향이 있었다. CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺T-reg 세포의 감소 경향은 또한 도 11c에 나타나 바와 같이 r5D8 처리 후 동계 동소 KLN205 종양 모델에서도 관찰되었다. 효능을 매개하기 위한

T 세포의 요건과 일관되게, CT26 모델에서 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포의 고갈은 도 12에 나타나 있는 바와 같이 r5D8의 항-종양 효능을 억제하였다.

[0196] T 세포 고갈을 위한 방법

[0197] 10% 소 태아 혈청(FBS [Gibco, Invitrogen]), 40 U/mL의 페니실린 및 40 µg/mL의 스트렙토마이신(PenStrep [Gibco, Invitrogen]) 및 0.25 µg/mL의 플라즈목신(Invivogen)이 보충된 RPMI 배양 배지(Gibco, Invitrogen)에 CT26 세포를 배양하였다. CT26 세포(5×10^5 개)를 수집하고, PBS로 행구고, 400 g에서 5분 동안 원심분리하고, 100 µL의 PBS에서 재현탁시켰다. 세포 사멸을 방지하기 위해 세포를 얼음 위에서 보관하였다. CT26 세포를 27 G 주사기를 이용하여 피하 주사를 통해 마우스의 양옆구리에 투여하였다. 마우스를 연구 설계에 지시된 바와 같이 r5D8의 복막내 투여로 주 2회 처리하였다. 비히클 대조(PBS), 래트 r5D8, 및/또는 항-CD4 및 항-CD8을 연구 설계에 명시된 바와 같이 복막내 주사(IP)를 통해 주 2회 마우스에게 투여하였다. 모든 항체 치료제를 동시에 투여하였다.

[0198] 실시예 16-인간 LIF와의 복합체에서 h5D8의 결정 구조

[0199] h5D8이 결합된 LIF 상의 에피토프를 알아보기 위해 그리고 결합에 참여하는 h5D8의 잔기를 알아보기 위해, h5D8의 결정 구조를 3.1 옹스트롬의 분해능으로 분해하였다. 공-결정 구조는 LIF의 N-말단 루프가 h5D8의 경쇄와 중쇄 가변 영역 사이의 중양에 위치한다는 것을 보여주었다(도 13a). 또한, h5D8은 LIF의 헬릭스 A 및 C 상의 잔기와 상호작용하고, 이에 의해 비연속 및 입체형태 에피토프를 형성시켰다. 결합은 여러 염-다리, H-결합 및 반데르 발스 상호작용에 의해 유도되었다(표 7, 도 13b). LIF의 h5D8 에피토프는 gp130과의 상호작용 영역에 걸쳐 있었다. 문헌[Boulangier, M.J., Bankovich, A.J., Kortemme, T., Baker, D. & Garcia, K.C. Convergent mechanisms for recognition of divergent cytokines by the shared signaling receptor gp130. *Molecular cell* 12, 577-589 (2003)]을 참조하라. 결과는 하기에서 표 7에 요약되어 있고, 도 13에 도시되어 있다.

[0200] [표 7]

| 인간 LIF 와의 복합체에서 h5D8에 대한 X-선 결정 구조의 요약 | | |
|--|---------|---|
| LIF 잔기 (에피토프) | 상호작용 유형 | h5D8 잔기 (파라토프, 카바트 넘버링) |
| Ala13 | VDW | L-Tyr49, L-Asn53 |
| Ile14-O | HB | L-Ser50-OG |
| Ile | VDW | L-His30, L-Tyr32, L-Tyr49, L-Ser50 H-Trp97 |
| Arg15-NE | SB | L-Glu55-OE1, L-Glu55-OE2 |
| Arg15-NH1 | SB | L-Glu55-OE1, L-Glu55-OE2 |
| Arg15-NH2 | SB | L-Glu55-OE1, L-Glu55-OE2 |
| Arg15-O | HB | L-Asn34-ND2 |
| Arg15 | VDW | L-Asn34, L-Leu46, L-Tyr49, L-Glu55, L-Ser56 H-Glu96, H-Trp97, H-Asp98, H-Leu99, H-Asp101 |
| His16-NE2 | SB | H-Asp101-OD2 |
| His16 | VDW | L-Tyr32, L-Asn34, L-Met89 H-Trp95, H-Glu96, H-Trp97, H-Asp101 |
| Pro17 | VDW | L-Tyr32, L-Ala91 H-Trp97 |
| Cys18 | VDW | L-Tyr32 H-Trp33, H-Trp97 |
| His19-NE2 | SB | H-Glu96-OE1, H-Glu96-OE2 |
| His19 | VDW | H-His31, H-Trp33, H-Glu96 |
| Asn20-OD1 | HB | H-Lys52-NZ |
| Asn20-ND2 | HB | H-Asp53-OD1 |
| Asn20 | VDW | H-Trp33, H-Lys52, H-Asp53 |
| Gln25-NE2 | HB | H-Asp53-OD2 |
| Gln25 | VDW | H-His31, H-Ser52C, H-Asp53 |
| Gln29 | VDW | H-His31 |
| Gln32 | VDW | H-Lys52B |
| Asp120-OD2 | HB | H-Ser30-OG |
| Asp120 | VDW | H-Thr28, H-Ser30 |
| Arg123-NE | HB | H-Thr28-OG |
| Arg123 | VDW | H-Thr28 |
| Gly124 | VDW | H-His31 |
| Leu125 | VDW | H-His31 |
| Ser127-OG | HB | H-Asp98-OD2 |
| Ser127-O | HB | H-Trp97-NE1 |
| Ser127 | VDW | H-His31, H-Trp97, H-Asp98 |
| Asn128-OD1 | HB | H-His31-NE2 |
| Asn128 | VDW | H-His31 |
| Leu130 | VDW | H-Trp97 |
| Cys131 | VDW | H-Trp97 |
| Cys134 | VDW | H-Trp97 |
| Ser135-O | HB | L-His30-NE2 |
| Ser135 | VDW | L-His30 |
| His138 | VDW | L-His30 |

VDW, 반 데르 발스 저 에너지 결합; **HB**, 수소 결합 (중 에너지 결합); **SB**, 염다리 (고 에너지 결합)

[0201]

[0202] 방법

[0203]

LIF를 HEK 293S(Gnt I^{-/-}) 세포에서 일시적으로 발현하고, Ni-NTA 친화성 크로마토그래피, 그리고 이어서 20 mM 트리스 pH 8.0 및 150 mM NaCl에서 겔-여과 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 재조합 h5D8 Fab를 HEK 293F 세포에서 일시적으로 발현하고, KappaSelect 친화성 크로마토그래피, 그리고 이어서 양이온 교환 크로마토 그래피를 사용하여 정제하였다. 정제된 h5D8 Fab 및 LIF를 1:2.5 몰비로 혼합하고, EndoH를 사용하여 탈당화 전 30분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 후속적으로, 겔-여과 크로마토그래피를 사용하여 복합체를 정제하였다. 복합체를 20 mg/mL로 농축시키고, 희소 매트릭스 스크린(sparse matrix screen)을 사용하여 결정화 시험을 위해 설정하였다. 결정은 19%(v/v)의 이소프로판올, 19%(w/v)의 PEG 4000, 5%(v/v)의 글리세롤, 0.095 M 소듐 시 트레이트 pH 5.6을 함유하는 조건에서 4°C에서 형성되었다. 결정은 커네디언 라이트 소스(Canadian Light Source: CLS)의 08ID-1 빔라인에서 3.1 Å의 분해능으로 회절되었다. 데이터를 문헌[Kabsch et al. *Xds. Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography* 66, 125-132 (2010)]에 따라 XDS를 사용하여 수집하고, 프로세싱하고, 스케일링하였다. 구조를 문헌[McCoy et al. *Phaser crystallographic software. J Appl*

Crystallogr 40, 658-674 (2007)]에 따라 페이저(Phaser)를 사용하여 분자 치환에 의해 결정하였다. 구조가 허용되는 R_{work} 및 R_{free} 로 수렴될 때까지 Coot 및 phenix.refine을 사용하여 모델 구축 및 정교화의 여러 반복을 수행하였다. 각각 문헌[Emsley et al. Features and development of Coot. *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography* 66, 486-501 (2010)]; 및 문헌[Adams, et al. PHENIX: a comprehensive Python-based system for macromolecular structure solution. *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography* 66, 213-221 (2010)]을 참조하라. 도면을 PyMOL(PyMOL 분자 그래픽스 시스템, 버전 2.0 슈뢰딩거, LLC)에서 생성시켰다.

[0204] 실시예 17-LIF에 높은 특이성을 갖는 h5D8

[0205] 결합 특이성을 알아보기 위해 다른 LIF 패밀리에 대한 h5D8의 결합을 시험하였다. Octet96 분석을 이용하는 경우, 인간 LIF에 대한 h5D8 결합은 두 단백질 모두가 *E. 콜라이*에서 생산될 때 LIF의 최고 상동성 IL-6 패밀리에 구성원 온코스타틴 M(OSM)에 대한 결합보다 대략 100배 더 컸다. 두 단백질 모두가 포유류에서 생산될 때, h5D8은 OSM에 대한 결합을 나타내지 않았다. 데이터는 표 8에 요약되어 있다.

[0206] [표 8]

| Octet에 의해 측정하는 경우 시토키인에 대한 h5D8 친화도 측정의 요약 | | | |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|
| | KD [M] | kon [1/Ms] | kdis [1/s] |
| h5D8 + huLIF (<i>E. 콜라이</i>) | 4.3E-10 +/- 2.0E-11 | 3.1E+05 +/- 3.1E+03 | 1.3E-04 +/- 5.8E-06 |
| h5D8 + huLIF (포유류) | 1.3E-09 +/- 7.2E-11 | 1.2E+05 +/- 1.3E+03 | 1.5E-04 +/- 8.5E-06 |
| h5D8 + huOSM (<i>E. 콜라이</i>) | 3.6E-08 +/- 1.4E-09 | 8.5E+04 +/- 3.1E+03 | 3.1E-03 +/- 4.1E-05 |
| h5D8 + huOSM (포유류) | ND | ND | ND |
| h5D8 + huIL-6 (<i>E. 콜라이</i>) | ND | ND | ND |
| ND = 결합 없음 | | | |

[0207]

[0208] 방법

[0209] Octet 결합 실험: 시약을 제조업체의 제공 메뉴얼에 따라 사용하고 제조하였다. 다음과 같이 Octet 데이터 획득 소프트웨어 버전 9.0.0.26을 이용하여 염기성 키네틱 실험을 수행하였다: 센서/프로그램의 설정: i) 평형(60초); ii) 로딩(15초); iii) 베이스라인(60초); iv) 회합(180초); v) 해리(600초).

[0210] 시토키인에 대한 h5D8의 Octet 친화도: 다음과 같이 Octet 데이터 획득 소프트웨어 버전 9.0.0.26을 이용하여 염기성 키네틱 실험을 수행하였다: 아민 반응성 2 세대 바이오센서(AR2G)를 물에서 최소 15분 동안 수화하였다. 바이오센서에 대한 h5D8의 아민 접합을 아민 커플링 2 세대 키트를 사용하여 ForteBio Technical Note 26(참고 문헌 참조)에 따라 수행하였다. 침지 단계는 다음과 같이 30°C, 1000 rpm에서 수행하였다: i) 수중 60초 평형; ii) 수중 20 mM ECD, 10 mM 설포-NHS에서 300초 활성화; iii) 10 mM 소듐 아세테이트, pH 6.0에서 10 µg/ml h5D8의 600초 고정화; iv) 1 M 에탄올아민, pH 8.5에서 300초 쉼; v) 수중 120초 베이스라인. 그 후에, 30°C, 1000 rpm에서 다음 침지 및 판독 단계로 키네틱 실험을 수행하였다: vi) 1 X 키네틱 완충액에서 60초 베이스라인; vii) 1 X 키네틱 완충액에서 시토키인의 적절한 연속 희석의 180초 회합; viii) 1X 키네틱 완충액에서 300초 해리; ix) 각각 10 mM 글리신 pH 2.0과 1 X 키네틱 완충액 간의 교대로 3회 재생성/중화 사이클(각각에서 3회 사이클 동안 5초). 재생성 후, 바이오센서를 후속 결합 분석에 재사용하였다.

[0211] 포유류 세포로부터 생산된 인간 재조합 LIF는 ACROBiosystems(LIF-H521b)로부터이고; 포유류 세포에서 생산된 인간 재조합 OSM은 R & D(8475-OM/CF)로부터이고; *E. 콜라이* 세포에서 생산된 인간 재조합 OSM은 R & D(295-OM-050/CF)로부터였다.

[0212] 실시예 18-h5D8 fab의 결정 구조

[0213] 넓은 스펙트럼의 화학적 조건 하에서 h5D8 Fab의 다섯 가지 결정 구조를 알아보았다. 이러한 구조들의 고분해능은 CDR 잔기의 입체형태가 소수 가요성과 연관되며, 상이한 화학적 환경에서 매우 유사하다는 것을 지시했다. 이러한 항체의 독특한 특징은 가변 중쇄 영역의 위치 100에서 비-표준 시스테인의 존재였다. 구조 분석은 시스

테인이 짝을 이루지 않고 용매에 대체로 접근 가능하지 않다는 것을 나타냈다.

[0214] H5D8 Fab를 이의 IgG 과과인 분해에 의해 얻고, 이어서 표준 친화성, 이온 교환 및 크기 크로마토그래피 기법을 이용하여 정제하였다. 증기 확산법을 이용하여 결정을 얻었고, 1.65 Å 내지 2.0 Å 범위 분해능으로 다섯 가지 결정 구조를 알아내는 것이 가능했다. 모든 구조는, 5.6, 6.0, 6.5, 7.5 및 8.5의 다섯 개의 상이한 pH 수준에 걸친 범위의 결정화 조건에도 불구하고, 동일한 결정학적 공간 그룹에서 유사한 단위 셀 치수(P212121, a~53.8 Å, b~66.5 Å, c~143.3 Å)로 분해되었다. 이로써, 이러한 결정 구조들은 결정 패킹 인공물에 의해 방해받지 않고 넓은 스펙트럼의 화학적 조건에 걸쳐 h5D8 Fab의 3-차원 배치의 비교를 가능하게 하였다.

[0215] 이후에 모델링된 모든 상보성 결정 영역(CDR) 잔기에 대해 전자 밀도를 관찰하고, 이들을 이후에 모델링하였다. 특히, LCDR1 및 HCDR2는 얇은 LCDR3 및 HCDR3 영역과 함께 파라토프의 중앙에 결합 홈을 형성하는 확장된 입체 형태를 채택하였다(도 14a). 다섯 가지 구조는 모든 잔기에 걸쳐 매우 유사했으며, 전원자 평균 제곱근 편차는 0.197 Å 내지 0.327 Å의 범위였다(도 14a). 이러한 결과는 CDR 잔기의 입체형태가 5.6 내지 8.5 범위의 pH 수준 및 150 mM 내지 1 M 범위의 이온 강도를 포함하여 다양한 화학적 환경에서 유지되었다는 것을 지시했다. h5D8 파라토프의 정전 표면의 분석은 양으로 및 음으로 하전된 영역이 우세한 소수성 패치 없이 친수성 성질에 동등하게 기여했다는 것을 보여주었다. h5D8은 HCDR3의 염기(Cys100)에서 비-표준 시스테인의 드문 특징을 갖는다. 다섯 가지 구조 모두에서, 이러한 자유 시스테인은 정렬되어 있었고, 임의의 이황화 스크램블을 형성하지 않았다. 추가로, 이는 Cys(시스테인화) 또는 글루타미온(글루타미온화)의 첨가에 의해 변형되지 않으며, 중쇄의 Leu4, Phe27, Trp33, Met34, Glu102 및 Leu105의 주쇄 및 측쇄 원자와 반 데르 발스 상호작용(3.5 Å 내지 4.3 Å의 거리)을 일으켰다(도 14b). 마지막으로, Cys100은 CDR1 및 HCDR3의 입체형태를 매개하는 데 관여하는 것으로 보이는 우세하게 매립된 구조적 잔기였다. 따라서, 본원의 다섯 가지 결정 구조에서 이러한 영역의 균일한 배치에 의해 관찰되는 바와 같이, 다른 시스테인과 반응성을 가질 가능성은 낮다.

[0216] 방법

[0217] H5D8-1 IgG를 Catalent Biologics로부터 입수하고, pH 6.0에서 25 mM 히스티딘, 6% 수크로스, 0.01% 폴리소르베이트 80에서 제형화시켰다. 제형화된 IgG를 10K MWCO 농축기(Millipore)를 사용하여 PBS로 광범위하게 완충액-교환한 후, PBS, 1.25 mM EDTA, 10 mM 시스테인 중에 37°C에서 1시간 동안 1:100 마이크로그램 과과인(Sigma)으로 분해하였다. 과과인-분해된 IgG를 AKTA Start 크로마토그래피 시스템(GE Healthcare)을 사용하여 단백질 A 컬럼(GE Healthcare)을 통해 유동시켰다. h5D8 Fab를 함유한 단백질 A 유동물을 회수하고, 10 K MWCO 농축기(Millipore)를 사용하여 20 mM 소듐 아세테이트, pH 5.6으로 완충액-교환하였다. 얻어진 샘플을 AKTA Pure 크로마토그래피 시스템(GE Healthcare)을 사용하여 Mono S 양이온 교환 컬럼(GE Healthcare) 상에 로딩하였다. 1 M 염화칼륨 구배로의 용리에 의해 우세한 h5D8 Fab 피크가 생성되었고, 이를 회수하고, 농축시키고, pH 8.0에서 20 mM 트리스-HCl, 150 mM 염화나트륨에서 Superdex 200 증가 겔 여과 컬럼(GE Healthcare)을 사용하여 크기 동질성으로 정제하였다. 고순도의 h5D8 Fab가 환원 및 비-환원 조건 하에 SDS-PAGE에 의해 확인되었다.

[0218] 정제된 h5D8 Fab를 10K MWCO 농축기(Millipore)를 사용하여 25 mg/mL로 농축시켰다. Oryx 4 디스펜서(Douglas Instruments)를 사용하여 20°C에서 희소 매트릭스 96-조건 상업적 스크린 JCSG TOP96(Rigaku Reagents) 및 MCSG-1(Anatrace)로 증기 확산 결정화 실험을 설정하였다. 결정을 얻고, 다음 5개의 결정화 조건에서 4일 후에 수확하였다: 1) 0.085 M 소듐 시트레이트, 25.5%(w/v) PEG 4000, 0.17 M 암모늄 아세테이트, 15%(v/v) 글리세롤, pH 5.6; 2) 0.1 M MES, 20%(w/v) PEG 6000, 1 M 염화리튬, pH 6.0; 3) 0.1 M MES, 20%(w/v) PEG 4000, 0.6 M 염화나트륨, pH 6.5; 4) 0.085 M 소듐 HEPES, 17%(w/v) PEG 4000, 8.5%(v/v) 2-프로판올, 15%(v/v) 글리세롤, pH 7.5; 및 5) 0.08 M 트리스, 24%(w/v) PEG 4000, 0.16 M 염화마그네슘, 20%(v/v) 글리세롤, pH 8.5. 액체 질소에서 급속-동결하기 전에, 결정을 함유하는 모액에 5% 내지 15%(v/v) 글리세롤 또는 10%(v/v) 에틸렌 글리콜을 필요에 따라 보충하였다. 결정을 Advanced Photon Source, 빔라인 23-ID-D(시카고, IL)에서 X-선 싱크로트론 방사선에 주어지게 하고, 회절 패턴을 Pilatus3 6M 검출기에서 기록하였다. 데이터 XDS를 사용하여 프로세싱하고, 구조를 페이지를 사용하여 분자 치환에 의해 결정하였다. Coot의 반복적 모델 구축으로 PHENIX에서 정제를 수행하였다. 도면은 PyMOL에 의해 생성시켰다. 모든 소프트웨어는 SBGrid를 통해 접근하였다.

[0219] 실시예 19-결합을 보존하는 h5D8의 시스테인 100에서의 돌연변이

[0220] h5D8의 분석은 중쇄의 가변 영역에서 위치 100에 자유 시스테인 잔기(C100)를 보여주었다. 인간 및 마우스 LIF에 대한 결합 및 친화성을 특징으로 하기 위해 C100을 각각의 자연 발생 아미노산으로 치환함으로써 H5D8 변이체를 생성시켰다. ELISA 및 Octet 검정을 이용하여 결합을 특성규명하였다. 결과는 표 9에 요약되어 있다. ELISA EC50 곡선은 도 15(도 15a 인간 LIF 및 도 15b 마우스 LIF)에 나타나 있다.

[0221] [표 9]

| Octet 검정에 의해 결정된 친화도 및 ELISA에 의해 결정된 EC50에 대한 요약 | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|--------------|---------|
| 돌연변이 | 친화도/ k_D (M) | | 결합 EC50 (nM) | |
| | 인간 LIF | 마우스 LIF | 인간 LIF | 마우스 LIF |
| C100 | <1.0E-12 ± 2.252E-11 | 9.946E-11 ± 8.272E-12 | 0.09878 | 0.1605 |
| C100S | 8.311E-10 ± 5.886E-11 | 2.793E-09 ± 5.925E-11 | n.d. | n.d. |
| C100Q | 3.87E-09 ± 1.55E-10 | 2.84E-09 ± 4.85E-11 | 10.18 | 26.33 |
| C100N | 5.59E-09 ± 1.01E-10 | 6.68E-09 ± 9.8E-11 | 13.18 | 45.87 |
| C100E | 2.67E-09 ± 4.64E-11 | 4.1E-09 ± 7.56E-11 | 7.179 | 25.3 |
| C100D | 2.02E-09 ± 8.08E-11 | 6.49E-09 ± 7.16E-11 | 11.89 | 22.88 |
| C100T | 4.36E-10 ± 2.1E-11 | 1.02E-09 ± 1.77E-11 | 5.575 | 8.753 |
| C100G | 2.49E-09 ± 4.2E-11 | 3.33E-09 ± 5.42E-11 | 21.94 | 40.17 |
| C100P | 2.74E-10 ± 2.97E-10 | <1.0E-12 ± 7.64E-10 | 34.44 | 101.9 |
| C100A | <1.0E-12 ± 2.713E-11 | <1.0E-12 ± 1.512E-11 | 0.6705 | 0.9532 |
| C100V | <1.0E-12 ± 1.805E-11 | <1.0E-12 ± 8.086E-12 | 0.2785 | 0.3647 |
| C100L | <1.0E-12 ± 1.963E-11 | 1.998E-10 ± 1.055E-11 | 0.454 | 0.547 |
| C100I | <1.0E-12 ± 1.424E-11 | 3.361E-11 ± 7.545E-12 | 0.299 | 0.3916 |
| C100M | 1.155E-09 ± 3.400E-11 | 2.676E-09 ± 2.449E-11 | 0.7852 | 1.563 |
| C100F | 4.376E-09 ± 1.127E-10 | 1.147E-08 ± 9.099E-11 | 8.932 | 21.53 |
| C100Y | 1.444E-08 ± 1.159E-09 | 2.514E-08 ± 2.047E-09 | n.d. | n.d. |
| C100W | 2.508E-08 ± 7.036E-09 | 4.819E-08 ± 4.388E-09 | n.d. | n.d. |
| C100H | 1.304E-10 ± 1.416E-10 | 4.284E-09 ± 1.231E-10 | 8.254 | n.d. |
| C100K | 7.477E-08 ± 1.581E-09 | 6.053E-08 ± 2.589E-09 | n.d. | n.d. |
| C100R | 1.455E-07 ± 6.964E-09 | 5.142E-08 ± 3.247E-09 | n.d. | n.d. |

[0222]

[0223] 방법

[0224]

ELISA: 인간 및 마우스 LIF에 대한 h5D8 C100 변이체의 결합을 ELISA에 의해 알아보았다. 제조합 인간 또는 마우스 LIF 단백질을 4°C에서 밤새 1 µg/mL로 Maxisorp 384-웰 플레이트 상에 코팅하였다. 플레이트를 실온에서 2 시간 동안 1x 블로킹 완충액으로 블로킹하였다. 각 h5D8 C100 변이체의 적정제를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 결합되게 하였다. 플레이트를 PBS+0.05% 트윈-20으로 3회 세척하였다. HRP-결합 항-인간 IgG를 첨가하고, 실온에서 30분 동안 결합되게 하였다. 플레이트를 PBS+0.05% 트윈-20으로 3회 세척하고, 1x TMB 기질을 이용하여 현상하였다. 반응을 1 M HCl로 중지시키고, 450 nm에서의 흡광도를 측정하였다. Graphpad Prism을 사용하여 도면 생성 및 비-선형 회귀 분석을 수행했다.

[0225]

Octet RED96: 인간 및 마우스 LIF에 대한 h5D8 C100 변이체의 친화성을 Octet RED96 시스템을 사용하여 BLI에 의해 알아보았다. h5D8 C100 변이체를 1x 키네틱 완충액에서 30초 베이스라인 후 7.5 µg/mL로 항-인간 Fc 바이오센서 상에 로딩하였다. 인간 또는 마우스 LIF 단백질의 적정제를 90초 동안 로딩된 바이오센서에 회합시키고, 300초 동안 1x 키네틱 완충액에서 해리되게 하였다. 1:1 글로벌 피트 모델을 이용하여 데이터 분석 소프트웨어에 의해 K_D 를 계산하였다.

[0226]

실시에 20-시험관내에서 gp130에 대한 LIF의 결합을 차단하는 h5D8

[0227]

h5D8이 LIF의 LIFR에 대한 결합을 막았는지의 여부를 알아보기 위해, Octet RED 96 플랫폼을 이용한 분자 결합 분석을 수행하였다. 항-인간 Fc 포획에 의해 AHC 바이오센서 상에 H5D8을 로딩하였다. 그 후에, 바이오센서를 LIF에 침지하였고, 예상된 바와 같이, 회합이 관찰되었다(도 16a, 중앙 세 번째). 후속적으로, 바이오센서를 상이한 농도의 LIFR에 침지시켰다. 용량-의존적 회합이 관찰되었다(도 16a, 우측 세 번째). 대조 실험은 이러한 회합이 h5D8과 또는 바이오센서와 LIFR의 비-특이적 상호작용 때문이 아니라 LIF-특이적(도시되지 않음)이었다는 것을 보여주었다.

[0228]

h5D8과 LIF의 결합을 추가로 특징으로 하기 위해, 일련의 ELISA 결합 실험을 실시하였다. H5D8과 LIF를 예비-인큐베이션한 후, 제조합 인간 LIFR(hLIFR) 또는 gp130로 코팅된 플레이트에 도입하였다. h5D8/LIF 복합체와 코팅된 기질 간의 결합 결여는 h5D8이 어떠한 방식으로든 수용체에 대한 LIF의 결합을 방해했다는 것을 지시한다. 추가로, LIF를 결합하지 않았거나(동형 대조, (-)로 표시) 인지한 결합 부위에서 LIF를 결합한 대조 항체(B09는 LIF 결합에 대해 gp130 또는 LIFR과 경쟁하지 않고; r5D8은 h5D8의 래트 모 버전임)를 또한 사용하였다. ELISA 결과는 h5D8/LIF 복합체가 hLIFR(r5D8/LIF 복합체와 마찬가지로)을 결합할 수 있었다는 것을 보여주었는데, 이

는 이러한 항체들이 LIF/LIFR 회합을 막지 않았다는 것을 지시한다(도 16a). 대조적으로, h5D8/LIF 복합체(및 r5D8/LIF 복합체)는 재조합 인간 gp130을 결합할 수 없었다(도 16b). 이는 LIF가 h5D8에 결합될 때 LIF의 gp130 결합 부위가 영향을 받았다는 것을 지시한다.

[0229] 실시예 21-인간 조직에서의 LIF 및 LIFR 발현

[0230] LIF 및 LIFR의 발현 수준을 알아보기 위해 다수의 상이한 유형의 인간 조직에서 정량적 실시간 PCR을 수행하였다. 도 17a 및 도 17b에 나타나 있는 평균 발현 수준은 전체 RNA 100 ng 당 사본수로 주어진다. 대부분의 조직은 전체 RNA 100 ng 당 적어도 100개의 사본을 발현하였다. LIF mRNA 발현은 인간 지방 조직(장간막-회장 [1]), 혈관 조직(맥락막-총 [6] 및 장간막 [8]) 및 땀줄 [68] 조직에서 가장 높았고; 뇌 조직(피질 [20] 및 흑질 [28])에서 가장 낮았다. LIFR mRNA 발현은 인간 지방 조직(장간막 회장 [1]), 혈관 조직(폐 [9]), 뇌 조직 [11-28] 및 갑상선 [66] 조직에서 가장 높았고; PBMC [31]에서 가장 낮았다. 시노물구스 조직에서 LIF 및 LIFR mRNA 발현 수준은 인간 조직에서 관찰된 것들과 유사했고, 여기서 LIF 발현은 지방 조직에서 높고, LIFR 발현은 지방 조직에서 높고 PBMC에서 낮았다(데이터 도시되지 않음).

[0231] 도 17a 및 도 17b에 대한 조직 넘버링은 다음과 같다: 1 - 지방(장간막-회장); 2 - 부신; 3 - 방광; 4 - 방광(삼각부); 5 - 혈관(대뇌: 중-대뇌-동맥); 6 - 혈관(맥락막-총); 7 - 혈관(관상 동맥); 8 - 혈관(장간막(결장)); 9 - 혈관(폐); 10 - 혈관(신장); 11 - 뇌(편도); 12 - 뇌(미상); 13 - 뇌(소뇌); 14 - 뇌(피질: 대상회-전방); 15 - 뇌(피질: 대상회-후방); 16 - 뇌(피질: 전두-외측); 17 - 뇌(피질: 전두-내측); 18 - 뇌(피질: 후두); 19 - 뇌(피질: 두정); 20 - 뇌(피질: 측두); 21 - 뇌(등-술기-핵); 22 - 뇌(해마); 23 - 뇌(시상하부: 전두); 24 - 뇌(시상하부: 후두); 25 - 뇌(청반); 26 - 뇌(연수); 27 - 뇌(중격핵); 28 - 뇌(흑질); 29 - 유방; 30 - 맹장; 31- 말초 혈액 단핵 세포(PBMC); 32 - 결장; 33 - 배근 신경절(DRG); 34 - 십이지장; 35 - 나팔관; 36 - 쓸개; 37 - 심장(좌심방); 38 - 심장(좌심실); 39 - 회장; 40 - 공장; 41 - 신장(피질); 42 - 신장(연수); 43 - 신장(골반); 44 - 간(실질); 45 - 간(기관지: 1 차); 46 - 간(기관지: 3 차); 47 - 폐(실질); 48 - 림프선(편도); 49 - 근육(골격); 50 - 식도; 51 - 난소; 52 - 췌장; 53 - 술방울샘; 54 - 뇌하수체; 55 - 태반; 56 - 전립선; 57 - 직장; 58 - 피부(포피); 69 - 척수; 60 - 비장(실질); 61 - 위(공동); 62 - 위(몸통); 63 - 위(기저부); 64 - 위(유문관); 65 - 고환; 66 - 갑상선; 67 - 기관; 68 - 땀줄; 69 - 요관; 70 - 자궁(자궁경부); 71 - 자궁(자궁근층); 및 72 - 수정관.

[0232] 실시예 22 - 피하 종양 이식 모델에서 시스플라틴, 독소루비신, 또는 파클리탁셀과 h5D8 조합

[0233] 피하 이식 CT26 모델에서 시스플라틴, 독소루비신, 또는 파클리탁셀과 조합하여 h5D6의 효능을 평가하였다. 10% 소 태아 혈청 및 페니실린/스트렙토마이신(둘 모두 100 µg/ml)이 보충된 RPMI-1640배지에서 CT26 세포를 배양하였다. 10,000개 세포/마우스를 BALB/c 마우스에 피하 이식하고, 마우스를 h5D8(15 mg/kg)로 주 2회 및/또는 시스플라틴(10 mg/kg) 주 1회, 파클리탁셀(15 mg/kg) 주 2회, 독소루비신(4 mg/kg) 주 1회 중 하나로 처리하였다. 처리 코호트 당 12 마리의 마우스가 있었다. 종양 부피 및 마우스 체중을 캘리퍼를 이용하여 주 2회 측정하였다.

[0234] 도 18에 나타나 있는 바와 같이, 시스플라틴과 h5D8의 조합으로 처리된 마우스는 단독의 시스플라틴 또는 h5D8로 처리된 마우스와 비교할 때 감소된 CT26 종양 성장을 나타냈다. 도 19a에 나타나 있는 바와 같이, 독소루비신과 h5D8의 조합으로 처리된 마우스는 단독의 독소루비신 또는 h5D8로 처리된 마우스와 비교할 때 감소된 CT26 종양 성장을 나타내지 않았다. 도 19b에 나타나 있는 바와 같이, 파클리탁셀과 h5D8의 조합으로 처리된 마우스는 단독의 파클리탁셀 또는 h5D8로 처리된 마우스와 비교할 때 감소된 CT26 종양 성장을 나타내지 않았다. 21일째의 끝점에 측정된 모든 처리군에서 모든 동물들에 대한 종양 부피는 표 10에 나타나 있다.

[0235] [표 10]

| 끝점(21 일째)에 측정된 종양 부피 | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------------|---------------|---------------------------|
| 끝점(21 일째)에 측정된 종양 부피 [mm ³ 또는 입방 mm] | | | | | | | | |
| 비히클 * | 대조 IgG1 [^] | h5D8 | 독소루비신 | 시스플라틴 | 파클리탁셀 | h5D8 + 독소루비신 | h5D8 + 시스플라틴* | h5D8 + 파클리탁셀 [^] |
| 821.2 | 771.7 | 253.6 | 463.9 | 1313.6 | 762.1 | 205.3 | 588.9 | 1822.1 |
| 290.1 | 559.3 | 1408.5 | 588.8 | 676.0 | 1236.2 | 305.5 | 306.7 | 0.0 |
| 2455.3 | 1092.9 | 508.3 | 230.3 | 953.8 | 112.9 | 470.4 | 701.1 | 1488.2 |
| 724.5 | 695.5 | 656.8 | 408.7 | 328.5 | 651.8 | 303.1 | 258.7 | 261.8 |
| 1238.2 | 501.6 | 1354.4 | 1207.4 | 1279.7 | 214.0 | 481.7 | 855.2 | 751.6 |
| 551.1 | 336.0 | 1190.7 | 94.2 | 689.4 | 461.5 | 56.9 | 84.3 | 643.5 |
| 391.5 | 986.0 | 1109.1 | 109.1 | 512.3 | 698.3 | 633.1 | 328.3 | 691.6 |
| 791.7 | 509.0 | 906.6 | 294.9 | 193.9 | 457.7 | 333.0 | 117.8 | 658.0 |
| 1315.2 | 1092.5 | 640.3 | 780.2 | 997.5 | 256.2 | 389.2 | 742.9 | 533.9 |
| 1557.1 | 1415.4 | 0.0 | 351.2 | 257.9 | 592.2 | 387.5 | 482.6 | 737.1 |
| 814.5 | | 956.9 | 735.2 | 924.4 | 435.9 | 91.7 | 130.5 | 1001.5 |
| | | 318.7 | 48.9 | 744.2 | | 1394.3 | | 1712.8 |
| *p=0.0083 비히클 vs h5D8 + 시스플라틴 | | | | | | | | |
| ^p=0.037 대조 IgG vs h5D8 + 시스플라틴 | | | | | | | | |

[0236]

[0237] 실시예 23 - 진피내 종양 이식 모델에서 h5D8과 시스플라틴 조합

[0238] 진피내 이식 CT26 모델에서 시스플라틴, 독소루비신, 또는 파클리탁셀과 조합하여 h5D8의 효능을 평가하였다. 10% 소 태아 혈청 및 페니실린/스트렙토마이신(둘 모두 100 µg/ml)이 보충된 RPMI-1640배지에서 CT26 세포를 배양하였다. 50,000개 세포/마우스를 BALB/c 마우스에 진피내 이식하고, 마우스를 h5D8(15 mg/kg)로 주 2회 및/또는 시스플라틴(10 mg/kg)으로 주 1회 처리하였다. 처리 코호트 당 12 마리의 마우스가 있었다. 종양 부피 및 마우스 체중을 캘리퍼를 이용하여 주 2회 측정하였다.

[0239] 도 20에 나타나 있는 바와 같이, 시스플라틴과 h5D8의 조합으로 처리된 마우스는 단독의 시스플라틴 또는 h5D8로 처리된 마우스와 비교할 때 감소된 CT26 종양 성장을 나타냈다. 21일째 끝점에 측정된 모든 처리군에서 모든 동물들에 대한 종양 부피는 표 11에 나타나 있다.

[0240] [표 11]

| 끝점(21 일째)에 측정된 종양 부피 | | | | |
|---|---------|--------|--------------------|---------------------------|
| 끝점(21 일째)에 측정된 종양 부피 [mm ³ 또는 입방 mm] | | | | |
| 비히클 대조 | 대조 IgG* | h5D8 | 시스플라틴 [^] | h5D8+ 시스플라틴* [^] |
| 513.2 | 349.9 | 233.8 | 408.2 | 344.5 |
| 454.2 | 798.5 | 137.3 | 333.3 | 425.0 |
| 1047.7 | 547.4 | 668.5 | 369.9 | 276.5 |
| 262.8 | 811.5 | 252.3 | 393.5 | 282.7 |
| 273.7 | 502.2 | 267.4 | 332.9 | 84.6 |
| 628.4 | 255.5 | 630.7 | 332.7 | 272.7 |
| 174.4 | 636.5 | 527.5 | 390.7 | 311.6 |
| 216.4 | 1165.2 | 182.7 | 574.5 | 215.6 |
| 1166.7 | 348.5 | 198.5 | 177.5 | 171.6 |
| | 946.1 | 1006.6 | 331.6 | 369.5 |
| | 557.3 | 471.5 | 335.3 | 287.4 |
| | 99.1 | | 445.5 | 296.2 |
| *p=0.0045 대조 IgG vs h5D8 + 시스플라틴 | | | | |
| ^p=0.012 시스플라틴 vs h5D8 + 시스플라틴 | | | | |

[0241]

[0242] 본 발명의 바람직한 구현예가 본원에 나타나 있고 기술되어 있지만, 이러한 구현예는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 자명할 것이다. 다수 수정, 변화, 및 대체가 이제 본 발명으로부터 벗어남 없이 당업자에게 이

루어질 것이다. 본원에 기재된 발명의 구현예에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 이용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0243] 본 명세서에서 언급되는 모든 간행물, 특허 출원, 발행 특허, 및 기타 문헌은 각각의 개별 간행물, 특허 출원, 발행 특허, 또는 기타 문헌이 그 전체가 참조로서 포함되는 것으로 구체적 및 개별적으로 지시되는 것처럼 본원에 참조로서 포함된다. 참조로서 포함된 문헌에 포함되어 있는 정의는 이들이 본 개시에서의 정의와 모순되는 경우에 배제된다.

[0244] **서열**

| SEQ ID NO | 서열 |
|-----------|---------------------------|
| 1 | GFTFSHAWMH |
| 2 | GFTFSHAW |
| 3 | HAWMH |
| 4 | QIKAKSDDYATYYAESVKG |
| 5 | IKAKSDDYAT |
| 6 | TCWEWDLDF |
| 7 | WEWDLDF |
| 8 | TSWEWDLDF |
| 9 | RSSQSLLDSDGHTYLN |
| 10 | QSLLDSDGHTY |
| 11 | SVSNLES |
| 12 | SVS |
| 13 | MQATHAPPYT |
| 14 | EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAAS |
| 15 | QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSAAS |
| 16 | EVQLVESGGGVVQGRSLRLSAAS |
| 17 | EVQLMESGGGLVKPGGSLRLSCATS |
| 18 | WVRQAPGKGLEWVA |
| 19 | WVRQAPGKGLEWVG |

[0245]

| | |
|----|--|
| 20 | RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC |
| 21 | RFSISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTVVYYC |
| 22 | RFTISRDDSKSTLFLQMNNLKTEDTAVYYC |
| 23 | WGQGTTLTVSS |
| 24 | WGQGTMTVTVSS |
| 25 | WGQGTTVTVSS |
| 26 | DVVMTQSPSLPVTLGQPASISC |
| 27 | DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC |
| 28 | DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC |
| 29 | DVVMTQSPLSQPVTLGQPASISC |
| 30 | WFQQRPGQSPRRLIY |
| 31 | WLQQRPGQPPRLLIY |
| 32 | WLLQKPGQPPQLLIY |
| 33 | WLQQRPGQSPRRLIY |
| 34 | GVPDRFSGSGSDFTLTKISRVEAEDVGLYYC |
| 35 | GVPDRFSGSGAGDFTLTKISRVEAEDVGYYC |
| 36 | GVPNRFSGSGSDFTLTKISRVEAEDVGLYYC |
| 37 | GVPDRFNGSGSDFTLTKISRVEAEDVGYYC |
| 38 | FGQGTKLEIK |
| 39 | FGGGTKVEIK |
| 40 | FGQGTKVEIK |
| 41 | EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSHAWMHVWRQAPGKGLEWVAQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISR |
| 42 | DSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGQGTTLTVSS |
| 42 | QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSHAWMHVWRQAPGKGLEWVGQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISR |
| 43 | DDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGQGTMTVTVSS |
| 43 | EVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSHAWMHVWRQAPGKGLEWVAQIKAKSDDYATYYAESVKGRFSISR |
| 44 | DNAKNSLYLQMNSLRVEDTVVYYCTCWEWDLDFWGQGTTVTVSS |
| 44 | EVQLMESGGGLVKPGGSLRLSCATSFTFSHAWMHVWRQAPGKGLEWVGQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISR |
| 45 | DDSKSTLFLQMNNLKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGQGTTLTVSS |
| 45 | DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCRSSQLLSDSGHTYLNWVQQRPGQSPRRLIYSVNLESGVPDRFSGSGSG |
| 46 | TDFTLTKISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFGQGTKLEIK |
| 46 | DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQLLSDSGHTYLNWVQQRPGQPPRRLIYSVNLESGVPDRFSGSGAGDFTL |
| 47 | KISRVEAEDVGYYCMQATHAPPYTFGQGTKLEIK |
| 47 | DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQLLSDSGHTYLNWVQQRPGQPPRRLIYSVNLESGVPDRFSGSGSDFTL |
| 48 | KISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFGQGTKLEIK |
| 48 | DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCRSSQLLSDSGHTYLNWVQQRPGQSPRRLIYSVNLESGVPDRFNGSGSGDFTL |
| 49 | TLISRVEAEDVGYYCMQATHAPPYTFGQGTKLEIK |
| 49 | MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSHAWMHVWRQAPGKGLEWVAQIKAK |
| 50 | SDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLA |
| 50 | APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS |
| 51 | NTKVDKKEPKSCDKHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE |
| 51 | VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK |
| 51 | NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHHH |
| 51 | YTQKSLSLSPGK |
| 51 | MGWTLVFLFLLSVTAGVHSEVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSHAWMHVWRQAPGKGLEWVAQIKAK |
| 51 | SDDYATYYAESVKGRFSISRDNNAKNSLYLQMNSLRVEDTVVYYCTCWEWDLDFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL |
| 51 | APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS |

[0246]

| | |
|----|---|
| | SNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK |
| 52 | MGWTLVFLFLSVTAGVHSEVQLMESGGGLVPGGSLRLSCATSGFTFSHAWMHVVRQAPGKLEWVVGQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGGQTLTVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK |
| 53 | MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDVMTQSPVLTGQPASISCRSSQSLDSDGHTYLNWLFQQRPGQSPRLLIYSVSNLESGVPPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 54 | MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDVMTQSPVLTGQPASISCRSSQSLDSDGHTYLNWLFQQRPGQPPRLLIYSVSNLESGVPPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 55 | MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDVMTQSPVLTGQPASISCRSSQSLDSDGHTYLNWLFQQRPGQPPRLLIYSVSNLESGVPPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 56 | MVSSAQFLGLLLLCFQGTRCDVMTQSPVLTGQPASISCRSSQSLDSDGHTYLNWLFQQRPGQSPRLLIYSVSNLESGVPPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 57 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHAWMHVVRQAPGKLEWVVAQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGGQTLTVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK |
| 58 | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHAWMHVVRQAPGKLEWVVGQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGGQTMVTVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK |
| 59 | EVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSHAWMHVVRQAPGKLEWVVAQIKAKSDDYATYYAESVKGRFSISRDNAKNSLYLQMNLSKVEDTAVYYCTCWEWDLDFWGGQTLTVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK |
| 60 | EVQLMESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFSHAWMHVVRQAPGKLEWVVGQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGGQTLTVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK |
| 61 | DVVMTQSPVLTGQPASISCRSSQSLDSDGHTYLNWLFQQRPGQSPRLLIYSVSNLESGVPPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 62 | DIVMTQTPVLTGQPASISCRSSQSLDSDGHTYLNWLFQQRPGQPPRLLIYSVSNLESGVPPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 63 | DIVMTQTPVLTGQPASISCRSSQSLDSDGHTYLNWLFQQRPGQPPRLLIYSVSNLESGVPPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |

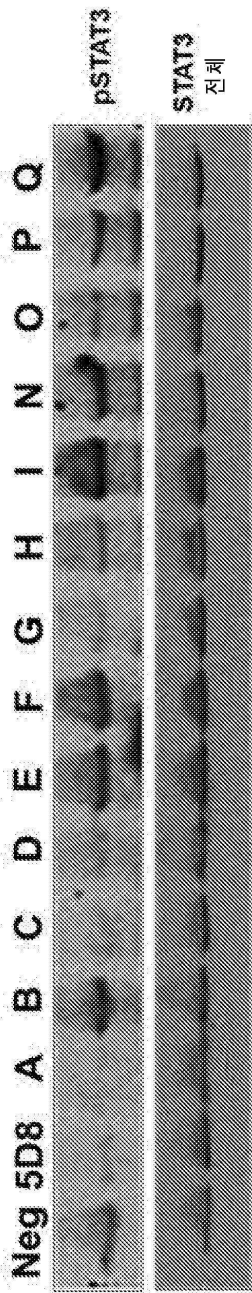
[0247]

| | |
|----|---|
| | KISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 64 | DVVMTQSPVLTGQPASISCRSSQSLDSDGHTYLNWLFQQRPGQSPRLLIYSVSNLESGVPPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQATHAPPYTFGGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 65 | Blank |
| 66 | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHAWMHVVRQAPGKLEWVVGQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGGQTMVTVSS |
| 67 | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHAWMHVVRQAPGKLEWVVGQIKAKSDDYATYYAESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCTCWEWDLDFWGGQTMVTVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK |
| 68 | SPLPITPVNATCAIRHPCHNLMNQIRSLAQLNGSANALFIIYTAQGEFPNNLDKLCGRPNVDFPPFHANGTEKAKLVELYRIVVYGLTSGNITRDQKILNPSALSLSKLNATADILRGLLSNVLCRLCSKYHVGHVDVYTPGPDTSKGDVFKKKLGCQLLQKGIYQIAVLAQAF |

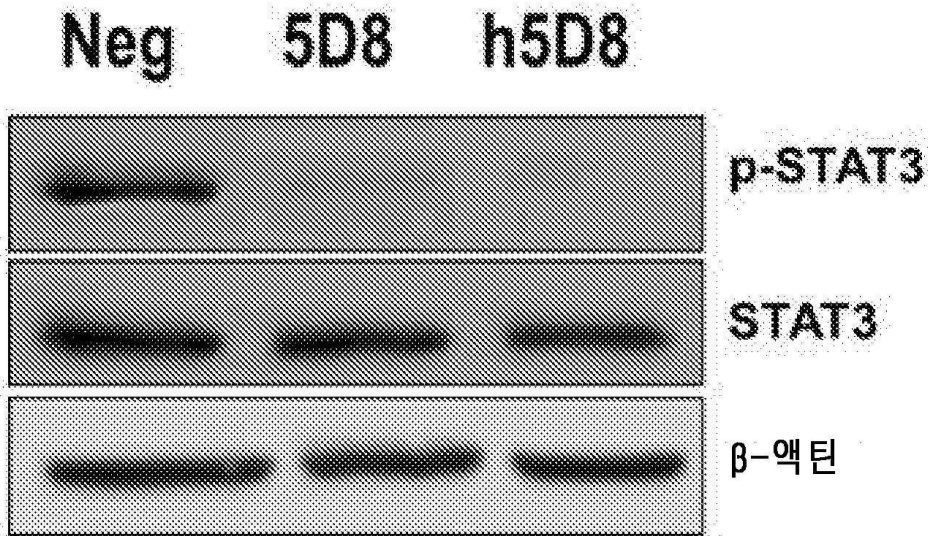
[0248]

도면

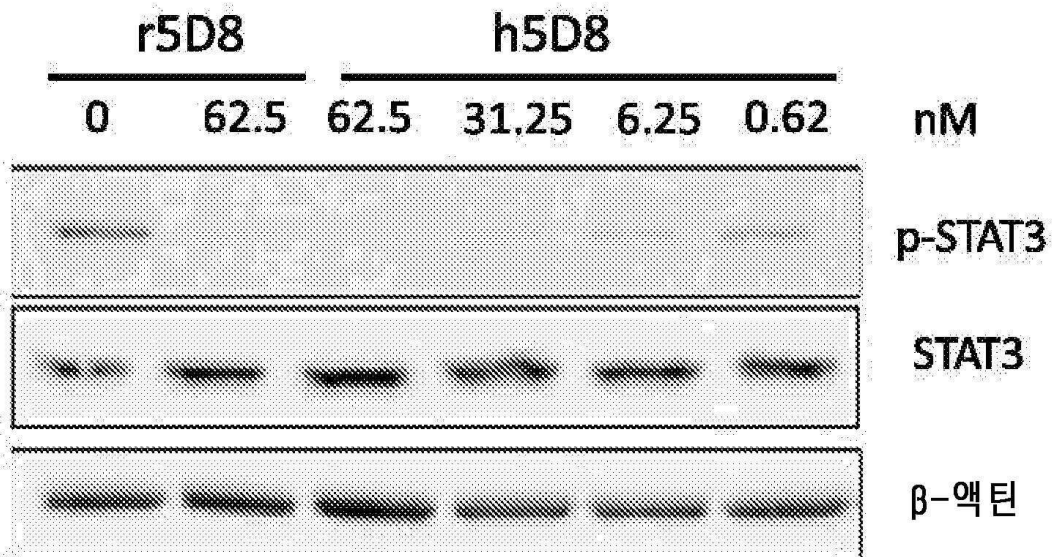
도면1



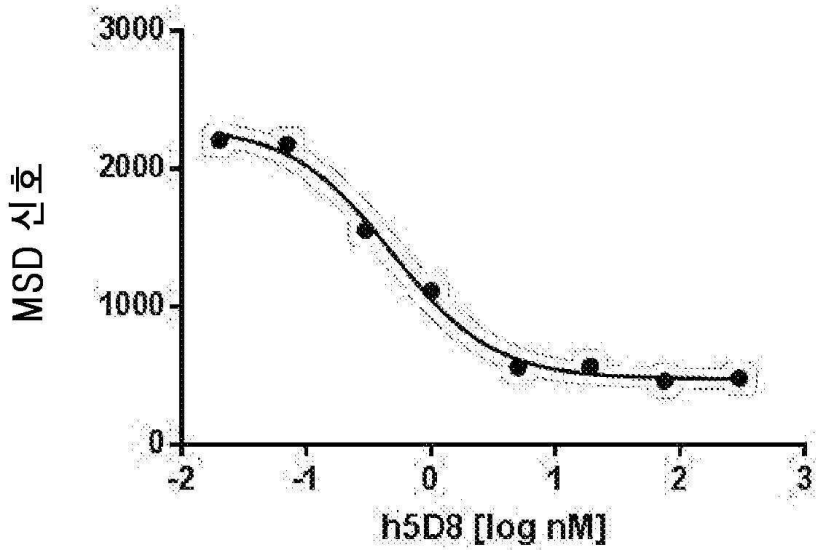
도면2a



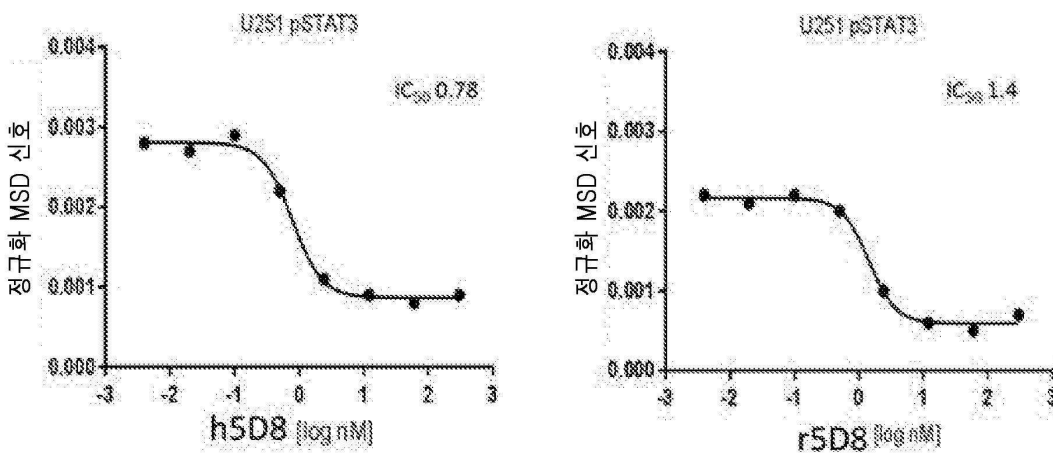
도면2b



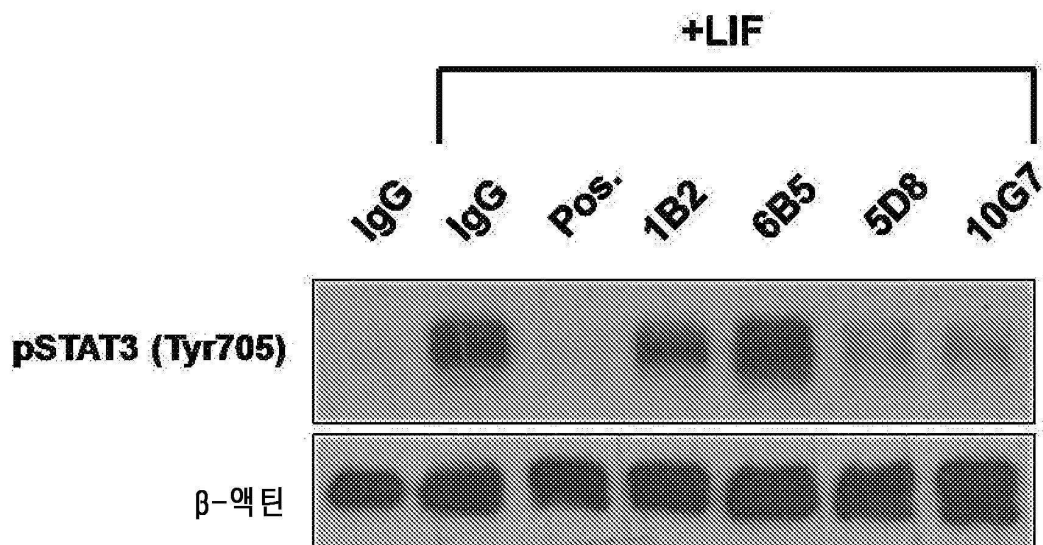
도면3a



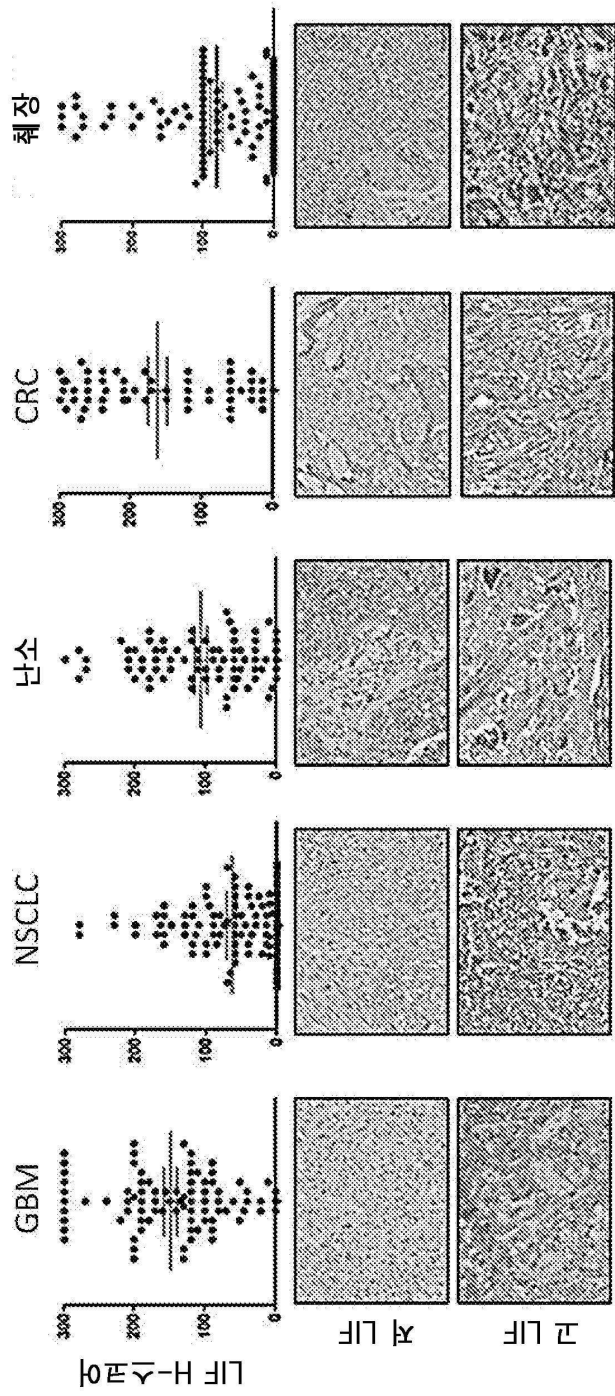
도면3b



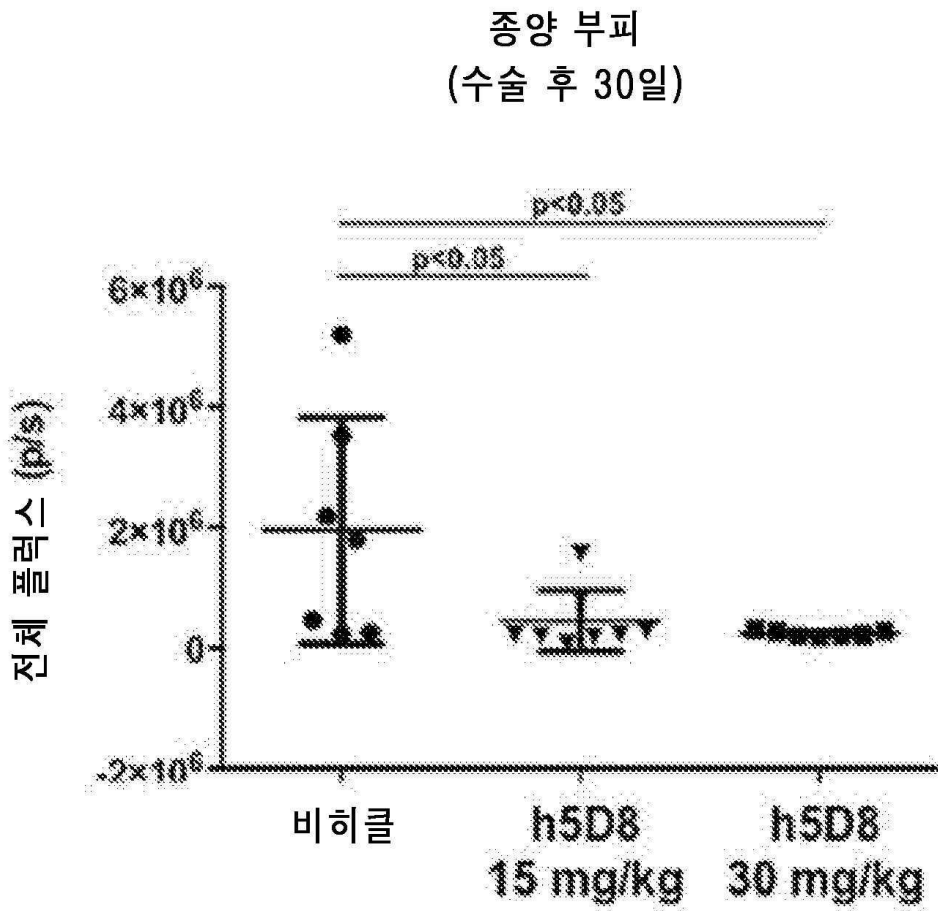
도면4



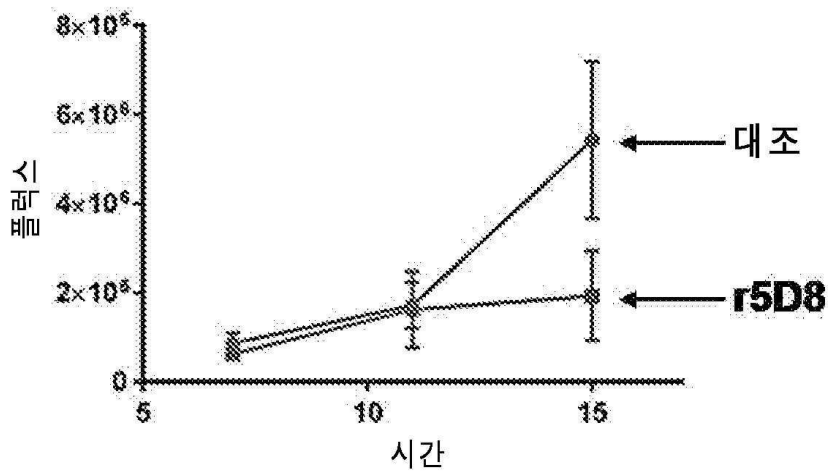
도면5



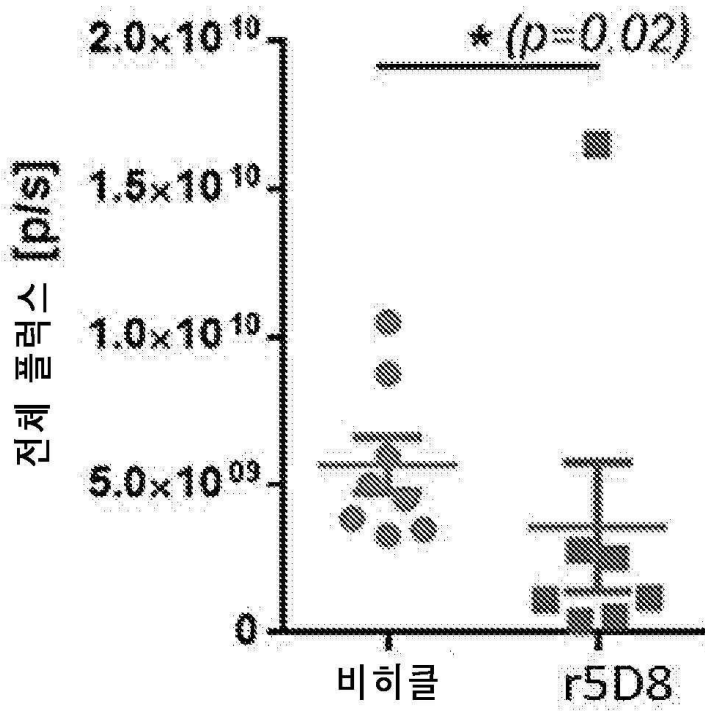
도면6a



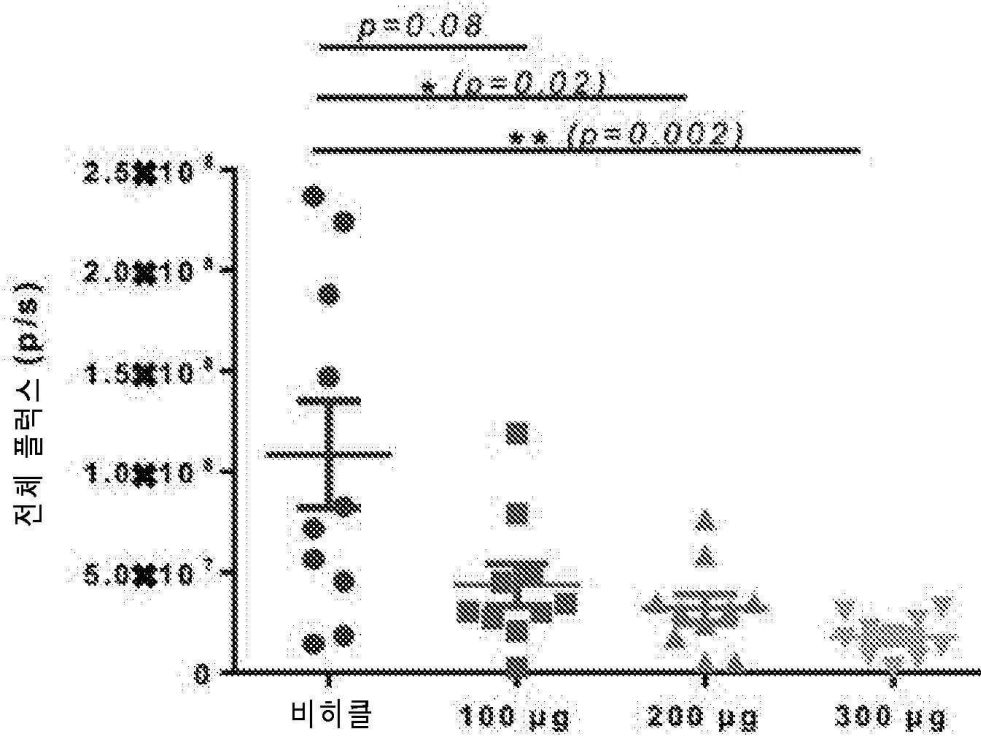
도면6b



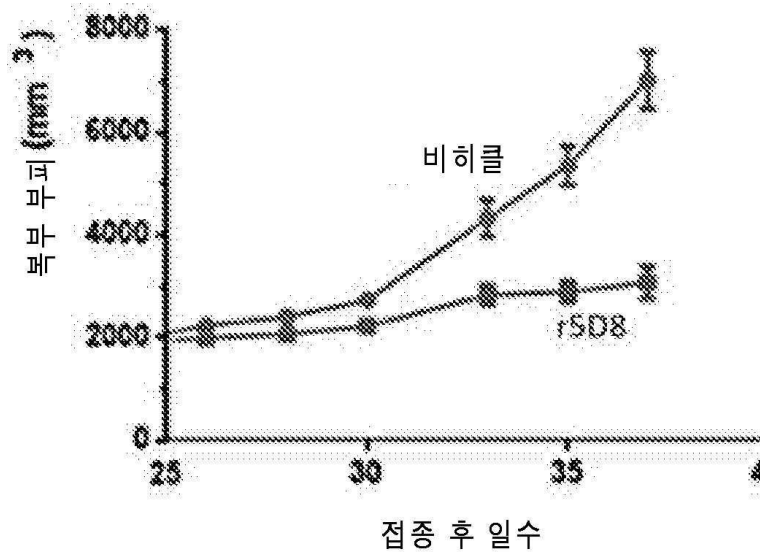
도면7a



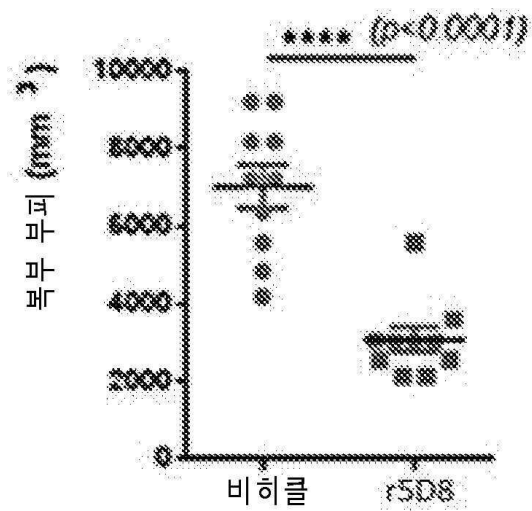
도면7b



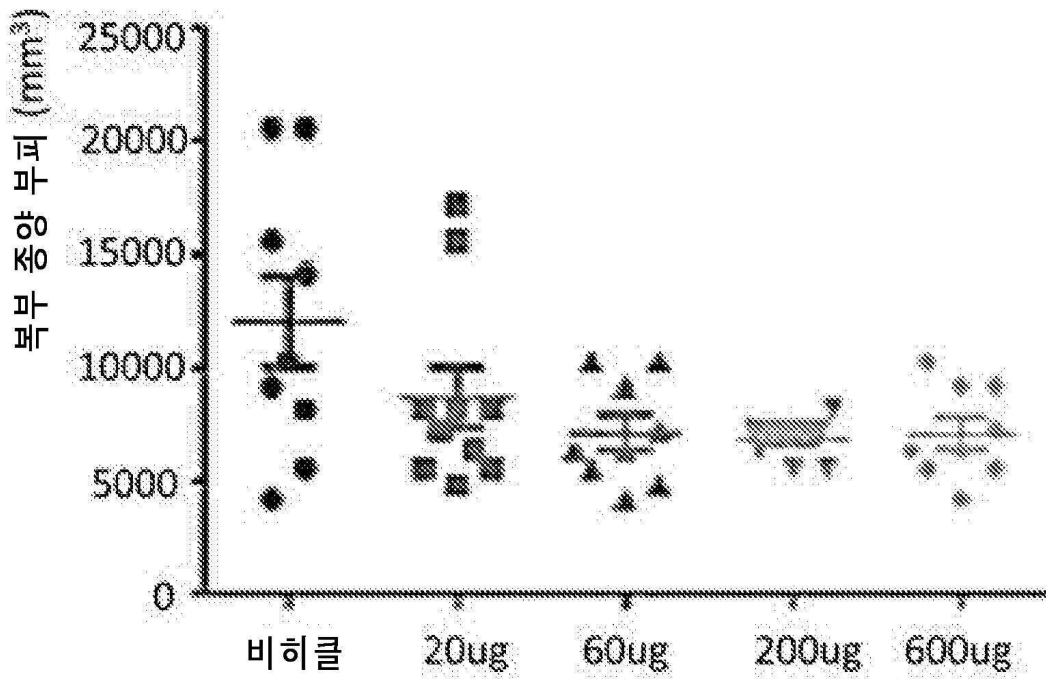
도면8a



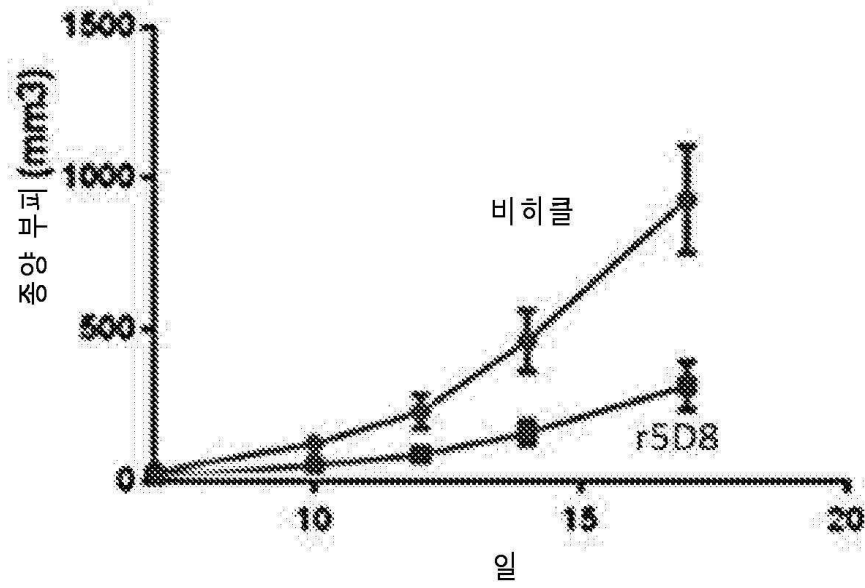
도면8b



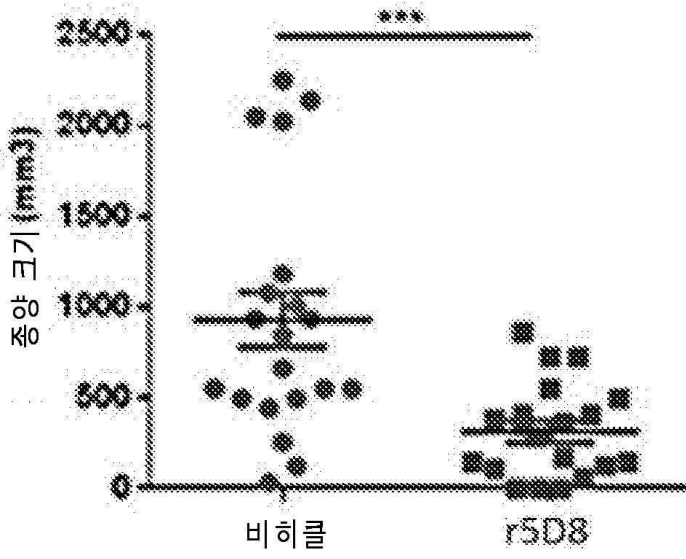
도면8c



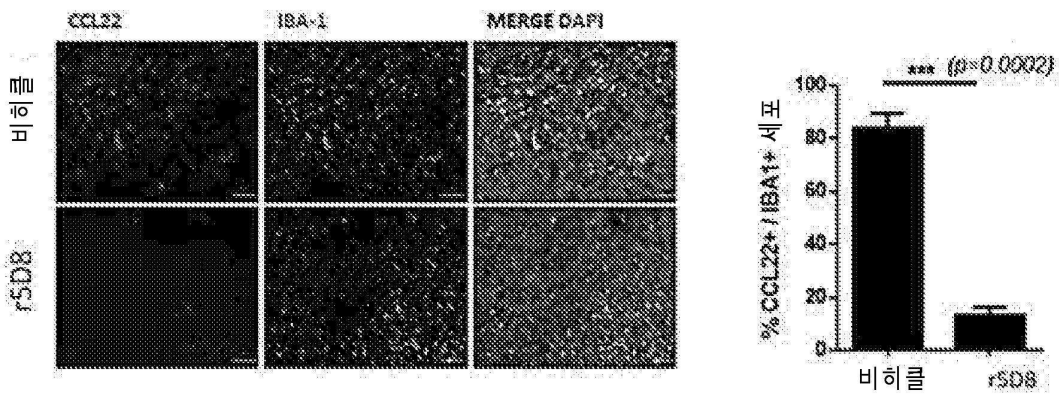
도면9a



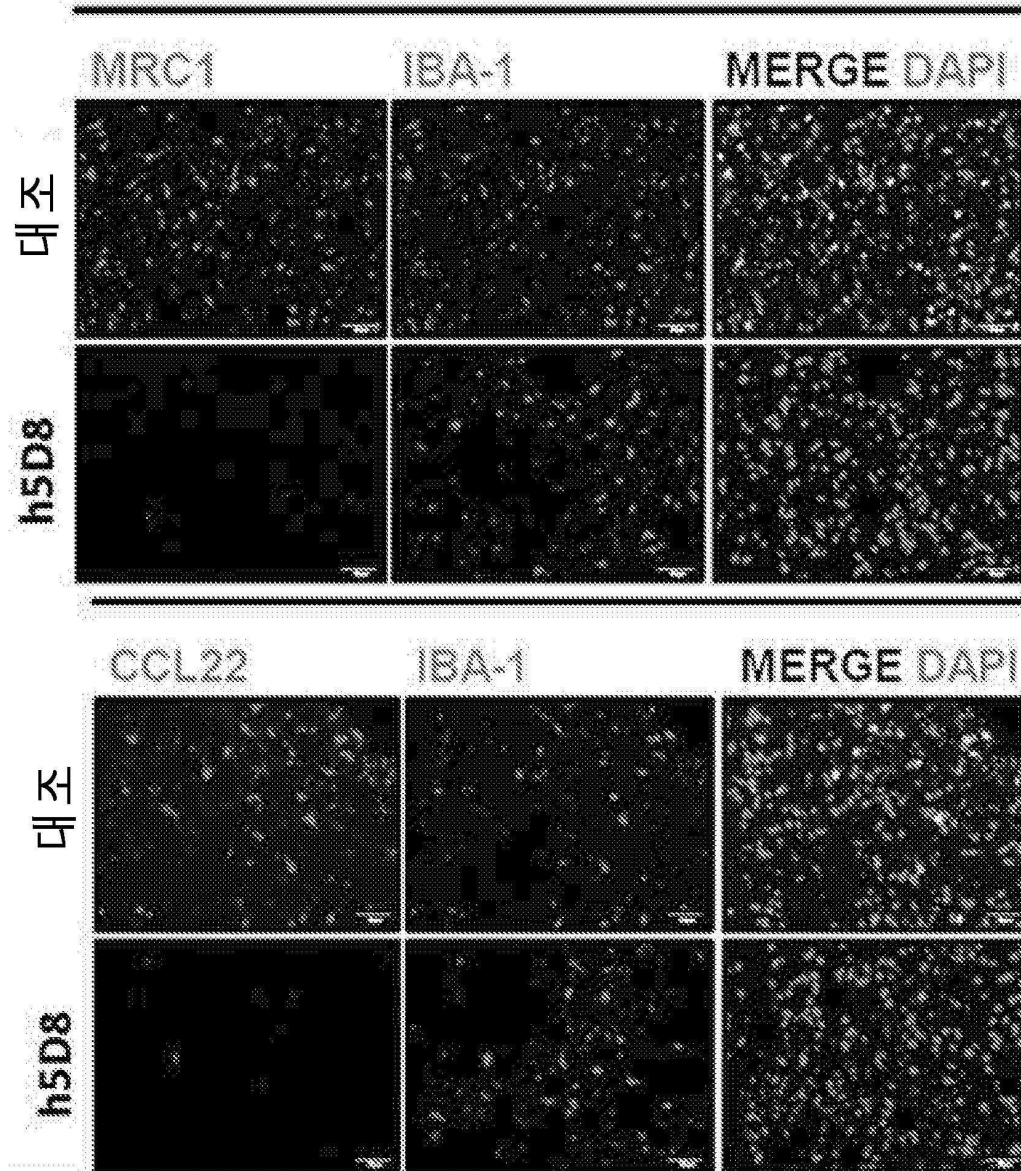
도면9b



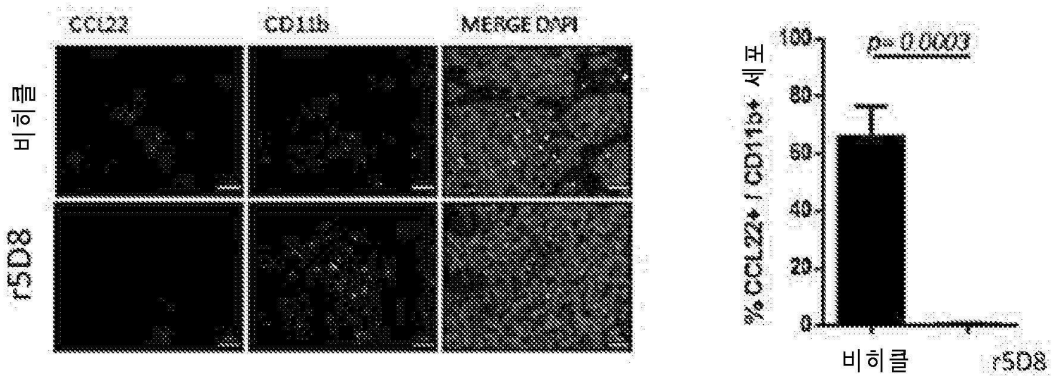
도면10a



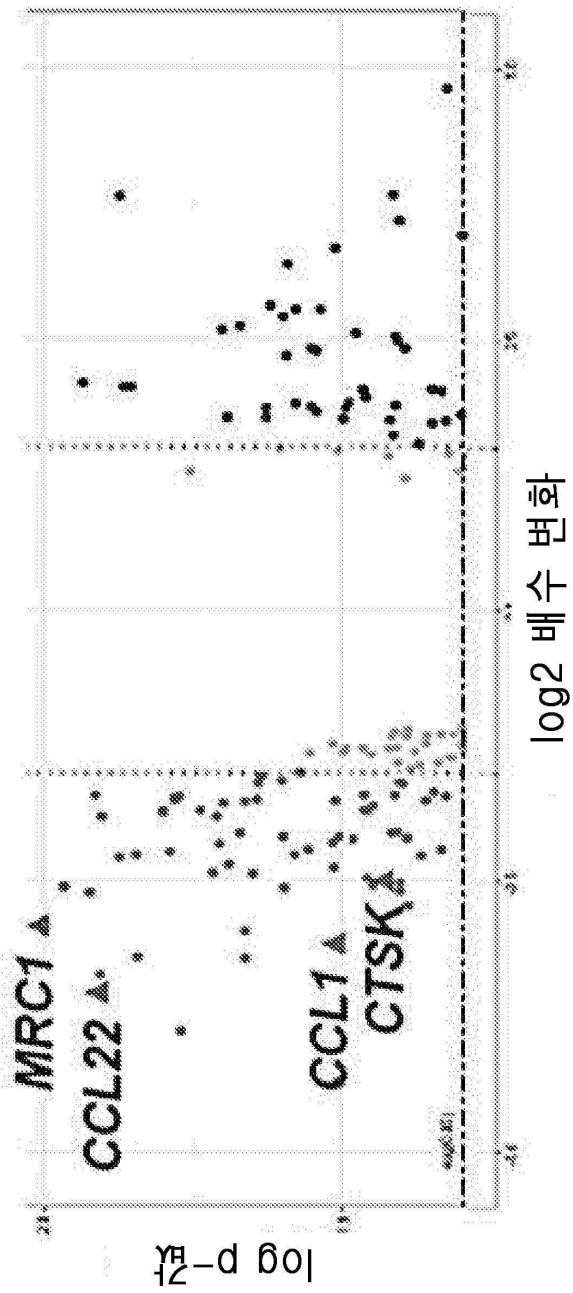
도면10b



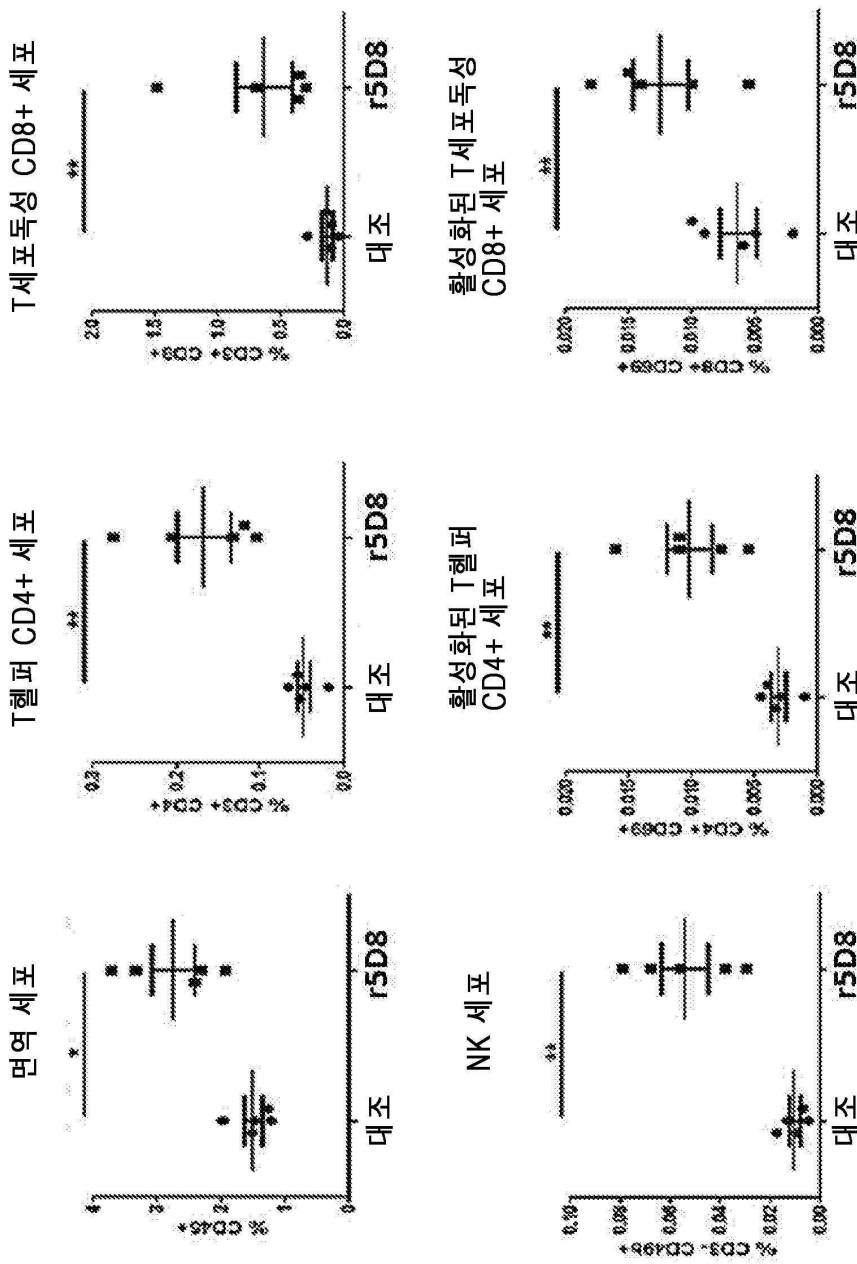
도면10c



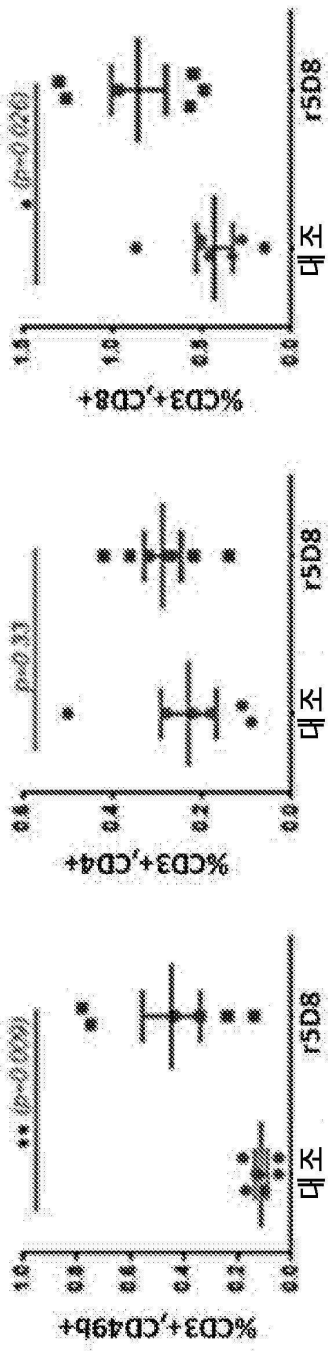
도면10f



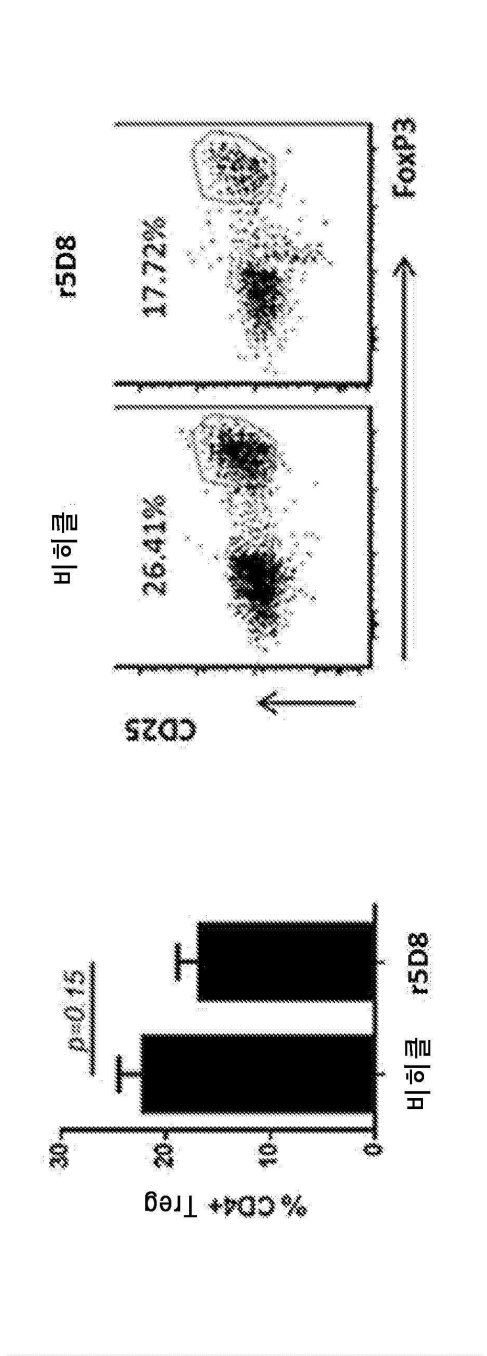
도면11a



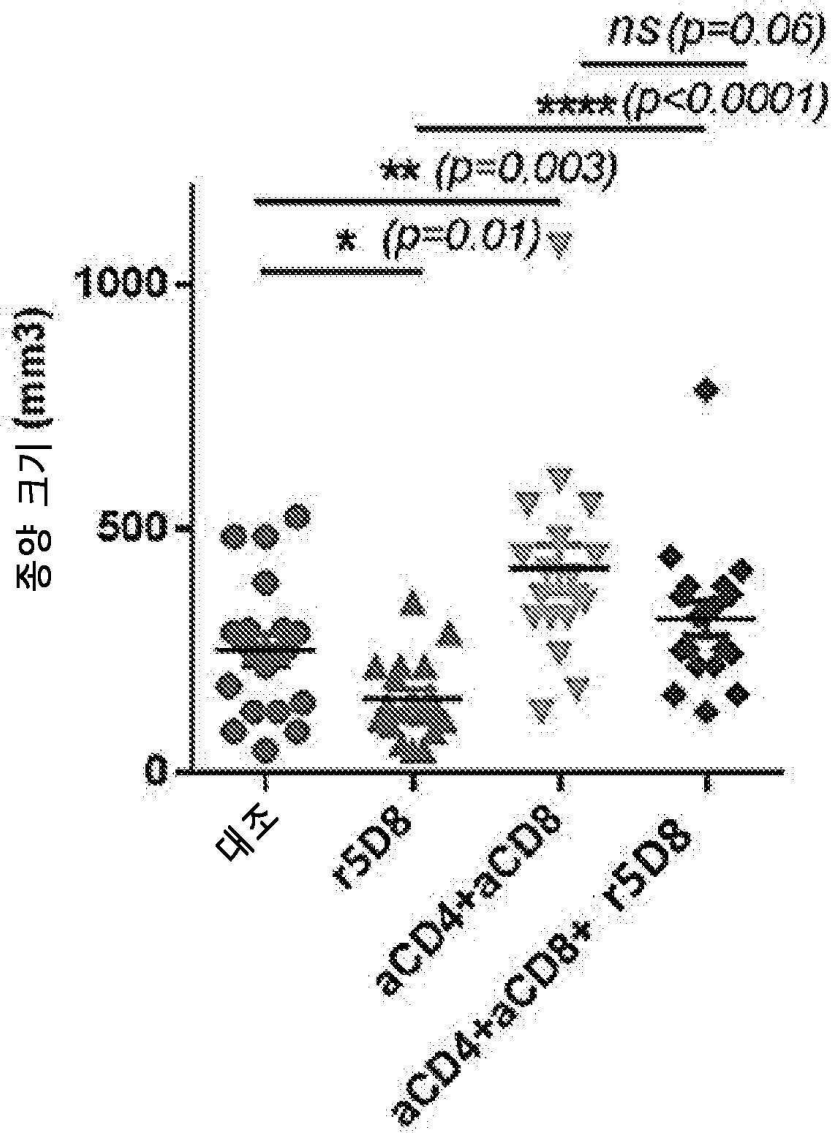
도면11b



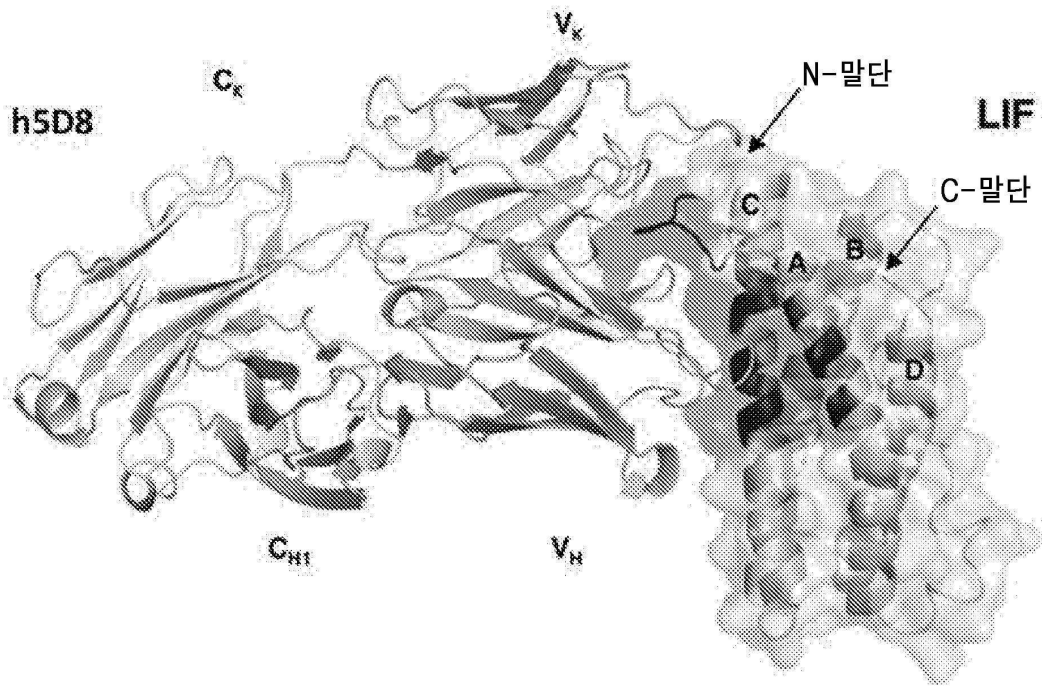
도면11c



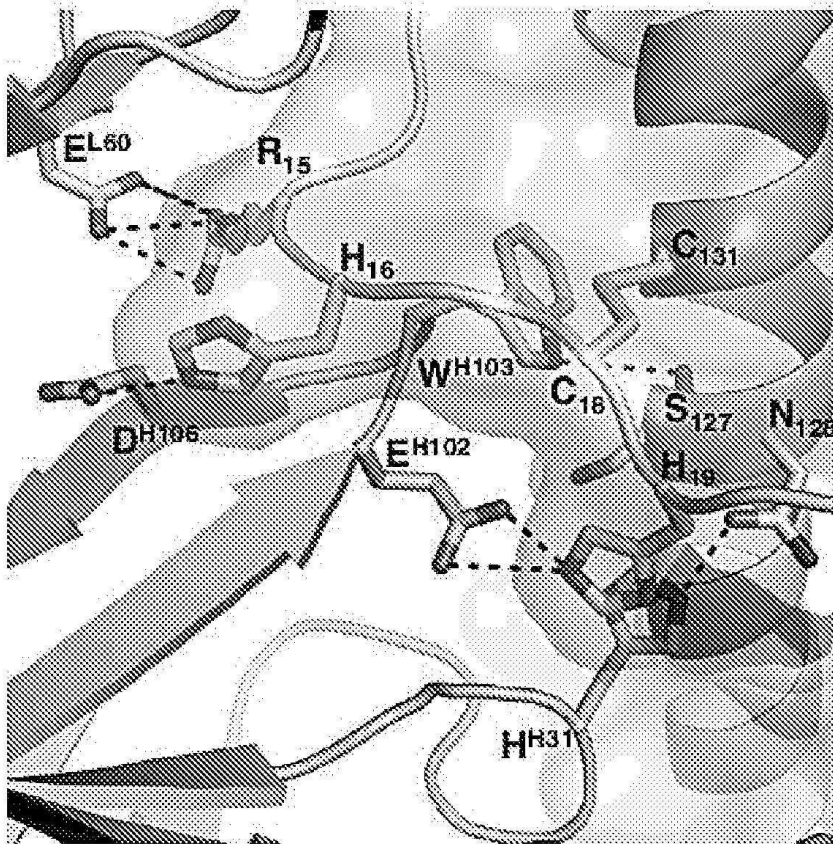
도면12



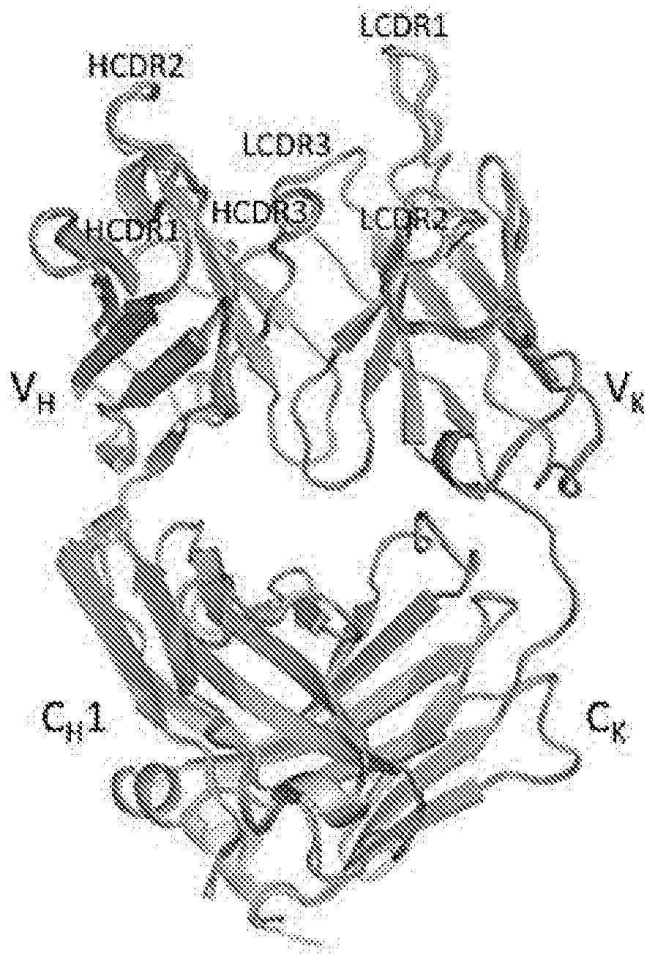
도면13a



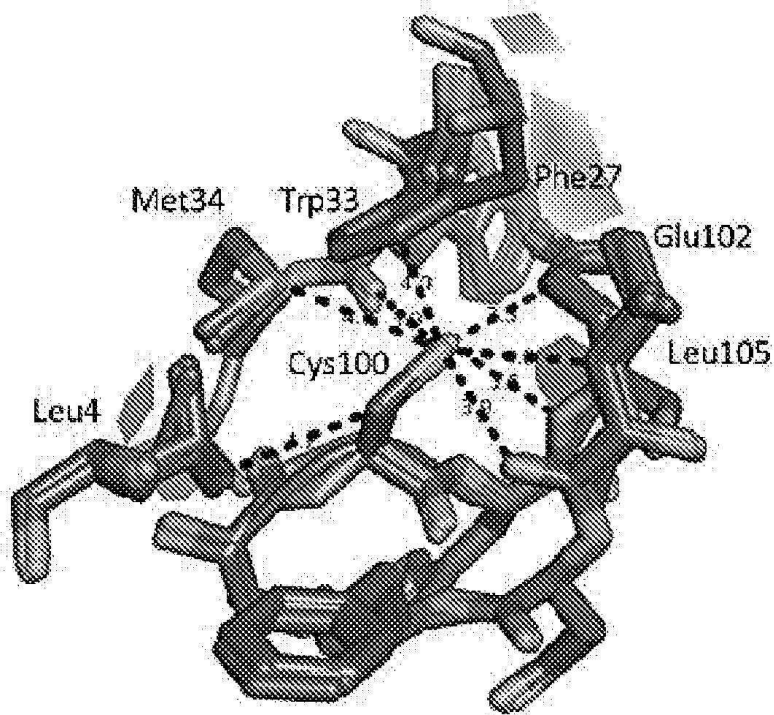
도면13b



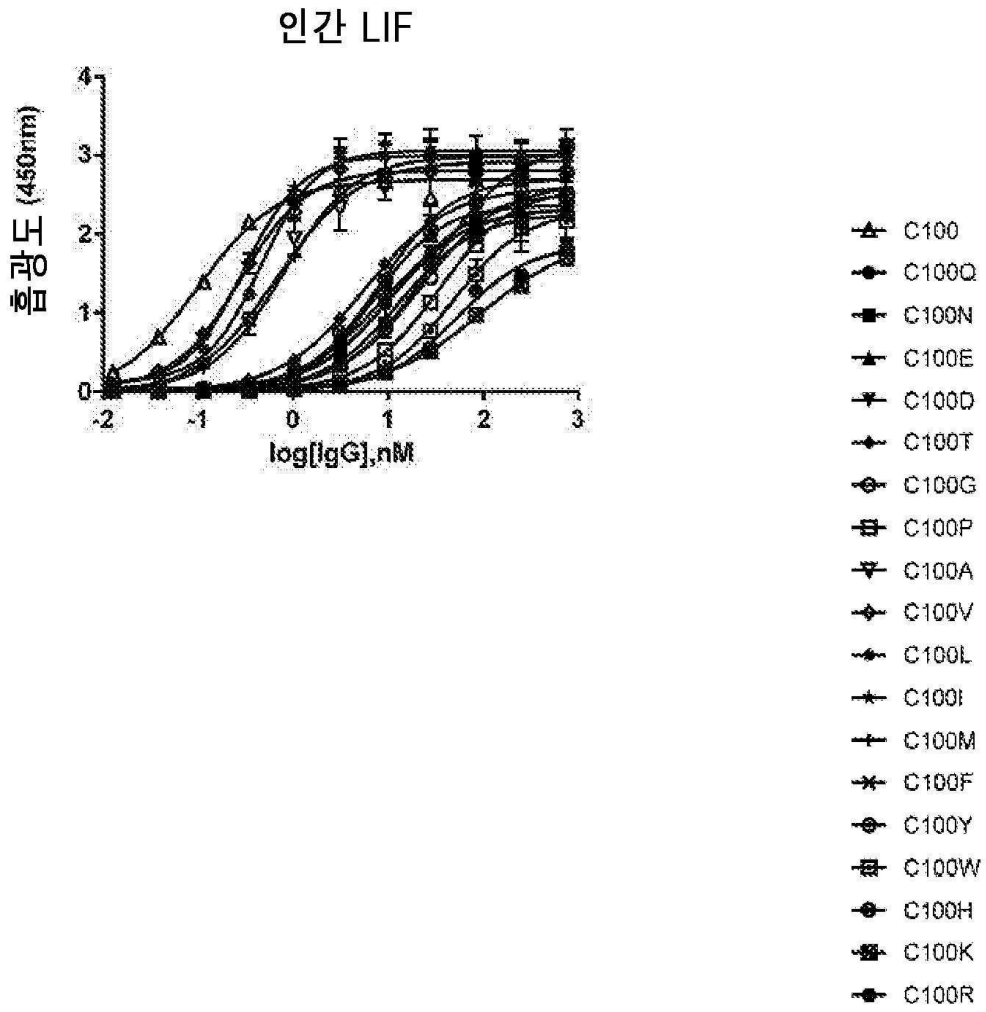
도면14a



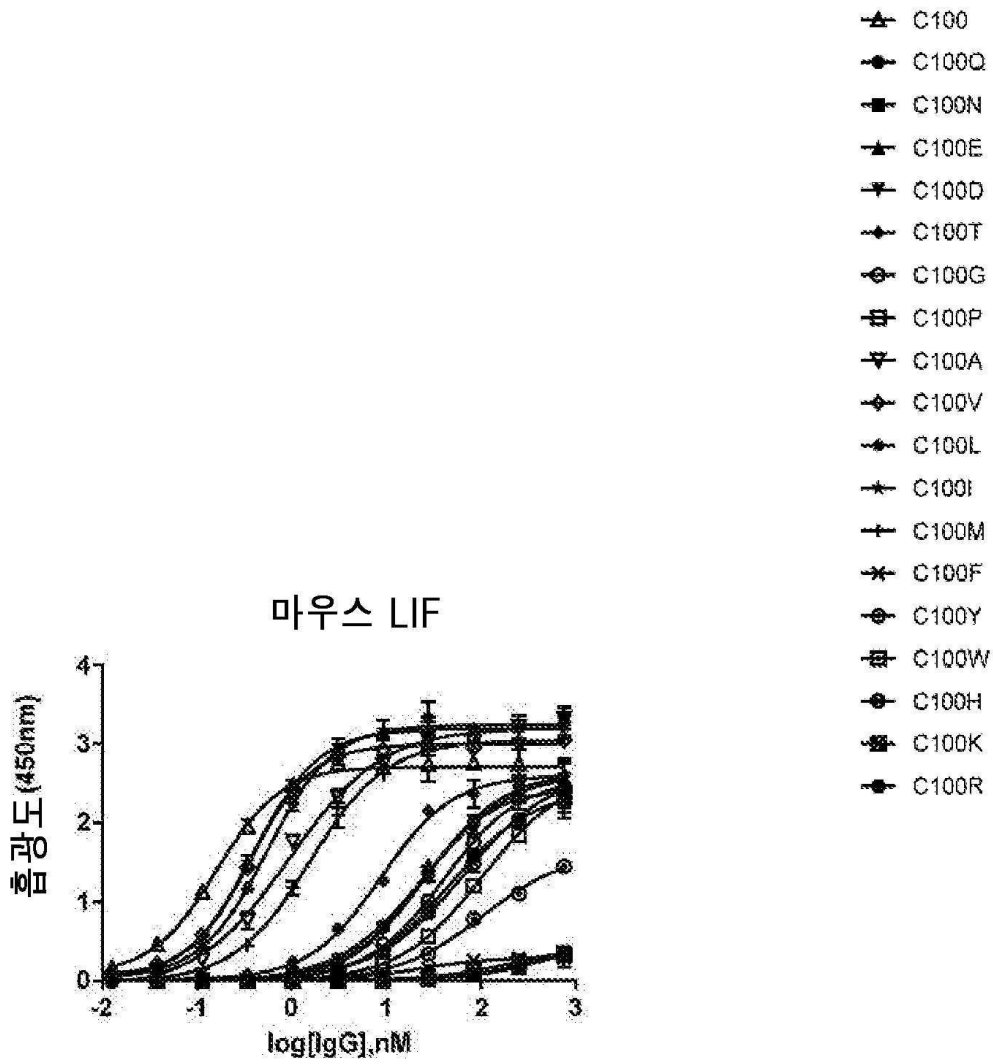
도면14b



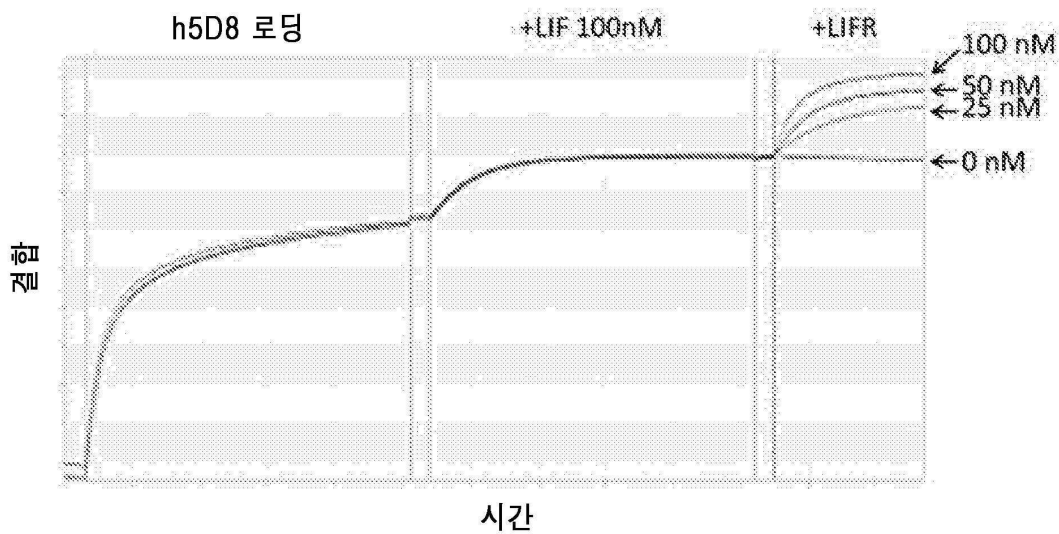
도면15a



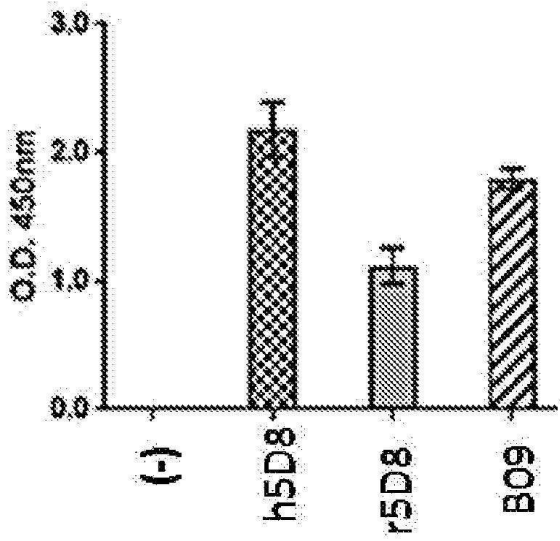
도면15b



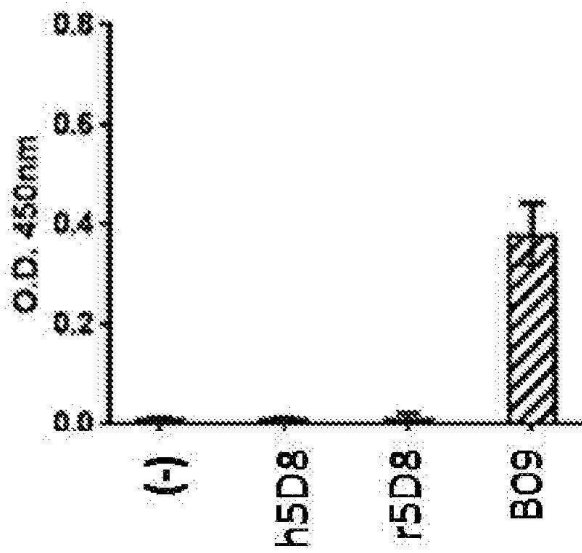
도면16a



도면16b

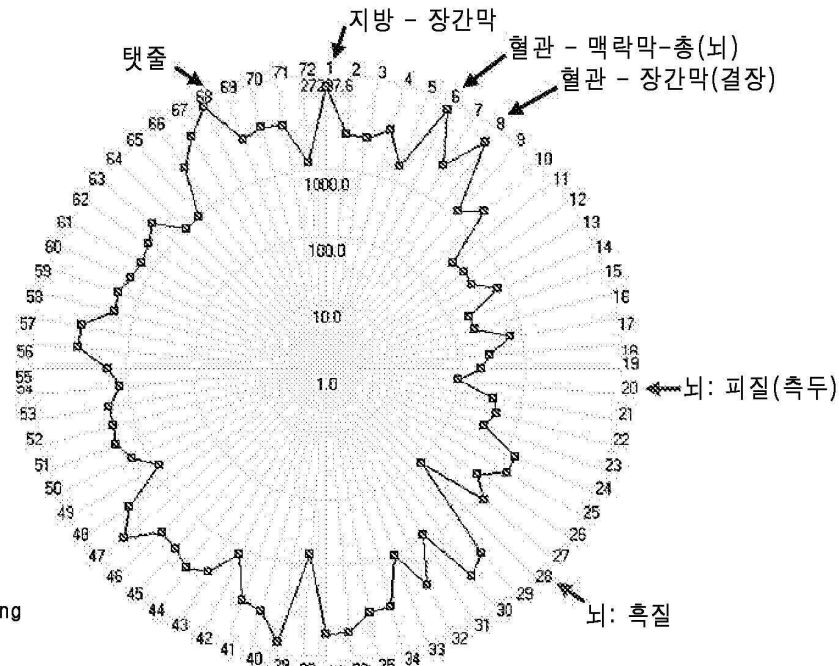


도면16c



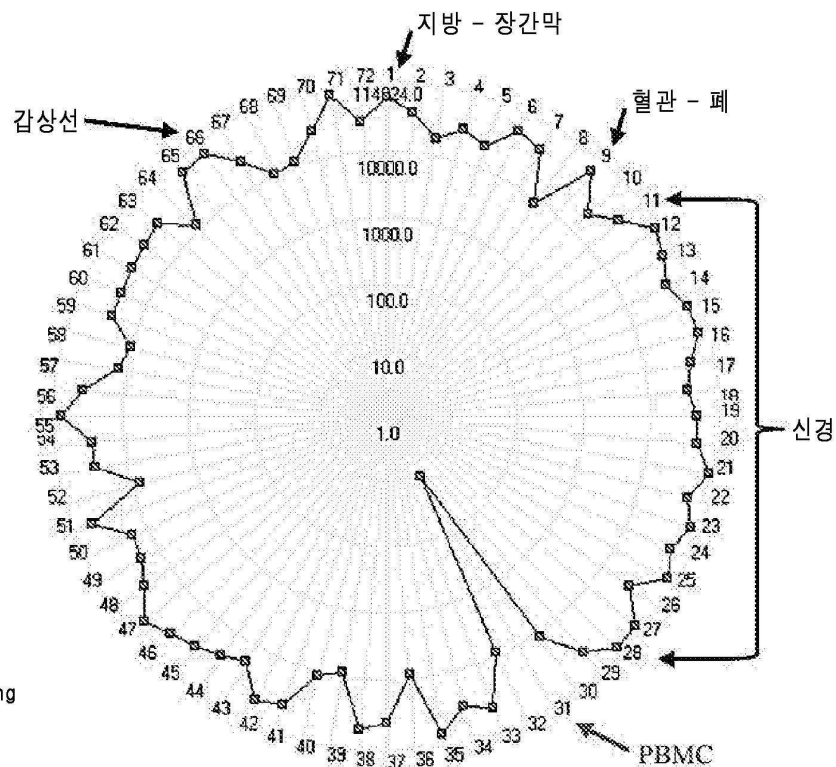
도면17a

평균 발현:

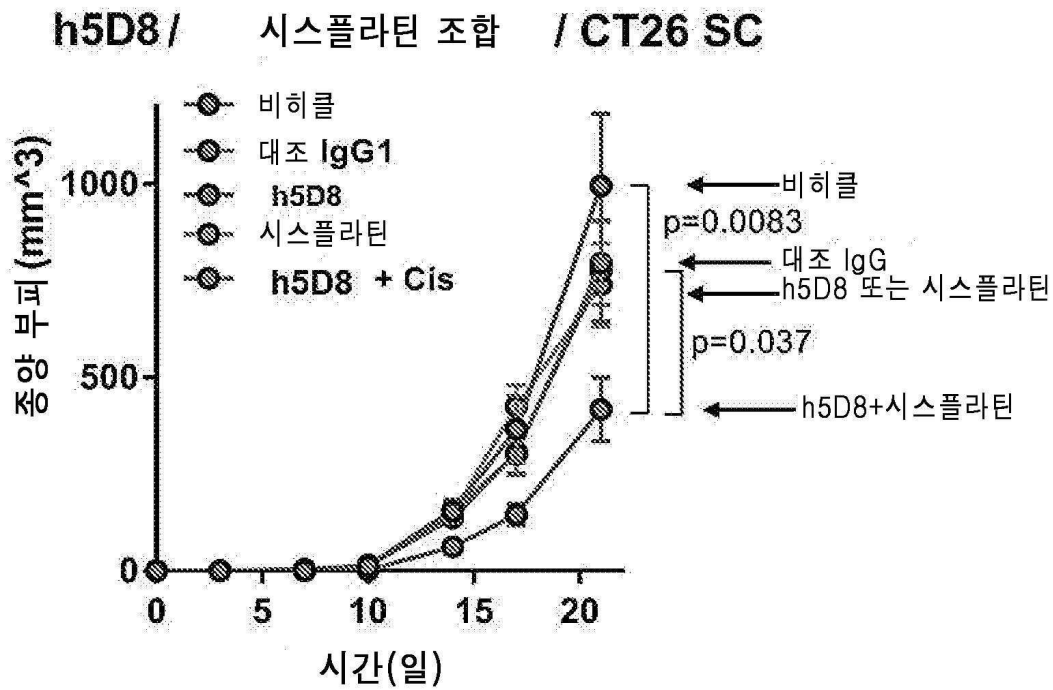


도면17b

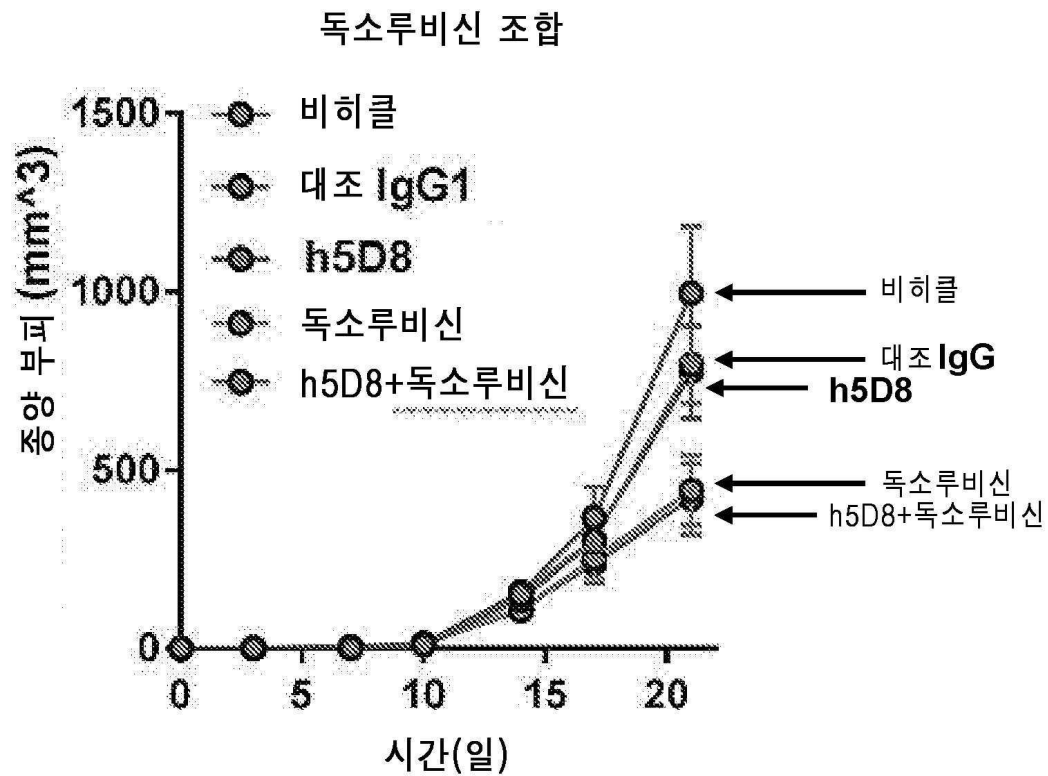
평균 발현:



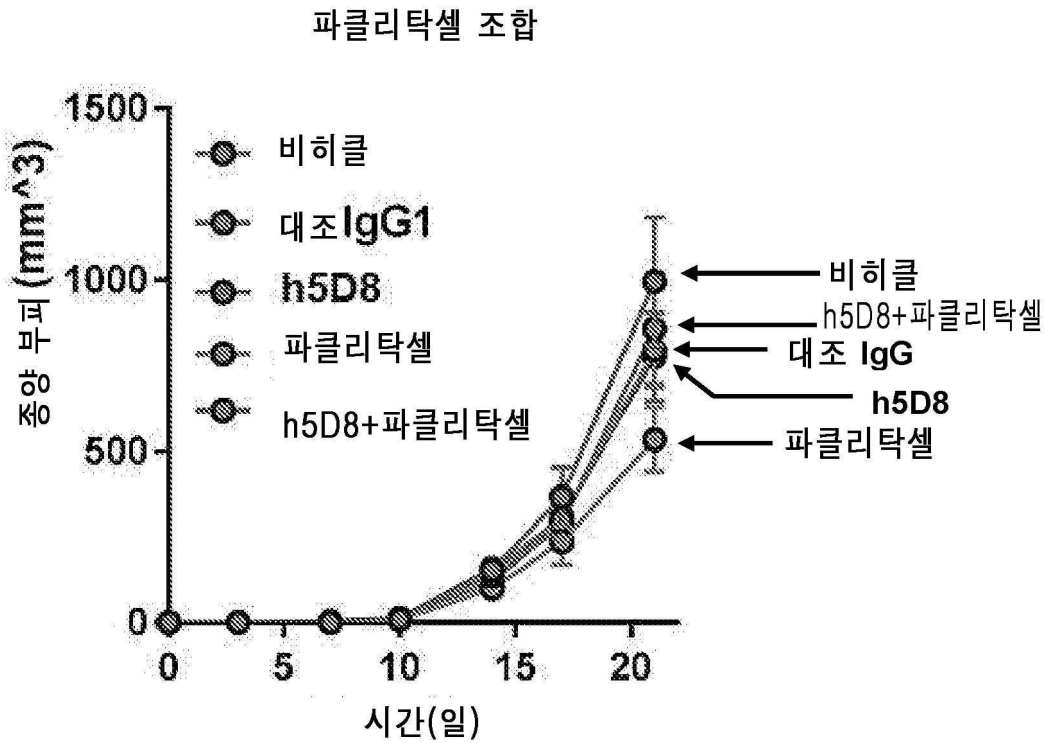
도면18



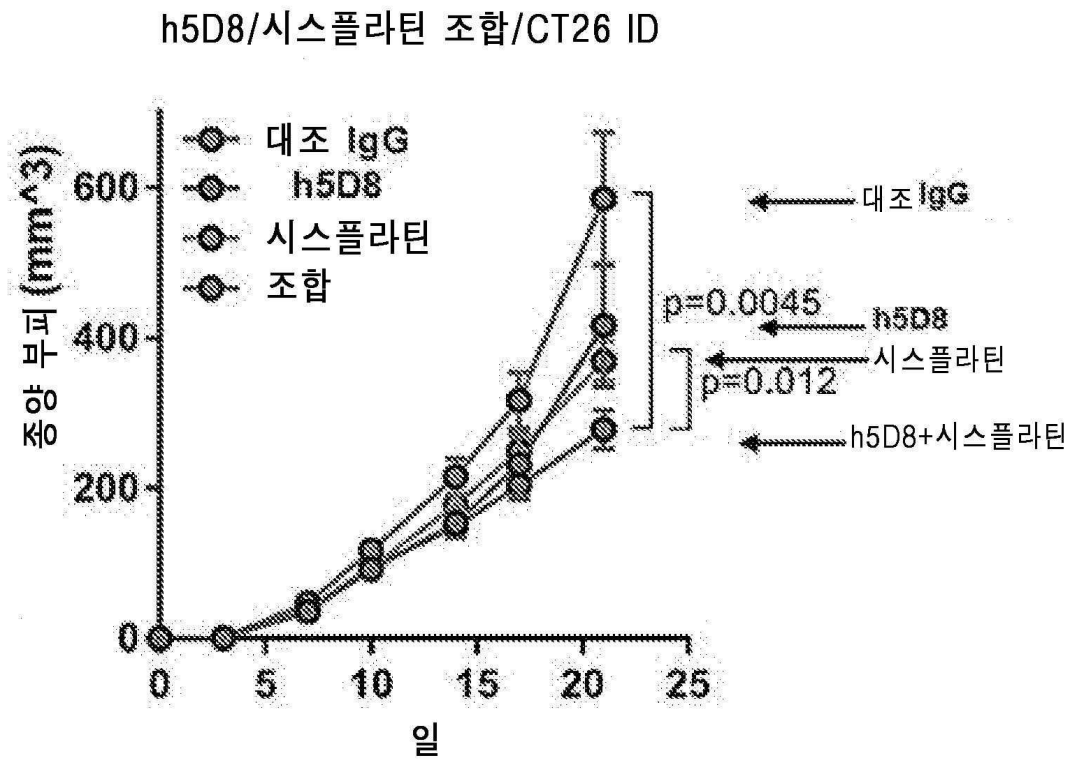
도면19a



도면19b



도면20



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MEDIMMUNE LIMITED

FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO ONCOLOGICA DE VALL
HEBRON
FUNDACIO PRIVADA INSTITUCIO CATALANA DE RECERCA I ESTUDIS
AVANCATS

<120> COMBINATION OF LIF INHIBITORS AND PLATINUM-BASED ANTINEOPLASTIC
AGENTS FOR USE IN TREATING CANCER

<130> LIF-102-WO-PCT

<140> PCT/IB2019/000812

<141> 2019-06-17

<150> EP 18382432.5

<151> 2018-06-18

<160> 68

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211>

10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Ser His Ala Trp Met His

1 5 10

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 2

Gly Phe Thr Phe Ser His Ala Trp

1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 3

His Ala Trp Met His

1 5

<210> 4

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 4

Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asp Asp Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 5

Ile Lys Ala Lys Ser Asp Asp Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 6

Thr Cys Trp Glu Trp Asp Leu Asp Phe

1 5

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 7

Trp Glu Trp Asp Leu Asp Phe

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 8

Thr Ser Trp Glu Trp Asp Leu Asp Phe

1 5

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 9

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly His Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 10

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly His Thr Tyr

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 11

Ser Val Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 12

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 12

Ser Val Ser

1

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 13

Met Gln Ala Thr His Ala Pro Pro Tyr Thr

1 5 10

<210> 14

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 14

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 15

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 15

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

 20 25

<210> 16

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 16

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

 20 25

<210> 17

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 17

Glu Val Gln Leu Met Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser

 20 25

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 18

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

1 5 10

<210> 19

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 19

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

1 5 10

<210> 20

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 20

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 21

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 21

Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210> 22

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 22

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Phe Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 23

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 24

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 25

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 26

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 26

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 27

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 27

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 28

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 28

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 29

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 29

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Gln Pro Val Thr Leu Gly

Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 34

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 34

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210> 35

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Peptide

<400> 35

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210> 36

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 36

Gly Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210> 37

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 37

Gly Val Pro Asp Arg Phe Asn Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Ser Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210

> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 38

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 39

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 40

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10
 <210> 41
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 41

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

1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 42
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 42

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Ala
 20 25 30

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

Gly Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asp Asp Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Thr Cys Trp Glu Trp Asp Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 43

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 43

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Ala
 20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asp Asp Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Val Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Thr Cys Trp Glu Trp Asp Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 44

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 44

Glu Val Gln Leu Met Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asp Asp Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Thr Cys Trp Glu Trp Asp Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 45

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 45

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Asp Gly His Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

Lys

<210> 46

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 46

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Asp Gly His Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
 35 40 45

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

85 90 95
 Thr His Ala Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 47

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 47

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Asp Gly His Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45

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

Lys

<210> 48

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 48

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Gln Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Asp Gly His Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

Lys

<210> 49

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 49

Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
 20 25 30
 Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

 Ser His Ala Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Val Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asp Asp Tyr Ala Thr Tyr

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys
 465

<210> 50

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 50

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

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

 Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
 85 90 95
 Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Cys Trp Glu Trp Asp Leu Asp Phe Trp Gly
 115 120 125
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140

 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205

 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 245 250 255
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270

 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys
 465

<210> 52

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 52

Met Gly Trp Thr Leu Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Met Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser His Ala Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Val Gly Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asp Asp Tyr Ala Thr Tyr
 65 70 75 80

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
 85 90 95

Lys Ser Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
 100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Cys Trp Glu Trp Asp Leu Asp Phe Trp Gly
 115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

245 250 255
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys

465

<210> 53

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 53

Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
 20 25 30
 Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

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

 Cys Met Gln Ala Thr His Ala Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 115 120 125
 Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 130 135 140
 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 145 150 155 160
 Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 165 170 175

 Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
 180 185 190
 Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
 195 200 205
 Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
 210 215 220

180 185 190
 Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
 195 200 205
 Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
 210 215 220
 Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235 240
 <210> 55
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 55
 Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
 20 25 30
 Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
 35 40 45
 Leu Leu Asp Ser Asp Gly His Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys
 50 55 60

 Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ser Val Ser Asn Leu Glu
 65 70 75 80
 Ser Gly Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95
 Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr
 100 105 110
 Cys Met Gln Ala Thr His Ala Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr
 115 120 125

 Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 130 135 140
 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys

145 150 155 160
 Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 165 170 175
 Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
 180 185 190

 Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
 195 200 205
 Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
 210 215 220
 Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235 240

 <210> 56
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 56

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

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

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

115 120 125
 Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe

130 135 140
 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 145 150 155 160

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 165 170 175

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
 180 185 190

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser

195 200 205
 Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His

210 215 220
 Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235 240

<210> 57

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 57

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Ala
 20 25 30

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

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asp Asp Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Thr Cys Trp Glu Trp Asp Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270

 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Thr Cys Trp Glu Trp Asp Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 60

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 60

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

Tyr Cys Thr Cys Trp Glu Trp Asp Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 61

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 61

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30

Asp Gly His Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Ser Val Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

Thr His Ala Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Ser Val Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Thr His Ala Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

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

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 65

<400> 65

000

<210> 66

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 66

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asp Asp Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Tyr Cys Thr Ser Trp Glu Trp Asp Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr

 100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 67

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 67

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asp Asp Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu

 50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Thr Ser Trp Glu Trp Asp Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270

 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

