(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0072057
(43) 공개일자 2021년06월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/12 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/1271 (2013.01)
A61P 31/04 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7013653
(22) 출원일자(국제) 2019년10월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년05월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/055143
(87) 국제공개번호 WO 2020/076789
국제공개일자 2020년04월16일
(30) 우선권주장
62/743,490 2018년10월09일 미국(US)
62/833,297 2019년04월12일 미국(US)

(71) 출원인
메디뮨 엘엘씨
미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디뮨 웨이
(72) 발명자
트카치크, 크리스틴
미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내
셀먼, 브레트
미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 류현경

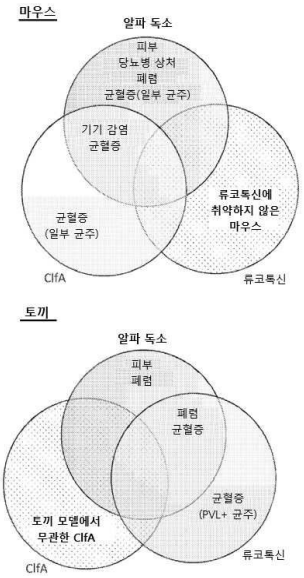
전체 청구항 수 : 총 160 항

(54) 발명의 명칭 **항-황색포도상구균 항체의 조합**

(57) 요 약

본 발명은 S. 아우레우스 알파 독소(AT) 단백질, 응괴 인자 A 단백질(ClfA), 및/또는 적어도 하나의 류코톡신 단백질에 결합하는 항체의 조합을 포함하는 항-황색포도상구균 항체 조합에 관한 것이다. 항체 조합을 투여하는 단계를 포함하는 감염의 치료 및 예방 방법이 또한 본원에 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
(72) 발명자
두, 군
미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내
담슈로더, 멜리사
미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내
코헨, 테일러
미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디뮨 웨이 메디뮨 엘엘씨 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상체에서 황색포도상구균(S. 아우레우스) 감염을 치료 또는 예방하는 방법으로서, (a) S. 아우레우스 알파 독소(AT)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, (b) S. 아우레우스 응괴 인자 A(ClfA)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (c) 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

대상체에서 황색포도상구균(S. 아우레우스) 감염을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (a) S. 아우레우스 알파 독소(AT)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 (b) S. 아우레우스 응괴 인자 A(ClfA)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 3

(a) S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, (b) S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (c) 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물.

청구항 4

적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (a) S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 (b) S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 6

S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, S. 아우레우스 알파 독소(AT)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 7

S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 8

S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및/또는 S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 9

대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서, 제3항 또는 제4항의 조성물의 용도.

청구항 10

S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서, S. 아우레우스 알파 독소(AT)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도.

청구항 11

S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도.

청구항 12

S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및/또는 S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체와 동일한 S. 아우레우스 AT 에피토프에 결합하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체의 S. 아우레우스 AT에 대한 결합을 경쟁적으로 억제하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 상보성 결정 영역(CDR) 1, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL) CDR1, 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 20

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 MEDI4893의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 21

제20항에 있어서, CDR은 카바트식으로 정의된 CDR, 코티아식으로 정의된 CDR, 또는 AbM식으로 정의된 CDR인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 22

제1항 내지 제17항 및 제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 불변 영역을 추가로 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 23

제22항에 있어서, 중쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, 및 IgA_2 중쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 24

제22항에 있어서, 중쇄 불변 영역이 인간 IgG_1 불변 영역인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 25

제1항 내지 제18항, 제20항, 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 불변 영역을 추가로 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 26

제25항에 있어서, 경쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgGκ 및 IgGλ 경쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 27

제25항에 있어서, 경쇄 불변 영역이 인간 IgGκ 경쇄 불변 영역인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 반감기를 개선하도록 조작된 Fc 영역을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 YTE 돌연변이를 가진 Fc 영역을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 단클론 항체 또는 항원-결합 단편인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 전장 항체인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 항원-결합 단편인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 34

제33항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편인 항원-결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 단쇄 Fv(scFv), 이황화 결합 Fv, 인트라바디, IgGΔCH2, 미니바디, $F(ab')_3$, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, DVD-Ig, Fcab, mAb^2, $(scFv)_2$, 또는 scFv-Fc를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 S. 아우레우스 AT에 대한 친화도가 80 pM 내지 100 pM인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체와 동일한 S. 아우레우스 ClfA 에피토프에 결합하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체의 S. 아우레우스 ClfA에 대한 결합을 경쟁적으로 억제하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은

서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CSYHLC(서열번호 55)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 도메인을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 중쇄 불변 도메인이 MHEACSYHLCQKSLSLS(서열번호 56)의 아미노산 서열을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SAR114-N3Y의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 46

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 11H10, SAR72, SAR80, SAR113, SAR132, SAR352, SAR372, SAR510, SAR547, SAS1, SAS19, 또는 SAS203의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 47

제45항 또는 제46항에 있어서, CDR은 카바트식으로 정의된 CDR, 코티아식으로 정의된 CDR, 또는 AbM식으로 정의된 CDR인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 48

제1항 내지 제35항, 또는 제46항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 VH 및 VL을 포함하되, VH는 서열번호 21 내지 31 및 68 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 49

제1항 내지 제35항, 또는 제46항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 VH 및 VL을 포함하되, VL은 서열번호 35 내지 45 및 69 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 50

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 서열번호 21 및 35에 각각, (b) 서열번호 22 및 36에 각각, (c) 서열번호 23 및 37에 각각, (d) 서열번호

24 및 38에 각각, (e) 서열번호 25 및 39에 각각, (f) 서열번호 26 및 40에 각각, (g) 서열번호 27 및 41에 각각, (h) 서열번호 28 및 42에 각각, (i) 서열번호 29 및 43에 각각, (j) 서열번호 30 및 44에 각각, (k) 서열번호 31 및 45에 각각, 또는 (l) 서열번호 68 및 69에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 VL 서열을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 51

제1항 내지 40항 및 제44항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 불변 영역을 추가로 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 52

제51항에 있어서, 중쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, 및 IgA_2 중쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 53

제51항에 있어서, 중쇄 불변 영역이 인간 IgG_1 불변 영역인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 54

제1항 내지 43항 및 제45항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 불변 영역을 추가로 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 55

제54항에 있어서, 경쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgGκ 및 IgGλ 경쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 56

제54항에 있어서, 경쇄 불변 영역이 인간 IgGκ 경쇄 불변 영역인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 인간 FcRn 마우스에서 돌연변이가 없는 동일한 항체에 비해 반감기를 연장하는 돌연변이를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 돌연변이가 없는 동일한 항체에 비해 반감기를 연장하는 돌연변이를 포함하고, 상기 돌연변이는 동일한 항체 또는 항원-결합 단편 돌연변이에 비해 OPK 활성을 억제하지 않는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 단클론 항체 또는 항원-결합 단편인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 전장 항체인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 61

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 항원-결합 단편인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 62

제61항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편인 항원-결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 단쇄 Fv(scFv), 이황화 결합 Fv, 인트라바디, IgGΔCH2, 미니바디, $F(ab')_3$, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, DVD-Ig, Fcab, mAb^2, $(scFv)_2$, 또는 scFv-Fc를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피브리노겐 결합 억제 분석에서 ClfA001, ClfA002, 및 ClfA004에 대한 IC50이 서로 2 μg/ml 이내인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피브리노겐 결합 억제 분석에서 ClfA001, ClfA002, 및 ClfA004에 대한 IC50이 모두 1 μg/ml 내지 5 μg/ml인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 ClfA001, ClfA002, 및 ClfA004에 대한 결합 친화도(K_D)가 모두 200 pM 내지 350 pM인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모든 ClfA 유전자형에 대한 결합 친화도(K_D)가 1 nM 미만인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 23℃에서 14일 동안 2 kLux/hr의 기존 백색광에 항체 또는 항원-결합 단편이 노출된 후 단량체 순도의 감소가 5% 이하인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 LukF, LukD, 및/또는 HlgB에 결합하고/하거나, LukF, LukD, 및/또는 HlgB를 중화하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 69

제68항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 LukF, LukD, 및 HlgB에 결합하고/하거나, LukF, LukD, 및 HlgB를 중화하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체와 동일한 S. 아우레우스 류코톡신 에피토프에 결합하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-

결합 단편, 또는 용도.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체의 S. 아우레우스 류코톡신에 대한 결합을 경쟁적으로 억제하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 77

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SAN481-SYT의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 78

제77항에 있어서, CDR은 카바트식으로 정의된 CDR, 코티아식으로 정의된 CDR, 또는 AbM식으로 정의된 CDR인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 79

제1항 내지 74항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 불변 영역을 추가로 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 80

제79항에 있어서, 중쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, 및 IgA_2 중쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 81

제79항에 있어서, 중쇄 불변 영역이 인간 IgG_1 불변 영역인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 82

제1항 내지 75항 및 제77항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 불변 영역을 추가로 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 83

제82항에 있어서, 경쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgGκ 및 IgGλ 경쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 84

제82항에 있어서, 경쇄 불변 영역이 인간 IgGκ 경쇄 불변 영역인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 반감기를 개선하도록 조작된 Fc 영역을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 YTE 돌연변이를 가진 Fc 영역을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 단클론 항체 또는 항원-결합 단편인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 전장 항체인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 90

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 항원-결합 단편인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 91

제90항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편인 항원-결합 단편은 Fab, Fab',

$F(ab')_2$, 단쇄 Fv(scFv), 이황화 결합 Fv, 인트라바디, IgGΔCH2, 미니바디, $F(ab')_3$, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, DVD-Ig, Fcab, mAb^2, $(scFv)_2$, 또는 scFv-Fc를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 S. 아우레우스 LukF, LukD, 및 HIgB에 대한 친화도가 75 pM 미만인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 LukF, LukD, 및 HIgB에 대해 유사한 결합 친화도를 갖는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 94

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 패혈증인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 95

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 균혈증인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 96

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 폐렴인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 97

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 ICU 폐렴인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 98

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 피부 또는 연조직 감염(SSTI)인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 99

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 당뇨병성 하지 감염인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 100

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 당뇨병성 족부 궤양(DFU)인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 101

제100항에 있어서, DFU는 비감염성인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 102

제100항에 있어서, DFU는 감염성인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 103

제100항에 있어서, DFU는 1, 2, 또는 3급 DFU인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 104

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 뼈 또는 관절 감염인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 105

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 관절 감염, 기기 감염, 상처 감염, 수술 부위 감염, 또는 골수염인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 106

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 수술 대상체인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 107

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 항생제 내성 S. 아우레우스를 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 108

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 당뇨병이 있는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 109

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 110

제1항, 제2항, 및 제5항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염의 치료 또는 예방은 S. 아우레우스 응집 억제, 독소 중화, 옵소닌 탐식 작용(opsonophagocytosis) 유도, S. 아우레우스 피브리노겐 결합 억제, S. 아우레우스 응집 억제, 혈전색전성 병변 형성 억제, S. 아우레우스 연관 패혈증 억제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 111

제1항, 제2항, 제6항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 동일한 제약 조성물로 투여되는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 112

제1항, 제2항, 제6항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 별개의 제약 조성물로 투여되는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 113

제1항, 제2항, 제6항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 동일한 제약 조성물로 투여되는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 114

제1항, 제2항, 제6항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하

는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 별개의 제약 조성물로 투여되는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 115

제1항, 제2항, 제6항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 동일한 제약 조성물로 투여되는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 116

제1항, 제2항, 제6항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 별개의 제약 조성물로 투여되는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 117

제112항, 제114항, 및 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 별개의 제약 조성물은 동시에 투여되는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 118

제112항, 제114항, 및 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 별개의 제약 조성물은 순차적으로 투여되는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 119

제1항, 제2항, 제6항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 동일한 제약 조성물로 투여되는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 120

당뇨병이 있는 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 방법으로서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 121

당뇨병이 있는 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 122

당뇨병이 있는 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도.

청구항 123

제120항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체와 동일한 S. 아우레우스 AT 에피토프에 결합하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 124

제120항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체의 S. 아우레우스 AT에 대한 결합을 경쟁적으로 억제하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 125

제120항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 126

제120항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 127

제120항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 128

제120항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 129

제120항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 130

제120항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 MEDI4893의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 131

제130항에 있어서, CDR은 카바트식으로 정의된 CDR, 코티아식으로 정의된 CDR, 또는 AbM식으로 정의된 CDR인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 132

제120항 내지 제127항 및 제129항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 불변 영역을 추가로 포함하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 133

제132항에 있어서, 중쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, 및 IgA_2 중쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 134

제132항에 있어서, 중쇄 불변 영역이 인간 IgG_1 불변 영역인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 135

제120항 내지 제128항 및 제130항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 불변 영역을 추가로 포함하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 136

제135항에 있어서, 경쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgGκ 및 IgGλ 경쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서

선택되는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 137

제135항에 있어서, 경쇄 불변 영역이 인간 IgGκ 경쇄 불변 영역인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 138

제120항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 139

제120항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 반감기를 개선하도록 조작된 Fc 영역을 포함하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 140

제120항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 YTE 돌연변이를 가진 Fc 영역을 포함하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 141

제120항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 단클론 항체 또는 항원-결합 단편인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 142

제120항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 전장 항체인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 143

제120항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 항원-결합 단편인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 144

제143항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편인 항원-결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 단쇄 Fv(scFv), 이황화 결합 Fv, 인트라바디, IgGΔCH2, 미니바디, $F(ab')_3$, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, DVD-Ig, Fcab, mAb^2, $(scFv)_2$, 또는 scFv-Fc를 포함하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 145

제120항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 S. 아우레우스 AT에 대한 친화도가 80 pM 내지 100 pM인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 146

제120항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 패혈증인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 147

제120항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 균혈증인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 148

제120항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 폐렴인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 149

제120항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 ICU 폐렴인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 150

제120항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 SSTI인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 151

제120항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 당뇨병성 하지 감염인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 152

제120항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 DFU인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 153

제152항에 있어서, DFU는 비감염성인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 154

제152항에 있어서, DFU는 감염성인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 155

제154항에 있어서, DFU는 1, 2, 또는 3급 DFU인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 156

제120항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 뼈 또는 관절 감염인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 157

제120항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 관절 감염, 기기 감염, 상처 감염, 수술 부위 감염, 또는 골수염인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 158

제120항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 수술 대상체인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 159

제120항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, S. 아우레우스 감염은 항생제 내성 S. 아우레우스를 포함하는, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

청구항 160

제120항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 항생제 내성(antimicrobial resistant, AMR) 박테리아 병원체로 인한 감염은 공중 보건을 갈수록 더 위협하고 있다. 진행 중인 AMR 전염병은 부분적으로 경험적 광범위 항생제 치료로 인해 확산되었다. 이로 인해 중증 박테리아 감염을 예방 또는 치료하기 위해서, 단클론 항체(monoclonal antibody, mAb)를 포함한, 병원체 특이적 방법을 모색하게 되었다. 항생제 내성 박테리아 감염의 예방 또는 치료를 위해 현재 다수의 단클론 항체를 개발 중이다(예를 들어, 문헌[DiGiandomenico, A., and B.R. Sellman, *Curr. Opin. Microbiol.*, *27*: 78-85 (2015)] 참조). 이러한 수동 면역화 전략은 표적 병원체에 대한 즉각적이고 강력한 면역글로불린 반응을 제공한다. 이상적으로, 단클론 항체 또는 단클론 항체 칵테일은, 주요 박테리아 독성(virulence) 기전을 중화시키고 숙주의 선천성 면역 반응을 증강시키는 다수의 작용 기전을 제공하여, 임상에 성공할 수 있는 가장 큰 기회를 제공한다.

[0002] 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)는 피부 및 연조직 감염, 심내막염, 골수염, 폐렴, 및 균혈증을 비롯한 다양한 질환을 일으키는 박테리아 병원체이다(Lowy, F.D., *N. Engl. J. Med.*, *339*(8): 520-32 (1998)). 전임상 연구는 단클론 항체 기반 접근법이 S. 아우레우스 감염에 대한 예방 및 부가 요법에 효과가 있음을 보여준다(예를 들어, 문헌[Hazenbos et al., *PLoS Pathog.*, *9*(10):e1003653. doi: 10.1371/journal.ppat.10036532013 (2013); Rouha, H., *MAbs*, *7*(1): 243-254 (2015); Foletti et al., *J. Mol. Biol.*, *425*(10): 1641-1654 (2013); Karauzum et al., *J Biol Chem.*, *287*(30): 25203-15 (2012); 및 Hua et al., *Antimicrob Agents Chemother.*, *58*(2): 1108-17 (2014)] 참조). 그러나 개별 항체를 사용한 치료는 모든 황색포도상구균 감염을 퇴치하는 데 충분하지 않을 수 있다. 따라서, 황색포도상구균 감염, 특히 현재 상용되는 항생제에 내성이 있고, 광범위한 질병 및 균주 적용범위를 제공하는 감염을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 필요하다. 본 발명은 그러한 조성물과 방법을 제공한다.

발명의 내용

[0003] 본원에 제시된 바와 같이, 상호 보완적인 작용 기전을 통해 여러 다른 박테리아 독성 인자를 표적으로 하는 항체의 조합은 광범위한 균주 적용범위와 광범위한 질병 적용범위를 제공할 수 있다. 본원에서 제공된 항체의 조합에 포함된 광범위한 균주 및 질병 적용범위를 뒷받침하는 예시적인 동물 모델이 도 1에 제공된다.

[0004] 대상체에서 황색포도상구균(S. 아우레우스) 감염을 치료 또는 예방하는 방법으로서, (a) S. 아우레우스 알파 독소(AT)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, (b) S. 아우레우스 응괴 인자 A(ClfA)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (c) 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0005] 또한, 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (a) S. 아우레우스 알파 독소(AT)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 (b) S. 아우레우스 응괴 인자 A(ClfA)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0006] 또한, (a) S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, (b) S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (c) 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.

[0007] 또한, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 (a) S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 (b) S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.

[0008] 소정 예에서, 조성물은 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 것이다.

[0009] 또한, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다.

[0010] 또한, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신

에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다.

[0011] 또한, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및/또는 S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다.

[0012] 소정 예에서, 조성물은 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 사용된다.

[0013] 또한, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도가 본원에 제공된다.

[0014] 또한, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도가 본원에 제공된다.

[0015] 또한, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및/또는 S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합하여 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도가 본원에 제공된다.

[0016] 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체와 동일한 S. 아우레우스 AT 에피토프에 결합한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체의 S. 아우레우스 AT에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 상보성 결정 영역(CDR) 1, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄(VL) CDR1, 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 MEDI4893의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 소정 예에서, CDR은 카바트식으로 정의된 CDR, 코티아식으로 정의된 CDR, 또는 AbM식으로 정의된 CDR이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 소정 예에서, 중쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, 및 IgA_2 중쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택된다. 소정 예에서, 중쇄 불변 영역은 인간 IgG_1 불변 영역이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 소정 예에서, 경쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgGκ 및 IgGλ 경쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택된다. 소정 예에서, 경쇄 불변 영역은 인간 IgGκ 경쇄 불변 영역이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 반감기를 개선하도록 조작된 Fc 영역을 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 YTE 돌연변이를 가진 Fc 영역을 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 단클론 항체 또는 항원-결합 단편이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 전장 항체이다. 소정 예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 단쇄 Fv(scFv), 이황화 결합 Fv, 인트라바디, IgGΔCH2, 미니바디, $F(ab')_3$, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, DVD-Ig, Fcab, mAb^2, $(scFv)_2$, 또는 scFv-Fc를 포

함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 S. 아우레우스 AT에 대한 친화도가 80 pM 내지 100 pM이다.

[0017] 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체와 동일한 S. 아우레우스 ClfA 에피토프에 결합한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체의 S. 아우레우스 ClfA에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CSYHLC(서열번호 55)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 도메인을 포함한다. 소정 예에서, 중쇄 불변 도메인은 MHEACSYHLCQKSLSLS(서열번호 56)의 아미노산 서열을 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SAR114-N3Y의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 11H10, SAR72, SAR80, SAR113, SAR132, SAR352, SAR372, SAR510, SAR547, SAS1, SAS19, 또는 SAS203의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 소정 예에서, CDR은 카바트식으로 정의된 CDR, 코티아식으로 정의된 CDR, 또는 AbM식으로 정의된 CDR이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 VH 및 VL을 포함하되, VH는 서열번호 21 내지 31 및 68 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 VH 및 VL을 포함하되, VL은 서열번호 35 내지 45 및 69 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 서열번호 21 및 35에 각각, (b) 서열번호 22 및 36에 각각, (c) 서열번호 23 및 37에 각각, (d) 서열번호 24 및 38에 각각, (e) 서열번호 25 및 39에 각각, (f) 서열번호 26 및 40에 각각, (g) 서열번호 27 및 41에 각각, (h) 서열번호 28 및 42에 각각, (i) 서열번호 29 및 43에 각각, (j) 서열번호 30 및 44에 각각, (k) 서열번호 31 및 45에 각각, 또는 (l) 서열번호 68 및 69에 각각 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 VL 서열을 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 소정 예에서, 중쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, 및 IgA_2 중쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택된다. 소정 예에서, 중쇄 불변 영역은 인간 IgG_1 불변 영역이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 소정 예에서, 경쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgGκ 및 IgGλ 경쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택된다. 소정 예에서, 경쇄 불변 영역은 인간 IgGκ 경쇄 불변 영역이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 인간 FcRn 마우스에서 돌연변이가 없는 동일한 항체에 비해 반감기를 연장하는 돌연변이를 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 돌연변이가 없는 동일한 항체에 비해 반감기를 연장하는 돌연변이를 포함하고, 이 돌연변이는 동일한 항체 또는 항원-결합 단편 돌연변이에 비해 OPK 활성을 억제하지 않는다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 단클론 항체 또는 항원-결합 단편이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 전장 항체이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 항원-결합 단편이다. 소정 예에서, 항원-결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 단쇄 Fv(scFv), 이황화 결합 Fv, 인트라바디, IgGΔCH2, 미니바디, $F(ab')_3$, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, DVD-Ig, Fcab, mAb^2, $(scFv)_2$, 또는 scFv-Fc를 포함한다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피브리노겐 결합 억제 분석에서 ClfA001, ClfA002, 및 ClfA004에 대한 IC50이 서로 2 μg/ml 이내이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피브리노겐 결합 억제 분석에서 ClfA001, ClfA002, 및 ClfA004에 대한 IC50이 모두 1 μg/ml 내지 5 μg/ml이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체

또는 이의 항원-결합 단편은 ClfA001, ClfA002, 및 ClfA004에 대한 결합 친화도(KD)가 모두 200 pM 내지 350 pM이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모든 ClfA 유전자형에 대한 결합 친화도(K_D)가 1 nM 미만이다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 23℃에서 14일 동안 2 kLux/hr의 기존 백색광에 항체 또는 항원-결합 단편이 노출된 후 단량체 순도의 감소가 5% 이하이다.

[0018] 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 LukF, LukD, 및/또는 HlgB에 결합하고/하거나, LukF, LukD, 및/또는 HlgB를 중화한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 LukF, LukD, 및 HlgB에 결합하고/하거나, LukF, LukD, 및 HlgB를 중화한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체와 동일한 S. 아우레우스 류코톡신 에피토프에 결합한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체의 S. 아우레우스 류코톡신에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SAN481-SYT의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 소정 예에서, CDR은 카바트식으로 정의된 CDR, 코티아식으로 정의된 CDR, 또는 AbM식으로 정의된 CDR이다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 소정 예에서, 중쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, 및 IgA_2 중쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택된다. 소정 예에서, 중쇄 불변 영역은 인간 IgG_1 불변 영역이다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 소정 예에서, 경쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgGκ 및 IgGλ 경쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택된다. 소정 예에서, 경쇄 불변 영역은 인간 IgGκ 경쇄 불변 영역이다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 반감기를 개선하도록 조작된 Fc 영역을 포함한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 YTE 돌연변이를 가진 Fc 영역을 포함한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 단클론 항체 또는 항원-결합 단편이다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 전장 항체이다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 항원-결합 단편이다. 소정 예에서, 항원-결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 단쇄 Fv(scFv), 이황화 결합 Fv, 인트라바디, IgGΔCH2, 미니바디, $F(ab')_3$, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, DVD-Ig, Fcab, mAb^2, $(scFv)_2$, 또는 scFv-Fc를 포함한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 S. 아우레우스 LukF, LukD, 및 HlgAB에 대한 친화도가 75 pM 미만이다. 소정 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 LukF, LukD, 및 HIgB에 대해 유사한 결합 친화도를 갖는다.

[0019] 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 패혈증이다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 균혈증이다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 폐렴이다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용

도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 ICU 폐렴이다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 피부 또는 연조직 감염(SSTI)이다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 당뇨병성 하지 감염이다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 당뇨병성 족부 궤양(DFU)이다. 소정 예에서, DFU는 비감염성이다. 소정 예에서, DFU는 감염성이다. 소정 예에서, DFU는 1, 2, 또는 3급 DFU이다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 뼈 또는 관절 감염이다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 관절 감염, 기기 감염, 상처 감염, 수술 부위 감염, 또는 골수염이다.

[0020] 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, 대상체는 수술 대상체이다.

[0021] 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 항생제 내성 S. 아우레우스를 포함한다.

[0022] 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, 대상체는 당뇨병이 있다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, 대상체는 인간이다.

[0023] 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염의 치료 또는 예방은 S. 아우레우스 응집 억제, 독소 중화, 옵소닌 탐식 작용(opsonophagocytosis) 유도, S. 아우레우스 피브리노겐 결합 억제, S. 아우레우스 응집 억제, 혈전색전성 병변 형성 억제, S. 아우레우스 연관 패혈증 억제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0024] 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 동일한 제약 조성물로 투여된다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 별개의 제약 조성물로 투여된다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 동일한 제약 조성물로 투여된다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 별개의 제약 조성물로 투여된다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 동일한 제약 조성물로 투여된다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 별개의 제약 조성물로 투여된다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, 별개의 제약 조성물은 동시에 투여된다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, 별개의 제약 조성물은 순차적으로 투여된다. 본원에 제공된 방법, 조성물, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 동일한 제약 조성물로 투여된다.

[0025] 또한, 당뇨병이 있는 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 방법으로서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0026] 또한, 당뇨병이 있는 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다.

[0027] 또한, 당뇨병이 있는 대상체에서 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도가 본원에 제공된다.

[0028] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는

항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체와 동일한 S. 아우레우스 AT 에피토프에 결합한다.

[0029] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체의 S. 아우레우스 AT에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다.

[0030] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2, 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3, 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함한다.

[0031] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.

[0032] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0033] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0034] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0035] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 MEDI4893의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 소정 예에서, CDR은 카바트식으로 정의된 CDR, 코티아식으로 정의된 CDR, 또는 AbM식으로 정의된 CDR이다.

[0036] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 중쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 소정 예에서, 중쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, 및 IgA_2 중쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택된다. 소정 예에서, 중쇄 불변 영역은 인간 IgG_1 불변 영역이다.

[0037] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 경쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 소정 예에서, 경쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgGκ 및 IgGλ 경쇄 불변 영역으로 이루어진 군에서 선택된다. 소정 예에서, 경쇄 불변 영역은 인간 IgGκ 경쇄 불변 영역이다.

[0038] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 IgG 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0039] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 반감기를 개선하도록 조작된 Fc 영역을 포함한다.

[0040] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 YTE 돌연변이를 가진 Fc 영역을 포함한다.

[0041] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 단클론 항체 또는 항원-결합 단편이다.

[0042] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 전장 항체이다.

[0043] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편은 항원-결합 단편이다. 소정 예에서, 항원-결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 단쇄 Fv(scFv), 이황화 결합 Fv, 인트라바디, IgGΔCH2, 미니바디, $F(ab')_3$, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디,

DVD-Ig, Fcab, mAb^2, $(scFv)_2$, 또는 scFv-Fc를 포함한다.

[0044] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 S. 아우레우스 AT에 대한 친화도가 80 pM 내지 100 pM이다.

[0045] 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 패혈증이다. 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 균혈증이다. 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 폐렴이다. 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 ICU 폐렴이다. 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 SSTI이다. 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 당뇨병성 하지 감염이다. 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 DFU이다. 소정 예에서, DFU는 비감염성이다. 소정 예에서, DFU는 감염성이다. 소정 예에서, DFU는 1, 2, 또는 3급 DFU이다. 본원에 제공된 방법, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 용도의 소정 예에서, S. 아우레우스 감염은 뼈 또는 관절 감염이다.

도면의 간단한 설명

[0046] 도 1은 광범위한 균주 및 질병 적용범위를 달성하기 위한 알파 독소(AT), 응괴 인자 A(ClfA), 및 류코톡신에 대한 항체 조합의 사용을 뒷받침하는 다양한 동물 모델을 도시한 개략도이다.

도 2는 적혈구(RBC) 용혈을 억제하는 데 있어서, AT(MEDI4893*) 단독에 대한 항체의 효능 및 ClfA(SAR114)와 류코톡신(SAN481-SYT*)에 대한 항체 조합의 효능과 비교하여 AT, ClfA, 및 류코톡신(MEDI6389)에 대한 항체 조합의 효능을 보여주는 그래프이다(실시예 1 참조).

도 3은 단핵구 생존력을 유지하는 데 있어서, 류코톡신(SAN481-SYT*) 단독에 대한 항체의 효능 및 AT(MEDI4893*)와 ClfA(SAR114)에 대한 항체 조합의 효능과 비교하여 AT, ClfA, 및 류코톡신(MEDI6389)에 대한 항체 조합의 효능을 보여주는 그래프이다(실시예 1 참조).

도 4는 피브리노겐(Fg) 결합을 억제하는 데 있어서, ClfA(SAR114) 단독에 대한 항체의 효능 및 AT(MEDI4893*)와 류코톡신(SAN481-SYT*)에 대한 항체 조합의 효능과 비교하여 AT, ClfA, 및 류코톡신(MEDI6389)에 대한 항체 조합의 효능을 보여주는 그래프이다(실시예 1 참조).

도 5는 S. 아우레우스 상처 단리균을 사용한 피부괴사 모델에서 SAN481-SYT*와 MEDI4893*의 조합이 SAN481-SYT* 또는 MEDI4893* 단독의 활성보다 우수함을 보여주는 그래프 및 이미지를 제공한다(실시예 2 참조).

도 6은 토끼 균혈증 모델에서 보호를 위해 AT, ClfA, 및 류코톡신의 중화가 필요함을 보여주는 그래프를 제공한다(실시예 3 참조).

도 7은 두 가지 다른 박테리아 혈류 감염(HA-MRSA NRS382(상단 패널) 및 CA-MRSA SF8300(하단 패널))에 대해 AT, ClfA, 및 류코톡신(MEDI6389)에 대한 항체 조합의 효능을 비교한 그래프를 제공한다(실시예 4 참조).

도 8은 당뇨병 마우스 피부괴사 모델에서 S. 아우레우스(SA), 녹농균(PA), 및 화농연쇄상구균(SP)의 혼합 감염이 SA 단독 감염에 비해 피부 병변의 봉합을 지연시켰음을 보여주는 그래프 및 이미지를 제공한다. 이미지는 피내 시험감염(Intra-dermal challenge) 후 43일째의 병변을 보여준다(실시예 5 참조).

도 9는 AT, ClfA, 및 류코톡신(MEDI6389)에 대한 항체의 조합이 혼합 박테리아 감염으로 인한 상처 치유를 개선함을 보여주는 그래프 및 이미지를 제공한다(실시예 5 참조).

도 10은 HIgB(서열번호 59), LukF(서열번호 60), 및 LukD(서열번호 61)의 서열 정렬을 제공한다.

도 11a 내지 도 11g는 높은 포도당 수치가 중증 S. 아우레우스 감염과 관련이 있음을 보여준다. (도 11a 및 도 11b) S. 아우레우스 감염 후 당뇨병 *db/db*(도 11a) 및 STZ(도 11b) 마우스는 비당뇨병 대조군에 비해 사망률이 증가하였다. (도 11c) S. 아우레우스 감염 후, 당뇨병 *db/db* 마우스는 비당뇨병 대조군과 유사한 S. 아우레우스 신장 수치를 보였다. (도 11d) S. 아우레우스 감염 후, 당뇨병 STZ 마우스는 비당뇨병 대조군과 유사한 S. 아우레우스 신장 수치를 보였다. (도 11e, 도 11f, 및 도 11g) S. 아우레우스 감염 전 1주 동안 로시글리타존으로 처치한 경우, 순환 포도당이 감소하였고(도 11e) 생존율이 증가했지만(도 11f), 신장의 박테리아 부담에는 영향을 주지 않았다(도 11g)(실시예 7 참조).

도 12a 내지 도 12d는 당뇨병 숙주의 전신 감염으로 인한 순환 NET의 AT-의존적 증가를 보여준다. (도 12a) S. 아우레우스 감염 후, 비당뇨병 대조군에 비해 당뇨병 마우스에서 증가된 혈청 NET가 ELISA로 검출되었다. (도 12b) 항-알파 독소 단클론 항체 MEDI4893*을 사용한 S. 아우레우스 알파 독소(AT)의 중화는 당뇨병 마우스에서 감염 48시간 후 혈청의 NE-DNA 복합체 수를 유의하게 감소시켰다. (도 12c) S. 아우레우스 감염 후, 웨스턴 블롯은 비당뇨병 대조군과 비교하여 당뇨병 마우스에서 시트룰린화 히스톤 H3(H3cit)의 증가를 보여주었다. (도 12d) S. 아우레우스 AT의 중화는 S. 아우레우스에 감염된 당뇨병 마우스의 생존율을 증가시켰다(실시예 8 참조).

도 13a 내지 도 13d는 당뇨병 *db/db* 마우스에서 저밀도 호중구(LDN)가 증가하였음을 보여준다. (도 13a) S. 아우레우스 감염 후, 감염된 당뇨병 *db/db* 마우스의 혈액 내 LDN의 양은 감염되지 않은 *db/db* 마우스 또는 비당뇨병 대조군에 비해 유의하게 증가하였다. (도 13b) S. 아우레우스 감염 전 1주 동안 로시글리타존으로 처치한 경우 감염 48시간 후 LDN이 감소하였다. (도 13c 및 도 13d) 감염 전 S. 아우레우스 AT의 중화는 당뇨병 *db/db* 마우스에서 LDN을 감소시켰지만(도 13c) 호중구의 전체 수에는 영향을 주지 않았다(도 13 d)(실시예 9 참조).

도 14는 S. 아우레우스 감염 후 당뇨병 STZ 마우스에서 저밀도 호중구 LDN이 증가했음을 보여준다(실시예 9 참조).

도 15a 내지 도 15d는 감염 전 TGFβ 중화 항체의 전달이 당뇨병 마우스에서 보호효과가 있음을 보여준다. (도 15a) TGFβ는 당뇨병 *db/db* 혈액에서 LDN의 수를 유의하게 증가시켰지만 비당뇨병 대조군 혈액에서는 그렇지 않았다. (도 15b 및 도 15c) S. 아우레우스 감염 전에 제공된 TGFβ 중화 항체의 전달은 혈액 내 LDN을 감소시켰지만(도 15b), 신장의 박테리아 양에는 영향을 주지 않았다(도 15c). (도 15d) 감염 전에 제공된 TGFβ 중화 항체의 전달은 당뇨병 *db/db* 마우스의 생존율을 증가시켰다(실시예 10 참조).

도 16a 내지 도 16e는 감염 전 αVβ6/8 경로의 차단이 당뇨병 마우스에서 보호효과가 있음을 보여준다. (도 16a) 감염 후, β8 양성 염증성 단핵구 및 수지상 세포(DC)는 당뇨병 *db/db* 마우스의 간에서 증가하였고, C57BKS 마우스에서는 그렇지 않았다. (도 16b) 인테그린 발현은 단핵구 표면에서 증가하였으며 전체 DC 수(DC에서의 β8 밀도가 아님)가 증가하였다. (도 16c) 감염 전에 αVβ6/8을 중화하면 항-αVβ6 항체 또는 대조군 항체(c-IgG)의 투여에 비해 혈류의 LDN이 감소하였다. (도 16d) 감염 전 αVβ6/8 중화는 신장의 박테리아 양에 영향을 주지 않았다. (도 16e) 감염 전에 αVβ6/8을 중화하면 대조군 항체(c-IgG)의 투여에 비해 생존율이 높아졌다(실시예 10 참조).

도 17a 내지 도 17c는 AT가 선천성 면역 세포에서의 αVβ8 발현과 무관하게 TGFβ의 활성화에 영향을 미친다는 것을 보여준다. (도 17a) pSMAD 수치는 나이브(naive) 당뇨병 마우스 및 감염된 비당뇨병 마우스에 비해 감염된 당뇨병 마우스의 간에서 더 높았다. (도 17b) AT를 중화하면 간에서 pSMAD 수치가 유의하게 감소하였다. (도 17c) AT 중화는 선천성 면역 세포를 발현하는 αVβ8의 수에 영향을 주지 않았다(실시예 11 참조).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 본 발명은 황색포도상구균 (S. 아우레우스) 알파 독소(AT), 응괴 인자 A(ClfA), 및 적어도 하나의 류코톡신에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 및 이의 항원-결합 단편)의 조합을 제공한다. 본 발명은 또한 예를 들어, S. 아우레우스 감염의 치료 또는 예방에 있어서 이러한 조합을 사용하는 방법을 제공한다.

[0048] ***I. 정의***

[0049] 본원에 사용된 용어 "알파 독소"또는 "AT"는 천연 알파 독소 폴리펩티드 및 알파 독소 폴리펩티드의 동형을 포함하되 이에 제한되지 않는 박테리아 알파 독소 폴리펩티드를 지칭한다. "알파 독소"는 전장의 처리되지 않은 알파 독소 폴리펩티드뿐만 아니라 세포 내에서 처리된 알파 독소 폴리펩티드의 형태를 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "S. 아우레우스 알파 독소"는 adsdiniktgttdigsnttvktgdlvtydkengmhkkvfysfiddknhnkkllvirtkgtiagqyrvyseeganksglawpsafkvqlqlpdnevaqisdyyprnsidtkeymstltygfngnvtgddtgkiggliganvsightlkyvqpdfktilesptdkkvgwkvifnnmvnqnwgpydrdswnpvygnqlfmktrngsmkaadnfldpnkassllssgfspdfatvitmdrkaskqqtnidviyervrddyqlhwtstnwkgtntkdkwtdrsserykidwekeemtn(서열번호 57)의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. S. 아우레우스 알파 독소 H35L 돌연변이는 adsdiniktgttdigsnttvktgdlvtydkengmlkkvfysfiddknhnkkllvirtkgtiagqyrvyseeganksglawpsafkvqlqlpdnevaqisdyyprnsidtkeymstltygfngnvtgddtgkiggliganvsightlkyvqpdfktilesptdkkvgwkvifnnmvnqnwgpydrdswnpvygnqlfmktrngsmkaadnfldpnkassllssgfspdfatvitmdrkaskqqtnidviyervrddyqlhwtstnwkgtntkdkwtdrsserykidwekeemtn(서열번호 5

8)의 서열을 갖는다.

[0050] "알파 독소 폴리뉴클레오티드", "알파 독소 뉴클레오티드", 또는 "알파 독소 핵산"은 알파 독소를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "응괴 인자 A" 또는 "ClfA"는 천연 응괴 인자 A 폴리펩티드 및 응괴 인자 A 폴리펩티드의 동형을 포함하되 이에 제한되지 않는 박테리아 응괴 인자 A 폴리펩티드를 지칭한다. "응괴 인자 A"는 전장의 처리되지 않은 응괴 인자 A 폴리펩티드뿐만 아니라 세포 내에서 처리된 응괴 인자 A 폴리펩티드의 형태를 포함한다. "응괴 인자 A 폴리뉴클레오티드", "응괴 인자 A 뉴클레오티드", 또는 "응괴 인자 A 핵산"은 알파 독소를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "류코톡신"은 천연 류코톡신 폴리펩티드 및 류코톡신 폴리펩티드의 동형을 포함하되 이에 제한되지 않는 박테리아 류코톡신 폴리펩티드를 지칭한다. "류코톡신"은 전장의 처리되지 않은 류코톡신 폴리펩티드뿐만 아니라 세포 내에서 처리된 류코톡신 폴리펩티드의 형태를 포함한다. 류코톡신에는 LukSF, 류코톡신 ED(LukED), HlgAB, HlgCB, 및 류코톡신 AB(LukAB, LukGH로도 알려짐)가 포함된다. 본원에 사용되는 용어 "S. 아우레우스 HIgB"는 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 본원에 사용되는 용어 "S. 아우레우스 LukF"는 서열번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 본원에 사용되는 용어 "S. 아우레우스 LukD"는 서열번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 본원에 사용되는 용어 "S. 아우레우스 HIgB"는 서열번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. (도 10 참조) "류코톡신 폴리뉴클레오티드", "류코톡신 뉴클레오티드", 또는 "류코톡신 핵산"은 류코톡신을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다.

[0053] 용어 "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역 내의 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질, 또는 전술한 것들의 조합과 같은 표적을 인식하고 이에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 의미한다. 본원에 사용되는 용어 "항체"는 항체가 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 온전한 다클론 항체, 온전한 단클론 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체를 포함하는 융합 단백질, 및 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포함한다. 항체는 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마, 및 뮤로 지칭되는 자신의 중쇄 불변 도메인의 독자성에 기초하여, 5가지 주요 면역글로불린 부류: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 또는 이의 하위 부류(이소형)(예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2) 중 임의의 것일 수 있다. 상이한 부류의 면역글로불린은 상이하면서도 널리 공지되어 있는 서브유닛 구조 및 3차원 형상을 갖는다. 항체는 네이키드 항체이거나, 독소, 방사성 동위원소 등과 같은 다른 분자에 접합될 수 있다.

[0054] 본원에 사용되는 용어 "단클론 항체"는 B-세포의 단일 클론에 의해 생성되며 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 지칭한다. 대조적으로, 용어 "다클론 항체"는 상이한 B-세포에 의해 생성되며 동일한 항원의 상이한 에피토프에 결합하는 항체 집단을 지칭한다.

[0055] 용어 "항체 단편"은 온전한 항체의 일부분을 지칭한다. "항원-결합 단편", "항원-결합 도메인", 또는 "항원-결합 영역"은 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부분을 지칭한다. 항원-결합 단편은 온전한 항체의 항원 결정 영역(예를 들어, 상보성 결정 영역(CDR))을 포함할 수 있다. 항체의 항원-결합 단편의 예로는 Fab, Fab', F(ab')2, 및 Fv단편, 선형 항체, 및 단쇄 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 항체의 항원-결합 단편은 임의의 동물종, 예컨대, 설치류(예를 들어, 마우스, 래트, 또는 햄스터) 및 인간으로부터 유래될 수 있거나 또는 인공적으로 생성될 수 있다.

[0056] 전체 항체는 전형적으로 4개의 폴리펩티드, 즉 중(H)쇄 폴리펩티드의 두 개의 동일한 카피 및 경(L)쇄 폴리펩티드의 두 개의 동일한 카피로 이루어진다. 각각의 중쇄는 하나의 N-말단 가변(VH) 영역 및 3개의 C-말단 불변(CH1, CH2, 및 CH3) 영역을 포함하며, 각각의 경쇄는 하나의 N-말단 가변(VL) 영역 및 하나의 C-말단 불변(CL) 영역을 포함한다. 경쇄 및 중쇄의 각 쌍의 가변 영역은 항체의 항원 결합 부위를 형성한다. VH 및 VL 영역은 동일한 일반 구조를 가지며, 각 영역은 4개의 프레임워크 영역을 포함하며, 그 서열은 상대적으로 보존된다. 본원에 사용되는 용어 "프레임워크 영역"은 초가변 또는 상보성 결정 영역(CDR)들 사이에 위치된 가변 영역 내의 상대적으로 보존된 아미노산 서열을 지칭한다. 각각의 가변 도메인에는 4개의 프레임워크 영역이 존재하며, 이것은 FR1, FR2, FR3, 및 FR4로 지정된다. 프레임워크 영역은 가변 영역의 구조적 프레임워크를 제공하는 β 시트를 형성한다(예를 들어, 문헌[C.A. Janeway et al. (eds.), *Immunobiology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York, NY (2001)] 참조). CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 알려진 3개의 CDR은 항원 결합을 담당하는, 항체의 "초가변 영역"을 형성한다.

[0057] 용어 "VL" 및 "VL 도메인"은 상호교환적으로 사용되어 항체의 경쇄 가변 영역을 지칭한다.

[0058] 용어 "VH" 및 "VH 도메인"은 상호교환적으로 사용되어 항체의 중쇄 가변 영역을 지칭한다.

[0059] 용어 "카바트 넘버링" 및 유사한 용어는 당업계에서 인지되고, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 잔기를 넘버링하는 시스템을 지칭한다. 특정 양태에서, CDR은 카바트 넘버링 시스템에 따라 결정될 수 있다(예를 들어, 문헌[Kabat EA & Wu TT (1971) Ann NY Acad Sci 190: 382-391 및 Kabat EA *et al.*, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참조). 카바트 넘버링 시스템을 사용하면, 항체 중쇄 분자 내의 CDR은 전형적으로, 35번 이후에 1개 또는 2개의 추가 아미노산(카바트 넘버링 체계에서 35A 및 35B라고 지칭됨)을 선택적으로 포함할 수 있는 31 내지 35번 아미노산 위치(CDR1), 50 내지 65번 아미노산 위치(CDR2), 및 95 내지 102번 아미노산 위치(CDR3)에 존재한다. 카바트 넘버링 시스템을 사용하면, 항체 경쇄 분자 내의 CDR은 전형적으로 24 내지 34번 아미노산 위치(CDR1), 50 내지 56번 아미노산 위치(CDR2), 및 89 내지 97번 아미노산 위치(CDR3)에 존재한다. 구체적인 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 CDR은 카바트 넘버링 체계에 따라 결정되었다.

[0060] 코티아(Chothia)는 대신 구조적 루프의 위치를 나타낸다(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). 카바트 넘버링 규칙을 사용하여 넘버링했을 때 코티아 CDR-H1 루프의 말단은 루프의 길이에 따라 H32 내지 H34로 달라진다(이는 카바트 넘버링 체계가 삽입을 H35A 및 H35B에 위치시키기 때문이다; 35A와 35B가 존재하지 않는 경우, 루프는 32에서 종결되고; 35A만 존재할 경우, 루프는 33에서 종결되며; 35A 및 35B 둘 다 존재할 경우, 루프는 34에서 종결된다). AbM 초가변 영역은 카바트 CDR과 코티아 구조적 루프 사이의 절충을 나타내며, Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된다.

[0061]

루프	카바트		코티아
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B (카바트 넘버링)	H26-H32..34
H1	H31-H35	H26-H35 (코티아 넘버링)	H26-H32
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

[0062] 본원에 사용된 용어 "불변 영역" 또는 "불변 도메인"은 상호 교환적인 것으로, 당업계에서의 통상적인 의미를 갖는다. 불변 영역은 항원에 대한 항체의 결합에 직접 관여하지 않지만 Fc 수용체와의 상호 작용과 같은 다양한 이펙터(effector) 기능을 나타낼 수 있는 항체 부분, 예를 들어, 경쇄 및/또는 중쇄의 카르복실 말단 부분이다. 면역글로불린 분자의 불변 영역은 일반적으로 면역글로불린 가변 도메인에 비해 보다 보존된 아미노산 서열을 갖는다.

[0063] 본원에 사용된 용어 "중쇄"는, 항체와 관련하여 사용된 경우, 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초한 임의의 별개의 유형, 예를 들어, 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ε), 감마(γ), 및 뮤(μ)를 지칭할수 있으며, 이는 각각 항체의 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM 부류(IgG의 하위부류, 예를 들어, IgG_1, IgG_2, IgG_3, 및 IgG_4 포함)를 형성한다. 중쇄 아미노산 서열은 당업계에 널리 공지되어 있다. 구체적 구현예에서, 중쇄는 인간 중쇄이다.

[0064] 본원에 사용된 용어 "경쇄"는, 항체와 관련하여 사용된 경우, 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초한 임의의 별개의 유형, 예를 들어, 카파(κ) 또는 람다(λ)를 지칭할 수 있다. 경쇄 아미노산 서열은 당업계에 널리 공지되어 있다. 구체적 구현예에서, 경쇄는 인간 경쇄이다.

[0065] "키메라" 항체는 인간 영역 및 비인간 영역 둘 다를 포함하는 항체 또는 이의 단편을 지칭한다. "인간화" 항체는 인간 항체 스캐폴드 및 비인간 항체로부터 얻어지거나 유래된 적어도 하나의 CDR을 포함하는 항체이다. 비인간 항체는 임의의 비인간 동물, 예컨대, 설치류(예를 들어, 마우스 또는 래트)로부터 단리된 항체를 포함한다. 인간화 항체는 비인간 항체로부터 얻어지거나 유래된 1개, 2개, 또는 3개의 CDR을 포함할 수 있다. 완전 인간 항체는 비인간 동물로부터 얻어지거나 유래된 어떠한 아미노산 잔기도 포함하지 않는다. 완전 인간 및 인간화

항체는 인간에서 면역 반응을 유도하는 데 있어서 마우스 또는 키메라 항체보다 더 위험도가 낮다고 인식될 것이다(예를 들어, 문헌[Harding et al., *mAbs*, *2*(3): 256-26 (2010)] 참조).

[0066] 본원에 사용된 용어 "에피토프"는 당업계의 용어이며, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 국소 영역을 지칭한다. 에피토프는, 예를 들어, 폴리펩티드의 인접 아미노산(선형 또는 인접 에피토프)일 수 있거나, 또는 에피토프는, 예를 들어, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드들의 2개 이상의 비인접 영역으로부터 함께 형성될 수 있다(입체형태적, 비선형, 불연속적, 또는 비인접 에피토프). 소정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 결합하는 에피토프는, 예를 들어, NMR 분광법, X-선 회절 결정학 연구, ELISA 분석, 질량 분광측정법과 결합된 수소/중수소 교환(예를 들어, 액체 크로마토그래피 전기분무 질량 분광측정법), 어레이-기반 올리고-펩티드 스캐닝 분석, 및/또는 돌연변이유발 맵핑(예를 들어, 부위-특이적 돌연변이유발 맵핑)에 의해 측정될 수 있다. X선 결정학에서, 결정화는 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 달성될 수 있다(예를 들면, Giege R *et al.,* (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) Eur J Biochem 189: 1-23; Chayen NE (1997) Structure 5: 1269-1274; McPherson A (1976) J Biol Chem 251: 6300-6303). 항체/이의 항원-결합 단편: 항원 결정은 널리 공지된 X-선 회절 기술을 사용하여 연구될 수 있고, 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 X-PLOR(Yale University, 1992, Molecular Simulations, Inc.에서 배포; 예컨대, 문헌[Meth Enzymol (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW *et al.*; U.S. 2004/0014194), 및 BUSTER (Bricogne G (1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1): 37-60; Bricogne G (1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, ed Carter CW; Roversi P *et al.,* (2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10): 1316-1323] 참조)을 사용하여 정제될 수 있다. 돌연변이유발 맵핑 연구는 당업자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 기술을 포함하는 돌연변이유발 기술에 대한 설명은 문헌[Champe M *et al.,* (1995) J Biol Chem 270: 1388-1394 및 Cunningham BC & Wells JA (1989) Science 244: 1081-1085]을 참조한다.

[0067] 참조 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는" 항체는 참조 항체와 동일한 아미노산 잔기에 결합하는 항체를 지칭한다. 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체의 능력은 수소/중수소 교환 분석(Coales et al. Rapid Commun. Mass Spectrom. 2009; 23: 639-647 참조) 또는 x-선 결정학에 의해 측정될 수 있다.

[0068] 본원에 사용된 용어 "면역특이적 결합", "면역특이적 인식", "특이적 결합", 및 "특이적 인식"은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 맥락에서 유사한 용어이다. 이들 용어는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 자신의 항원-결합 도메인을 통해 에피토프에 결합함을 나타내고, 이 결합이 항원 결합 도메인과 에피토프 사이에 약간의 상보성을 수반함을 나타낸다. 따라서, 예를 들어, 제1 S. 아우레우스 류코톡신에 "특이적으로 결합"하는 항체는 또한 다른 S. 아우레우스 류코톡신에 결합할 수 있지만, 비관련, 비류코톡신 단백질에 대한 결합 정도는 방사면역분석(RIA), 효소 결합 면역 흡착 분석(ELISA), BiaCore, 또는 옥텟 결합 분석에 의해 측정시, 제1 S. 아우레우스 류코톡신에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다.

[0069] 항체가 소정 에피토프에 대한 참조 항체의 결합을 어느 정도 차단하는 정도로 그 에피토프 또는 중첩 에피토프에 우선적으로 결합하는 경우 항체는 에피토프에 대한 참조 항체의 결합을 "경쟁적으로 억제한다"고 언급된다. 경쟁적 억제는 예를 들면, 경쟁 ELISA 분석과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. 항체는 주어진 에피토프에 대한 참조 항체의 결합을 적어도 90%, 적어도 80%, 적어도 70%, 적어도 60%, 또는 적어도 50% 경쟁적으로 억제하는 것으로 언급될 수 있다.

[0070] 용어 "핵산 서열"은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있고 비천연 또는 변경된 뉴클레오티드를 포함할수 있는, DNA 또는 RNA의 중합체(즉, 폴리뉴클레오티드)를 포괄하는 것이다. 본원에 사용된 용어 "핵산" 및 "폴리뉴클레오티드"는 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체 형태인 리보뉴클레오티드(RNA) 또는 데옥시뉴클레오티드(DNA)를 지칭한다. 이러한 용어들은 분자의 일차 구조를 지칭하고, 따라서 이중 및 단일가닥의 DNA, 및 이중 및 단일가닥의 RNA를 포함한다. 이 용어들은 뉴클레오티드 유사체로부터 생성된 RNA 또는 DNA의 유사체 및 메틸화되고/되거나 캡핑된 폴리뉴클레오티드(단, 이로 제한되지 않음)와 같은 변형된 폴리뉴클레오티드를 등가물로서 포함한다. 핵산은 일반적으로 인산 결합을 통해 연결되어 핵산 서열 또는 폴리뉴클레오티드를 형성하지만, 여러 다른 결합(예를 들어, 포스포로티오에이트, 보라노포스페이트 등)이 당업계에 공지되어 있다

[0071] S. 아우레우스 감염은 예를 들어 피부 또는 연조직 감염(SSTI) 또는 균혈증으로서 발생할 수 있다. S. 아우레우스 박테리아는 혈류를 통해 이동하여 신체 부위를 감염시켜 폐렴, ICU 폐렴, 당뇨병 하지 감염, 당뇨병 족부 궤양(DFU), 뼈 또는 관절 감염, 기기 감염, 상처 감염, 수술 부위 감염, 또는 골수염을 유발할 수 있다.

[0072] 본원에 사용된 "형질감염", "형질전환", 또는 "형질도입"은 물리적 또는 화학적 방법을 사용하여 하나 이상의

외인성 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포에 도입하는 것을 지칭한다. 여러 형질감염 기술이 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 인산칼슘 DNA 공침을 포함한다(예를 들어, Murray E.J. (ed.), *Methods in Molecular Biology, Vol. 7, Gene Transfer and Expression Protocols*, Humana Press (1991); DEAE-덱스트란; 전기천공; 양이온성 리포솜-매개 형질감염; 텅스텐 입자-촉진 마이크로입자 충격(Johnston, *Nature*, *346*: 776-777 (1990)); 및 인산스트론튬 DNA 공침(Brash et al, *Mol. Cell Biol.*, *7*: 2031-2034 (1987)) 참조). 파지 또는 바이러스 벡터는 적합한 패키징 세포(이 중 다수는 시판중임)에서 감염성 입자를 성장시킨 후 숙주 세포에 도입될 수 있다.

[0073] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하는" 등은 목적하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지칭한다. 일 구현예에서, 이러한 효과는 질환 및/또는 질환에서 기인한 부작용을 일부 또는 완전히 치유한다는 면에서 치료적일 수 있다.

[0074] "치료적 유효량"은 목적하는 치료 결과(예를 들어, S. 아우레우스 감염의 치료)를 필요한 기간 동안 필요한 투여량으로 달성하는 데 효과적인 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 인자, 및 개체에서 목적하는 반응을 유도하기 위한 항체 또는 항원-결합 단편의 능력에 따라 달라질 수 있다.

[0075] "예방적 유효량"은 목적하는 예방적 결과(예를 들어, S. 아우레우스 감염 또는 질환 발병의 예방)를 필요한 기간 동안 필요한 투여량으로 달성하는 데 효과적인 양을 지칭한다.

[0076] 본원에 사용된 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 생물학적 작용의 목적 부위로 약물, 예를 들어, 항-S. 아우레우스 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 조합의 전달을 가능하게 하도록 사용될 수 있는 방법(예: 정맥내 투여)을 지칭한다. 본원에 기재된 제제 및 방법과 함께 사용될 수 있는 투여 기술은, 예를 들어, 문헌 [Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current edition, Pergamon; 및 Remington's, *Pharmaceutical Sciences*, current edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa]에 기재되어 있다.

[0077] 하나 이상의 추가 치료제와 "조합된" 투여는 동시(병행) 투여 또는 임의의 순서의 연속 투여를 포함한다.

[0078] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 단수형은 문맥이 달리 명시하지 않은 한, 복수형을 포함한다.

[0079] 구체적으로 언급되거나, 문맥상 명확하지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다. 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A," 및 "B"를 모두 포함하는 것이다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독)와 같은 각 구현예를 포괄하는 것이다.

[0080] ***II. 항-포도상구균 항체 및 이의 조합***

[0081] 본원에 제공된 바와 같이, S. 아우레우스 단백질에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 및 단편)은 조합하여 사용될 수 있다. 특히, S. 아우레우스 알파 독소(AT) 단백질에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편, S. 아우레우스 응괴 인자 A(ClfA) 단백질에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편, 및 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신 단백질에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편은 유리하게는 조합하여 사용될 수 있다.

[0082] 알파 독소(AT)는 폐렴, 피부 및 연조직 감염(SSTI), 및 균혈증을 비롯한 여러 S. 아우레우스 질환의 주요 독성 인자이다(Bubeck Wardenburg, J. and O. Schneewind, *J. Exp. Med.*, *205*: 287-294 (2008); Inoshima et al., *J. Invest. Dermatol.*, *132*: 1513-1516 (2012); 및 상기 Foletti 등의 문헌). 항-AT 단클론 항체를 사용한 수동 면역화는 폐렴 및 피부괴사 모델에서 질환 중증도를 감소시켰고(Hua et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, *58*: 1108-1117 (2014); Tkaczyk et al., *Clin. Vaccine Immunol.*, *19*: 377-385 (2012); 및 Ragle, B.E. and J. Wardenburg Bubeck, *Infect. Immun.*, *77*: 2712-2718 (2009)), H35L 돌연변이를 포함하는 AT 톡소이드(ATH35L)를 사용한 백신접종은 마우스 치사 균혈증 및 폐렴 모델에서 사망으로부터 보호하였다(상기 Bubeck Wardenburg의 문헌, 상기 Foletti 등의 문헌, 상기 Hua 등의 문헌, 상기 Ragle의 문헌, Menzies, B.E. and D.S Kernodle, *Infect. Immun.*, *77*: 2712-2718 (2009); 및 Adhikari et al., *PLoS One*, *7*: e38567 (2012)). AT는 패혈증의 과염증 반응 특성의 자극, 및 내피 밀착 연접부(endothelial tight junction)의 ADAM10-매개 절단 활성화를 포함하여, 균혈증 및 패혈증 동안 S. 아우레우스 발병기전의 여러 양상에 기여하는데, 이것은 혈관 온전성의 손실로 이어진다(Powers et al., *J Infect. Dis.*, *206*: 352-356 (2012); Wilke, G.A. and J. Bubeck Wardenburg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *107*: 13473-13478 (2010); 및 Becker et al.,

J Innate Immun., *6*: 619-631 (2014)). AT는 또한 혈소판을 표적화 하는 것으로 입증되었으며, 손상된 내피 장벽의 복구를 방지하고 혈소판-호중구 응집체 형성을 통해 장기부전을 촉진시킨다(Powers et al., *Cell Host Microbe*, *17*: 775-787 (2015)). 알파 독소 구조 및 기능은 예를 들어, 문헌[Bhakdi, S. and J. Tranum-Jensen, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, *55*(4): 733-751 (1991)]에 상세히 기재되어 있다.

[0083] AT에 결합하는 단클론 항체 및 다클론 항체는 당업계에 공지되어 있고(예를 들어, 문헌[Hua et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, *58*(2): 1108-1117 (2014); 및 Oganesyan et al., *J. Biol. Chem.*, *289*: 29874-29880 (2014)] 참조), 예를 들어, Sigma Aldrich(St. Louis, MO) 및 AbCam(Cambridge, MA)와 같은 공급원으로부터 상업적으로 입수 가능하다. AT에 결합하는 예시적인 항체는 예를 들어 WO 2012/109285 및 WO 2014/074540에 개시되어 있다(이들 모두는 전체가 본원에 참조로 포함됨).

[0084] 일 예에서, S. 아우레우스 알파 독소(AT)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 (i) 서열번호 1의 CDR1 아미노산 서열, 서열번호 2의 CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 3의 CDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드, 및 (ii) 서열번호 10의 CDR1 아미노산 서열, 서열번호 11의 CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 12의 CDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함하거나, 이들로 본질적으로 구성되거나, 또는 이들로 구성된다. 다른 예에서, S. 아우레우스 AT에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)의 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 19의 가변 영역 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성된다. 다른 예에서, S. 아우레우스 AT에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)의 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 33의 가변 영역 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성된다. 다른 예에서, S. 아우레우스 AT에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성되는 가변 중쇄 및 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성되는 경쇄 가변 영역을 포함하거나, 이들로 본질적으로 구성되거나, 또는 이들로 구성된다. 다른 예에서, S. 아우레우스 AT에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성되는 중쇄 및/또는 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성되는 경쇄 가변 영역을 포함하거나, 이들로 본질적으로 구성되거나, 또는 이들로 구성된다.

[0085] 여러 S. 아우레우스 표면 부착소(adhesin) 중에서, 응괴 인자 A(ClfA)가 중증 혈류 감염에 중요한 역할을 하는 것으로 입증되어 있다(Foster et al., *Nat. Rev. Microbiol.*, *12*: 49-62 (2014); 및 Murphy et al., *Hum. Vaccin.*, *7*(Suppl): 51-59 (2011)). ClfA는 피브리노겐에 결합하고, 피브리노겐에 대한 박테리아 부착 및 박테리아 응괴 모두를 촉진시키는데, 이 둘은 모두 S. 아우레우스 혈류 감염 발병에 있어 핵심 요인이다(Vaudaux et al., *Infect. Immun.*, *63*: 585-590 (1995); McDevitt et al., *Mol. Microbiol.*, *11*: 237-248 (1994); 및 McDevitt et al., *Eur. J. Biochem.*, *247*: 416-424 (1997)). 손상 부위에서 피브린 및 피브리노겐에 결합하거나 인드웰링 디바이스(indwelling device) 상에 코팅된 ClfA는 박테리아 집락화(상기 Foster 등의 문헌) 및 세균 응괴를 촉진시킬 수 있으며, 박테리아 침입성을 향상시키는 것으로 판단된다(McDevitt et al., *Eur. J. Biochem.*, *247*: 416-424 (1997); McAdow et al., *PLoS Pathog.*, *7*:e1002307 (2011); Flick et al., *Blood*, *121*: 1783-1794 (2013); 및 Rothfork et al., *J. Immunol.*, *171*: 5389-5395 (2003)). ClfA는 또한 옵소닌식세포작용 박테리아 사멸(OPK)에 요구되는 보체 침전(complement deposition)을 손상시킨다고 보고되어 있다(Hair et al., *Infect. Immun.*, *78*: 1717-1727 (2010)). 이러한 발견과 일관되게, 동질유전자 ΔclfA 돌연변이체는 감염 모델에서 감소된 독성을 나타내었다(상기 McAdow 등의 문헌; Josefsson et al., *PLoS One*, *3*: e2206 (2008); 및 Josefsson et al., *J Infect. Dis.*, *184*: 1572-1580 (2001)). 또한, 인간 항-ClfA-강화 정맥내(i.v.) 면역글로불린(Ig)(INH-A21 또는 Veronate) 또는 단클론 항체(테피바주맙(tefibazumab) 또는 Aurexis)를 사용한 수동 면역화는 S. 아우레우스 혈류 감염 환자에 대한 질환 결과를 개선시켰다(Vernachio et al., *Antimcirob. Agents Chemother.*, *47*: 3400-3406 (2003); 및 Vernachio et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, *50*: 511-518 (2006)). 그러나, 이러한 항체 제제는 조산아(very-low-birth-weight infant)에서 S. 아우레우스 균혈증의 예방 또는 치료를 위해 반코마이신을 사용한 예방법 또는 보조 요법의 임상 연구에서 결과를 개선시키지 못했다(DeJonge et al., *J. Pediatr.*, *151*: 260-265 (2007); Capparelli et al., Antimicrob. Agents Chemother., 49: 4121-4127 (2005); 및 Bloom et al., *Pediatr. Infect. Dis.*, *24*: 858-866 (2005)). ClfA 구조 및 기능은 예를 들어, 문헌[McDevitt et al., *Mol. Microbiol.*, *11*: 237-248 (1994)]에 상세히 기재되어 있다.

[0086] ClfA에 결합하는 단클론 항체 및 다클론 항체는 당업계에 공지되어 있고(예를 들어, 문헌[미국 특허 제 7,364,738호; Hall et al., *Infect. Immun.*, *71*(12): 6864-6870 (2003); 및 Vernachio et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, *47*(11): 3400-3406 (2003)] 참조), 예를 들어 Creative Biolabs(Shirley, NY)와 같은 공급원으로부터 상업적으로 입수 가능하다. ClfA에 결합하는 예시적인 항체는 예를 들어 WO 2014/074540 및 US 62/702,762에 개시되어있다(이들 모두는 전체가 본원에 참조로 포함됨).

[0087] 일 예에서, S. 아우레우스 응괴 인자 A(ClfA)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편 (예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 (i) 서열번호 4의 CDR1 아미노산 서열, 서열번호 5의 CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 6의 CDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드, 및 (ii) 서열번호 13의 CDR1 아미노산 서열, 서열번호 14의 CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 15의 CDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함하거나, 이들로 본질적으로 구성되거나, 또는 이들로 구성된다. 다른 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)의 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 20의 가변 영역 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성된다. 다른 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)의 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 34의 가변 영역 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성된다. 다른 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성되는 가변 중쇄 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성되는 경쇄 가변 영역을 포함하거나, 이들로 본질적으로 구성되거나, 또는 이들로 구성된다. 소정 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 CSYHLC(서열번호 55), MHEACSYHLCQKSLSLS(서열번호 56)의 아미노산 서열, 또는 서열번호 49의 아미노산 233~454를 포함하는 중쇄 불변 도메인을 포함한다. 다른 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성되는 중쇄 및/또는 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성되는 경쇄 가변 영역을 포함하거나, 이들로 본질적으로 구성되거나, 또는 이들로 구성된다.

[0088] 다른 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)(예를 들어, CDR, VH 및/또는 VL을 갖는 항체, 또는 SAR114-N3Y의 중쇄 및/또는 경쇄)은 피브리노겐 결합 억제 분석에서 ClfA001, ClfA002, 및 ClfA004에 대한 IC50이 서로 2 μg/ml 이내이다. 예를 들어, ClfA001, ClfA002, 및 ClfA004에 대한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 IC_{50}은 모두 1 μg/ml 내지 5 μg/ml일 수 있다. ClfA001, ClfA002, 및 ClfA004에 대한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합 친화도(K_D)는 모두 200 pM 내지 350 pM일 수 있다.

[0089] 다른 예에서, S. 아우레우스 ClfA에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)(예를 들어, CDR, VH 및/또는 VL을 갖는 항체, 또는 SAR114-N3Y의 중쇄 및/또는 경쇄)은 23℃에서 14일 동안 2 kLux/hr의 기존 백색광에 노출된 후 5% 이하만큼 감소하는 단량체 순도를 가진다.

[0090] 류코톡신은 S. 아우레우스 독성 인자의 또 다른 유형이다. 류코톡신은 파괴를 위해 광범위한 면역 세포를 표적화한다. 류코톡신은 Panton-Valentine 류코시딘(LukSF라고도 알려진 LukSF-PV), 류코톡신 ED(LukED), 감마 헤몰리신(두 가지 독소(HIgAB 및 HIgCB)로 존재), 및 류코톡신 AB(LukGH라고도 알려진 LukAB)를 포함한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 LukF, LukD, 및/또는 HIgAB에 결합한다. 소정 예에서, 적어도 하나의 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 LukF, LukD, 및 HIgB에 결합한다.

[0091] 일 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편 (예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 (i) 서열번호 7의 CDR1 아미노산 서열, 서열번호 8의 CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 9의 CDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드, 및 (ii) 서열번호 16의 CDR1 아미노산 서열, 서열번호 17의 CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 18의 CDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함하거나, 이들로 본질적으로 구성되거나, 또는 이들로 구성된다. 다른 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)의 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 32의 가변 영역 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성된다. 다른 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)의 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 46의 가변 영역 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질

적으로 구성되거나, 또는 이로 구성된다. 다른 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성되는 가변 중쇄 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성되는 경쇄 가변 영역을 포함하거나, 이들로 본질적으로 구성되거나, 또는 이들로 구성된다. 다른 예에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성되는 중쇄 및/또는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 또는 이로 구성되는 경쇄 가변 영역을 포함하거나, 이들로 본질적으로 구성되거나, 또는 이들로 구성된다.

[0092] 예시적인 항-AT, 항-ClFA, 및 항-류코톡신 항체의 서열이 하기에 제공된다. 추가 항-AT 항체는 예를 들어 미국 특허 제9,527,905호에서 제공되며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 특정 예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AT, ClfA, 또는 적어도 하나의 류코톡신에 결합하고, 아래 2개의 표에 열거된 항체의 6개 CDR(즉, 첫 번째 표에 열거된 항체의 3개 VH CDR 및 두 번째 표에 열거된 동일한 항체의 3개 VL CDR)을 포함한다.

[0093] 항-AT 항체 MEDI4893은 국제 특허 출원 공개 WO 2012/109285 및 WO 2014/074540(이들 모두는 전체가 본원에 참조로 포함됨)에 이미 기재된 MEDI4893* 또는 "LC10"의 반감기 연장(YTE) 버전이다. 항-ClfA 항체 SAR114-N3Y는 미국 가출원 번호 62/702,762에 기재되어 있다. 항 류코톡신 항체 SAN481-SYT는 SAN481-SYT*의 반감기 연장(YTE) 버전이다. SAN481-SYT*는 YTE 돌연변이를 포함하지 않는다.

VH CDR 아미노산 서열

[0094]

항체명	항체 표적	**VH CDR1 (서열번호)**	**VH CDR2 (서열번호)**	**VH CDR3 (서열번호)**
MEDI4893 및 MEDI4893*	AT	SHDMH(서열번호 1)	GIGTAGDTYYPDSVKG(서열번호 2)	DRYSPTGHYYGMDV(서열번호 3)
SAR114 및 SAR114-N3Y	ClfA	NSYWS(서열번호 4)	YLYSSGRTNYTPSLKS(서열번호 5)	THLGGFHYGGGFWFDP(서열번호 6)
11H10	ClfA	SFAMS(서열번호 62)	AISGSGGNTYYADSVKG(서열번호 63)	IAFDI(서열번호 64)
SAN481-SYT 및 SAN481-SYT*	류코톡신	TYAMH(서열번호 7)	VTSFDGSNEYYIDSVKG(서열번호 8)	DEYTGGWYSVGY(서열번호 9)

VL CDR 아미노산 서열

[0095]

항체	항체 표적	**VL CDR1 (서열번호)**	**VL CDR2 (서열번호)**	**VL CDR3 (서열번호)**
MEDI4893 및 MEDI4893*	AT	RASQSISSWLA(서열번호 10)	KASSLES(서열번호 11)	KQYADYWT(서열번호 12)
SAR114 및 SAR114-N3Y	ClfA	RASQSITSYLN(서열번호 13)	ASSSLQS(서열번호 14)	QESYSTPPT(서열번호 15)
11H10	ClfA	RASQGIRNDLG(서열번호 65)	VASSLQS(서열번호 66)	LQHNSYPFT(서열번호 67)
SAN481-SYT 및 SAN481-SYT*	류코톡신	SGSSYNIGSNYVY(서열번호 16)	RSIQRPS(서열번호 17)	AAWDDSLRAWV(서열번호 18)

[0096] 특정 예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AT, ClfA, 또는 적어도 하나의 류코톡신에 결합하고, 예를 들어, VL과 조합하여, 하기 표에 열거된 항체의 VH를 포함한다.

가변 중쇄(VH) 아미노산 서열

항체	항체 표적	VH 아미노산 서열 (서열번호)
MEDI4893 및 MEDI4893*	AT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHDMHWVRQA TGKGLEWVSGIGTAGDTYYPDSVKGRFTISRENAKNSLYLQ MNSLRAGDTAVYYCARDRYSPTGHYYGMDVWGQGTTVT VSS(서열번호 19)
SAR114 및 SAR114-N3Y	ClfA	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIQNSYWSWIRQPPG KGLEWIGYLYSSGRTNYTPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARTHLGGFHYGGGFWFDPWGQGTLVTVS S(서열번호 20)
11H10	ClfA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGGNTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIAFDIWGQGTMVT VSS(서열번호 68)
SAR72	ClfA	EVQLVESGGGLVKPGGSLRVSCAASGFSFRNALMSWVRQA PGKGLEWVGRSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLKTEDTAVYYCTTGPGGGPPGDYYYDGMDVWGQG TTVTVSS(서열번호 21)
SAR80	ClfA	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMTWVRQA PGKGLEWVGRIRSKTAGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTL YLQMTSLKIEDTALYYCMTDGLGLLNFGDSDPHHYWGQGT RVTVSS 서열번호 22)
SAR113	ClfA	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKAXGYXFTSYWIGWVRQV PGKGLEWMGIIYPGDSDTRHSPSFQGQVTISVDKSISTAYLQ WSSLKASDSAMYYCARHQSGSHGFDAFEIWGQGTMVTVSS (서열번호 23)
SAR132	ClfA	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFTNYWIAWVRQM PGKGLEWMGIIYSGDSDTRYSPSFLGQVSISVDKSFTTAYLQ WRSLKASDTAMYYCARRPGGQKPYDYWGQGTLVTVSS(서 열번호 24)
SAR352	ClfA	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFNNAWMSWVRQA PGKGLEWVGRIKSETAGGTTDYAAPVKGRFSISRDDSRNTL YLEMNSLKTEDTAVYYCTTDSYTPLEEPCPNGVCYTYYYY GMDVWGQGTTVTVSS(서열번호 25)
SAR372	ClfA	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFNRYSMNWVRQA PGKGLEWVSYISSSSSPIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRDEDTAVYYCASRVTLGLEFDFWGQGTLVTVSS(서열 번호 26)
SAR510	ClfA	QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMCVGWIRQP PGKALEWLALIEWDDDKYYNTSLKTRLSISKDTSKNQVVLT
		MTNMDPVDTGTYYCARHSSSSRGFDYWGQGALVTVSS(서 열번호 27)
SAR547	ClfA	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWIAWVRQMP GKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSTATAYLQ WSSLNASDSAMYYCARQGGSHGYDAFHMWGQGTMVTVS S(서열번호 28)
SAS1	ClfA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSTYALNWVRQAP GKGLEWVAGINGTGYNTYYADSVRGRFTISRDNSKNTVTLE MNSLRVEDTATYYCHKVPWWGQGTLVSVSS(서열번호 29)
SAS19	ClfA	QVQLQESGPRLVKPSETLSLTCFVSGGSINNSYWTWIRQPPG QGLEWIGFVFSSGRTNYSPSLKSRVTISVDTSKNLFSLRLTSV TAADTAVYFCARQVHYDFWSGYSLTKTNWFDPWGQGTLV TVSS(서열번호 30)
SAS203	ClfA	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGSINNSYWTWIRQPPG QGLEWIGFVYSSGRTYYSPSLKSRVTISVDTSKNFFSLRLNS VTAADTAVYFCARQVHYDLWSGYSLTKTNWFDPWGQGTL VTVSS(서열번호 31)
SAN481-SYT 및 SAN481-SYT*	류코톡신	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQA PGRGLEWVAVTSFDGSNEYYIDSVKGRFTISRDNTKNTLYL QMTGLRVEDTALYFCARDEYTGGWYSVGYWGQGTLVTVS S(서열번호 32)

[0097]

[0098]

[0099] 특정 예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AT, ClfA, 또는 적어도 하나의 류코톡신에 결합하고, 예를 들어, VH, 선택적으로 상기 표에 열거된 동일한 항체의 VH와 조합하여, 하기 표에 열거된 항체의 VL을 포함한다.

가변 경쇄(VL) 아미노산 서열

항체	항체 표적	VL 아미노산 서열 (서열번호)
MEDI4893 및 MEDI4893*	AT	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPG KAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT YYCKQYADYWTFGQGTKVEIK(서열번호 33)
SAR114 및 SAR114-N3Y	ClfA	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITSYLNWYQQKPGK APKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQESYSTPPTFGQGTKVEIK(서열번호 34)
11H10	ClfA	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQ KPGKAPKRLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPEDFATYYCLQHNSYPFTFGPGTKVDIK(서열번호 69)
SAR72	ClfA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDAVPKKYAYWYQQKSGQ APVLVIYEDKKRPSGIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEA DYYCYSTDSSEGVFGGGTKLTVL(서열번호 35)
SAR80	ClfA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKKYAYWYQQKSGQ APVLVIHEDTKRPSGIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEAD YHCYSTDSSGVVFGGGTKLTVL(서열번호 36)
SAR113	ClfA	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQGVLSRSNNKNYLAW YQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVAVYYCQQYYNNLRTFGQGTKVEIR(서열번호 37)
SAR132	ClfA	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQRISNWLAWYQKKPG KAPKLLIYKASTLESEVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDLAT YYCHQYISYYTFGQGTKLEIK(서열번호 38)
SAR352	ClfA	QSVLTQPPSVSAAPGEKVTISCSGSSSNIGANSVSWYQQFPG TAPKLLIYDNDKRPSGVPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDE ADYYCGTWVGILSAGWVFGGGTKLTVL(서열번호 39)
SAR372	ClfA	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLKPEDFAV YYCQLRSNWAYTFGQGTKLEIK(서열번호 40)
SAR510	ClfA	SYGLTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALAKQYVYWYQQKPG QAPVLVIDKDRERPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEA DYYCQSADSSRTYVFGTGTKVTVL(서열번호 41)
SAR547	ClfA	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLNWF QQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCMQGTHLTWTFGQGTKVEIK(서열번호 42)
SAS1	ClfA	DIVLTQSPESLAVSLGERATISCKSSQSLFFKSNNKNYLAWY QQKPGQPPKVIIYWASTRESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYFCHQYYSTQYSFGQGTKLEIK(서열번호 43)

[0100]

SAS19	ClfA	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRTSQSISNFLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRVNGSTSGTEFTLTLSSLQPEDFAT YYCQQSYSTPWTFGQGTKVEIK 서열번호 44)
SAS203	ClfA	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCRTSQSISNFLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFNGSTSGTDFTLTLSSLQPEDFAT YYCQQSYSTPWTFGQGTKVEIK(서열번호 45)
SAN481-SYT 및 SAN481-SYT*	류코톡신	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSYNIGSNYVYWYQQFPG TAPKLLISRSIQRPSGVPDRFSGSKSVTSASLAISGLRSEDEAD YYCAAWDDSLRAWVFGGGTKLTVL(서열번호 46)

[0101]

[0102] 특정 예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AT, ClfA, 또는 적어도 하나의 류코톡신에 결합하고, 예를 들어, 경쇄와 조합하여, 하기 표에 열거된 항체의 중쇄를 포함한다.

전장 중쇄 아미노산 서열

항체	항체 표적	전장 중쇄 아미노산 서열 (서열번호)
MEDI4893	AT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHDMHWVRQA TGKGLEWVSGIGTAGDTYYPDSVKGRFTISRENAKNSLYL QMNSLRAGDTAVYYCARDRYSPTGHYYGMDVWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK(서열번호 47)
MEDI4893*	AT	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHDMHWVRQA TGKGLEWVSGIGTAGDTYYPDSVKGRFTISRENAKNSLYLQ MNSLRAGDTAVYYCARDRYSPTGHYYGMDVWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK(서열번호 48)
SAR114-N3Y	ClfA	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIQNSYWSWIRQPPG KGLEWIGYLYSSGRTNYTPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARTHLGGFHYGGGFWFDPWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEACSYHLCQKSLSLSP GK(서열번호 49)
SAR114	ClfA	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIQNSYWSWIRQPPG KGLEWIGYLYSSGRTNYTPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARTHLGGFHYGGGFWFDPWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF

[0103]

		LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK(서열번호 70)
SAN481-SYT	류코톡신	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQA PGRGLEWVAVTSFDGSNEYYIDSVKGRFTISRDNTKNTLYL QMTGLRVEDTALYFCARDEYTGGWYSVGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK(서열번호 50)
SAN481-SYT*	류코톡신	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQA PGRGLEWVAVTSFDGSNEYYIDSVKGRFTISRDNTKNTLYL QMTGLRVEDTALYFCARDEYTGGWYSVGYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK(서열번호 51)

[0104]

[0105] 특정 예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AT, ClfA, 또는 적어도 하나의 류코톡신에 결합하고, 예를 들어, 중쇄, 선택적으로 상기 표에 열거된 동일한 항체의 중쇄와 조합하여, 하기 표에 열거된 항체의 경쇄를 포함한다.

전장 경쇄 아미노산 서열

항체	항체 표적	전장 경쇄 아미노산 서열 (서열번호)
MEDI4893 및 MEDI4893*	AT	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQK PGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP DDFATYYCKQYADYWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGE(서열번호 52)
SAR114-N3Y	ClfA	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITSYLNWYQQK PGKAPKLLIYASSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQESYSTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 53)
SAN481-SYT 및 SAN481-SYT*	류코톡신	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSYNIGSNYVYWYQQ FPGTAPKLLISRSIQRPSGVPDRFSGSKSVTSASLAISGLR SEDEADYYCAAWDDSLRAWVFGGGTKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS(서열번호 54)

[0106]

[0107] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 CDR은 면역글로불린 구조적 루프의 위치를 나타내는 코티아 넘버링 체계에 따라 결정될 수 있다(예를 들어, 문헌[Chothia C & Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196: 901-917; Al-Lazikani B *et al.*, (1997) J Mol Biol 273: 927-948; Chothia C *et al.*, (1992) J Mol Biol 227: 799-817; Tramontano A *et al.*, (1990) J Mol Biol 215(1): 175-82; 및 미국 특허 제7,709,226호] 참조). 전형적으로, 카바트 넘버링 규칙을 사용하는 경우, 코티아 CDR-H1 루프는 중쇄 아미노산 26 내지 32, 33 또는 34에 존재하고, 코티아 CDR-H2 루프는 중쇄 아미노산 52 내지 56에 존재하고, 코티아 CDR-H3 루프는 중쇄 아미노산 95 내지 102에 존재하는 반면, 코티아 CDR-L1 루프는 경쇄 아미노산 24 내지 34에 존재하고, 코티아 CDR-L2 루프는 경쇄 아미노산 50 내지 56에 존재하고, 코티아 CDR-L3 루프는 경쇄 아미노산 89 내지 97에 존재한다. 카바트 넘버링 규칙을 사용하여 넘버링했을 때 코티아 CDR-H1 루프의 말단은 루프의 길이에 따라 H32 내지 H34로 달라진다(이는 카바트 넘버링 체계가 삽입을 H35A 및 H35B에 위치시키기 때문이다; 35A와 35B가 존재하지 않는 경우, 루프는 32에서 종결되고; 35A만 존재할 경우, 루프는 33에서 종결되며; 35A 및 35B 둘 다 존재할 경우, 루프는

34에서 종결된다).

[0108] 특정 양상에서, MEDI4893, SAR114-N3Y, 및/또는 SAN481-SYT 항체의 코티아 VH 및 VL CDR을 포함하는 항체 및 이의 항원-결합 단편의 조합이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 코티아 CDR 및 카바트 CDR이 동일한 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 카바트 CDR과 코티아 CDR의 조합을 포함하는 항체 및 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다.

[0109] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 CDR은 문헌[Lefranc M-P, (1999) The Immunologist 7: 132-136 및 Lefranc M-P *et al.*, (1999) Nucleic Acids Res 27: 209-212]에 기재된 바와 같은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 결정될 수 있다. IMGT 넘버링 체계에 따르면, VH-CDR1은 26 내지 35번 위치에 존재하고, VH-CDR2는 51 내지 57번 위치에 존재하고, VH-CDR3은 93 내지 102번 위치에 존재하고, VL-CDR1은 27 내지 32번 위치에 존재하고, VL-CDR2는 50 내지 52번 위치에 존재하고, VL-CDR3은 89 내지 97번 위치에 존재한다. 특정 구현예에서, 예를 들어, 상기 문헌[Lefranc M-P (1999)] 및 상기 문헌[Lefranc M-P *et al.*, (1999)]에 기재된 바와 같은 MEDI4893, SAR114-N3Y, 및/또는 SAN481-SYT 항체의 IMGT VH 및 VL CDR을 포함하는 항체 및 이의 항원-결합 단편의 조합이 본원에 제공된다.

[0110] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 CDR은 문헌[MacCallum RM *et al.*, (1996) J Mol Biol 262: 732-745]에 따라 결정될 수 있다. 또한 예를 들어, 문헌[Martin A. "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in *Antibody Engineering*, Kontermann and Duebel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)]을 참조한다. 특정 구현예에서, MacCallum RM 등의 문헌의 방법에 의해서 결정된 MEDI4893, SAR114-N3Y, 및/또는 SAN481-SYT 항체의 VH 및 VL CDR을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 조합이 본원에 제공된다.

[0111] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 CDR은, 카바트 CDR과 코티아 구조적 루프 사이의 절충을 나타내며 Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어(Oxford Molecular Group, Inc.)에 의해 사용되는 AbM 초가변 영역을 나타내는 AbM 넘버링 체계에 따라 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, AbM 넘버링 체계에 의해서 결정된 바와 같은 MEDI4893, SAR114-N3Y, 및/또는 SAN481-SYT 항체의 VH 및 VL CDR을 포함하는 항체 및 항원-결합 단편의 조합이 본원에 제공된다.

[0112] 다른 양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)의 반감기를 개선시키기 위해서 변형된 임의의 적합한 부류(예를 들어, IgG, IgA, IgD, IgM, 및 IgE)의 불변 영역(Fc)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 돌연변이가 없는 동일한 항체에 비해 반감기를 연장시키는 돌연변이를 포함하는 Fc를 포함할 수 있다.

[0113] Fc 영역 조작은 치료용 항체의 반감기를 연장시키고, 생체내 분해를 방지하기 위해서 당업계에서 널리 사용된다. 일부 구현예에서, IgG 항체 또는 항원-결합 단편의 Fc 영역은, IgG 이화작용을 매개하고, IgG 분자가 분해되는 것을 방지하는 Fc 수용체-신생아(Fc Receptor-neonate, FcRn)에 대한 IgG 분자의 친화도를 증가시키기 위해서 변형될 수 있다. 적합한 Fc 영역 아미노산 치환 또는 변형은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 삼중 치환 M252Y/S254T/T256E("YTE"로 지칭됨)를 포함한다(예를 들어, 문헌[미국 특허 제7,658,921호; 미국 특허 출원 공개 제2014/0302058호; 및 Yu et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, *61*(1): e01020-16 (2017)] 참조). 특정 양태에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 YTE 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 YTE 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 AT에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 YTE 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함하고, 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 YTE 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[0114] 다른 양태에서, Fc 영역은 서열 CSYHLC("N3Y"로 지칭됨, 서열번호 55)를 포함할 수 있다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 ClfA에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 N3Y Fc 변이체를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[0115] 다른 양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 효과기 기능(예를 들어, 옵소닌식세포작용 박테리아 사멸(OPK))을 개선하기 위해 변형된(선택적으로 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)의 반감기도 개선됨) 임의의 적합한 부류(IgG, IgA, IgD, IgM, 및 Ig

E)의 불변 영역(Fc)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 돌연변이가 없는 동일한 항체에 비해 반감기를 연장하는 돌연변이를 포함하는 Fc를 포함할 수 있고, 이 돌연변이는 동일한 항체 또는 항원-결합 단편 돌연변이에 비해 OPK 활성을 억제하지 않는다. N3Y Fc 변이체는 특히, 특정 항체에서 YTE 변이체에 비해 향상된 약동학(PK) 특성(예를 들어, 혈청 지속성) 및 효과기 기능(예를 들어, 옵소닌식세포작용 박테리아 사멸(OPK))을 나타낸다.

[0116] 본원에 기재된 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 인간 항체, 인간화 항체, 비인간 항체, 또는 키메라 항체일 수 있거나 또는 이들로부터 수득될 수 있다. 일 양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 완전 인간 항체이다.

[0117] 인간 항체, 비인간 항체, 키메라 항체, 또는 인간화 항체는 시험관내 공급원(예를 들어, 항체를 재조합 방식으로 생성하는 하이브리도마 또는 세포주) 및 생체내 공급원(예를 들어, 설치류, 인간 편도)을 포함하는, 임의의 수단에 의해서 얻어질 수 있다. 항체의 생성 방법은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Koehler and Milstein, *Eur. J. Immunol.*, *5*: 511-519 (1976); Harlow and Lane (eds.), *Antibodies: A Laboratory Manual*, CSH Press (1988); 및 Janeway et al. (eds.), *Immunobiology, 5th Ed.*, Garland Publishing, New York, N.Y. (2001)]에 기재되어 있다. 특정 구현예에서, 인간 항체 또는 키메라 항체는 하나 이상의 내인성 면역글로불린 유전자가 하나 이상의 인간 면역글로불린 유전자로 대체된 트랜스제닉 동물(예를 들어, 마우스)를 사용하여 생성될 수 있다. 내인성 항체 유전자가 인간 항체 유전자로 효과적으로 대체된 트랜스제닉 마우스의 예는 Medarex HUMAB-MOUSE™, Kirin TC MOUSE™, 및 Kyowa Kirin KM-MOUSE™를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다(예를 들어, 문헌[Lonberg, *Nat. Biotechnol.*, *23*(9): 1117-25 (2005), 및 Lonberg, *Handb. Exp. Pharmacol.*, *181*: 69-97 (2008)] 참조). 인간화 항체는 예를 들어, 인간 항체 스캐폴드에 비인간 CDR을 이식하는 것(예를 들어, 문헌[Kashmiri et al., *Methods*, *36*(1): 25-34 (2005); 및 Hou et al., *J. Biochem.*, *144*(1): 115-120 (2008)] 참조)을 포함한 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 생성될 수 있다(예를 들어, 문헌[An, Z. (ed.), *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N.J. (2009)] 참조). 일 구현예에서, 인간화 항체는 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2011/0287485 A1호에 기재된 방법을 사용하여 생성될 수 있다.

[0118] ***III. 핵산, 벡터, 및 숙주 세포***

[0119] 또한, AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 적어도 하나의 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편(선택적으로 여기서 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단클론 항체 또는 단편임)을 암호화하는 하나 이상의 단리된 핵산 서열이 본원에서 제공된다.

[0120] 본 발명은 AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및/또는 적어도 하나의 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편(선택적으로 여기서 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단클론 항체 또는 단편임)을 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 하나 이상의 벡터를 추가로 제공한다. 벡터는 예를 들어, 플라스미드, 에피솜, 코스미드, 바이러스 벡터(예를 들어, 레트로바이러스 또는 아데노바이러스), 또는 파지일 수 있다. 적합한 벡터 및 벡터 제조 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Sambrook et al., *Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 3rd edition*, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001), 및 Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994)] 참조).

[0121] AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및/또는 적어도 하나의 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편(선택적으로 여기서 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단클론 항체 또는 단편임)을 암호화하는 핵산 서열에 더하여, 벡터는 숙주 세포에서 코딩 서열의 발현을 제공하는 발현 조절 서열, 예컨대, 프로모터, 인핸서, 폴리아데닐화 신호, 전사 종결인자, 내부 리보솜 도입 부위(internal ribosome entry site: IRES) 등을 포함하는 것이 바람직하다. 예시적인 발현 조절 서열은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Goeddel, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)]에 기재되어 있다.

[0122] AT에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, ClfA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 적어도 하나의 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편(선택적으로 여기서 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단클론 항체 또는 단편임)을 암호화하는 핵산(들)을 포함하는 벡터(들)는 이에 의해 암호화된 폴리펩티드를 발현할 수 있는 숙주 세포(임의의 적합한 원핵생물 세포 또는 진핵생물 세포를 포함) 내에 도입될

수 있다. 이와 같이, 본 발명은 벡터를 포함하는 단리된 세포를 제공한다. 사용될 수 있는 숙주 세포로는, 쉽고 안정적으로 성장할 수 있고, 상당히 빠른 성장 속도를 가지며, 양호하게 특징규명된 발현 시스템을 갖고, 쉽고 효율적으로 형질전환 또는 형질감염될 수 있는 세포가 포함된다. 적합한 원핵생물 세포의 예는 바실루스(*Bacillus*) 속(예컨대, 바실루스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*) 및 바실루스 브레비스(*Bacillus brevis*)), 에스케리키아(*Escherichia*)(예컨대, E. 콜라이(*E. coli*)), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 스트렙토마이세스(*Streptomyces*), 살모넬라(*Salmonella*), 및 에르위니아(*Erwinia*)로부터의 세포를 포함하되 이들로 제한되지 않는다. 특히 유용한 원핵생물 세포는 에스케리키아 콜라이의 다양한 균주(예를 들어, K12, HB101(ATCC No. 33694), DH5a, DH10, MC1061(ATCC No. 53338), 및 CC102)를 포함한다. 적합한 진핵생물 세포는 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 효모 세포, 곤충 세포, 및 포유동물 세포를 포함한다. 일 구현예에서, 벡터는 포유동물 세포에서 발현된다. 다수의 적합한 포유동물 숙주 세포가 당업계에 공지되어 있고, 다수는 American Type Culture Collection(ATCC, Manassas, VA)으로부터 입수 가능하다. 적합한 포유동물 세포의 예는 중국 햄스터 난소 세포(CHO)(ATCC No. CCL61), CHO DHFR-세포(Urlaub et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *97*: 4216-4220 (1980)), 인간 태아 신장(human embryonic kidney: HEK) 293 또는 293T 세포(ATCC No. CRL1573), 및 3T3 세포(ATCC No. CCL92)를 포함하되, 이들로 제한되지 않는다. 다른 적합한 포유동물 세포주는 CV-1 세포주(ATCC No. CCL70)뿐만 아니라, 원숭이 COS-1(ATCC No. CRL1650) 및 COS-7 세포주(ATCC No. CRL1651)이다. 포유동물 세포는 바람직하게는 인간 세포이다. 예를 들어, 포유동물 세포는 인간 림프구 또는 림프구 유래 세포주, 예컨대, 프리(pre)-B 림프구 유래의 세포주, PER.C6® 세포주(Crucell Holland B.V., 네덜란드), 또는 인간 태아 신장(HEK) 293 또는 293T 세포(ATCC No. CRL1573)일 수 있다.

[0123] 본원에 기재된 항체 또는 항원-결합 단편(선택적으로 단클론 항체 또는 단편) 중 임의의 것의 아미노산을 암호화하는 핵산 서열은 형질감염, 형질전환, 또는 형질도입에 의해서 세포에 도입될 수 있다.

[0124] ***IV. 항-황색포도상구균 항체의 조합을 사용하는 제약 조성물 및 방법***

[0125] 본 발명은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 중 임의의 하나 또는 조합의 유효량 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 예를 들어, 조성물은 상기에 기재된 바와 같이 S. 아우레우스 알파 독소 단백질에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(선택적으로 단클론), S. 아우레우스 ClfA 단백질에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편(선택적으로 단클론), 및 상기에 기재된 바와 같이 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 제3 항체 또는 이의 항원-결합 단편(선택적으로 단클론), 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 대안적으로, 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 (i) S. 아우레우스 AT에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, (ii) S. 아우레우스 ClfA에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, (iii) 적어도 하나의 S. 아우레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 중 어느 하나 또는 어느 둘을 포함할 수 있다.

[0126] 다른 양태에서, 조성물은 AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편, ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편, 및/또는 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산 서열, 또는 이러한 핵산 서열을 포함하는 1종 이상의 벡터를 포함할 수 있다. 일 양태에서, 조성물은 약제학적으로 허용 가능한(예를 들어, 생리학적으로 허용 가능한) 조성물이며, 이것은 담체, 예컨대, 약제학적으로 허용 가능한(예를 들어, 생리학적으로 허용 가능한) 담체 및 AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편, ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편, 및/또는 항-류코톡신 항체 또는 항원-결합 단편 핵산 서열(들), 또는 벡터(들)를 포함한다.

[0127] 임의의 적합한 담체가 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있고, 이러한 담체는 당업계에 널리 공지되어 있다. 담체의 선택은 부분적으로, 조성물이 투여될 수 있는 구체적 부위 및 조성물을 투여하기 위해 사용되는 구체적 방법에 의해 결정될 것이다. 조성물은 선택적으로 멸균될 수 있다. 조성물은 저장을 위해서 냉동 또는 동결건조될 수 있고, 사용 전에 적합한 멸균 담체에 재구성될 수 있다. 조성물은 예를 들어, 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2001)]에 기재된 종래 기술에 따라 생성될 수 있다.

[0128] 조성물은 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 효과적인 양의 AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편, ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편, 및 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 것이 바람직하다. 다른 양태에서, 조성물은 ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편 및 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편과 조합하여 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 효과적인 양의 AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편을 포함한다. 다른 양태에서, 조성물은 AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편 및 류코톡신-결합 항체 또는

항원-결합 단편과 조합하여 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 효과적인 양의 ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편을 포함한다. 다른 양태에서, 조성물은 AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편 및 ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편과 조합하여 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 효과적인 양의 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편을 포함한다. 다른 양태에서, 조성물은 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편과 조합하여 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 효과적인 양의 AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편 및 ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편을 포함한다. 다른 양태에서, 조성물은 ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편과 조합하여 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 효과적인 양의 AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편 및 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편을 포함한다. 다른 양태에서, 조성물은 AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편과 조합하여 S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 데 효과적인 양의 ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편 및 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편을 포함한다.

[0129] 이를 위해, 개시된 방법은 AT-결합 항체 또는 이의 항원-결합 단편, ClfA-결합 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 류코톡신-결합 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료적 유효량 또는 예방적 유효량, 또는 전술된 항체 또는 단편(단클론 항체 또는 단편 포함) 중 임의의 하나 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0130] 본 발명은 대상체(예를 들어, 인간)에서 황색포도상구균(S. 아우레우스) 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 이 방법은 본원에 기재된 AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편, ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편, 및/또는 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여, S. 아우레우스 감염을 대상체에서 치료 또는 예방하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 S. 아우레우스 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서, 본원에 기재된 AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편, ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편, 및/또는 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편, 또는 본원에 기재된 항체 또는 이들의 단편 중 임의의 하나 또는 이들의 조합을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0131] 본원에서 논의된 바와 같이, 황색포도상구균은 광범위한 임상 감염을 유발하는 주요 인간 병원체이다. S. 아우레우스는 균혈증 및 감염성 심내막염뿐만 아니라 골관절(osteoarticular), 피부 및 연조직, 흉막폐(pleuropulmonary), 및 기기-관련 감염의 주요 원인이다. 인구의 대략 30%가 S. 아우레우스 보균자이다(Wertheim et al., *Lancet Infect. Dis.*, *5*: 751-762 (2005)). S. 아우레우스 피부 감염의 증상은 예를 들어, 종기, 봉와직염, 및 농가진을 포함한다. S. 아우레우스는 또한 식중독, (균혈증이라고도 알려진) 혈액 중독, 독성 쇼크 증후군, 및 패혈성 관절염을 유발할 수 있다. S. 아우레우스 감염의 역학, 병리생리학, 및 임상 증상은 예를 들어, 문헌[Tong et al., *Clin. Microbiol. Rev.*, *28*(3): 603-661 (2015)]에 상세하게 기재되어 있고, 몇몇 상이한 S. 아우레우스 균주의 게놈은 서열분석되어 있다(예를 들어, GenBank/EMBL 수탁 번호 BX571856, BX571857, BX571858, FN433596, FN433597, FN433598, HE681097, FR821777, FR821778, FR821779, 및 FR821780 참조). 본원에서 논의된 바와 같이, 대상체(예를 들어, 인간 대상체)는 당뇨병을 가질 수 있다.

[0132] 소정 예에서, AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편, ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편, 및/또는 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편의 치료적 유효량은, 인간에서 S. 아우레우스-연관 패혈증을 억제하거나, S. 아우레우스 응집을 억제하거나, 혈전색전성 병변 형성을 억제하거나, 알파 독소를 중화하거나, LukSF, HlgAB, HlgCB, 및 LukED를 중화하거나, 옵소닌식세포작용을 유도하거나, S. 아우레우스 피브리노겐 결합을 억제하거나, S. 아우레우스 응집을 억제하거나, 또는 이들의 임의의 조합을 달성하는 양이다.

[0133] 대안적으로, 약리학적 및/또는 생리학적 효과는 예방적일 수 있으며, 즉, 효과는 질환 또는 그 증상을 완전히 또는 일부 방지한다. 이와 관련하여, 개시된 방법은 AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편, ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편, 및/또는 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편(단클론 항체 또는 단편 포함)의 "예방적 유효량"을 투여하는 단계를 포함한다.

[0134] 치료 또는 예방 효능은 치료된 환자의 주기적인 평가에 의해 모니터링될 수 있다. 수일 이상에 걸쳐서 반복 투여하는 경우, 병태에 따라 목적하는 질환 증상 억제가 발생할 때까지 치료를 반복할 수 있다. 그러나, 다른 투여 요법이 유용할 수 있고, 이것은 본 발명의 범위 내에 있다. 목적하는 투여량은 조성물의 단회 볼러스(bolus) 투여, 조성물의 다회 볼러스 투여, 또는 조성물의 연속 주입 투여에 의해 전달될 수 있다.

[0135] S. 아우레우스 감염을 치료 또는 예방하는 방법은 AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편, ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편, 및/또는 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편을 동일한 조성물 또는 별개의 조성물로 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 개별 조성물이 대상체에게 투여되는 경우, 조성물 각각은 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다.

[0136] 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 유효량을 포함하는 조성물(들), 상기 임의의 것을 암호화하는 핵산 서열(들), 또는 핵산 서열을 포함하는 벡터는, 정맥내, 복강내, 피하, 및 근육내 투여 경로를 포함하는 표준 투여 기술을 사용하여 대상체, 예컨대, 인간에게 투여될 수 있다. 조성물은 비경구 투여에 적합할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 정맥내, 근육내, 피하, 및 복강내 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 정맥내, 복강내, 또는 피하 주사에 의해서 말초 전신 전달을 사용하여 대상체에게 투여된다.

[0137] AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편, ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편, 및/또는 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편, 또는 이들을 포함하는 조성물(들)은 단독으로 또는 S. 아우레우스 감염을 치료하는 데 통상적으로 사용되는 다른 약물(예를 들어, 아주반트)과 조합하여 투여될 수 있다. AT-결합 항체 또는 항원-결합 단편, ClfA-결합 항체 또는 항원-결합 단편, 및/또는 류코톡신-결합 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 조성물(들)은 예를 들어, 1종 이상의 항생제, 예컨대, 페니실리나제-내성 β-락탐 항생제(예를 들어, 옥사실린 또는 플루클록사실린)과 조합하여 사용될 수 있다. 젠타마이신은 중증 감염, 예컨대, 심내막염을 치료하는 데 사용할 수 있다. 그러나, S. 아우레우스의 대부분의 균주는 현재 페니실린에 내성이 있고, 100명 중 2명은 S. 아우레우스의 메티실린-내성 균주(MRSA)를 보유하고 있다. MRSA 감염은 일반적으로 반코마이신으로 치료되고, 경증 피부 감염은 삼중 항생제 연고(triple antibiotic ointment)로 치료될 수 있다.

[0138] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 설명하지만, 물론 그 범위를 어떤 방식으로도 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

[0139] 실시예 1

[0140] 이 실시예는 알파 독소(AT), 응괴 인자 A(ClfA), 및 류코톡신에 결합하는 항체가 조합되어 사용될 때 서로의 시험관내 활성을 방해하지 않음을 보여준다.

[0141] AT, ClfA, 및 류코톡신에 결합하는 항체를 조합하여 사용하는 것이 이러한 개별 분석물의 활성을 방해하는지 확인하기 위해 여러 실험을 수행하였다. 이 실험에서는 MEDI4893*, SAR114, 및 SAN481-SYT* 항체를 조합하여 사용했으며 총칭하여 "MEDI6389"로 지칭한다.

[0142] 적혈구(RBC) 용혈 억제 분석을 수행하여 항-ClfA SAR114 항체 또는 항-류코톡신 SAN481-SYT* 항체가 MEDI4893*의 활성을 방해하는지 확인하였다. 세척된 토끼 적혈구(50 μl)를 천연 알파 독소(25 μl 중의 0.1 μg/ml) 및 도 2에 나타낸 바와 같은 25 μl의 MEDI4893*, SAN481_SYT* + SAR114, 또는 mAb 트리오 조합(MEDI6389)의 연속 희석물과 함께 배양하였다. 무관한 mAb c-IgG를 음성 대조군으로 사용하였다. 37℃에서 2시간 동안 배양한 후, 50 ml 상청액에서 OD450nm에서의 헤모글로빈 방출을 측정하였다. 용혈 억제 백분율은 다음과 같이 계산하였다: $100*[(OD_{AT+mAb})/(OD_{AT\ 단독})]$. 하기 도 2 및 표 1에 제시된 결과는 조합된 3개의 항체(MED6389) 사용이 MEDI4893* 단독 사용과 거의 동일하게 RBC 용혈 억제에 효과적임을 보여준다.

[0143] 단핵구 생존력 분석을 수행하여 항-AT MEDI4893* 항체 또는 항-ClfA SAR114 항체가 SAN481-SYT*의 활성을 방해하는지 확인하였다. 인간 단핵구 세포주 HL-60(5e4/웰/25 μl)을 LukS + LukF(각각 100 ng/ml)의 혼합물 및 도 3에 나타낸 바와 같은 SAN481_SYT*, MEDI4893* + SAR114, 또는 mAb 트리오 조합(MEDI6389)의 연속 희석물과 함께 37℃에서 2시간 동안 배양하였다. 무관한 mAb c-IgG를 음성 대조군으로 사용하였다. 세포 생존력은 회사 지침에 따라 Cell Glo 분석(Promega)에서 발광 신호를 측정하여 정량화하였다. 생존력 백분율은 다음과 같이 계산하였다: $100*[(OD_{세포+LukSF+mAb})/(OD_{세포\ 단독})]$. 하기 도 3 및 표 1에 제시된 결과는 조합된 3개의 항체(MED6389) 사용이 SAN481-SYT* 단독 사용과 거의 동일하게 단핵구 생존력 유지에 효과적임을 보여준다.

[0144] 피브리노겐-결합 억제 분석을 수행하여 항-AT MEDI4893* 항체 또는 항-류코톡신 SAN481-SYT* 항체가 SAR114의 활성을 방해하는지 확인하였다. 피브리노겐으로 코팅된 96웰 플레이트(4 μg/ml)를 PBS 2% BSA로 차단하고, 세척 후, 비오틴화 ClfA001(2 μg/ml) 및 도 4에 나타낸 바와 같은 SAR114, MEDI4893* + SAN481_SYT*, 또는 mAb 트리오 조합(MEDI6389)의 연속 희석물과 함께 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 3회 세척 후, 플레이트를 1시간 동안 1:10 000로 스트렙타비딘-피코에리트린과 함께 배양하고, 100 μl의 TMB에 이어 100 μl의 H_2SO_4 0.2M을 첨가한 후 OD_{450nm}를 판독하였다. 무관한 mAb c-IgG를 음성 대조군으로 사용하였다. 피브리노겐 결합 억제 백분율(%)은 다음과 같이 계산하였다: $100*[(OD_{ClfA+mAb})/(OD_{ClfA\ 단독})]$. 하기 도 4 및 표 1에 제시된 결과는 조합된 3개의 항체(MED6389) 사용이 SAR114 단독 사용과 거의 동일하게 피브리노겐 결합 억제에 효과적임을 보여준다.

표 1

[0145]

IC50 (μ g/ml)	MEDI4893*	SAN481-SYT*	SAR114	MEDI6389
RBC 분석	0.1731			0.1635
단핵구 생존력		0.225		0.2246
Fg 결합			3.02	2.63

[0146] 세 가지 항체(MEDI6389)의 조합 사용은 RBC 분석에서의 MEDI4893의 활성, 단핵구 생존력 분석에서의 SAN481*의 활성, 또는 SAR114의 Fg 결합을 억제하지 않았다.

[0147] 실시예 2

[0148] 이 실시예는 알파 독소(AT)와 류코톡신에 결합하는 항체의 조합이 상처 치유 모델에서 어느 단독 항체보다 우수하다는 것을 보여준다.

[0149] 이 실험에서는, 6-7주령의 암컷 Balb/c 마우스(n = 5)를 (i) 0.5 mg/kg의 대조군 항체(c-IgG), (ii) 0.1 mg/kg의 항-AT 항체 MEDI4893*, (iii) 0.5 mg/kg의 항-류코톡신 항체 SAN481-SYT*, 또는 (iv) MEDI4893*(0.1 mg/kg)과 SAN481-SYT*(0.5 mg/kg) 둘 다를 사용하여 복강내 면역화하였다. 이어서, 24시간 후 마우스를 상처 단리물 1447526(50 μl PBS 중의 5e7cfu)로 피내 감염시켰다.

[0150] 병변을 17일 동안 모니터링하였으며, 그 결과를 도 5에 나타내었다. 병변 크기는 단독 항체로 처치한 마우스보다 항-AT 및 항-류코톡신 항체의 조합으로 처치한 마우스에서 유의하게 더 작았다($p < 0.05$이고 (*)로 표시됨). 도 5의 사진은 감염 후 7일째의 병변을 나타낸다.

[0151] 실시예 3

[0152] 이 실시예는 토끼 균혈증 모델에서 생체내 보호를 위해 알파 독소(AT), 응괴 인자 A(ClfA), 및 류코톡신의 중화가 모두 필요함을 보여준다.

[0153] 이 실험에서는, 3개월된 암컷 토끼(n = 7)에게 (i) 대조군 IgG 항체, (ii) 항-류코톡신 항체 SAN481-SYT*, (iii) SAN481-SYT* 및 항-ClfA 항체 SAR114, (iv) SAR114 및 항-AT 항체 MEDI4893*, (v) SAN481-SYT* 및 MEDI4893*, 또는 (vi) SAN481-SYT*, SAR114, 및 MEDI4893*(즉, MEDI6389)를 정맥내 투여하였다. 모든 항체는 15 mg/kg으로 투여된 대조군 항체를 제외하고 5 mg/kg으로 투여하였다. 이어서, 12시간 후 토끼를 CA-MRSA SF8300으로 정맥내 감염시켰다.

[0154] 시험감염 후 4일에 걸쳐 생존율을 모니터링하였으며, Log Rank Mantel-Cox 통계 테스트에서 볼 수 있는 바와 같이 SAN481-SYT*, SAR114, 및 MEDI4893*(MEDI6389) 또는 MEDI4893* + SAN481_SYT*의 조합은 c-IgG에 비해 생존율을 유의하게 향상시켰다($p = 0.0001$). 그 결과를 도 6에 나타내었다. 특히, AT 및 ClfA를 표적으로 하거나 류코톡신을 표적으로 하는 것 중 어느 것도 이 토끼 치사 균혈증 모델에서 보호에 충분하지 않았다.

[0155] 실시예 4

[0156] 이 실시예는 토끼 혈류 감염 모델에서 생체내 보호를 위해 알파 독소(AT), 응괴 인자 A(ClfA), 및 류코톡신의 중화가 모두 필요함을 보여준다.

[0157] 이 실험에서는, 3개월된 암컷 토끼(n = 12)에게 (i) 대조군 IgG 항체, (ii) 항-류코톡신 항체 SAN481-SYT*, (iii) 항-ClfA 항체 SAR114 및 항-AT 항체 MEDI4893*, (iv) SAN481-SYT* 및 MEDI4893*, 또는 (vi) SAN481-SYT*, SAR114, 및 MEDI4893*(즉, MEDI6389)를 정맥내 투여하였다. 이어서, 12시간 후 토끼를 HA-MRSA NRS382 또는 CA-MRSA SF8300으로 정맥내 감염시켰다.

[0158] 시험감염 후 4일에 걸쳐 생존율을 모니터링하였으며, 그 결과를 도 7에 나타내었다. Log Rank Mantel-Cox 통계 테스트에서 볼 수 있는 바와 같이 c-IgG에 비해 생존율을 유의하게 향상시킨(NRS382의 경우 $p = 0.0015$, SF8300의 경우 $p = 0.0001$) SAN481-SYT*, SAR114, 및 MEDI4893*(MEDI6389) 또는 MEDI4893* + SAN481_SYT*의 조합은, HA-MRSA NRS382 박테리아 또는 CA-MRSA SF8300 박테리아를 사용한 결과, 생존율을 높이는데 가장 효과적이었다.

[0159] 실시예 5

[0160] 이 실시예는 알파 독소(AT), 응집 인자 A(ClfA), 및 류코톡신(MEDI6389)에 결합하는 항체의 조합이 당뇨병 마우스 피부괴사 모델에서 혼합 박테리아 감염으로 인한 상처 치유를 개선한다는 것을 보여준다.

[0161] 7주령의 수컷(n = 10) 2형 당뇨병 마우스(BKS.Cg-*m +/+ Lepr*^{db})에서 단일 박테리아에 의한 감염과 혼합 박테리아 감염을 비교하였다. PBS 중의 50 μl 하에서의 S. 아우레우스(SA; 5e6cfu), 녹농균(A; 5cfu), 및 화농연쇄상구균(SP; 1e1 cfu)의 혼합물로, 또는 SA(5e6cfu)로 마우스를 피내 감염시켰다. 병변 크기를 43일에 걸쳐 모니터링하였다. 도 8에 나타낸 결과는 이 당뇨병 마우스 피부괴사 모델에서 혼합 감염이 SA 단독으로 인한 감염에 비해 상처 봉합 시간을 지연시킨다는 것을 보여준다.

[0162] MEDI6389 조합(항-AT mAb MEDI4893*, 항-ClfA mAb SAR114, 및 항-류코톡신 mAb SAN481_SYT* 포함)이 상처 봉합 시간 및 박테리아 부하량에 미치는 영향을 조사하였다. 마우스를 MEDI6389(각 mAb당 15 mg/kg) 또는 대조군 IgG c-IgG(15 mg/kg)로 복강내 수동 면역화시키고 24시간 후 SA/SP/PA로 피내 감염시켰다. 병변을 43일에 걸쳐 추적하였고, 7일, 14일, 및 21일째에 피부 병변에서 박테리아 수를 계수하였다. 도 9에 나타낸 결과는 이 당뇨병 마우스 피부괴사 모델에서 MED6389가 혼합 박테리아 피부 병변에서의 상처 치유를 개선시키고 박테리아 수를 감소시킨다는 것을 보여준다.

[0163] 실시예 6

[0164] 이 실시예는 실시예 7 내지 11에서 사용된 물질과 방법을 제공한다.

[0165] 전신 감염의 생체내 모델

[0166] S. 아우레우스 USA300 균주 SF8300의 냉동 저장 배양물을 해동하고 pH 7.2의 멸균 PBS(Invitrogen)에서 적절한 접종물로 희석하였다(Hua et al., *Antimicrob Agents Chemother. 58:*1108-17 (2014)). 특정 병원체가 없는 7~8주령 암컷 BKS.Cg-Dok7<m>+/+Lepr,db>/J (*db/db*), C57BKS, C57BL/6J - STZ, 및 C57BL/6J 마우스(The Jackson Laboratory)를 잠시 마취하고 3 L/min의 산소와 함께 3% 아이소플루란(Butler Schein™ Animal Health)에서 유지하고 정맥내 감염시켰다. 모든 박테리아 현탁액은 100 μL의 PBS로 투여되었다. 선택 실험에서, 중화 항체 MEDI4893*, 항-αVβ6/8, 항-αVβ6, c-IgG(MedImmune 항체), 항-TGFβ(클론 1D11.16.8, BioXcell), 또는 대조군 마우스 IgG1을 감염 24시간 전에 0.5 mL 복강내(IP) 투여하였다(15 mg/kg). 로시글리타존(Sigma-Aldrich)을 7일 동안 경구 투여하였다(10 mg/kg). 로시글리타존의 최종 투여 24시간 후 마우스를 감염시켰다. 지정된 시점에 동물을 CO_2로 안락사시키고 분석을 위해 혈액, 간, 또는 신장을 수집하였다. 신장의 박테리아 부하량은 TSA에 연속 희석물을 플레이팅하여 측정하였다.

[0167] NET ELISA

[0168] NET을 측정하기 위해 2개의 서로 다른 ELISA 키트의 하이브리드를 사용하였다. 초기에 플레이트를 항엘라스타제 포획 항체(R & D Systems)로 코팅하였다. 신선한 혈청 샘플을 코팅된 웰에 첨가한 후 배양하고 세척하였다. 이어서, 항-DNA-POD 항체(Roche)를 사용하여 웰에 포획된 단백질의 DNA를 검출하였다. ABTS 용액과 ABTS 정지액으로 플레이트를 현상하였다. SoftMax Pro 소프트웨어를 사용하여 플레이트 판독기로 405 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0169] HDN 및 LDN 정제

[0170] 고밀도 및 저밀도 호중구(HDN 및 LDN)를 전혈에서 단리하였다. 희생 후, 혈액을 수집하고 히스토파크 1077(Sigma-Aldrich)로 층을 분리하였다. 원심 분리(500g, 30분)로 세포를 분리하였다. 하층 분획을 ACK 용해 완충액(Thermo Fisher Scientific)으로 처리하여 고밀도 호중구에서 적혈구를 제거하였다. 상층(PBMC) 분획을 PBS로 2회 세척하고, EasySep Mouse Neutrophil Enrichment Kit(Stemcell Technologies)로 저밀도 호중구를 단리하였다. 정제된 세포군을 단백질 또는 RNA 분석을 위해 용해시켰다.

[0171] 유세포 분석

[0172] 전혈 또는 정제된 저밀도 세포를 얼음처럼 차가운 FAC 완충액(5% 소 태아 혈청 및 0.1% 아지드화나트륨을 함유한 PBS)에서 2회 세척하였다. 항-마우스 CD16/CD32(eBioscience)로 Fc 수용체를 차단하고, 세포를 마우스 CD45(PE 접합, 클론 FA-11), CD11c(APC-Cy5.5 또는 FITC 접합, 클론 N418), CD11b(BV605 접합, 클론 M1/70), Ly6-G(BV421 또는 PE-Cy7 접합, 클론 1A8), 및 Ly6-C에 대한 항체로 염색하였다. LSR II 유세포 분석기(BD Biosciences)를 사용하여 세포를 이미지화하고 FlowJo로 분석하였다. 기지 농도의 계수 비드(Bangs Laboratories)를 각 샘플에 첨가하여 세포 수를 계산하였다.

[0173] 웨스턴 블롯팅

[0174] 세포를 완전 프로테아제 억제제(Sigma)를 함유하는 Ripa 완충액(ThermoFisher Scientific)으로 용해시키고 냉동시켰다. 일부 실험에서, 항-IP3R(Abcam cat # ab5804) 및 Dynabeads 단백질 G 면역침전 키트(ThermoFisher Scientific)를 사용하여 IP3R를 면역 침전시켰다. 동일한 양의 단백질을 4~12% bis-Tris NuPage 겔에서 분리하고 PVDF 멤브레인(ThermoFisher Scientific)으로 옮겼다. 항-H3Cit(Abcam cat # ab5103), 항-락토페린(Abcam cat # ab77705), 항-MMP9(Abcam cat # ab38898), 항-IP3R(Abcam cat # ab5804), 항-P-Ser/Thr(Abcam cat#ab17464), 및 항-액틴(Sigma cat# A3854)을 사용하여 면역검출을 수행하였다. Odyssey 이미징 시스템(Li-COR)으로 단백질을 시각화하였다.

[0175] 실시예 7

[0176] 이 실시예는 높은 포도당 수치가 중증 S. 아우레우스 감염과 관련이 있음을 보여준다.

[0177] 뮤린(murine) 당뇨병의 두 가지 모델(STZ 유도 및 *db/db*)을 사용하여 S. 아우레우스 전신 감염에 대한 전신 반응에 미치는 당뇨병의 영향을 연구하였다. 각 모델에서, 당뇨병 마우스는 450 dg/mL 초과의 비공복 포도당 수치를 보인 반면, 비당뇨병 대조군은 200 dg/mL 미만의 비공복 포도당 수치를 나타내었다. 마우스를 5e7 CFU S. 아우레우스(USA300, SF8300)로 감염시켰다. 감염 48시간 후 신장에서 CFU를 수집하고 14일 동안 사망률을 모니터링하였다. 비당뇨병 대조군과 비교하여 STZ($P = 0.0011$) 및 *db/db*($P = 0.0241$) 두 모델 모두에서 사망률 증가가 관찰되었다(도 11a 및 11b). 이 증가가 감염 48시간 후 신장에서 회수된 박테리아 CFU의 차이와 연관성이 없었다는 것은 주목할 만하다(도 11c 및 11d). 증가된 사망률이 당뇨병 숙주에서의 포도당 상승의 결과임을 확인하기 위해, 마우스를 감염 전 1주일 동안 로시글리타존으로 처치하여 순환 포도당 수치를 감소시켰다(도 11e). 로시글리타존은 S. 아우레우스 감염 후 사망률을 유의하게 감소시켰지만($P = 0.0041$), 신장의 박테리아 부담에는 영향을 주지 않았다(도 11f 및 11g).

[0178] 비당뇨병 대조군과 비교하여 당뇨병 마우스에서 클리어런스 결함이 관찰되지 않았다는 것이 주목할 만하다. 이는 과도한 염증 또는 과장된 숙주 반응이 사망률 증가의 원인임을 나타낸다.

[0179] 실시예 8

[0180] 이 실시예는 당뇨병 마우스에서 NETosis가 개선되었음을 보여준다.

[0181] 당뇨병 숙주에서 또는 포도당 수치가 높을 때 호중구는 NETosis 경향이 더 커진다. 당뇨병 대상체에서, NET 방출은 마우스의 상처 치유를 저해하는 것으로 나타났으며, 혈청 내 NET의 존재는 환자의 상처가 치유되지 않는 것과 관련이 있다(Fadini, G. P. *et al.*, *Diabetes 65*: 1061-1071 (2016) 및 Wong, S. L. *et al.*, *Nat Med 21*: 815-819 (2015)). 호중구는 또한 박테리아 감염에 대한 반응으로 NET을 방출하므로, S. 아우레우스 감염이 당뇨병 마우스에서 전신 NET 방출을 증가시킬 것이라고 가정하였다. 호중구 엘라스타제와 이중 가닥 DNA의 복합체는 NET 형성의 척도로 사용되며 ELISA에 의해 정량화된다(Fadini, G. P. *et al.*, *Diabetes 65*: 1061-1071 (2016)). 24시간 동안 S. 아우레우스로 정맥내 감염시킨 당뇨병 마우스에서 혈청 NET의 유의한 증가($P = 0.0003$)가 관찰된 반면, 비당뇨병 대조군 마우스에서는 유의한 증가가 관찰되지 않았다(도 12a). 감염되지 않은 당뇨병 마우스와 비당뇨병 마우스에서 순환 NET 수치의 차는 보이지 않았다.

[0182] S. 아우레우스에 의해 알파 독소(AT)가 방출되면 혈소판 표면의 수용체 ADAM10에 결합한다. (호중구는 ADAM10을 발현하지 않는다.) AT에 반응하여 혈소판은 순환 호중구에 응집하고 결합하여 카스파-1 매개 신호전달 및 NET 생성을 활성화한다(Powers, M. E. *et al.*, *Cell Host Microbe 17*: 775-787 (2015) 및 Surewaard, B. G. J. *et al. Cell Host Microbe 24*: 271-284 (2018)). 이러한 발견과 일관되게, 단클론 항체 MEDI4893*을 사용한 AT의 중화는 당뇨병 동물에서 감염 48시간 후 혈청 내 NE-DNA 복합체 수를 유의하게 감소시켰다(도 12b). AT-의존적 NET 생성의 증가는 웨스턴 블롯에 의해 검출된 바와 같이 간에서의 증가된 시트룰린화 히스톤 H3(H3cit)에 의해 감염 48시간 후 확인되었다(도 12c). 호중구를 표시하기 위한 항-Ly6G 및 항-H3cit를 사용하여 면역조직화학적으로 염색된 간 섹션의 시각화 또한 AT-의존적 NET의 증가(즉, MEDI4893*가 투여된 마우스의 간에서 더 적은 항-H3 cit 염색)를 나타냈다(Cohen TS, *et al. Staphylococcus aureus drives expansion of low density neutrophils in diabetic mice*. JCI 2019 IN PRESS). AT의 중화는 S. 아우레우스에 감염된 당뇨병 마우스의 생존율을 유의하게 증가시켰다($P = 0.0255$)(도 12d). 이러한 데이터는 당뇨병 숙주의 전신 감염이 MEDI4893*에 의해 억제될 수 있는 순환 NET의 AT-의존적 증가의 원인임을 시사한다.

[0183] 실시예 9

[0184] 이 실시예는 저밀도 호중구가 NETosis 증가와 관련이 있음을 보여준다.

[0185] 대식세포와 유사하게 호중구는 기능적 특성에 따라 다른 등급으로 구분될 수 있다. 중증 화상은 순환 호중구의 표현형을 변경시키고 TLR 발현, 사이토카인 생성, 및 대식세포 분극화 유도 능력을 변경시키는 것으로 나타났다(Tsuda, Y. *et al. Immunity 21*: 215-226 (2004)). 호중구는 세포 밀도에 의해 구분될 수도 있다는 점에서 독특하다. 고밀도 호중구는 항-종양 식세포이고, 저밀도 호중구는 전-종양 식세포 결함 세포로 간주된다(Sagiv, J. Y. *et al. Cell Rep 10*: 562-573 (2015)). Tsuda 등은 S. 아우레우스 감염에 취약한 마우스에서 단리된 호중구의 밀도를 측정하지 않았지만, 이 호중구의 핵 모양은 저밀도 세포의 핵 모양과 유사했다(Sagiv, J. Y. *et al. Cell Rep 10*: 562-573 (2015) 및 Fridlender, Z. G. *et al. Cancer Cell 16*: 183-194 (2009)). 비당뇨병 마우스와 당뇨병 마우스에서 채취한 호중구의 핵 모양도 눈에 띄는 차이를 보였다. 비당뇨병 마우스에서 단리된 세포의 핵은 다엽형 또는 둥근형인 반면, 당뇨병 마우스의 혈액에서는 고리형 핵을 가진 세포가 다수 관찰되었다(Cohen TS, *et al. Staphylococcus aureus drives expansion of low density neutrophils in diabetic mice*. JCI 2019 IN PRESS). 이러한 구조는 Tsuda 등에 의해 S. 아우레우스 취약 마우스에서 단리된 세포에서 발견되는 것으로 보고된 것과 유사했고, 이는 당뇨병 마우스에서 저밀도 또는 면역 장애 호중구의 수가 증가될 수 있음을 보여준다.

[0186] Hyper NET 생성은 저밀도 호중구(LDN)의 특징이며, 감염된 당뇨병 마우스에서 더 많은 수의 LDN이 NET의 증가의 원인인 것으로 가정되었다(Villanueva, E. *et al. J Immunol 187*: 538-552 (2011)). IV 감염 48 시간 후 C57BKS 및 *db/db* 마우스로부터 혈액을 채취하고 LDN의 존재에 대해 분석하였다. 감염된 *db/db* 마우스의 혈액 내 LDN의 양은 감염되지 않은 *db/db* 마우스(P <0.0001) 및 감염된 C57BKS 대조군 마우스(P = 0.0003)에 비해 유의하게 증가하였다(도 13a). LDN의 증가는 C57BKS 마우스에서 관찰되지 않았다(도 13a). 유사한 증가가 STZ 유도된 당뇨병 마우스에서 관찰되었고 C57BL/6 대조군에서는 관찰되지 않았다(도 14). 감염 전 로시글리타존으로 포도당 수준을 낮추면 감염 48시간 후 LDN이 유의하게(P = 0.0116) 감소하였다(도 13b).

[0187] 이러한 결과가 탈과립화된 호중구에 기반한 것이 아님을 확인하기 위해, 감염된 *db/db* 마우스의 혈액에서 LDN 및 고밀도 호중구(HDN)를 단리하고 락토페린(2차 과립) 및 MMP9(3차 과립)의 양을 웨스턴 블롯으로 측정하였다. 둘 다 동등한 양이 관찰되었는데, 이는 LDN이 HDN과 비교하여 유사한 입상 함량을 가짐을 나타낸다(Cohen TS, *et al. Staphylococcus aureus drives expansion of low density neutrophils in diabetic mice*. JCI 2019 IN PRESS). AT를 중화하면 전신 NET 방출이 방지되었고 이에 따라 LDN 수에 대한 AT의 영향을 평가하였다. 감염 24시간 전에 c-IgG 또는 MEDI4893*으로 처치하고 48시간 동안 S. 아우레우스로 감염시킨 *db/db* 마우스의 혈액 내 LDN을 측정하였다. MEDI4893*을 사용하여 예방적으로 처치된 마우스에서 LDN의 유의한 감소가 관찰되었지만(도 13c), 호중구의 전체 수는 영향을 받지 않았으며(도 13d), 이는 AT가 LDN 증가에 기여함을 나타낸다.

[0188] 이러한 데이터는 LDN이 당뇨병 S. 아우레우스 감염과 관련된 병리에 기여하고, 이 LDN이 전신 감염의 주요 표적 기관인 간 및 혈액 내 전신에서 과도한 NET 방출과 관련이 있음을 보여준다. 또한 MEDI4893*은 당뇨병 마우스의 LDN을 감소시킨다.

[0189] 실시예 10

[0190] 이 실시예는 TGFß가 LDN 증가를 유도한다는 것을 보여준다.

[0191] TGFβ는 호중구 표현형의 핵심 조절인자로 관계되어 왔으며, 종양 모델에서는 고밀도 호중구에서 저밀도 호중구로 표현형 전환을 유도할 수 있다(Sagiv, J. Y. *et al. Cell Rep 10*: 562-573 (2015) 및 Fridlender, Z. G. *et al. Cancer Cell 16*: 183-194 (2009)). Sagiv 등은 나이브 마우스가 아닌 종양이 있는 마우스에서 채취한 혈액에 TGFβ를 첨가하면 시험관내 LDN 수가 증가할 것임을 보여주었다(위와 동일). 비당뇨병 마우스와 당뇨병 마우스의 혈액에 대해 이 연구를 적용하였다. 당뇨병 혈액에 TGFβ를 첨가한 경우 LDN의 수를 유의하게 증가시켰다(P = 0.0021)(도 15a). 비당뇨병 혈액에서는 동일하게 관찰되지 않았다. TGFβ가 LDN의 수를 증가시킬 수 있음을 보여주는 이러한 시험관내 증거를 바탕으로, 생체내 차단에 의한 유도의 필요성을 테스트하였다. 당뇨병 마우스를 S. 아우레우스 감염 24시간 전에 중화 TGFβ 항체로 예방적으로 처치하였다. 혈류의 LDN 수는 TGFβ의 억제로 인해 유의하게 감소한(P = 0.0003) 반면, 신장의 박테리아 수는 그룹간에 유사하였다(도 15b 및 15c). TGFβ를 중화함으로써 생존율이 유의하게 향상되었다(P = 0.0072)(도 15d). 간에서의 NET의 시각화는 TGFβ가 중화되었을 때 NET의 손실을 보여주었다(Cohen TS, *et al. Staphylococcus aureus drives expansion of low density neutrophils in diabetic mice*. JCI 2019 IN PRESS). 이러한 데이터는 TGFβ를 차단하여 LDN을 감소시키면 생존율을 향상시킬 수 있음을 시사한다.

[0192] TGFβ는 전구 형태 단백질(pro-TGFß)로서 분비되며 절단 활성화를 필요로 한다. αVβ8 인테그린에 의한 pro-TGFβ의 결합은 대장염의 활성화 및 예방과 관련이 있으며, 염증에 반응하여 수지상 세포 및 단핵구 하위 집합에서의 발현이 증가한다(Travis, M. A. *et al. Nature 449*: 361-365 (2007) 및 Kelly, A. *et al. J Exp Med*, doi:10.1084/jem.20171491 (2018)). S. 아우레우스 감염이 αVβ8 인테그린의 발현에 영향을 미치는지 확인하기 위해 감염 24시간 후 C57BKS 및 *db/db* 마우스의 간 및 비장에서 선천성 면역 세포를 단리하고 αVβ8의 발현을 유세포 분석법으로 분석하였다. 감염 후, β8 양성 염증성 단핵구 및 수지상 세포의 수는 *db/db* 마우스의 간에서 증가하였고 C57BKS 마우스에서는 증가하지 않았다(도 16a). 흥미롭게도, 인테그린 발현은 단핵구 표면에서 증가했으나, β8의 밀도가 아니라 전체 DC의 수가 증가하였다(도 16b). 이 모델에서 αVβ8의 기능적 연관성을 입증하기 위해 마우스를 αVβ6/8, αVβ6, 또는 c-IgG 중화 항체로 예방적으로 처치하고 S. 아우레우스로 감염시켰다. 감염 48시간 후 LDN은 c-IgG와 비교하여 αVβ6/8 중화 항체로 처치된 마우스의 혈류에서 유의하게 감소하였다(P = 0.0090)(도 16c). αVβ6 단독의 중화는 이들 세포의 수를 감소시키지 않았다. 인테그린 억제는 감염 48시간 후 신장의 박테리아 수에 영향을 주지 않았다(도 16d). c-IgG 처치된 마우스와 비교하여 항-αVß6/8 항체로 처치된 마우스에서 생존율이 유의하게 향상되었다(도 16e). 따라서 TGFβ를 직접 중화하는 것과 일관되게, 이 경로를 활성화하는 인테그린의 차단은 당뇨병 마우스에서 보호효과가 있었다.

[0193] 이 데이터는 αVß6/8 또는 TGFβ의 중화가 LDN 증가를 방지하고 사망률을 감소시킨다는 것을 보여준다. 이 데이터는 또한, 수지상 세포가 TGFβ 활성화 능력으로 인해 당뇨병 감염의 발병기전에 중심적인 역할을 하고 LND의 증가를 촉진한다는 것을 보여준다.

[0194] 실시예 11

[0195] 이 실시예는 AT가 TGFß 활성화를 유도한다는 것을 보여준다.

[0196] AT가 TGFβ 경로에 영향을 주어 LDN 수에 영향을 미치는 것으로 가정하였다. 활성화 후 TGFß는 수용체 복합체에 결합하고, SMAD 전사 인자를 활성화하며, 하류 유전자의 발현을 유도한다. 따라서 SMAD 신호전달의 활성화는 일반적으로 TGFβ 활성화의 대체 척도로 사용된다. S. 아우레우스로 (24시간) 감염시킨 당뇨병 마우스 및 비당뇨병 마우스의 간에서 pSMAD 수치를 분석하였다. 감염된 당뇨병 마우스의 간에서 나이브 당뇨병 마우스(P <0.0001) 및 감염된 비당뇨병 마우스(P = 0.0338)에 비해 유의하게 증가된 pSMAD가 관찰되었다(도 17a). 당뇨병 마우스에서 MEDI4893*은 간의 pSMAD 수치를 유의하게 감소시켰으며(P <0.0001), 이는 AT가 TGFβ 신호전달의 활성화에 기여했음을 나타낸다(도 17b). AT 중화는 선천성 면역 세포를 발현하는 αVβ8의 수에 영향을 주지 않았다(도 17c). 이 데이터는 AT가 선천성 면역 세포에서의 αVβ8 발현과 무관한 메커니즘을 통해 TGFβ의 활성화에 영향을 미친다는 것을 나타낸다. 따라서, 주요 S. 아우레우스 독성 인자인 AT의 중화는 TGFβ 신호전달의 활성화를 제한하고, 결과적으로 LDN 수와 NET 방출을 감소시킨다.

[0197] 이러한 데이터는 혈소판에서 ADAM10에 결합하는 것 외에도, AT가 호중구 표현형과 S. 아우레우스 감염에 대한 후속 반응을 변경하는 제2 경로를 통해 작용할 수 있음을 나타낸다. 당뇨병 숙주에서 TGFß 신호전달의 AT-의존적 활성화는 LDN의 증가를 유도한다. 따라서 AT는 자발적으로 NET을 방출하는 LDN 군의 증가를 촉진하는 것과 더불어, 호중구에 결합하고 호중구를 추가로 활성화할 수 있는 혈소판을 활성화한다.

[0198] 본원에 인용된 간행물, 특허 출원 및 특허를 포함한 모든 참조 문헌은 각각의 참조 문헌이 개별적으로 그리고 구체적으로 참조로 포함되는 것으로 지시되고 본원에 그 전문이 제시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

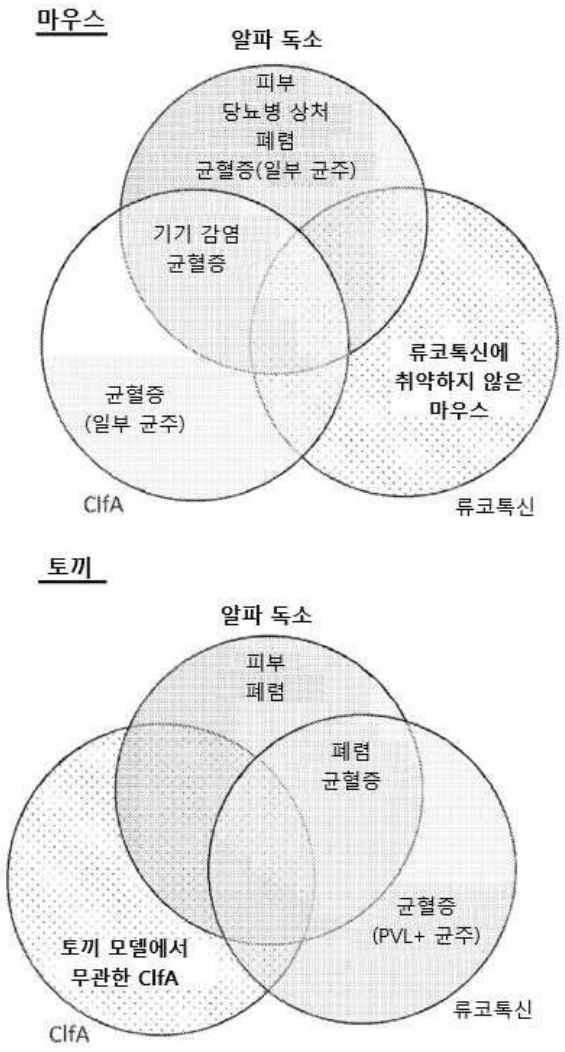
[0199] 본 발명을 설명하는 맥락에서 (특히 다음 청구범위의 맥락에서) 용어 "하나("a" 및 "an" 및 "the")" 및 "적어도 하나" 및 유사한 지시어의 사용은 본 명세서에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 용어 "적어도 하나"와 함께 하나 이상의 항목의 목록을 사용하는 것(예를 들어, "A와 B 중 적어도 하나")은 본 명세서에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 열거된 항목에서 선택된 하나의 항목(A 또는 B) 또는 열거된 항목 중 둘 이상의 조합(A 및 B)을 의미하는 것으로 해석된다. 용어 "포함하는", "가진", "구비하는" 및 "함유하는"은 달리 언급되지 않는 한 개방형 용어(즉, "포함하지만 이에 제한되지 않는"의 의미)로 해석되어야 한다. 본 명세서에서 값의 범위의 언급은 본 명세서에서 다르게 지시되지 않는 한, 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 속기 방법으로서 작용하도록 의도되며, 각각의 개별 값은 마치 본 명세서에서 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 통합된다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 지시되지 않는 한 또는 문맥 상 명백하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본 명세서에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적인 언어(예를 들어, "와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것이며 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 명

세서에서의 어떤 말도 임의의 청구되지 않은 요소를 본 발명의 실시에 필수적인 것으로 시사하는 것으로 간주되어서는 안 된다.

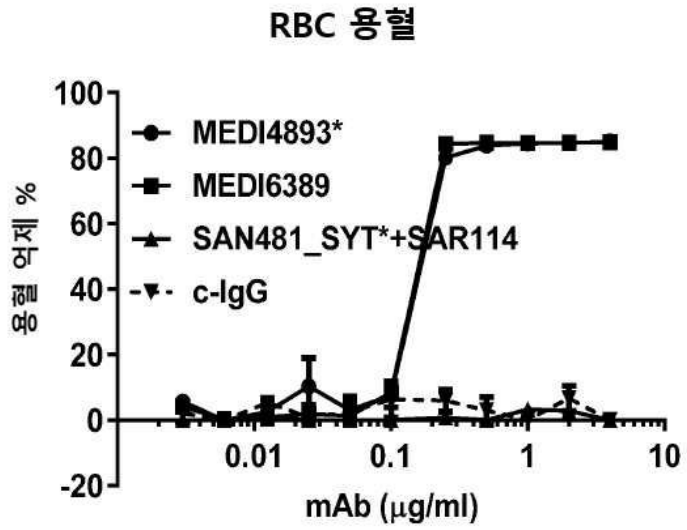
[0200] 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 공지된 최상의 모드를 포함하여 본 발명의 바람직한 구현예가 본 명세서에 개시된다. 상기 바람직한 구현예의 변형은 상기 설명을 읽으면 당업자에게 명백해질 수 있다. 본 발명자들은 당업자가 이러한 변형을 적절히 채택할 것을 기대하며, 본 발명자들은 본 명세서에서 구체적으로 개시된 것외에 다르게도 본 발명을 실시하고자 한다. 따라서, 본 발명은 적용 가능한 법률에 의해 허용되는 바와 같이 여기에 첨부된 청구범위에 언급된 주제의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 또한, 본 명세서에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 모든 가능한 변형에서 상기 기재된 요소의 임의의 조합이 본 발명에 포함된다.

도면

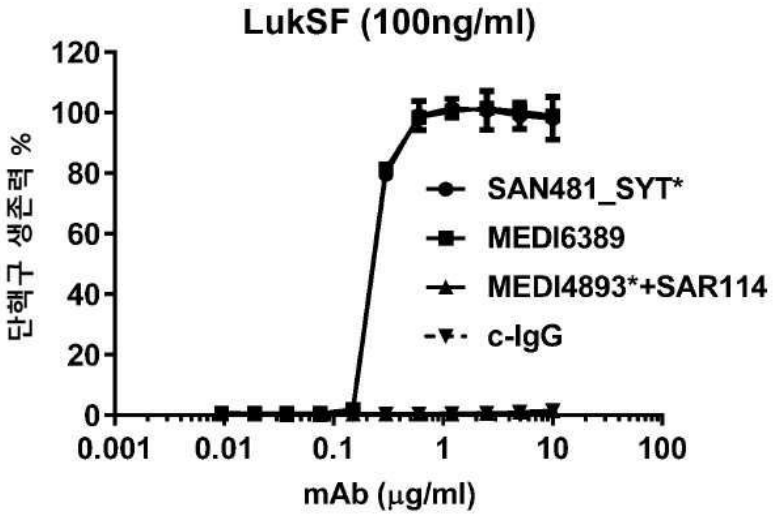
도면1



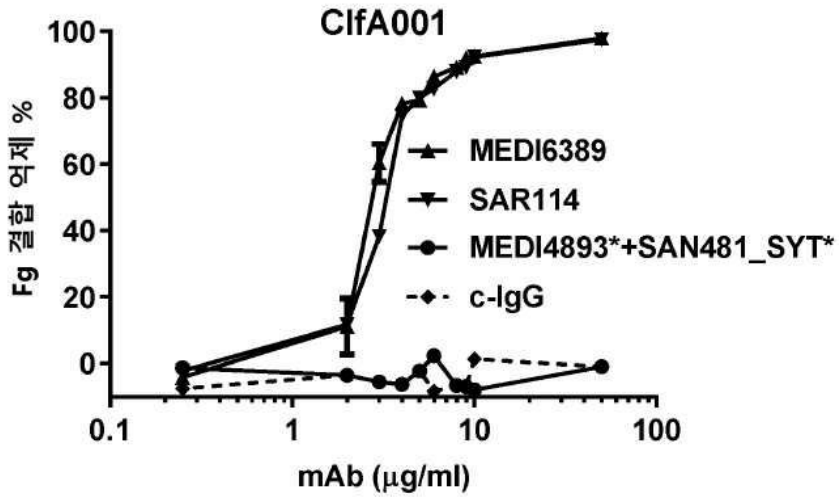
도면2


RBC 용혈
용혈 억제 %
100
80
60
40
20
0
-20
0.01
0.1
1
10
mAb (μg/ml)
MEDI4893*
MEDI6389
SAN481_SYT*+SAR114
c-IgG

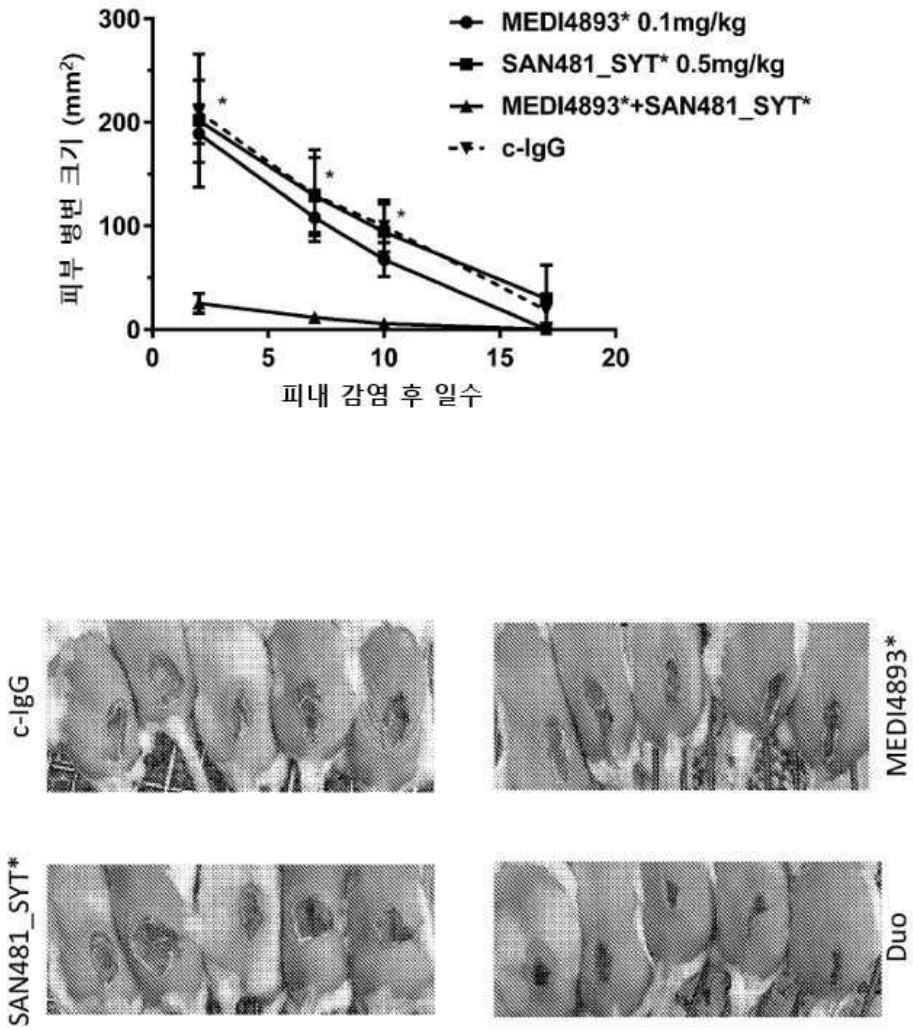
도면3


LukSF (100ng/ml)
단핵구 생존력 %
120
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
mAb (μg/ml)
SAN481_SYT*
MEDI6389
MEDI4893*+SAR114
c-IgG

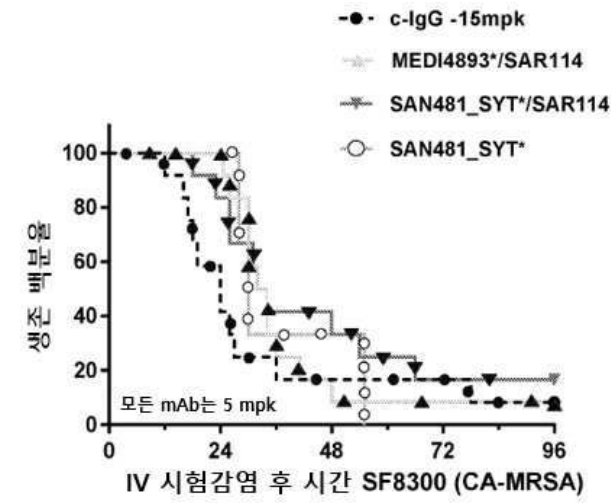
도면4

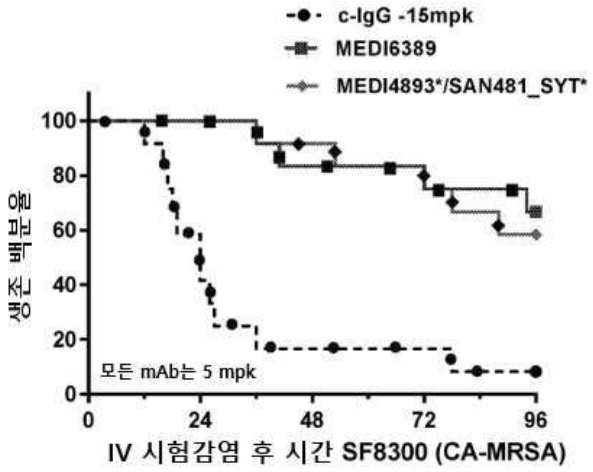

ClfA001
Fg 결합 억제 %
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
mAb (μg/ml)
MEDI6389
SAR114
MEDI4893*+SAN481_SYT*
c-IgG

도면5

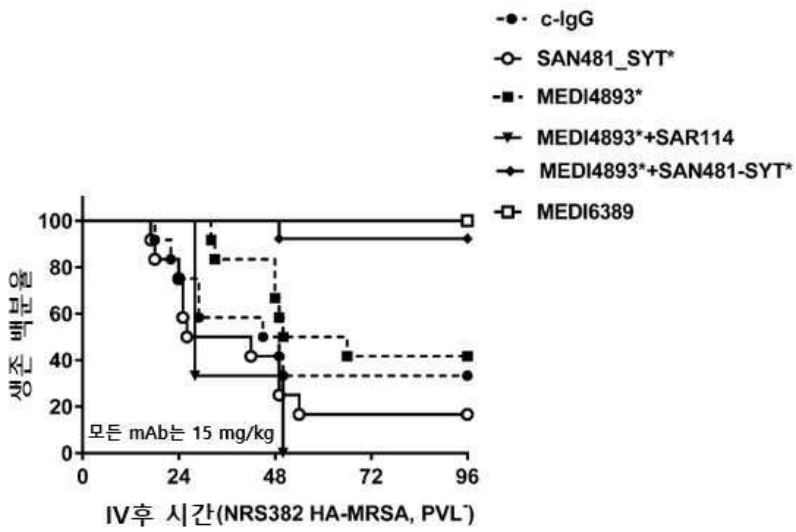

MEDI4893* 0.1mg/kg
SAN481_SYT* 0.5mg/kg
MEDI4893*+SAN481_SYT*
c-IgG
피부 병변 크기 (mm²)
300
200
100
0
0
5
10
15
20
피내 감염 후 일수
*
*
*
c-IgG
MEDI4893*
SAN481_SYT*
Duo

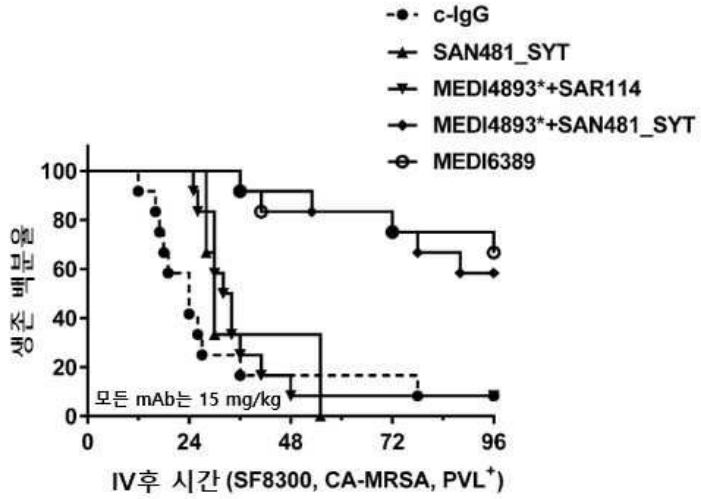
도면6


c-IgG -15mpk
MEDI4893*/SAR114
SAN481_SYT*/SAR114
SAN481_SYT*
생존 백분율
100
80
60
40
20
0
모든 mAb는 5 mpk
0
24
48
72
96
IV 시험감염 후 시간 SF8300 (CA-MRSA)

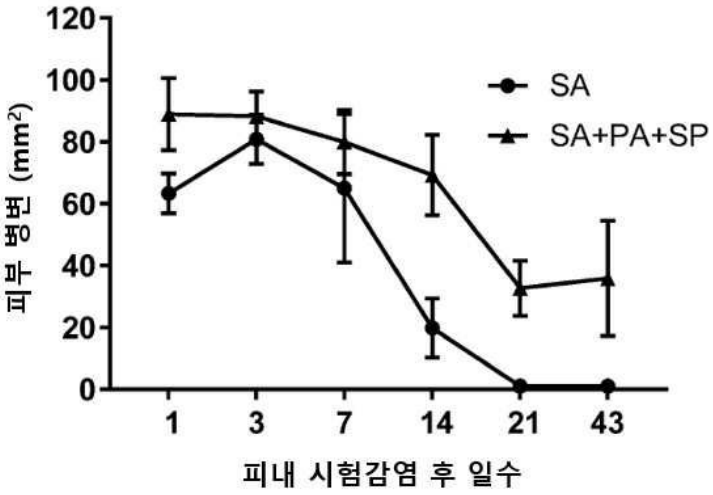

c-IgG -15mpk
MEDI6389
MEDI4893*/SAN481_SYT*
생존 백분율
100
80
60
40
20
0
모든 mAb는 5 mpk
0
24
48
72
96
IV 시험감염 후 시간 SF8300 (CA-MRSA)

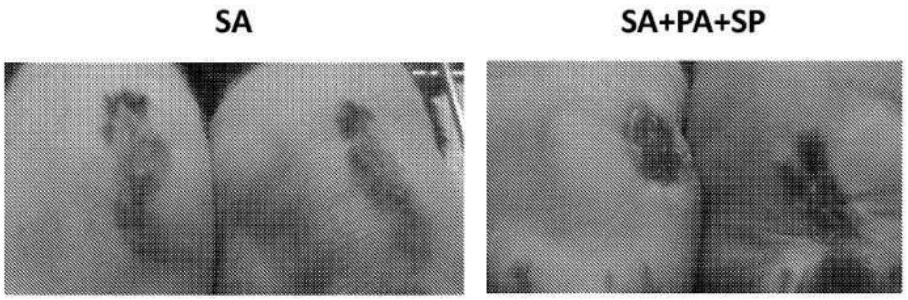
도면7


c-IgG
SAN481_SYT*
MEDI4893*
MEDI4893*+SAR114
MEDI4893*+SAN481-SYT*
MEDI6389
생존 백분율
100
80
60
40
20
0
모든 mAb는 15 mg/kg
0
24
48
72
96
IV후 시간(NRS382 HA-MRSA, PVL-)

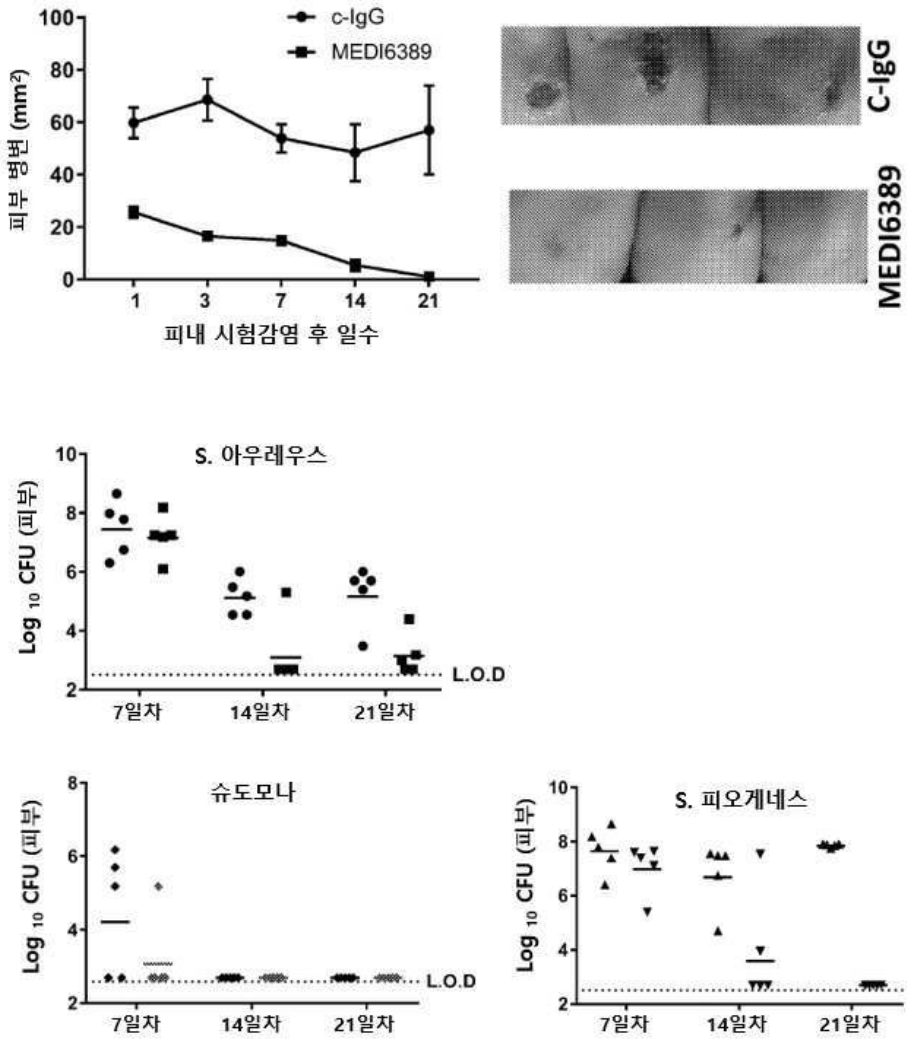

c-IgG
SAN481_SYT
MEDI4893*+SAR114
MEDI4893*+SAN481_SYT
MEDI6389
생존 백분율
100
80
60
40
20
0
모든 mAb는 15 mg/kg
0
24
48
72
96
IV후 시간 (SF8300, CA-MRSA, PVL+)

도면8


120
100
80
60
40
20
0
피부 병변 (mm²)
SA
SA+PA+SP
1
3
7
14
21
43
피내 시험감염 후 일수


SA
SA+PA+SP

도면9



도면10

```
HlgB      GEGKITPVSVKKVDDKVTLYKTTATADSDKFKISQILTFNFIKDKSYDKDTLVLKATGNI      60
LukF      GAQHITPVSEKKVDDKITLYKTTATSDSDKLKISQILTFNFIKDKSYDKDTLILKAAGNI      60
LukD      GAQHITPVSEKKVDDKITLYKTTATSDNDKLNISQILTFNFIKDKSYDKDTLVLKAAGNI      60
          *  :***** ******:********:*.**::********************:***:***

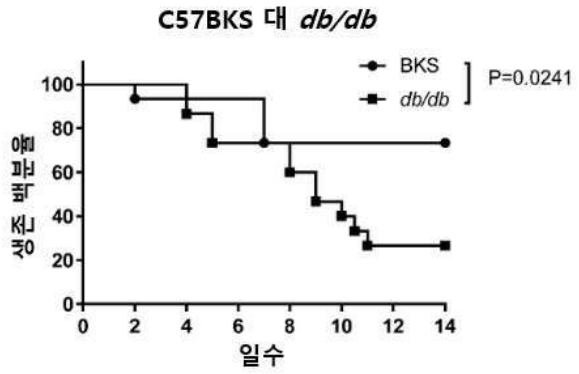
HlgB      NSGFVKPNPNDYDFSKLYWGAKYNVSISSQSNDSVNVVDYAPKNQNEEFQVQNTLGYTFG      120
LukF      YSGYTKPNPKDTISSQFYWGSKYNISINSDSNDSVNVVDYAPKNQNEEFQVQQTVGYSYG      120
LukD      NSGYKKPNPKDYNYSQFYWGGKYNVSVSSESNDAVNVVDYAPKNQNEEFQVQQTLGYSYG      120
          **: ****:*   *::***.***:*:.*:***:******************:*:**::*

HlgB      GDISISNGLSGGLNGNTAFSETINYKQESYRTTLSRNTNYKNVGWGVEAHKIMNNGWGPY      180
LukF      GDINISNGLSGGGNGSKSFSETINYKQESYRTSLDKRTNFKKIGWDVEAHKIMNNGWGPY      180
LukD      GDINISNGLSGGLNGSKSFSETINYKQESYRTTIDRKTNHKSIGWGVEAHKIMNNGWGPY      180
          ***.******** **..:***************::.:.**.*.:**.**************

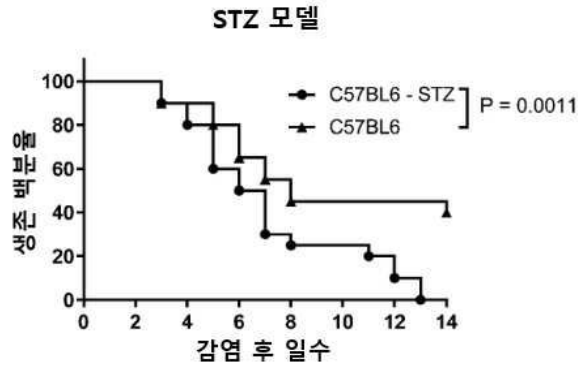
HlgB      GRDSFHPTYGNELFLAGRQSSAYAGQNFIAQHQMPLLSRSNFNPEFLSVLSHRQDGAKKS      240
LukF      GRDSYHSTYGNEMFLGSRQSNLNAGQNFLEYHKMPVLSRGNFNPEFIGVLSRKQNAAKKS      240
LukD      GRDSYDPTYGNELFLGGRQSSSNAGQNFLPTHQMPLLARGNFNPEFISVLSHKQNDTKKS      240
          ****:. *****:**..***.  *****:  *:**:*:*.******:.***::*: :***

HlgB      KITVTYQREMDLYQIRWNGFYWAGANYKNFKTRTFKSTYEIDWENHKVKLLDTKETENNK      300
LukF      KITVTYQREMDRYTNFWNQLHWIGNNYKDENRATHTSIYEVDWENHTVKLIDTQSKEKNP      300
LukD      KIKVTYQREMDRYTNQWNRLHWVGNNYKNQNTVTFTSTYEVDWQNHTVKLIGTDSKETNP      300
          **.******** *   ** ::* * ***: :  *..* **:**:**.***:.*...*.*
HlgB      -- 300
LukF      MS 302
LukD      GV 302
```

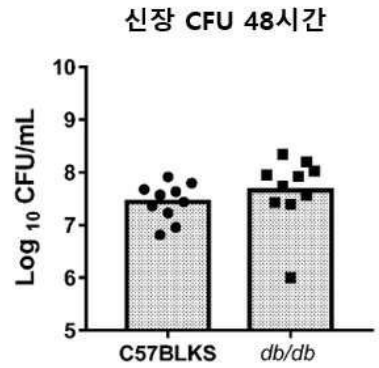
도면11a



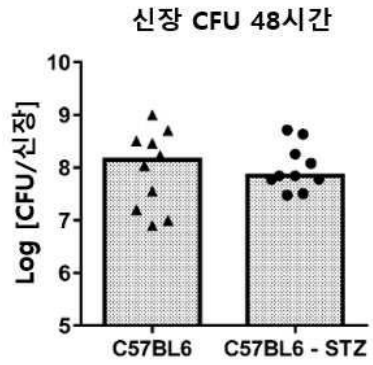
도면11b



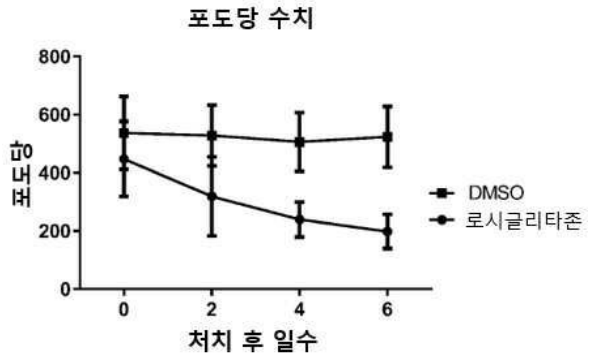
도면11c



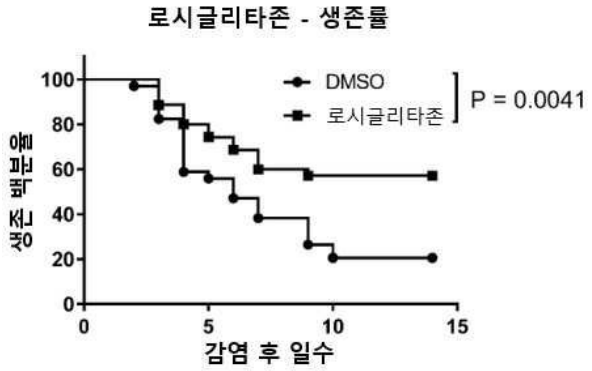
도면11d



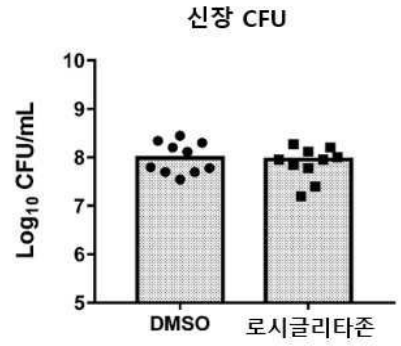
도면11e



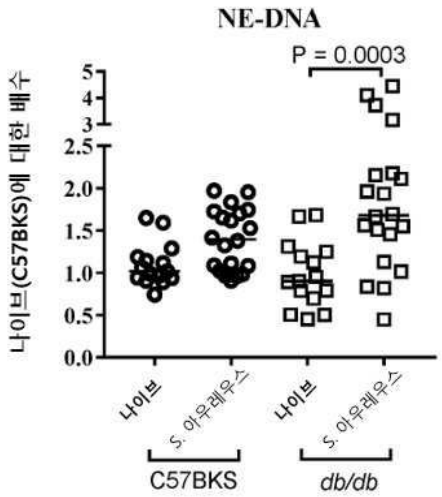
도면11f



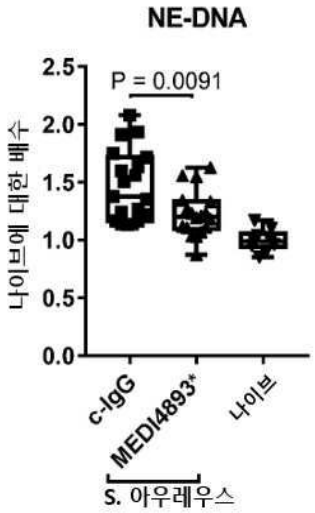
도면11g



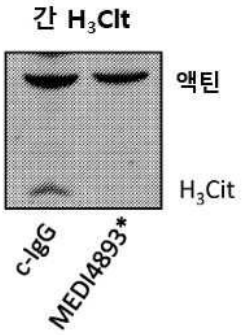
도면12a



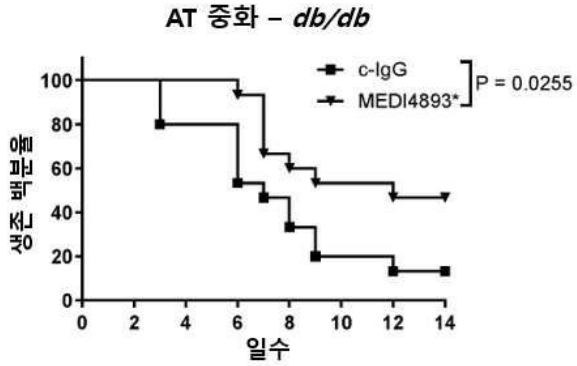
도면12b



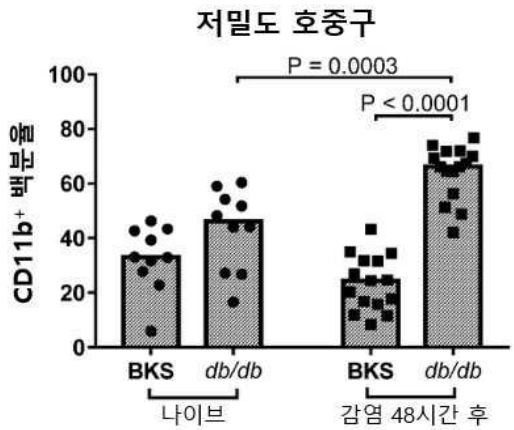
도면12c



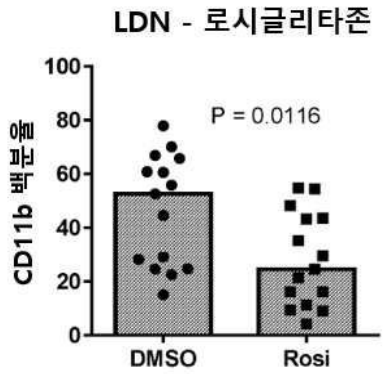
도면12d



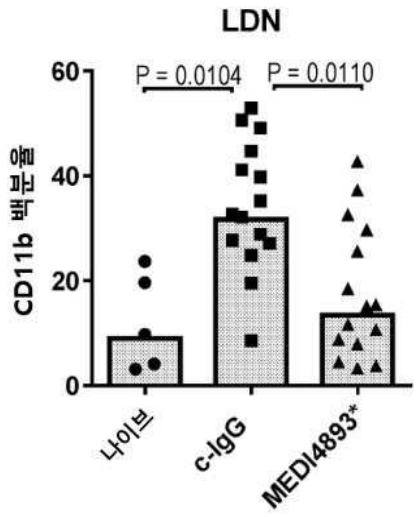
도면13a



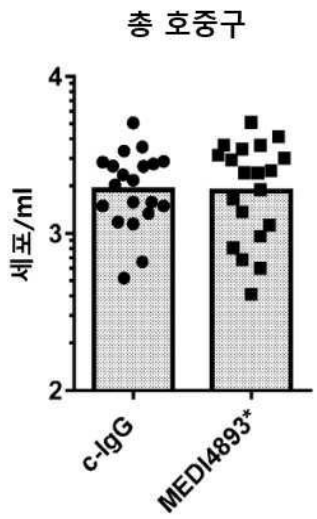
도면13b



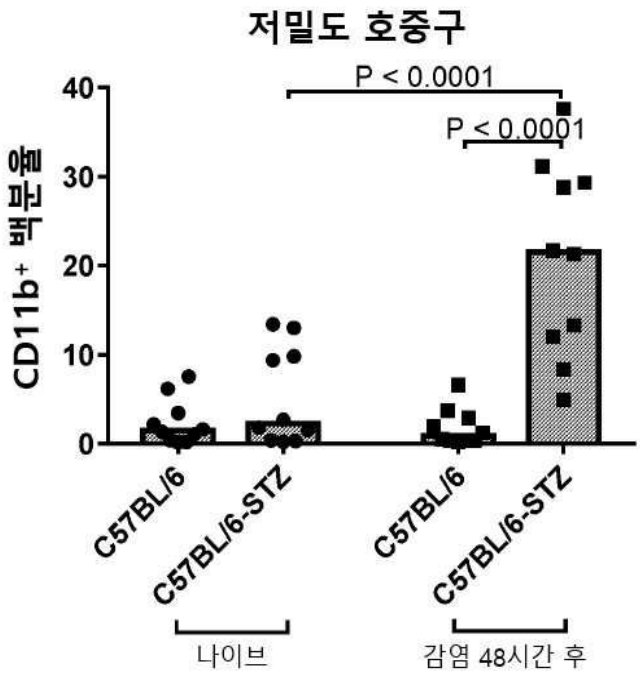
도면13c


LDN
P = 0.0104
P = 0.0110
CD11b 백분율
60
40
20
0
나이브
c-IgG
MEDI4893*

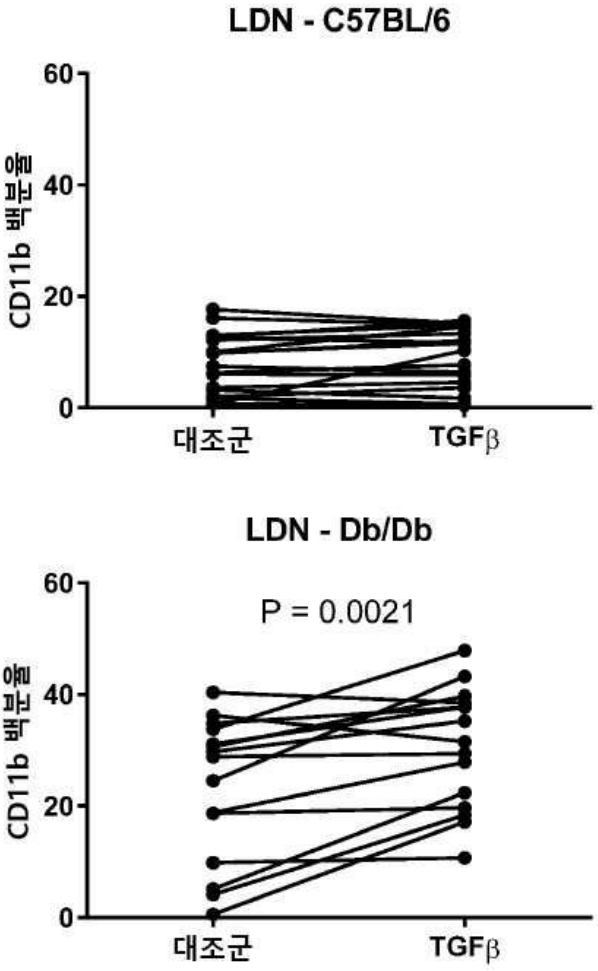
도면13d


총 호중구
세포/ml
4
3
2
c-IgG
MEDI4893*

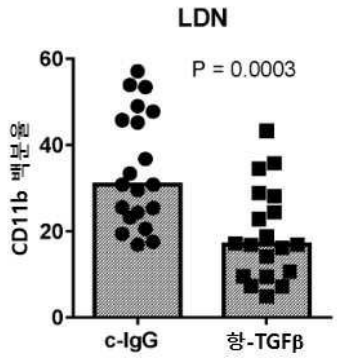
도면14


저밀도 호중구
P < 0.0001
P < 0.0001
CD11b+ 백분율
40
30
20
10
0
C57BL/6
C57BL/6-STZ
C57BL/6
C57BL/6-STZ
나이브
감염 48시간 후

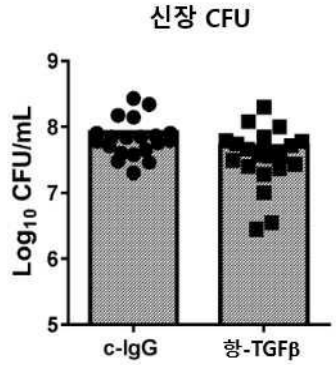
도면15a


LDN - C57BL/6
CD11b 백분율
60
40
20
0
대조군
TGFβ
LDN - Db/Db
P = 0.0021
CD11b 백분율
60
40
20
0
대조군
TGFβ

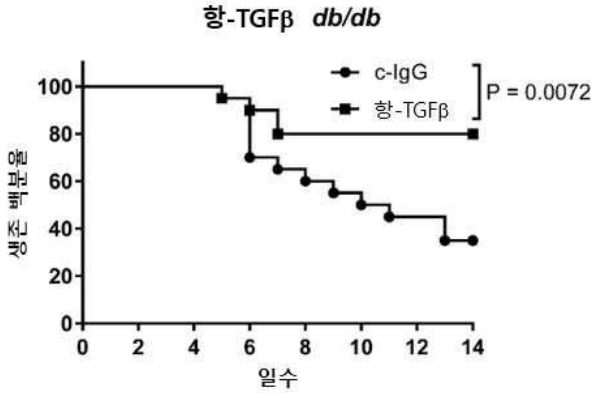
도면15b



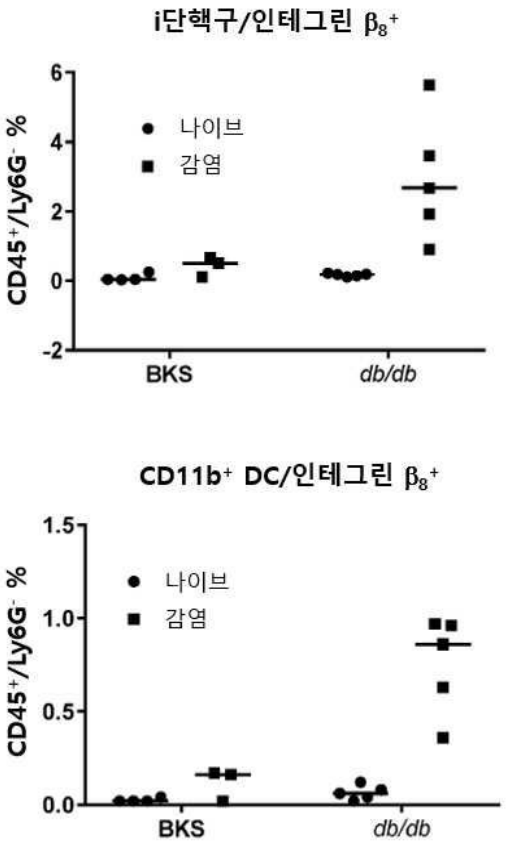
도면15c



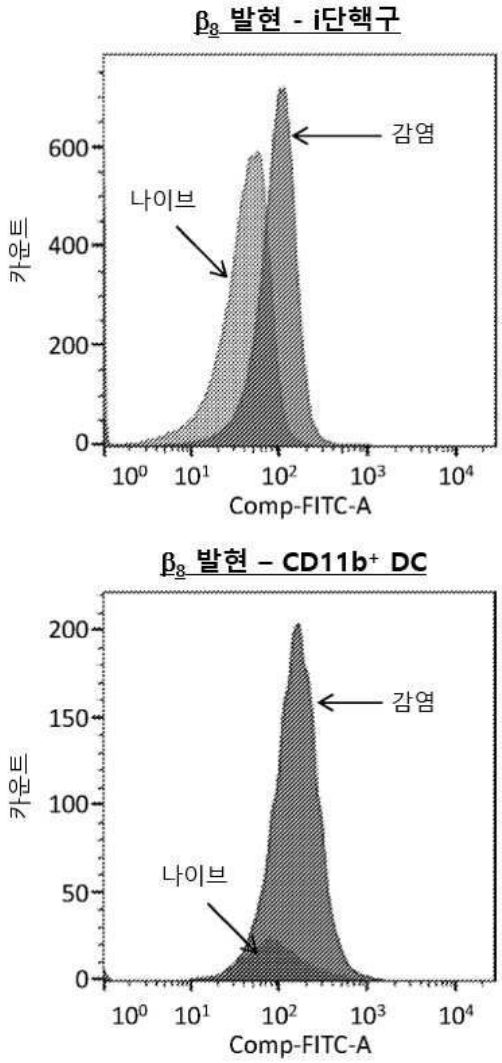
도면15d



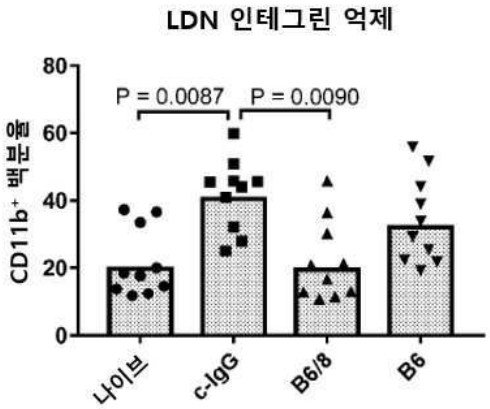
도면16a


i단핵구/인테그린 β8+
CD45+/Ly6G- %
6
4
2
0
-2
나이브
감염
BKS
db/db
CD11b+ DC/인테그린 β8+
CD45+/Ly6G- %
1.5
1.0
0.5
0.0
나이브
감염
BKS
db/db

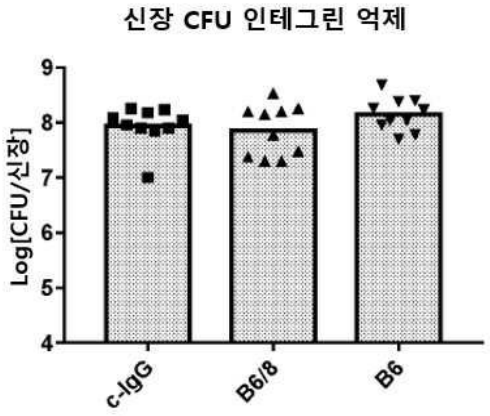
도면16b


β8 발현 - i단핵구
감염
나이브
카운트
600
400
200
0
10⁰ 10¹ 10² 10³ 10⁴
Comp-FITC-A
β8 발현 – CD11b⁺ DC
감염
나이브
카운트
200
150
100
50
0
10⁰ 10¹ 10² 10³ 10⁴
Comp-FITC-A

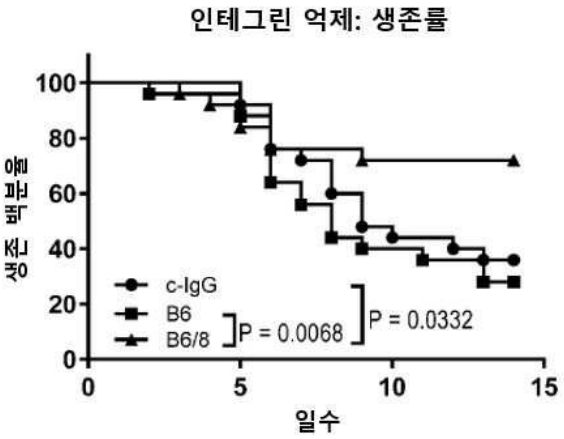
도면16c


LDN 인테그린 억제
P = 0.0087
P = 0.0090
CD11b⁺ 백분율
80
60
40
20
0
나이브
c-IgG
B6/8
B6

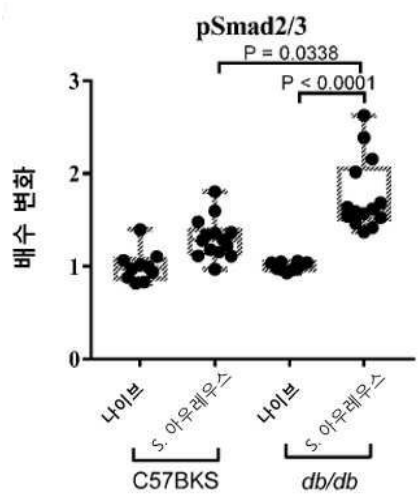
도면16d



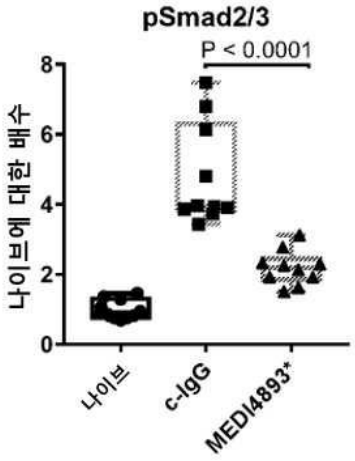
도면16e



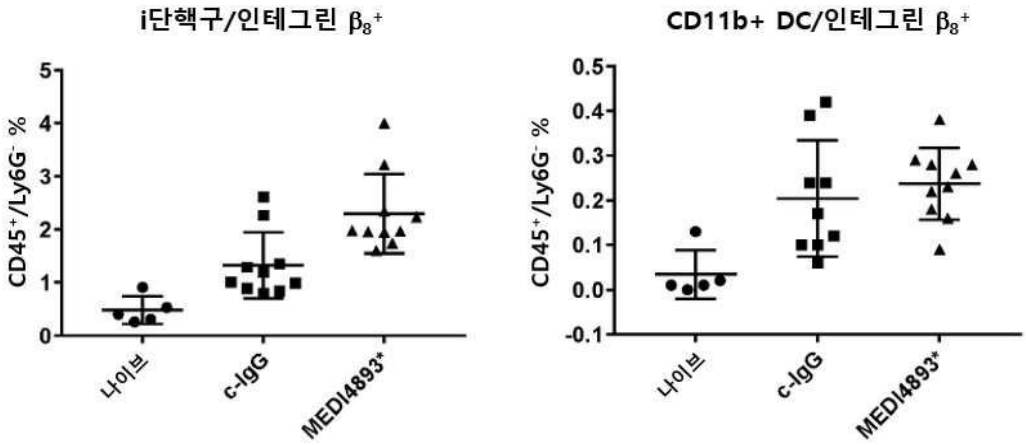
도면17a



도면17b



도면17c



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MEDIMMUNE, LLC

<120> COMBINATIONS OF ANTI-STAPHYLOCOCCUS AUREUS ANTIBODIES

<130> 2943.102PC03

<150> US 62/833,297

<151> 2019-04-12

<150> US 62/743,490

<151> 2018-10-09

<160> 70

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1

<400> 1

Ser His Asp Met His

1 5

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2

<400> 2

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

1 5 10 15

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3

<400> 3

Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1

<400> 4

Asn Ser Tyr Trp Ser

1 5

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2

<400

> 5

Tyr Leu Tyr Ser Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Thr Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3

<400> 6

Thr His Leu Gly Gly Phe His Tyr Gly Gly Gly Phe Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1

<400> 7

Thr Tyr Ala Met His

1 5

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2

<400> 8

Val Thr Ser Phe Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ile Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3

<400> 9

Asp Glu Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Ser Val Gly Tyr

1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> VL CDR1

<400> 10

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2

<400> 11

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3

<400> 12

Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr

1 5

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1

<400> 13

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2

<400> 14

Ala Ser Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3

<400> 15

Gln Glu Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 16

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1

<400> 16

Ser Gly Ser Ser Tyr Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2

<400> 17

Arg Ser Ile Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3

<400> 18

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Arg Ala Trp Val

1 5 10

<210> 19

<211>

122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 20

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 20

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Leu Tyr Ser Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Thr Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Thr His Leu Gly Gly Phe His Tyr Gly Gly Gly Phe Trp Phe Asp
100 105 110

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 21

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

Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Asn Ala
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Thr Gly Pro Gly Gly Gly Pro Pro Gly Asp Tyr Tyr Tyr Asp Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 22

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Thr Ala Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Met Thr Asp Gly Leu Gly Leu Leu Asn Phe Gly Asp Ser Asp

100 105 110

Pro His His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 23

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223

> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 23

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Xaa Gly Tyr Xaa Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg His Ser Pro Ser Phe

50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gln Ser Gly Ser His Gly Phe Asp Ala Phe Glu Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 24

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 24

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Ser Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Leu Gly Gln Val Ser Ile Ser Val Asp Lys Ser Phe Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Arg Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Pro Gly Gly Gln Lys Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 25

Glu Val Gln Leu Val 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 Asn Asn Ala
20 25 30

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Asp Ser Tyr Thr Pro Leu Glu Glu Pro Cys Pro Asn

100 105 110

Gly Val Cys Tyr Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 26

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 26

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Asn Arg Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Pro Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Arg Val Thr Leu Gly Leu Glu Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 27

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 27

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

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

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

<210> 28

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 28

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Asn Ala Ser Asp Ser Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Gly Gly Ser His Gly Tyr Asp Ala Phe His Met Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 29

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gly Ile Asn Gly Thr Gly Tyr Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

His Lys Val Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser

100 105 110

<210> 30

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 30

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Phe Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Asn Ser

20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Phe Val Phe Ser Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Gln Val His Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Lys Thr

100 105 110

Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 31

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 31

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Asn Ser

20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Phe Val Tyr Ser Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Gln Val His Tyr Asp Leu Trp Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Lys Thr

100 105 110

Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 32

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 32

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Thr Ser Phe Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ile Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Gly Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Glu Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Ser Val Gly Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 33

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence

<400> 33

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 34

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence

<400> 34

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Ala Ser Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 35
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Amino Acid Sequence
<400> 35
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Val Pro Lys Lys Tyr Ala
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

<210> 36

<211> 106

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence

<400> 36

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Lys Tyr Ala

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile His

35 40 45

Glu Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr His Cys Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Gly Val Val

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 37

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

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

<210> 38
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Amino Acid Sequence

<400> 38
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Glu Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Ile Ser Tyr Tyr Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 39
<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence

<400> 39

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

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Val Gly Ile Leu

85 90 95

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

100 105 110

<210> 40

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence

<400> 40

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Leu Arg Ser Asn Trp Ala Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 41

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence

<400> 41

Ser Tyr Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Ala Lys Gln Tyr Val

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Asp
35 40 45

Lys Asp Arg Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Arg Thr Tyr

85 90 95

Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 42

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence

<400> 42

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 Val His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp 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 Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Thr His Leu Thr Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 43
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Amino Acid Sequence
<400> 43
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Glu Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Phe Lys
20 25 30

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

85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Gln Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 44
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Amino Acid Sequence
<400> 44
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Ser Asn Phe
20 25 30

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 45
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Amino Acid Sequence
<400> 45
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Ser Asn Phe

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Asn Gly

50 55 60

Ser Thr Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 46

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence

<400> 46

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Tyr Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Ser Arg Ser Ile Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Val Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Arg Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 47

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-Length Heavy Chain Amino Acid Sequence

<400> 47

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

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

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

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

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

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 48

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-Length Heavy Chain Amino Acid Sequence

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 49

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-Length Heavy Chain Amino Acid Sequence

<400> 49

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gln Asn Ser
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Leu Tyr Ser Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Thr Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Thr His Leu Gly Gly Phe His Tyr Gly Gly Gly Phe Trp Phe Asp
100 105 110

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

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

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Cys Ser Tyr His Leu Cys Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 50

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-Length Heavy Chain Amino Acid Sequence

<400> 50

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Thr Ser Phe Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ile Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Gly Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Glu Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Ser Val Gly Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr

245 250 255

Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

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

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 51

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-Length Heavy Chain Amino Acid Sequence

<400> 51

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Thr Ser Phe Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ile Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Gly Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Glu Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Ser Val Gly Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

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

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 52

<211> 212

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-Length Light Chain Amino Acid Sequence

<400> 52

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu

210

<210> 53

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-Length Light Chain Amino Acid Sequence

<400> 53

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ser Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser Tyr Ser Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 54

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-Length Light Chain Amino Acid Sequence

<400> 54

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Tyr Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Ser Arg Ser Ile Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Val Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Arg Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 55

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc region

<400> 55

Cys Ser Tyr His Leu Cys

1 5

<210> 56

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> heavy chain constant domain

<400> 56

Met His Glu Ala Cys Ser Tyr His Leu Cys Gln Lys Ser Leu Ser Leu

1 5 10 15

Ser

<210> 57

<211> 293

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> S. aureus alpha toxin

<400> 57

Ala Asp Ser Asp Ile Asn Ile Lys Thr Gly Thr Thr Asp Ile Gly Ser
1 5 10 15

Asn Thr Thr Val Lys Thr Gly Asp Leu Val Thr Tyr Asp Lys Glu Asn
20 25 30

Gly Met His Lys Lys Val Phe Tyr Ser Phe Ile Asp Asp Lys Asn His
35 40 45

Asn Lys Lys Leu Leu Val Ile Arg Thr Lys Gly Thr Ile Ala Gly Gln
50 55 60

Tyr Arg Val Tyr Ser Glu Glu Gly Ala Asn Lys Ser Gly Leu Ala Trp
65 70 75 80

Pro Ser Ala Phe Lys Val Gln Leu Gln Leu Pro Asp Asn Glu Val Ala
85 90 95

Gln Ile Ser Asp Tyr Tyr Pro Arg Asn Ser Ile Asp Thr Lys Glu Tyr
100 105 110

Met Ser Thr Leu Thr Tyr Gly Phe Asn Gly Asn Val Thr Gly Asp Asp
115 120 125

Thr Gly Lys Ile Gly Gly Leu Ile Gly Ala Asn Val Ser Ile Gly His
130 135 140

Thr Leu Lys Tyr Val Gln Pro Asp Phe Lys Thr Ile Leu Glu Ser Pro
145 150 155 160

Thr Asp Lys Lys Val Gly Trp Lys Val Ile Phe Asn Asn Met Val Asn
165 170 175

Gln Asn Trp Gly Pro Tyr Asp Arg Asp Ser Trp Asn Pro Val Tyr Gly
180 185 190

Asn Gln Leu Phe Met Lys Thr Arg Asn Gly Ser Met Lys Ala Ala Asp

195 200 205

Asn Phe Leu Asp Pro Asn Lys Ala Ser Ser Leu Leu Ser Ser Gly Phe

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Gln Thr Asn Ile Asp Val Ile Tyr Glu Arg Val Arg Asp Asp Tyr

245 250 255

Gln Leu His Trp Thr Ser Thr Asn Trp Lys Gly Thr Asn Thr Lys Asp

260 265 270

Lys Trp Thr Asp Arg Ser Ser Glu Arg Tyr Lys Ile Asp Trp Glu Lys

275 280 285

Glu Glu Met Thr Asn

290

<210> 58

<211> 293

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> S. aureus alpha toxin H35L mutant

<400> 58

Ala Asp Ser Asp Ile Asn Ile Lys Thr Gly Thr Thr Asp Ile Gly Ser

1 5 10 15

Asn Thr Thr Val Lys Thr Gly Asp Leu Val Thr Tyr Asp Lys Glu Asn

20 25 30

Gly Met Leu Lys Lys Val Phe Tyr Ser Phe Ile Asp Asp Lys Asn His

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Arg Val Tyr Ser Glu Glu Gly Ala Asn Lys Ser Gly Leu Ala Trp

65 70 75 80

Pro Ser Ala Phe Lys Val Gln Leu Gln Leu Pro Asp Asn Glu Val Ala

85 90 95

Gln Ile Ser Asp Tyr Tyr Pro Arg Asn Ser Ile Asp Thr Lys Glu Tyr

100 105 110

Met Ser Thr Leu Thr Tyr Gly Phe Asn Gly Asn Val Thr Gly Asp Asp

115 120 125

Thr Gly Lys Ile Gly Gly Leu Ile Gly Ala Asn Val Ser Ile Gly His

130 135 140

Thr Leu Lys Tyr Val Gln Pro Asp Phe Lys Thr Ile Leu Glu Ser Pro

145 150 155 160

Thr Asp Lys Lys Val Gly Trp Lys Val Ile Phe Asn Asn Met Val Asn

165 170 175

Gln Asn Trp Gly Pro Tyr Asp Arg Asp Ser Trp Asn Pro Val Tyr Gly

180 185 190

Asn Gln Leu Phe Met Lys Thr Arg Asn Gly Ser Met Lys Ala Ala Asp

195 200 205

Asn Phe Leu Asp Pro Asn Lys Ala Ser Ser Leu Leu Ser Ser Gly Phe

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Gln Thr Asn Ile Asp Val Ile Tyr Glu Arg Val Arg Asp Asp Tyr

245 250 255

Gln Leu His Trp Thr Ser Thr Asn Trp Lys Gly Thr Asn Thr Lys Asp

260 265 270

Lys Trp Thr Asp Arg Ser Ser Glu Arg Tyr Lys Ile Asp Trp Glu Lys

275 280 285

Glu Glu Met Thr Asn

290

<210> 59

<211> 300

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> S. aureus HIgB

<400> 59

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

1 5 10 15

Val Thr Leu Tyr Lys Thr Thr Ala Thr Ala Asp Ser Asp Lys Phe Lys

20 25 30

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

35 40 45

Lys Asp Thr Leu Val Leu Lys Ala Thr Gly Asn Ile Asn Ser Gly Phe

50 55 60

Val Lys Pro Asn Pro Asn Asp Tyr Asp Phe Ser Lys Leu Tyr Trp Gly

65 70 75 80

Ala Lys Tyr Asn Val Ser Ile Ser Ser Gln Ser Asn Asp Ser Val Asn

85 90 95

Val Val Asp Tyr Ala Pro Lys Asn Gln Asn Glu Glu Phe Gln Val Gln

100 105 110

Asn Thr Leu Gly Tyr Thr Phe Gly Gly Asp Ile Ser Ile Ser Asn Gly

115 120 125

Leu Ser Gly Gly Leu Asn Gly Asn Thr Ala Phe Ser Glu Thr Ile Asn

130 135 140

Tyr Lys Gln Glu Ser Tyr Arg Thr Thr Leu Ser Arg Asn Thr Asn Tyr

145 150 155 160

Lys Asn Val Gly Trp Gly Val Glu Ala His Lys Ile Met Asn Asn Gly

165 170 175

Trp Gly Pro Tyr Gly Arg Asp Ser Phe His Pro Thr Tyr Gly Asn Glu

180 185 190

Leu Phe Leu Ala Gly Arg Gln Ser Ser Ala Tyr Ala Gly Gln Asn Phe

195 200 205

Ile Ala Gln His Gln Met Pro Leu Leu Ser Arg Ser Asn Phe Asn Pro

210 215 220

Glu Phe Leu Ser Val Leu Ser His Arg Gln Asp Gly Ala Lys Lys Ser

225 230 235 240

Lys Ile Thr Val Thr Tyr Gln Arg Glu Met Asp Leu Tyr Gln Ile Arg

245 250 255

Trp Asn Gly Phe Tyr Trp Ala Gly Ala Asn Tyr Lys Asn Phe Lys Thr

260 265 270

Arg Thr Phe Lys Ser Thr Tyr Glu Ile Asp Trp Glu Asn His Lys Val

275 280 285

Lys Leu Leu Asp Thr Lys Glu Thr Glu Asn Asn Lys

290 295 300

<210> 60

<211> 302

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> S. aureus LukF

<400> 60

Gly Ala Gln His Ile Thr Pro Val Ser Glu Lys Lys Val Asp Asp Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Asp Thr Leu Ile Leu Lys Ala Ala Gly Asn Ile Tyr Ser Gly Tyr

50 55 60

Thr Lys Pro Asn Pro Lys Asp Thr Ile Ser Ser Gln Phe Tyr Trp Gly

65 70 75 80

Ser Lys Tyr Asn Ile Ser Ile Asn Ser Asp Ser Asn Asp Ser Val Asn

85 90 95

Val Val Asp Tyr Ala Pro Lys Asn Gln Asn Glu Glu Phe Gln Val Gln

100 105 110

Gln Thr Val Gly Tyr Ser Tyr Gly Gly Asp Ile Asn Ile Ser Asn Gly

115 120 125

Leu Ser Gly Gly Gly Asn Gly Ser Lys Ser Phe Ser Glu Thr Ile Asn

130 135 140

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

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

Ala Thr His Thr Ser Ile Tyr Glu Val Asp Trp Glu Asn His Thr Val
275 280 285
Lys Leu Ile Asp Thr Gln Ser Lys Glu Lys Asn Pro Met Ser
290 295 300
<210> 61
<211> 302
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> S. aureus LukD
<400> 61
Gly Ala Gln His Ile Thr Pro Val Ser Glu Lys Lys Val Asp Asp Lys
1 5 10 15
Ile Thr Leu Tyr Lys Thr Thr Ala Thr Ser Asp Asn Asp Lys Leu Asn

20 25 30
Ile Ser Gln Ile Leu Thr Phe Asn Phe Ile Lys Asp Lys Ser Tyr Asp
35 40 45

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

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

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

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

275 280 285
Lys Leu Ile Gly Thr Asp Ser Lys Glu Thr Asn Pro Gly Val

290 295 300

<210> 62

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1

<400> 62

Ser Phe Ala Met Ser

1 5

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2

<400> 63

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

1 5 10 15

Gly

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3

<400> 64

Ile Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 65

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1

<400> 65

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2

<400> 66

Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210

> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3

<400> 67

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 68

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence

<400> 68

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

Ala Lys Ile Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 69
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Amino Acid Sequence
<400> 69
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105
<210> 70
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Full-length light chain amino acid sequecne
<400> 70

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gln Asn Ser
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

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

100 105 110
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

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

225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450