(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0052374
(43) 공개일자 2025년04월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/30 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 51/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/30 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7004354
(22) 출원일자(국제) 2023년07월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월11일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/106519
(87) 국제공개번호 WO 2024/012395
국제공개일자 2024년01월18일
(30) 우선권주장
PCT/CN2022/104928 2022년07월11일 중국(CN)

(71) 출원인
노나 바이오사이언시즈 (수조우) 컴퍼니 리미티드
중국 지앙수 215000 수조우 수조우 인더스트리얼 파크 싱후 스트리트 218 빌딩 에이3 수트 202
(72) 발명자
장, 메이홍
중국 215000 장쑤 쑤저우 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후 스트리트 218 빌딩 에이3 스위트 202
왕, 디
중국 215000 장쑤 쑤저우 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후 스트리트 218 빌딩 에이3 스위트 202
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

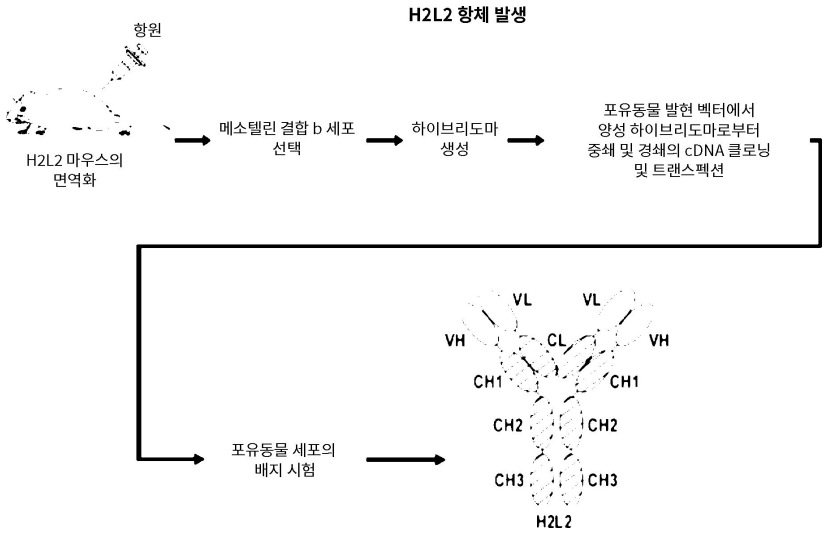
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **항-메소텔린 항체**

(57) 요 약

메소텔린에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편, 뿐만 아니라 이의 용도, 항체 및 항원-결합 단편을 인코딩하는 핵산, 핵산을 포함하는 벡터, 및 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 또한, 항체를 포함하는 약제학적 조성물 및 컨쥬게이트, 및 항체의 투여에 의한 치료 방법이 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/6803 (2023.08)
A61K 47/6853 (2017.08)
A61K 51/1027 (2020.05)
A61K 51/1045 (2020.05)
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
왕, 샤오샤오
중국 215000 장쑤 쑤저우 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후 스트리트 218 빌딩 에이3 스위트 202
관, 광쿼
중국 215000 장쑤 쑤저우 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후 스트리트 218 빌딩 에이3 스위트 202
덩, 창징
중국 215000 장쑤 쑤저우 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후 스트리트 218 빌딩 에이3 스위트 202

명 세 서

청구범위

청구항 1

메소텔린에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 항체가 경쇄 가변 영역(VL) 및 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하며,

(1) VH가 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 27에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(2) VH가 SEQ ID NO: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 28에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(3) VH가 SEQ ID NO: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 27에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(4) VH가 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 29에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(5) VH가 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(6) VH가 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(7) VH가 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 32에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(8) VH가 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 33에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(9)VH가 SEQ ID NO: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 29에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(10) VH가 SEQ ID NO: 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(11) VH가 SEQ ID NO: 64에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(12) VH가 SEQ ID NO: 65에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(13) VH가 SEQ ID NO: 65에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 68에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(14) VH가 SEQ ID NO: 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 68에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(15) VH가 SEQ ID NO: 66에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(16) VH가 SEQ ID NO: 64에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(17) VH가 SEQ ID NO: 66에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(18) VH가 SEQ ID NO: 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 69

에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(19) VH가 SEQ ID NO: 65에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서,

(1) VH가 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(2) VH가 각각 SEQ ID NO: 15, 16, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(3) VH가 각각 SEQ ID NO: 15, 17, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(4) VH가 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(5) VH가 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(6) VH가 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(7) VH가 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(8) VH가 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 23에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(9) VH가 각각 SEQ ID NO: 15, 16, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(10) VH가 각각 SEQ ID NO: 45, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 52, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(11) VH가 각각 SEQ ID NO: 58, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 52, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(12) VH가 각각 SEQ ID NO: 58, 59, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 52, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(13) VH가 각각 SEQ ID NO: 58, 59, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 61, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(14) VH가 각각 SEQ ID NO: 45, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 61, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(15) VH가 각각 SEQ ID NO: 58, 60, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 52, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(16) VH가 각각 SEQ ID NO: 58, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 62, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(17) VH가 각각 SEQ ID NO: 58, 60, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 62, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(18) VH가 각각 SEQ ID NO: 45, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 62, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

(19) VH가 각각 SEQ ID NO: 58, 59, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL이 각각 SEQ ID NO: 62, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

(1) VH가 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 27에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(2) VH가 SEQ ID NO: 25에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 28에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(3) VH가 SEQ ID NO: 26에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 27에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(4) VH가 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 29에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(5) VH가 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 30에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(6) VH가 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 31에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(7) VH가 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 32에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(8) VH가 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 33에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(9) VH가 SEQ ID NO: 25에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 29에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(10) VH가 SEQ ID NO: 63에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 67에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(11) VH가 SEQ ID NO: 64에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 67에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(12) VH가 SEQ ID NO: 65에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 67에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(13) VH가 SEQ ID NO: 65에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 68에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(14) VH가 SEQ ID NO: 63에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 68에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(15) VH가 SEQ ID NO: 66에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 67에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(16) VH가 SEQ ID NO: 64에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 69에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(17) VH가 SEQ ID NO: 66에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 69에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(18) VH가 SEQ ID NO: 63에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 69에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(19) VH가 SEQ ID NO: 65에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL이 SEQ ID NO: 69에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)를 포함하며,

(1) HC가 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 37에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(2) HC가 SEQ ID NO: 35에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 38에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하

거나;

(3) HC가 SEQ ID NO: 36에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 37에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(4) HC가 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 39에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(5) HC가 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 40에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(6) HC가 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 41에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(7) HC가 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 42에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(8) HC가 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 43에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(9) HC가 SEQ ID NO: 35에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 39에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(10) HC가 SEQ ID NO: 70에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 74에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(11) HC가 SEQ ID NO: 71에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 74에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(12) HC가 SEQ ID NO: 72에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 74에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(13) HC가 SEQ ID NO: 72에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 75에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(14) HC가 SEQ ID NO: 70에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%

또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 75에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(15) HC가 SEQ ID NO: 73에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 74에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(16) HC가 SEQ ID NO: 71에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 76에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(17) HC가 SEQ ID NO: 73에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 76에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(18) HC가 SEQ ID NO: 70에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 76에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(19) HC가 SEQ ID NO: 72에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC가 SEQ ID NO: 76에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 막 결합 메소텔린에 특이적으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제5항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 가용성 메소텔린에 대한 이의 결합의 친화성에 비하여 더 높은 친화성으로 막 결합 메소텔린에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

제5항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 가용성 메소텔린에 대한 이의 결합의 친화성의 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 50배 또는 적어도 100배인 친화성으로 막 결합 메소텔린에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제5항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 가용성 MSLN에 결합하지 않는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 쥣과 항체, 키메라 항체, 인간화 항체 또는 인간 항체인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 IgG, IgA, IgM, IgE 및 IgD로 이루어진 군으로부터 선택되는 아이소타입인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로 이루어진 군으로부터 선택되는 하위유형인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 결합 단편이 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fd, Fd', Fv, scFv, ds-scFv 및 dAb로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 모노클로널 항체, 이중-특이적 또는 다중-특이적 항체인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 1가, 2가 또는 다가인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편이 형광 표지, 방사성 표지 또는 세포독성제에 부착된, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 종양 연관 항원, 면역 세포 항원 또는 면역 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하는 이중-특이적 항체.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 제16항의 이중-특이적 항체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산.

청구항 18

제17항에 따른 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 19

제17항에 따른 핵산 또는 제18항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 제16항에 따른 이중-특이적 항체를 포함하는 항체-약물 컨쥬게이트(ADC).

청구항 21

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 제16항에 따른 이중-특이적 항체, 또는 제17항에 따른 핵산, 또는 제18항에 따른 벡터, 또는 제19항에 따른 숙주 세포, 또는 제20항에 따른 항체-약물 컨쥬게이트 및 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 조성물이 항체, 화학치료제, siRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 폴리펩티드 및 소분자 약물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 23

유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 제16항에 따른 이중-

특이적 항체, 또는 제17항에 따른 핵산, 또는 제18항에 따른 벡터, 또는 제19항에 따른 숙주 세포, 제20항에 따른 항체-약물 컨쥬게이트, 또는 제21항 또는 제22항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 암이 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암) 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 제2 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 제2 치료제가 항체, 화학치료제, siRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 폴리펩티드 및 소분자 약물로부터 선택되는, 방법.

청구항 27

대상체에서의 암의 치료용 의약의 제조에서의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 제16항에 따른 이중-특이적 항체, 또는 제17항에 따른 핵산, 또는 제18항에 따른 벡터, 또는 제19항에 따른 숙주 세포, 제20항에 따른 항체-약물 컨쥬게이트, 또는 제21항 또는 제22항에 따른 약제학적 조성물의 용도.

청구항 28

제27항에 있어서, 암이 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암) 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 의약이 제2 치료제를 추가로 포함하며, 선택적으로, 제2 치료제가 항체, 화학치료제, siRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 폴리펩티드 및 소분자 약물로부터 선택되는, 용도.

청구항 30

제27항 또는 제28항에 있어서, 의약이 제2 치료제와 조합하여 투여되며, 선택적으로, 제2 치료제가 항체, 화학치료제, siRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 폴리펩티드 및 소분자 약물로부터 선택되는, 용도.

청구항 31

대상체에서 암의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 제16항에 따른 이중-특이적 항체, 또는 제17항에 따른 핵산, 또는 제18항에 따른 벡터, 또는 제19항에 따른 숙주 세포, 제20항에 따른 항체-약물 컨쥬게이트, 또는 제21항 또는 제22항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 암이 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암) 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이중-특이적 항체, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 항체-약물 컨쥬게이트, 또는 약제학적 조성물.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 제2 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하며, 선택적으로 제2 치료제가 항체, 화학치료제, siRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 폴리펩티드 및 소분자 약물로부터 선택되는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 이중-특이적 항체, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 항체-약물 컨쥬게이트, 또는 약제학적 조성물.

청구항 34

(a) 대상체로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계,

(b) 샘플을 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계, 및

(c) 샘플로의 항체의 결합을 검출하는 단계를 포함하는 대상체에서의 메소텔린-양성 암의 진단 방법으로서,

대조군 샘플로의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 결합에 비하여 샘플로의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 결합의 증가에 의해 대상체가 메소텔린-양성 암을 갖는 것으로 확인되는, 방법.

청구항 35

대상체에서의 메소텔린-양성 암의 영상화 방법으로서,

(a) 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계로서, 항체가 검출 가능한 마커에 컨쥬게이트된, 단계, 및

(b) 마커의 존재를 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 36

제34항에 있어서,

(a) 검출 가능한 마커가 ^{111}In이며, 바람직하게는 마커의 검출은 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영에 의해 이루어지거나,

(b) 검출 가능한 마커가 ^{89}Zr이며, 바람직하게는 마커의 검출은 양전자 방출 단층촬영에 의해 이루어지는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 메소텔린(MSLN)에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 중피종, 췌장 선암종, 난소암 및 폐 선암종과 같은 암종은 매우 파괴적이며, 치료하기 매우 어렵다. 예를 들어, 췌관 선암종은 모든 췌장 종양의 90%를 차지하며, 이의 발생률은 증가하고 있지만, 이는 매우 불량한 예후를 갖는다. 이용 가능한 특이적인 진단 검사의 결여 및 매우 제한된 치료 기회는 심각한 건강 문제를 제기한다.

[0003] 메소텔린(MSLN)은 71kD 전구체 단백질로서 발현되는 세포 표면 분자이며, 이는 세포 표면 상에 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI)-고정된 40kD 당단백질로 추가로 가공된다. MSLN은 정상 조직에서 매우 제한된, 낮은 발현을 보인다. 이는 흉막, 심낭 및 복막을 라이닝하는 중피 세포에서 발현되며, 여기서, 이는 세포 부착에서 역할을 수행하는 것으로 보인다(문헌[Chang *et al*. (1996) PNAS 93:136-140]). 절단된 가용성 MSLN은 또한 거대핵세포 자극에서 역할을 수행하는 것으로 제안된 바 있지만, 마우스에서의 낙아웃은 발달에서 어떠한 결함도 보이지 않았으며, 이에 따라, 이의 생물학적 역할을 명확하지 않다(문헌[Yamaguchi *et al*. (1994) 269(2):805-8]; 문헌[Bera *et al*. (2000) 20(8):2902-6]).

[0004] 대조적으로, MSLN은 사실상 모든 중피종 및 췌장 선암종, 및 난소암의 대략 70% 및 폐 선암종의 50%를 포함하는 몇몇의 인간 암에서 고도로 발현된다(문헌[Hassan and Ho (2008) Eur. J. Cancer 44:46-53]; 문헌[Miettinen and Sarlomo-Rikala (2003) Am. J. Surg. Pathol. 27:150-8]; 문헌[Ordonez (2003) Am. J. Surg. Pathol. 27:1418-1428]; 문헌[Ho *et al*. (2007) Clin. Cancer Res. 13:1571-5]). MSLN이 종양에서 증식 및 침습을 촉진시키는 중요한 역할을 수행하기 때문에, 이의 높은 수준의 발현은 MSLN이 표적화된 요법을 위한 매력적인 후보가 되게 한다(문헌[Servais *et al*. (2012) Clin. Cancer Res. 18(9):2478-2489]).

[0005] MSLN은 MUC16과 상호작용하여 세포 부착을 매개하며, 이는 난소암 세포 복막 이식에서 중요한 역할을 수행하며 췌장 암종 세포의 이동성 및 침습을 증가시킨다(문헌[Rump *et al*. (2004) J Biol Chem. 279(10):9190-8]; 문헌[Gubbels *et al*. (2006) Mol Cancer 5(1):50]; 문헌[Coehlo *et al*. Expert Rev Anticancer Ther. 18(2):177-186]; 문헌[Chen *et al*. (2013) Sci Rep. 3:1870]). 특히 췌장 종양은 종종 환자가 질병의 임의의 증상을 느끼기 전에 너무 많이 진행되었고, 평균 생존 시간이 짧다(종종 1년 미만). 종양이 종종 수술에 의해 (완전히) 제

거될 수 없고 이미 (종종 검출 가능하지 않게) 전이되었기 때문에 이 예후는 나쁘다. 화학요법도 치유 또는 생존 시간의 상당한 개선으로 이어지지 않는다. 몇몇의 시도에도 불구하고, 성공적인 면역요법이 아직 존재하지 않는다. 가용성 형태의 MSLN에 결합하는 메소텔린에 대한 가장 잘 알려져 있는 모노클로널 항체(아마툭시맙(Amatuximab))조차도 특히 성공적이지 않다(문헌[Baldo and Cecco (2017) Onco. Targets Ther. 10:5337-5353]; 문헌[Nicolaides *et al*. (2018) Cancer Biology & Therapy 19(7):622-630]). 불행히도, 종양에 의한 메소텔린의 배출은, 이것이 질병에 대한 바이오마커로서 사용될 수 있지만, 수많은 문제를 유발한다(문헌[Hassan *et al*. (2006) Clin. Cancer Res. 12:447-453]). 배출은 종양의 영상화 및 가능한 방사선요법에 문제를 유발한다. 혈류로의 MSLN 배출은, 방사성 표지된 항체가 신체의 도처에서 배출된 메소텔린에 결합하기 때문에, 방사성 표지된 항체-기반의 영상화에 대하여 높은 백그라운드를 유발하며 독성이다. 이는 높은 및 이에 따른 독성 용량의 항-메소텔린 항체의 투여를 필요로 한다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 메소텔린에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편, 뿐만 아니라 이의 용도, 항체 및 항원-결합 단편을 인코딩하는 핵산, 핵산을 포함하는 벡터, 및 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 또한, 항체를 포함하는 약제학적 조성물 및 컨쥬게이트, 및 항체의 투여에 의한 치료 방법이 개시된다.

[0007] 제1 양태에서, 본 발명은 메소텔린에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 항체는 경쇄 가변 영역(VL) 및 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하며,

[0008] (1) VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 27에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0009] (2) VH는 SEQ ID NO: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 28에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0010] (3) VH는 SEQ ID NO: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 27에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0011] (4) VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 29에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0012] (5) VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0013] (6) VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0014] (7) VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 32에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0015] (8) VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 33에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0016] (9) VH는 SEQ ID NO: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 29에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0017] (10) VH는 SEQ ID NO: 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0018] (11) VH는 SEQ ID NO: 64에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0019] (12) VH는 SEQ ID NO: 65에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0020] (13) VH는 SEQ ID NO: 65에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 68에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0021] (14) VH는 SEQ ID NO: 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 68

에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0022] (15) VH는 SEQ ID NO: 66에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0023] (16) VH는 SEQ ID NO: 64에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0024] (17) VH는 SEQ ID NO: 66에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0025] (18) VH는 SEQ ID NO: 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0026] (19) VH는 SEQ ID NO: 65에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL은 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함한다.

[0027] 일부 실시형태에서, LCDR 1 내지 3 및 HCDR 1 내지 3은 EU 카바트(Kabat) 정의/넘버링 시스템에 의해 정의된다. 일부 실시형태에서, LCDR 1 내지 3 및 HCDR 1 내지 3은 초티아(Chothia) 정의/넘버링 시스템에 의해 정의된다. 일부 실시형태에서, LCDR 1 내지 3 및 HCDR 1 내지 3은 AbM 정의/넘버링 시스템에 의해 정의된다. 일부 바람직한 실시형태에서, LCDR 1 내지 3 및 HCDR 1 내지 3은 카바트 및 초티아 조합 넘버링 시스템에 의해 정의된다.

[0028] 일부 실시형태에서, 본 발명은 메소텔린에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 항체는 경쇄 가변 영역(VL) 및 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하며,

[0029] (1) VH는 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0030] (2) VH는 각각 SEQ ID NO: 15, 16, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0031] (3) VH는 각각 SEQ ID NO: 15, 17, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0032] (4) VH는 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0033] (5) VH는 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0034] (6) VH는 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0035] (7) VH는 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0036] (8) VH는 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 23에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0037] (9) VH는 각각 SEQ ID NO: 15, 16, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0038] (10) VH는 각각 SEQ ID NO: 45, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 52, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0039] (11) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 52, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0040] (12) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 59, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 52, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0041] (13) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 59, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는

각각 SEQ ID NO: 61, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0042] (14) VH는 각각 SEQ ID NO: 45, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 61, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0043] (15) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 60, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 52, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0044] (16) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 62, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0045] (17) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 60, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 62, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0046] (18) VH는 각각 SEQ ID NO: 45, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 62, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0047] (19) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 59, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하며, VL는 각각 SEQ ID NO: 62, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함한다.

[0048] 일부 실시형태에서, 본 발명은 메소텔린에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 항체는 경쇄 가변 영역(VL) 및 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하며,

[0049] (1) VH는 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 27에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0050] (2) VH는 SEQ ID NO: 25에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 28에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0051] (3) VH는 SEQ ID NO: 26에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 27에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0052] (4) VH는 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 29에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0053] (5) VH는 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 30에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0054] (6) VH는 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 31에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0055] (7) VH는 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 32에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0056] (8) VH는 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%

또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 33에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0057] (9) VH는 SEQ ID NO: 25에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 29에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0058] (10) VH는 SEQ ID NO: 63에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 67에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0059] (11) VH는 SEQ ID NO: 64에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 67에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0060] (12) VH는 SEQ ID NO: 65에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 67에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0061] (13) VH는 SEQ ID NO: 65에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 68에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0062] (14) VH는 SEQ ID NO: 63에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 68에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0063] (15) VH는 SEQ ID NO: 66에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 67에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0064] (16) VH는 SEQ ID NO: 64에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 69에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0065] (17) VH는 SEQ ID NO: 66에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 69에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0066] (18) VH는 SEQ ID NO: 63에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 69에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0067] (19) VH는 SEQ ID NO: 65에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 69에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한

다.

[0068] 일부 실시형태에서, 본 발명은 메소텔린에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 항체는 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)를 포함하며,

[0069] (1) HC는 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 37에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0070] (2) HC는 SEQ ID NO: 35에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 38에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0071] (3) HC는 SEQ ID NO: 36에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 37에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0072] (4) HC는 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 39에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0073] (5) HC는 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 40에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0074] (6) HC는 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 41에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0075] (7) HC는 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 42에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0076] (8) HC는 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 43에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0077] (9) HC는 SEQ ID NO: 35에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 39에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0078] (10) HC는 SEQ ID NO: 70에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 74에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0079] (11) HC는 SEQ ID NO: 71에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 74에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하

거나;

[0080] (12) HC는 SEQ ID NO: 72에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 74에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0081] (13) HC는 SEQ ID NO: 72에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 75에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0082] (14) HC는 SEQ ID NO: 70에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 75에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0083] (15) HC는 SEQ ID NO: 73에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 74에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0084] (16) HC는 SEQ ID NO: 71에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 76에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0085] (17) HC는 SEQ ID NO: 73에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 76에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0086] (18) HC는 SEQ ID NO: 70에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 76에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0087] (19) HC는 SEQ ID NO: 72에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 76에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0088] 일부 바람직한 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 막 결합 메소텔린에 특이적으로 결합한다. 일부 바람직한 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 가용성 메소텔린에 대한 이의 결합의 친화성과 비교하여 더 높은 친화성으로 막 결합 메소텔린에 결합한다. 일부 바람직한 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 가용성 메소텔린에 대한 이의 결합의 친화성의 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 50배 또는 적어도 100배인 친화성으로 막 결합 메소텔린에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 가용성 MSLN에 실질적으로 결합하지 않는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 가용성 MSLN에 결합하지 않는다.

[0089] 일부 실시형태에서, 항체는 쥣과 항체, 키메라 항체, 인간화 항체 또는 인간 항체이다.

[0090] 일부 실시형태에서, 항체는 IgG, IgA, IgM, IgE 및 IgD로 이루어진 군으로부터 선택되는 아이소타입이다. 바람직한 실시형태에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로 이루어진 군으로부터 선택되는 하위유형이다.

[0091] 일부 실시형태에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fd, Fd', Fv, scFv, ds-scFv 및 dAb로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0092] 일부 실시형태에서, 항체는 모노클로널 항체, 이중-특이적 또는 다중-특이적 항체이다.

[0093] 일부 실시형태에서, 항체는 1가, 2가 또는 다가이다.

[0094] 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 형광 표지, 방사성 표지 또는 세포독성제에 부착된다.

[0095] 제2 양태에서, 본 발명은 본 발명의 제1 양태의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 종양 연관 항원, 면역 세포 항원 또는 면역 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하는 이중-특이적 항체를 제공한다.

[0096] 제3 양태에서, 본 발명은 본 발명의 제1 양태의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 본 발명의 제2 양태의 이중-특이적 항체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다.

[0097] 제4 양태에서, 본 발명은 본 발명의 제3 양태의 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다.

[0098] 제5 양태에서, 본 발명은 본 발명의 제3 양태의 핵산 또는 본 발명의 제4 양태의 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0099] 제6 양태에서, 본 발명은 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)를 제공하며, ADC는 본 발명의 제1 양태의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본 발명의 제2 양태의 이중-특이적 항체를 포함한다.

[0100] 제7 양태에서, 본 발명은 (i) 본 발명의 제1 양태의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 본 발명의 제2 양태의 이중-특이적 항체, 또는 본 발명의 제3 양태의 핵산, 또는 본 발명의 제4 양태의 벡터, 또는 본 발명의 제5 양태의 숙주 세포, 또는 본 발명의 제6 양태의 항체-약물 컨쥬게이트; 및 선택적으로 (ii) 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0101] 일부 실시형태에서, 조성물은 항체, 화학치료제, siRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 폴리펩티드 및 소분자 약물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 치료제를 추가로 포함한다.

[0102] 제8 양태에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 이중-특이적 항체, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 항체-약물 컨쥬게이트 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서의 암의 치료 방법을 제공한다.

[0103] 일부 구체적인 실시형태에서, 암은 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암) 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0104] 일부 실시형태에서, 방법은 제2 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 바람직하게는, 제2 치료제는 항체, 화학치료제, siRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 폴리펩티드 및 소분자 약물로부터 선택된다.

[0105] 제9 양태에서, 본 발명은 대상체에서 암의 치료용 의약의 제조에서의 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 이중-특이적 항체, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 항체-약물 컨쥬게이트 또는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0106] 일부 실시형태에서, 암은 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암) 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0107] 일부 실시형태에서, 의약은 제2 치료제를 추가로 포함하며, 선택적으로, 제2 치료제는 항체, 화학치료제, siRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 폴리펩티드 및 소분자 약물로부터 선택된다.

[0108] 일부 실시형태에서, 의약은 제2 치료제와 조합하여 투여되며, 선택적으로, 제2 치료제는 항체, 화학치료제, siRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 폴리펩티드 및 소분자 약물로부터 선택된다.

[0109] 제10 양태에서, 본 발명은 대상체에서 암의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 이중-특이적 항체, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 항체-약물 컨쥬게이트 또는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0110] 일부 실시형태에서, 암은 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암) 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0111] 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 대상체에게 추가로 투여되며, 선택적으로, 제2 치료제는 항체, 화학치료제, siRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 폴리펩티드 및 소분자 약물로부터 선택된다.

[0112] 제11 양태에서, 본 발명은

[0113] (a) 대상체로부터 생물학적 샘플을 수득하는 단계,

[0114] (b) 샘플을 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계, 및

[0115] (c) 샘플로의 항체의 결합을 검출하는 단계를 포함하는 대상체에서의 메소텔린-양성 암의 진단 방법을 제공하며,

[0116] 대조군 샘플로의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 결합과 비교하여 샘플로의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 결합의 증가에 의해 대상체가 메소텔린-양성 암을 갖는 것으로 식별된다.

[0117] 제12 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 대상체에서의 메소텔린-양성 암의 영상화 방법을 제공한다:

[0118] (a) 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계로서, 항체가 검출 가능한 마커에 컨쥬게이트된, 단계, 및

[0119] (b) 마커의 존재를 검출하는 단계.

[0120] 일부 바람직한 실시형태에서, (a) 검출 가능한 마커는 ^{111}In이며, 바람직하게는 마커의 검출은 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영에 의해 이루어지거나,

[0121] (b) 검출 가능한 마커는 ^{89}Zr이며, 바람직하게는 마커의 검출은 양전자 방출 단층촬영에 의해 이루어진다.

도면의 간단한 설명

[0122] **도 1.** 항-메소텔린 항체의 생성의 개략도. 하버(Harbour) 마우스 H2L2 트랜스제닉 마우스를 재조합 메소텔린 단백질로의 반복 주사에 의해 면역화시킨 다음, 하이브리도마 생성 및 MSLN-특이적 4량체(H2L2) 항체를 식별하기 위한 클론 스크리닝을 행한다.

도 2. 단일 B-세포 클로닝 스크리닝을 위한 스크리닝 전략 및 과정의 작업 흐름.

도 3. CHOK1-인간 MSLN 세포의 표면 상의 막-결합 인간 MSLN으로의 항체 PR300159 및 PR300186의 결합.

도 4. CHOK1-사이노 MSLN 세포의 표면 상의 막-결합 사이노몰구스 MSLN으로의 항체 PR300159 및 PR300186의 결합.

도 5. COV644 세포주 상에 내인적으로 발현되는 막-결합 인간 MSLN으로의 항체 PR300159 및 PR300186의 결합.

도 6. 인간 MSLN 단백질로의 PR300186 및 PR300186 PTM 제거 항체의 결합.

도 7. 사이노 MSLN 단백질로의 PR300186 및 PR300186 PTM 제거 항체의 결합.

도 8. COV 644 세포로의 PR300159 및 PR300159 PTM 제거 항체의 결합.

도 9. COV 644 세포로의 PR300186 및 PR300186 PTM 제거 항체의 결합.

도 10. COV644 세포 상의 PR300159 및 PR300159 PTM 제거 항체의 내재화.

도 11. COV644 세포 상의 PR300186 및 PR300186 PTM 제거 항체의 내재화.

도 12. 가용성 MSLN(sMSLN)의 존재 또는 부재 하의 COV644 세포로의 항체 PR300159의 결합: (A) sMSLN 부재; (B) 90 nM sMSLN 존재.

도 13. 가용성 MSLN(sMSLN)의 존재 또는 부재 하의 COV644 세포로의 항체 PR300186의 결합: (A) sMSLN 부재; (B) 90 nM sMSLN 존재.

도 14. 가용성 MSLN(sMSLN)의 존재 또는 부재 하의 COV644 세포로의 항체 PR300159-8의 결합.

도 15. 가용성 MSLN(sMSLN)의 존재 또는 부재 하의 COV644 세포로의 항체 PR300186-10의 결합.

서열

경쇄, 중쇄, 경쇄의 가변 영역(VL), 중쇄의 가변 영역(VH), 경쇄 및 중쇄의 CDR 및 FWR의 아미노산 서열이 하기 표 1 내지 표 4에 나타나 있다.

[표 1]

항체의 중쇄 및 경쇄의 서열

클론	중쇄	SEQ ID NO	경쇄	SEQ ID NO
PR300159	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSDGMNWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	34	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYCQQYNSYSRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	37
PR300159-1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSDAMNWVRQAPGKGLEW	35	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKL	38

	VAVIWNEGSNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK		LIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTE FTLTISNLQPDDFATFYCQQYSSY SRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	
PR300 159-3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSDAMNWVRQAPGKGLEW VAVIWNDASNKYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	36	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISRWLAWYQQKPGKAPKL LIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTE FTLTISNLQPDDFATFYCQQYNS YSRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	37
PR300 159-4	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSDGMNWVRQAPGKGLEW VAVIWNDGSNKYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS	34	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISRWLAWYQQKPGKAPKL LIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTE FTLTISNLQPDDFATFYCQQYNA YSRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD	39

	LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK		YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	
PR300 159-5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSDGMNWVRQAPGKGLEW VAVIWNDGSNKYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	34	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISRWLAWYQQKPGKAPKL LIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTE FTLTISNLQPDDFATFYCQQYQS YSRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	40
PR300 159-6	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSDGMNWVRQAPGKGLEW VAVIWNDGSNKYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA	34	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISRWLAWYQQKPGKAPKL LIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTE FTLTISNLQPDDFATFYCQQYNT YSRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	41

	KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK			
PR300 159-7	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSDGMNWVRQAPGKGLEW VAVIWNDGSNKYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	34	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISRWLAWYQQKPGKAPKL LIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTE FTLTISNLQPDDFATFYCQQYTS YSRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	42
PR300 159-8	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSDGMNWVRQAPGKGLEW VAVIWNDGSNKYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	34	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISRWLAWYQQKPGKAPKL LIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTE FTLTISNLQPDDFATFYCQQYAS YSRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	43

PR300159-9	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSDAMNWVRQAPGKGLEWVAVIWNEGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	35	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYCQQYNAYSRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	39
PR300186	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSINNYYWSWVRQPPGKGLEWIGYIFYSGSTNSNPSLKSRVIISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVGRIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	70	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	74
PR300186-2	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIGYIFYSGSTNSNPSLKSRVIISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVGRIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC	71	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY	74

	LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK		PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	
PR300 186-3	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTQSNPSLKSRVIISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	72	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	74
PR300 186-4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTQSNPSLKSRVIISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE	72	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVQSNLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	75

	QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK			
PR300 186-5	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSINNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTNSNPSLKSRVIISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	70	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVQSNLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	75
PR300 186-6	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTNANPSLKSRVIISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREV GRIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW	73	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	74

	QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK			
PR300 186-7	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTNSNPSLKSRVIISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	71	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVNANLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	76
PR300 186-8	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTNANPSLKSRVIISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREV GRIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	73	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVNANLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	76
PR300 186-9	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSINNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTNSNPSLKSRVIISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG	70	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVNANLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN	76

	RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK		WPLTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	
PR300 186-10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTQSNPSLKSRVIISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	72	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVNANLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	76

[표 2]

항체의 VH 및 VL 영역의 서열

클론	중쇄 가변 영역	SEQ ID NO	경쇄 가변 영역	SEQ ID NO
PR300 159	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSDGMNWVRQAPGKGLEW VAVIWNDGSNKYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS	24	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISRWLAWYQQKPGKAPKL LIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTE FTLTISNLQPDDFATFYCQQYNS YSRTFGQGTKVEIK	27

PR300159-1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSDAMNWVRQAPGKGLEWVAVIWNEGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS	25	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYCQQYSSYSRTFGQGTKVEIK	28
PR300159-3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSDAMNWVRQAPGKGLEWVAVIWNDASNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS	26	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYCQQYNSYSRTFGQGTKVEIK	27
PR300159-4	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSDGMNWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS	24	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYCQQYNAYSRTFGQGTKVEIK	29
PR300159-5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSDGMNWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS	24	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYCQQYQSYSRTFGQGTKVEIK	30
PR300159-6	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSDGMNWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS	24	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYCQQYNTYSRTFGQGTKVEIK	31
PR300159-7	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSDGMNWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS	24	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYCQQYTSYSRTFGQGTKVEIK	32
PR300159-8	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSDGMNWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS	24	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYCQQYASYSRTFGQGTKVEIK	33
PR300159-9	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSDAMNWVRQAPGKGLEWVAVIWNEGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGPLWPLDYWGQGTLVTVSS	25	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYCQQYNAYSRTFGQGTKVEIK	29
PR300186	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSINNYYWSWVRQPPGKGLEWIGYIFYSGSTNSNPSLKSRVIISVDTSKN	63	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE	67

	QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSS		FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIK	
PR300 186-2	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTNSNPSLKSRVIISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSS	64	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIK	67
PR300 186-3	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTQSNPSLKSRVIISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSS	65	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIK	67
PR300 186-4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTQSNPSLKSRVIISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSS	65	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVQSNLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIK	68
PR300 186-5	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSINNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTNSNPSLKSRVIISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSS	63	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVQSNLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIK	68
PR300 186-6	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTNANPSLKSRVIISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREV GRIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSS	66	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVNSNLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIK	67
PR300 186-7	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTNSNPSLKSRVIISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSS	64	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVNANLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIK	69
PR300 186-8	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTNANPSLKSRVIISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREV GRIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSS	66	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVNANLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIK	69
PR300 186-9	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSINNYYWSWVRQPPGKGLEWIG YIFYSGSTNSNPSLKSRVIISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSS	63	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVNANLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIK	69
PR300 186-10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSIQNYYWSWVRQPPGKGLEWIG	65	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVNANLAWYQQKPGQAPRL	69

	YIFYSGSTQSNPSLKSRVIISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAREVG RIAVAGWFFDLWGRGTLVTVSS		LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNN WPLTFGQGTRLEIK	

[표 3]

항체의 HCDR1-3 및 HFWR1-4의 서열(카바트 및 초티아 조합 시스템에 따름)

Ab	SEQ ID NO:	HFWR1	SEQ ID NO:	HCDR1	SEQ ID NO:	HFWR2	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HFWR3	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:	HFWR4
PR3001559	1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	2	GFTFSSDGMN	3	WVRQAPGKGLEWVA	4	VIWNDGSNKYYADSVKG	5	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	6	DRGPLWPLDY	7	WGQGTLVTVSS
PR3001559-1	1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	15	GFTFSSDAMN	3	WVRQAPGKGLEWVA	16	VIWNEGSNKYYADSVKG	5	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	6	DRGPLWPLDY	7	WGQGTLVTVSS
PR3001559-3	1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	15	GFTFSSDAMN	3	WVRQAPGKGLEWVA	17	VIWNDASNKYYADSVKG	5	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	6	DRGPLWPLDY	7	WGQGTLVTVSS
PR3001559-4	1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	2	GFTFSSDGMN	3	WVRQAPGKGLEWVA	4	VIWNDGSNKYYADSVKG	5	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	6	DRGPLWPLDY	7	WGQGTLVTVSS
PR3001559-5	1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	2	GFTFSSDGMN	3	WVRQAPGKGLEWVA	4	VIWNDGSNKYYADSVKG	5	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	6	DRGPLWPLDY	7	WGQGTLVTVSS
PR3001559-6	1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	2	GFTFSSDGMN	3	WVRQAPGKGLEWVA	4	VIWNDGSNKYYADSVKG	5	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	6	DRGPLWPLDY	7	WGQGTLVTVSS

PR3001 59-7	1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	2	GFTFSSDGMN	3	WVRQAPGKGLEWVA	4	VIWNDGSNKYYADSVKG	5	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	6	DRGPLWPLDY	7	WGQGTLVTVSS
PR3001 59-8	1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	2	GFTFSSDGMN	3	WVRQAPGKGLEWVA	4	VIWNDGSNKYYADSVKG	5	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	6	DRGPLWPLDY	7	WGQGTLVTVSS
PR3001 59-9	1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	15	GFTFSSDAMN	3	WVRQAPGKGLEWVA	16	VIWNEGSNKYYADSVKG	5	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	6	DRGPLWPLDY	7	WGQGTLVTVSS
PR3001 86	44	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS	45	GGSINNYYWS	46	WVRQPPGKGLEWIG	47	YIFYSGSTNSNPSLKS	48	RVIISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	49	EVGRIAVAGWFFDL	50	WGRGTLVTVSS
PR3001 86-2	44	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS	58	GGSIQNYYWS	46	WVRQPPGKGLEWIG	47	YIFYSGSTNSNPSLKS	48	RVIISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	49	EVGRIAVAGWFFDL	50	WGRGTLVTVSS
PR3001 86-3	44	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS	58	GGSIQNYYWS	46	WVRQPPGKGLEWIG	59	YIFYSGSTQSNPSLKS	48	RVIISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	49	EVGRIAVAGWFFDL	50	WGRGTLVTVSS
PR3001 86-4	44	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS	58	GGSIQNYYWS	46	WVRQPPGKGLEWIG	59	YIFYSGSTQSNPSLKS	48	RVIISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	49	EVGRIAVAGWFFDL	50	WGRGTLVTVSS
PR3001 86-5	44	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS	45	GGSINNYYWS	46	WVRQPPGKGLEWIG	47	YIFYSGSTNSNPSLKS	48	RVIISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	49	EVGRIAVAGWFFDL	50	WGRGTLVTVSS
PR3001 86-6	44	QVQLQESGPGLVKPS	58	GGSIQNYYWS	46	WVRQPPGKGLEWIG	60	YIFYSGSTNA	48	RVIISVDTSKNQFSLKLSS	49	EVGRIAVAGWFFDL	50	WGRGTLVTVSS

		ETLSL TCTVS						NPSLK S		VTAADT AVYYCA R				
PR3 001 86-7	44	QVQLQ ESGPG LVKPS ETLSL TCTVS	58	GGSIQ NYYW S	46	WVRQ PPGKG LEWIG	47	YIFYS GSTNS NPSLK S	48	RVIISVD TSKNQF SLKLSS VTAADT AVYYCA R	49	EVGRI AVAG WFFDL	50	WGRG TLVTV SS
PR3 001 86-8	44	QVQLQ ESGPG LVKPS ETLSL TCTVS	58	GGSIQ NYYW S	46	WVRQ PPGKG LEWIG	60	YIFYS GSTNA NPSLK S	48	RVIISVD TSKNQF SLKLSS VTAADT AVYYCA R	49	EVGRI AVAG WFFDL	50	WGRG TLVTV SS
PR3 001 86-9	44	QVQLQ ESGPG LVKPS ETLSL TCTVS	45	GGSIN NYYW S	46	WVRQ PPGKG LEWIG	47	YIFYS GSTNS NPSLK S	48	RVIISVD TSKNQF SLKLSS VTAADT AVYYCA R	49	EVGRI AVAG WFFDL	50	WGRG TLVTV SS
PR3 001 86-10	44	QVQLQ ESGPG LVKPS ETLSL TCTVS	58	GGSIQ NYYW S	46	WVRQ PPGKG LEWIG	59	YIFYS GSTQS NPSLK S	48	RVIISVD TSKNQF SLKLSS VTAADT AVYYCA R	49	EVGRI AVAG WFFDL	50	WGRG TLVTV SS

[표 4]

항체의 LCDR1-3 및 LFWR1-4의 서열(카바트 및 초티아 조합 시스템에 따름)

Ab	**SEQ ID NO:**	**LFWR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LFWR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LFWR3**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**	**LFWR4**
PR 300 159	8	DIQMT QSPST LSASV GDRVT ITC	9	RASQS ISRWL A	10	WYQQ KPGKA PKLLI Y	11	KASSL ES	12	GVPSRF SGSGSG TEFTLTI SNLQPD DFATFY C	13	QQYN SYSRT	14	FGQGT KVEIK
PR 300 159 -1	8	DIQMT QSPST LSASV GDRVT ITC	9	RASQS ISRWL A	10	WYQQ KPGKA PKLLI Y	11	KASSL ES	12	GVPSRF SGSGSG TEFTLTI SNLQPD DFATFY C	18	QQYSS YSRT	14	FGQGT KVEIK

PR300159-3	8	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	9	RASQSISRWLA	10	WYQQKPGKAPKLLIY	11	KASSLES	12	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYC	13	QQYNSYSRT	14	FGQGTKVEIK
PR300159-4	8	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	9	RASQSISRWLA	10	WYQQKPGKAPKLLIY	11	KASSLES	12	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYC	19	QQYNAYSRT	14	FGQGTKVEIK
PR300159-5	8	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	9	RASQSISRWLA	10	WYQQKPGKAPKLLIY	11	KASSLES	12	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYC	20	QQYQSYSRT	14	FGQGTKVEIK
PR300159-6	8	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	9	RASQSISRWLA	10	WYQQKPGKAPKLLIY	11	KASSLES	12	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYC	21	QQYNTYSRT	14	FGQGTKVEIK
PR300159-7	8	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	9	RASQSISRWLA	10	WYQQKPGKAPKLLIY	11	KASSLES	12	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYC	22	QQYTSYSRT	14	FGQGTKVEIK
PR300159-8	8	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	9	RASQSISRWLA	10	WYQQKPGKAPKLLIY	11	KASSLES	12	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYC	23	QQYASYSRT	14	FGQGTKVEIK
PR300159-9	8	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	9	RASQSISRWLA	10	WYQQKPGKAPKLLIY	11	KASSLES	12	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPDDFATFYC	19	QQYNAYSRT	14	FGQGTKVEIK
PR300186	51	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	52	RASQSVNSNLA	53	WYQQKPGQAPRLLIY	54	GASTRAT	55	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	56	QQYNNWPLT	57	FGQGTRLEIK
PR300186-2	51	EIVMTQSPATLSVSP	52	RASQSVNSNLA	53	WYQQKPGQAPRLLIY	54	GASTRAT	55	GIPARFSGSGSGTEFTLTIS	56	QQYNNWPLT	57	FGQGTRLEIK

		GERATLSC								SLQSEDFAVYYC				
PR300186-3	51	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	52	RASQSVNSNLA	53	WYQQKPGQAPRLLIY	54	GASTRAT	55	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	56	QQYNNWPLT	57	FGQGTRLEIK
PR300186-4	51	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	61	RASQSVQSNLA	53	WYQQKPGQAPRLLIY	54	GASTRAT	55	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	56	QQYNNWPLT	57	FGQGTRLEIK
PR300186-5	51	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	61	RASQSVQSNLA	53	WYQQKPGQAPRLLIY	54	GASTRAT	55	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	56	QQYNNWPLT	57	FGQGTRLEIK
PR300186-6	51	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	52	RASQSVNSNLA	53	WYQQKPGQAPRLLIY	54	GASTRAT	55	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	56	QQYNNWPLT	57	FGQGTRLEIK
PR300186-7	51	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	62	RASQSVNANLA	53	WYQQKPGQAPRLLIY	54	GASTRAT	55	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	56	QQYNNWPLT	57	FGQGTRLEIK
PR300186-8	51	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	62	RASQSVNANLA	53	WYQQKPGQAPRLLIY	54	GASTRAT	55	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	56	QQYNNWPLT	57	FGQGTRLEIK
PR300186-9	51	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	62	RASQSVNANLA	53	WYQQKPGQAPRLLIY	54	GASTRAT	55	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	56	QQYNNWPLT	57	FGQGTRLEIK
PR300186-10	51	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	62	RASQSVNANLA	53	WYQQKPGQAPRLLIY	54	GASTRAT	55	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	56	QQYNNWPLT	57	FGQGTRLEIK

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0123] 본 발명의 상기 특징 및 이점뿐만 아니라 이의 추가의 특징 및 이점은 도면과 함께 하기의 실시형태의 상세한 설명의 결과로서 하기에서 더욱 분명하게 이해될 것이다.

[0124] 도면을 참조하여 본원에 기재된 실시형태는 설명을 위한 것이고, 예시적이며, 본 발명을 일반적으로 이해하는 데 사용된다. 실시형태는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되지 않아야 한다. 동일한 또는 유사한 요소 및 동일한 또는 유사한 기능을 갖는 요소는 명세서 전체에서 유사한 참조 번호로 나타낸다.

[0125] 달리 나타내거나 정의되지 않는 한, 사용되는 모든 용어는 분야에서 당업자에게 명백할 이들의 통상의 의미를 갖는다. 예를 들어, 표준 핸드북, 예컨대 문헌[Leuenberger, H.G.W, Nagel, B. and Klbl, H. eds., "A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)", Helvetica Chimica Acta (1995), CH-4010 Basel, Switzerland]; 문헌[Sambrook et al, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (2nd Ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)]; 문헌[F. Ausubel et al, eds., "Current protocols in molecular biology", Green Publishing and Wiley InterScience, New York (1987)]; 문헌[Roitt et al., "Immunology (6th Ed.), Mosby/Elsevier, Edinburgh (2001)]; 및 문헌[Janeway et al., "Immunobiology" (6th Ed.), Garland Science Publishing/Churchill Livingstone, New York (2005)]뿐만 아니라 상기에 인용된 일반적인 배경 기술이 참조된다.

[0126] 본원에 사용되는 바와 같이, 단수형("a", "an" 및 "the")은 문맥에서 명백하게 달리 언급되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "항체"에 대한 언급은 복수의 항체를 포함한다.

[0127] 달리 나타내거나 정의되지 않는 한, 용어 "포함하다(comprise)" 및 이의 변형, 예컨대 "포함한다(comprises)"

및 "포함하는(comprising)"은 언급된 요소 또는 단계 또는 요소 또는 단계의 그룹의 포함을 암시하나, 임의의 다른 요소 또는 단계 또는 요소 또는 단계의 그룹의 배제를 암시하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "포함하는"은 "포함하는(including)"뿐만 아니라 "이루어지는(consisting)"도 포괄하며, 예를 들어, X를 "포함하는" 조성물은 배타적으로 X로 이루어질 수 있거나, 예를 들어 X + Y와 같이 추가의 것을 포함할 수 있다.

[0128] 수치 값 *x*와 관련된 용어 "약"은 선택적이며, 예를 들어, *x*±10% 또는 x±5%를 의미한다.

[0129] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 특정 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 갖는 면역글로불린 분자를 지칭한다. 항체는 종종 각각의 중쇄 및 경쇄에 가변 영역 및 불변 영역을 포함한다. 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예컨대 이펙터 세포) 및 보체계의 구성성분, 예컨대 보체 활성화의 고전 경로의 제1 구성성분인 C1q를 포함하는 숙주 조직 또는 인자로의 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 대부분의 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 가지며, 이는 항원에 결합하는 항체의 부분을 함께 형성한다.

[0130] "경쇄 가변 영역"(VL) 또는 "중쇄 가변 영역"(VH)은 3개의 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"에 의해 중단된 4개의 "프레임워크" 영역으로 이루어진다. 프레임워크 영역은 항원의 에피토프로의 특이적인 결합을 위해 CDR을 정렬하는 역할을 한다. CDR은 주로 항원 결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 포함한다. 아미노-말단에서 카복실-말단까지, VL 및 VH 도메인은 둘 모두 하기의 프레임워크(FR) 및 CDR 영역을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4. VL 도메인의 CDR 1, 2 및 3은 또한 본원에서 각각 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3으로 지칭되며; VH 도메인의 CDR 1, 2 및 3은 또한, 본원에서 각각 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3으로 지칭된다.

[0131] 각각의 VL 및 VH 도메인에 대한 아미노산의 지정은 CDR의 임의의 종래의 정의에 따른다. 종래의 정의에는 카바트 정의(문헌[Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1987 and 1991]), 초티아 정의(문헌[Chothia & Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917, 1987]; 문헌[Chothia et al., Nature 342:878-883, 1989]); 각각의 CDR이 초티아 및 카바트 CDR의 복합인 초티아 카바트 복합 CDR(초티아 및 카바트 조합 CDR로도 명명됨); 옥스포드 몰레큘러(Oxford Molecular)의 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용되는 AbM 정의; 및 Martin 등의 컨택트(contact) 정의(월드 와이드 웹 bioinfo.org.uk/abs)가 포함된다. 카바트는 광범위하게 사용되는 넘버링 관례(카바트 넘버링 시스템)를 제공하며, 상이한 중쇄 간의 또는 상이한 경쇄 간의 상응하는 잔기에 동일한 숫자가 지정된다.

[0132] 본 개시내용은 바람직한 실시형태가 초티아 및 카바트 조합 정의된 CDR을 포함하지만, 이들 넘버링 시스템 중 임의의 것에 따라 정의된 CDR을 포함한다.

[0133] [표 5]

[0134] **항체의 CDR에 대한 정의 방법(http://bioinf.org.uk/abs/ 참조)**

[0135]

	카바트	초티아	조합
LCDR1	L24--L34	L24--L34	L24-L34
LCDR2	L50--L56	L50--L56	L50-L56
LCDR3	L89--L97	L89--L97	L89-L97
HCDR1	H31--H35	H26--H32	H26-H35
HCDR2	H50--H65	H52--H56	H50-H65
HCDR3	H95--H102	H95--H102	H95-H102

[0136] 표 5에서, Laa-Lbb는 항체 경쇄의 N-말단으로부터 시작하여 aa 위치(초티아 넘버링 시스템에 따름)로부터 bb 위치(초티아 넘버링 시스템에 따름)까지의 아미노산 서열을 지칭할 수 있으며; Haa-Hbb는 항체 중쇄의 N-말단으로부터 시작하여 aa 위치(초티아 넘버링 시스템에 따름)로부터 bb 위치(초티아 넘버링 시스템에 따름)까지의 아미노산 서열을 지칭할 수 있다. 예를 들어, L24-L34는 항체 경쇄의 N-말단으로부터 시작하여 24 위치로부터 34 위치(초티아 넘버링 시스템에 따름)까지의 아미노산 서열을 지칭할 수 있으며; H26-H32는 항체 중쇄의 N-말단으로부터 시작하여 26 위치로부터 32 위치(초티아 넘버링 시스템에 따름)까지의 아미노산 서열을 지칭할 수 있다.

[0137] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "항체"는 이의 가장 넓은 의미로 이해되어야 하며, 모노클로널 항체(전장 모노

클로널 항체 포함), 폴리클로널 항체, 항체 단편 및 적어도 2개의 상이한 항원 결합 영역을 함유하는 다중-특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체)를 포함한다. 항체는 추가의 변형, 예컨대 비-자연 발생 아미노산, FC 영역의 돌연변이 및 글리코실화 부위의 돌연변이를 함유할 수 있다. 항체는 또한, 이들 항체가 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 번역-후 변형된 항체, 항체의 항원 결정기를 함유하는 융합 단백질 및 항원 인식 부위에 대한 임의의 다른 변형을 함유하는 면역글로불린 분자를 포함한다.

[0138] 본원에 사용되는 바와 같이, 항체의 "항원 결합 단편"이라는 용어는 항원(예를 들어, MSLN)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 나타났다.

[0139] 항체의 "항원 결합 부분"이라는 용어 내에 포함되는 항원 결합 단편의 예에는 (i) Fab 단편, 즉, VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편; (ii) F(ab')2 단편, 즉, 힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; (iii) 본질적으로 힌지 영역의 부분을 갖는 Fab인 Fab' 단편(문헌[FUNDAMENTALIMMUNOLOGY (Paul ed., 3.sup.rd ed. 1993)] 참조); (iv) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (v) VH 및 CH1 도메인, 및 CH1 도메인의 C-말단에 하나 이상의 시스테인 잔기를 갖는 Fd' 단편; (vi) 항체의 단일의 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (vii) VH 도메인으로 이루어진 dAb 단편(문헌[Ward et al., (1989) Nature 341:544-546]); (viii) 단리된 상보성 결정 영역(CDR); 및 (ix) 나노바디, 즉, 단일의 가변 도메인 및 2개의 불변 도메인을 함유하는 중쇄 가변 영역이 포함된다. 또한, Fv 단편의 2개의 도메인, VL 및 VH가 개별 유전자에 의해 코딩되어 있지만, 이들은 재조합 방법을 사용하여, VL 및 VH 영역이 쌍을 이루어 1가 분자(단일 쇄 Fv(scFv)로 알려져 있음; 예를 들어, 문헌[Bird et al. (1988) Science 242:423-426]; 및 문헌[Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조)를 형성한 단일 단백질 쇄로서 이들이 제조되게 할 수 있는 합성 링커에 의해 연결될 수 있다. 이러한 단일 쇄 항체는 또한, 항체의 "항원 결합 단편"이라는 용어에 포함되고자 한다. 또한, 용어는 또한 상보성 경쇄 폴리펩티드와 함께 항원 결합 영역을 형성하는 탠덤 Fd 세그먼트의 쌍(VH-CH1-VH-CH1)을 포함하는 "선형 항체", 및 항원 결합 활성을 보유하는 상기 단편 중 임의의 것의 변형된 버전을 포함한다.

[0140] 이들 항원 결합 단편은 당해 분야의 숙련자에게 알려져 있는 종래의 기법을 사용하여 수득될 수 있으며, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대하여 스크리닝된다.

[0141] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "결합하는" 또는 "특이적으로 결합하는"은 2개의 분자 간의, 예컨대 항체와 이의 표적 항원 간의 비-무작위 결합 반응을 지칭한다. 항체의 결합 특이성은 친화성 및/또는 결합력에 기초하여 결정될 수 있다. 항원과 항체의 해리에 대한 평형화 상수로 표현되는 친화도(KD)는 항원 결정기(에피토프)와 항체 상의 항원-결합 부위 간의 결합 세기에 대한 척도이다: KD의 값이 더 작을수록, 항원 결정기(에피토프)와 항체 간의 결합 세기가 더 강하다. 대안적으로, 친화도는 또한, 1/KD인 친화성 상수(KA)로 표현될 수 있다.

[0142] 결합력은 항체와 관련 있는 항원 간의 결합의 세기의 척도이다. 결합력은 항원 결정기(에피토프)와 항체 상의 이의 항원 결합 부위 사이의 친화성, 및 항체 상에 존재하는 관련 있는 결합 부위의 수 둘 모두에 관한 것이다. 전형적으로, 항체는 10^{-5} 내지 10^{-12} M 이하, 바람직하게는 10^{-7} 내지 10^{-12} M 이하, 더욱 바람직하게는 10^{-8} 내지 10^{-12} M의 해리 상수(KD) 및/또는 적어도 10^{7} M^{-1}, 바람직하게는 적어도 10^{8} M^{-1}, 더욱 바람직하게는 적어도 10^{9} M^{-1}, 예컨대 적어도 10^{12} M^{-1}의 결합 친화도로 결합할 것이다. 10^{-4} M 초과의 임의의 K_D 값은 일반적으로 비-특이적인 결합을 나타내는 것으로 간주된다. 항원 또는 항원 결정기로의 항체의 특이적인 결합은 예를 들어, 스캐차드(Scatchard) 분석 및/또는 경쟁적 결합 검정, 예컨대 방사성면역검정(RIA), 효소 면역검정(EIA), 생물층 간섭계(BLI) 검정 및 샌드위치 경쟁 검정을 포함하는 그 자체가 알려져 있는 임의의 적합한 방식 및 해당 분야에 그 자체가 알려져 있는 이의 상이한 변형으로 결정될 수 있다.

[0143] 용어 "에피토프"는 항체가 결합하는 항원 상의 부위를 지칭한다. 에피토프는 인접 아미노산 또는 하나 이상의 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치된 비인접 아미노산으로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프(선형 에피토프로도 알려져 있음)는 전형적으로 변성 용매로의 노출 시에 유지되는 반면, 3차 폴딩에 의해 형성되는 에피토프(입체형태 에피토프로도 알려져 있음)는 전형적으로 변성 용매로의 처리 시에 소실된다. 에피토프는 전형적으로 특유한 공간적 입체형태에서 적어도 3개, 더욱 통상적으로, 적어도 5개 또는 8 내지 10개의 아미노산을 포함한다. 에피토프는 항체의 가장 작은 결합 부위를 한정하며, 이에 따라, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 특이적인 표적이다.

[0144] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "서열 동일성"은 2개의 서열(아미노산)이 정렬에서 동일한 위치에 동일한 잔

기를 갖는 정도를 지칭한다. 예를 들어, "아미노산 서열은 SEQ ID NO: Y와 X% 동일하다"는 SEQ ID NO: Y에 대한 아미노산 서열의 동일성%를 지칭하며, 아미노산 서열 내의 X%의 잔기가 SEQ ID NO: Y에 개시된 서열의 잔기와 동일한 것으로 상술된다. 일반적으로, 이러한 계산을 위하여 컴퓨터 프로그램이 사용된다. 서열의 쌍을 비교하고 정렬하는 예시적인 프로그램에는 ALIGN(문헌[Myers and Miller, 1988]), FASTA(문헌[Pearson and Lipman, 1988]; 문헌[Pearson, 1990]) 및 갭(gapped) BLAST(문헌[Altschul et al., 1997]), BLASTP, BLASTN 또는 GCG(문헌[Devereux et al., 1984])가 포함된다.

[0145] 또한, 2개의 아미노산 서열 간의 서열 동일성의 정도의 결정에서, 숙련자는 소위 "보존적" 아미노산 치환을 고려할 수 있으며, 이는 일반적으로 아미노산 잔기가 유사한 화학 구조의 또 다른 아미노산 잔기로 대체되고, 폴리펩티드의 기능, 활성 또는 다른 생물학적 특성에 거의 영향을 갖지 않거나, 본질적으로 영향을 갖지 않는 아미노산 치환으로 설명될 수 있다. 이러한 보존적 아미노산 치환은 예를 들어, WO 04/037999, GB-A-2 357 768, WO 98/49185, WO 00/46383 및 WO 01/09300으로부터 분야에 널리 알려져 있으며; 이러한 치환의 (바람직한)유형 및 조합은 WO 04/037999뿐만 아니라 WO 98/49185, 및 거기에 인용된 추가의 참고문헌으로부터 관련 있는 교시에 기초하여 선택될 수 있다.

[0146] 이러한 보존적 치환은 바람직하게는 하기의 그룹 (a) 내지 (e) 내의 한 아미노산이 동일한 그룹 내의 또 다른 아미노산 잔기에 의해 치환되는 치환이다: (a) 지방족, 비극성 또는 약한 극성의 작은 잔기: Ala, Ser, Thr, Pro 및 Gly; (b) 음으로 하전된 극성 잔기 및 이들의 (비하전된) 아미드: Asp, Asn, Glu 및 Gln; (c) 극성, 양으로 하전된 잔기: His, Arg 및 Lys; (d) 지방족, 비극성 큰 잔기: Met, Leu, He, Val 및 Cys; 및 (e) 방향족 잔기: Phe, Tyr 및 Trp.

[0147] 특히 바람직한 보존적 치환은 하기와 같다: Ala에서 Gly 또는 Ser; Arg에서 Lys; Asn에서 Gln 또는 His; Asp에서 Glu; Cys에서 Ser; Gln에서 Asn; Glu에서 Asp; Gly에서 Ala 또는 Pro; His에서 Asn 또는 Gln; Ile에서 Leu 또는 Val; Leu에서 Ile 또는 Val; Lys에서 Arg, Gln 또는 Glu; Met에서 Leu, Tyr 또는 Ile; Phe에서 Met, Leu 또는 Tyr; Ser에서 Thr; Thr에서 Ser; Trp에서 Tyr; Tyr에서 Trp; 및/또는 Phe에서 Val, Ile 또는 Leu.

[0148] 본원에 기재된 폴리펩티드에 적용되는 임의의 아미노산 치환은 또한, 문헌[Schulz et al., Principles of Protein Structure, Springer-Verlag, 1978]에 의해 개발된 상이한 종의 상동성 단백질 사이의 아미노산 변이의 빈도의 분석, 문헌[Chou and Fasman, Biochemistry 13: 211, 1974] 및 문헌[Adv. Enzymol., 47: 45-149, 1978]에 의해 개발된 구조 형성 가능성의 분석, 및 문헌[Eisenberg et al., Proc. Nat. Acad Sci. USA 81: 140-144, 1984]; 문헌[Kyte & Doolittle, J Mol. Biol. 157: 105-132, 198 1] 및 문헌[Goldman et al., Ann. Rev. Biophys. Chem. 15: 321-353, 1986]에 의해 개발된 단백질에서의 소수성 패턴의 분석에 기초할 수 있으며, 이들 전체는 전부 본원에 참조로 포함된다.

[0149] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "모노클로널 항체"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득되는 항체를 지칭한다. 즉, 집단을 구성하는 각각의 항체는 소량의 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로널 항체는 고도로 특이적이며, 단일의 항원에 대해 유도된다. 본원에서 용어 "모노클로널 항체"는 하이브리도마 기술에 의해 생성되는 항체에 제한되지 않으며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생성을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0150] 용어 "이중특이적 항체"는 본 발명의 맥락에서, 상이한 항체 서열에 의해 정의되는 2개의 상이한 항원-결합 영역을 갖는 항체로서 이해되어야 한다. 이는 상이한 표적 결합으로 이해될 수 있지만, 하나의 표적 내의 상이한 에피토프로의 결합도 또한 포함한다.

[0151] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "종양 연관 항원"은 정상 세포에 비하여 암 세포에서 차등적으로 발현되는 항원을 지칭하며, 이에 따라 암 세포를 표적화하기 위해 사용될 수 있다.

[0152] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "벡터"는 이것이 결합된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하고자 한다.

[0153] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "숙주 세포"는 발현 벡터가 도입되는 세포를 지칭한다.

[0154] 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 담체 또는 애쥬번트가 조성물의 다른 성분과 양립 가능하며, 이의 수여자에게 실질적으로 유해하지 않고/거나 이러한 담체 또는 애쥬번트가 인간으로의 비경구 투여용 약제학적 조성물에 포함되기 위해 승인되거나 승인 가능한 것을 의미한다.

[0155] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료", "치료하는" 등은 효과를 얻으려는 목적을 위해 작용제를 투여하는 것

또는 절차를 수행하는 것을 나타낸다. 효과는 질병 또는 이의 증상의 완전한 또는 부분적인 예방의 면에서 예방적이고/거나 질병 및/또는 질병의 증상에 대한 부분적인 또는 완전한 치유의 시행의 면에서 치료적일 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, "치료"는 포유동물에서의, 특히 인간에서의 질병 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료를 포함할 수 있으며, (a) 질병에 취약할 수 있지만, 질병(예를 들어, 원발성 질병과 연관되거나 이에 의해 유발될 수 있는 질병 포함)을 갖는 것으로 아직 진단받지 않은 대상체에서 질병 또는 질병의 증상이 발생하는 것을 예방하는 것; (b) 질병을 저해하는 것, 즉, 이의 발생을 저지하는 것; 및 (c) 질병을 완화하는 것, 즉, 질병의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다. 치료하는 것은 임의의 객관적인 또는 주관적인 파라미터, 예컨대 경감; 관해; 증상의 감소 또는 질병 상태를 환자가 더 견딜 수 있게 함; 변성 또는 저하 속도의 둔화; 또는 변성의 최종 지점을 덜 쇠약하게 함을 포함하는 암의 치료 또는 개선 또는 예방에서의 임의의 성공 지표를 지칭할 수 있다. 증상의 치료 또는 개선은 의사에 의한 검사 결과를 포함하는 하나 이상의 객관적 또는 주관적 파라미터에 기초한다. 따라서, 용어 "치료하는"은 질병(예를 들어, 암)과 관련된 증상 또는 질환의 발생을 예방 또는 지연, 경감, 저지 또는 저해하기 위한 본원에 개시된 항체 또는 조성물 또는 컨쥬게이트의 투여를 포함한다. 용어 "치료 효과"는 대상체에서의 질병, 질병의 증상, 또는 질병의 부작용의 감소, 제거 또는 예방을 지칭한다.

[0156] 본원에 사용되는 용어 "유효량"은 질병을 치료하기 위해 대상체에게 투여되는 경우 당해 질병에 대한 치료를 달성하기에 충분한 양을 의미한다.

[0157] 본원에 사용되는 용어 "대상체"는 진단, 치료 또는 치료법이 요망되는 임의의 포유동물 대상체를 지칭한다. 치료 목적을 위한 "포유동물"은 인간, 가축 및 농장 동물, 및 실험실, 동물원, 스포츠, 또는 애완 동물, 예컨대 개, 말, 고양이, 소, 양, 염소, 돼지, 마우스, 랫트, 토끼, 기니피그, 원숭이 등을 포함하는 포유동물로 분류된 임의의 동물을 지칭한다.

[0158] 용어 "사이노", "사이노몰구스" 및 "사이노몰구스 마카크"는 본원에서 상호교환 가능하게 사용되며, 사이노몰구스 원숭이 MSLN을 지칭한다. 용어는 사이노몰구스 원숭이 세포에 의해 천연적으로 발현되거나, 사이노몰구스 원숭이 세포에서 천연적으로 발현되는 사이노몰구스 원숭이 MSLN을 인코딩하는 유전자 또는 cDNA로 트랜스펙션된 세포에서 발현되는 임의의 MSLN 변이체, 아이소폼 및 종 상동체를 포함한다.

[0159] **항-MSLN 항체**

[0160] 본 발명은 항-메소텔린 항체를 제공한다.

[0161] 제1 양태에서, 본 발명은 메소텔린에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 항체는 경쇄 가변 영역(VL) 및 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하며,

[0162] (1) VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 27에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0163] (2) VH는 SEQ ID NO: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 28에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0164] (3) VH는 SEQ ID NO: 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 27에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0165] (4) VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 29에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0166] (5) VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 30에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0167] (6) VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 31에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0168] (7) VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 32에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0169] (8) VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 33에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0170] (9) VH는 SEQ ID NO: 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 29

에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0171] (10) VH는 SEQ ID NO: 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0172] (11) VH는 SEQ ID NO: 64에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0173] (12) VH는 SEQ ID NO: 65에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0174] (13) VH는 SEQ ID NO: 65에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 68에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0175] (14) VH는 SEQ ID NO: 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 68에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0176] (15) VH는 SEQ ID NO: 66에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0177] (16) VH는 SEQ ID NO: 64에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0178] (17) VH는 SEQ ID NO: 66에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0179] (18) VH는 SEQ ID NO: 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0180] (19) VH는 SEQ ID NO: 65에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH의 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL의 LCDR 1 내지 3을 포함한다.

[0181] 일부 실시형태에서, LCDR 1 내지 3 및 HCDR 1 내지 3은 EU 카바트 정의/넘버링 시스템에 의해 정의된다. 일부 실시형태에서, LCDR 1 내지 3 및 HCDR 1 내지 3은 초티아 정의/넘버링 시스템에 의해 정의된다. 일부 실시형태에서, LCDR 1 내지 3 및 HCDR 1 내지 3은 AbM 정의/넘버링 시스템에 의해 정의된다. 일부 바람직한 실시형태에서, LCDR 1 내지 3 및 HCDR 1 내지 3은 카바트 및 초티아 조합 넘버링 시스템에 의해 정의된다.

[0182] 일부 실시형태에서, 본 발명은 메소텔린에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 항체는 경쇄 가변 영역(VL) 및 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하며,

[0183] (1) VH는 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0184] (2) VH는 각각 SEQ ID NO: 15, 16, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0185] (3) VH는 각각 SEQ ID NO: 15, 17, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0186] (4) VH는 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 19 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0187] (5) VH는 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0188] (6) VH는 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0189] (7) VH는 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0190] (8) VH는 각각 SEQ ID NO: 2, 4, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각

SEQ ID NO: 9, 11, 23에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0191] (9) VH는 각각 SEQ ID NO: 15, 16, 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 9, 11, 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0192] (10) VH는 각각 SEQ ID NO: 45, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 52, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0193] (11) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 52, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0194] (12) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 59, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 52, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0195] (13) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 59, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 61, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0196] (14) VH는 각각 SEQ ID NO: 45, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 61, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0197] (15) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 60, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 52, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0198] (16) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 62, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0199] (17) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 60, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 62, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0200] (18) VH는 각각 SEQ ID NO: 45, 47, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 62, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함하거나;

[0201] (19) VH는 각각 SEQ ID NO: 58, 59, 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR 1 내지 3을 포함하고, VL은 각각 SEQ ID NO: 62, 54, 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR 1 내지 3을 포함한다.

[0202] 일부 실시형태에서, CDR은 카바트 초티아 조합 시스템에 의해 결정된다.

[0203] 일부 실시형태에서, 본 발명은 메소텔린에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 항체는 경쇄 가변 영역(VL) 및 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하며,

[0204] (1) VH는 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 27에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0205] (2) VH는 SEQ ID NO: 25에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 28에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0206] (3) VH는 SEQ ID NO: 26에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 27에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0207] (4) VH는 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 29에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0208] (5) VH는 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%

또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 30에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0209] (6) VH는 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 31에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0210] (7) VH는 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 32에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0211] (8) VH는 SEQ ID NO: 24에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 33에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0212] (9) VH는 SEQ ID NO: 25에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 29에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0213] (10) VH는 SEQ ID NO: 63에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 67에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0214] (11) VH는 SEQ ID NO: 64에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 67에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0215] (12) VH는 SEQ ID NO: 65에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 67에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0216] (13) VH는 SEQ ID NO: 65에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 68에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0217] (14) VH는 SEQ ID NO: 63에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 68에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0218] (15) VH는 SEQ ID NO: 66에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 67에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0219] (16) VH는 SEQ ID NO: 64에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 69에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하

거나;

[0220] (17) VH는 SEQ ID NO: 66에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 69에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0221] (18) VH는 SEQ ID NO: 63에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 69에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0222] (19) VH는 SEQ ID NO: 65에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, VL은 SEQ ID NO: 69에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0223] 일부 실시형태에서, VL은 그 내의 하나 이상의 아미노산(들)의 삽입, 결실 및/또는 치환에 의해 형성되는 SEQ ID NO: 27 내지 33 및 67 내지 69 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열의 기능성 변이체를 포함하되, 단, 기능성 변이체를 포함하는 VL을 포함하는 항체는 MSLN으로의 결합 능력을 보유한다. 일부 실시형태에서, VH는 그 내의 하나 이상의 아미노산(들)의 삽입, 결실 및/또는 치환에 의해 형성되는 SEQ ID NO: 24 내지 26 및 63 내지 66 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열의 기능성 변이체를 포함하되, 단, 기능성 변이체를 포함하는 VH를 포함하는 항체는 MSLN으로의 결합 능력을 보유한다.

[0224] 기능성 변이체는 부모 폴리펩티드의 아미노산 서열에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.1%, 적어도 99.2%, 적어도 99.3%, 적어도 99.4%, 적어도 99.5%, 적어도 99.6%, 적어도 99.7%, 적어도 99.8% 또는 적어도 99.9% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 예를 들어, SEQ ID NO: 27 내지 33 및 67 내지 69 중 어느 하나의 기능성 변이체는 각각 SEQ ID NO: 27 내지 33 및 67 내지 69 중 어느 하나에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.1%, 적어도 99.2%, 적어도 99.3%, 적어도 99.4%, 적어도 99.5%, 적어도 99.6%, 적어도 99.7%, 적어도 99.8% 또는 적어도 99.9% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 예를 들어, SEQ ID NO: 24 내지 26 및 63 내지 66 중 어느 하나의 기능성 변이체는 SEQ ID NO: 24 내지 26 및 63 내지 66 중 어느 하나에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.1%, 적어도 99.2%, 적어도 99.3%, 적어도 99.4%, 적어도 99.5%, 적어도 99.6%, 적어도 99.7%, 적어도 99.8% 또는 적어도 99.9% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0225] 일부 실시형태에서, SEQ ID NO: 27 내지 33 및 67 내지 69 중 어느 하나의 기능성 변이체는 SEQ ID NO: 27 내지 33 및 67 내지 69 중 어느 하나에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.1%, 적어도 99.2%, 적어도 99.3%, 적어도 99.4%, 적어도 99.5%, 적어도 99.6%, 적어도 99.7%, 적어도 99.8% 또는 적어도 99.9% 서열 동일성을 갖고, SEQ ID NO: 27 내지 33 및 67 내지 69 중 어느 하나에서 하나 이상의 아미노산(들)의 삽입, 결실 및/또는 치환에 의해 형성된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, SEQ ID NO: 24 내지 26 및 63 내지 66 중 어느 하나의 기능성 변이체는 SEQ ID NO: 24 내지 26 및 63 내지 66 중 어느 하나에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.1%, 적어도 99.2%, 적어도 99.3%, 적어도 99.4%, 적어도 99.5%, 적어도 99.6%, 적어도 99.7%, 적어도 99.8% 또는 적어도 99.9% 서열 동일성을 갖고, SEQ ID NO: 24 내지 26 및 63 내지 66 중 어느 하나에서 하나 이상의 아미노산(들)의 삽입, 결실 및/또는 치환에 의해 형성된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0226] 기능성 변이체의 맥락에서, 삽입된, 결실된 및/또는 치환된 아미노산의 수는 바람직하게는 부모 아미노산 서열 내의 총 아미노산 수의 40% 이하, 더욱 바람직하게는 35% 이하, 더욱 바람직하게는 1 내지 33%, 더욱 바람직하게는 5 내지 30%, 더욱 바람직하게는 10 내지 25%, 더욱 바람직하게는 15 내지 20%이다. 예를 들어, 삽입된, 결실된 및/또는 치환된 아미노산의 수는 1 내지 20개, 바람직하게는 1 내지 10개, 더욱 바람직하게는 1 내지 7개, 더더욱 바람직하게는 1 내지 5개, 가장 바람직하게는 1 내지 2개일 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 삽입된, 결실된 및/또는 치환된 아미노산의 수는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개이다.

[0227] 일부 실시형태에서, 삽입, 결실 및/또는 치환은 프레임워크(FR) 영역에서, 예를 들어, FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4에서 수행될 수 있다.

[0228] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산(들)의 치환은 하나 이상의 아미노산(들)의 보존적 치환일 수 있다. 이러한 보존적 치환은 바람직하게는 하기의 그룹 (a) 내지 (e) 내의 한 아미노산이 동일한 그룹 내의 또 다른 아미노산 잔기에 의해 치환된 치환이다: (a) 지방족, 비극성 또는 약한 극성의 작은 잔기: Ala, Ser, Thr, Pro 및 Gly; (b) 극성, 음으로 하전된 잔기 및 이들의 (비하전된) 아미드: Asp, Asn, Glu 및 Gln; (c) 극성, 양으로 하전된 잔기: His, Arg 및 Lys; (d) 지방족, 비극성 큰 잔기: Met, Leu, He, Val 및 Cys; 및 (e) 방향족 잔기: Phe, Tyr 및 Trp.

[0229] 특히 바람직한 보존적 치환은 하기와 같다: Ala에서 Gly 또는 Ser; Arg에서 Lys; Asn에서 Gln 또는 His; Asp에서 Glu; Cys에서 Ser; Gln에서 Asn; Glu에서 Asp; Gly에서 Ala 또는 Pro; His에서 Asn 또는 Gln; Ile에서 Leu 또는 Val; Leu에서 Ile 또는 Val; Lys에서 Arg, Gln 또는 Glu; Met에서 Leu, Tyr 또는 Ile; Phe에서 Met, Leu 또는 Tyr; Ser에서 Thr; Thr에서 Ser; Trp에서 Tyr; Tyr에서 Trp; 및/또는 Phe에서 Val, Ile 또는 Leu.

[0230] 바람직한 실시형태에서, VL은 SEQ ID NO: 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 28에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 31에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 32에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 33에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 68에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 68에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 67에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 66에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 66에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; VL은 SEQ ID NO: 69에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VH는 SEQ ID NO: 65에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0231] 항체의 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열에 기초하여, 면역글로불린 분자는 5가지 부류(아이소타입): IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM으로 분류될 수 있으며, 상이한 하위유형, 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 등으로 추가로 분류될 수 있다. 항체의 경쇄는 경쇄의 아미노산 서열에 기초하여, 람다(λ) 쇄 또는 카파(κ) 쇄로 분류될 수 있다. 본원에 개시된 항체는 상기 임의의 부류 또는 하위유형일 수 있다.

[0232] 일부 실시형태에서, 항체는 IgG, IgA, IgM, IgE 및 IgD로 이루어진 군으로부터 선택되는 아이소타입일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로 이루어진 군으로부터 선택되는 하위유형일 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 항체는 IgG1 항체이다.

[0233] 본원에 개시된 항체는 온전한 항체 또는 이의 항원 결합 단편일 수 있다. 항원 결합 단편은 MSLN에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 임의의 단편일 수 있다. 항원 결합 단편의 예에는 Fab 단편; F(ab')2 단편; Fab' 단편; Fd 단편; Fd' 단편; Fv 단편; scFv 단편; dAb 단편; 단리된 상보성 결정 영역(CDR); 나노바디; 탠덤 Fd 세그먼트의 쌍(VH-CH1-VH-CH1)을 포함하는 선형 항체, 및 항원 결합 활성을 보유하는 상기 단편 중 임의의 것의 변형된 버전이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0234] 일부 실시형태에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv 및 ds-scFv로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 항원 결합 단편은 Fab 또는 scFv이다.

[0235] 일부 실시형태에서, 본 발명은 메소텔린에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 항체는 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)를 포함하며,

[0236] (1) HC는 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 37에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0237] (2) HC는 SEQ ID NO: 35에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 38에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0238] (3) HC는 SEQ ID NO: 36에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 37에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0239] (4) HC는 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 39에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0240] (5) HC는 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 40에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0241] (6) HC는 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 41에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0242] (7) HC는 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 42에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0243] (8) HC는 SEQ ID NO: 34에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 43에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0244] (9) HC는 SEQ ID NO: 35에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 39에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0245] (10) HC는 SEQ ID NO: 70에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 74에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0246] (11) HC는 SEQ ID NO: 71에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 74에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0247] (12) HC는 SEQ ID NO: 72에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 74에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0248] (13) HC는 SEQ ID NO: 72에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 75에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0249] (14) HC는 SEQ ID NO: 70에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 75에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0250] (15) HC는 SEQ ID NO: 73에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 74에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0251] (16) HC는 SEQ ID NO: 71에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 76에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0252] (17) HC는 SEQ ID NO: 73에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 76에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0253] (18) HC는 SEQ ID NO: 70에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 76에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

[0254] (19) HC는 SEQ ID NO: 72에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, LC는 SEQ ID NO: 76에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0255] 일부 실시형태에서, 경쇄는 그 내의 하나 이상의 아미노산(들)의 삽입, 결실 및/또는 치환에 의해 형성되는 SEQ ID NO: 37 내지 43 및 74 내지 76 중 어느 하나 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열의 기능성 변이체를 포함하되, 단, 기능성 변이체를 포함하는 경쇄를 포함하는 항체는 MSLN으로의 결합 능력을 보유한다. 일부 실시형태에서, 중쇄는 그 내의 하나 이상의 아미노산(들)의 삽입, 결실 및/또는 치환에 의해 형성되는 SEQ ID NO: 34 내지 36 및 70 내지 73 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열의 기능성 변이체를 포함하되, 단, 기능성 변이체를 포함하는 중쇄를 포함하는 항체는 MSLN으로의 결합 능력을 보유한다.

[0256] 예를 들어, SEQ ID NO: 37 내지 43 및 74 내지 76 중 어느 하나의 기능성 변이체는 각각 SEQ ID NO: 37 내지 43 및 74 내지 76 중 어느 하나에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.1%, 적어도 99.2%, 적어도 99.3%, 적어도 99.4%, 적어도 99.5%, 적어도 99.6%, 적어도 99.7%, 적어도 99.8% 또는 적어도 99.9% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 예를 들어, SEQ ID NO: 34 내지 36 및 70 내지 73 중 어느 하나의 기능성 변이체는 각각 SEQ ID NO: 34 내지 36 및 70 내지 73 중 어느 하나에 대하여 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.1%, 적어도 99.2%, 적어도 99.3%, 적어도 99.4%, 적어도 99.5%, 적어도 99.6%, 적어도 99.7%, 적어도 99.8% 또는 적어도 99.9% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0257] 일부 실시형태에서, 삽입된, 결실된 및/또는 치환된 아미노산의 수는 바람직하게는 부모 아미노산 서열 내의 총 아미노산 수의 40% 이하, 더욱 바람직하게는 35% 이하, 더욱 바람직하게는 1 내지 33%, 더욱 바람직하게는 5 내지 30%, 더욱 바람직하게는 10 내지 25%, 더욱 바람직하게는 15 내지 20%이다. 예를 들어, 삽입된, 결실된 및/또는 치환된 아미노산의 수는 1 내지 50개, 바람직하게는 1 내지 20개, 더욱 바람직하게는 1 내지 10개, 더더욱 바람직하게는 1 내지 5개일 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 삽입된, 결실된 및/또는 치환된 아미노산의 수는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개이다.

[0258] 일부 실시형태에서, 삽입, 결실 및/또는 치환은 프레임워크(FR) 영역에서, 예를 들어, FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4에서; 및/또는 불변 영역, 예를 들어, CL, CH1, CH2 및/또는 CH3에서 수행될 수 있다.

[0259] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산(들)의 치환은 하나 이상의 아미노산(들)의 보존적 치환일 수 있다. 보존적 치환의 예는 상기 기재된 바와 같다.

[0260] 바람직한 실시형태에서, 경쇄는 SEQ ID NO: 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 34에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 34에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 34에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 34에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 42에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 34에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 43에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 34에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 74에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 70에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 74에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 71에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 74에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 72에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 75에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 72에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 75에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 70에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 74에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 73에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 71에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 73에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 70에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나; 경쇄는 SEQ ID NO: 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 중쇄는 SEQ ID NO: 72에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0261] 일부 실시형태에서, 항체는 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 아이소타입일 수 있으며, 하나 이상의 돌연변이 또는 변형을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, Fc 영역은 선택적으로 하나 이상의 돌연변이 또는 변형을 갖는, IgG1 아이소타입이거나 이로부터 유래된다. 일 실시형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 Fc이다.

[0262] 일 실시형태에서, Fc 영역은 이펙터-기능-결핍이다. 예를 들어, Fc 영역은 이펙터 기능, 예컨대 ADCC를 매개하는 능력이 감소되거나 심지어 제거되도록 돌연변이된 IgG1 아이소타입 또는 비-IgG1 유형, 예를 들어, IgG2, IgG3 또는 IgG4일 수 있다. 이러한 돌연변이는 예를 들어, 문헌[Dall'Acqua WF et al., J Immunol. 177(2):1129-1138 (2006)] 및 문헌[Hezareh M, J Virol.; 75(24):12161-12168 (2001)]에 기재된 바 있다. 일부 실시형태에서, 항체의 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A 돌연변이를 갖는 야생형 IgG1 Fc를 포함한다.

[0263] 일부 실시형태에서, 항체는 하나 이상의 번역-후 변형 부위에서 돌연변이된다. 일 실시형태에서, Fc 영역은 Asn-연결 글리코실화를 위한 수여자 부위를 제거하는 돌연변이를 포함하거나, 항체의 이펙터 기능을 제거하도록 조작된다.

[0264] 번역 후 변형(PTM)은 포유동물 세포에서 발현되는 단백질에서 광범위하게 관찰된다. 항체 내의 보존된 PTM 부위, 예를 들어, IgG1 항체 CH2 도메인 상의 보존된 N-글리코실화 부위를 제외하고, 항체의 항원 결합 부위(즉, CDR 영역) 내에 존재하는 다른 PTM 부위는 항원 결합 활성을 감소시키거나 화학적 안정성을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 탈아미드화 또는 이성질화는 분자를 불안정하고 비균질하게 만들 수 있다. 서열 책임

(sequence liability)을 감소시키기 위하여, PTM 모티프를 돌연변이에 의해 제거할 수 있다. VH 또는 VL 서열을 PTM 모티프, 예를 들어, 이성질화 모티프(예를 들어, DG)의 존재에 의해 스캐닝하였다. 이어서, "핫스폿(hotspot)" 잔기(예를 들어, DG 모티프 내의 D 또는 G)를 생식계열 서열에서의 대응 잔기 또는 유사한 생물물리학적 특성을 갖는 다른 잔기로 돌연변이시켰다.

[0265] **이중특이적 항체**

[0266] 제2 양태에서, 본 출원은 이중특이적 또는 다중-특이적 항체를 제공한다. 일부 실시형태에서, 항체는 제2 항원에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 추가로 포함하는 이중특이적 항체이다. 일부 실시형태에서, 제2 항원은 종양 연관 항원, 면역 체크포인트 분자 또는 면역 세포 항원일 수 있다.

[0267] 특정 암과 연관된 많은 종양 연관 항원이 분야에서 확인된 바 있다. 일부 실시형태에서, 종양-연관 항원은 잠재적으로 명백한 종양-특이적 면역 반응을 자극할 수 있는 항원이다. 이들 항원 중 일부는 정상 세포에 의해 인코딩되지만, 반드시 정상 세포에 의해 발현되는 것은 아니다. 이들 항원은 정상 세포에서 통상 침묵인(즉, 발현되지 않는) 것들, 특정 분화 단계 동안만 발현되는 것들, 및 배아 및 태아 항원과 같이 시간이 지남에 따라 발현되는 것들로서 특성화될 수 있다. 다른 암 항원은 돌연변이 세포 유전자, 예컨대 종양유전자(예를 들어, 활성화된 ras 종양유전자), 억제 유전자(예를 들어, 돌연변이 p53), 및 내부 결실 또는 염색체 전좌에 의해 생성된 융합 단백질에 의해 인코딩된다. 다른 암 항원은 바이러스 유전자, 예컨대 RNA 및 DNA 종양 바이러스 상에 보유되는 것들에 의해 인코딩될 수 있다. 많은 다른 종양 연관 항원 및 이들에 대한 항체가 알려져 있고/거나 상업적으로 입수 가능하며, 당해 분야의 숙련자에 의해 생성될 수도 있다.

[0268] 종양 연관 항원의 예에는 5T4, 알파태아단백질, CA-125, 암배아 항원, CD19, CD20, CD22, CD23, CD30, CD33, CD40, CD56, CD79, CD78, CD123, CD138, c-Met, CSPG4, IgM, C-유형 렉틴-유사 분자 1(CLL-1), EGFR, EGFRvIII, 상피 종양 항원, ERBB2, FLT3, 엽산 결합 단백질, GD2, GD3, HIV-1 외피 당단백질 gp41, HIV-1 외피 당단백질 gp120, 흑색종-연관 항원, CD200R1, MUC-1, 돌연변이된 p53, 돌연변이된 ras, ROR1, VEGFR2 및 이의 조합이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0269] 일부 실시형태에서, 제2 항원은 T-세포 항원이다. 일부 실시형태에서, T-세포 항원은 T 세포 수용체(TCR), CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD28, CD44, CD62L, CD69, ICOS, 41-BB(CD137) 및 NKG2D 또는 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 8, CD44, CD62L, CD69, ICOS, 41-BB(CD137) 및 NKG2D 또는 이의 임의의 조합.

[0270] 일부 실시형태에서, 제2 항원은 면역 체크포인트 분자이다. 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 분자는 PD-1, PD-L1, CTLA-4 등으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0271] 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체는 제1 항원 결합 영역 및 제2 항원 결합 영역 및 선택적으로 Fc 영역을 포함하는 단일의 폴리펩티드 쇄를 포함한다.

[0272] Fc 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 아이소타입일 수 있으며, 하나 이상의 돌연변이 또는 변형을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, Fc 영역은 선택적으로 하나 이상의 돌연변이 또는 변형을 갖는 IgG1 아이소타입이거나, 이로부터 유래된다. 일 실시형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 Fc이다.

[0273] 일 실시형태에서, Fc 영역은 이펙터-기능-결핍이다. 예를 들어, Fc 영역은 이펙터 기능, 예컨대 ADCC를 매개하는 능력이 감소되거나 심지어 제거되도록 돌연변이된 IgG1 아이소타입 또는 비-IgG1 유형, 예를 들어, IgG2, IgG3 또는 IgG4일 수 있다. 이러한 돌연변이는 예를 들어, 문헌[Dall'Acqua WF et al., J Immunol. 177(2):1129-1138 (2006)] 및 문헌[Hezareh M, J Virol.; 75(24):12161-12168 (2001)]에 기재된 바 있다.

[0274] 일 실시형태에서, Fc 영역은 Asn-연결 글리코실화를 위한 수여자 부위를 제거하는 돌연변이를 포함하거나, 다르게는 글리코실화 특성을 변경시키도록 조작된다. 예를 들어, IgG1 Fc 영역에서, N297Q 돌연변이는 Asn-연결 글리코실화 부위를 제거하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 구체적인 실시형태에서, Fc 영역은 N297Q 돌연변이를 갖는 IgG1 야생형 서열을 포함한다. 예를 들어, IgG1 Fc 영역에서, N297Q 돌연변이는 Asn-연결 글리코실화 부위를 제거하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 구체적인 실시형태에서, Fc 영역은 N297Q 돌연변이를 갖는 IgG1 야생형 서열을 포함한다.

[0275] 추가의 실시형태에서, Fc 영역은, 예를 들어, US2009317869에 기재된 바와 같이 또는 문헌[van Berkel et al. (2010) Biotechnol. Bioeng. 105:350]에 기재된 바와 같이 항체 생성 동안 배양 배지로의 화합물의 첨가에 의해, 또는 예를 들어, 문헌[Yamane-Ohnuki et al. (2004) Biotechnol. Bioeng 87:614]에 기재된 바와 같이 FUT8

낙아웃 세포를 사용함으로써 푸코스를 감소시키고 이에 따라 ADCC를 향상시키기 위해 글리코-엔지니어링된다(glyco-engineered). ADCC는 대안적으로 문헌[Umana et al. (1999) Nature Biotech 17:176]에 의해 기재된 방법을 사용하여 최적화될 수 있다. 추가의 실시형태에서, Fc 영역은 예를 들어, 문헌[Natsume et al. (2009) Cancer Sci. 100:2411]에 기재된 바와 같이 보체 활성화를 향상시키도록 엔지니어링된다.

[0276] **핵산**

[0277] 제3 양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 항-MSLN 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 본원에 개시된 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다.

[0278] 용어 "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 단일-가닥 및 이중-가닥 뉴클레오티드 폴리머 둘 모두를 포함한다. 핵산을 구성하는 뉴클레오티드는 리보뉴클레오티드 또는 데옥시리보뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드의 어느 하나의 유형의 변형된 형태일 수 있다. 상기 변형은 염기 변형, 예컨대 브로모우리딘 및 이노신 유도체, 리보스 변형, 예컨대 2',3'-디데옥시리보스 및 뉴클레오티드간 결합 변형, 예컨대 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로디셀레노에이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포르아닐라데이트 및 포스포로아미데이트를 포함한다.

[0279] 예를 들어, 본 발명은 본원에 개시된 중쇄 가변 영역 서열 중 어느 하나를 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 본 발명은 또한, 본원에 개시된 중쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것을 인코딩하는 핵산과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 핵산 분자를 제공한다.

[0280] 예를 들어, 본 발명은 본원에 개시된 경쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 본 발명은 또한, 본원에 개시된 경쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것을 인코딩하는 핵산과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 핵산 분자를 제공한다.

[0281] 예를 들어, 본 발명은 하기를 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다: (i) 본원에 개시된 중쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것, 및 (ii) 본원에 개시된 경쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것. 본 발명은 또한, 하기를 인코딩하는 핵산과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 핵산 분자를 제공한다: (i) 본원에 개시된 중쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것, 및 (ii) 본원에 개시된 경쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것.

[0282] 예를 들어, 본 발명은 본원에 개시된 중쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다.

[0283] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 3개의 CDR 서열의 그룹 중 임의의 것을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다.

[0284] 본 발명은 또한, 본원에 개시된 중쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것의 CDR 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다.

[0285] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 3개의 CDR 서열의 그룹 중 임의의 것의, 각각 CDR1, CDR2 및 CDR3과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다.

[0286] 예를 들어, 본 발명은 본원에 개시된 경쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다.

[0287] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 3개의 CDR 서열의 그룹 중 임의의 것을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다.

[0288] 본 발명은 또한, 본원에 개시된 경쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것의 CDR 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다.

[0289] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 3개의 CDR 서열의 그룹 중 임의의 것의, 각각 CDR1, CDR2 및 CDR3과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다.

[0290] 예를 들어, 본 발명은 하기를 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다: (i) 본원에 개시된 중쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열, 및 (ii) 본원에 개시된 경쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열. 일부 실시형태에서, 본 발명은 (i) 본원에 개시된 3개의 CDR

서열의 그룹 중 임의의 것을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열, 및 (ii) 본원에 개시된 3개의 CDR 서열의 그룹 중 임의의 것을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 본 발명은 또한, 하기를 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다: (i) 본원에 개시된 중쇄 가변 영역 서열 중 임의의 것의 CDR 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열, 및 (ii) 본원에 개시된 경쇄 가변 영역 중 임의의 것의 CDR 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열. 일부 실시형태에서, 본 발명은 (i) 본원에 개시된 3개의 CDR 서열의 그룹 중 임의의 것의, 각각 CDR1, CDR2 및 CDR3과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열, 및 (ii) 본원에 개시된 3개의 CDR 서열의 그룹 중 임의의 것의, 각각 CDR1, CDR2 및 CDR3과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다.

[0291] 일부 실시형태에서, 핵산은 리보핵산(RNA) 또는 데옥시리보핵산(DNA)이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 항-MSLN 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 본원에 개시된 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 리보핵산(RNA)을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 항-MSLN 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 본원에 개시된 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 데옥시뉴클레오티드 서열을 포함하는 데옥시리보핵산(DNA)을 제공한다.

[0292] 따라서, 본원에 개시된 항-MSLN 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 본원에 개시된 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 데옥시뉴클레오티드 서열을 포함하는 데옥시리보핵산(DNA)은 질병을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 질병은 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암) 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0293] 일부 실시형태에서, 데옥시리보핵산(DNA)은 생체 내에서 인간 신체의 세포 내로 도입될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 데옥시리보핵산(DNA)은 벡터 또는 전달제에 포함된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 데옥시리보핵산(DNA)은 세포의 게놈 내로 통합된다.

[0294] 따라서, 본원에 개시된 항-MSLN 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 본원에 개시된 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 리보핵산(RNA)은 질병을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 질병은 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암) 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0295] 일부 실시형태에서, 리보핵산(RNA)은 생체 내에서 인간 신체의 세포 내로 도입될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 리보핵산(RNA)은 벡터 또는 전달제에 포함된다.

[0296] 일부 구체적인 실시형태에서, 본원에 개시된 항-MSLN 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 본원에 개시된 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 리보핵산(RNA)은 mRNA이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 mRNA는 벡터 또는 전달 시스템(예컨대 리피도솜(lipidosome))에 포함된다. 일부 실시형태에서, mRNA는 벡터 또는 전달 시스템(예컨대 리피도솜)을 통해 생체 내에서 인간 신체의 세포 내로 도입될 수 있으며, 본 발명의 MLSN 항체를 생체 내에서 발현한다.

[0297] 본 발명의 mRNA는 질병을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 질병은 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암) 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0298] **벡터**

[0299] 제4 양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 항-MSLN 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 본원에 개시된 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 벡터를 추가로 제공한다.

[0300] 일부 실시형태에서, 벡터는 항-MSLN 항체의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 발현할 수 있는 재조합 발현 벡터이다. 예를 들어, 본 발명은 상기 언급된 핵산 분자 중 임의의 것을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다.

[0301] 임의의 벡터는 본 개시내용에 적합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 벡터는 바이러스 벡터이다. 일부 실시형태에서, 벡터는 레트로바이러스 벡터, DNA 벡터, 쥣과 백혈병 바이러스 벡터, SFG 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 아

데노바이러스 벡터, 배큘로바이러스 벡터, 엡스테인 바 바이러스 벡터, 파포바바이러스 벡터, 백시니아 바이러스 벡터, 헤르페스 심플렉스 바이러스 벡터, 아데노바이러스 연관 벡터(AAV), 렌티바이러스 벡터 또는 이들의 임의의 조합이다. 적합한 예시적인 벡터에는 예를 들어, pGAR, pBABE-puro, pBABE-neo largeTcDNA, pBABE-hygro-hTERT, pMKO.1 GFP, MSCV-IRES-GFP, pMSCV PIG(Puro IRES GFP 빈(empty) 플라스미드), pMSCV-loxp-dsRed-loxp-eGFP-Puro-WPRE, MSCV IRES 루시퍼라제(Luciferase), pMIG, MDH1-PGK-GFP_2.0, TtRMPVIR, pMSCV-IRES-mCherry FP, pRetroX GFP T2A Cre, pRXTN, pLncEXP 및 pLXIN-Luc가 포함된다.

[0302] 재조합 발현 벡터는 임의의 적합한 재조합 발현 벡터일 수 있다. 적합한 벡터에는 증식 및 확장을 위해 또는 발현을 위해 또는 둘 모두를 위해 설계된 것들, 예컨대 플라스미드 및 바이러스가 포함된다. 예를 들어, 벡터는 pUC 시리즈(퍼멘타스 라이프 사이언스즈(Fermentas Life Sciences), 미국 메릴랜드주 글렌 버니 소재), pBluescript 시리즈(스트라타진(Stratagene), 미국 캘리포니아주 라졸라 소재), pET 시리즈(노바겐(Novagen), 미국 위스콘신주 매디슨 소재), pGEX 시리즈(파마시아 바이오테크(Pharmacia Biotech), 스웨덴 웁살라 소재) 및 pEX 시리즈(클론테크(Clontech), 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)로부터 선택될 수 있다. 박테리오파지 벡터, 예컨대 λGT10, λGT11, λZapII(스트라타진), λEMBL4 및 λNM1149도 또한 사용될 수 있다. 본 개시내용의 맥락에서 유용한 식물 발현 벡터의 예에는 pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 및 pBIN19(클론테크)가 포함된다. 본 개시내용의 맥락에서 유용한 동물 발현 벡터의 예에는 pcDNA, pEUK-C1, pMAM 및 pMAMneo(클론테크)가 포함된다.

[0303] 재조합 발현 벡터는 예를 들어, 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 2001]; 및 문헌[Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, NY, 1994]에 기재된 표준 재조합 DNA 기법을 사용하여 제조될 수 있다. 원형 또는 선형인 발현 벡터의 구축물은 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 작용성인 복제 시스템을 함유하도록 제조될 수 있다. 복제 시스템은 예를 들어, ColE1, 2μ 플라스미드, λ, SV40, 소 파필로마 바이러스 등으로부터 유래될 수 있다.

[0304] 따라서, 벡터는 질병을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 질병은 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암) 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 벡터는 세포 내로 도입될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 벡터는 시험관 내 또는 생체 외에서 세포 내로 도입될 수 있다. 선택적으로, 벡터가 도입된 세포는 후속적으로 대상체의 신체 내로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 벡터는 생체 내에서 세포 내로 도입될 수 있다.

[0305] 예를 들어, 벡터는 본원에 개시된 항-MSLN 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 본원에 개시된 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 아데노바이러스 벡터일 수 있다. 벡터는 대상체의 신체 내로 투여될 수 있으며, 이어서, 생체 내에서 대상체의 세포 내로 유입됨으로써, 본원에 개시된 항-MSLN 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 본원에 개시된 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 세포의 게놈 내로 통합되고, 후속적으로 세포는 본원에 개시된 질병을 치료하도록 본원에 개시된 항-MSLN 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 발현한다.

[0306] **숙주 세포**

[0307] 제5 양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 핵산 또는 본원에 개시된 벡터를 포함하는 숙주 세포를 추가로 제공한다.

[0308] 임의의 세포는 본 개시내용의 핵산 또는 벡터를 위한 숙주 세포로서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포는 원핵 세포, 진균 세포, 효모 세포 또는 고등 진핵 세포, 예컨대 포유동물 세포일 수 있다. 적합한 원핵 세포는 제한 없이, 진정세균, 예컨대 그람-음성 또는 그람-양성 유기체, 예를 들어, 엔테로박테하세애(*Enterobactehaceae*), 예컨대 에스케리키아(*Escherichia*), 예를 들어, 이. 콜라이(*E. coli*), 엔테로박터(*Enterobacter*); 에르위니아(*Erwinia*); 클레브시엘라(*Klebsiella*); 프로테우스(*Proteus*); 살모넬라(*Salmonella*), 예를 들어, 살모넬라 타이피무리움(*Salmonella typhimurium*); 세라티아(*Serratia*), 예를 들어, 세라티아 마르케스칸스(*Serratia marcescans*), 및 시겔라(*Shigella*); 바실리(*Bacilli*), 예컨대 비. 서브틸리스(*B. subtilis*) 및 비. 리케니포르미스(*B. licheniformis*); 슈도모나스(*Pseudomonas*), 예컨대 피. 아에루기노사(*P. aeruginosa*); 및 스트렙토마이세스(*Streptomyces*)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포는 인간 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 면역 세포이다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 예를 들어, CHO 세포, 예컨대 CHOS 세포 및 CHOK1 세포, 또는 HEK293 세포, 예컨대 HEK293A, HEK293T 및 HEK293FS를 포함한다.

[0309] 본 발명의 숙주 세포는 본원에 개시된 벡터 또는 본원에 개시된 핵산을 시험관 내에서 또는 생체 외에서 도입함으로써 준비된다. 본 발명의 숙주 세포는 대상체의 신체 내로 투여될 수 있으며, 숙주 세포는 본원에 개시된 질병을 치료하도록 본원에 개시된 항-MSLN 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 생체 내에서 발현한다.

[0310] 본 발명은 상기 언급된 벡터 중 임의의 것이 도입된 숙주 세포를 추가로 제공한다. 본 발명은 숙주 세포를 항체 또는 항체 단편의 생성을 허용하는 조건 하에서 배양하는 단계, 및 이렇게 생성된 항체 및 항체 단편을 회수하는 단계에 의한 본 발명의 항체 및 항체 단편의 생성 방법을 추가로 제공한다.

[0311] **항체-약물 컨쥬게이트**

[0312] 제6 양태에서, 본 발명은 본 발명의 제1 양태의 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 본 발명의 제2 양태의 이중-특이적 항체를 포함하는 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)를 제공한다.

[0313] 본 개시내용의 맥락에서, "컨쥬게이트"는 이펙터 분자 또는 제2 단백질(예컨대 제2 항체)에 공유적으로 결합된 항체 또는 항체 단편(예컨대 항원-결합 단편)이다. 이펙터 분자는 예를 들어, 약물, 독소, 치료제, 검출 가능한 표지, 단백질, 핵산, 지질, 나노입자, 탄수화물 또는 재조합 바이러스일 수 있다. 항체 컨쥬게이트는 종종 "면역컨쥬게이트"로 지칭된다. 컨쥬게이트가 약물(예를 들어, 세포독성제)에 결합된 항체를 포함하는 경우, 컨쥬게이트는 종종 "항체-약물 컨쥬게이트" 또는 "ADC"로 지칭된다. 다른 항체 컨쥬게이트는 예를 들어, 다중-특이적(예컨대 이중특이적 또는 삼중특이적) 항체를 포함한다.

[0314] 일부 실시형태에서, 이펙터 분자는 검출 가능한 표지 또는 면역독소일 수 있다. 독소의 구체적인 비제한적인 예에는 비제한적으로 아브린(abrin), 리신(ricin), 슈도모나스 외독소(PE, 예컨대 PE35, PE37, PE38 및 PE40), 디프테리아 독소(DT), 보툴리늄 독소, 또는 이의 변형된 독소, 또는 직접적으로 또는 간접적으로 세포 성장을 저해하거나 세포를 사멸시키는 다른 독성 작용제가 포함된다. 예를 들어, PE 및 DT는 전형적으로 간 독성을 통해 사멸을 야기하는 고도의 독성 화합물이다. 그러나, PE 및 DT는, 독소의 고유 표적화 구성성분(예컨대, PE의 도메인 Ia 및 DT의 B 쇄)을 제거하고, 이를 상이한 표적화 모이어티, 예컨대 항체로 대체함으로써 면역독소로서 사용하기 위한 형태로 변형될 수 있다. 용어 "컨쥬게이트된" 또는 "결합된"은 2개의 폴리펩티드를 하나의 연속 폴리펩티드 분자로 만드는 것을 지칭할 수 있다. 일 실시형태에서, 항체는 이펙터 분자에 연결된다. 또 다른 실시형태에서, 이펙터 분자에 연결된 항체는 신체에서 이의 반감기를 증가시키기 위하여, 추가로 지질 또는 기타 분자, 단백질 또는 펩티드에 연결된다. 결합은 화학적 또는 재조합 수단에 의해 이루어질 수 있다. 일 실시형태에서, 결합은 화학적이며, 여기서, 항체 모이어티와 이펙터 분자 간의 반응은 2개의 분자 사이에 형성되는 공유 결합을 생성하여 하나의 분자를 형성한다. 펩티드 링커(짧은 펩티드 서열)는 선택적으로 항체와 이펙터 분자 사이에 포함될 수 있다.

[0315] 본 발명은 본원에 개시된 모노클로널 항체 또는 항원-결합 단편 및 이펙터 분자를 포함하는 면역컨쥬게이트를 제공한다. 일부 실시형태에서, 이펙터 분자는 독소, 예컨대, 비제한적으로 슈도모나스 외독소 또는 이의 변이체이다. 다른 실시형태에서, 이펙터 분자는 검출 가능한 표지, 예컨대, 비제한적으로, 형광단, 효소 또는 방사성 동위원소이다.

[0316] 개시된 모노클로널 항체는 치료제 또는 이펙터 분자에 컨쥬게이트될 수 있다. 면역컨쥬게이트는 비제한적으로, 항체로의 치료제의 공유 결합이 존재하는 분자를 포함한다. 치료제는 특정 표적 분자 또는 표적 분자를 보유하는 세포에 대해 유도된 특정 생물학적 활성을 갖는 작용제이다. 당해 분야의 숙련자는 치료제가 다양한 약물, 예컨대 빈블라스틴(vinblastine), 다우노마이신(daunomycin) 등, 세포독소, 예컨대 고유의 또는 변형된 슈도모나스 외독소 또는 디프테리아 독소, 약리학적 조성물을 함유하는 캡슐화 작용제(예컨대, 리포솜), 방사성 작용제, 예컨대 ^{125}I, ^{32}P, ^{14}C, ^{3}H 및 ^{35}S 및 기타 표지, 표적 모이어티 및 리간드를 포함할 수 있음을 인식할 것이다.

[0317] 특정 치료제의 선택은 특정 표적 분자 또는 세포 및 원하는 생물학적 효과에 좌우된다. 따라서, 예를 들어, 치료제는 특정 표적 세포(예컨대, 종양 세포)의 사멸을 야기하기 위해 사용되는 세포독소일 수 있다. 역으로, 비-치사의 생물학적 반응이 생기게 하는 것이 요망되는 경우, 치료제는 비-치사의 약리학적 작용제 또는 비-치사의 약리학적 작용제를 함유하는 리포솜에 컨쥬게이트될 수 있다.

[0318] 본원에 기재된 치료제 및 항체의 사용으로, 숙련자는 기능적으로 동등한 핵산, 예컨대 서열이 상이하지만 동일한 이펙터 모이어티 또는 항체 서열을 인코딩하는 핵산을 함유하는 다양한 클론을 용이하게 구축할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 항체 및 이의 컨쥬게이트 및 융합 단백질을 인코딩하는 핵산을 제공한다.

[0319] 이펙터 분자는 당해 분야의 숙련자에게 알려져 있는 임의의 수의 수단을 사용하여 관심 항체에 결합될 수 있다. 공유적 및 비공유적 부착 수단 둘 모두가 사용될 수 있다. 이펙터 분자를 항체에 부착시키기 위한 절차는 이펙터의 화학 구조에 따라 달라진다. 폴리펩티드는 이펙터 분자의 결합을 초래하도록 항체 상의 적합한 작용기와의 반응을 위해 이용 가능한 다양한 작용기; 예컨대, 카복실산(COOH), 유리 아민($-NH_2$) 또는 술프하이드릴(-SH) 기를 전형적으로 함유한다. 대안적으로, 항체는 추가의 반응성 작용기를 노출하거나 부착하도록 유도체화된다. 유도체화는 다수의 알려져 있는 링커 분자 중 임의의 것의 부착을 포함할 수 있다. 링커는 항체를 이펙터 분자에 연결하기 위해 사용되는 임의의 분자일 수 있다. 링커는 항체 및 이펙터 분자 둘 모두에 대하여 공유 결합을 형성할 수 있다. 적합한 링커는 당해 분야의 숙련자에게 널리 알려져 있으며, 비제한적으로, 직쇄 또는 분지쇄 탄소 링커, 헤테로사이클릭 탄소 링커, 또는 펩티드 링커를 포함한다. 항체 및 이펙터 분자가 폴리펩티드인 경우, 링커는 이들의 측쇄를 통해 구성 아미노산에(예컨대 이황화 결합을 통해 시스테인에), 또는 말단 아미노산의 알파 탄소 아미노 및 카복실기에 연결될 수 있다.

[0320] 일부 상황에서, 면역컨쥬게이트가 이의 표적 위치에 도달한 때, 이펙터 분자를 항체로부터 떨어뜨리는 것이 바람직하다. 따라서, 이들 상황에서, 면역컨쥬게이트는 표적 부위의 부근에서 절단 가능한 결합을 포함할 것이다.

[0321] 항체로부터 이펙터 분자를 방출시키기 위한 링커의 절단은 면역컨쥬게이트가 표적 세포의 내측에서 또는 표적 부위의 부근에서 겪는 효소 활성 또는 조건에 의해 촉진될 수 있다.

[0322] 다양한 방사성 진단 화합물, 방사성 치료 화합물, 표지(예컨대 효소 또는 형광 분자), 약물, 독소 및 다른 작용제를 항체에 부착시키기 위한 보고된 많은 수의 방법을 고려하여, 당해 분야의 숙련자는 주어진 작용제를 항체 또는 다른 폴리펩티드에 부착시키기 위한 적합한 방법을 결정할 수 있을 것이다.

[0323] 본원에 개시된 항체는 유도체화되거나 또 다른 분자(예컨대, 또 다른 펩티드 또는 단백질)에 결합될 수 있다. 일반적으로, 항체 또는 이의 부분은 표적 항원으로의 결합이 유도체화 또는 표지에 의해 악영향을 받지 않도록 유도체화된다. 예를 들어, 항체는 하나 이상의 다른 분자 엔티티, 예컨대 또 다른 항체(예를 들어, 이중특이적 항체 또는 디아바디), 검출 작용제, 약제학적 작용제 및/또는 항체 또는 항체 부분과 또 다른 분자의 회합을 매개할 수 있는 단백질 또는 펩티드(예컨대, 스트렙트아비딘 코어 영역 또는 폴리히스티딘 태그)에 (화학적 커플링, 유전학적 융합, 비공유적 회합 또는 다른 방법에 의해) 기능적으로 결합될 수 있다.

[0324] 하나의 유형의 유도체화된 항체는 (예컨대 이중특이적 항체를 생성하기 위하여, 동일한 유형의 또는 상이한 유형의) 2개 이상의 항체를 교차-결합시킴으로써 생성된다. 적합한 교차결합제에는 적절한 스페이서에 의해 분리된 2개의 구별되는 반응성 기를 갖는 이종 이작용성인 것들(예컨대 m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미드 에스테르) 또는 동종 이작용성인 것들(예컨대 디숙신이미딜 수베레이트)이 포함된다. 이러한 링커는 상업적으로 입수 가능하다.

[0325] 항체는 검출 가능한 마커; 예를 들어, ELISA, 분광광도계, 유세포분석, 현미경 검사 또는 진단 영상화 기법(예컨대 컴퓨터 단층촬영(CT), 컴퓨터 축 단층촬영(CAT) 스캔, 자기 공명 영상화(MRI), 핵 자기 공명 영상화 NMRI), 자기 공명 단층촬영(MTR), 초음파, 광섬유 검사 및 복강경 검사)에 의해 검출할 수 있는 검출 가능한 마커와 컨쥬게이트될 수 있다. 검출 가능한 마커의 구체적인 비제한적인 예에는 형광단, 화학발광제, 효소적 결합, 방사성 동위원소 및 중금속 또는 화합물(예를 들어, MRI에 의한 검출을 위한 초상자성 산화철 나노결정)이 포함된다. 예를 들어, 유용한 검출 가능한 마커에는 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 5-디메틸아민-1-나프탈렌술포닐 클로라이드, 피코에리트린, 란탄족 인광체 등을 포함하는 형광 화합물이 포함된다. 생물발광 마커, 예컨대 루시퍼라제, 녹색 형광 단백질(GFP) 및 황색 형광 단백질(YFP)도 또한 유용하다. 항체 또는 항원 결합 단편은 또한, 검출에 유용한 효소, 예컨대 서양고추냉이 퍼옥시다제, β-갈락토시다제, 루시퍼라제, 알칼리성 포스파타제, 글루코스 옥시다제 등과 컨쥬게이트될 수 있다. 항체 또는 항원 결합 단편이 검출 가능한 효소와 컨쥬게이트되는 경우, 이는 효소를 사용하여, 식별될 수 있는 반응 생성물을 생성하는 추가의 시약을 첨가함으로써 검출될 수 있다. 예를 들어, 작용제 서양고추냉이 퍼옥시다제가 존재하는 경우, 과산화수소 및 디아미노벤지딘을 첨가하면 시각적으로 검출 가능한 유색 반응 생성물이 생성된다. 항체 또는 항원 결합 단편은 또한 비오틴과 컨쥬게이트되고, 아비딘 또는 스트렙트아비딘 결합의 간접적인 측정을 통해 검출될 수 있다. 아비딘 자체가 효소 또는 형광 표지와 컨쥬게이트될 수 있다는 점에 유의해야 한다.

[0326] 항체는 자가-표지 단백질 태그(예를 들어, HaloTag)에 융합될 수 있다. 예를 들어, 단백질 태그는 불변 영역의 말단에서 클로닝될 수 있다. HaloTag는 합성 리간드에 공유적으로 결합하도록 설계된 박테리아 효소(할로알칸 데할로게나제)로부터 유래된 자가-표지 단백질 태그이다. 일부 경우에, 합성 리간드는 형광단, 예컨대 근적외선

형광단에 부착된 클로로알칸 링커를 포함한다(문헌[Los *et al*. (2008) ACS Chem Biol. 3(6):373-82]).

[0327] 항체는 자성 작용제, 예컨대 가돌리늄으로 표지될 수 있다. 항체는 또한 란탄족(예컨대 유로퓸 및 디스프로슘) 및 망간으로 표지될 수 있다.

[0328] 상자성 입자, 예컨대 초상자성 산화철도 또한 표지로서 유용하다. 항체는 또한 이차 리포터(예컨대 류신 지퍼 쌍 서열, 이차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)에 의해 인식되는 소정의 폴리펩티드 에피토프로 표지될 수 있다. 일부 실시형태에서, 표지는 잠재적인 입체 장애를 감소시키기 위해 다양한 길이의 스페이서 아암에 의해 부착된다.

[0329] 항체는 또한 방사성 표지된 아미노산으로 표지될 수 있다. 방사성 표지는 진단 및 치료 목적 둘 모두를 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 방사성 표지는 x-선, 방출 스펙트럼 또는 기타 진단 기법에 의해 표적 항원의 발현을 검출하기 위하여 사용될 수 있다. 폴리펩티드를 위한 표지의 예에는 비제한적으로 하기의 방사성 동위원소 또는 방사성 뉴클레오티드가 포함된다: ^{3}H, ^{14}C, ^{15}N, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I.

[0330] 항체는 또한, 화학적 기, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 메틸 또는 에틸 기 또는 탄수화물 기로 유도체화될 수 있다. 이들 기는 항체의 생물학적 특징을 개선시키기 위해, 예컨대, 혈청 반감기를 증가시키기 위해 또는 조직 결합을 증가시키기 위해 유용할 수 있다.

[0331] 독소는 본원에 기재된 모노클로널 항체와 함께 사용되어, 면역독소를 생성할 수 있다. 예시적인 독소에는 리신, 아브린, 디프테리아 독소 및 이의 서브유닛, 뿐만 아니라 보툴리늄 독소 A 내지 F가 포함된다. 이들 독소는 상업적 공급처(예를 들어, 시그마 케미컬 컴퍼니(Sigma Chemical Company), 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)로부터 용이하게 입수 가능하다. 고려되는 독소에는 또한, 본원에 기재된 독소의 변이체가 포함된다(예를 들어, 미국 특허 5,079,163 및 4,689,401 참조). 일 실시형태에서, 독소는 슈도모나스 외독소(PE)이다(미국 특허 5,602,095). 본원에 사용되는 바와 같이, "슈도모나스 외독소"는 전장 고유(자연 발생) PE 또는 변형된 PE를 지칭한다. 이러한 변형에는 비제한적으로 도메인 Ia의 제거, 도메인 Ib, II 및 III에서의 다양한 아미노산 결실, 단일 아미노산 치환 및 카복실 말단에서의 하나 이상의 서열의 첨가가 포함될 수 있다(예를 들어, 문헌[Siegall et al. Biol. Chem. 264:14256-14261, 1989] 참조).

[0332] 본원에 기재된 모노클로널 항체와 함께 사용되는 PE에는 고유 서열, 고유 서열의 세포독성 단편 및 고유 PE의 보존적으로 변형된 변이체 및 이의 세포독성 단편이 포함될 수 있다. PE의 세포독성 단편에는 표적 세포에서 후속적인 단백질 분해 또는 다른 가공과 함께 또는 이것 없이 세포독성인 것들이 포함된다. PE의 세포독성 단편에는 PE40, PE38 및 PE35가 포함된다. PE 및 이의 변이체의 추가의 설명에 대해서, 예를 들어, 미국 특허 4,892,827; 5,512,658; 5,602,095; 5,608,039; 5,821,238; 및 5,854,044; 미국 특허 출원 공개 2015/0099707; PCT 공개 WO 99/51643 및 WO 2014/052064; 문헌[Pai et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:3358-3362, 1991]; 문헌[Kondo et al. , J. Biol. Chem. 263:9470-9475, 1988]; 문헌[Pastan et al , Biochim. Biophys. Acta 1333:C1-C6, 1997]을 참조한다.

[0333] 또한, 프로테아제-저항성 PE 변이체 및 감소된 면역원성을 갖는 PE 변이체, 예컨대, 비제한적으로 PE-LR, PE-6X, PE-8X, PE-LR/6X 및 PE-LR/8X가 본원에 고려된다(예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 문헌[Weldon et al., Blood 113(16):3792-3800, 2009]; 문헌[Onda et al , Proc Natl Acad Sci USA 105(32): 11311-11316, 2008]; 및 PCT 공개 WO 2007/016150, WO 2009/032954 및 WO 2011/032022 참조).

[0334] 일부 예에서, PE는 리소좀 분해에 대하여 저항성인 변이체, 예컨대 PE-LR이다(문헌[Weldon et al., Blood 113(16):3792-3800, 2009]; PCT 공개 WO 2009/032954). 다른 예에서, PE는 PE-LR/6X로 표기된 변이체이다(PCT 공개 WO 2011/032022). 다른 예에서, PE 변이체는 면역원성이 감소된 PE이다. 또 다른 예에서, PE는 PE-LR/8M으로 표기된 변이체이다(PCT 공개 WO 2011/032022).

[0335] PE의 변형은 PE의 세포독성 단편을 포함하는 임의의 이전에 기재된 변이체에서 발생할 수 있다(예를 들어, PE38, PE-LR 및 PE-LR/8M). 변형된 PE는 예컨대 PE의 하나 이상의 T-세포 에피토프 및/또는 B 세포 에피토프 내의 하나 이상의 아미노산 잔기에 대한 임의의 치환(들) 또는 하나 이상의 T-세포 및/또는 B-세포 에피토프의 결실을 포함할 수 있다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 2015/0099707 참조). 고려되는 PE의 형태는 또한, 탈면역화된 형태의 PE, 예를 들어, 도메인 II가 결실된 버전을 포함한다(예를 들어, PE24). 탈면역화된 형태의 PE는 예를 들어, PCT 공개 WO 2005/052006, WO 2007/016150, WO 2007/014743, WO 2007/031741, WO 2009/32954, WO 2011/32022, WO 2012/154530 및 WO 2012/170617에 기재되어 있다.

[0336] 본원에 기재된 항체는 또한 임의의 수의 상이한 진단적 또는 치료적 화합물을 표면 상에 종양 또는 바이러스 항원을 발현하는 세포에 표적화시키기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 항체는 세포-표면 항원을 발현하는 세포에 직접 전달될 약물에 직접적으로 또는 링커를 통해 부착될 수 있다. 이는 치료적, 진단적 또는 연구 목적을 위해 행해질 수 있다. 치료제에는 핵산, 단백질, 펩티드, 아미노산 또는 유도체, 당단백질, 방사성 동위원소, 지질, 탄수화물 또는 재조합 바이러스와 같은 화합물이 포함된다. 핵산 치료적 및 진단적 모이어티에는 안티센스 핵산, 단일의 또는 듀플렉스 DNA와 공유적으로 교차-결합시키기 위한 유도체화된 올리고뉴클레오티드 및 트리플렉스 형성 올리고뉴클레오티드가 포함된다.

[0337] 대안적으로, 항체에 결합된 분자는 바람직하게는 순환계로의 직접적인 노출로부터 보호되는 치료적 조성물, 예컨대 약물, 핵산(예를 들어, 안티센스 핵산) 또는 또 다른 치료적 모이어티를 함유하는 캡슐화 시스템, 예컨대 나노입자, 리포솜 또는 미셀일 수 있다. 항체에 부착된 리포솜을 제조하는 수단은 당해 분야의 숙련자에게 널리 알려져 있다(예를 들어, 미국 특허 4,957,735; 문헌[Connor et al., Pharm. Ther. 28:341-365, 1985] 참조).

[0338] 본원에 기재된 항체는 또한, 검출 가능한 표지에 공유적으로 또는 비-공유적으로 결합될 수 있다. 이러한 용도에 적합한 검출 가능한 표지는 분광분석적, 광화학적, 생화학적, 면역화학적, 전기적, 광학적 또는 화학적 수단에 의해 검출 가능한 임의의 조성물을 포함한다. 유용한 표지에는 자성 비드, 형광 염료(예를 들어, 플로오레세인 이소티오시아네이트, 텍사스 레드, 로다민, 녹색 형광 단백질 등), 방사성 표지(예를 들어, ^{3}H, ^{125}I, ^{35}S, ^{14}C 또는 ^{32}P), 효소(예컨대, 서양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제 및 ELISA에서 흔히 사용되는 다른 것들) 및 비색 표지, 예컨대 콜로이드 금 또는 유색 유리 또는 플라스틱(예컨대 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 라텍스 등) 비드가 포함된다.

[0339] 이러한 표지의 검출 수단은 당해 분야의 숙련자에게 널리 알려져 있다. 따라서, 예를 들어, 방사성 표지는 사진 필름 또는 신틸레이션 계수기를 사용하여 검출될 수 있으며, 형광 마커는 방출된 발광을 검출하기 위해 광검출기를 사용하여 검출될 수 있다. 효소적 표지는 전형적으로 효소에 기질을 제공하고, 기질 상의 효소의 작용에 의해 생성되는 반응 생성물을 검출함으로써 검출되며, 비색 표지는 간단히 유색 표지를 가시화시킴으로써 검출된다.

[0340] **약제학적 조성물**

[0341] 제7 양태에서, 본 발명은 (i) 본 발명의 제1 양태의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 본 발명의 제2 양태의 이중-특이적 항체, 또는 본 발명의 제3 양태의 핵산, 또는 본 발명의 제4 양태의 벡터, 또는 본 발명의 제5 양태의 숙주 세포, 또는 본 발명의 제6 양태의 ADC; 및 선택적으로 (ii) 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0342] 본 발명은 본 발명의 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"에는 생리학적으로 양립 가능한 임의의 및 모든 용매, 완충제, 분산 매질, 코팅, 항박테리아 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등이 포함된다. 바람직하게는, 담체는 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의한) 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척추 또는 상피 투여에 적합하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 정맥내 투여를 위한 조성물은 전형적으로 멸균 등장성 수성 완충제 중 용액이다.

[0343] 본 발명의 항체 또는 작용제(본원에서 "활성 화합물"로도 지칭됨) 및 이의 유도체, 단편, 유사체 및 상동체는 투여에 적합한 약제학적 조성물 내로 혼입될 수 있다. 이러한 조성물은 전형적으로 항체 또는 작용제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 약제 투여와 양립 가능한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함하고자 한다. 적합한 담체는 본원에 참조로 포함되는 분야의 표준 참조 문서인 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]의 가장 최신판에 기재되어 있다. 이러한 담체 또는 희석제의 바람직한 예에는 비제한적으로, 물, 염수, 링거 용액, 덱스트로스 용액 및 5% 인간 혈청 알부민이 포함된다. 리포솜 및 비-수성 비히클, 예컨대 고정유도 또한 사용될 수 있다. 약제학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 이용이 분야에 널리 알려져 있다. 임의의 종래의 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 양립 가능하지 않는 경우를 제외하고, 조성물에서의 이의 이용이 고려된다. 보충 활성 화합물도 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0344] 본 발명의 약제학적 조성물은 이의 의도된 투여 경로와 양립 가능하도록 제형화된다. 투여 경로의 예에는 비경구, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 경구(예를 들어, 흡입), 경피(즉, 국소), 경점막 및 직장 투여가 포함된다. 비경구, 피내 또는 피하 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기의 구성성분을 포함할 수 있

다: 멸균 희석제, 예컨대 주사용수, 염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매; 항박테리아 작용제, 예컨대 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA); 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 장성의 조절을 위한 작용제, 예컨대 염화나트륨 또는 덱스트로스. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 조정될 수 있다. 비경구 제제는 앰풀, 일회용 시린지 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다중 용량 바이얼에 봉입될 수 있다.

[0345] 주사 가능한 용도에 적합한 약제학적 조성물은 멸균 수성 용액(수용성인 경우) 또는 분산물 및 주사 가능한 멸균 용액 또는 분산물의 즉석의 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위하여, 적합한 담체에는 생리학적 염수, 정균수, 크레모포르(Cremophor) EL™(바스프(BASF), 미국 뉴저지주 파시패니 소재) 또는 인산염 완충 염수(PBS)가 포함된다. 모든 경우에, 조성물은 멸균되어야 하며, 용이하게 주사 가능한 정도로 유체여야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하고, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해서 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유체성은 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산물의 경우에는 필요한 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어, 당, 폴리알코올, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨이 조성물 중에 포함되는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물 중에 포함시킴으로써 유발될 수 있다.

[0346] 멸균 주사 가능한 용액은 필요한 양의 활성 화합물을 적절한 용매 중에 상기에 열거된 성분 중 하나 또는 조합과 함께 혼입시키고, 필요한 경우 그 다음 멸균 여과함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로 분산물은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기에 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 제조 방법은 진공 건조 및 동결-건조이며, 이는 이전에 멸균-여과된 이의 용액으로부터 활성 성분과 임의의 추가의 요망되는 성분의 분말을 제공한다.

[0347] 경구 조성물은 일반적으로 비활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐 내로 봉입되거나, 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료적 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼입되고, 정제, 트로키제 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강청결제로서 사용하기 위해 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 유체 담체 중 화합물은 경구 적용되어 스위시되고(swished), 뱉거나, 삼켜진다. 약제학적으로 양립 가능한 결합제 및/또는 애쥬번트 물질이 조성물의 부분으로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키제 등은 하기 성분, 또는 유사한 성질의 화합물 중 임의의 것을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 트래거캔트 고무 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스(Sterotes); 활택제(glidant), 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미.

[0348] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어, 기체, 예컨대 이산화탄소를 함유하는 가압된 용기 또는 디스펜서, 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달된다.

[0349] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 방법에 의해 이루어질 수 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제형에서 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 알려져 있고, 예를 들어, 경점막의 투여의 경우, 세제, 담즙산염 및 푸시딘산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 일반적으로 당업계에 알려진 바와 같은 연고, 고약, 겔, 또는 크림으로 제형화된다.

[0350] 화합물은 또한 좌제(예를 들어, 통상적인 좌제 기제, 예컨대 코코아 버터 및 다른 글리세리드를 가짐) 또는 직장 전달을 위한 정체 관장제의 형태로 제조될 수 있다.

[0351] 일 실시형태에서, 활성 화합물은, 예를 들어 이식 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 비롯한 제어 방출 제형와 같이, 신체로부터의 빠른 제거에 대해 화합물을 보호할 담체를 사용하여 제조된다. 생분해성, 생적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 다가무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당해 분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 재료는 또한 알자 코포레이

션(Alza Corporation) 및 노바 파카슈티컬즈, 인코포테이티드(Nova Pharmaceuticals, Inc)로부터 상업적으로 수득될 수 있다. 리포솜 현탁액(바이러스 항원에 대한 모노클로널 항체를 갖는 감염된 세포에 표적화된 리포솜 포함)은 또한 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 예를 들어, 미국 특허 4,522,811에 기재된 바와 같이, 당해 분야의 숙련자에게 알려져 있는 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0352] 경구 또는 비경구 조성물을 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 단위 투여형으로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용되는 바와 같은 단위 투여형은 치료받을 대상체를 위한 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 나타내며; 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 회합되어 요망되는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 화합물을 함유한다. 본 발명의 단위 투여형에 대한 상세는 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성하고자 하는 특정 치료 효과, 그리고 개체의 치료를 위해 이러한 활성 화합물을 합성하는 분야에 내재된 한계에 의해 좌우되며 이에 직접적으로 의존한다.

[0353] 약제학적 조성물은 투여 설명서와 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.

[0354] 본 발명은 본 발명의 항-MSLN 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 치료적 조성물을 제공한다. 본 발명에 따른 치료적 조성물은 적절한 담체, 부형제 및 개선된 운반, 전달, 내약성 등을 제공하도록 제형에 혼입되는 기타 작용제와 함께 투여될 것이다. 다수의 적절한 제형은 모든 약사에게 알려진 처방집에서 찾을 수 있다: 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA]. 이들 제형은, 예를 들어 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소낭(예컨대 LIPOFECTIN™), DNA 컨쥬게이트, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀젼, 에멀젼 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고체 겔, 및 카보왁스를 함유하는 반-고체 혼합물을 포함한다. 또한 문헌[Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311]을 참조한다.

[0355] **생성 방법**

[0356] 모노클로널 항체는 하이브리도마 방법, 예컨대 문헌[Kohler and Milstein, Nature, 256:495 (1975)]에 기재된 것들을 사용하여 제조될 수 있다. 하이브리도마 방법에서, 마우스, 햄스터 또는 기타 적절한 숙주 동물을 전형적으로 면역화 작용제로 면역화시켜, 면역화 작용제에 특이적으로 결합할 항체를 생성하거나 이를 생성할 수 있는 림프구를 유도한다. 대안적으로, 림프구는 시험관 내에서 면역화될 수 있다.

[0357] 면역화 작용제는 전형적으로 단백질 항원, 이의 단편 또는 이의 융합 단백질을 포함할 것이다. 일반적으로, 인간 기원의 세포가 요망된다면 말초 혈액 림프구가 사용되거나, 비-인간 포유동물 공급원이 요망된다면, 비장 세포 또는 림프절 세포가 사용된다. 이어서, 림프구를 적합한 융합 작용제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 불멸화된 세포주와 융합시켜, 하이브리도마 세포를 형성한다(문헌[Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) pp. 59-103]). 불멸화된 세포주는 통상적으로 형질전환된 포유동물 세포, 특히 설치류, 소 또는 인간 기원의 골수종 세포이다. 일반적으로, 랫트 또는 마우스 골수종 세포주가 사용된다. 하이브리도마 세포는 바람직하게는 비융합된 불멸화 세포의 성장 또는 생존을 저해하는 하나 이상의 물질을 함유하는 적합한 배양 배지에서 배양할 수 있다. 예를 들어, 부모 세포에 효소 하이포잔틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제(HGPRT 또는 HPRT)가 결여되어 있다면, 하이브리도마를 위한 배양 배지는 전형적으로 하이포잔틴, 아미노프테린 및 티미딘("HAT 배지")을 포함할 것이며, 이 물질은 HGPRT-결핍 세포의 성장을 방지한다.

[0358] 바람직한 불멸화된 세포주는 효율적으로 융합하고, 선택된 항체-생성 세포에 의한 항체의 안정된 높은 수준의 생성을 지지하고, HAT 배지와 같은 배지에 대해서 민감한 것들이다. 더욱 바람직한 불멸화된 세포주는 예를 들어, 미국 캘리포니아주 샌디에고에 소재한 솔크 연구소 세포 분포 센터(Salk Institute Cell Distribution Center), 및 미국 버지니아주 매너서스에 소재한 미국 미생물 보존 센터(American Type Culture Collection)로부터 수득될 수 있는 쥣과 골수종 계통이다. 인간 골수종 및 마우스-인간 이종 골수종(heteromyeloma) 세포주는 또한 인간 모노클로널 항체의 생성에 대해 설명된 바 있다. (문헌[Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984)]; 문헌[Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker, Inc., New York, (1987) pp. 51-63] 참조)).

[0359] 하이브리도마 세포가 배양되는 배양 배지를 이어서, 항원에 대해 유도된 모노클로널 항체의 존재에 대하여 검정할 수 있다. 바람직하게는, 하이브리도마 세포에 의해 생성되는 모노클로널 항체의 결합 특이성은 면역침전에 의해 또는 시험관 내 결합 검정, 예컨대 방사성면역검정(RIA) 또는 효소-연결 면역흡착 검정(ELISA)에 의해 결정된다. 이러한 기법 및 검정은 분야에 알려져 있다. 모노클로널 항체의 결합 친화성은 예를 들어, 문헌[Munson

and Pollard, Anal. Biochem., 107:220 (1980)]의 스캐차드(Scatchard) 분석에 의해 결정될 수 있다. 또한, 모노클로널 항체의 치료적 응용에서, 표적 항원에 대하여 고도의 특이성 및 높은 결합 친화성을 갖는 항체를 확인하는 것이 중요하다.

[0360] 원하는 하이브리도마 세포를 확인한 후, 클론을 한계 희석 절차에 의해 서브클로닝하고 표준 방법에 의해 성장시킬 수 있다(문헌[Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) pp. 59-103] 참조). 이 목적에 적합한 배양 배지는, 예를 들어, 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium) 및 RPMI-1640 배지를 포함한다. 대안적으로, 하이브리도마 세포는 포유동물에서 복수(ascites)로서 생체 내에서 성장할 수 있다.

[0361] 서브클론에 의해 분비되는 모노클로널 항체는, 예를 들어, 단백질 A-세파로스, 하이드록실아파티트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 또는 친화성 크로마토그래피와 같은 통상적인 면역글로불린 정제 절차에 의해 배양 배지 또는 복수(ascites fluid)로부터 단리 또는 정제될 수 있다.

[0362] 또한, 모노클로널 항체는 미국 특허 4,816,567에 기재된 것들과 같은, 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 모노클로널 항체를 인코딩하는 DNA는 통상적인 절차를 이용하여(예를 들어, 쥣과 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용하여) 용이하게 단리되고 서열 분석될 수 있다. 본 발명의 하이브리도마 세포는 이러한 DNA의 바람직한 공급원의 역할을 한다. 일단 단리되면, DNA를 발현 벡터 내로 배치할 수 있으며, 이어서, 이를 다르게는 면역글로불린 단백질을 생성하지 않는 유인원 COS 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, 또는 골수종 세포와 같은 숙주 세포 내로 트랜스펙션시켜, 재조합 숙주 세포에서 모노클로널 항체의 합성을 수득한다. DNA는 또한, 예를 들어, 상동성 쥣과 서열을 인간 중쇄 및 경쇄 불변 도메인에 대한 코딩 서열로 치환함으로써(미국 특허 4,816,567; 문헌[Morrison, Nature 368, 812-13 (1994)] 참조) 또는 비-면역글로불린 폴리펩티드에 대한 코딩 서열의 전부 또는 일부를 면역글로불린 코딩 서열에 공유적으로 결합시킴으로써 변형될 수 있다. 이러한 비-면역글로불린 폴리펩티드는 본 발명의 항체의 불변 도메인을 대체할 수 있거나, 본 발명의 항체의 하나의 항원-조합 부위의 가변 도메인을 대체하여, 키메라 2가 항체를 생성할 수 있다.

[0363] 완전 인간 항체는 CDR을 포함하는 경쇄 및 중쇄 둘 모두의 전체 서열이 인간 유전자로부터 유래된 항체 분자이다. 이러한 항체는 본원에서 "인간화 항체", "인간 항체" 또는 "완전 인간 항체"로 명명된다. 인간 모노클로널 항체는 인간 모노클로널 항체를 생성하기 위하여 트리오마(trioma) 기법; 인간 B-세포 하이브리도마 기법(문헌[Kozbor, et al., 1983 Immunol Today 4: 72] 참조); 및 EBV 하이브리도마 기법(문헌[Cole, et al., 1985 In: MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96] 참조)을 사용함으로써 제조될 수 있다. 인간 모노클로널 항체는 인간 하이브리도마를 사용함으로써(문헌[Cote, et al., 1983. Proc Natl Acad Sci USA 80: 2026-2030] 참조) 또는 시험관 내에서 인간 B-세포를 엡스테인 바 바이러스로 형질전환시킴으로써 이용되고 생성될 수 있다(문헌[Cole, et al., 1985 In: MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96] 참조).

[0364] 또한, 인간화 항체는 존재하는 포유동물 시스템에 대한 대안의 저렴한 생성으로서 트랜스제닉 식물에서 생성될 수 있다. 예를 들어, 트랜스제닉 식물은 담배 식물, 즉 니코티아니아 벤타미아나(Nicotiana benthamiana) 및 니코티아나 타바쿰(Nicotiana tabaccum)일 수 있다. 항체는 식물 잎으로부터 정제된다. 식물의 안정적인 형질전환은 아그로박테리움 투메파시엔스(Agrobacterium tumefaciens) 또는 입자 충격(particle bombardment)의 사용을 통해 달성될 수 있다. 예를 들어, 적어도 중쇄 및 경쇄 서열을 함유하는 핵산 발현 벡터는 형질전환을 통해 박테리아 배양물, 즉, 에이. 투메파시엔스 균주 BLA4404에서 발현된다. 식물의 침윤은 주사를 통해 달성될 수 있다. 가용성 잎 추출물은 막자사발에서 잎 조직을 분쇄하고 원심분리하여 제조될 수 있다. 항체의 단리 및 정제는 당해 분야의 숙련자에게 알려진 많은 방법에 의해 용이하게 수행될 수 있다. 식물에서의 다른 항체 생성 방법은 예를 들어, 문헌[Fischer et al., Vaccine, 2003, 21:820-5]; 및 문헌[Ko et al, Current Topics in Microbiology and Immunology, Vol. 332, 2009, pp. 55-78]에 기재되어 있다. 이와 같이, 본 발명은 본 발명의 항체를 인코딩하는 벡터를 포함하거나, 본 발명의 항체를 생성하는 임의의 세포 또는 식물을 추가로 제공한다.

[0365] 또한, 관심 (인간) 항체는 진균에서 생성될 수 있다. 예를 들어, 진균은 마이셀리옵토라 써모필라(*Myceliophthora thermophila*)(예를 들어, 마이셀리옵토라 써모필라 균주 C1; 문헌[Visser *et al.* (2011) Industrial Biotechnology 7(3):214-223])일 수 있다. 다른 예에는 아스페르길루스(*Aspergillus*) 종(예를 들어, 에이. 오리자에(*A. oryzae*)(문헌[Huynh *et al.* (2020) Fungal Biology and Biotechnology 7:7]), 에이. 니게르(*A. niger*)(문헌[Ward *et al.* (2004) Environ. Microbiol. 70:2567-76]) 또는 에이. 아와모리(*A.*

awamori)(문헌[Joosten *et al*. (2003) Microb. Cell Fact 2:1])) 및 트리코더마(*Trichoderma*) 종(예를 들어, 티. 리세이(*T. reesei*)(문헌[Nyyssonen *et al*. (1993) Biotechnology 11:591-595]))이 포함된다. 다른 경우에, 진균은 효모, 예컨대 사카로마이세스 세레비지애(*Saccharomyces cerevisiae*), 칸디다 보이디니이(*Candida boidinii*), 한세눌라 폴리모르파(*Hansenula polymorpha*), 피키아 메타놀리카(*Pichia methanolica*), 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*), 야로위아 리폴리티카(*Yarrowia lipolytica*), 클루이베로마이세스 락티스(*Kluyveromyces lactis*) 또는 오가타에아 미누타(*Ogataea minuta*)일 수 있다(문헌[Joosten *et al*. (2003)]; 문헌[Suzuki *et al*. (2017) J Biosci Bioeng. 124:156-63]).

[0366] 또한, 인간 항체는 또한 파지 디스플레이 라이블러리를 포함하는 추가의 기법을 사용하여 생성될 수 있다(문헌[Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991)]; 문헌[Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991)] 참조). 유사하게, 인간 항체는, 인간 면역글로불린 유전자좌를 트랜스제닉 동물, 예를 들어, 내인성 면역글로불린 유전자가 부분적으로 또는 완전히 비활성화된 마우스 내로 도입함으로써 제조될 수 있다. 도전 시에, 인간 항체 생성이 관찰되며, 이는 유전자 재배열, 어셈블리 및 항체 레퍼토리를 포함한 모든 양태에서 인간에서 관찰되는 항체와 매우 유사하다. 이 접근법은 예를 들어, WO 2006/008548, WO 2007/096779, WO 2010/109165, WO 2010/070263, WO 2014/141189 및 WO 2014/141192에 기재되어 있다.

[0367] 관심 항체, 예컨대 인간 항체의 하나의 생성 방법은 미국 특허 5,916,771에 개시되어 있다. 이 방법은 중쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 함유하는 발현 벡터를 배양물 중 하나의 포유동물 숙주 세포 내로 도입하는 단계, 경쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 함유하는 발현 벡터를 또 다른 포유동물 숙주 세포 내로 도입하는 단계, 및 2개의 세포를 융합시켜, 하이브리드 세포를 형성하는 단계를 포함한다. 하이브리드 세포는 중쇄 및 경쇄를 함유하는 항체를 발현한다.

[0368] 이 절차에 대한 추가의 개선으로, 면역원 상의 임상적으로 관련 있는 에피토프를 확인하는 방법 및 높은 친화성으로 관련 에피토프에 면역 특이적으로 결합하는 항체를 선택하기 위한 상관 있는 방법이 PCT 공개 WO 99/53049에 개시되어 있다.

[0369] 항체는 상기 기재된 단일 쇄 항체를 인코딩하는 DNA 세그먼트를 함유하는 벡터에 의해 발현될 수 있다.

[0370] 이들은 벡터, 리포솜, 네이키드(naked) DNA, 애쥬번트-보조 DNA, 유전자 총, 카테터 등을 포함할 수 있다. 벡터는 표적화 모이어티(예를 들어, 세포 표면 수용체에 대한 리간드) 및 핵산 결합 모이어티(예를 들어, 폴리리신)를 갖는 WO 93/64701에 기재된 바와 같은 화학적 컨쥬게이트, 바이러스 벡터(예를 들어, DNA 또는 RNA 바이러스 벡터), 표적 모이어티(예를 들어, 표적 세포에 특이적 항체) 및 핵산 결합 모이어티(예를 들어, 프로타민)를 함유하는 융합 단백질인 PCT/US 95/02140(WO 95/22618)에 기재된 바와 같은 융합 단백질, 플라스미드, 파지 등을 포함한다. 벡터는 염색체, 비-염색체 또는 합성일 수 있다.

[0371] 바람직한 벡터에는 바이러스 벡터, 융합 단백질 및 화학적 컨쥬게이트가 포함된다. 레트로바이러스 벡터에는 몰로니 쥣과 백혈병 바이러스가 포함된다. DNA 바이러스 벡터가 바람직하다. 이들 벡터에는 폭스(pox) 벡터, 예컨대 오르토폭스(orthopox) 또는 아비폭스(avipox) 벡터, 헤르페스바이러스 벡터, 예컨대 헤르페스 심플렉스 I 바이러스(HSV) 벡터(문헌[Geller, A. I. et al., J. Neurochem, 64:487 (1995)]; 문헌[Lim, F., et al., in DNA Cloning: Mammalian Systems, D. Glover, Ed. (Oxford Univ. Press, Oxford England) (1995)]; 문헌[Geller, A. I. et al., Proc Natl. Acad. Sci.: U.S.A. 90:7603 (1993)]; 문헌[Geller, A. I., et al., Proc Natl. Acad. Sci USA 87:1149 (1990)] 참조), 아데노바이러스 벡터(문헌[LeGal LaSalle et al., Science, 259:988 (1993)]; 문헌[Davidson, et al., Nat. Genet 3:219 (1993)]; 문헌[Yang, et al., J. Virol. 69:2004 (1995)] 참조) 및 아데노-연관 바이러스 벡터(문헌[Kaplitt, M. G. et al., Nat. Genet. 8:148 (1994) 참조])가 포함된다.

[0372] 폭스 바이러스 벡터는 유전자를 세포질 내로 도입한다. 아비폭스 바이러스 벡터는 핵산의 단기간 발현만을 초래한다. 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스 벡터 및 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV) 벡터는 핵산을 신경 세포 내로 도입하는 데 바람직하다. 아데노바이러스 벡터는 차례로 HSV 벡터보다 더 짧은 아데노-연관 바이러스(약 4개월)보다 더 짧은 기간의 발현(약 2개월)을 초래한다. 선택되는 특정 벡터는 치료 중인 질환 및 표적 세포에 좌우될 것이다. 도입은 표준 기법, 예를 들어, 감염, 트랜스펙션, 형질도입 또는 형질전환에 의해 이루어질 수 있다. 유전자 운반의 방식의 예에는 예를 들어, 네이키드 DNA, CaPO4 침전, DEAE 덱스트란, 전기천공법, 원형질체 융합, 리포펙션, 세포 미세주입 및 바이러스 벡터가 포함된다.

[0373] 벡터는 본질적으로 임의의 요망되는 표적 세포를 표적화하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 입체정위

(stereotaxic) 주사를 사용하여 벡터(예를 들어, 아데노바이러스, HSV)를 원하는 위치로 지향시킬 수 있다. 또한, 입자는 미니펌프 주입 시스템, 예컨대 신크로메드(SynchroMed) 주입 시스템을 이용하여 뇌실내(icv) 주입에 의해 전달될 수 있다. 대류로 칭해지는 벌크 유동(bulk flow)에 기반한 방법은 또한 뇌의 연장된 영역에 거대 분자를 전달하는 데 효과적인 것으로 증명되었고, 벡터를 표적 세포에 전달하는 데 유용할 수 있다(문헌[Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:2076-2080 (1994)]; 문헌[Morrison et al., Am. J. Physiol. 266:292-305 (1994)] 참조). 사용될 수 있는 다른 방법은 카테터, 정맥내, 비경구, 복강내 및 피하 주사, 및 경구 또는 다른 공지된 투여 경로를 포함한다.

[0374] 이들 벡터는 다양한 방법으로 사용될 수 있는 다량의 항체를 발현시키는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 샘플 내 MSLN의 존재를 검출한다. 항체는 또한 MSLN에 결합하고 MSLN과 MUC16 간의 상호작용을 파괴하는 시도를 위해 사용될 수 있다.

[0375] 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 항체는 Fc 수용체에 결합하는 야생형 Fc 영역과 유사한 Fc 영역을 함유하는 전장 항체이다.

[0376] **치료 방법**

[0377] 본원에 제공된 항체는 메소텔린-양성 암의 진행을 둔화시키거나 저해하거나, 메소텔린-양성 암의 전이를 저해하기 위해 투여될 수 있다. 이들 응용에서, 치료적 유효량의 조성물은 암 세포의 성장, 복제 또는 전이를 저해하거나, 암의 징후 또는 증상을 저해하는 데 충분한 양으로 대상체에게 투여된다. 적합한 대상체는 메소텔린을 발현하는 암, 예컨대 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암) 또는 난소암으로 진단받은 대상체를 포함할 수 있다.

[0378] 치료적 유효량의 본원에 기재된 항체를 대상체에게 투여하는 단계에 의한 대상체에서의 메소텔린-양성 암의 치료 방법이 본원에 제공된다. 또한, 치료적 유효량의 본원에 기재된 항체를 대상체에게 투여하는 단계에 의한 대상체에서의 메소텔린-양성 암의 전이의 저해 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 메소텔린-양성 암은 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암) 또는 난소암이다.

[0379] 본원에 개시된 항체의 투여는 또한, 다른 항암제 또는 치료적 처치(예컨대 종양의 수술적 절제)에 의해 달성될 수 있다. 임의의 적합한 항암제는 본원에 개시된 항체와 조합하여 투여될 수 있다. 예시적인 항암제에는 비제한적으로, 화학치료제, 예컨대, 예를 들어, 유사분열 저해제, 알킬화제, 항-대사산물, 삽입 항생제, 성장 인자 저해제, 세포 주기 저해제, 효소, 토포이소머라제 저해제, 항-생존제(anti-survival agent), 생물학적 반응 개질제, 항-호르몬제(예를 들어, 항-안드로겐) 및 항-혈관신생제가 포함된다. 다른 항암 치료는 방사선 요법 및 암 세포를 특이적으로 표적화하는 다른 항체를 포함한다.

[0380] 일부 유형의 암에 대한 또 다른 흔한 치료는 수술적 치료, 예를 들어, 전이 종양의 수술적 절제이다. 또 다른 치료의 예는 방사선요법, 예를 들어, 종양을 근절하거나 수술적 절제 전에 종양을 축소시키는 데 도움이 되도록 하기 위한 종양 부위로의 방사성 물질 또는 에너지(예컨대 외부 빔 요법)의 투여이다.

[0381] **진단 및 검출 방법**

[0382] 메소텔린 단백질을 시험관 내 또는 생체 내에서 검출하기 위한 방법이 본원에서 제공된다. 일부 경우에, 메소텔린 발현은 생물학적 샘플에서 검출된다. 샘플은 혈액 샘플, 생검, 부검 및 병리학 시편으로부터의 조직을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 임의의 샘플일 수 있다. 생물학적 샘플은 또한, 조직의 섹션, 예를 들어, 조직학적 목적을 위해 취해진 동결된 섹션을 포함한다. 생물학적 샘플은 체액, 예컨대, 혈액, 혈청, 혈장, 객담, 척수액 또는 소변을 추가로 포함한다. 생물학적 샘플은 통상적으로, 포유동물, 예컨대, 인간 또는 비-인간 영장류로부터 수득된다.

[0383] 대상체 유래의 샘플을 본원에 개시된 메소텔린-특이적 모노클로널 항체와 접촉시키는 단계; 및 샘플로의 항체의 결합을 검출하는 단계에 의해 대상체가 메소텔린-양성 암을 갖는 지를 결정하는 방법이 본원에 제공된다. 대조군 샘플로의 항체의 결합에 비하여 샘플로의 항체의 결합의 증가에 의해, 대상체가 메소텔린-양성 암을 갖는 것으로 확인된다.

[0384] 또 다른 실시형태에서, 메소텔린-양성 암으로 진단받은 대상체 유래의 샘플을 본원에 개시된 메소텔린-특이적 모노클로널 항체와 접촉시키는 단계; 및 샘플로의 항체의 결합을 검출하는 단계에 의해, 대상체에서 메소텔린-양성 암의 진단을 확인하는 방법이 제공된다. 대조군 샘플로의 항체의 결합에 비하여 샘플로의 항체의 결합의

증가에 의해, 대상체에서 메소텔린-양성 암의 진단이 확인된다.

[0385] 개시된 방법의 일부 예에서, 모노클로널 항체는 직접 표지된다.

[0386] 다른 예에서, 방법은 모노클로널 항체에 특이적으로 결합하는 제2 항체를 샘플과 접촉시키는 단계; 및 제2 항체의 결합을 검출하는 단계를 추가로 포함한다. 대조군 샘플로의 제2 항체의 결합에 비한 샘플로의 제2 항체의 결합의 증가에 의해, 대상체에서 메소텔린-양성 암이 검출되거나, 대상체에서 메소텔린-양성 암의 진단이 확인된다.

[0387] 일부 경우에, 암은 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 유방암(예를 들어, 삼중음성 유방암) 또는 난소암이다.

[0388] 일부 예에서, 대조군 샘플은 암이 없는 대상체 유래의 샘플이다. 특정 예에서, 샘플은 혈액 또는 조직 샘플이다.

[0389] 진단 및 검출 방법의 일부 실시형태에서, 항-MSLN 항체는 검출 가능한 표지로 직접 표지된다. 또 다른 실시형태에서, 항-MSLN 항체(제1 항체)를 표지하지 않고, 제1 항체에 결합할 수 있는 제2 항체 또는 기타 분자를 표지한다. 당해 분야의 숙련자에게 널리 알려져 있는 바와 같이, 특정 종 및 부류의 제1 항체에 특이적으로 결합할 수 있는 이차 항체가 선택된다. 예를 들어, 제1 항체가 인간 IgG인 경우에, 2차 항체는 항-인간-IgG일 수 있다. 항체에 결합할 수 있는 다른 분자는 비제한적으로, 단백질 A 및 단백질 G를 포함하며, 이들 둘 모두는 상업적으로 입수 가능하다.

[0390] 항체 또는 2차 항체에 적합한 표지에는 다양한 효소, 보결 분자단, 형광 물질, 발광 물질, 자성 작용제 및 방사성 물질이 포함된다. 적합한 효소의 비-제한적인 예에는 서양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 베타-갈락토시다제, 또는 아세틸콜린에스테라제가 포함된다. 적합한 보결 분자단 복합물의 비-제한적인 예에는 스트렙트아비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴이 포함된다. 적합한 형광 물질의 비-제한적인 예에는 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리스린이 포함된다. 비-제한적인 예시적인 발광 물질은 루미놀이며; 비-제한적인 예시적인 자성 작용제는 가돌리늄이며, 비-제한적인 예시적인 방사성 표지에는 ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S 또는 ^{3}H가 포함된다.

[0391] 대안적인 실시형태에서, 메소텔린은 검출 가능한 물질로 표지된 메소텔린 단백질 표준물질 및 표지되지 않은 항-MSLN 항체를 사용하는 경쟁 면역검정에 의해 생물학적 샘플에서 검정될 수 있다. 이 검정에서, 생물학적 샘플, 표지된 MSLN 단백질 표준물질 및 항-MSLN 항체를 조합하고, 표지되지 않은 항체에 결합된 표지된 MSLN 단백질 표준물질의 양을 결정한다. 생물학적 샘플 중 MSLN의 양은 항-MSLN 항체에 결합된 표지된 MSLN 단백질 표준물질의 양과 반비례한다.

[0392] 본원에 개시된 면역검정 및 방법은 다수의 목적을 위해 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 항-MSLN 항체를 사용하여 세포 배양물 중 세포에서 MSLN의 생성을 검출할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 생물학적 샘플, 예컨대, 조직 샘플, 또는 혈액 또는 혈청 샘플에서 MSLN의 양을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 예에서, MSLN은 세포-표면 MSLN이다. 다른 예에서, MSLN 단백질은 (예를 들어, 세포 배양 상청액에서 또는 체액 샘플, 예컨대 혈액 또는 혈청 샘플에서) 가용성이다.

[0393] 일 실시형태에서, 생물학적 샘플, 예컨대, 혈액 샘플 또는 조직 샘플에서 MSLN을 검출하기 위한 키트가 제공된다. 예를 들어, 대상체에서 암 진단을 확인하기 위해, 생검은 조직학적 검사를 위한 조직 샘플을 얻기 위해 수행될 수 있다. 폴리펩티드를 검출하기 위한 키트는 통상적으로, 모노클로널 항-MSLN 항체, 예컨대 본원에 개시된 모노클로널 항체 중 임의의 것을 포함할 것이다. 추가의 실시형태에서, 항체는 (예를 들어, 형광, 방사성, 또는 효소적 표지로) 표지된다.

[0394] 일 실시형태에서, 키트는 항-MSLN 항체의 사용 수단을 개시한 설명 자료를 포함한다. 설명 자료는 전자 형태(예컨대 컴퓨터 디스켓 또는 컴팩트 디스크)에 기록될 수 있거나, 가시적일 수 있다(예를 들어, 비디오 파일). 키트는 또한, 키트가 설계된 특정 응용을 용이하게 하기 위해 추가의 구성성분을 포함할 수 있다. 이에 따라, 예를 들어, 키트는 추가적으로, 표지를 검출하는 수단(예컨대, 효소 표지를 위한 효소 기질, 형광 표지를 검출하기 위한 필터 세트, 적절한 이차 표지, 예컨대 이차 항체 등)을 포함할 수 있다. 키트는 추가적으로 특정 방법을 실시하기 위해 일상적으로 사용되는 완충제 및 다른 시약을 포함할 수 있다. 이러한 키트 및 적절한 내용물은 당해 분야의 숙련자에게 널리 알려져 있다.

[0395] 일 실시형태에서, 진단 키트는 면역검정을 포함한다. 면역검정의 세부사항이 사용된 특정 포맷에 따라 달라질

수 있지만, 생물학적 샘플에서 MSLN을 검출하는 방법은 일반적으로 생물학적 샘플을 항-MSLN 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다. 항체는 면역학적 반응성 조건 하에서 특이적으로 결합하여, 면역 복합체를 형성하게 되며, 면역 복합체(결합된 항체)의 존재는 직접적으로 또는 간접적으로 검출된다.

[0396] 본원에 개시된 항체는 면역검정, 예컨대, 비제한적으로, 방사성면역검정(RIA), ELISA 또는 면역조직화학 검정에서 사용될 수 있다. 항체는 또한, 형광 활성화 세포 분류(FACS)를 위해 사용될 수 있다. FACS는 세포를 분리하거나 분류하기 위해, 다른 더욱 정교한 수준의 검출 중에 복수의 컬러 채널, 낮은 각도 및 둔각 광산란 검출 채널, 및 임피던스 채널을 이용한다(미국 특허 5,061,620 참조). 본원에 개시된 바와 같이, 메소텔린에 결합하는 임의의 모노클로널 항체는 이들 검정에서 사용될 수 있다. 이에 따라, 항체는 비제한적으로, ELISA, RIA, FACS, 조직 면역조직화학, 웨스턴 블롯 또는 면역침전을 포함하는 통상적인 면역검정에서 사용될 수 있다.

[0397] **실시예**

[0398] **실시예 1. 동물 면역화 계획**

[0399] MSLN-특이적 항체를 수득하기 위하여, 하버 H2L2 트랜스제닉 마우스(https://harbourantibodies.com/)를 상이한 접근법을 통해 면역화시켰다. 이들 면역화는 MSLN 세포외(ECD) 단백질에 결합하는 수많은 항체 및 MSLN-발현 세포, 예컨대 COV644 세포(MSLN을 발현하는 난소 상피-점액성 암종 세포주)를 제공하였다.

[0400] 구체적으로, 재조합 인간 MSLN ECD His-태그 단백질(아크로 바이오시스템(Acro Biosystem), 카탈로그 # MSN-H5223) 또는 재조합 사이노몰구스 MSLN ECD His-태그 단백질(하기에 제시된 서열을 가짐, SEQ ID NO: 77)을 면역원으로서 사용하여 하버 H2L2 트랜스제닉 마우스를 면역화시켰다.

[0401] 사이노몰구스 MSLN ECD His-태그 단백질(SEQ ID NO: 77)

DVERTTCPPEKEVHEIDESLIFYKKRELEACVDAALLAAQMDRVDAIPFTYEQLDVLKH
KLDELYPQGYPESVIRHLGHLFLKMSPEDIRKWNVTSLETLKALLKVSKGHEMSAQVAT
LIDRVVVGRGQLDKDTVDTLTAFCPGCLCSLSPERLSSVPPSVIGAVRPQDLDTCGPRQL
DVLYPKARLAFQNMSGSEYFVKIRPFLGGAPTEDVKALSQQNVSMDLATFMKLRREAV
LPLTVAEVQKLLGPHVEGLKVEEQHSPVRDWILKQRQDDLDTLGLGLQGGIPNGYLILD

[0402] LSVREALSGTPCLLGPGPVLTVLALLLASHHHHHH

[0403] 항원 면역화 및 하이브리도마 클론 스크리닝에 의해 항-메소텔린 항체를 생성하는 계획은 도 1에 예시되어 있다.

[0404] 면역화 계획의 일 예는 하기 표 6에 열거되어 있다. 요약하여, 각 마우스에게 제1 부스트를 위하여 50 μg의 면역원 및 후속 부스트를 위하여 25 μg을 피하 또는 복강내를 통해 애쥬번트(시그마, S6322)와 함께 투여하였다. 면역화를 총 6회 동안 격주로 행하였다. 최종 면역화를 복강내를 통해 PBS 중에 희석된 면역원을 사용하여 행하였다. 혈청 역가를 재조합 인간 MSLN ECD His-태그 단백질(아크로 바이오시스템, 카탈로그 # MSN-H5223)에 대하여 ELISA 및 FACS를 사용하여 시험하였다.

[0405] [표 6]

[0406] **면역화 계획**

[0407]

면역원	동물 그룹 크기	균주	경로	애쥬번트
HuMSLN, his 단백질	G1, N=10	H2L2	복강내(250ul)	CFA/RIBI/RIBI/RIBI/RIBI /RIBI
cynoMSLN, his 단백질	G3, G5, N=5	H2L2	복강내(250ul)	CFA/RIBI/RIBI/RIBI/RIBI/RIBI

[0408] **실시예 2. MSLN-특이적 항체에 대한 스크리닝**

[0409] **2.1 하이브리도마 생성 및 MSLN-특이적 항체에 대한 스크리닝**

[0410] 모노클로널 항체를 하이브리도마 방법, 예컨대 문헌[Kohler and Milstein, Nature, 256:495 (1975)]에 기재된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 하이브리도마 방법에서, 림프구를 불멸화된 세포주와 융합시켜, 하이브리도마 세포를 형성한다(문헌[Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) pp. 59-103]). 불멸화된 세포주는 통상적으로 형질전환된 포유동물 세포, 특히 설치류의 골수종 세포이다. 하이브리도마 세포를 바람직하게는 융합되지 않은 불멸화된 세포의 성장 또는 생존을 저해하는 하나 이상의 물질을

함유하는 적합한 배양 배지에서 배양할 수 있다. 하이브리도마 세포에 의해 생성되는 항체 상청액을 시험관 내 검정, 예컨대 효소-연결 면역흡착 검정(ELISA)에 의해 표적 MSLN에 대한 결합 특이성에 대하여 스크리닝할 수 있다. 요망되는 하이브리도마 세포가 확인된 후에, 클론을 한계 희석 절차에 의해 서브클로닝하고, 표준 방법에 의해 성장시킬 수 있다. (문헌[Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) pp. 59-103] 참조).

[0411] **2.2 MSLN-특이적 항체에 대한 단일의 B-세포 스크리닝**

[0412] 비콘(Beacon)® 옵토플루이딕(Optofluidic) 시스템을 단일 B 세포 스크리닝을 위해 사용하였다. 이 시스템은 광-전자 위치 지정(OEPTM) 기술을 사용하여 개별 세포를 이동시키고, 세포 배양 조건 하에서 동시의 생물학적 기능 검사, 실험적 분석, 양성 클론 선택 및 기타 작업을 가능하게 한다. 비콘 플랫폼은 수천 개의 세포에서 이들 작업을 대규모 병렬 자동화 방식으로 수행할 수 있다.

[0413] 이 예에서, 형질 세포 발견 작업 흐름을 사용하였다. 각 실험에서, 최대 14,000개의 개별 형질 세포를 MSLN-특이적 항체의 분비에 대하여 스크리닝하였다. 이어서, 항원-특이적 항체를 분비한 형질 세포를 후속적인 단일 B 세포 서열 분석을 위해 96-웰 플레이트로 운반하여, 단일 B 세포에 의해 생성되는 항체(모노클로널)의 중쇄 및 경쇄를 확인하였다. 도 2는 스크리닝 전략 및 과정을 보여준다.

[0414] 실시예는 단일 B 세포 서열 분석 방법을 사용하여, 단일 형질 세포로부터의 항체의 중쇄 및 경쇄의 서열을 수득하였다. 일반적인 절차는 단일 형질 세포 용해물로부터의 전체 RNA의 추출 및 정제, cDNA의 역전사 합성, cDNA의 증폭 및 정제, 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 DNA 서열의 증폭, 클로닝 및 트랜스펙션, 및 생거(Sanger) 서열 분석을 포함한다. 수득된 서열에 대한 고유성 및 클러스터 분석을 수행한 다음, 항체의 쌍 형성된 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 DNA 서열을 합성하였다.

[0415] **실시예 3. 항체 생성 및 정제**

[0416] 표적 항체를 인코딩하는 재조합 플라스미드를 PEI(폴리사이언스(Polyscience), 24885)를 사용하여 HEK293-6E 세포 또는 293-F 세포 내로 일시적으로 트랜스펙션시켰다. 트랜스펙션 후에, 세포를 5% CO_2 및 120 rpm에서의 진탕과 함께 37℃에서 인큐베이션시켰다. 표적 항체를 함유하는 세포 배양 상청액을 트랜스펙션 6 내지 7일 후에 원심분리 및 여과에 의해 수거하였다. 모노클로널 항체를 단백질 A 자성 비드(AmMag 단백질 A 자성 비드, 진스크립트(Genscript), L00695)를 사용하여 정제하였다.

[0417] 항체의 순도를 SEC-HPLC(Welch Xtimate SEC-300 컬럼을 사용한 아질런트(Agilent) 1260 인피니티(Infinity) II HPLC, 이동상으로서 1 X PBS pH 7.4) 및 SDS-PAGE(SurePAGE, Bis-Tris, 10x8, 4-12%, 12 웰, 진스크립트, M00653)에 의해 시험하였다. 재조합 항체를 추가의 특성화를 위해 성공적으로 발현하고 정제하였다.

[0418] 2가지 항체, PR300159 및 PR300186을 수득하였다. 항체 PR300159 및 PR300186의 아미노산 서열은 상기 표 1 내지 표 4에 열거되어 있다.

[0419] 그 동안, 항-MSLN 항체 아마툭시맙을 또한 IMGT로부터의 서열 정보와 함께 상기 나타낸 절차에 따라 생성하였다(http://www.imgt.org/3Dstructure-DB/cgi/details.cgi?pdbcode=9343). 이 항체를 후속 연구에서 대조군으로서 사용하고, PR000685의 코드를 지정하였다.

[0420] **실시예 4. MSLN 발현 세포에 대한 항체의 결합 활성**

[0421] 인간 또는 사이노몰구스 MSLN-발현 세포로의 재조합 항-MSLN 항체의 결합을 유세포분석에 의해 시험하였다. 이 실시예에서, MSLN-발현 세포주는 표면 상에 인간 MSLN(CHOK1-hu MSLN, 판매사: 키노(Kyinno), 카탈로그: KC-1152) 또는 사이노몰구스 MSLN(CHOK1-사이노 MSLN, 판매사: 키노, 카탈로그: KC-1174)을 발현하도록 트랜스펙션된 CHOK1 세포주뿐만 아니라 COV644 세포주(ECACC, 카탈로그: 07071908)이다.

[0422] 요약하여, 항-MSLN 항체를 염색 완충제(2% FBS를 함유하는 PBS) 중에 단계 희석하였다. 50 μL의 희석된 항체 용액을 1-2 $\times 10^5$개 세포를 함유하는 세포 현탁액 50 μL에 첨가하고, 4℃에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 세포를 염색 완충제(2% FBS를 함유하는 PBS)로 2회 세척하고, 1:1000 희석된 형광 표지된 항-인간 IgG 항체(알렉사 플루오르(Alexa Fluor)® 488 아피니퓨어(AffiniPure) 염소 항-인간 IgG(H+L), 잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch), 카탈로그 109-545-088) 100 μL를 각 웰에 첨가하였다. 4℃에서 1시간 인큐베이션 후에, 세포를 염색 완충제로 2회 세척하고, 유세포분석으로 처리하였다. PR000685(아마툭시맙) 및 비-관련 IgG 아이소타입 대조군(크라운바이오(Crownbio))을 각각 양성 및 음성 대조군으로 사용하였다.

[0423] 결과는 하기 도 3 내지 도 5에 나타나 있다. 결과는 PR300159 및 PR300186 둘 모두가 인간 및 사이노몰구스 MSLN 발현 세포에 대하여 PR000685(아마툭시맙)와 유사한 EC50 값을 갖는 강한 결합 활성을 보였음을 나타낸다. 이들 결과는 항-MSLN 항체 PR300159 및 PR300186이 세포막 상의 인간 및 사이노몰구스 MSLN에 높은 친화성으로 결합할 수 있음을 나타낸다.

[0424] **실시예 5. 항체 엔지니어링**

[0425] 항-MSLN 항체 PR300159 및 PR300186의 VH 및 VL 서열을 PTM 제거 절차에 의해 추가로 최적화시켰다.

[0426] 번역 후 변형(PTM)은 포유동물 세포에서 발현되는 단백질에서 광범위하게 관찰된다. 항체 내의 보존된 PTM 부위, 예를 들어, IgG1 항체 CH2 도메인 상의 보존된 N-글리코실화 부위를 제외하고, 항체의 항원 결합 부위(즉, CDR 영역) 내에 존재하는 다른 PTM 부위는 항원 결합 활성을 감소시키거나 화학적 안정성을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 탈아미드화 또는 이성질화는 분자를 불안정하고 비균질하게 만들 수 있다. 서열 책임을 감소시키기 위하여, PTM 모티프를 돌연변이에 의해 제거할 수 있다. VH 또는 VL 서열을 PTM 모티프, 예를 들어, 이성질화 모티프(예를 들어, DG)의 존재에 의해 스캐닝하였다. 이어서, "핫스폿" 잔기(예를 들어, DG 모티프 내의 D 또는 G)를 생식계열 서열에서의 대응하는 잔기 또는 유사한 생물물리학적 특성을 갖는 다른 잔기로 돌연변이시켰다. 이어서, PTM 제거 후 서열 변이체로 구성된 항체를 널리 확립된 분자 생물학 기법에 의해 재조합적으로 생성하였다.

[0427] PR300159 및 PR300186으로부터 PTM의 제거로부터 수득되는 설계된 변이체는 표 7에 나타나 있다. 이들 항-MSLN 항체의 아미노산 서열은 표 1 내지 표 4에 나타나 있다. PR300159-1, PR300159-3, PR300159-4, PR300159-5, PR300159-6, PR300159-7, PR300159-8 및 PR300159-9는 PR300159로부터 유도체화된 PTM 제거 항체였다. PR300186-2, PR300186-3, PR300186-4, PR300186-5, PR300186-6, PR300186-7, PR300186-8, PR300186-9 및 PR300186-10은 PR300186으로부터 유도체화된 PTM 제거 항체였다.

[0428] [표 7]

[0429] **설계된 PR300159-유래 및 PR300186-유래 변이체**

부모 항체	변이체 항체	돌연변이 부위	Fc
PR300159	PR300159-1	중쇄 G33A 및 D54E 경쇄 N92S	hIgG1 Fc
	PR300159-3	중쇄 G33A 및 G55A	hIgG1 Fc
	PR300159-4	경쇄 S93A	hIgG1 Fc
	PR300159-5	경쇄 N92Q	hIgG1 Fc
	PR300159-6	경쇄 S93T	hIgG1 Fc
	PR300159-7	경쇄 N92T	hIgG1 Fc
	PR300159-8	경쇄 N92A	hIgG1 Fc
	PR300159-9	중쇄 G33A 및 D54E 경쇄 S93A	hIgG1 Fc
PR300186	PR300186-2	중쇄 N30Q	hIgG1 Fc
	PR300186-3	중쇄 N30Q 및 N58Q	hIgG1 Fc
	PR300186-4	중쇄 N30Q 및 N58Q 경쇄 N30Q	hIgG1 Fc
	PR300186-5	경쇄 N30Q	hIgG1 Fc
	PR300186-6	중쇄 N30Q 및 S59A	hIgG1 Fc
	PR300186-7	중쇄 N30Q 경쇄 S31A	hIgG1 Fc
	PR300186-8	중쇄 N30Q 및 S59A 경쇄 S31A	hIgG1 Fc
	PR300186-9	경쇄S31A	hIgG1 Fc
	PR300186-10	중쇄 N30Q 및 N58Q 경쇄 S31A	hIgG1 Fc

[0430]

[0431] **실시예 6. 인간 및 사이노몰구스 MSLN 단백질에 대한 항체의 결합 활성**

[0432] 인간 MSLN(아크로 바이오시스템즈, 카탈로그 # MSN-H5223) 또는 사이노몰구스 MSLN 단백질(하버바이오메드(Harbourbiomed), 롯트(lot):2019072202)을 PBS 중에 1 μg/mL의 농도로 희석하였다. 웰당 100 μL의 희석된 인간 MSLN 또는 사이노몰구스 MSLN을 ELISA 마이크로플레이트에 첨가하고, 플레이트를 4℃에서 하룻밤 인큐베이션시켰다. 플레이트를 37℃에서 1시간 동안 ELISA 블로킹 용액(2% w/v BSA, 0.05% (v/v) 트윈-20, pH 7.4 PBS 완충제 함유)으로 블로킹한 다음, 플레이트를 세척하고, 37℃에서 1시간 동안 15 μg/mL(100nM, 10 희석, 8점)의 희석된 항-MSLN 항체(PR300186, PR300186-2, PR300186-3, PR300186-4, PR300186-5, PR300186-6, PR300186-7, PR300186-8, PR300186-9 및 PR300186-10)와 함께 인큐베이션시켰다. 이어서, 플레이트를 세척하고, 37℃에서 1시간 동안 HRP-컨쥬게이트된 염소 항-인간 IgG(H+L) 항체(잭슨, 카탈로그: 109-035-088)와 함께 인큐베이션시켰다. 100 μL의 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB) 기질(바이오팬다(Biopanda), 카탈로그: TMB-S-003)을 첨가하고, 플레이트를 실온에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. 100 μL의 ELISA 정지 용액(솔라바이오(Solarbio), 카탈로그 #: C1058)을 첨가하여 반응을 종결시키고, 450 nm에서의 광학 밀도(OD450nm)를 ELISA 플레이트 판독기(몰레큘라 디바이스즈(Molecular Devices), 스펙트라 맥스(Spectra max) 384 플러스(plus))에 의해 결정하였다.

[0433] PR300186 및 PR300186 PTM 제거 항체(PR300186-2, PR300186-3, PR300186-4, PR300186-5, PR300186-6, PR300186-7, PR300186-8, PR300186-9 및 PR300186-10)에 대한 결과는 하기 도 6, 도 7 및 표 8에 나타나 있다. 결과는 PR300186으로부터 유래된 모든 PTM 제거 항체가 인간 및 사이노몰구스 MSLN 단백질 둘 모두에 대하여 PR300186과 유사한 EC50 값을 갖는 우수한 결합 활성을 보였음을 나타낸다.

[0434] [표 8]

[0435] **인간 MSLN 단백질 및 사이노 MSLN 단백질로의 PR300186 PTM 제거 항체의 결합**

[0436]

항체	인간 MSLN		사이노 MSLN	
	EC50 (nM)	폭	EC50 (nM)	폭
PR300186	0.12	3.42	0.05	2.33
PR300186-2	0.14	3.36	0.05	2.43
PR300186-3	0.10	3.25	0.05	2.36
PR300186-4	0.18	3.47	0.07	2.53
PR300186-5	0.22	3.61	0.07	2.70
PR300186-6	0.21	3.66	0.07	2.67
PR300186-7	0.14	3.85	0.04	2.24
PR300186-8	0.13	3.87	0.04	2.18
PR300186-9	0.11	3.85	0.05	2.19
PR300186-10	0.10	3.71	0.04	2.19

[0437] **실시예 7. MSLN 발현 세포에 대한 항체의 결합 활성**

[0438] COV644 세포주(ECACC, 카탈로그: 07071908)로의 재조합 항-MSLN 항체의 결합을 유세포분석에 의해 시험하였다. 요약하여, 항-MSLN 항체를 염색 완충제(2% FBS를 함유하는 PBS) 중에 단계 희석하였다. 50 μL의 희석된 항체 용액을 1-2 $\times 10^5$개 세포를 함유하는 세포 현탁액 50 μL에 첨가하고, 4℃에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 세포를 염색 완충제(2% FBS를 함유하는 PBS)로 2회 세척하고, 1:1000 희석된 형광 표지된 항-인간 IgG 항체(알렉사 플루오르® 488 아피니퓨어 염소 항-인간 IgG(H+L), 잭슨 이뮤노리서치, 카탈로그 109-545-088) 100 μL를 각 웰에 첨가하였다. 4℃에서 1시간 인큐베이션 후에, 세포를 염색 완충제로 2회 세척하고, 유세포분석으로 처리하였다.

[0439] PR300159 PTM 제거 항체에 대한 결과는 하기 도 8 및 표 9에 나타나 있다. 결과는 PTM 제거 항체 PR300159-1, PR300159-3, PR300159-5, PR300159-6 및 PR300159-8이 PR300159와 비교하여 COV644 세포에 대하여 유사한 결합 활성을 보였음을 나타낸다.

[0440] [표 9]

[0441] **FACS에 의한 세포 표면 MSLN으로의 PR300159 PTM 제거 항체의 결합**

[0442]

항체	COV644	
	EC50 (nM)	최고 (MFI)
PR300159	1.99	2072495
PR300159-1	1.64	2340478
PR300159-3	2.14	2062034
PR300159-5	2.75	2127765
PR300159-6	4.07	2189544
PR300159-8	2.33	2153079
PR300159-9	8.25	1561284

[0443] PR300186으로부터 유래된 PTM 제거 항체에 대한 결과는 도 9에 나타나 있다. 결과는 PTM 제거 항체 PR300186-3, PR300186-9 및 PR300186-10이 PR300186과 비교하여 COV644 세포에 대하여 더 나은 결합 활성을 보였음을 나타낸다.

[0444] **실시예 8. MSLN 발현 세포에 의한 항체 내재화**

[0445] 이 실시예에서, pHAb 아민 반응성 염료(프로메가(Promega), 카탈로그 # G9841)를 사용하여 COV644 세포 내로의 항-MSLN 항체의 항원-기반의 내재화를 결정하였다. pHAb 염료는 7 초과의 pH에서 매우 낮은 형광을 갖고, 용액이 산성이 되는 경우 형광의 현저한 증가를 갖는 pH 센서 염료이다. pHAb 염료로 표지된 항체가 중성 pH인 세포의 막 외부에 결합하는 경우, 형광이 모니터링될 수 없거나, 매우 낮은 형광이 모니터링될 수 있다. 내재화 후에, 형광은 엔도솜 및 리소좀의 더 낮은 pH 환경에서 더 강해질 것이다.

[0446] 항체를 pHAb 염료로 표지하고, 키트 설명서에 따라 DAR에 대해 계산하였다. 이어서, 표지된 항체를 4℃(이 온도에서 내재화 활성이 매우 낮아 백그라운드 대조군으로 사용하였음) 또는 37℃에서 24시간 동안 COV644와 함께 인큐베이션시켰다. 그 다음, 532nm에서의 여기 최대값(Ex) 및 560nm에서의 방출 최대값(Em)을 사용하여 형광을 검출하였다. 최종 정규화된 결과는 4℃ 하의 백그라운드에서의 형광 세기를 뺀 다음, 항체의 pHAb 염료의 DAR로 나눈 37℃ 하의 형광 세기로서 나타나 있다. 값이 더 클수록 내재화 활성이 더 큰 것을 나타낸다.

[0447] PR300159 및 PR300159로부터 유래된 PTM 제거 항체의 내재화 비의 결과는 도 10 및 표 10에 나타나 있다. 결과는 PR300159-1, PR300159-4, PR300159-5, PR300159-6, PR300159-7, PR300159-8 항체가 PR300159와 비교하여 유사한 COV644 세포에 의한 내재화를 보이는 것을 나타낸다.

[0448] PR300186 및 PR300186으로부터 유래된 PTM 제거 항체의 내재화 비의 결과는 도 11 및 표 10에 나타나 있다. 결과는 PR300186-3, PR300186-9 및 PR300186-10이 PR300186과 비교하여 더 나은 COV644 세포에 의한 내재화를 보이는 것을 나타낸다.

[0449] [표 10]

[0450] **MSLN 발현 세포에 의한 PR300159 및 PR300186 PTM 제거 항체 내재화**

항체	내재화
	FLU
PR300159	22214
PR300159-1	13720
PR300159-3	9180
PR300159-4	20888
PR300159-5	20912
PR300159-6	17753
PR300159-7	22440
PR300159-8	21172
PR300159-9	8299
PR300186	6049
PR300186-3	7042
PR300186-9	8069
PR300186-10	8219

[0451]

[0452] **실시예 9. BLI 방법에 의한 가용성 MSLN 단백질에 대한 항체의 결합 활성**

[0453] 실시예에서, 가용성 MSLN에 대한 항-MSLN 항체의 결합 동역학을 옥텟(Octet) Red384(포르테바이오(Fortebio))에 의해 분석하였다. 생물층 간섭계(BLI) 분석에서, 재조합 인간 MSLN-His 태그(아크로 바이오시스템즈, 카탈로그 # MSN-H5223)를 1× 동역학 완충제(포르테바이오)로 단계 희석하였다. 항-MSLN 항체를 5 μg/mL로 희석하였다. 그 다음, 희석된 항체, 항원 및 재생 완충제(10 mM 글리신 pH 1.75)를 96-웰 플레이트(그레이너(Greiner))에 첨가하였다. 회합 및 해리에 대한 속도 상수를 AHC 센서(포르테바이오)를 사용하여 측정하였다. 각 결합 실험 후에 센서 표면을 재생 완충제로 재생시켰다. 추적을 옥텟 데이터 분석 소프트웨어(버전 11.0, 폴 포르테바이오(Pall ForteBio), 미국 캘리포니아주)를 사용하여 처리였다. 가용성 인간 MSLN에 대한 항체의 결합의 K_D 값은 표 11에 요약되어 있다.

[0454] 표 11에 나타낸 바와 같이, 옥텟 분석에서, PR300159로부터 유래된 PTM 제거 항체가 PR300159와 비교하여 유사한 가용성 MSLN에 대한 결합 친화성을 나타내었다.

[0455] PR300186 및 PR300186-10은 가용성 MSLN에 대하여 낮은 결합 친화성을 보이며, 이는 항체가 순환계에서의 가용성 MSLN보다 종양 세포 상의 세포 표면 MSLN에 우선적으로 결합할 것이기 때문에, 치료적 항체로서 적용되는 경우에 유리하다.

[0456] [표 11]

[0457] **가용성 인간 MSLN으로의 PR300159 및 PR300186 PTM 제거 항체의 결합**

항체	옥텟 친화성		
	KD (M)	kon(1/Ms)	전체 R^2
PR300159	9.65E-12	1.28E+06	0.9977
PR300159-1	<1.0E-12	9.47E+05	0.9974
PR300159-3	<1.0E-12	8.28E+05	0.9919
PR300159-4	<1.0E-12	9.78E+05	0.9975
PR300159-5	<1.0E-12	1.05E+06	0.9965
PR300159-6	<1.0E-12	8.19E+05	0.99
PR300159-7	<1.0E-12	1.06E+06	0.9973
PR300159-8	<1.0E-12	9.56E+05	0.9934
PR300159-9	<1.0E-12	5.66E+05	0.9706
PR300186	1.86E-08	7.05E+05	0.93
PR300186-10	1.28E-07	4.31E+05	0.99

[0458]

[0459] **실시예 10. 가용성 MSLN 간섭 검정**

[0460] 막 결합된 형태의 MSLN에 결합하는 항체는 진단적 및 치료적 목적에 유리하다. 이들이 가용성 MSLN에 결합하지 않기 때문에, 이들은 영상화 응용에 있어서 더 낮은 백그라운드를 가질 것이며, 이들은 치료적 이용을 위하여 더 낮은 용량으로 사용될 수 있다.

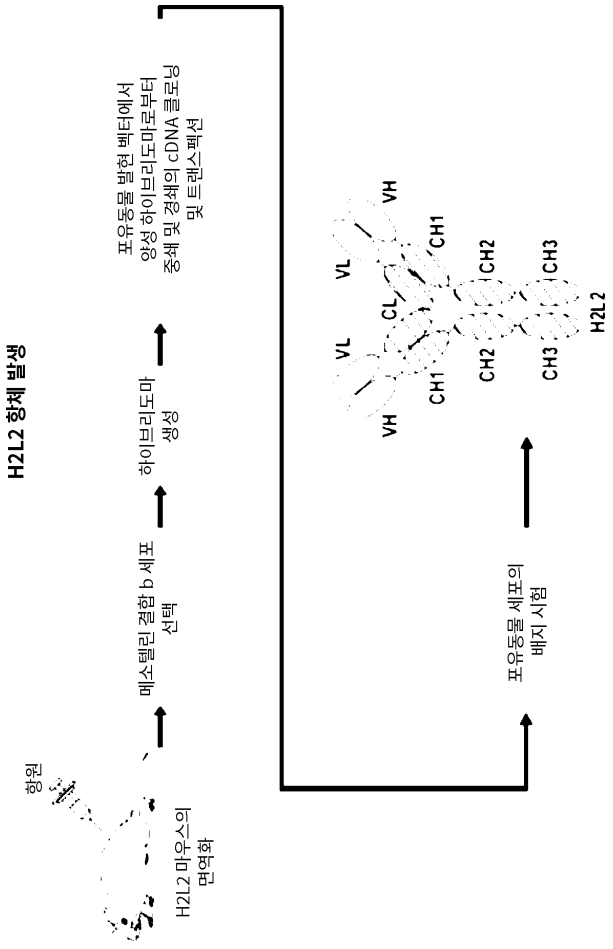
[0461] 항체 PR300159 및 PR300186, 및 PR300159-8 또는 PR300186-10으로부터 유래된 PTM 제거 항체를 90 nM 가용성 MSLN(sMSLN)의 존재 또는 부재 하에 메소텔린을 발현하는 COV644로의 이들의 결합에 대하여 시험하였다. 90 nM 가용성 MSLN을 +sMSLN 그룹에 대하여 단계 희석된 항체에 첨가한 것을 제외하고, 실험을 실시예 4에 나타낸 유사한 절차에 따라 수행하였다.

[0462] 도 12에 나타낸 바와 같이, COV644 세포로의 PR300159의 결합은 가용성 MSLN의 부재에 비하여 90 nM 가용성 MSLN의 존재 하에 감소하였다. 도 13에 나타낸 바와 같이, PR300186은 더 적은 변화를 보였으며, 이는 막-결합된 형태의 MSLN으로의 PR300186의 결합에 대하여, 가용성 MSLN에 의한 간섭이 더 적음을 나타낸다.

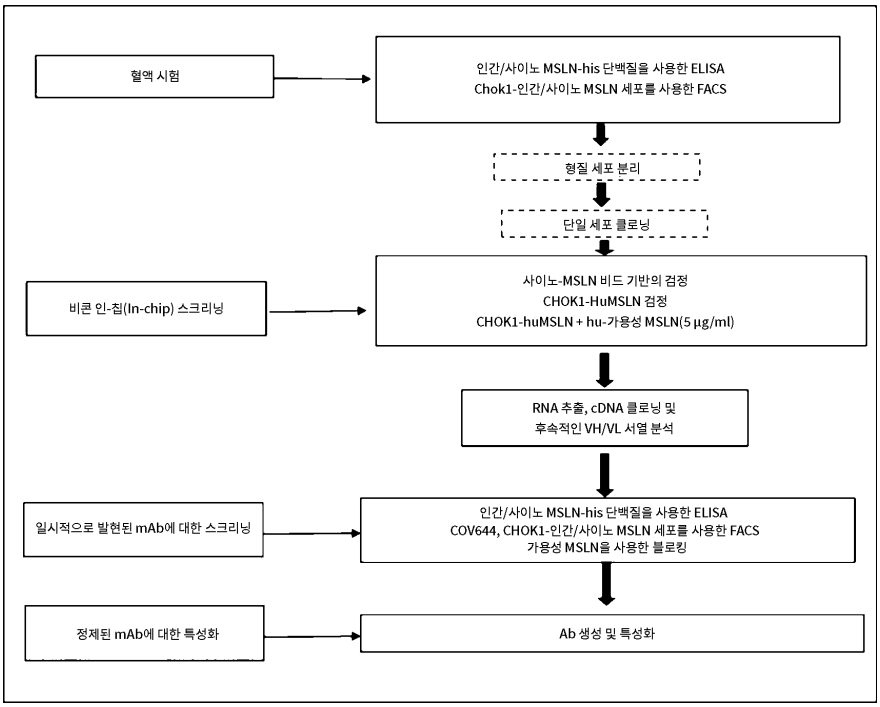
[0463] 도 14 및 도 15에 나타낸 바와 같이, COV644 세포로의 PR300159-8 및 PR300186-10의 결합은 가용성 MSLN 부재에 비하여 90 nM 가용성 MSLN의 존재 하에 감소하였다. 그러나, PR300186-10은 더 적은 변화를 보였으며, 이는 막-결합된 형태의 MSLN으로의 이들 항체의 결합에 대하여, 가용성 MSLN에 의한 간섭이 더 적음을 나타낸다.

도면

도면1

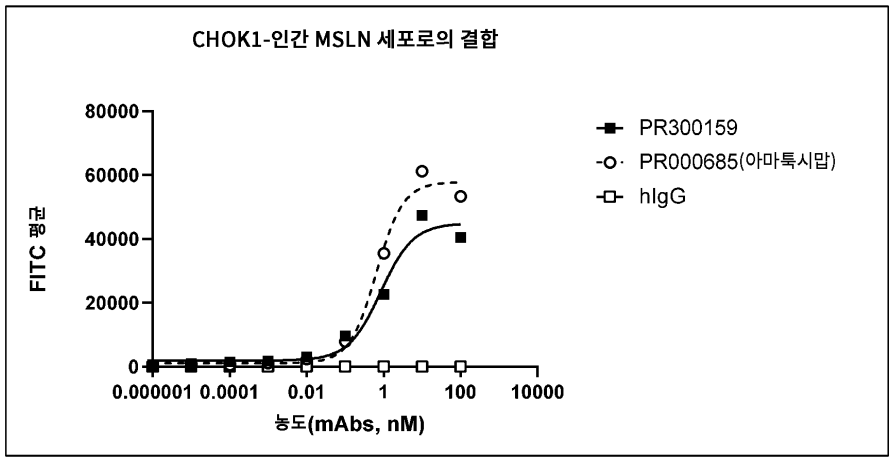


도면2

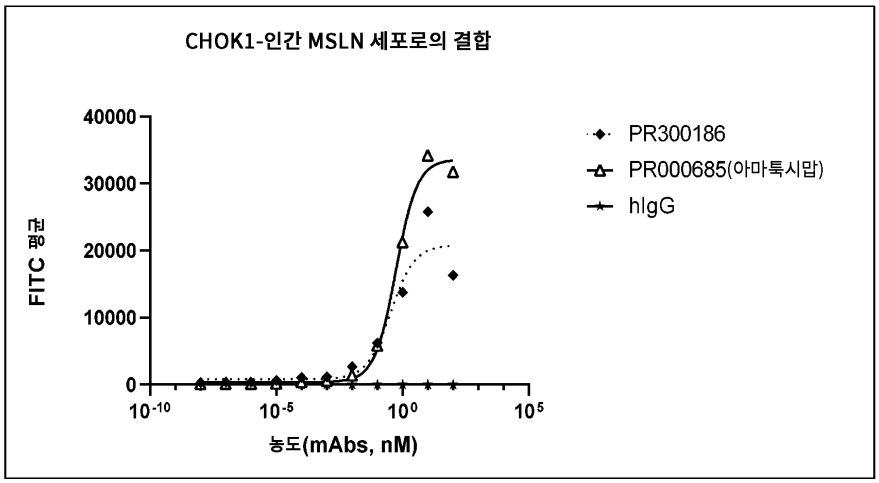

혈액 시험
인간/사이노 MSLN-his 단백질을 사용한 ELISA
Chok1-인간/사이노 MSLN 세포를 사용한 FACS
형질 세포 분리
단일 세포 클로닝
비콘 인-칩(In-chip) 스크리닝
사이노-MSLN 비드 기반의 검정
CHOK1-HuMSLN 검정
CHOK1-huMSLN + hu-가용성 MSLN(5 μg/ml)
RNA 추출, cDNA 클로닝 및
후속적인 VH/VL 서열 분석
일시적으로 발현된 mAb에 대한 스크리닝
인간/사이노 MSLN-his 단백질을 사용한 ELISA
COV644, CHOK1-인간/사이노 MSLN 세포를 사용한 FACS
가용성 MSLN을 사용한 블로킹
정제된 mAb에 대한 특성화
Ab 생성 및 특성화

도면3

A

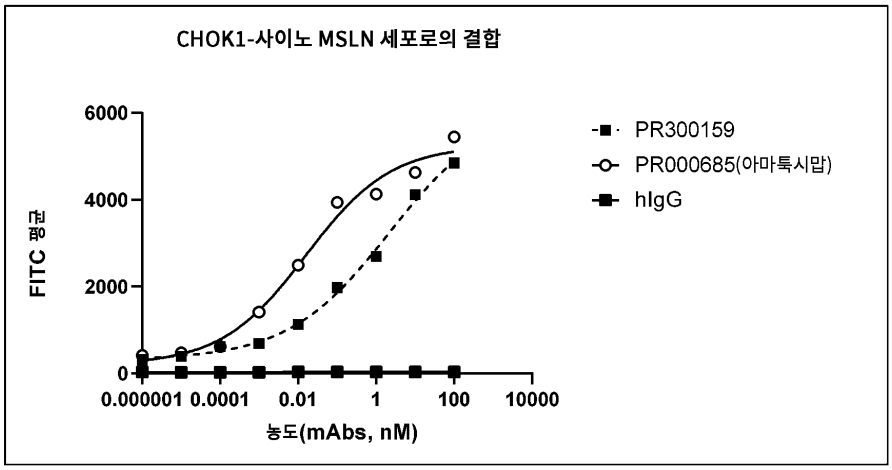

CHOK1-인간 MSLN 세포로의 결합
FITC 평균
80000
60000
40000
20000
0
0.000001 0.0001 0.01 1 100 10000
농도(mAbs, nM)
PR300159
PR000685(아마툭시맙)
hIgG

B

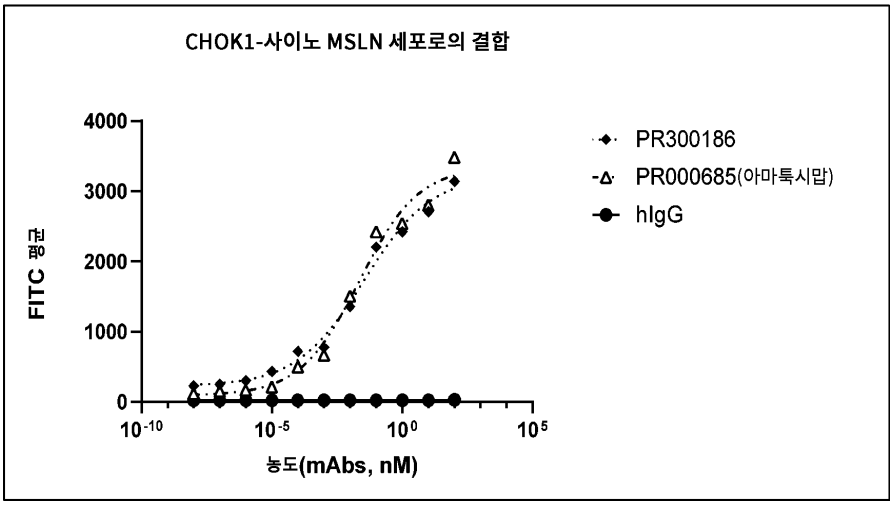

CHOK1-인간 MSLN 세포로의 결합
FITC 평균
40000
30000
20000
10000
0
10-10 10-5 100 105
농도(mAbs, nM)
PR300186
PR000685(아마툭시맙)
hIgG

도면4

A

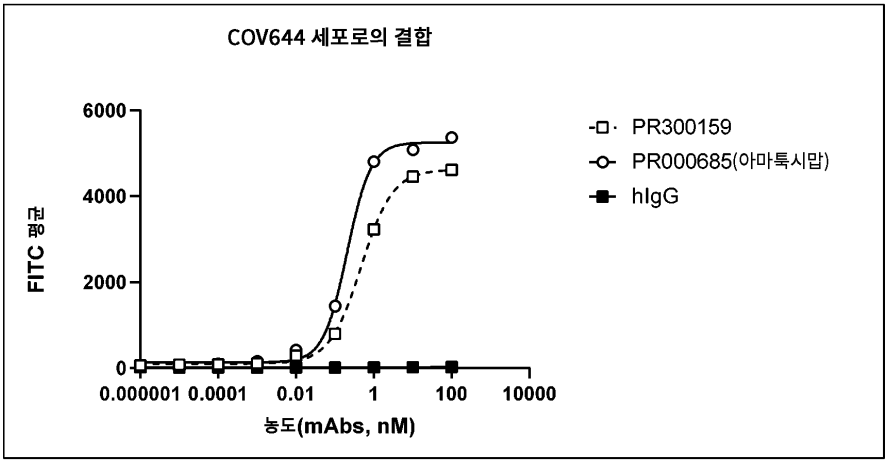

CHOK1-사이노 MSLN 세포로의 결합
FITC 평균
6000
4000
2000
0
0.000001 0.0001 0.01 1 100 10000
농도(mAbs, nM)
PR300159
PR000685(아마툭시맙)
hIgG

B

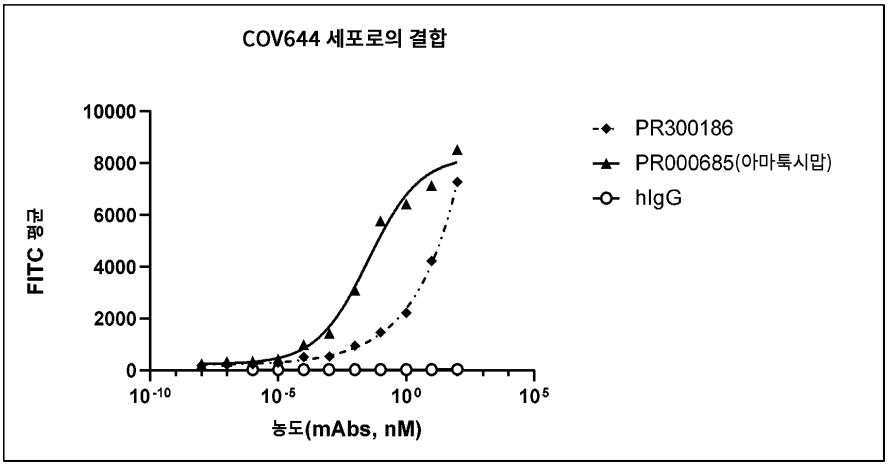

CHOK1-사이노 MSLN 세포로의 결합
FITC 평균
4000
3000
2000
1000
0
10-10
10-5
100
105
농도(mAbs, nM)
PR300186
PR000685(아마툭시맙)
hIgG

도면5

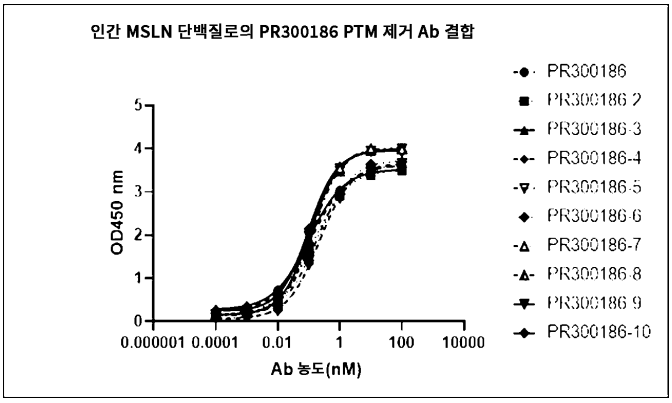
A


COV644 세포로의 결합
FITC 평균
6000
4000
2000
0
0.000001 0.0001 0.01 1 100 10000
농도(mAbs, nM)
PR300159
PR000685(아마툭시맙)
hIgG

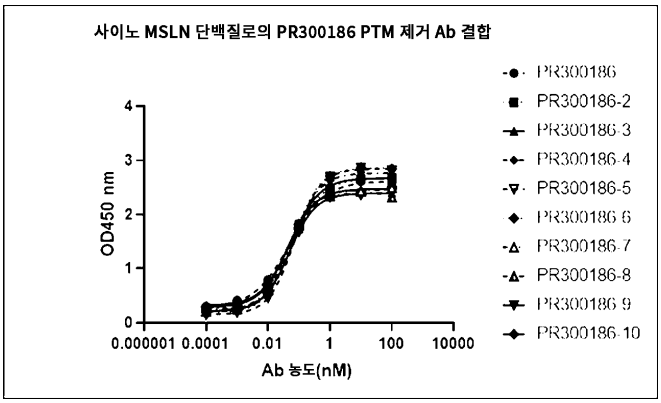
B


COV644 세포로의 결합
FITC 평균
10000
8000
6000
4000
2000
0
10-10 10-5 100 105
농도(mAbs, nM)
PR300186
PR000685(아마툭시맙)
hIgG

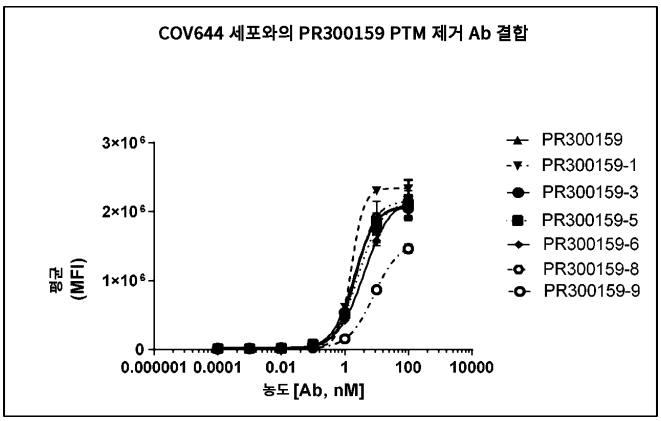
도면6


인간 MSLN 단백질로의 PR300186 PTM 제거 Ab 결합
OD450 nm
5
4
3
2
1
0
0.000001 0.0001 0.01 1 100 10000
Ab 농도(nM)
PR300186
PR300186-2
PR300186-3
PR300186-4
PR300186-5
PR300186-6
PR300186-7
PR300186-8
PR300186-9
PR300186-10

도면7

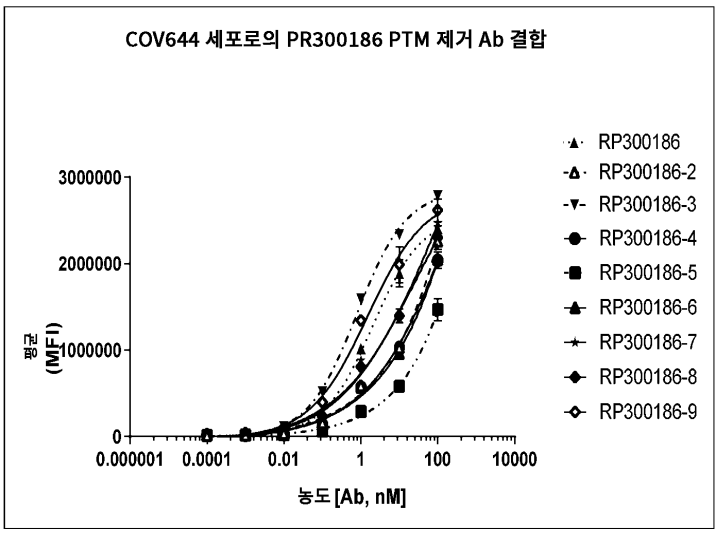

사이노 MSLN 단백질로의 PR300186 PTM 제거 Ab 결합
OD450 nm
Ab 농도(nM)
PR300186
PR300186-2
PR300186-3
PR300186-4
PR300186-5
PR300186-6
PR300186-7
PR300186-8
PR300186-9
PR300186-10

도면8

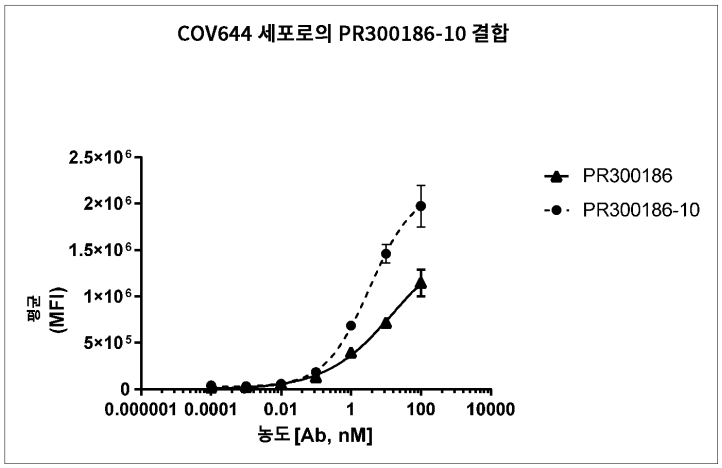

COV644 세포와의 PR300159 PTM 제거 Ab 결합
평균 (MFI)
농도 [Ab, nM]
PR300159
PR300159-1
PR300159-3
PR300159-5
PR300159-6
PR300159-8
PR300159-9

도면9

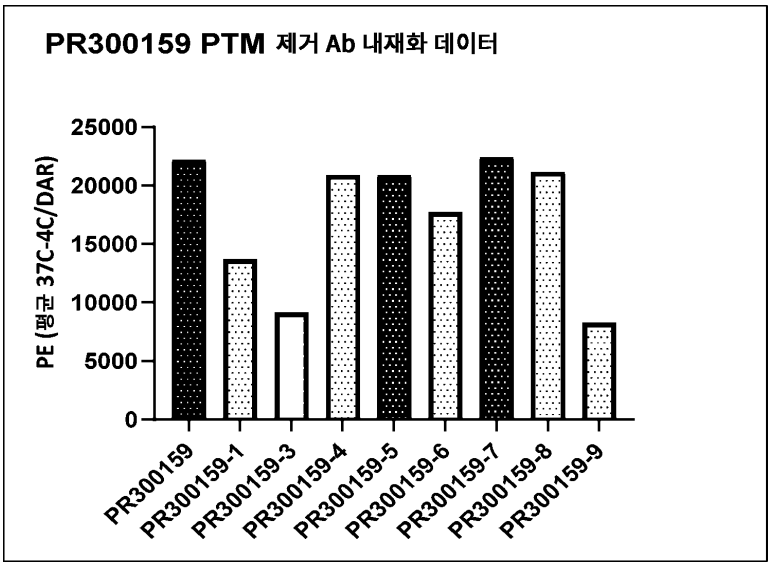
A


COV644 세포로의 PR300186 PTM 제거 Ab 결합
3000000
2000000
1000000
0
평균 (MFI)
0.000001
0.0001
0.01
1
100
10000
농도 [Ab, nM]
RP300186
RP300186-2
RP300186-3
RP300186-4
RP300186-5
RP300186-6
RP300186-7
RP300186-8
RP300186-9

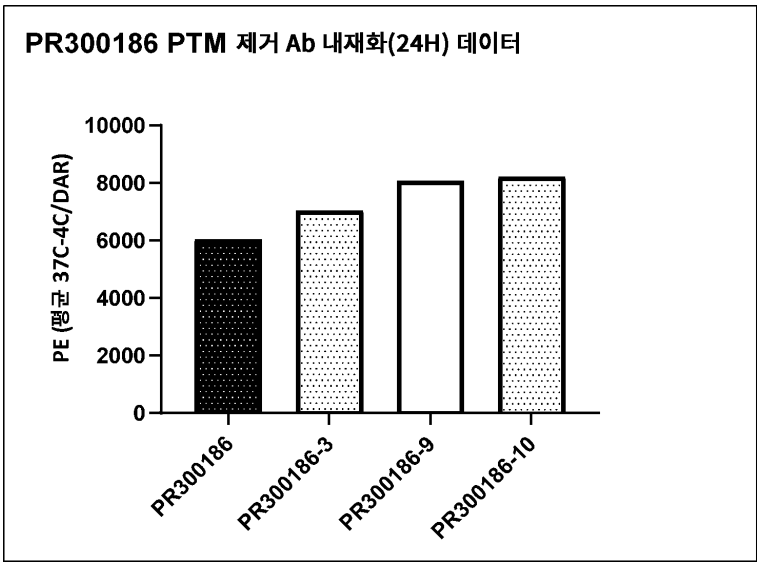
B


COV644 세포로의 PR300186-10 결합
2.5×10⁶
2×10⁶
1.5×10⁶
1×10⁶
5×10⁵
0
평균 (MFI)
0.000001
0.0001
0.01
1
100
10000
농도 [Ab, nM]
PR300186
PR300186-10

도면10

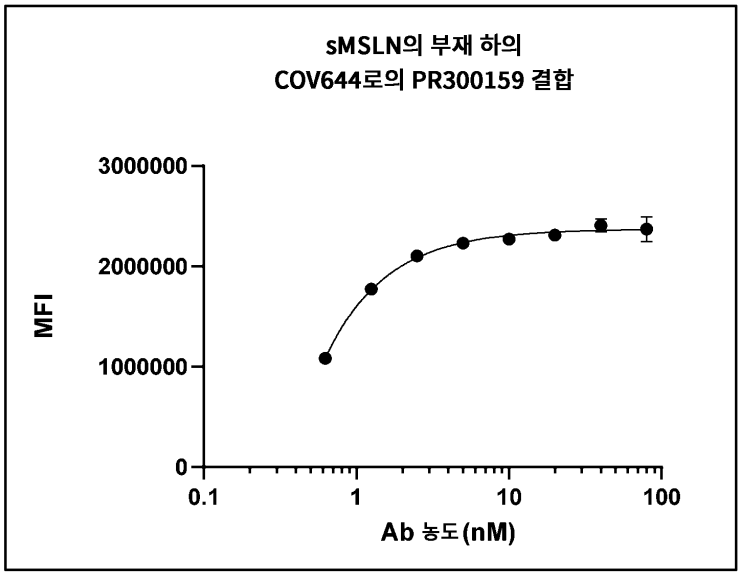

PR300159 PTM 제거 Ab 내재화 데이터
25000
20000
15000
10000
5000
0
PE (평균 37C-4C/DAR)
PR300159
PR300159-1
PR300159-3
PR300159-4
PR300159-5
PR300159-6
PR300159-7
PR300159-8
PR300159-9

도면11

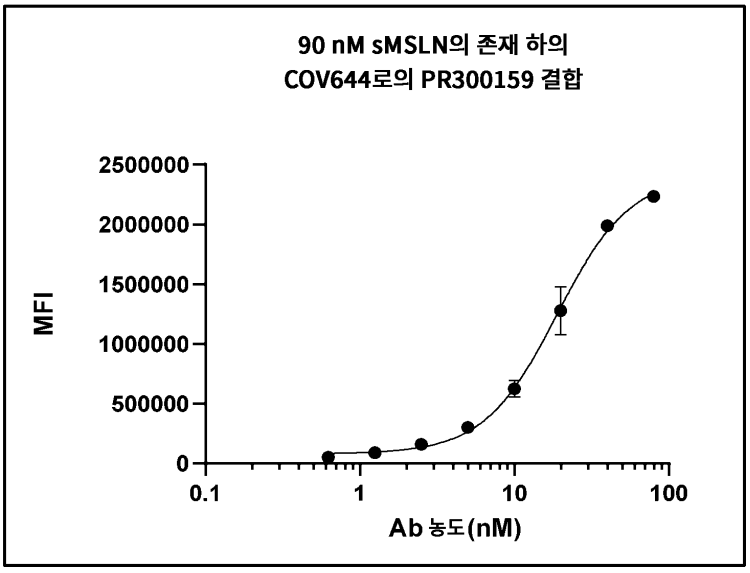

PR300186 PTM 제거 Ab 내재화(24H) 데이터
PE (평균 37C-4C/DAR)
10000
8000
6000
4000
2000
0
PR300186
PR300186-3
PR300186-9
PR300186-10

도면12

A

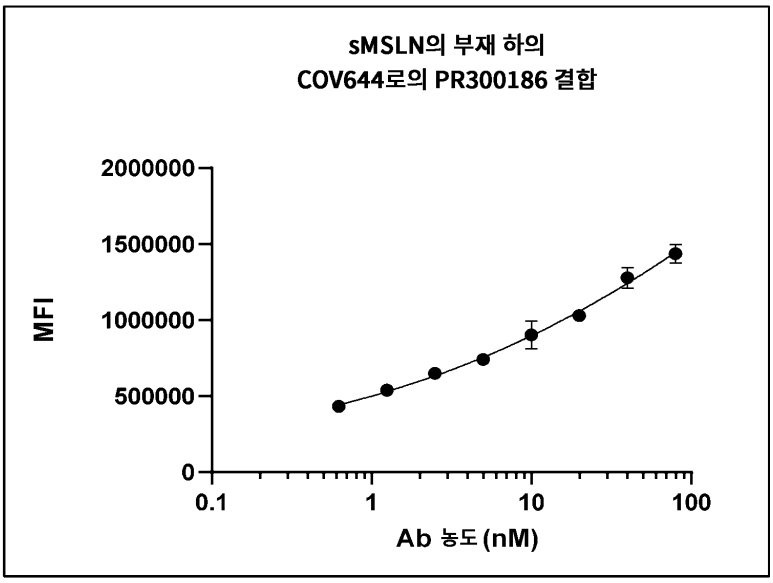

sMSLN의 부재 하의
COV644로의 PR300159 결합
MFI
3000000
2000000
1000000
0
0.1
1
10
100
Ab 농도(nM)

B

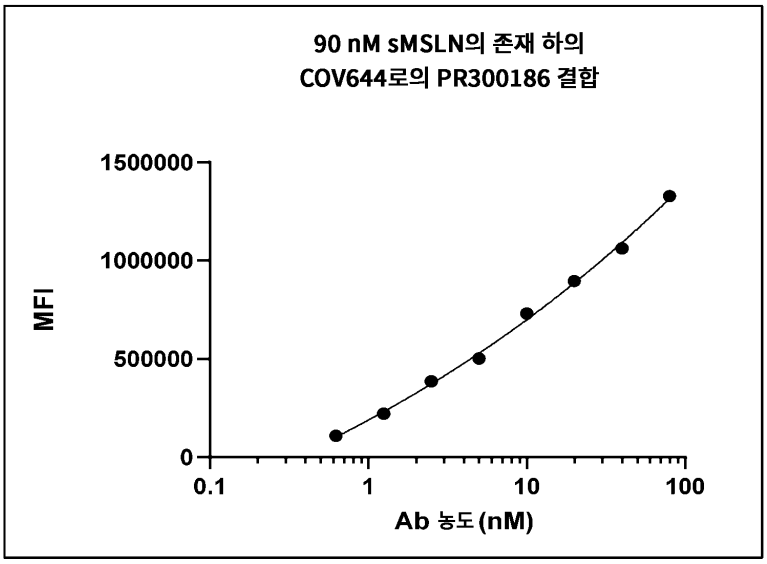

90 nM sMSLN의 존재 하의
COV644로의 PR300159 결합
MFI
2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
0.1
1
10
100
Ab 농도(nM)

도면13

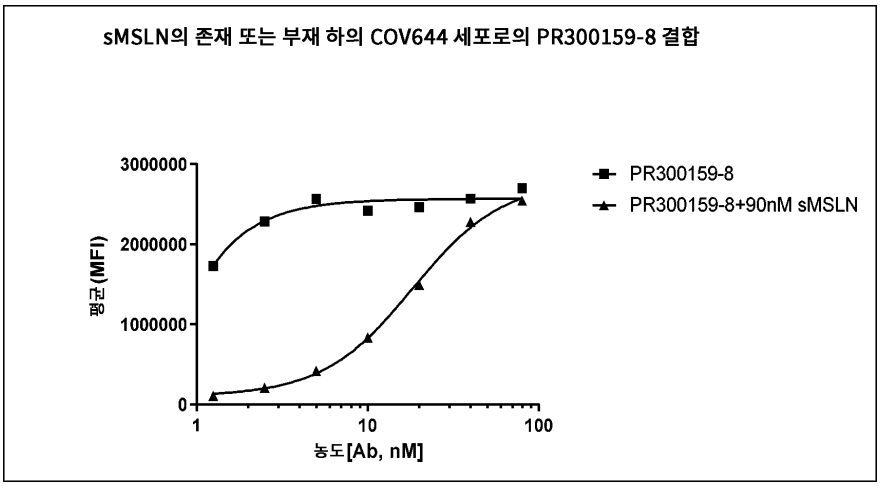
A


sMSLN의 부재 하의
COV644로의 PR300186 결합
MFI
2000000
1500000
1000000
500000
0
0.1
1
10
100
Ab 농도 (nM)

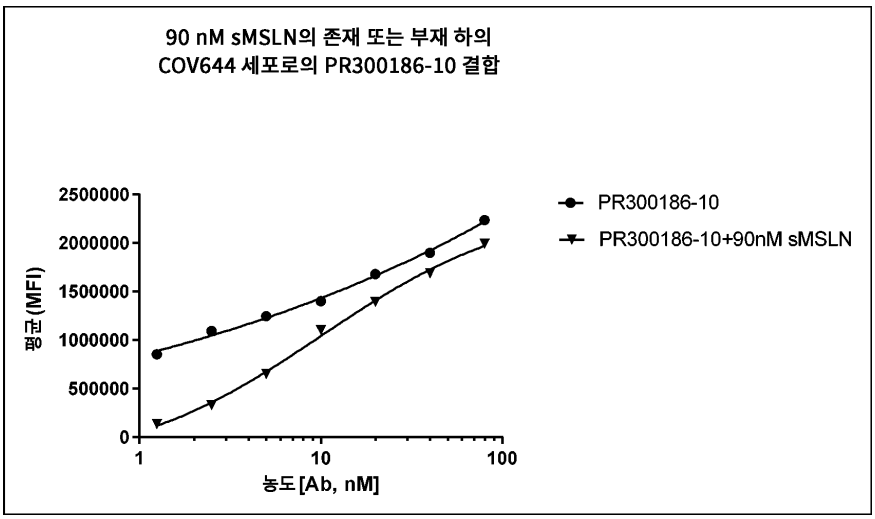
B


90 nM sMSLN의 존재 하의
COV644로의 PR300186 결합
MFI
1500000
1000000
500000
0
0.1
1
10
100
Ab 농도 (nM)

도면14


sMSLN의 존재 또는 부재 하의 COV644 세포로의 PR300159-8 결합
3000000
2000000
1000000
0
평균 (MFI)
1
10
100
농도 [Ab, nM]
PR300159-8
PR300159-8+90nM sMSLN

도면15


90 nM sMSLN의 존재 또는 부재 하의
COV644 세포로의 PR300186-10 결합
2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
평균 (MFI)
1
10
100
농도 [Ab, nM]
PR300186-10
PR300186-10+90nM sMSLN

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.