



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월10일

(11) 등록번호 10-2832008

(24) 등록일자 2025년07월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2833 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7005972
- (22) 출원일자(국제) 2019년07월30일
심사청구일자 2022년07월29일
- (85) 번역문제출일자 2021년02월26일
- (65) 공개번호 10-2021-0071947
- (43) 공개일자 2021년06월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/044234
- (87) 국제공개번호 WO 2020/028428
국제공개일자 2020년02월06일
- (30) 우선권주장
62/712,608 2018년07월31일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2018073648 A1
WO2014140904 A2
WO2018081648 A2
- (73) 특허권자
캘리난 미카 코퍼레이션
미국 02142 매사추세츠주 캄브릿지 원 메인 스트리트 스위트 520
- (72) 발명자
김슨, 닐
미국 92037 캘리포니아주 라호야 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 290
채프만, 저스틴
미국 92037 캘리포니아주 라호야 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 290
두, 신
미국 92037 캘리포니아주 라호야 노스 토리 파인스 로드 11099 스위트 290
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 7 항

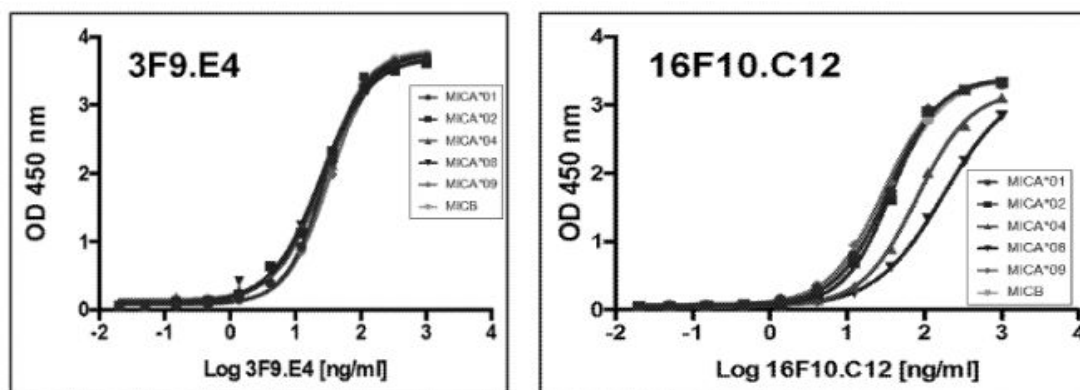
심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 MICA/B 유출을 차단하는 항-MICA/B 항체 및 사용 방법

(57) 요약

본원에 개시된 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 도메인 (VH), 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 상보성 결정 영역 (CDR)을 갖는, MICA/B에 특이적으로 결합하는 항체, 뿐만 아니라 그의 방법 및 용도가 본원에 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/50 (2013.01)

C07K 2317/732 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

MICA 단백질, MICB 단백질, 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며,

MICA 단백질이 막-결합된 MICA 단백질, 가용성 MICA 단백질, 또는 둘 다이거나, 또는

MICB 단백질이 막-결합된 MICB 단백질, 가용성 MICB 단백질, 또는 둘 다이고,

서열식별번호: 1로 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1),

서열식별번호: 2로 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2),

서열식별번호: 3으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3),

서열식별번호: 4로 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1),

서열식별번호: 5으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및

서열식별번호: 6으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3)

을 포함하거나, 또는

서열식별번호: 9으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1),

서열식별번호: 10으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2),

서열식별번호: 11로 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3),

서열식별번호: 12로 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1),

서열식별번호: 13으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및

서열식별번호: 14로 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3)

을 포함하거나, 또는

서열식별번호: 17로 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1),

서열식별번호: 2로 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2),

서열식별번호: 3으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3),

서열식별번호: 4로 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1),

서열식별번호: 18으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및

서열식별번호: 6으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3)

을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서,

서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15, 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)

을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 3

제1항에 있어서,

서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16, 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)

을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 4

제1항에 있어서,

서열식별번호: 7과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및

서열식별번호: 8과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH), 또는

서열식별번호: 15와 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및

서열식별번호: 16과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH), 또는

서열식별번호: 19와 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및

서열식별번호: 20과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)

을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 5

제1항에 있어서,

서열식별번호: 21, 서열식별번호: 23, 또는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄

를 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 6

제1항에 있어서,

서열식별번호: 22, 서열식별번호: 25, 또는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄

를 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 7

제1항에 있어서,

전체 이뮤노글로불린, scFv, Fab, F(ab')₂ 또는 디설피드 연결된 Fv로부터 선택되거나, 또는

IgG 또는 IgM이거나, 또는

인간화 또는 키메라인

모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

상호-참조

[0002]

본 출원은 2018년 7월 31일에 출원된 미국 가출원 번호 62/712,608을 우선권 주장하며, 상기 가출원은 그 전 문 이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

개요

[0004]

MICA/B에 특이적으로 결합하여 질환 세포에 대한 면역 반응을 조정하는 모노클로날 항체가 본원에 개시된다.

선행기술문헌

· WO 2013/117647 A1 (INNATE PHARMA [FR]) (2013-08-15)은 MICA 결합제를 개시한다.

· WO 2017/157895 A1 (INNATE PHARMA [FR]) (2017-09-21)은 항-MICA 항체를 개시한다.

· 문헌 [FERRARI DE ANDRADE LUCAS et al.: "Antibody-mediated inhibition of MICA and MICB shedding promotes NK cell-driven tumor immunity", SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, vol. 359, no. 6383, 30 March 2018 (2018-03-30), pages 1537-1542] 및 문헌 [FERRARI DE ANDRADE LUCAS et al.: "Supplementary Material for: Antibody mediated inhibition of MICA and MICB shedding promotes NK cell-driven tumor immunity", SCIENCE, vol. 359, no. 6383, 30 March 2018 (2018-03-30)]은 MICA 및 MICB 유출의 항체-매개 억제제가 NK 세포 구동된 종양 면역을 촉진시킨다는 것을 개시한다.

· 문헌 [CECILE BONNAFOUS et al.: "Targeting MICA with therapeutic antibodies for the treatment of cancer", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 1, no. Suppl 1, 7 November 2013 (2013-11-07), page P41]은 MICA를 표적으로 하는 치료용 항체를 사용한 암 치료를 개시한다.

· 문헌 [RUDIHOFF S et al.: "Single amino acid substitution altering antigen-binding specificity", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 79, no. 6, 1 March 1982 (1982-03-01), pages 1979-1983]은 단일 아미노산 치환이 항원 결합 특이성을 변경시킨다는 것을 개시한다.

· WO 2018/081648 A2 (2018-05-03)는 항-mic 항체 및 그의 사용 방법을 개시한다.

· 문헌 [WINKLER K et al.: "Changing the antigen binding specificity by single point mutations of an anti-p24 (HIV-1) antibody", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WILLIAMS & WILKINS CO, US, vol. 165, no. 8, 15 October 2000 (2000-10-15), pages 4505-4514]은 단일 점 돌연변이가 항-p24 항체의 항원 결합 특이성을 변화 시킨다는 것을 개시한다.

발명의 내용

[0005]

특정 실시양태에서, 서열식별번호(SEQ ID NO): 21, 서열식별번호: 23 또는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결 합 단편이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 22, 서열식별번호: 25 또는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서 열을 포함하는 중쇄를 추가로 포함한다.

[0006]

특정 실시양태에서, 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항

원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 8에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 15에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 16에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 19에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 20에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 21, 서열식별번호: 23 또는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 22, 서열식별번호: 25 또는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다에 특이적으로 결합한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다의 알파-3 도메인에 결합한다. 일부 경우에, MICA 단백질은 막-결합된 MICA 단백질, 가용성 MICA 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, MICB 단백질은 막-결합된 MICB 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 전체 이뮤노글로불린, scFv, Fab, F(ab')₂ 또는 디설피드 연결된 Fv로부터 선택된다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 IgG 또는 IgM이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간화 또는 키메라이다.

[0007]

특정 실시양태에서, 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변

도메인 (VH)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 8에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 서열식별번호: 7에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 16에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 서열식별번호: 15에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 20에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 서열식별번호: 19에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 22, 서열식별번호: 25 또는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 21, 서열식별번호: 23 또는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다에 특이적으로 결합한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다의 알파-3 도메인에 결합한다. 일부 경우에, MICA 단백질은 막-결합된 MICA 단백질, 가용성 MICA 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, MICB 단백질은 막-결합된 MICB 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 전체 이뮤노글로불린, scFv, Fab, F(ab')₂ 또는 디설피드 연결된 Fv로부터 선택된다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 IgG 또는 IgM이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간화 또는 키메라이다.

[0008]

특정 실시양태에서, 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT,

[illegible]

아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 8에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 15에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 16에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 19에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 20에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 21, 서열식별번호: 23 또는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 22, 서열식별번호: 25 또는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다에 특이적으로 결합한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다의 알파-3 도메인에 결합한다. 일부 경우에, MICA 단백질은 막-결합된 MICA 단백질, 가용성 MICA 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, MICB 단백질은 막-결합된 MICB 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 전체 이뮤노글로불린, scFv, Fab, F(ab')₂ 또는 디설피드 연결된 Fv로부터 선택된다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 IgG 또는 IgM이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간화 또는 키메라이다.

[0009]

특정 실시양태에서, 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 항원-결합 단편은 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 항원-결합 단편

[illegible]

또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 22, 서열식별번호: 25 또는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 21, 서열식별번호: 23 또는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다에 특이적으로 결합한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다의 알파-3 도메인에 결합한다. 일부 경우에, MICA 단백질은 막-결합된 MICA 단백질, 가용성 MICA 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, MICB 단백질은 막-결합된 MICB 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 전체 이뮤노글로불린, scFv, Fab, F(ab')₂ 또는 디솔피드 연결된 Fv로부터 선택된다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 IgG 또는 IgM이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간화 또는 키메라이다.

[0010] 특정 실시양태에서, 본원의 개시내용 중 어느 하나에 따른 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편; 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 개시된다.

[0011] 특정 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 개체에게 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인, 상기 개체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 개체에게 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인, 상기 개체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR); 및 (b) 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR); 및 (b) 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR); 및 (b) 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR); 및 (b) 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR); 및 (b) 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 9 또는 서열식별번호: 17 중 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 10 중 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 서열식별번호: 3 또는 서열식별번호: 11 중 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3), 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 12 중 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 5, 서열식별번호: 13 또는 서열식별번호: 18 중 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 6 또는 서열식별번호: 14 중 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 1에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호

호: 2에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 3에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3) 중 적어도 1개를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 9에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 10에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 11에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3) 중 적어도 1개를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 1에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 2에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 3에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3) 중 적어도 1개를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 4에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 5에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 6에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3) 중 적어도 1개를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 12에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 13에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 14에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3) 중 적어도 1개를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 4에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 18에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 6에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3) 중 적어도 1개를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL); 및 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 8에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 15에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 16에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 19에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 20에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 21, 서열식별번호: 23 또는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 22, 서열식별번호: 25 또는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다에 특이적으로 결합한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다의 알파-3 도메인에 결합한다. 일부 경우에, MICA 단백질은 막-결합된 MICA 단백질, 가용성 MICA 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, MICB 단백질은 막-결합된 MICB 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 전체 이뮤노글로불린, scFv, Fab, F(ab')₂ 또는 디섀피드 연결된 Fv로부터 선택된다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 IgG 또는 IgM이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간화 또는 키메라이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 가용성 MICA 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다의 수준을 감소시킨다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 가용성 MICA 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다의 유출을 감소시킨다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 가용성 MICA 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다의 유출을 억제한다. 일부 경우에, 암은 간세포성 암종이다.

[0012]

특정 실시양태에서, 간세포성 암종의 치료를 필요로 하는 개체에게 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNYLFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인, 상기 개체에서 간세포성 암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

특정 실시양태에서, 간세포성 암종의 치료를 필요로 하는 개체에게 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNYLFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인, 상기 개체에서 간세포성 암종을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR); 및 (b) 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다.

일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR); 및 (b) 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다.

일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR); 및 (b) 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다.

일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR); 및 (b) 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다.

일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR); 및 (b) 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다.

일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 9 또는 서열식별번호: 17 중 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 10 중 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 서열식별번호: 3 또는 서열식별번호: 11 중 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3), 서열식별번호: 4 또는 서열식별번호: 12 중 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 5, 서열식별번호: 13 또는 서열식별번호: 18 중 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 6 또는 서열식별번호: 14 중 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3)을 포함한다.

일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 1에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 2에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 3에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3) 중 적어도 1개를 포함한다.

일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 9에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 10에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 11에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3) 중 적어도 1개를 포함한다.

일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 1에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 2에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 3에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3) 중 적어도 1개를 포함한다.

일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 4에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 5에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 6에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3) 중 적어도 1개를 포함한다.

일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 12에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열

을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 13에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 14에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3) 중 적어도 1개를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 4에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 18에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 2 (CDR2), 및 서열식별번호: 6에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 3 (CDR3) 중 적어도 1개를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL); 및 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 8에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 15에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 16에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 19에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 20에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 21, 서열식별번호: 23 또는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 22, 서열식별번호: 25 또는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다에 특이적으로 결합한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다의 알파-3 도메인에 결합한다. 일부 경우에, MICA 단백질은 막-결합된 MICA 단백질, 가용성 MICA 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, MICB 단백질은 막-결합된 MICB 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 전체 이뮤노글로불린, scFv, Fab, F(ab')₂ 또는 디설피드 연결된 Fv로부터 선택된다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 IgG 또는 IgM이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 단편은 인간화 또는 키메라이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 가용성 MICA 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다의 수준을 감소시킨다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 가용성 MICA 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다의 유출을 감소시킨다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 가용성 MICA 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다의 유출을 억제한다.

[0013] 특정 실시양태에서, 가용성 MICA 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다의 수준의 감소를 필요로 하는 개체에게 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인, 상기 개체에서 가용성 MICA 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다의 수준을 감소시키는 방법이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 가용성 MICA 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다의 수준의 감소를 필요로 하는 개체에게 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 모노클로날 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는 것인, 상기 개체에서 가용성 MICA 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다의 수준을 감소시키는 방법이 본원에 개시된다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR); 및 (b)

[illegible]

포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL); 및 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 8에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 15에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 16에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 19에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 20에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 21, 서열식별번호: 23 또는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 22, 서열식별번호: 25 또는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다에 특이적으로 결합한다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다의 알파-3 도메인에 결합한다. 일부 경우에, MICA 단백질은 막-결합된 MICA 단백질, 가용성 MICA 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, MICB 단백질은 막-결합된 MICB 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 전체 이뮤노글로불린, scFv, Fab, F(ab')₂ 또는 디설피드 연결된 Fv로부터 선택된다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 IgG 또는 IgM이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 단편은 인간화 또는 키메라이다. 일부 경우에, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 가용성 MICA 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다의 유출을 감소시키거나 억제함으로써 개체에서 가용성 MICA 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다의 수준을 감소시킨다. 일부 경우에, 개체는 가용성 MICA 단백질, 가용성 MICB 단백질 또는 둘 다의 상승된 수준을 특징으로 하는 암을 갖는다. 일부 경우에, 암은 간세포성 암종이다.

[0014] 특정 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 본원의 개시내용 중 어느 하나에 따른 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 본원의 개시내용 중 어느 하나에 따른 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 일부 경우에, 암은 간세포성 암종이다.

[0015] 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 27로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항체와 경쟁적으로 MICA/B에 결합하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 28로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하는 항체와 경쟁적으로 MICA/B에 결합하는 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 본원에 개시된다.

도면의 간단한 설명

[0016] 본 발명의 특색 및 이점에 대한 이해는 본 발명의 원리가 이용된 예시적인 실시양태를 제시하고 있는 하기 상세한 설명 및 첨부된 도면을 참조하여 얻어질 것이다:

도 1a-도 1b는 ELISA에 의한 MICA/B 대립유전자에 대한 항체 3F9.E4 (도 1a) 및 16F10.C12 (도 1b)의 결합을 예시한다.

도 2는 모 TC2 세포와 비교하여 MICA*08로 형질감염된 TRAMP C2 세포의 염색에 의해 평가된, 항체 3F9.E4가 세포 표면 MICA에 결합한다는 것을 예시한다.

도 3은 항체 3F9.E4 및 16F10.C12가 PLC/PRF/5 세포로부터 MICA 유출을 억제한다는 것을 예시한다.

도 4a-도 4b는 항체 3F9.E4 (도 4a) 및 16F10.C12 (도 4b)가 PLC/PRF/5 세포의 NK-92 세포 매개된 세포독성을 증진시킨다는 것을 예시한다.

도 5는 이소형 대조군 (IC)에 비해 B16/MICA 형질감염체에 대한 항체 3F9의 항종양 활성을 예시한다.

도 6a-도 6c는 이소형 대조군과 비교하여 3F9 항체 처리된 종양 내 종양 침윤물 (TIL)에서 더 높은 백분율의 NKG2D 양성 NK 세포 (도 6a), CD8+ T 세포 (도 6b) 및 감마 델타 T 세포 (도 6c)가 관찰된다는 것을 예시한다.

도 7a-도 7b는 MICA 트랜스제닉 동물 내 B16/MICA에서 3F9 항체를 사용한 처리가 종양 내 가용성 MICA (도 7a) 및 표면 MICA (도 7b)의 수준을 감소시킨다는 것을 예시한다.

도 8a-도 8c는 모든 항체가 "구조적" 에피토프에 결합하고, 항체 3F9.E4가 항체 PDI-1에 경쟁적으로 결합하고 (도 8b), 항체 16F10이 PDI-1 및 3F9와 약간 상이하지만 매우 근접한 에피토프에 결합한다는 것 (도 8c)을 보여주는 경쟁 결합 검정을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 일부 실시양태에서, MICA/B에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원의 MICA/B 항체는 MICA/B 단백질 또는 그의 단편에 결합하고, 개체에서 면역 반응을 조정함으로써, 암 (예를 들어 간세포암 종양)을 치료한다.
- [0018] 주요 조직적합성 복합체 부류 I-관련쇄 A 및 B (MICA/B)는 자연 킬러 세포 (NK) 수용체 NKG2D에 대한 2가지 스트레스-유도성 리간드이고, NK 및 T 세포의 세포독성을 매개하는데 중요한 역할을 한다. 이환 세포 (예를 들어 암 세포)에 의해 유출된 가용성 MICA/B는 NKG2D 수용체의 결합을 통해 NK 및 T 세포를 탈감작화시킴으로써, 면역 반응을 억제한다. 따라서, MICA/B의 조절은 개체, 예를 들어 암을 앓고 있는 개체에서 면역 반응을 조정하는데 유용하다. MICA/B에 결합하고 그의 활성을 조정하는 항체가 암 치료를 위한 신규 치료제의 개발에 바람직하다.
- [0019] 특정 용어
- [0020] 본원에 사용된 "MICA/B"는 MICA 단백질, MICB 단백질 또는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다, 예컨대 그의 변이체, 이소형 및 인간 MICA/B의 중 상동체를 지칭한다.
- [0021] 본원에 사용된 "항체"는 특이적 항원에 대해 결합 특이성을 나타내는 당단백질을 지칭한다. 항체는 종종 중쇄 및 경쇄 각각의 가변 도메인 및 불변 도메인을 포함한다. 따라서, 대부분의 항체는 항원에 결합하는 항체의 부분을 함께 형성하는 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 경쇄 가변 도메인 (VL)을 갖는다. 각각의 가변 도메인 내에는 항원의 표면과 접촉하는, 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 경쇄 가변 도메인 (VL) 내 루프를 형성하는 3개의 상보성 결정 영역 (CDR)이 있다. 본원에서 항체는 항원에 결합할 수 있는 항체의 "항원 결합 부분" 또는 단편을 또한 포함한다.
- [0022] 본원에 사용된 "키메라" 항체는, 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 특정한 종으로부터 유래되거나 특정한 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 그에 상동인 중쇄 및/또는 경쇄의 부분을 갖는 한편,쇄(들)의 나머지 부분은 또 다른 종으로부터 유래되거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체뿐만 아니라 이러한 항체의 단편에서의 상응하는 서열과 동일하거나 그에 상동인 항체이다 (예를 들어, [Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984)] 참조). 본원에서 "인간화 항체"는 항체 서열에 치환된 인간 서열을 갖는 키메라 항체를 지칭한다.
- [0023] 용어 "수용자", "개체", "대상체", "숙주" 및 "환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 일부 경우에는 진단, 치료 또는 요법이 필요한 임의의 포유동물 대상체, 특히 인간을 지칭한다. 치료의 목적을 위한 "포유동물"은 포유동물로 분류된 임의의 동물, 예컨대 인간, 가축 및 농장 동물, 및 실험실, 동물원, 스포츠 또는 애완 동물, 예컨대 개, 말, 고양이, 소, 양, 염소, 돼지, 마우스, 래트, 토끼, 기니 피그, 원숭이 등을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0024] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하는" 등은 일부 경우에 효과를 얻기 위한 목적으로 작용제를 투여하거나 또는 절차를 수행하는 것을 지칭한다. 효과는 질환 또는 그의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방한다는 점에서 예방적일 수 있고/거나 질환 및/또는 질환의 증상의 부분적인 또는 완전한 치유를 이룬다는 점에서 치료적일 수 있다. 본원에 사용된 "치료"는 포유동물에서, 특히 인간에서의 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)의 치료를 포함할 수 있고, (a) 질환에 대한 소인이 있을 수 있지만 아직 질환을 가진 것으로 진단되지 않는 대상체에서 질환 또는 질환의 증상 (예를 들어, 원발성 질환과 연관될 수 있거나 원발성 질환에 의해 유발될 수 있는 질환 포함)이 발생하는 것을 예방하는 것; (b) 질환을 억제하는 것, 즉 그의 발생을 정지시키는 것; 및 (c) 질환을 완화시키는 것, 즉 질환의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다. 치료하는 것은 암의 치료 또는 호전 또는 예방에서의 임의의 성공 지표, 예컨대 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터, 예컨대 감퇴; 관해; 증상의 감소 또는 질환 상태를 환자에게 보다 허용성하도록 만드는 것; 퇴행 또는 쇠퇴의 속도를 늦추는 것; 또는 퇴행의 종점을 덜 쇠약하게 만드는 것을 지칭할 수 있다. 증상의 치료 또는 호전은 1종 이상의 객관적 또는 주관적 파라미터; 예컨대

의사에 의한 검사 결과를 기반으로 한다. 따라서, 용어 "치료하는"은 질환 (예를 들어, 암)과 연관된 증상 또는 상태를 예방하거나, 지연시키거나, 완화시키거나 또는 그의 발생을 정지시키거나 억제하기 위해 본 발명의 화합물 또는 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 용어 "치료 효과"는 대상체에서 질환, 질환의 증상 또는 질환의 부작용의 감소, 제거 또는 예방을 지칭한다.

[0025] "치료 유효량"은 일부 경우에 질환을 치료하기 위해 대상체에게 투여될 때 그 질환에 대한 치료를 효과적이게 하는데 충분한 양을 의미한다.

[0026] 본원에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "항체"에 대한 언급은 복수의 항체를 포함하고, 일부 실시양태에서 "항체"에 대한 언급은 복수의 항체를 포함하는 것 등이다.

[0027] 본원에 사용된 모든 수치 값 또는 수치 범위는 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한 이러한 범위 내의 또는 이러한 범위를 포괄하는 전체 정수 및 범위 내의 또는 범위를 포괄하는 값 또는 정수의 분율을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 90-100% 범위에 대한 언급은 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95%, 97% 등, 뿐만 아니라 91.1%, 91.2%, 91.3%, 91.4%, 91.5% 등, 92.1%, 92.2%, 92.3%, 92.4%, 92.5% 등을 포함한다. 또 다른 예에서, 1-5,000배 범위에 대한 언급은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20배 등, 뿐만 아니라 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5배 등, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5배 등을 포함한다.

[0028] 본원에 사용된 "약" 숫자는 숫자를 포함하고 그 숫자의 10% 아래에서부터 그 숫자의 10% 위까지 이르는 범위를 지칭한다. "약" 범위는 범위의 하한의 10% 아래에서부터 범위의 상한의 10% 위까지를 지칭한다.

[0029] "퍼센트 (%) 동일성"은 2개의 서열 (뉴클레오타이드 또는 아미노산)이 정렬 내의 동일한 위치에서 동일한 잔기를 갖는 정도를 지칭한다. 예를 들어, "아미노산 서열이 서열식별번호: Y에 대해 X% 동일하다"는 것은 서열식별번호: Y에 대한 아미노산 서열의 % 동일성을 지칭하고, 아미노산 서열 내의 잔기의 X%가 서열식별번호: Y에 개시된 서열의 잔기와 동일한 것으로 상술된다. 일반적으로, 컴퓨터 프로그램이 이러한 계산에 사용된다. 서열의 쌍을 비교하고 정렬하는 예시적인 프로그램은 ALIGN (Myers and Miller, 1988), FASTA (Pearson and Lipman, 1988; Pearson, 1990) 및 갭드(gapped) BLAST (Altschul et al., 1997), BLASTP, BLASTN 또는 GCG (Devereux et al., 1984)를 포함한다.

[0030] MICA/B

[0031] 일부 실시양태에서, MICA/B에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 경쟁적으로 결합하는 모노클로날 항체가 본원에 추가로 개시된다.

[0032] 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 부류 I쇄-관련 유전자 A 및 유전자 B 단백질 (MICA/B)은 글리코실화된 다형체의 막-앵커링된 비-전형적 MHC 부류 I 단백질이다. MICA/B는 MHC 부류 I과 관련되고, 3종의 세포외 Ig-유사 도메인 (알파-1, 알파-2 및 알파-3), 막횡단 도메인 및 C-말단 세포질 꼬리를 포함하는 유사한 도메인 구조를 갖는다. 그러나, MICA/B는 β 2-마이크로globulin과 회합하지 않고, CD8 결합 부위가 결여되어 있고, 어떠한 항원도 제시하지 않는다. MICA/B는 면역 이펙터 세포, 예컨대 NK, NKT 및 $\alpha\beta$ 및 $\gamma\delta$ CD8⁺ T 세포 둘 다 상의 C-유형 렉틴-유사 활성화 수용체 자연 킬러 그룹 2D (NKG2D)에 대한 리간드이다. MICA/B와 NKG2D의 상호작용은 종양 감시 및 면역 반응에서 소정의 역할을 한다.

[0033] MICA/B 단백질은 통상 정상 세포에서는 낮은 수준으로 발현되지만, 스트레스 받은 또는 형질전환된 세포 (예를 들어, 암 세포)에서는 높은 수준으로 유도된다. NKG2D-보유 면역 이펙터 세포와 세포 표면 상에 MICA/B 리간드를 발현하는 스트레스 받은 또는 이환 세포 사이의 상호작용은 스트레스 받은/이환 세포에 대한 세포성 면역 반응을 생성하여 결국 MICA/B 발현 세포의 사멸에 이르게 한다. 암 세포에서, 말단절단된 MICA/B 단백질 (막횡단 도메인 및 세포질 꼬리는 결여되었지만, 알파-1, -2 및 -3 도메인을 포함하는 3종의 세포외 도메인을 보유하는 단백질)은 프로테아제의 작용에 의해 혈액 내로 빈번하게 유출되고, 이펙터 면역 세포 상에 있는 그의 의도된 수용체인 NKG2D의 하향-조정 (수용체 내재화)을 일으킨다. 일부 경우에, MICA/B 당단백질은 세포내에서 생성되며, 이는 상응적으로 세포 표면 막-결합되는 것으로 정해지는 것이 아니라, 대신에 엑소솜 내에 혼입되고 세포의 외부로 방출되어 여기서 면역 세포 상의 NKG2D 수용체와 상호작용이 일어난다. 암 세포의 표면으로부터 유출된 이들 말단절단된 또는 가용성 MICA/B 리간드는 유인 분자와 같이 기능하고, 면역 이펙터 세포, 예컨대 NK, NKT 및 다양한 CD8⁺ T 세포 상의 NKG2D 수용체의 하향-조정을 유도한다. 일부 경우에, 가용성 MICA/B의 형성은, 선천성 방어 시스템 (그의 고유 역할은 형질전환된 세포를 찾아서 파괴하는 것임)의 이펙터가 이들 유

인 리간드 분자의 면역억제 작용에 의해 정지됨으로써, 암 세포가 면역계로부터 숨어 제멋대로 성장할 수 있게 하는 비정상적인 상황을 유도한다.

[0034] 간세포성 암종 (HCC)

[0035] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항-MICA/B 항체는 MICA/B 단백질 또는 그의 단편에 결합하고, 개체에서 면역 반응을 조정함으로써, 암 (예를 들어, 간세포성 암종)을 치료한다.

[0036] 간세포성 암종 (HCC)은 간의 원발성 악성종양이고, 기저 만성 간 질환 및 간경변증을 갖는 개체에서 우세하게 발생한다. 종양은 국부 확장, 간내 확산 및 원위 전이로 진행된다. B형 간염 및 C형 간염은 개체에서 만성 간 질환의 발생 및 후속 HCC의 발생을 초래한다. 비만, 당뇨병 및 알콜 남용은 개체에서 후속 HCC의 발생을 초래하는 일부 다른 원인이다.

[0037] 항-MICA/B 항체

[0038] MICA/B 단백질에 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항-MICA/B 항체는 적어도 1개의 중쇄를 포함하고, 항-MICA/B 항체는 적어도 1개의 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-MICA/B 항체는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하는 적어도 1개의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 적어도 1개의 경쇄를 포함한다. 각각의 VH 및 VL은 3개의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. VH 및 VL 및 CDR의 아미노산 서열은 항체의 항원 결합 특이성 및 항원 결합 강도를 결정한다. 중쇄 및 경쇄, VH 및 VL 및 CDR의 아미노산 서열이 표 1에 요약되어 있다.

표 1: 항-MICA/B 모노클로날 항체 서열		
	서열	서열식 별번호:
3F9.E4 경쇄 CDR1	RSSKSLLSNGNTYLY	1
3F9.E4 경쇄 CDR2	RMSNLAS	2
3F9.E4 경쇄 CDR3	MQHLEYPFT	3
3F9.E4 중쇄 CDR1	GFTFSNYAMS	4
3F9.E4 중쇄 CDR2	YISPGGDYIYYADTVKG	5
3F9.E4 중쇄 CDR3	DRRHYGSYAMDY	6
3F9.E4 경쇄 가변 도메인	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSLLSNGNTYLYWFLQRPQGS PQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVVYCMQ HLEYPTFGSGTKLEIK	7
3F9.E4 중쇄 가변 도메인	EVQLQESGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLE WVAYISPGGDYIYYADTVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLKSEDTA MYYCTDRRHYGSYAMDYWGQGISVTVSS	8
16F10.C12 경쇄 CDR1	TASSSVSSNYLH	9
16F10.C12 경쇄 CDR2	TTSNLAS	10
16F10.C12 경쇄 CDR3	HQFHRSPT	11
16F10.C12 중쇄 CDR1	GFSLTAFGVN	12
16F10.C12 중쇄 CDR2	MIWGDGNTDYNSTLRS	13
16F10.C12 중쇄 CDR3	ETYYGNYAGLG Y	14
16F10.C12 경쇄 가변 도메인	QIVLTQSPAIMSASIGERVMTCTASSVSSNYLHWYQQKPRSSPKL WIYTTSNLASGVPTRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQFHR PFTFGSGTKLEIK	15
16F10.C12 중쇄 가변 도메인	EVQLQESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTAFGVNWWVRQPPGKLEW LGMIWGDGNTDYNSTLRSRLSISKDNSKSKVFLKLSLQTDITARYF CARETYGNYAGLG YWGQGLTVTVSA	16
3F9H1L3L 경쇄 CDR1	RSSKSLLSNLNTYLY	17

[0039]

표 1: 항-MICA/B 모노클로날 항체 서열		
3F9H1L3L 경쇄 CDR2	RMSNLAS	2
3F9H1L3L 경쇄 CDR3	MQHLEYPFT	3
3F9H1L3L 중쇄 CDR1	GFTFSNYAMS	4
3F9H1L3L 중쇄 CDR2	YISPGGDYIYYADSVKG	18
3F9H1L3L 중쇄 CDR3	DRRHYGSYAMDY	6
3F9H1L3L 경쇄 가변 도메인	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSKSLHNSLNTYLYWFLQKPGQS PQILYRMSNLASGVPDFRSGSGSGTAFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ HLEYPFTFGPGTKLEIKR	19
3F9H1L3L 중쇄 가변 도메인	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWIRQAPGKGLE WVSYPGGDYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCTT	20
3F9H1L3L 경쇄	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSKSLHNSLNTYLYWFLQKPGQS PQILYRMSNLASGVPDFRSGSGSGTAFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ HLEYPFTFGPGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*	21
3F9H1L3L 중쇄	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWIRQAPGKGLE WVSYPGGDYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCTTDRRHYGSYAMDYWGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**	22
PDI-1 인간화 LC5 경쇄	METDTLLWVLLWVPGSTGDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSASQ GISNYLNWYQKPGKAPKLLIQYTSLLHSGVPSRFSGSGSGTEYTLTI SSLQPDFATYFCQQYSKFPRTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVCLLNFPYREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*	23
PDI-1 인간화 LC4 경쇄	METDTLLWVLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQ GISNYLNWYQKPGKAPKLLIQYTSLLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTI SSLQPDFATYFCQQYSKFPRTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNFPYREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*	24

[0040]

표 1: 항-MICA/B 모노클로날 항체 서열		
PDI-1 인간화 HC4 중쇄	MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQIQLVQSGSELKKPGASVKVSCK AFGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYAQGFTGR FVFSLETSYSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARNYGNYLFDYWGGQTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG*	25
PDI-1 인간화 HC6 중쇄	MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK AFGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGR VTFTLETISTAYMELSRRLSDDTAVYFCARNYGNYLFDYWGGQTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG*	26
PDI-1 경쇄 가변 도메인	DIQMTQTTSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTLKLLI QYTSLLHSGVPSRFSGSGSGTEYSLTISNLEPEDIATYFCQQYSKFPRT FGGGTKLEIKR	27
PDI-1 중쇄 가변 도메인	QIQLVQSGPELKSGETVKISCKAFGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLK WMGWINTYTGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINHLKNEDTA TYFCARNYGNYLFDYWGGQTTLTVSS	28

[0041]

[0042]

일부 실시양태에서, 항체는 MICA 단백질에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 MICB 단백질에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 MICA 단백질의 알파-3 도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 MICB 단백질의 알파-3 도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 MICA 및 MICB 단백질 둘 다의 알파-3 도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 막-결합된 MICA 단백질인 MICA 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 가용성 MICA 단백질인 MICA 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 막-결합된 MICA 단백질 및 가용성 MICA 단백질 둘 다인 MICA 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 막-결합된 MICB 단백질인 MICB 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 가용성 MICB 단백질인 MICB 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 막-결합된 MICB 단백질 및 가용성 MICB 단백질 둘 다인 MICB 단백질에 결합한다.

[0043]

일부 실시양태에서, MICA/B에 특이적으로 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체는 전체 이뮤노글로불린, scFv, Fab, F(ab')₂ 또는 디섀피드 연결된 Fv로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항체는 IgG 또는 IgM이다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간화이다. 일부 실시양태에서, 항체는 키메라이다.

[0044]

MICA/B 항체 중쇄 및 경쇄

[0045]

경쇄를 갖는, MICA/B에 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 21, 서열식별번호: 23 또는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 경쇄는 서열식별번호: 21, 서열식별번호: 23 또는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 경쇄는 서열식별번호: 21, 서열식별번호: 23 또는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0046]

중쇄를 갖는, MICA/B에 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 22, 서열식별번호: 25 또는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄는 서열식별번호: 22, 서열식별번호: 25 또는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 중쇄는 서열식별번호: 22, 서열식별번호: 25 또는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 경쇄는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖고, 중쇄는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 경쇄는 서열식별번호: 24로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖고, 중쇄는 서열식별번호: 26으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0053] MICA/B 항체 가변 도메인

[0054] 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 경쇄를 갖는, MICA/B에 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0055] 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하는 중쇄를 갖는, MICA/B에 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 실시양태에서 VH는 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, VH는 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0056] 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하는, MICA/B에 결합하는 항체가 본원에 또한 개시된다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0057] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 7로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 8로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 7로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 8로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 7로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 8로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0058] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 15로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 16으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적

어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 15로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 16으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 15로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 16으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0059] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0060] MICA/B 항체 상보성 결정 영역

[0061] 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 경쇄를 갖는, MICA/B에 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR 서열을 포함한다.

[0062] 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 중쇄를 갖는, MICA/B에 특이적으로 결합하는 항체가 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 서열을 포함한다.

[0063] 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR) 및 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는, MICA/B에 결합하는 항체가 본원에 또한 개시된다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR 서열 및 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR 서열 및 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR 서열 및 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 서열을 포함한다.

[0064] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 9 또는 서열식별번호: 17 중 1개에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR1), 서열식별번호: 2 또는

90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 11로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 12로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 13으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 14로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3 중 적어도 1개를 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 9로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 10으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 11로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 12로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 13으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 14로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3 중 적어도 1개를 포함한다.

[0073] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 17로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 18로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3 중 적어도 1개를 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 17로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 18로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3 중 적어도 1개를 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 17로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 2로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2, 서열식별번호: 3으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3, 서열식별번호: 4로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 18로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3 중 적어도 1개를 포함한다.

[0074] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPR, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는다.

[0075] 경쟁적 결합

[0076] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 27로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항체와 경쟁적으로 MICA/B에 결합하는 항체가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 27로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열

을 갖는다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 27로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0077] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 28로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하는 항체와 경쟁적으로 MICA/B에 결합하는 항체가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, VH는 서열식별번호: 28로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, VH는 서열식별번호: 28로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0078] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 27로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 28로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함하는 항체와 경쟁적으로 MICA/B에 결합하는 항체가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 27로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 28로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 27로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 28로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.

[0079] 치료 방법 및 용도

[0080] 본원에 개시된 항-MICA/B 항체의 투여를 포함하는, 암 (예를 들어 간세포성 암종)의 치료를 필요로 하는 개체에 서 암 (예를 들어 간세포성 암종)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0081] 추가로, 본원에 개시된 항-MICA/B 항체의 투여를 포함하는, 가용성 MICA/B 단백질의 수준의 감소를 필요로 하는 개체에서 가용성 MICA/B 단백질의 수준을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0082] 또한, 본원에 개시된 항-MICA/B 항체의 투여를 포함하는, 가용성 MICA/B와 NKG2D 수용체 사이의 상호작용을 방지하거나 차단함으로써 면역억제 환경을 완화시키거나 억제하는 것을 필요로 하는 개체에서 가용성 MICA/B와 NKG2D 수용체 사이의 상호작용을 방지하거나 차단함으로써 면역억제 환경을 완화시키거나 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

[0083] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR 서열을 포함한다.

[0084] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 서열을 포함한다.

[0085] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR 서열 및 서열식별번호: 4-6, 12-14 및 18로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 1-3, 9-11 및 17로 제시된 아미노산 서열 중 적어도 1개에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR 서열 및 서열식별번호:

- [0096] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 SASQGISNYLN, TSLHSG, QQYSKFPRT, GYTFTNYGMN, INTYTGEPTYADDFKG 및 NYGNLYFDY를 포함하는 목록으로부터 선택된 적어도 1개의 CDR을 갖지 않는다.
- [0097] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.
- [0098] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 실시양태에서 VH는 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, VH는 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.
- [0099] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 15 또는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.
- [0100] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 7로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 8로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 7로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 8로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 7로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 8로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.
- [0101] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 15로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 16으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 15로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 16으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 15로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호: 16으로 제시된 아미노산 서열에 대해 100% 동일한 아미노산 서열을 갖는다.
- [0102] 일부 실시양태에서, MICA/B에 결합하는 항체는 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 서열식별번호: 20으로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함한다. 일부 실시양태에서, VL은 서열식별번호: 19로 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖고, VH는 서열식별번호

일부 실시양태에서, 항체는 막-결합된 MICA 단백질인 MICA 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 가용성 MICA 단백질인 MICA 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 막-결합된 MICA 단백질 및 가용성 MICA 단백질 둘 다인 MICA 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 막-결합된 MICB 단백질인 MICB 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 가용성 MICB 단백질인 MICB 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 막-결합된 MICB 단백질 및 가용성 MICB 단백질 둘 다인 MICB 단백질에 결합한다.

[0115] 일부 실시양태에서, MICA/B에 특이적으로 결합하는 항체는 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체는 전체 이뮤노글로불린, scFv, Fab, F(ab')₂ 또는 디설피드 연결된 Fv로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항체는 IgG 또는 IgM이다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간화이다. 일부 실시양태에서, 항체는 키메라이다.

[0116] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 가용성 MICA 단백질의 수준을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 가용성 MICB 단백질의 수준을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 가용성 MICA 단백질 및 가용성 MICB 단백질 둘 다의 수준을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 가용성 MICA 단백질의 유출을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 가용성 MICB 단백질의 유출을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 가용성 MICA 단백질 및 가용성 MICB 단백질 둘 다의 유출을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 가용성 MICA 단백질의 유출을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 가용성 MICB 단백질의 유출을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 가용성 MICA 단백질 및 가용성 MICB 단백질 둘 다의 유출을 억제한다.

[0117] 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 임의의 적합한 투여 경로가 고려된다. 일부 실시양태에서, 항체는 정맥 내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 피하 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 국부로 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 전신으로 (예를 들어, 정맥내로, 근육내로, 피하로, 피내로, 경구로, 비강내로, 설하로) 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 살브, 로션 또는 에멀전으로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 항체는 용액으로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 항체는 국소, 경구, 흡입 또는 비강 투여를 위해 제제화된다.

[0118] 일부 실시양태에서, 개체는 항체의 투여 전에 모니터링된다. 증상이 확인되고, 그의 중증도가 평가된다. 본원에 기재된 바와 같은 항체는, 본원에 논의되거나 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이, 단독으로 또는 추가의 치료와 조합되어 시간 경과에 따라 단일 또는 다중으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 치료 요법의 효능이 결정되도록 모니터링된다. 일부 실시양태에서, 치료 요법은 예비 치료 결과에 반응하여 변형되어, 치료 용량 또는 빈도 또는 용량 및 빈도가 증상 완화, 부작용 감소 또는 증상 완화 및 부작용 감소의 조합에 비추어 목적하는 대상체 반응 수준을 달성하도록 변경된다.

[0119] 치료 유효량 또는 투여량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예를 들어 약 0.01 mg/kg, 약 0.02 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.04 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.06 mg/kg, 약 0.07 mg/kg, 약 0.08 mg/kg, 약 0.09 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.1 mg/kg, 약 2.2 mg/kg, 약 2.3 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 2.6 mg/kg, 약 2.7 mg/kg, 약 2.8 mg/kg, 약 2.9 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 3.1 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.3 mg/kg, 약 3.4 mg/kg, 약 3.5 mg/kg, 약 3.6 mg/kg, 약 3.7 mg/kg, 약 3.8 mg/kg, 약 3.9 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 4.1 mg/kg, 약 4.2 mg/kg, 약 4.3 mg/kg, 약 4.4 mg/kg, 약 4.5 mg/kg, 약 4.6 mg/kg, 약 4.7 mg/kg, 약 4.8 mg/kg, 약 4.9 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 5.1 mg/kg, 약 5.2 mg/kg, 약 5.3 mg/kg, 약 5.4 mg/kg, 약 5.5 mg/kg, 약 5.6 mg/kg, 약 5.7 mg/kg, 약 5.8 mg/kg, 약 5.9 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 6.1 mg/kg, 약 6.2 mg/kg, 약 6.3 mg/kg, 약 6.4 mg/kg, 약 6.5 mg/kg, 약 6.6 mg/kg, 약 6.7 mg/kg, 약 6.8 mg/kg, 약 6.9 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 7.1 mg/kg, 약 7.2 mg/kg, 약 7.3 mg/kg, 약 7.4 mg/kg, 약 7.5 mg/kg, 약 7.6 mg/kg, 약 7.7 mg/kg, 약 7.8 mg/kg, 약 7.9 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 8.1 mg/kg, 약 8.2 mg/kg, 약 8.3 mg/kg, 약 8.4 mg/kg, 약 8.5 mg/kg, 약 8.6 mg/kg, 약 8.7 mg/kg, 약 8.8 mg/kg, 약 8.9 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 9.1 mg/kg, 약 9.2 mg/kg, 약 9.3 mg/kg, 약 9.4 mg/kg, 약 9.5 mg/kg, 약 9.6 mg/kg, 약 9.7 mg/kg, 약 9.8 mg/kg, 약 9.9 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 10.1 mg/kg, 약 10.2 mg/kg, 약 10.3 mg/kg, 약 10.4 mg/kg, 약 10.5 mg/kg, 약 10.6 mg/kg, 약 10.7 mg/kg, 약 10.8 mg/kg, 약 10.9 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 11.1 mg/kg, 약 11.2 mg/kg, 약 11.3 mg/kg, 약 11.4 mg/kg, 약 11.5 mg/kg, 약 11.6 mg/kg, 약 11.7 mg/kg, 약 11.8 mg/kg, 약 11.9 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 12.1 mg/kg, 약 12.2 mg/kg, 약 12.3 mg/kg, 약 12.4 mg/kg, 약 12.5 mg/kg, 약 12.6 mg/kg, 약 12.7 mg/kg, 약 12.8 mg/kg, 약 12.9 mg/kg, 약 13 mg/kg, 약

13.1 mg/kg, 약 13.2 mg/kg, 약 13.3 mg/kg, 약 13.4 mg/kg, 약 13.5 mg/kg, 약 13.6 mg/kg, 약 13.7 mg/kg, 약 13.8 mg/kg, 약 13.9 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 14.1 mg/kg, 약 14.2 mg/kg, 약 14.3 mg/kg, 약 14.4 mg/kg, 약 14.5 mg/kg, 약 14.6 mg/kg, 약 14.7 mg/kg, 약 14.8 mg/kg, 약 14.9 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 15.1 mg/kg, 약 15.2 mg/kg, 약 15.3 mg/kg, 약 15.4 mg/kg, 약 15.5 mg/kg, 약 15.6 mg/kg, 약 15.7 mg/kg, 약 15.8 mg/kg, 약 15.9 mg/kg, 약 16 mg/kg, 약 16.1 mg/kg, 약 16.2 mg/kg, 약 16.3 mg/kg, 약 16.4 mg/kg, 약 16.5 mg/kg, 약 16.6 mg/kg, 약 16.7 mg/kg, 약 16.8 mg/kg, 약 16.9 mg/kg, 약 17 mg/kg, 약 17.1 mg/kg, 약 17.2 mg/kg, 약 17.3 mg/kg, 약 17.4 mg/kg, 약 17.5 mg/kg, 약 17.6 mg/kg, 약 17.7 mg/kg, 약 17.8 mg/kg, 약 17.9 mg/kg, 약 18 mg/kg, 약 18.1 mg/kg, 약 18.2 mg/kg, 약 18.3 mg/kg, 약 18.4 mg/kg, 약 18.5 mg/kg, 약 18.6 mg/kg, 약 18.7 mg/kg, 약 18.8 mg/kg, 약 18.9 mg/kg, 약 19 mg/kg, 약 19.1 mg/kg, 약 19.2 mg/kg, 약 19.3 mg/kg, 약 19.4 mg/kg, 약 19.5 mg/kg, 약 19.6 mg/kg, 약 19.7 mg/kg, 약 19.8 mg/kg, 약 19.9 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg의 투여량을 포함하는 것으로 고려된다. 일부 경우에, 치료 유효량 또는 투여량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg의 투여량을 포함하는 것으로 고려된다.

[0120] 본원의 치료 방법은 본원에 개시된 용량의 항-MICA/B 항체의 1회 이상의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 항-MICA/B 항체의 1회 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 항-MICA/B 항체의 2회 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 항-MICA/B 항체의 3회 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 항-MICA/B 항체의 4회 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 항-MICA/B 항체의 5회 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 항-MICA/B 항체의 6회 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-MICA/B 항체의 1회 이상의 투여는 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-MICA/B 항체의 1회 이상의 투여는 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-MICA/B 항체의 1회 이상의 투여는 격주 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-MICA/B 항체의 1회 이상의 투여는 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-MICA/B 항체의 1회 이상의 투여는 3개월마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-MICA/B 항체의 1회 이상의 투여는 6개월마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-MICA/B 항체의 1회 이상의 투여는 매년 투여된다.

[0121] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 치료 방법은 단독요법이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 치료 방법은 조합 요법이다. 일부 실시양태에서, 조합 요법은 항-MICA/B 항체를 또 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 화학요법제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 세포독성제, 항대사물 작용제 (예를 들어, 플레이트 길항제, 퓨린 유사체, 피리미딘 유사체 등), 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 캄프토테신 유도체, 안트라센디온, 안트라시클린, 에피도도필로톡신, 퀴놀린 알칼로이드 등), 항미세관제 (예를 들어, 탁산, 빈카 알칼로이드), 단백질 합성 억제제 (예를 들어, 세팔로탁신, 캄프토테신 유도체, 퀴놀린 알칼로이드), 알킬화제 (예를 들어, 알킬 술포네이트, 에틸렌이민, 질소 머스타드, 니트로소우레아, 백금 유도체, 트리아젠 등), 알칼로이드, 테르페노이드, 키나제 억제제 및 면역 체크포인트 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항-MICA/B 항체는 면역 반응을 유도하는 치료제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항-MICA/B 항체는 면역 반응의 하향조절을 억제하는 치료제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역 반응을 유도하는 것은 NK 세포의 활성화 또는 활성 상향조절을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 반응을 유도하는 것은 T 세포의 활성화 또는 활성 상향조절을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제 표적은 PD-1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제 표적은 PD-L1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 펠트롤리주맵, 니볼루맵, 세미폴리맵, AMP-224, AMP-514, PDR001, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 두르발루맵, BMS-936559 및 CK-301을 포함한다.

[0122] 제약 조성물

[0123] 또한, 본원에 개시된 항-MICA/B 항체 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 개시된다.

[0124] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물에 사용하기 위한 부형제는 말레산, 타르타르산, 락트산, 시트르산, 아세트산, 중탄산나트륨, 인산나트륨, 히스티딘, 글리신, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화아연, 물, 텍스트로스, N-메틸피롤리돈, 디메틸 술포시드, N,N-디메틸아세트아미드, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 계면활성제 폴리옥시에틸렌-소르비탄 모노올레아이트를 포함한다.

[0125] 일부 실시양태에서, 조성물은 추가의 치료제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 화학요법제이다. 화학요법제에는 특히 세포독성제, 항대사물 작용제 (예를 들어, 플레이트 길항제, 퓨린 유사체, 피리미딘 유사체 등), 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 캄프토테신 유도체, 안트라센디온,

안트라시클린, 에피포도필로톡신, 퀴놀린 알칼로이드 등), 항미세관제 (예를 들어, 탁산, 빈카 알칼로이드), 단백질 합성 억제제 (예를 들어, 세팔로탁신, 캄프토테신 유도체, 퀴놀린 알칼로이드), 알킬화제 (예를 들어, 알킬 술포네이트, 에틸렌이민, 질소 머스타드, 니트로소우레아, 백금 유도체, 트리아젠 등), 알칼로이드, 테르페노이드, 및 키나제 억제제를 포함할 수 있다.

[0126] 일부 실시양태에서, 항체 및 치료제는 동일한 제제 중에 있다. 일부 실시양태에서, 항체 및 치료제는 상이한 제제 중에 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 다른 치료제의 투여 전에 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 다른 치료제의 투여와 공동으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 다른 치료제의 투여 후에 사용된다.

[0127] 일부 실시양태에서, 제약 제제는 특정한 국부, 국소 또는 전신 투여 또는 전달 경로에 적합하도록 제조된다. 따라서, 제약 제제는 특정한 경로에 의한 투여에 적합한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다. 본원의 구성물에 대한 투여 경로의 구체적 비제한적 예는 비경구, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 피내, 근육내, 피하, 흉막내, 경피 (국소), 경점막, 두개내, 척수내, 안내, 직장, 경구 (소화관), 점막 투여, 및 치료 방법 또는 투여 프로토콜에 적합한 임의의 다른 제제이다.

[0128] 일부 실시양태에서, 비경구 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 멸균 희석제, 예컨대 주사용수, 염수 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 중황산나트륨; 킬레이트화제, 예컨대 에틸렌디아민 테트라아세트산; 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트; 및 조성 조정제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스를 포함한다. 일부 실시양태에서, pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨에 의해 조정된다.

[0129] 주사용 제약 제제는 멸균 수용액 (수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리 염수, 정박테리아수, 크레모포르 (Cremophor) EL™ (바스프(BASF), 뉴저지주 파시파니) 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 또는 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질이다. 유동성은, 일부 실시양태에서, 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지된다. 항박테리아제 및 항진균제는, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산 및 티메로살을 포함한다. 등장화제, 예를 들어 당; 폴리알콜, 예컨대 만니톨 또는 소르비톨; 또는 염화나트륨이 일부 실시양태에서 구성물에 포함된다. 일부 경우에, 흡수를 지연시키는 작용제가 또한 포함되고, 일부 실시양태에서, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴이 주사가능한 조성물의 흡수를 연장시킨다.

[0130] 일부 실시양태에서, 멸균 주사가능한 제제는 활성 구성물을 상기 성분 중 1종 또는 그의 조합과 함께 적절한 용매 중에 필요한 양으로 혼입시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 활성 구성물을 염기성 분산 매질 및 임의의 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 제조 방법은, 예를 들어 이전에 제조된 용액으로부터 활성 성분 플러스 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결-건조를 포함한다.

[0131] 경점막 또는 경피 투여의 경우, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 경점막 투여를 위한 세제, 담즙 염 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 경점막 투여는 비강 스프레이, 흡입 장치 (예를 들어, 흡입기) 또는 좌제의 사용을 통해 달성된다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 연고, 살브, 젤, 크림 또는 패치로 제제화된다.

[0132] 일부 실시양태에서, 제약 제제는 신체로부터의 신속한 제거에 대해 보호하는 담체, 예컨대 제어 방출 제제 또는 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 스테아레이트와 함께 제조된다. 일부 실시양태에서, 제제는 또한 국부, 국소 또는 전신 전달 또는 제어 또는 지속 방출을 달성하기 위해 제조 물품, 예컨대 이식물 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 사용하여 전달된다.

[0133] 실시예

[0134] 하기 실시예는 본 발명의 다양한 실시양태를 예시하기 위한 목적으로 제공되며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 실시예는 본원에 기재된 방법과 함께 본원에서 바람직한 실시양태를 대표하고, 예시적이며, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 청구범위의 범주에 의해 규정된 본

발명의 취지 내에 포괄되는 그의 변화 및 다른 용도가 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이루어질 것이다.

[0135] 실시예 1. 항체 결합 동역학 측정

[0136] 포르테바이오 옥테트 레드(ForteBio Octet Red)96 분석기 위에서 친화도 동역학을 결정하였다. 간략하게, PBS + 0.1% BSA + 0.02% 트윈-20 (pH 7.2)의 검정 완충제 중에서 실온에서 딥 앤드 리드(Dip and Read)TM 항-마우스 IgG Fc 포획 (AMC) 바이오센서 (포르테바이오) 상에서 항-MICA/B mAb (30 µg/ml)를 포획하였다. 센서를 검정 완충제로 세척한 다음, 검정 완충제 중에서 2배 연속 희석의 정제된 6xHis-MICA*08 또는 6xHis-MICA*04 단백질 (100nM)과 함께 5분 동안 인큐베이션하여, 항체와 단백질 항원의 회합 동역학을 결정하였다. 이어서, 센서를 검정 완충제 중에서 10분 동안 인큐베이션하여, 해리 동역학을 결정하였다. 생성된 동역학 파라미터를 포르테바이오 분석 스위트 8.0에 의해 1:1 모델을 사용하여 계산하였다. 이들 검정에 대한 결과는 표 2에 제시된다.

[0137] 표 2. 생물층 간섭측정법에 의한 MICA 항원에 대한 항-MICA/B 항체의 동역학 측정.

항체	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)
3F9.E4	1.18E-09	3.83E+05	4.21E-04
16F10.C12	6.45E-09	9.33E+04	5.48E-04

[0138]

[0139] 실시예 2. MICA/B 대립유전자에 대한 항체 결합

[0140] 제조합 MICA*01, MICA*02, MICA*04, MICA*08, MICA*09 및 MICB 단백질을 50mM 탄산나트륨 완충제, pH 9.6 중에 1 µg/ml로 희석하고, 고 결합 96-웰 마이크로플레이트 (코닝(Corning) #9018) 상에 웰당 100ul 중 100ng으로 코팅하였다. 다음 날 아침, 코팅된 ELISA 플레이트를 TBS-트윈-20, pH 7.4로 3회 세척한 다음, 슈퍼블록 (SuperBlock) T20 차단 완충제 (피어스(Pierce) #37536)로 차단하였다. 차단시킨 후, ELISA 플레이트를 TBS-T로 1회 세척하고, 연속 희석된 항-MICA 항체 (0-1 µg/ml)와 함께 대략 2시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후에, ELISA 플레이트를 TBS-T로 3회 세척한 다음, 염소 항-마우스 IgG (H+L)-HRP 접합체 (써모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific) #626520)와 함께 45분 동안 실온에서 진탕시키면서 (~400rpm) 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후, ELISA 플레이트를 TBS-T로 3회 세척하고, 웰당 100ul의 고감도 액체 기질 TMB (시그마(Sigma) #T4444)와 함께 색 발현이 충분할 때까지 인큐베이션하였다. 웰당 100ul의 1N 황산에 의해 반응을 정지시켰다. 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 450nm에서 광학 밀도 (OD) 값을 측정하였다. 이 검정의 결과는 도 1a-도 1b에 제시된다.

[0141] 실시예 3. 세포 표면 MICA에 대한 항체 결합

[0142] 마우스 전립선 선암종 TRAMP-C2 세포 (TC2) (ATCC, 버지니아주 마나사스)를 사용하여 MICA*08 대립유전자를 발현하는 안정한 세포주 (TC2-MICA-08)를 생성하였다. TC2-MICA-08에 대한 항-MICA 항체의 결합을 유동 세포측정법에 의해 분석하였다. 간략하게, 먼저 세포를 라이브/데드 근적외선 염색(LIVE/DEAD Near IR Stain) (써모)으로 4°C에서 30분 동안 염색한 다음, FACS 완충제 (1mM EDTA, 25mM HEPES, 1X PBS 중 2% FBS)로 원심분리에 의해 1회 세척하였다. 약 $2-3 \times 10^5$ 개 TC2-MICA-08 세포를 500ng 항-MICA 항체를 함유하는 100 µl의 FACS 완충제와 함께 4°C에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 100 µl 2 µg/ml PE 접합된 염소-항-마우스 IgG (바이올레전드 (Biolegend), 캘리포니아주 샌디에고) 2차 Ab와 함께 4°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 1회 세척하고, FACS 분석을 위해 FACS 완충제에 의해 재현탁된 세포 펠렛을 살아있는 세포 상에서 게이트링하였다. TC2 세포와 비교하여 TC2-MICA-08 세포에서 유의하게 더 높은 PE 형광 신호가 관찰되었으며, 이는 표면 발현된 MICA에 대한 항-MICA mAb 결합을 나타낸다. 이 검정에 대한 결과는 도 2에 제시된다.

[0143] 실시예 4. 항체는 PLC/PRF/5 세포로부터의 MICA 유출을 억제한다

[0144] 4×10^4 개 PLC/PRF/5 세포 (간세포성 암종) (ATCC, 버지니아주 마나사스)를 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 각각 MICA α3 도메인에 결합하는 항-MICA 항체 및 음성 대조군 항체를 함유하는 100 µl 완전 배지 (MEM + 10% FBS, 써모, 뉴욕주 그랜드 아일랜드)로 처리하고, 37°C에서 또 다른 날 동안 인큐베이션하였다. 유출된 MICA를 함유하는 세포 상청액을 사용하여 가용성 MICA의 수준을 ELISA에 의해 결정하였다. 간략하게, 96-웰 플레이트를 100 µl 2 µg/ml 항-인간 MICA/B (클론 BAM01, MBL, 일본)로 4°C에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 차단한 다음, 세포 상청액 및 MICA 표준물과 함께 2시간 동안 인큐베이션

선하였다. 인큐베이션 후, 플레이트를 세척하고, 이어서 비오틴과 접합된 1 µg/ml 독점적 항-인간 MICA/MICB mAb, 클론 10E9와 함께 1시간 인큐베이션하였다. 다음으로, 100 µl HRP 접합된 스트렙타비딘 (HRP-SA) (알앤디 시스템즈(R&D Systems), 미네소타주 미네아폴리스)을 웰에 첨가하고, 30분 동안 인큐베이션하였다. 샘플을 TMB에 의해 4분 동안 발색시키고, 1N 황산에 의해 정지시키고, 450nm에서의 흡광도로 검출하였다. 가용성 MICA 수준을 표준 곡선으로부터 내삽하였다. 이 검정에 대한 결과는 도 3에 제시된다.

[0145] 실시예 5. 항체는 PLC/PRF/5 세포에 대한 NK-92 세포 매개된 세포독성을 증진시킨다

[0146] 10% FBS를 갖는 RPMI-1640 중에 PLC/PRF/5 (표적) 세포를 현탁시키고, 96-웰 편평 바닥 플레이트 (코스타 (Costar))에 6000개 세포/웰로 플레이팅하였다. 이어서, 세포를 MICA α3 도메인에 결합하는 항-MICA 항체 (10 µg/ml)와 함께 24시간 동안 인큐베이션한 후, 37°C, 5% CO₂에서 3시간 동안 칼세인 AM (1 µM)으로 표지하였다. 웰을 세척한 다음, 10% FBS를 갖는 RPMI-1640 중에 현탁된 NK-92 세포 (이펙터)를 나타낸 바와 같은 다양한 이펙터-대-표적 (E:T) 비로 웰에 첨가하고, 표적 세포와 함께 4시간 동안 공동-배양하였다. 배양 종료시에, 상청액을 제거하고, PBS로 교체하고, 빅터(VICTOR) 멀티라벨 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer))를 사용하여 칼세인 AM 신호를 측정하였다. 이소형 매칭된 비반응성 이뮤노글로불린 (알앤디) 항체를 대조군으로서 사용하였다. 이 검정에 대한 결과는 도 4a-도 4b에 제시된다.

[0147] 실시예 6. 종양-보유 마우스에서 생체내 종양 요법에서의 3F9.E4의 효능 (생존) 및 종양-침윤 림프구에 의한 NKG2S 발현

[0148] MICA 트랜스제닉 마우스 (MICAgene)에 10⁴개 B16F10-MICA*01 세포 (B16 형질감염체)를 접종하고, 제11일에, 종양이 목적하는 한계 크기에 도달하였을 때, 마우스를 3F9.E4 또는 이소형 대조군으로 처리하였다 (화살표는 주사 일수를 나타냄) (로그-순위 검정). 결과는 도 5에 제시된다.

[0149] 마우스를 높은 종양 부하에 도달하였을 때 희생시키고, 종양-침윤 림프구를 NK 세포, CD8 α β T 세포 및 γ δ T 세포에 의한 NKG2D 발현 (SFI)에 대해 분석하였다. NKG2D-발현 세포의 NKG2D 발현 강도 (SFI)는 도 6a-도 6c에 제시된다. 각각의 기호는 개별 마우스의 분석을 나타낸다. (일원 ANOVA + 터키 다중 비교 검정).

[0150] 실시예 7. 생체의 B16 형질감염체 종양에 의한 MICA 발현 및 종양-보유 마우스의 혈청에서의 가용성 MICA의 검출

[0151] MICA 트랜스제닉 마우스 (MICAgene)에 10⁴개 B16F10-MICA*01 세포 (B16 형질감염체)를 접종하고, 제11일에, 종양이 목적하는 한계 크기에 도달하였을 때, 마우스를 3F9.E4 또는 BAMO3 또는 이소형 대조군으로 처리하였다. 마우스를 높은 종양 부하에 도달하였을 때 희생시키고, 단리된 단일 종양 세포를 mAb AMO1 염색을 사용하여 MICA 발현에 대해 분석하였다 (일원 ANOVA + 터키 다중 비교 검정). AMO1은 MICA의 α1α2-도메인에 결합한다 (≠ BAMO3 및 3F9). 각각의 기호는 개별 마우스의 분석을 나타낸다. 결과가 도 7b에 제시된다. 혈청을 또한 AMO1/BAMO1 샌드위치 ELISA를 사용하여 sMICA에 대해 분석하였다. 각각의 기호는 개별 마우스를 나타낸다 (독립표본 t-검정). 결과는 도 7a에 제시된다.

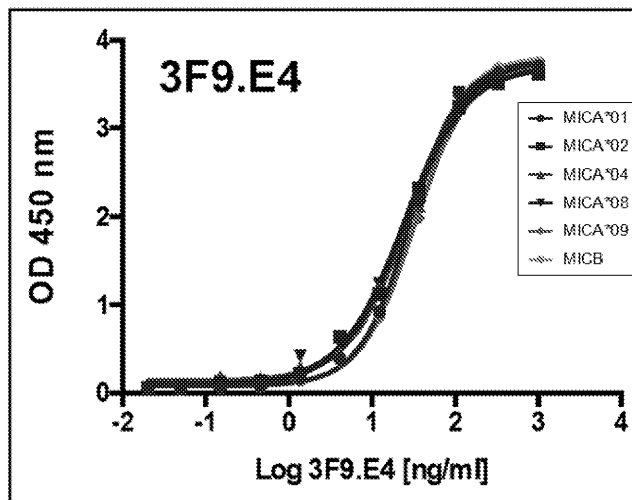
[0152] 실시예 8. 에피토프 비닝

[0153] MICA*04-His 단백질 (30 µg/ml)을 생물층 간섭측정법 기기 (옥테트 레드, 포르테바이오)를 위한 Ni-NTA (포르테바이오, # 18-5101) 바이오센서 팁 상에 300초 동안 고정화시켰다. 기준선 신호를 60초 동안 다시 측정한 후, 바이오센서 팁을 1mM 또는 0.5mM의 1차 항체를 함유하는 웰 내에 300초 동안 침지시켰다. 이 과정 후, 바이오센서를 100 nM 또는 50 nM의 제2 mAb를 함유하는 웰 내에 300초 동안 침지시켰다. 제1 mAb를 첨가한 후의 제2 mAb의 최대 신호를 제2 mAb 단독의 최대 신호와 비교함으로써 제1 mAb의 존재 하에 제2 mAb의 퍼센트 결합을 결정하였다. mAb는 제2 mAb의 최대 결합이 그의 비경쟁 결합의 ≥66%인 경우에 비경쟁하는 것으로 간주하였다. 그의 비경쟁 결합의 33% 내지 66%의 수준은 중간 경쟁인 것으로 간주하였고, ≤33%는 경쟁하는 것으로 간주하였다. 이 검정에 대한 결과는 도 8a-도 8c에 제시된다.

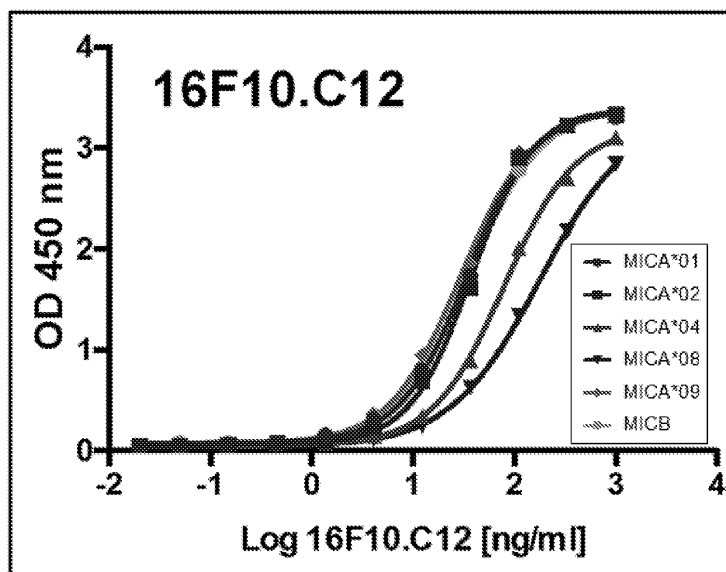
[0154] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 제시되고 기재되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않으면서 다수의 변경, 변화 및 치환이 이제 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이루어질 것이다. 본원에 기재된 실시양태에 대한 다양한 대안이 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 이어지는 청구범위가 본 발명의 범주를 규정하고, 이들 청구범위의 범주 내의 방법 및 구조 및 그의 등가물이 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

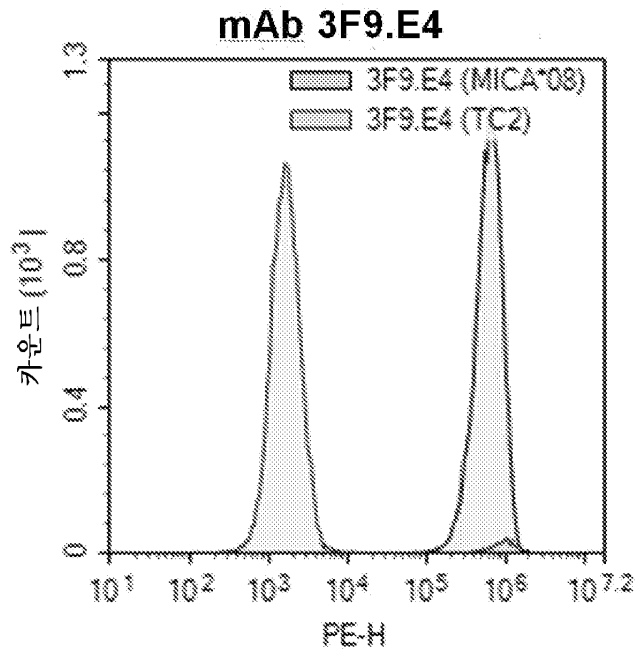
도면1a



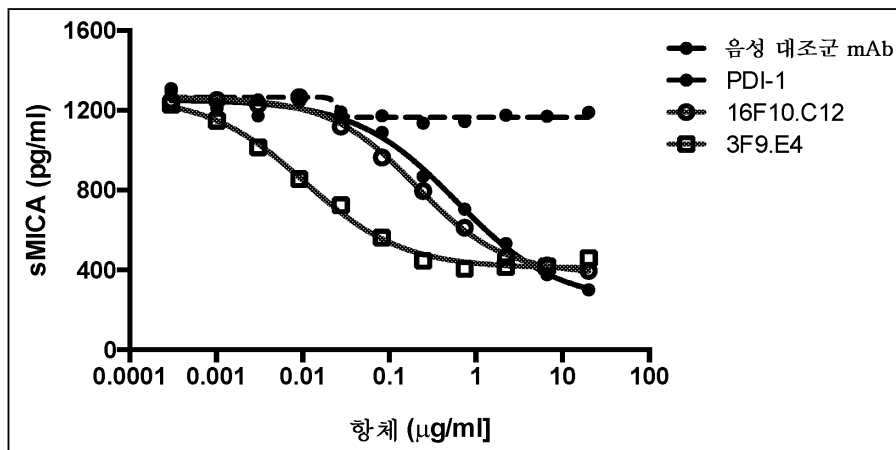
도면1b



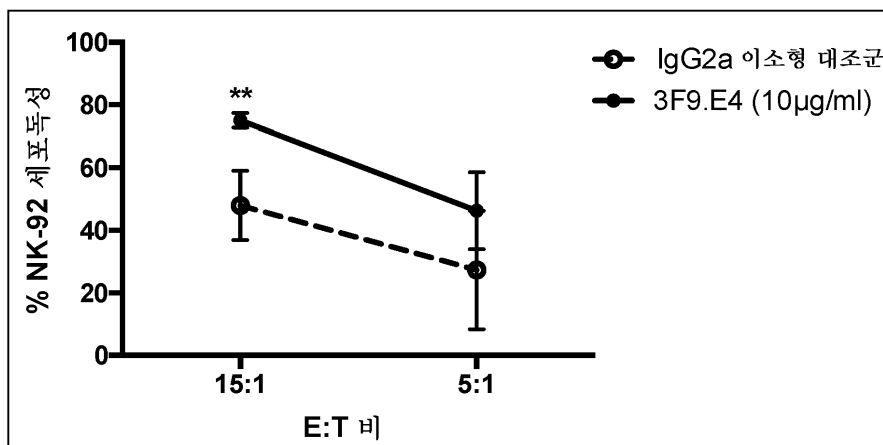
도면2



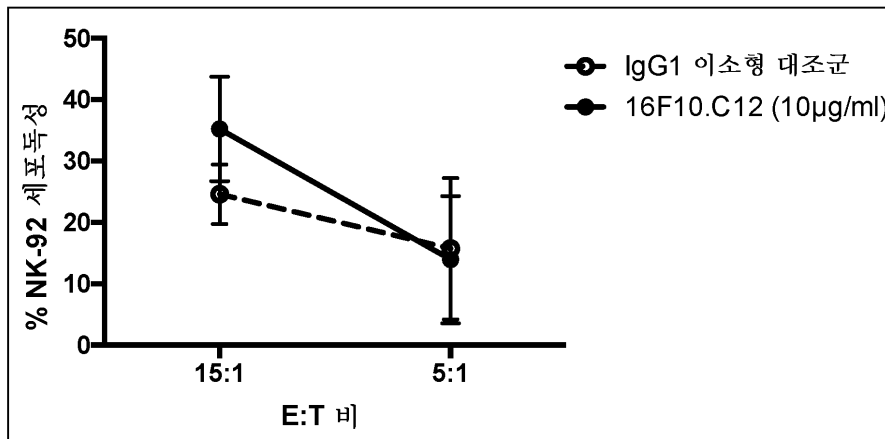
도면3



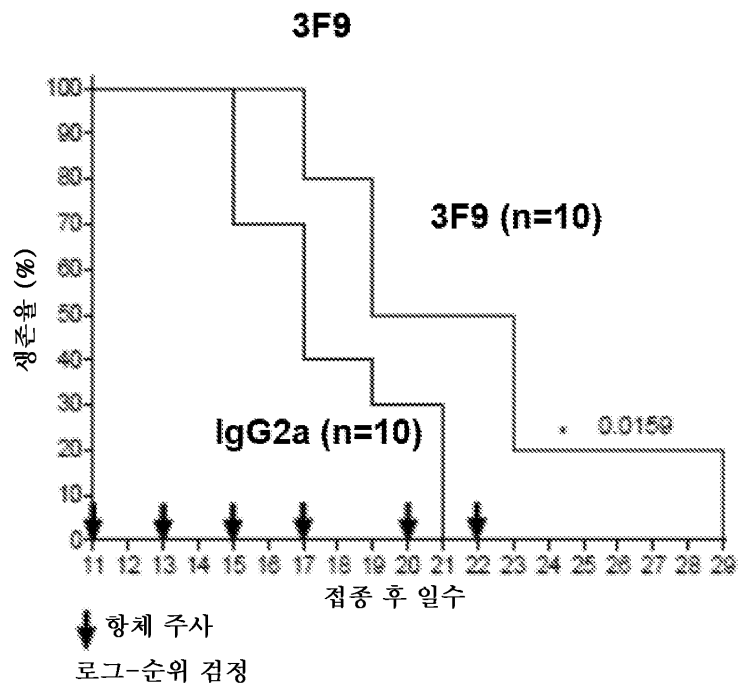
도면4a



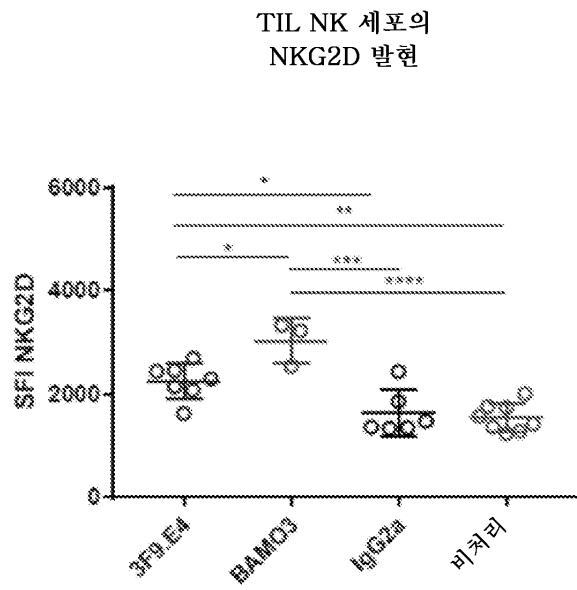
도면4b



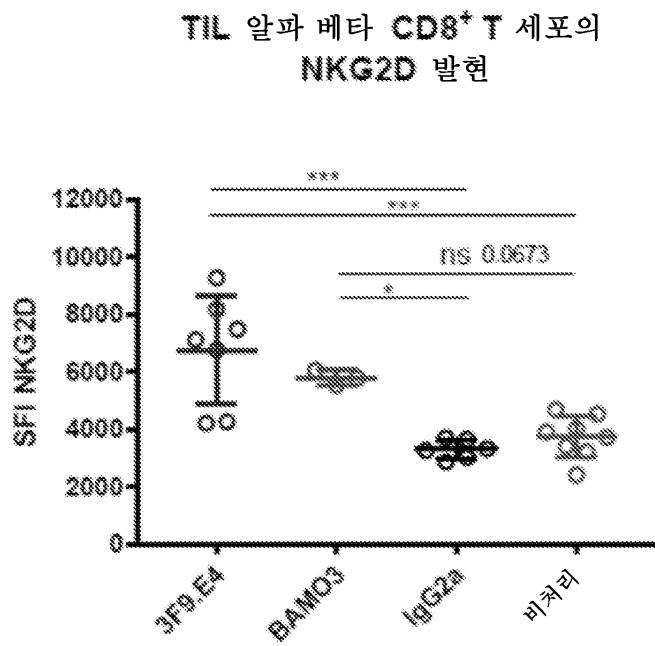
도면5



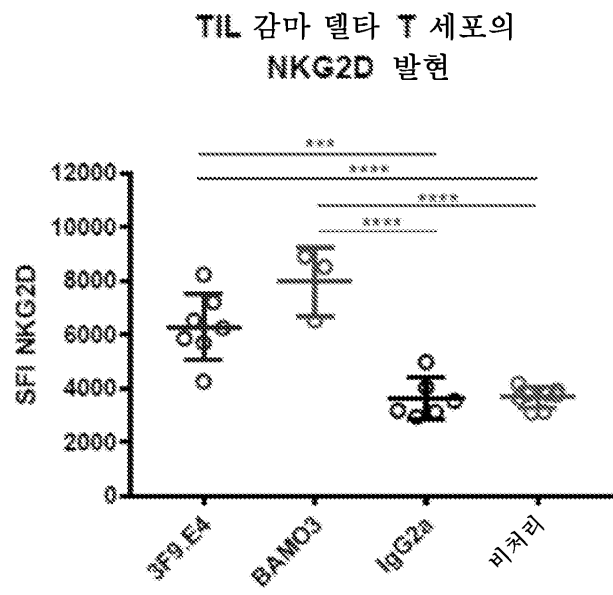
도면6a



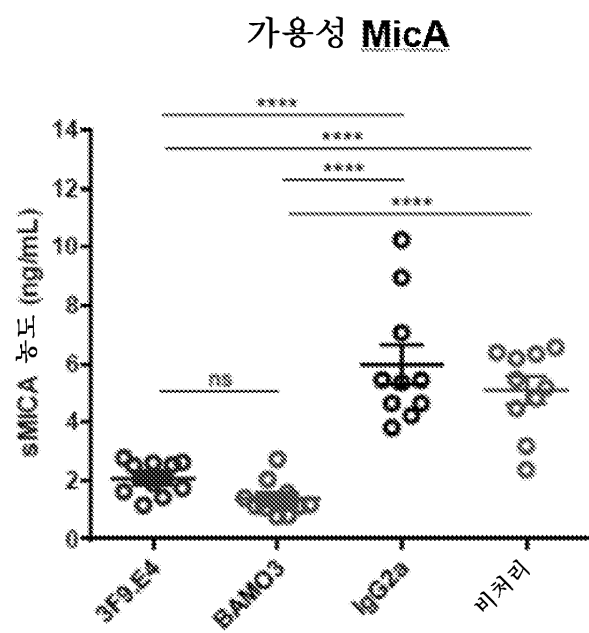
도면6b



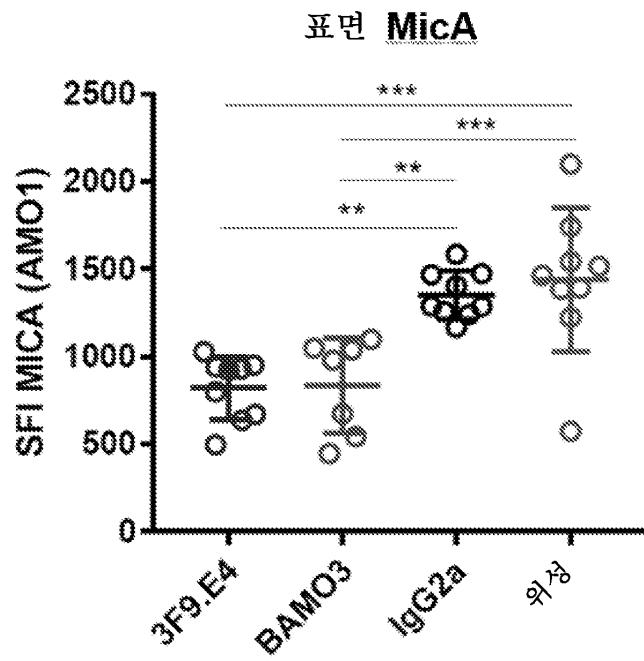
도면6c



도면7a

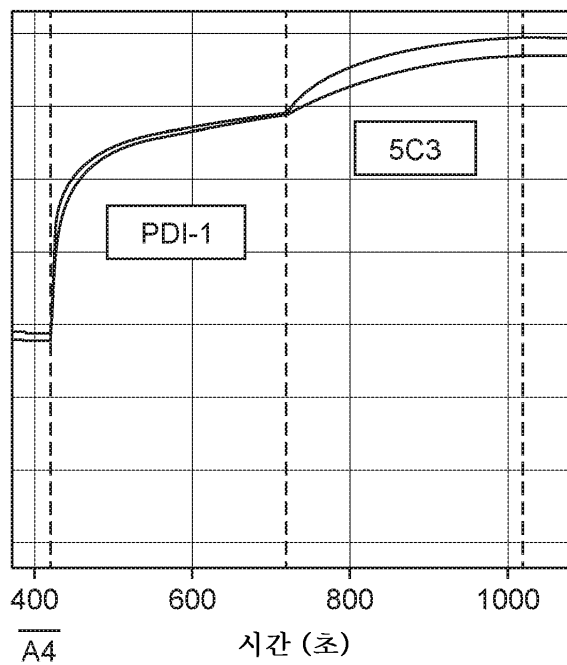


도면7b

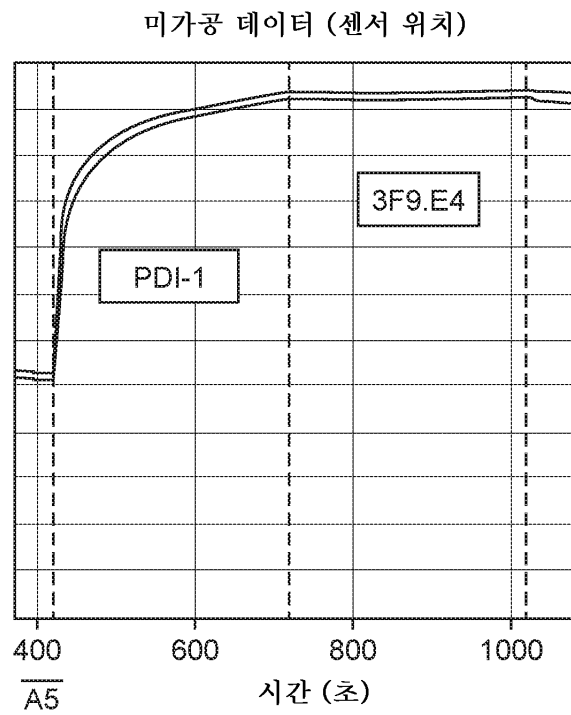


도면8a

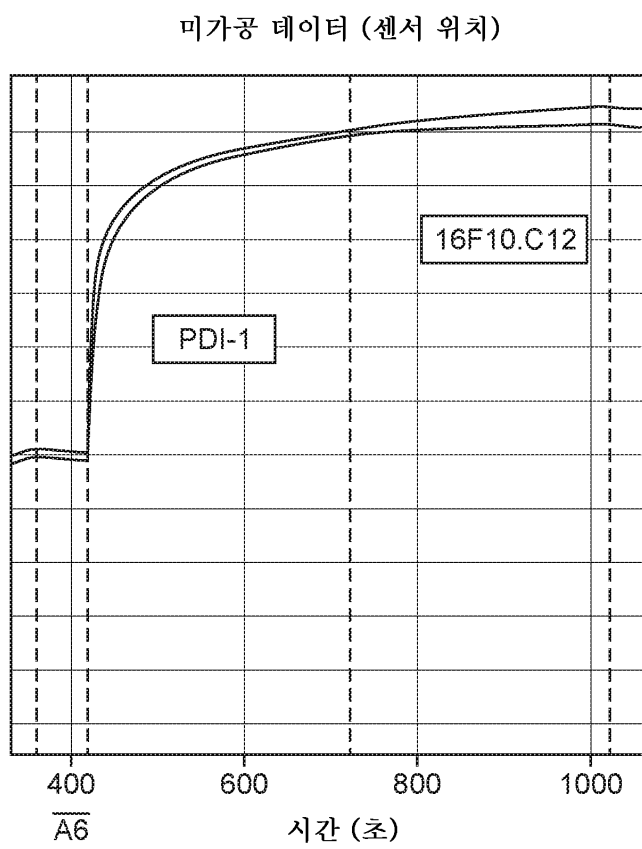
비-경쟁 대조군 5C3은 $\alpha 1/\alpha 2$ 도메인에 결합함
미가공 데이터 (센서 위치)



도면8b



도면8c



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> PDI THERAPEUTICS, INC.

<120> ANTI-MICA/B ANTIBODIES THAT BLOCK MICA/B SHEDDING AND METHODS OF
USE

<130> 53620-702.601

<140> PCT/US2019/044234

<141> 2019-07-30

<150> 62/712,608

<151> 2018-07-31

<160> 34

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1

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

1 5 10 15

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 2

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 3

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 5

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

1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 6

Asp Arg Arg His Tyr Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 7

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 8

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

Thr Thr Asp Arg Arg His Tyr Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Ile Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 9

Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu His

1 5 10

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 10

Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 11

His Gln Phe His Arg Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400>

12

Gly Phe Ser Leu Thr Ala Phe Gly Val Asn

1 5 10

<210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 13

Met Ile Trp Gly Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Ser

1 5 10 15

<210> 14

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400>

> 14

Glu Thr Tyr Tyr Gly Asn Tyr Ala Gly Leu Gly Tyr

1 5 10

<210> 15

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 15

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

Ile Tyr Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Thr Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 16

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

Arg Glu Thr Tyr Tyr Gly Asn Tyr Ala Gly Leu Gly Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 17

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Leu Asn Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 18

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

1 5 10 15

Gly

<210> 19

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 19

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Leu Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Ile Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 20

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 21

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 21

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

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

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215
<210> 22

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 22

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

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

Pro Gly

450

<210> 23

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 23

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Gln Tyr Thr Ser Leu Leu His Ser Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser
100 105 110

Lys Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 24

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 24

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Gln Tyr Thr Ser Leu Leu His Ser Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 25

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 25

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser

1 5 10 15

Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Phe Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala

50 55 60

Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala

100 105 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Gly Asn Tyr Leu

115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

225 230 235 240

 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 245 250 255
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 260 265 270
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 275 280 285
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 290 295 300

 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 305 310 315 320
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 325 330 335
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 340 345 350
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365

 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 370 375 380
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 420 425 430

 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 435 440 445
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 465 470

<210> 26

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 26

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser

1 5 10 15
Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly

20 25 30
Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala

35 40 45
Phe Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala

50 55 60
Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly

65 70 75 80
Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Leu

85 90 95
Glu Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser

100 105 110
Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Gly Asn Tyr Leu

115 120 125
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

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

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

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

180 185 190

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

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

210 215 220
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

260 265 270
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

275 280 285
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

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

340 345 350
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

385 390 395 400
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

405 410 415
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

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

450 455 460
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

465 470

<210> 27

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Phe Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 28

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn His Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Gly Asn Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 29

Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 30

Thr Ser Leu Leu His Ser Gly

1 5

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 31

Gln Gln Tyr Ser Lys Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 32

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn

1 5 10

<210> 33

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 33

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys Gly

1 5 10 15

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 34

Asn Tyr Gly Asn Tyr Leu Phe Asp Tyr

1 5