



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0080411
(43) 공개일자 2021년06월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/12 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/1271 (2013.01)
A61P 31/04 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2021-7013374
(22) 출원일자(국제) 2019년10월08일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2021년05월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/055144
(87) 국제공개번호 WO 2020/076790
국제공개일자 2020년04월16일

(30) 우선권주장
62/743,501 2018년10월09일 미국(US)

(71) 출원인
메디문 엘엘씨
미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디문 웨이

후맙스 바이오메드 에스에이
스위스 체하-6500 벨린초나 비아 데이 가기니 3

(72) 발명자
트카지크 크리스틴
미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디문 웨이 메디문 엘엘씨 내

셀만 브렛
미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디문 웨이 메디문 엘엘씨 내
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 **스타필로코커스 오레우스(STAPHYLOCOCCUS AUREUS) 류코톡신에 대한 항체**

(57) 요약

본 개시는 류코톡신 결합 항체 및 이의 항원 결합 단편에 대한 것이다. 이러한 항체 및 단편은 예를 들어, 류코톡신 검출 및/또는 스태필로코커스 오레우스 감염의 치료 및 예방 방법에 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/52 (2013.01)

C07K 2317/56 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

두 쿤

미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디
문 웨이 메디문 엘엘씨 내

담슈로더 멜리사

미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디
문 웨이 메디문 엘엘씨 내

콜티 다비드

스위스 체하-06500 벨린초나 비아 데이 가기니 3
후맙스 바이오메드 에스에이 내

미놀라 안드레아

스위스 체하-06500 벨린초나 비아 데이 가기니 3
후맙스 바이오메드 에스에이 내

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 1종의 S. 오레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 항체 또는 항원 결합 단편은 가변 중쇄(VH) 상보성 결정 영역(CDR) 1, VH CDR2, VH CDR3, 가변 경쇄(VL) CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 이때, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편: (a) 각각 서열번호 1, 2, 3, 12, 5, 및 6; (b) 각각 서열번호 1 내지 6; (c) 각각 서열번호 1, 2, 17, 4, 5, 및 6; (d) 각각 서열번호 1, 2, 17, 12, 5, 및 6; 및 (e) 각각 서열번호 1, 20, 3, 4, 5, 및 6.

청구항 2

적어도 1종의 S. 오레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하며, SAN481-SYT-YTE의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

제2항에 있어서, CDR은 카바트(Kabat) 정의의 CDR, 코티아(Chothia) 정의의 CDR, 또는 AbM 정의의 CDR인 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 VH 및 VL을 포함하고, 이때, VH는 서열번호 7, 15, 18, 21, 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 VH 및 VL을 포함하고, 이때, VL은 서열번호 8 또는 13의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 VH 및 VL을 포함하고, 이때, VH 및 VL은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편: (a) 각각 서열번호 15 및 13; (b) 각각 서열번호 7 및 8; (c) 각각 서열번호 7 및 13; (d) 각각 서열번호 15 및 8; (e) 각각 서열번호 18 및 8; (f) 각각 서열번호 18 및 13; (g) 각각 서열번호 21 및 8; 및 (h) 각각 서열번호 23 및 13.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 15의 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 13의 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 16, 9, 11, 22, 또는 24의 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 14 또는 10의 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 이때, 중쇄는 다음으로 구성된 군

으로부터 선택된 서열을 포함하는 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편: (a) 각각 서열번호 16 및 14; (b) 각각 서열번호 9 및 10; (c) 각각 서열번호 11 및 10; (d) 각각 서열번호 11 및 14; (e) 각각 서열번호 16 및 10; (f) 각각 서열번호 19 및 10; (g) 각각 서열번호 19 및 14; (h) 각각 서열번호 22 및 10; 및 (i) 각각 서열번호 24 및 14.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열번호 16의 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 14의 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 12

서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체와 동일한 S. 오레우스 류코톡신 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 13

S. 오레우스 류코톡신에 대한 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체의 결합을 경쟁적으로 억제하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, (a) LukF, LukD, 또는 HlgB에 결합하고/하거나, (b) LukF, LukD, 또는 HlgB를 중화시키는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, (a) LukF, LukD, 및 HlgB에 결합하고/하거나, (b) LukF, LukD, 및 HlgB를 중화시키는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 중쇄 불변 영역을 추가로 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 17

제16항에 있어서, 중쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂ 중쇄 불변 영역으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 18

제17항에 있어서, 중쇄 불변 영역은 인간 IgG₁ 불변 영역인 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 경쇄 불변 영역을 추가로 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 20

제19항에 있어서, 경쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgG_K 및 IgG_L 경쇄 불변 영역으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 21

제20항에 있어서, 경쇄 불변 영역은 인간 IgG_K 경쇄 불변 영역인 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 항체 또는 이의 항원 결합

단편.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 반감기를 개선하도록 조작된 Fc 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, YTE 돌연변이가 있는 Fc 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 단클론 항체 또는 항원 결합 단편인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 전장 항체인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 27

제1항 내지 제9항 및 제12항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 결합 단편인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 28

제27항에 있어서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')₂, 단쇄 Fv(scFv), 이황화물이 연결된 Fv, 인트라바디, IgGΔCH2, 미니바디, F(ab')₃, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, DVD-Ig, Fcab, mAb², (scFv)₂, 또는 scFv-Fc 를 포함하는 것인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, S. 오레우스 LukF, LukD, 및 HlgB에 대해 75 pM 미만의 친화도를 나타내는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, LukF, LukD, 및 HlgB에 대해 유사한 결합 친화도를 나타내는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 검출 가능한 라벨을 추가로 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 선택적으로 제약상 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 33

대상체의 스타필로코커스 오레우스(S. 오레우스) 감염의 치료 또는 예방 방법으로서, 대상체에게 제1항 내지 제 31항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편 또는 제32항의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, S. 오레우스 감염은 패혈증인 것인, 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, S. 오레우스 감염은 균혈증인 것인, 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, S. 오레우스 감염은 폐렴인 것인, 방법.

청구항 37

제33항에 있어서, S. 오레우스 감염은 ICU 폐렴인 것인, 방법.

청구항 38

제33항에 있어서, S. 오레우스 감염은 피부 또는 연조직 감염(SSTI)인 것인, 방법.

청구항 39

제33항에 있어서, S. 오레우스 감염은 하지의 당뇨병 감염인 것인, 방법.

청구항 40

제33항에 있어서, S. 오레우스 감염은 당뇨병 족부 궤양(DFU)인 것인, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, DFU는 비감염형인 것인, 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, DFU는 감염형인 것인, 방법.

청구항 43

제40항에 있어서, DFU는 1, 2 또는 3등급의 DFU인 것인, 방법.

청구항 44

제33항에 있어서, S. 오레우스 감염은 뼈 또는 관절 감염인 것인, 방법.

청구항 45

제33항에 있어서, S. 오레우스 감염은 관절 감염, 장치 감염, 상처 감염, 수술 부위 감염, 또는 골수염인 것인, 방법.

청구항 46

제33항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 수술 대상체인 것인, 방법.

청구항 47

제33항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, S. 오레우스 감염은 항생제 내성 S. 오레우스를 포함하는 것인, 방법.

청구항 48

제33항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 당뇨병을 앓는 것인, 방법.

청구항 49

제33항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

청구항 50

제33항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, S. 오레우스 감염의 치료 또는 예방은 독소 중화, 세포 용해 억제, 다기관 기능장애 억제, S. 오레우스 관련 패혈증 억제, 또는 전술한 것들의 임의의 조합을 포함하는 것인, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VH 또는 중쇄를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 52

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VL 또는 경쇄를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 53

제51항 및/또는 제52항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 단리된 벡터.

청구항 54

제51항 및/또는 제52항의 폴리뉴클레오티드, 제53항의 벡터, 또는 제51항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제1 벡터 및 제52항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제2 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 55

제54항에 있어서, 숙주 세포는 CHO, NS0, PER-C6, HEK-293, 및 HeLa 세포로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 숙주 세포.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, 숙주 세포는 단리된 것인 숙주 세포.

청구항 57

항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제조 방법으로서, 제54항 내지 제56항 중 어느 한 항의 숙주 세포를 배양하여 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 생산되도록 하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 58

샘플의 S. 오레우스 또는 S. 오레우스 류코톡신의 검출 방법으로서, 상기 샘플을 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001] 항미생물 내성(AMR) 박테리아 병원체로 인한 감염은 공중 보건에 있어 늘어나고 있는 위협적인 존재이다. 진행 중인 AMR 전염병은 부분적으로는 경험에 의거한 광범위한 항생제 치료에 의해 촉진되었다. 이로 인해 심각한 박테리아 감염을 예방하거나 치료하기 위하여, 단클론 항체(mAb)를 비롯한 병원체 특이적 방법이 탐색되었다. 항생제 내성 박테리아 감염의 예방 또는 치료를 위하여 일부 단클론 항체가 현재 개발 중에 있다(예를 들어, 문헌 [DiGiandomenico, A., and B.R. Sellman, *Curr. Opin. Microbiol.*, 27: 78-85 (2015)] 참고). 이러한 수동적 면역화 전략은 표적 병원체에 대해 즉각적이고 강력한 면역글로불린 반응을 제공한다.

[0002] 스타필로코커스 오레우스(*Staphylococcus aureus*)는 피부 및 연조직 감염, 심내막염, 골수염, 폐렴 및 균혈증을 포함한 다양한 질환을 유발하는 박테리아 병원체이다(Lowy, F.D., *N. Engl. J. Med.*, 339(8): 520-32 (1998)). 전임상 연구에 따르면, 단클론 항체 기반의 접근법은 S. 오레우스 감염에 대하여 예방 및 보조 요법의 가능성이

있다(예를 들어, 문헌[Hazenbos et al., *PLoS Pathog.*, 9(10):e1003653. doi: 10.1371/journal.ppat.1003653(2013)]; 문헌[Rouha, H., *MAbs*, 7(1): 243-254 (2015)]; 문헌[Foletti et al., *J. Mol. Biol.*, 425(10): 1641-1654 (2013)]; 문헌[Karauzum et al., *J Biol Chem.*, 287(30): 25203-15 (2012)]; 및 문헌[Hua et al., *Antimicrob Agents Chemother.*, 58(2): 1108-17 (2014)] 참고). 그러나 스타필로코커스 오레우스 감염, 특히 현재 이용 가능한 항생제에 내성이 있는 감염을 치료하는 데 유용한 항체는 여전히 필요하다. 본 개시는 이러한 항체를 제공한다.

발명의 내용

- [0003] 스타필로코커스 오레우스(S. 오레우스) 류코톡신에 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공된다.
- [0004] 특정 예에서, 적어도 1종의 S. 오레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 가변 중쇄(VH) 상보성 결정 영역(CDR) 1, VH CDR2, VH CDR3, 가변 경쇄(VL) CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 이때, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다: (a) 각각 서열번호 1, 2, 3, 12, 5, 및 6; (b) 각각 서열번호 1 내지 6; (c) 각각 서열번호 1, 2, 17, 4, 5, 및 6; (d) 각각 서열번호 1, 2, 17, 12, 5, 및 6; 및 (e) 각각 서열번호 1, 20, 3, 4, 5, 및 6.
- [0005] 특정 예에서, 적어도 1종의 S. 오레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SAN481-SYT-YTE의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 예에서, CDR은 카밧(Kabat) 정의의 CDR, 코티아(Chothia) 정의의 CDR, 또는 AbM 정의의 CDR이다.
- [0006] 특정 예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 VH 및 VL을 포함하고, 이때, VH는 서열번호 7, 15, 18, 21, 또는 23의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 VH 및 VL을 포함하고, 이때, VL은 서열번호 8 또는 13의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 VH 및 VL을 포함하고, 이때, VH 및 VL은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다: (a) 각각 서열번호 15 및 13; (b) 각각 서열번호 7 및 8; (c) 각각 서열번호 7 및 13; (d) 각각 서열번호 15 및 8; (e) 각각 서열번호 18 및 8; (f) 각각 서열번호 18 및 13; (g) 각각 서열번호 21 및 8; 및 (h) 각각 서열번호 23 및 13. 특정 예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 15의 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 13의 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 16, 9, 11, 22, 또는 24의 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 14 또는 10의 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 예에서, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 이때, 중쇄는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다: (a) 각각 서열번호 16 및 14; (b) 각각 서열번호 9 및 10; (c) 각각 서열번호 11 및 10; (d) 각각 서열번호 11 및 14; (e) 각각 서열번호 16 및 10; (f) 각각 서열번호 19 및 10; (g) 각각 서열번호 19 및 14; (h) 각각 서열번호 22 및 10; 및 (i) 각각 서열번호 24 및 14. 특정 예에서, 항체는 서열번호 16의 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 14의 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0007] 특정 예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체와 동일한 S. 오레우스 류코톡신 에피토프에 결합한다.
- [0008] 특정 예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 S. 오레우스 류코톡신에 대한 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항체의 결합을 경쟁적으로 억제한다.
- [0009] 특정 예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 LukF, LukD, 또는 H1gB에 결합하고/하거나, 항체 또는 항원 결합 단편은 LukF, LukD, 또는 H1gB를 중화시킨다. 특정 예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 (a) LukF, LukD, 및 H1gB에 결합하고/하거나, (b) LukF, LukD, 및 H1gB를 중화시킨다.
- [0010] 특정 예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 중쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 특정 예에서, 중쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂ 중쇄 불변 영역으로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 예에서, 중쇄 불변 영역은 인간 IgG₁ 불변 영역이다.
- [0011] 특정 예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 경쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 특정 예에서, 경쇄 불변 영역은 인간 면역글로불린 IgG_K 및 IgG_L 경쇄 불변 영역으로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 예에서, 경쇄 불변

영역은 인간 IgG_k 경쇄 불변 영역이다.

- [0012] 특정 예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.
- [0013] 특정 예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 반감기를 개선하도록 조작된 Fc 영역을 포함한다. 특정 예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 YTE 돌연변이가 있는 Fc 영역을 포함한다.
- [0014] 특정 예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 단클론 항체 또는 항원 결합 단편이다.
- [0015] 특정 예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 전장 항체이다. 특정 예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 항원 결합 단편이다. 특정 예에서, 항원 결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')₂, 단쇄 Fv(scFv), 이황화물이 연결된 Fv, 인트라바디, IgGΔCH2, 미니바디, F(ab')₃, 테트라바디, 트리아바디, 디아바디, DVD-Ig, Fcab, mAb², (scFv)₂, 또는 scFv-Fc를 포함한다.
- [0016] 특정 예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 S. 오레우스 LukF, LukD, 및 HlgB에 대해 75 pM 미만의 친화도를 나타낸다. 특정 예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 LukF, LukD, 및 HlgB에 대해 유사한 결합 친화도를 나타낸다.
- [0017] 특정 예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 검출 가능한 라벨을 추가로 포함한다.
- [0018] 또한, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및, 선택적으로, 제약상 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.
- [0019] 또한, 본원에 제공된 항체의 이용 방법이 본원에 제공된다. 특정 예에서, 대상체의 스타필로코커스 오레우스(S. 오레우스) 감염의 치료 또는 예방 방법은 대상체에게 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편 또는 본원에 제공된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 예에서, S. 오레우스 감염은 패혈증이다. 특정 예에서, S. 오레우스 감염은 균혈증이다. 특정 예에서, S. 오레우스 감염은 폐렴이다. 특정 예에서, S. 오레우스 감염은 ICU 폐렴이다. 특정 예에서, S. 오레우스 감염은 피부 또는 연조직 감염(SSTI)이다. 특정 예에서, S. 오레우스 감염은 하지의 당뇨병성 감염이다. 특정 예에서, S. 오레우스 감염은 당뇨병 족부 궤양(DFU)이다. 특정 예에서, DFU는 비감염형이다. 특정 예에서, DFU는 감염형이다. 특정 예에서, DFU는 1, 2 또는 3등급의 DFU이다. 특정 예에서, S. 오레우스 감염은 뼈 또는 관절 감염이다. 특정 예에서, S. 오레우스 감염은 관절 감염, 장치 감염, 상처 감염, 수술 부위 감염, 또는 골수염이다.
- [0020] 특정 예에서, 대상체는 수술 대상체이다.
- [0021] 특정 예에서, S. 오레우스 감염은 항생제 내성 S. 오레우스를 포함한다.
- [0022] 하나의 예에서, 대상체는 당뇨병을 앓는다.
- [0023] 특정 예에서, 대상체는 인간이다.
- [0024] 특정 예에서, S. 오레우스 감염의 치료 또는 예방은 독소 중화, 세포 용해 억제, 다기관 기능장애 억제, S. 오레우스 관련 패혈증 억제, 또는 전술한 것들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0025] 또한, 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공된다. 특정 예에서, 단리된 폴리뉴클레오티드는 본원에 제공된 항체의 VH 또는 중쇄 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 분자를 포함한다. 특정 예에서, 단리된 폴리뉴클레오티드는 본원에 제공된 항체의 VL 또는 경쇄 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 분자를 포함한다.
- [0026] 또한, 벡터가 본원에 제공된다. 특정 예에서, 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드.
- [0027] 또한, 숙주 세포가 본원에 제공된다. 특정 예에서, 숙주 세포는 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드, 본원에 제공된 벡터, 또는 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제1 벡터 및 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제2 벡터를 포함한다. 특정 예에서, 숙주 세포는 CHO, NS0, PER-C6, HEK-293, 및 HeLa 세포로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 예에서, 숙주 세포는 단리된다.
- [0028] 또한, 항체 또는 항원 결합 단편의 제조 방법이 본원에 제공된다. 특정 예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제조 방법은 본원에 제공된 숙주 세포를 배양하여 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 생산되도록 하는 단계를 포함한다.
- [0029] 또한, S. 오레우스 또는 S. 오레우스 류코톡신의 검출 검출 방법이 본원에 제공된다. 특정 예에서, 샘플의 S.

오레우스 또는 S. 오레우스 류코톡신의 검출 방법은 상기 샘플을 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1은 SAN481과 비교한, 다수의 SAN481 변이체의 시험관 내 활성을 보여주는 그래프를 제공한다. QD1 = SAN481-YTE; QD2 = SAN481VL26S32Y-YTE; QD3 = SAN481VH28T-YTE; QD4 = SAN481-VH28T100F-YTE; QD5 = SAN481-SY-T-YTE; QD6 = SAN481-SY-TF-YTE; QD11 = SAN481-EG-YTE; 및 QD12 = SAN481-SY-QFS-YTE. (실시예 2 참고.)
- 도 2는 SAN481-SYT-YTE가 SAN481과 유사한 시험관 내 류코톡신 중화 활성을 가짐을 보여주는 그래프를 제공한다. (실시예 3 참고.)
- 도 3은 HIgB(서열번호 27), LukF(서열번호 25), 및 LukD(서열번호 26)의 서열 정렬을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 본 개시는 스타필로코커스 오레우스(S. 오레우스) 류코톡신에 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 및 이의 항원 결합 단편)을 제공한다. 또한, 본 개시는 예를 들어 스타필로코커스 오레우스(S. 오레우스) 류코톡신 검출 및 S. 오레우스 감염의 치료 또는 예방에 있어, 이러한 항체 및 항원 결합 단편을 이용하는 방법을 제공한다.

[0032] I. 정의

- [0033] 본원에서 사용되는 용어 "류코톡신"은 천연 류코톡신 폴리펩티드 및 류코톡신 폴리펩티드의 이소형을 포함하나 이에 한정되지 않는 박테리아 류코톡신 폴리펩티드를 지칭한다. "류코톡신"은 전장의 가공되지 않은 류코톡신 폴리펩티드뿐만 아니라, 세포 내에서의 가공으로부터 기인하는 류코톡신 폴리펩티드 형태도 포함한다. 류코톡신은 LukSF, 류코톡신 ED(LukED), HIgAB, HIgCB, 및 류코톡신 AB(LukAB, LukGH로도 알려짐)를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "S. 오레우스 LukF"는 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "S. 오레우스 LukD"는 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "S. 오레우스 HIgB"는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. (도 3 참고.) "류코톡신 폴리뉴클레오티드", "류코톡신 뉴클레오티드" 또는 "류코톡신 핵산"은 류코톡신을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다.

- [0034] 용어 "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역 내의 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 표적, 예를 들어, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질, 또는 전술한 것들의 조합을 인식하고 이에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 항체가 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 온전한 다클론 항체, 온전한 단클론 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체를 포함하는 융합 단백질, 및 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포함한다. 항체는 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마, 및 뮤로 지칭되는 이들의 중쇄 불변 도메인의 독자성을 기반으로 하는, 5가지 주요 면역글로불린 클래스: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 또는 이의 하위 클래스(이소형)(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 중 임의의 것일 수 있다. 상이한 부류의 면역글로불린은 잘 알려져 있는 여러 가지 서브유닛 구조 및 3차원 입체형태를 갖는다. 항체는 네이키드 항체이거나, 독소, 방사성 동위원소 등과 같은 다른 분자에 컨쥬게이트될 수 있다.

- [0035] 본원에서 사용되는 용어 "단클론 항체"는 B 세포의 단일 클론에 의해 생산되며 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 말한다. 대조적으로, 용어 "다클론 항체"는 상이한 B 세포에 의해 생산되며 동일한 항원의 상이한 에피토프에 결합하는 항체 집단을 말한다.

- [0036] 용어 "항체 단편"은 온전한 항체의 일부분을 지칭한다. "항원 결합 단편", "항원 결합 도메인" 또는 "항원 결합 영역"은 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부분을 지칭한다. 항원 결합 단편은 온전한 항체의 항원성 결정 영역(예를 들어, 상보성 결정 영역(CDR))을 함유할 수 있다. 항체의 항원 결합 단편의 예로는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편, 선형 항체, 및 단쇄 항체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 항체의 항원 결합 단편은 임의의 동물 종, 예를 들어, 설치류(예를 들어, 마우스, 래트, 또는 햄스터) 및 인간으로부터 유래할 수 있거나, 인위적으로 제조할 수 있다.

- [0037] 전체 항체는 전형적으로 4개의 폴리펩티드로 이루어진다: 중(H)쇄 폴리펩티드의 두 개의 동일한 카피 및 경(L)쇄 폴리펩티드의 두 개의 동일한 카피. 중쇄의 각각은 하나의 N 말단 가변(VH) 영역 및 3개의 C 말단 불변(CH1,

CH2 및 CH3) 영역을 함유하며, 각각의 경쇄는 하나의 N 말단 가변(VL) 영역 및 하나의 C 말단 불변(CL) 영역을 함유한다. 경쇄 및 중쇄의 각 쌍의 가변 영역은 항체의 항원 결합 부위를 형성한다. VH 및 VL 영역은 동일한 일반 구조를 가지며, 각 영역은 4개의 프레임워크 영역을 포함하며, 그 서열은 상대적으로 보존된다. 본원에서 사용되는 용어 "프레임워크 영역"은 초가변 또는 상보성 결정 영역(CDR) 사이에 위치한 가변 영역 내의 상대적으로 보존된 아미노산 서열을 지칭한다. 각 가변 도메인에는 4개의 프레임워크 영역이 있고, 이는 FR1, FR2, FR3, 및 FR4로 명명된다. 프레임워크 영역은 가변 영역의 구조적 프레임워크를 제공하는 β 시트를 형성한다(예를 들어, 문헌[C.A. Janeway et al. (eds.), *Immunobiology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York, NY (2001)] 참고). CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 알려진 3개의 CDR은 항원 결합을 책임지는, 항체의 "초가변 영역"을 형성한다.

[0038] 용어 "VL" 및 "VL 도메인"은 상호교환적으로 사용되어 항체의 경쇄 가변 영역을 지칭한다.

[0039] 용어 "VH" 및 "VH 도메인"은 상호교환적으로 사용되어 항체의 중쇄 가변 영역을 지칭한다.

[0040] 용어 "카밧 넘버링(Kabat numbering)" 및 유사 용어는 당해 분야에서 인식되고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄 및 경쇄 가변 영역에서 아미노산 잔기를 넘버링하는 시스템을 지칭한다. 특정 양태에서, CDR은 카밧 넘버링 시스템에 따라 결정될 수 있다(예를 들면, 문헌[Kabat EA & Wu TT (1971) *Ann NY Acad Sci* 190: 382-391] 및 문헌[Kabat EA *et al.*, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참고). 카밧 넘버링 시스템을 사용하여, 항체 중쇄 분자 내의 CDR은 전형적으로 아미노산 위치 31 내지 35에 존재하고, 이는 선택적으로, 35(카밧 넘버링 체계에서 35A 및 35B로서 지칭됨)(CDR1), 아미노산 위치 50 내지 65(CDR2), 및 아미노산 위치 95 내지 102(CDR3) 다음에, 1 또는 2개 추가의 아미노산을 포함할 수 있다. 카밧 넘버링 시스템을 사용하여, 항체 경쇄 분자 내의 CDR은 전형적으로 아미노산 위치 24 내지 34(CDR1), 아미노산 위치 50 내지 56(CDR2), 및 아미노산 위치 89 내지 97(CDR3)에 존재한다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 항체의 CDR은 카밧 넘버링 체계에 따라 결정되었다.

[0041] 코티아(Chothia)는 대신 구조적 루프의 위치를 지칭한다(Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). 카밧 넘버링 관례를 이용하여 넘버링했을 때 코티아 CDR-H1 루프의 말단은 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 다르다(이는 카밧 넘버링 체계가 H35A와 H35B에 삽입물을 위치시키기 때문이다; 만일 35A와 35B가 존재하지 않는다면, 이러한 루프는 32에서 끝난다; 35A만 존재한다면, 이러한 루프는 33에서 끝난다; 35A와 35B 모두가 존재할 경우, 이러한 루프는 34에서 끝난다). AbM 초가변 영역은 카밧 CDR과 코티아 구조적 루프 사이의 절충을 나타내며, 옥스포드 몰레큘러(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된다.

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

[0042]

[0043] 본원에서 사용되는 용어 "불변 영역" 또는 "불변 도메인"은 상호교환적이고, 당해 분야에서의 일반적인 의미를 갖는다. 불변 영역은 항원에 대한 항체의 결합에 직접적으로 관여되지 않지만 다양한 이펙터 기능, 예컨대 Fc 수용체와의 상호작용을 나타낼 수 있는 항체 부분, 예를 들면, 경쇄 및/또는 중쇄의 카르복실 말단 부분이다. 면역글로불린 분자의 불변 영역은 일반적으로 면역글로불린 가변 도메인에 비해 더욱 보존된 아미노산 서열을 갖는다.

[0044] 본원에서 사용되는 바와 같이, 항체와 관련하여 사용될 때 용어 "중쇄"는 불변 도메인의 아미노산 서열에 기반하는 임의의 구별되는 유형, 예를 들면, 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ε), 감마(γ), 및 뮤(μ)를 지칭할 수 있으며, 이들은 IgG의 하위 부류, 예를 들면, IgG₁, IgG₂, IgG₃, 및 IgG₄를 비롯하여 항체의 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM 부류 각각을 발생시킨다. 중쇄 아미노산 서열은 당해 분야에 주지되어 있다. 특정 구현예에서, 중쇄는

인간 중쇄이다.

- [0045] 본원에서 사용되는 바와 같이, 항체와 관련하여 사용될 때 용어 "경쇄"는 불변 도메인의 아미노산 서열에 기반하여 임의의 구별되는 유형, 예를 들면, 카파(κ) 또는 람다(λ)를 지칭할 수 있다. 경쇄 아미노산 서열은 당해 분야에 주지되어 있다. 특정 구현예에서, 경쇄는 인간 경쇄이다.
- [0046] "키메라" 항체는 인간 및 비 인간 영역 둘 다를 포함하는 항체 또는 이의 단편을 지칭한다. "인간화" 항체는 인간 항체 스캐폴드 및 비 인간 항체로부터 수득하거나 유래한 적어도 하나의 CDR을 포함하는 항체이다. 비 인간 항체는 임의의 비 인간 동물, 예를 들어, 설치류(예를 들어, 마우스 또는 래트)로부터 단리된 항체를 포함한다. 인간화 항체는 비 인간 항체로부터 수득하거나 유래한 하나, 둘, 또는 세 개의 CDR을 포함할 수 있다. 완전 인간 항체는 비 인간 동물로부터 수득하거나 유래한 임의의 아미노산 잔기를 함유하지 않는다. 완전 인간 및 인간화 항체는 마우스 또는 키메라 항체보다 인간에서 면역 반응을 유도할 위험이 더 낮음이 인정될 것이다(예를 들어, 문헌[Harding et al., *mAbs*, 2(3): 256-26 (2010)] 참고).
- [0047] 본원에서 사용되는 바와 같이, "에피토프"는 당해 분야의 용어로, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 국소화된 영역을 지칭한다. 에피토프는, 예를 들어, 폴리펩티드의 인접 아미노산일 수 있거나(선형 또는 인접 에피토프), 또는 에피토프는 예를 들어, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드들의 2개 이상의 비 인접 영역으로부터 합칠 수 있다(형태적, 비 선형, 불연속, 또는 비 인접 에피토프). 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 결합하는 에피토프는 예를 들면, NMR 분광학, X선 회절 결정학 연구, ELISA 분석, 질량 분광분석법(예를 들어, 액체 크로마토그래피 전기분무 질량 분광분석법)과 커플링된 수소/중수소 교환, 어레이 기반의 올리고펩티드 스캐닝 분석, 및/또는 돌연변이 유발 맵핑(예를 들어, 부위 특이적 돌연변이 유발 맵핑)으로 결정할 수 있다. X선 결정학의 경우, 결정화는 당해 분야에서 공지된 임의의 방법을 이용하여 달성될 수 있다(예를 들어, 문헌[Giegé R et al., (1994) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 50(Pt 4): 339-350]; 문헌[McPherson A (1990) *Eur J Biochem* 189: 1-23]; 문헌[Chayen NE (1997) *Structure* 5: 1269-1274]; 문헌[McPherson A (1976) *J Biol Chem* 251: 6300-6303]). 항체/이의 항원 결합 단편:항원 결정은 주지된 X선 회절 기법을 이용하여 연구할 수 있고, 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 X-PLOR(Yale University, 1992, Molecular Simulations, Inc. 배급; 예를 들면, 문헌[Meth Enzymol (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al.]; U.S. 2004/0014194 참고), 및 BUSTER(Bricogne G (1993) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 49(Pt 1): 37-60; Bricogne G (1997) *Meth Enzymol* 276A: 361-423, ed Carter CW; Roversi P et al., (2000) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 56(Pt 10): 1316-1323)을 이용하여 개선할 수 있다. 돌연변이 유발 맵핑 연구는 당업자에게 공지된 임의의 방법을 이용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발 기법을 비롯한 돌연변이 유발 기법의 설명에 대해서는 문헌[Champe M et al., (1995) *J Biol Chem* 270: 1388-1394 and Cunningham BC & Wells JA (1989) *Science* 244: 1081-1085] 참고.
- [0048] 기준 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는" 항체는 기준 항체와 동일한 아미노산 잔기에 결합하는 항체를 지칭한다. 기준 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체의 능력은 수소/중수소 교환 분석(문헌[Coales et al. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2009; 23: 639-647] 참고) 또는 x선 결정학에 의해 결정할 수 있다.
- [0049] 본원에서 사용되는 용어 "면역특이적으로 결합한다", "면역특이적으로 인식한다", "특이적으로 결합한다" 및 "특이적으로 인식한다"는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 맥락에서 유사한 용어이다. 이러한 용어는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 이의 항원 결합 도메인을 통해 에피토프와 결합하며, 이 결합이 항원 결합 도메인과 에피토프 사이의 일부 상보성을 수반한다는 것을 의미한다. 따라서, 예를 들어, 제1 S. 오레우스 류코톡신에 "특이적으로 결합"하는 항체는 또한 다른 S. 오레우스 류코톡신에 결합할 수 있지만, 비 관련, 비 류코톡신 단백질에 대한 결합의 정도는 예를 들어, 방사면역분석(RIA), 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA), 비아코어(BiaCore) 또는 옥텟(octet) 결합 분석에 의해 측정 시, 제1 S. 오레우스 류코톡신에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다.
- [0050] 항체는 이것이 어느 정도로 에피토프에 대한 기준 항체의 결합을 차단하는 정도까지 해당 에피토프 또는 중첩하는 에피토프에 우선적으로 결합하는 경우, 주어진 에피토프에 대한 기준 항체의 결합을 "경쟁적으로 억제한다"고 말한다. 경쟁적 억제는 당해 분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 경쟁 ELISA 분석에 의해 결정될 수 있다. 항체는 주어진 에피토프에 대한 기준 항체의 결합을 적어도 90%, 적어도 80%, 적어도 70%, 적어도 60%, 또는 적어도 50% 경쟁적으로 억제하는 것으로 언급될 수 있다.
- [0051] 용어 "핵산 서열"은 DNA 또는 RNA의 중합체, 즉 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있고, 비 천연 또는 변경된 뉴클레오티드를 함유할 수 있는 폴리뉴클레오티드를 포함하고자 한 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "핵산" 및 "

폴리뉴클레오티드"는 리보뉴클레오티드(RNA)든 데옥시리보뉴클레오티드(DNA)든, 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체 형태를 지칭한다. 이러한 용어는 분자의 1차 구조를 지칭하므로, 이중 가닥 및 단일 가닥의 DNA, 이중 가닥 및 단일 가닥의 RNA를 포함한다. 용어는 균등물로서 뉴클레오티드 유사체 및 변형된 폴리뉴클레오티드, 예컨대, 메틸화 및/또는 캡핑된 폴리뉴클레오티드(그러나 이에 한정되지 않음)로부터 제조된 RNA 또는 DNA의 유사체를 포함한다. 핵산은 일반적으로 포스페이트 결합을 통해 연결되어 핵산 서열 또는 폴리뉴클레오티드를 형성하지만, 다수의 다른 연결이 당해 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 포스포로티오에이트, 보라노포스페이트 등).

[0052] S. 오레우스 감염은 예를 들어, 피부 또는 연조직 감염(SSTI) 또는 균혈증으로 발생할 수 있다. S. 오레우스 박테리아는 혈류를 통해 이동하여 신체 부위를 감염시켜 폐렴, ICU 폐렴, 하지의 당뇨병 감염, 당뇨병 족부 궤양(DFU), 뼈 또는 관절 감염, 장치 감염, 상처 감염, 수술 부위 감염 또는 골수염을 초래할 수 있다.

[0053] 본원에서 사용되는 "형질감염", "형질전환" 또는 "형질도입"은 물리적 또는 화학적 방법을 사용하여 숙주 세포로 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 도입하는 것을 지칭한다. 많은 형질감염 기법이 당해 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, 인산칼슘 DNA 공동 침전(예를 들어, 문헌[Murray E.J. (ed.), *Methods in Molecular Biology, Vol. 7, Gene Transfer and Expression Protocols*, Humana Press (1991)] 참고); DEAE-데스트란; 전기천공; 양이온성 리포솜 매개 형질감염; 텅스텐 입자 촉진 미세입자 충격(Johnston, *Nature*, 346: 776-777 (1990)); 및 스트론튬 포스페이트 DNA 공동 침전(Brash et al, *Mol. Cell Biol.*, 7: 2031-2034 (1987))을 포함한다. 파지 또는 바이러스 벡터는 적합한 포장 세포에서 감염성 입자가 성장한 후 숙주 세포에 도입될 수 있으며, 이들 중 다수는 상업적으로 이용 가능하다.

[0054] 본원에서 사용되는 용어 "치료", "치료하는" 등은 원하는 약리적 및/또는 생리적 효과를 획득하는 것을 말한다. 일 구현예에서, 효과는 치료적이다. 즉, 효과는 질환 및/또는 질환으로 인한 부정적인 증상을 부분적으로 또는 완전히 치유한다.

[0055] "치료적 유효량"은 원하는 치료 결과(예를 들어, S. 오레우스 감염의 치료)를 이루기 위하여, 필요한 투여량에서 그리고 필요한 기간 동안, 효과적인 양을 말한다. 치료적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 인자, 및 개체에서 원하는 반응을 유발하는 항체 또는 항원 결합 단편의 능력에 따라 달라질 수 있다.

[0056] "예방적 유효량"은 원하는 예방 결과(예를 들어, S. 오레우스 감염 또는 질환 개시의 방지)를 이루기 위하여, 필요한 투여량에서 그리고 필요한 기간 동안, 효과적인 양을 말한다.

[0057] 본원에서 사용되는 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 약물, 예를 들어, 류코톡신 결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 원하는 생물학적 작용 부위로 전달할 수 있게 하는 데 사용될 수 있는 방법을 지칭한다(예를 들어, 정맥 내 투여). 본원에 기술된 작용제 및 방법과 함께 사용될 수 있는 투여 기술은 예를 들어, 문헌 [Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current edition, Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences*, current edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa.]에서 발견된다.

[0058] 본 개시 및 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수형은 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 복수형을 포함한다.

[0059] 구체적으로 진술되지 않거나 문맥으로부터 명확한 것이 아니면, 본원에서 사용되는 바와 같이, "또는"이라는 용어는 포괄적인 것으로 이해된다. 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용되는 바와 같은 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A", 및 "B"를 포함하고자 한 것이다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에서 사용되는 바와 같은 용어 "및/또는"은 다음의 구현예 각각을 포함하고자 한 것이다: A, B 및 C; A, B 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).

[0060] **II. 항-류코톡신 항체**

[0061] 적어도 1종의 S. 오레우스 류코톡신에 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공된다.

[0062] 류코톡신은 S. 오레우스의 병독성 인자이다. 류코톡신은 파괴를 위하여 광범위한 면역 세포를 표적으로 한다. 류코톡신은 팬톤-발렌타인 류코시딘(Panton-Valentine leukocidin, LukSF-PV, LukSF로도 알려짐), 류코톡신 ED(LukED), 감마 용혈소(이는 두 가지의 독소로 존재한다: HIgAB 및 HIgCB), 및 류코톡신 AB(LukAB, LukGH로도 알려짐)를 포함한다. 특정 예에서, 적어도 1종의 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 LukF, LukD, 및/또는 HIgB에 결합한다. 특정 예에서, 적어도 1종의 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 LukF, LukD, 및 HIgB에 결합한다.

[0063] 일 예에서, 적어도 1종의 S. 오레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 (i) 서열번호 1의 CDR1 아미노산 서열, 서열번호 2의 CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 3의 CDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 폴리펩티드, 및 (ii) 서열번호 12의 CDR1 아미노산 서열, 서열번호 5의 CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호 6의 CDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 폴리펩티드를 포함하거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이로 구성된다. 또 다른 예에서, 적어도 1종의 S. 오레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)의 중쇄 폴리펩티드는 서열번호 15의 가변 영역 아미노산 서열을 포함하거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이로 구성된다. 또 다른 예에서, 적어도 1종의 S. 오레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)의 경쇄 폴리펩티드는 서열번호 13의 가변 영역 아미노산 서열을 포함하거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이로 구성된다. 또 다른 예에서, 적어도 1종의 S. 오레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이로 구성되는 가변 중쇄 및 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이로 구성되는 가변 경쇄를 포함하거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이로 구성된다. 또 다른 예에서, 적어도 1종의 S. 오레우스 류코톡신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이로 구성되는 가변 중쇄 및/또는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이로 구성되는 가변 경쇄를 포함하거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이로 구성된다.

[0064] 예시적인 항-류코톡신 항체의 서열을 아래에 제공하였다. 특정 예에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 1종의 류코톡신에 결합하고, 아래 표 1 및 2로부터의 6개의 CDR(즉, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3)을 포함한다.

[0065] SAN481-SYT-YTE 항체는 서열번호 1 내지 3의 VH CDR 및 서열번호 12, 5, 및 6의 VL CDR을 포함한다.

[0066] [표 1]

[0067] VH CDR 아미노산 서열

항체의 명칭	VH CDR1 (서열번호)	VH CDR2 (서열번호)	VH CDR3 (서열번호)
SAN481	TYAMH (서열번호 1)	VTSFDGSNEYIDSV KG (서열번호 2)	DEYTGGWYSVGY (서열번호 3)
SAN481-TF	TYAMH (서열번호 1)	VTSFDGSNEYIDSV KG (서열번호 2)	DEYTGGFYVSVGY (서열번호 17)
SAN481-EG	TYAMH (서열번호 1)	VTSFEGSNEYIDSV KG (서열번호 20)	DEYTGGWYSVGY (서열번호 3)

[0068]

[0069] [표 2]

[0070] VL CDR 아미노산 서열

항체	VL CDR1 (서열번호)	VL CDR2 (서열번호)	VL CDR3 (서열번호)
SAN481	SGNSYNIGSNVY (서열번호 4)	RSIQRPS (서열번호 5)	AAWDDSLRAWV (서열번호 6)
SAN481-SY	SGSSYNIGSNVY (서열번호 12)	RSIQRPS (서열번호 5)	AAWDDSLRAWV (서열번호 6)

[0071]

[0072] 특정 예에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 1종의 류코톡신에 결합하고, 예를 들어, VL과 조합하여, 다음 표에 열거된 항체의 VH를 포함한다.

[0073] [표 3]

[0074] 가변 중쇄(VH) 아미노산 서열

항체	VH 아미노산 서열 (서열번호)
SAN481	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSAASGFNFSTYAMHWVRQAPGRGLEW VAVTSFDGSNEYYIDSVKGRFTISRDN TKNTLYLQMTGLRVEDTALYFC ARDEYTG GWYSVGYWGQGLTVSS (서열번호 7)
SAN481-T	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSAASGFNFSTYAMHWVRQAPGRGLEW VAVTSFDGSNEYYIDSVKGRFTISRDN TKNTLYLQMTGLRVEDTALYFC ARDEYTG GWYSVGYWGQGLTVSS (서열번호 15)
SAN481-TF	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSAASGFNFSTYAMHWVRQAPGRGLEW VAVTSFDGSNEYYIDSVKGRFTISRDN TKNTLYLQMTGLRVEDTALYFC ARDEYTG GFYSVGYWGQGLTVSS (서열번호 18)
SAN481-EG	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSAASGFNFSTYAMHWVRQAPGRGLEW VAVTSFE GSN EYYIDSVKGRFTISRDN TKNTLYLQMTGLRVEDTALYFC ARDEYTG GWYSVGYWGQGLTVSS (서열번호 21)
SAN481-QFS	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSAASGFNFSTYAMHWVRQAPGRGLEW VAVTSFDGSNEYYIDSVKGRFTISRDN TKNTLYLQMTGLRVEDTALYFC ARDEYTG GWYSVGYWGQGLTVSS (서열번호 23)

[0075]

[0076] 특정 예에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 1종의 류코톡신에 결합하고, 예를 들어, VH, 선택적으로 이전의 표에 열거된 VH와 조합하여, 다음 표에 열거된 항체의 VL를 포함한다.

[0077] [표 4]

[0078] 가변 경쇄(VL) 아미노산 서열

항체	VL 아미노산 서열 (서열번호)
SAN481	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGNSYNIGSNVYWYQQFPGTAPKLLIS RSIQRPSGVPDRFSGSKSVTSASLAISGLRSEDEADY YCAA WDDSLRAW VFGGGTKLTVL (서열번호 8)
SAN481-SY	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSYNIGSNVYWYQQFPGTAPKLLIS RSIQRPSGVPDRFSGSKSVTSASLAISGLRSEDEADY YCAA WDDSLRAW VFGGGTKLTVL (서열번호 13)

[0079]

[0080] 특정 예에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 1종의 류코톡신에 결합하고, 예를 들어, 경쇄와 조합하여, 다음 표에 열거된 항체의 중쇄를 포함한다.

[0081] [표 5]

[0082] 전장 중쇄 아미노산 서열

항체	전장 중쇄 아미노산 서열 (서열번호)
SAN481	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSAASGFNFSTYAMHWVRQAPGRGLEW VAVTSFDGSNEYIDSVKGRFTISRDNTKNTLYLQMTGLRVEDTALYFC ARDEYTGGSWYVGYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGP SVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 9)
SAN481-YTE	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSAASGFNFSTYAMHWVRQAPGRGLEW VAVTSFDGSNEYIDSVKGRFTISRDNTKNTLYLQMTGLRVEDTALYFC ARDEYTGGSWYVGYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGP SVFLFPPKPKDITLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN

[0083]

	AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 11)
SAN481-T- YTE	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQAPGRGLEW VAVTSFDGSNEYYIDSVKGRFTISRDN TKNTLYLQMTGLRVEDTALYFC ARDEYTG GWYSVGYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPP SVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 16)
SAN481-TF- YTE	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQAPGRGLEW VAVTSFDGSNEYYIDSVKGRFTISRDN TKNTLYLQMTGLRVEDTALYFC ARDEYTG GFYSVGYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPP SVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 19)
SAN481-EG- YTE	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSCAASGFNFSTYAMHWVRQAPGRGLEW VAVTSFE GSN EYYIDSVKGRFTISRDN TKNTLYLQMTGLRVEDTALYFC ARDEYTG GWYSVGYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPP SVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 22)
SAN481- QFS-YTE	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSCAASGFQFSTYAMHWVRQAPGRGLEW VAVTSFDGSNEYYIDSVKGRFTISRDN TKNTLYLQMTGLRVEDTALYFC ARDEYTG GWYSVGYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPP SVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 24)
SAN481-T	QLQLVESGGGAVQPGRSLKLSCAASGFTFSTYAMHWVRQAPGRGLEW VAVTSFDGSNEYYIDSVKGRFTISRDN TKNTLYLQMTGLRVEDTALYFC ARDEYTG GWYSVGYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 28)

[0084] 특정 예에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 1종의 류코톡신에 결합하고, 예를 들어, 중쇄, 선택적으로 이전의 표에 열거된 중쇄와 조합하여, 다음 표에 열거된 항체의 경쇄를 포함한다.

[0085] [표 6]

[0086] 전장 경쇄 아미노산 서열

항체	전장 경쇄 아미노산 서열 (서열번호)
SAN481	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGNSYNIGSNVYVYQYQFPGTAPKLLIS RSIQRPSGVPDRFSGSKSVTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLRAW VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS (서열번호 10)
SAN481-SY	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSYNIGSNVYVYQYQFPGTAPKLLIS RSIQRPSGVPDRFSGSKSVTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLRAW VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS (서열번호 14)

[0087]
[0088] 아래 실시예에서 사용된 항체의 서열을 표 7에 요약하였다.

[0089] [표 7]

[0090] 항체 CDR, 가변 영역, 및 중쇄 및 경쇄의 서열번호

항체	H CDR	L CDR	VH	VL	H	L
SAN481	1-3	4-6	7	8	9	10
SAN481-YTE	1-3	4-6	7	8	11	10
SAN481-SY-YTE	1-3	12, 5, 6	7	13	11	14
SAN481-T-YTE	1-3	4-6	15	8	16	10
SAN481-TF-YTE	1, 2, 17	4-6	18	8	19	10
SAN481-SYT-YTE	1-3	12, 5, 6	15	13	16	14
SAN481-SY-TF-YTE	1, 2, 17	12, 5, 6	18	13	19	14
SAN481-EG-YTE	1, 20, 3	4-6	21	8	22	10
SAN481-SY-QFS-YTE	1-3	12, 5, 6	23	13	24	14
SAN481-SYT*	1-3	12, 5, 6	15	13	28	14

[0091]
[0092] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 CDR은 코티아 넘버링 체계에 따라 결정할 수 있는데, 이는 면역글로불린 구조적 루프의 위치를 지칭한다(예를 들어, 문헌[Chothia C & Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196: 901-917]; 문헌[Al-Lazikani B *et al.*, (1997) J Mol Biol 273: 927-948]; 문헌[Chothia C *et al.*, (1992) J Mol Biol 227: 799-817]; 문헌[Tramontano A *et al.*, (1990) J Mol Biol 215(1): 175-82]; 및 미국 특허 제 7,709,226호 참고). 전형적으로, 카뎀 넘버링 관례를 이용할 때, 코티아 CDR-H1 루프는 중쇄 아미노산 26 내지 32, 33, 또는 34에 존재하고, 코티아 CDR-H2 루프는 중쇄 아미노산 52 내지 56에 존재하고, 코티아 CDR-H3 루프는 중쇄 아미노산 95 내지 102에 존재하는 한편, 코티아 CDR-L1 루프는 경쇄 아미노산 24 내지 34에 존재하고, 코티아 CDR-L2 루프는 경쇄 아미노산 50 내지 56에 존재하고, 코티아 CDR-L3 루프는 경쇄 아미노산 89 내지 97

에 존재한다. 카뱃 넘버링 관례를 이용하여 넘버링했을 때 코티아 CDR-H1 루프의 말단은 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 다르다(이는 카뱃 넘버링 체계가 H35A와 H35B에 삽입물을 위치시키기 때문이다; 만일 35A와 35B가 존재하지 않는다면, 이러한 루프는 32에서 끝난다; 35A만 존재한다면, 이러한 루프는 33에서 끝난다; 35A와 35B 모두가 존재할 경우, 이러한 루프는 34에서 끝난다).

- [0093] 특정 양태에서, SAN481 또는 SAN481-SYT 항체의 코티아 VH 및 VL CDR을 포함하는 항체 및 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 CDR을 포함하고, 이때, 코티아 및 카뱃 CDR은 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 특정 구현예에서, 카뱃 CDR 및 코티아 CDR의 조합을 포함하는 항체 및 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공된다.
- [0094] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 CDR은 문헌[Lefranc M-P, (1999) *The Immunologist* 7: 132-136] 및 문헌[Lefranc M-P *et al.*, (1999) *Nucleic Acids Res* 27: 209-212]에 기술된 바와 같은 IMGT 넘버링 체계에 따라 결정될 수 있다. IMGT 넘버링 체계에 따르면, VH-CDR1은 위치 26 내지 35에 존재하고, VH-CDR2는 위치 51 내지 57에 존재하고, VH-CDR3은 위치 93 내지 102에 존재하고, VL-CDR1은 위치 27 내지 32에 존재하고, VL-CDR2는 위치 50 내지 52에 존재하고, VL-CDR3은 위치 89 내지 97에 존재한다. 특정 구현예에서, 예를 들어, 위의 문헌[Lefranc M-P (1999)] 및 위의 문헌[Lefranc M-P *et al.*, (1999)]에 기술된 바와 같은, SAN481 또는 SAN481-SYT-YTE 항체의 IMGT VH 및 VL CDR을 포함하는 항체 및 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공된다.
- [0095] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 CDR은 문헌[MacCallum RM *et al.*, (1996) *J Mol Biol* 262: 732-745]에 따라 결정될 수 있다. 또한, 예를 들어, 문헌[Martin A. "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in *Antibody Engineering*, Kontermann and DÜbel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)] 참고. 특정 구현예에서, 문헌[MacCallum RM *et al.*]의 방법에 의해 결정된 SAN481 또는 SAN481-SYT-YTE 항체의 VH 및 VL CDR을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공된다.
- [0096] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 CDR은 AbM 넘버링 체계에 따라 결정될 수 있는데, 이는 카뱃 CDR과 코티아 구조적 루프 사이의 절충을 나타내는 AbM 추가변 영역을 지칭하며, 옥스포드 몰레큘러의 AbM 항체 모델링 소프트웨어(Oxford Molecular Group, Inc.)에 의해 사용된다. 특정 구현예에서, AbM 넘버링 체계에 의해 결정된 바와 같은 SAN481 또는 SAN481-SYT-YTE 항체의 VH 및 VL CDR을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편이 본원에 제공된다.
- [0097] 또 다른 양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)의 반감기를 개선하기 위하여 변형된 임의의 적합한 부류(예를 들어, IgG, IgA, IgD, IgM, 및 IgE)의 불변 영역(Fc)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 돌연변이가 없는 동일한 항체와 비교하여 반감기를 연장시키는 돌연변이를 포함하는 Fc를 포함할 수 있다.
- [0098] Fc 영역 조작은 치료적 항체의 반감기를 연장시키고 생체 내 분해로부터 보호하기 위하여 당해 분야에서 널리 사용된다. 일부 구현예에서, IgG 항체 또는 항원 결합 단편의 Fc 영역은 Fc 수용체-신생아(FcRn)에 대한 IgG 분자의 친화도를 증가시키기 위하여 변형될 수 있는데, Fc 수용체-신생아(FcRn)는 IgG 이화작용을 매개하고, IgG 분자를 분해로부터 보호한다. 적합한 Fc 영역 아미노산 치환 또는 변형은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 3중 치환 M252Y/S254T/T256E("YTE"로 지칭됨)를 포함한다(예를 들어, 미국 특허 7,658,921; 미국 특허 출원 공개 2014/0302058; 및 문헌[Yu *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 61(1): e01020-16 (2017)] 참고). 특정 양태에서, 적어도 1종의 S. 오레우스 류코톡신에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 YTE 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.
- [0099] 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편)은 인간 항체, 인간화 항체, 비 인간 항체, 또는 키메라 항체일 수 있거나, 이로부터 획득될 수 있다. 일 양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 완전 인간 항체이다.
- [0100] 인간 항체, 비 인간 항체, 키메라 항체, 또는 인간화 항체는 시험관 내 공급원(예를 들어, 재조합에 의해 항체를 생산하는 하이브리도마 또는 세포주) 및 생체 내 공급원(예를 들어, 설치류, 인간 편도선)을 통한 것을 포함한다. 임의의 수단에 의해 획득될 수 있다. 항체 생성 방법은 당해 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌[Köhler and Milstein, *Eur. J. Immunol.*, 5: 511-519 (1976)]; 문헌[Harlow and Lane (eds.), *Antibodies:*

A Laboratory Manual, CSH Press (1988)]; 및 문헌[Janeway et al. (eds.), *Immunobiology, 5th Ed.*, Garland Publishing, New York, N.Y. (2001)]에 기술되어 있다. 특정 구현예에서, 인간 항체 또는 키메라 항체는 유전자 이식 동물(예를 들어, 마우스)을 이용하여 생성될 수 있으며, 이때, 하나 이상의 내인성 면역글로불린 유전자가 하나 이상의 인간 면역글로불린 유전자로 교체된다. 내인성 항체 유전자가 인간 항체 유전자로 효과적으로 교체된 유전자이식 마우스의 예는 Medarex HUMAB-MOUSE™, Kirin TC MOUSE™, 및 Kyowa Kirin KM-MOUSE™를 포함하나, 이에 한정되지 않는다(예를 들어, 문헌[Lonberg, *Nat. Biotechnol.*, 23(9): 1117-25 (2005), and Lonberg, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 181: 69-97 (2008)] 참고). 인간화 항체는 예를 들어, 인간 항체 스캐폴드로 비 인간 CDR을 이식하는 것(예를 들어, 문헌[Kashmiri et al., *Methods*, 36(1): 25-34 (2005)]; 및 문헌[Hou et al., *J. Biochem.*, 144(1): 115-120 (2008)] 참고)을 포함하여, 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법을 이용하여 생성될 수 있다(예를 들어, 문헌[An, Z. (ed.), *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N.J. (2009)] 참고). 일 구현예에서, 인간화 항체는 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 2011/0287485 A1에 기술된 방법을 이용하여 생산될 수 있다.

[0101] 특정 양태에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 LukF, LukD, 및 HlgB에 대해 유사한 결합 친화도를 나타낸다.

[0103] **III. 핵산, 벡터 및 숙주 세포**

[0104] 또한, 적어도 1종의 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 하나 이상의 단리된 핵산 서열(선택적으로, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단클론 항체 또는 단편임)이 본원에 제공된다.

[0105] 또한, 본 개시는 적어도 1종의 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 하나 이상의 벡터(선택적으로, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 하나 이상은 단클론 항체 또는 단편임)를 제공한다. 벡터는 예를 들어, 플라스미드, 에피솜, 코스미드, 바이러스 벡터(예를 들어, 레트로바이러스 또는 아데노바이러스), 또는 과지일 수 있다. 적합한 벡터 및 벡터 제조 방법은 당해 분야에 주지되어 있다(예를 들어, 문헌[Sambrook et al., *Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 3rd edition*, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001)], 및 문헌[Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994)] 참고).

[0106] 적어도 1종의 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 서열(선택적으로, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단클론 항체 또는 단편임) 이외에도, 벡터는 바람직하게는 숙주 세포에서 암호화 서열의 발현을 제공하는 발현 조절 서열, 예컨대, 프로모터, 인핸서, 폴리아데닐화 신호, 전사 종결자, 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 등을 포함한다. 예시적인 발현 조절 서열은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Goeddel, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)]에 기술되어 있다.

[0107] 적어도 1종의 류코톡신에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 핵산을 포함하는 벡터(선택적으로 항체 또는 이의 항원 결합 단편 중 하나 이상은 단클론 항체 또는 단편임)는, 임의의 적합한 원핵생물 또는 진핵생물 세포를 포함한, 이에 의해 암호화된 폴리펩티드를 발현할 수 있는 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 따라서, 본 개시는 벡터를 포함하는 단리된 세포를 제공한다. 사용될 수 있는 숙주 세포는 쉽게, 신뢰할 수 있게 성장시킬 수 있고, 합리적으로 신속한 성장 속도를 가지며, 잘 특성화된 발현 시스템을 가지고, 용이하고 효율적으로 형질전환 또는 형질감염시킬 수 있는 것들을 포함한다. 적합한 원핵생물 세포의 예는 바실루스 속(예컨대, 바실루스 서브틸리스 및 바실루스 브레비스), 에셰리키아 속(예컨대, E. 콜라이), 슈도모나스 속, 스트렙토미세스 속, 살모넬라 속, 및 에르위니아 속의 세포를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특히 유용한 원핵생물 세포는 에셰리키아 콜라이의 다양한 균주(예를 들어, K12, HB101(ATCC 번호 33694), DH5a, DH10, MC1061(ATCC 번호 53338), 및 CC102)를 포함한다. 적합한 진핵생물 세포는 당해 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, 효모 세포, 곤충 세포, 및 포유동물 세포를 포함한다. 일 구현예에서, 벡터는 포유동물 세포에서 발현된다. 다수의 적합한 포유동물 숙주 세포가 당해 분야에 공지되어 있으며, 대부분은 American Type Culture Collection(ATCC, 미국 버지니아 주 머너서스 소재)에서 이용 가능하다. 적합한 포유동물 세포의 예는 중국 햄스터 난소 세포(CHO)(ATCC 번호 CCL61), CHO DHFR 세포(Urlob et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97: 4216-4220 (1980)), 인간 배아 신장(HEK) 293 또는 293T 세포(ATCC 번호 CRL1573), 및 3T3 세포(ATCC 번호 CCL92)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 기타 적합한 포유동물 세포주는 원숭이 COS-1(ATCC 번호 CRL1650) 및 COS-7 세포주(ATCC 번호 CRL1651) 및 CV-1 세포주(ATCC 번호 CCL70)이다. 포유동물 세포는 바람직하게는 인간 세포이다. 예를 들어, 포유동물 세

포는 인간 림프계 또는 림프계 유래 세포주, 예컨대, 프리-B 림프구 유래의 세포주, PER.C6® 세포주(Crucell Holland B.V., 네덜란드), 또는 인간 배아 신장(HEK) 293 또는 293T 세포(ATCC 번호 CRL1573)일 수 있다.

- [0108] 본원에 기술된 임의의 항체 또는 항원 결합 단편(선택적으로 단클론 항체 또는 단편)의 아미노산을 암호화하는 핵산 서열은 형질감염, 형질전환, 또는 형질도입에 의해 세포 내로 도입될 수 있다.
- [0109] **IV. 제약 조성물 및 항-스타필로코커스 오레우스 류코톡신 항체의 이용 방법**
- [0110] 본 개시는 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제약상 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0111] 또한, 본 개시는 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열, 또는 이러한 핵산 서열을 포함하는 하나 이상의 벡터를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0112] (예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 하나 이상의 핵산 서열, 또는 하나 이상의 벡터를 포함하는) 본원에 제공된 조성물은 제약상 허용 가능한(예를 들어, 생리적으로 허용 가능한) 조성물일 수 있으며, 이는 담체, 예컨대, 제약상 허용 가능한(예를 들어, 생리적으로 허용 가능한) 담체 및 항체 또는 항원 결합 단편, 핵산 서열, 또는 벡터를 포함한다.
- [0113] 임의의 적합한 담체가 본 개시의 맥락에서 사용될 수 있으며, 이러한 담체는 당해 분야에 주지되어 있다. 담체의 선택은 부분적으로, 조성물이 투여될 수 있는 구체적 부위 및 조성물을 투여하기 위해 사용되는 구체적 방법에 의해 결정될 것이다. 조성물은 선택적으로 멸균될 수 있다. 조성물은 저장을 위하여 냉동 또는 동결건조될 수 있고, 사용 전에 적합한 멸균 담체에 재구성될 수 있다. 조성물은 예를 들어, 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2001)]에 기술된 종래의 기법에 따라 생성될 수 있다.
- [0114] 조성물은 바람직하게는 S. 오레우스 감염을 치료 및/또는 예방하기에 효과적인 양으로 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 이를 위하여, 개시된 방법은 치료적 유효량 또는 예방적 유효량의 류코톡신 결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 전술한 항체 또는 이의 항원 결합 단편(단클론 항체 또는 단편 포함)을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0115] 본 개시는 대상체(예를 들어, 인간)의 스타필로코커스 오레우스(S. 오레우스) 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공하며, 이는 이를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기술된 류코톡신 결합 항체 또는 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하고, 그 결과, S. 오레우스 감염은 대상체에서 치료 또는 예방된다. 또한, 본 개시는 S. 오레우스 감염의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서, 본원에 기술된 류코톡신 결합 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에 기술된 항체 또는 이의 단편을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0116] 본원에 논의된 바와 같이, 스타필로코커스 오레우스는 광범위한 임상 감염을 유발하는 주요 인간 병원체이다. S. 오레우스는 균혈증 및 감염성 심내막염뿐만 아니라, 골관절, 피부 및 연조직, 흉막폐 및 장치 관련 감염의 주요 원인이다. 인간 개체군의 대략 30%에는 S. 오레우스가 서식한다(Wertheim et al., *Lancet Infect. Dis.*, 5: 751-762 (2005)). S. 오레우스 피부 감염의 증상은 예를 들어, 종기, 셀룰라이트, 및 농가진을 포함한다. 또한, S. 오레우스는 식중독, 혈액 중독(균혈증으로도 알려짐), 독성 쇼크 증후군, 및 패혈성 관절염을 유발할 수 있다. S. 오레우스 감염의 역학, 병리생리학, 및 임상 소견은 예를 들어, 문헌[Tong et al., *Clin. Microbiol. Rev.*, 28(3): 603-661 (2015)]에 상세히 기술되어 있고, 몇몇 상이한 S. 오레우스 균주의 게놈이 서열 분석되었다(예를 들어, GenBank/EMBL 등록 번호 BX571856, BX571857, BX571858, FN433596, FN433597, FN433598, HE681097, FR821777, FR821778, FR821779, 및 FR821780 참고). 본원에서 논의된 바와 같이, 대상체(예를 들어, 인간 대상체)는 당뇨병을 앓을 수 있다.
- [0117] 특정 예에서, 치료적 유효량의 류코톡신 결합 항체 또는 항원 결합 단편은 예를 들어, 인간에서, S. 오레우스 관련 패혈증을 억제하고, 독소를 중화시키고, 세포 용해를 억제하고, 다기관 기능장애 또는 전술한 것들의 임의의 조합을 억제하는 양이다.
- [0118] 대안적으로, 약리적 및/또는 생리적 효과는 예방적일 수 있다. 즉, 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 방지한다. 이 점에서, 개시된 방법은 "예방적 유효량"의 류코톡신 결합 항체 또는 항원 결합 단편(단클론 항체 또는 단편 포함)을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0119] 치료적 또는 예방적 효능은 치료된 환자의 주기적인 평가에 의해 모니터링될 수 있다. 며칠 이상 반복 투여하는 경우, 상황에 따라, 원하는 만큼 질환 증상이 억제될 때까지 치료가 반복될 수 있다. 그러나 다른 투여량 요법

이 유용할 수 있으며, 본 개시의 범위 내에 있다. 원하는 투여량은 조성물의 단일 볼루스 투여, 조성물의 다회 볼루스 투여, 또는 조성물의 연속 주입 투여에 의해 전달될 수 있다.

- [0120] 유효량의 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물, 임의의 전술한 것을 암호화하는 핵산 서열, 또는 핵산 서열을 포함하는 벡터가 정맥 내, 복강 내, 피하 및 근육 내 투여 경로를 포함한 표준 투여 기법을 이용하여 대상체, 예컨대, 인간에게 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 비경구 투여에 적합할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는 정맥 내, 근육 내, 피하 및 복강 내 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 정맥 내, 복강 내, 또는 피하 주사에 의한 말초 전신 전달을 이용하여 대상체에게 투여된다.
- [0121] 류코톡신 결합 항체 또는 항원 결합 단편 또는 이를 포함하는 조성물은 단독으로 또는 S. 오레우스 감염을 치료하기 위하여 통상적으로 (예를 들어, 보조제로서) 사용되는 다른 약물과 조합하여 투여될 수 있다. 류코톡신 결합 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 조성물은 예를 들어, 하나 이상의 항생제, 예컨대, 페니실리나제 내성 β-락탐 항생제(예를 들어, 옥사실린 또는 플루클록사실린)와 조합하여 사용될 수 있다. 겐타마이신은 심내막염과 같은 심각한 감염을 치료하는 데 사용될 수 있다. 그러나 대부분의 S. 오레우스 균주는 현재 페니실린에 내성이 있으며, 100명 중 2명은 S. 오레우스의 메티실린 내성 균주(MRSA)를 보유한다. MRSA 감염은 일반적으로 반코마이신으로 치료하고, 경미한 피부 감염은 삼중 항생제 연고로 치료할 수 있다.
- [0122] 치료적 및 예방적 용도 이외에도, 본원에 기술된 임의의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 진단 또는 연구 용도에 이용될 수 있다. 이와 관련하여, 류코톡신 결합 항체 또는 항원 결합 단편은 대상체에서 S. 오레우스 감염을 모니터링하기 위한 분석에 사용될 수 있다. 연구 용도에는 예를 들어, 샘플, 예를 들어, 인간의 체액 또는 세포 또는 조직 추출물에서, S. 오레우스를 검출하기 위한 라벨 및 류코톡신 결합 항체 또는 항원 결합 단편을 이용하는 방법이 포함된다. 류코톡신 결합 항체 또는 항원 결합 단편은 검출 가능한 모이어티를 이용한 공유적 또는 비 공유적 라벨링과 같은, 변형과 함께 또는 변형 없이, 사용될 수 있다. 예를 들어, 검출 가능한 모이어티는 방사성 동위원소(예를 들어, ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, 또는 ¹²⁵I), 형광 또는 화학발광 화합물(예를 들어, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 또는 루시페린), 효소(예를 들어, 알칼리 포스파타제, 베타-갈락토시다제, 또는 양고추냉이 퍼옥시다제), 또는 보결 분자단일 수 있다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 검출 가능한 모이어티에 개별적으로 접합시키기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법이 본 개시의 맥락에서 이용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hunter et al., *Nature*, 194: 495-496 (1962)]; 문헌[David et al., *Biochemistry*, 13: 1014-1021 (1974)]; 문헌[Pain et al., *J. Immunol. Meth.*, 40: 219-230 (1981)]; 및 문헌[Nygren, J., *Histochem. And Cytochem.*, 30: 407-412 (1982)] 참고).
- [0123] 본원에 기술된 임의의 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 단클론 항체 또는 단편), 임의의 전술한 것을 암호화하는 핵산 서열, 핵산 서열을 포함하는 벡터, 또는 임의의 전술한 것을 포함하는 조성물은 키트, 즉, 진단 분석을 수행하기 위한 지침과 함께 미리 결정된 양의 시약의 포장된 조합으로 제공될 수 있다. 류코톡신 결합 항체 또는 항원 결합 단편이 효소로 라벨링된 경우, 키트는 바람직하게는 효소에 필요한 기질 및 보조 인자(예를 들어, 검출 가능한 발색단 또는 형광단을 제공하는 기질 전구체)를 포함한다. 또한, 안정화제, 완충제(예를 들어, 차단 완충액 또는 용해 완충액) 등과 같은 다른 첨가제가 키트에 포함될 수 있다. 다양한 시약의 상대적인 양은 분석의 감도를 실질적으로 최적화하는 시약 용액의 농도를 제공하기 위하여 달라질 수 있다. 시약은 용해 시 적절한 농도의 시약 용액을 제공할 부형제를 포함한, 건조 분말(일반적으로 동결건조됨)로 제공될 수 있다.
- [0124] 다음의 실시예는 본 발명을 추가로 설명하지만, 물론 그 범위를 어떤 방식으로든 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.
- [0125] 실시예 1
- [0126] 항-류코톡신 항체 SAN481은 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 이들 서열에서 몇몇 서열의 불리한 점들이 확인되었다. 예를 들어, (VH-CDR3의) 중쇄 W100a 및 (Fc 도메인의) M256의 산화가 관찰되었다. 또한, 가변 중쇄의 글리코실화 부위(NFS)는 70% 글리코실화되었다. VL-CDR1에서 두 개의 NS 탈아미드화 부위가 확인되었고, VH-CDR2에서 DG/DS 이성질화 부위가 확인되었다. 또한, 광 감도는 1 wk CWL-2kLux에서 SAN481의 응집을 3.5% 증가시켰다.
- [0127] 개선된 SAN481 항체 변이체를 달성하기 위하여, 일련의 서열 변이체를 설계하고 테스트하였다. 변이체는 항체의 류코톡신 중화 활성에 영향을 미치지 않고 이러한 불리한 점을 개선하고 반감기를 증가시키도록 설계되었다. (서열의 불리한 점을 제거하려는 초기 시도는 LukSF에 대한 결합 및 중화 활성의 손실을 초래하였다. 이러한 초

기 시도에는 N28T 돌연변이를 포함하는 구성체에서 W102를 F, Y, A, L, I, G 및 V로 돌연변이시키는 것이 포함되었다.) 반감기 연장을 위해 YTE 돌연변이가 사용되었으며, 이 동일한 돌연변이는 Fc 영역에서 메티오닌 산화 부위(잔기 M256)도 제거한다.

[0128] 다음으로, 이러한 변이체의 LukSF에 대한 결합 및 중화 효능, 광 안정성 및 개발 가능성을 테스트하였다. 결과를 아래 표 8에 요약하였으며, 추가 정보는 다음 실시예에서 찾을 수 있다.

[0129] [표 8]

[0130] SAN481 및 SAN481 변이체

변이체	IC50 (LukSF) HL-60 μg/mL	IC50 (HIgAB) HL-60 μg/mL	Kd LukF M	역가 Mg/L	mon.(%) 단백질 A	mon. 손실(%) (안정성)	1 Wk 광 안정성 agg. 변화(%)
SAN481	0.16	0.57	1.63E-10		99.1%	2.19	3.54%
SAN481 -YTE	0.15	0.54	1.48E-11	475	99.8%	-0.05	0.48%
SAN481 -SY- YTE	0.18	0.55	1.01E-10	834	99.7%	0.18	0.00%
SAN481 -T-YTE	0.17	0.54	<1.0E-12	800	99.4%	-0.02	0.49%
SAN481 -TF- YTE	0.81	0.44	1.21E-09	778	99.2%	3.92	시험하지 않음
SAN481 -SYT- YTE	0.16	0.54	1.01E-10	694	99.5%	0.27	0.18%

"mon." = 단량체

"agg." = 응집

[0131]

[0132] SAN481-SYT-YTE는 LukSF, LukED 및 HIgAB에 대해 SAN481과 유사한 IC50을 가지며, 광 노출 하에서 최소한의 응집 증가를 나타냈고, 유의미한 CDR 탈아미드화 및 이성질화(1.1 %)가 검출되지 않았으며, 안정성 문제가 없고, 자가 결합이 없고, 비 특이적 결합이 없다는 점에서, 유리한 특정 변이체로서 선택되었다.

[0133] 실시예 2

[0134] 이 실시예는 다른 SAN481 변이체와는 달리, SAN481-SYT-YTE 항체가 SAN481의 시험관 내 활성을 유지함을 보여준다.

[0135] SAN481 변이체의 활성을 평가하기 위하여 시험관 내 분석을 수행하였다. 이러한 분석에서, 분화된 HL60 인간 단핵구 세포(2.5e4 웰/25 μl)를 37°C에서 2시간 동안 도 1에 표시된 바와 같은 LukSF(각각 100 ng/ml) 또는 HIgAB(각각 400 ng/ml) 및 각 mAb 돌연변이체의 연속 희석액(25 μl)의 혼합물 50 μl와 인큐베이션시켰다. 세포 생존율 백분율을 Cell Glo 분석법을 이용하여 측정하고, 다음과 같이 계산하였다: 100*[(OD450 세포+mAb)/(OD450 세포 단독)]. 생존율의 50%의 역제를 달성하는 데 필요한 mAb의 농도(IC₅₀)를 계산하고, 표 9에 보고하였다.

[0136] [표 9]

[0137] SAN481 변이체의 LukSF 및 HIgAB 활성

변이체	LukSF 에 대한 IC ₅₀ (μ g/ml)	WT 대비 IC ₅₀ 배수 손실	HIgAB 에 대한 IC ₅₀ (μ g/ml)	WT 대비 IC ₅₀ 배수 손실
SAN481-YTE (QD1)	0.1499	0.9375	0.5399	0.9497
SAN481-SY-YTE (QD2)	0.1826	1.1420	0.5513	0.9697
SAN481-T-YTE (QD3)	0.1656	1.0356	0.5388	0.9478
SAN481-TF-YTE (QD4)	0.8109	5.0713	0.4406	0.7750
SAN481-SYT-YTE (QD5)	0.1617	1.0113	0.5404	0.9506
SAN481-SYTF-YTE (QD6)	1.369	8.5616	0.4929	0.8670
SAN481-EG-YTE (QD11)	0.2006	1.2545	0.503	0.8848
SAN481-SY-QFS-YTE (QD12)	0.1579	0.9875	0.5513	0.9698
SAN481	0.1599		0.5685	

[0138]

[0139] SAN481-TF-YTE 및 SAN481-SYTF-YTE 항체는 각각 SAN481과 비교하여 LukSF에 대해 5.07 및 8.56배의 효능을 상실하였다. 그러나 SAN481-SYT-YTE 항체는 그렇지 않았다.

[0140]

실시예 3

[0141]

이 실시예는 SAN481-SYT-YTE 항체가 SAN481 항체와 비슷한 시험관 내 류코톡신 중화를 나타냄을 보여준다.

[0142]

시험관 내 류코톡신 중화 활성을 세포 생존율을 측정하는 분석에 의해 테스트하였다. 더욱 구체적으로, 분화된 HL60 인간 단핵구 세포(2.5e4 웰/25 μ l)를 37°C에서 2시간 동안 도 2에 표시된 바와 같은 LukSF(각각 100 ng/ml), LukED(각각 2000 ng/ml), HIgCB(각각 200 ng/ml) 또는 HIgAB(각각 400 ng/ml) 및 SAN481 또는 SAN481-SYT-YTE의 연속 희석액(25 μ l)의 혼합물 50 μ l와 인큐베이션시켰다. 세포 생존율 백분율을 Cell Glo 분석법을 이용하여 측정하고, 다음과 같이 계산하고, 도 2에 그래프로 나타냈다: $100 * [(OD450 \text{ 세포} + \text{독소} + \text{mAb}) / (OD450 \text{ 세포 단독})]$.

[0143]

도 2에 나타난 결과는 SAN481-SYT-YTE 및 SAN481이 LukSF, HIgAB, HIgBC, 및 LukED의 전부에 대해 유사한 시험관 내 중화 활성을 가짐을 보여준다.

[0144]

실시예 4

[0145]

이 실시예는 SAN481-SYT-YTE가 우월한 광안정성을 나타냄을 보여준다.

[0146]

SAN481 변이체의 광안정성을 테스트하였다. 이러한 분석에서, 제조항원에 대한 mAb 변이체의 결합 친화도를 Octet384 기기(ForteBio, 미국 캘리포니아 주 멘로 파크 소재)에서 바이오층 간섭 측정에 의해 측정하였다. 고유한 결합 친화도를 결정하기 위하여, PBS pH 7.2, 3 mg/mL BSA, 0.05%(v/v)의 tween 20(1× Kinetics Buffer, ForteBio) 중의 2 μ g/mL의 항체를 항-인간 IgG Fc 바이오센서(ForteBio)에 의해 포획하였다. 세척 후, 항원 단백질의 연속 희석액을 이용하여 결합 및 해리 측정을 수행하였다. Octet384 소프트웨어 v.7.2.를 이용하여 데이터의 비 선형 적합으로부터 두 개의 속도 상수의 비율(koff/kon)로서 해리 상수(KD)를 추론하였다.

[0147]

결과를 아래의 표 10 및 표 11에 나타내었다.

[0148]

[표 10]

[0149] SAN481 변이체의 1주일 광안정성

변이체		agg(%)	mon(%)	frag(%)	IC ₅₀ (LukSF) HL-60 (ug/mL)	IC ₅₀ (HIgAB) HL-60 (ug/mL)
SAN481	명	4.18	94.96	0.84		
SAN481	암	0.70	98.76	0.52	0.16	0.569
SAN481-YTE (QD1)	명	0.7	98.46	0.83	0.233	0.821
SAN481-YTE (QD1)	암	0.22	99.24	0.53	0.209	0.704
SAN481-SY- YTE (QD2)	명	0.46	99.2	0.32	0.241	0.736
SAN481-SY- YTE (QD2)	암	0.47	99.19	0.33	0.221	0.721
SAN481-T-YTE (QD3)	명	1.32	98.04	0.62	0.205	0.624
SAN481-T-YTE (QD3)	암	0.83	98.71	0.44	0.193	0.707
SAN481-SYT- YTE (QD5)	명	0.37	99.23	0.39	0.184	0.645
SAN481-SYT- YTE (QD5)	암	0.19	99.47	0.33	0.163	0.576

[0150]

[0151] [표 11]

[0152] 광 스트레스 처리한 SAN481, SAN481-YTE 및 SAN481-SYT-YTE의 옥텟 결합 활성

항원	항체/조건	KD (M)	Kon (1/Ms)	koff (1/s)
LukD	SAN481	<1.0E-12	3.48E+05	<1.0E-07
	SAN481-YTE (QD1) / 암	<1.0E-12	2.77E+05	<1.0E-07
	SAN481-YTE (QD1) / 명	<1.0E-12	294200	<1.0E-07
	SAN481-SYT-YTE (QD5) / 암	<1.0E-12	2.79E+05	<1.0E-07
	SAN481-SYT-YTE (QD5) / 명	<1.0E-12	2.63E+05	<1.0E-07
Luk F	SAN481	9.93E-11	4.02E+05	3.99E-05
	SAN481-YTE (QD1) / 암	2.32E-10	2.83E+05	6.55E-05
	SAN481-YTE (QD1) / 명	2.26E-10	2.87E+05	6.47E-06
	SAN481-SYT-YTE (QD5) / 암	1.01E-10	3.65E+05	3.69E-05
	SAN481-SYT-YTE (QD5) / 명	<1.0E-12	2.57E+05	<1.0E-07
HIgB	SAN481	1.51E-10	2.90E+05	4.38E-05
	SAN481-YTE (QD1) / 암	<1.0E-12	2.40E+05	<1.0E-07
	SAN481-YTE (QD1) / 명	<1.0E-12	2.65E+05	<1.0E-07
	SAN481-SYT-YTE (QD5) / 암	1.91E-11	2.55E+05	4.88E-06
	SAN481-SYT-YTE (QD5) / 명	<1.0E-12	2.44E+05	<1.0E-07

[0153]

[0154] 결과는 SAN481-SYT-YTE의 우월한 광안정성 및 SAN481-SYT-YTE의 광 스트레스 샘플에 대한 결합 손실이 없음을 증명한다.

[0155] 본원에 인용된 간행물, 특허 출원 및 특허를 포함한 모든 참고문헌은 각각의 참고문헌이 개별적으로 그리고 구체적으로 참조로 포함되는 것으로 표시되고 본원에 그 전문이 제시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

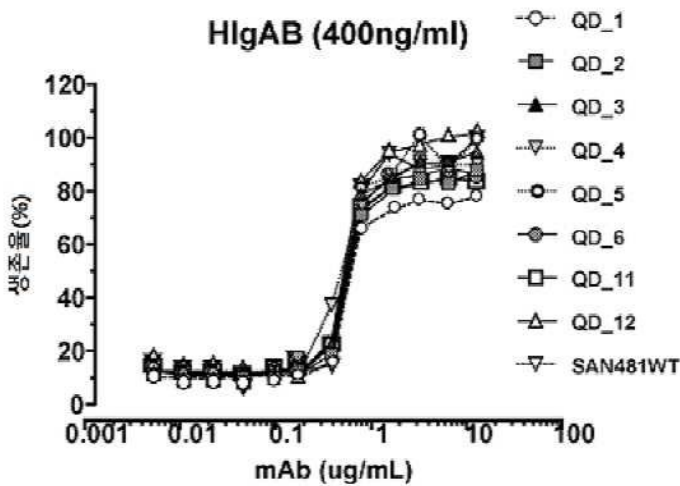
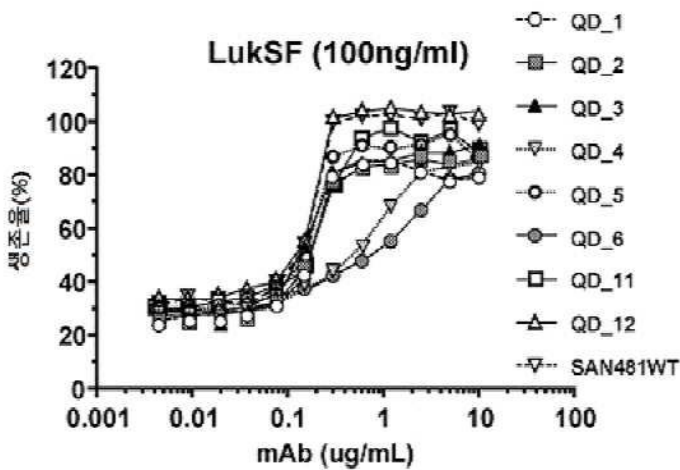
[0156] 본 발명을 설명하는 맥락에서 (특히 다음 청구 범위의 맥락에서) 용어 "하나("a" 및 "an" 및 "the)" 및 "적어도 하나" 및 유사한 지시어의 사용은 본원에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 용어 "적어도 하나"와 함께 하나 이상의 항목의 목록을 사용하는 것(예를 들어, "A와 B 중 적어도 하나")은 본원에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 열거된 항목에서 선택된 하나의 항목(A 또는 B) 또는 열거된 항목 중 둘 이상의 임의의 조합(A 및 B)을 의미하는 것으로 해석된다. 용어 "포함하는(comprising)", "갖는(having)", "포함하는(including)", 및 "함유하는(containing)"은 달리 언급되지 않는 한 개방형 용어로 해석되어야 한다(즉, "포함하나, 이에 한정되지 않는"을 의미함). 본원에서 값의 범위의 열거는 단지, 달리 본원에 지시되지 않는 한, 상기 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 속기 방법으로서 사용하기 위한 것이며, 각각의 개별 값은 마치 본원에 개별적으로 열거된 것처럼 본 명세서에 포함된다. 본원에 기술된 모든 방법은 본원에 달리 지시되지 않는 한 또는 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적 언어(예로, "예컨대")의 사용은 단순히 본 발명을 더 잘 예시하기 위한 것이며, 달리 청구되지 않는 한, 본 발명의 범위에 제한을 부과하지 않는다. 명세서에서의 어떤 말도 임의의 청구되지 않은 요소를 본 발명의 실시예에 필수적인 것으로 시사하는 것으로 간주되어서는 안 된다.

[0157]

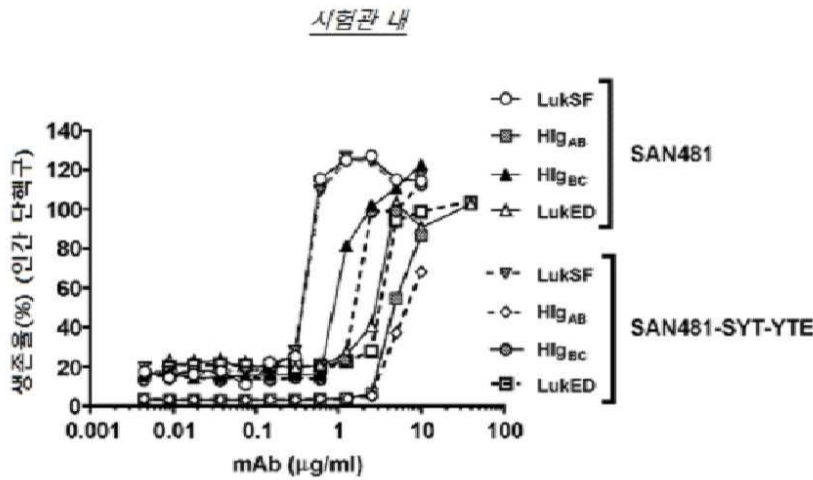
본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 공지된 최선의 모드를 포함하여 본 발명의 바람직한 구현예가 본원에 기술된다. 이러한 바람직한 구현예의 변형은 상기 설명을 읽으면 당업자에게 명백해질 수 있다. 본 발명자들은 당업자가 이러한 변형을 적절히 채택할 것을 기대하며, 본 발명자들은 본원에서 구체적으로 기술된 것 외에 다르게도 본 발명을 실시하고자 한다. 따라서, 본 발명은 적용 가능한 법률에 의해 허용되는 바와 같이 여기에 첨부된 청구범위에 언급된 주제의 모든 변형 및 균등물을 포함한다. 또한, 본원에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 모든 가능한 변형에서 위에서 기술된 요소의 임의의 조합이 본 발명에 포함된다.

도면

도면1



도면2



도면3

HlgB	GEGKITPVSVKVDDKVTLYKTTATADSDKFKISQILTFNFIKDKSYDKDTLVLKATGNI	60
LukF	GAQHITPVSEKKVDDKITLYKTTATSDSKLKISQILTFNFIKDKSYDKDTLLKAAGNI	60
LukD	GAQHITPVSEKKVDDKITLYKTTATSDNDKLNISQILTFNFIKDKSYDKDTLVLKAAGNI	60
	* :***** *****:*****:*,*,:*****:*****:***:***	
HlgB	NSGFVKPNPNNDYDFSKLYWGAKYNVSISSQSNDSVNVVDYAPKNQNEEFQVQNTLGYTFG	120
LukF	YSGYTKPNPKDTISSQFYWGSKYNISINSDSNDVNVVDYAPKNQNEEFQVQQTIVGYSYG	120
LukD	NSGYKKPNPKDYNYSQFYWGGKYNVSVSSESDAVNVVDYAPKNQNEEFQVQQTIVGYSYG	120
	** : ****:* *::**:* **:*:*,*:*:*****:*****:***:***:*	
HlgB	GDISISNGLSGGLNGNTAFSETINYKQESYRTTSLRNTNYKNVGVGVEAHKIMNNGWGPY	180
LukF	GDINISNGLSGGGNGSKSFSETINYKQESYRTSLDKRTNFKKIGWDVEAHKIMNNGWGPY	180
LukD	GDINISNGLSGGLNGSKSFSETINYKQESYRTTIDRKTNHKSIWGVGVEAHKIMNNGWGPY	180
	, ** **,.:*****:*****:*,*,:**,*:***,*****	
HlgB	GRDSFHPTYGNELFLAGRQSSAYAGQNFIAQHQMPLLSRSNPNPEFLSVLSHRQDGAKKS	240
LukF	GRDSYHSTYGNEMPLGSRQSNLNAGQNFLEYHKMPVLSRGNPNPEFIGVLSRKQNAAKKS	240
LukD	GRDSYDPTYGNELFLGGRQSSSNAGQNFLEPHQMPLLARGNPNPEFISVLSHKQNDTKKS	240
	****:., *****:*,*.,***, *****: *,**:*:*,*****:.,***:*,:***	
HlgB	KITVTYQREMDLYQIRWNGFYWAGANYKNEKTRTFKSTYEIDWENHKVLLDTKETENNK	300
LukF	KITVTYQREMDRYTNFWNLHWIGNINNYKDNRATHTSIYVDWENHTVVKLIDTQSKKKNP	300
LukD	KIKVTYQREMDRYTNQWNRHLHWGNNYKNQNTVTFSTIYVDWQNHVTKLIGTDSKETNP	300
	.**** * **::** * ***: : *..* **:***:***:*:*.***.*	
HlgB	-- 300	
LukF	MS 302	
LukD	GV 302	

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MedImmune, LLC

Humabs BioMed SA

<120> Antibodies Directed Against Staphylococcus Aureus Leukotoxins

<130> 2943.103PC02
<150> US 62/743,501
<151> 2018-10-09
<160> 28
<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> SAN481 VH CDR1

<400> 1
Thr Tyr Ala Met His
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> SAN481 VH CDR2

<400> 2
Val Thr Ser Phe Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ile Asp Ser Val Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 3
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> SAN481 VH CDR3

<400> 3
Asp Glu Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Ser Val Gly Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN 481 VL CDR1

<400> 4

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

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481 VL CDR2

<400> 5

Arg Ser Ile Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481 VL CDR3

<400> 6

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Arg Ala Trp Val

1 5 10

<210> 7

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481 VH

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481 Heavy Chain

<400> 9

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

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

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

Ala Val Thr Ser Phe Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ile Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Glu Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Ser Val Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 10
 <211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481 Light Chain

<400> 10

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

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

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

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

 195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 11

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481-YTE Heavy Chain

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

Pro Gly Lys

450

<210> 12

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481-SY VL CDR1

<400> 12

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

1 5 10

<210> 13

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481-SY VL

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 14

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481-SY Light Chain

<400> 14

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

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

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

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

 195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

 210 215

<210> 15

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481-T VH

<400> 15

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

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

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

Ala Val Thr Ser Phe Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ile Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Glu Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Ser Val Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 16

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481-T-YTE Heavy Chain

<400> 16

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

1 5 10 15

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

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

Ala Val Thr Ser Phe Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ile Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Glu Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Ser Val Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481-TF VH

<400> 18

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 19

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481-TF-YTE Heavy Chain

<400> 19

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 20
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SAN481-EG VH CDR2
 <400> 20
 Val Thr Ser Phe Glu Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ile Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 21

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481-EG VH

<400> 21

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 22

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481-EG-YTE Heavy Chain

<400> 22

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

Ala Val Thr Ser Phe Glu Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ile Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Glu Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Ser Val Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 24

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481-QFS-YTE Heavy Chain

<400> 24

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

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

Ala Arg Asp Glu Tyr Thr Gly Gly Trp Tyr Ser Val Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<220><223> LukD

<400> 26

Gly Ala Gln His Ile Thr Pro Val Ser Glu Lys Lys Val Asp Asp Lys

1 5 10 15

Ile Thr Leu Tyr Lys Thr Thr Ala Thr Ser Asp Asn Asp Lys Leu Asn

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

Lys Lys Pro Asn Pro Lys Asp Tyr Asn Tyr Ser Gln Phe Tyr Trp Gly

65 70 75 80

Gly Lys Tyr Asn Val Ser Val Ser Ser Glu Ser Asn Asp Ala Val Asn

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

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

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

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

 195 200 205

Leu Pro Thr His Gln Met Pro Leu Leu Ala Arg Gly Asn Phe Asn Pro

 210 215 220

Glu Phe Ile Ser Val Leu Ser His Lys Gln Asn Asp Thr Lys Lys Ser

225 230 235 240

Lys Ile Lys Val Thr Tyr Gln Arg Glu Met Asp Arg Tyr Thr Asn Gln
 245 250 255

Trp Asn Arg Leu His Trp Val Gly Asn Asn Tyr Lys Asn Gln Asn Thr
 260 265 270

Val Thr Phe Thr Ser Thr Tyr Glu Val Asp Trp Gln Asn His Thr Val
 275 280 285

Lys Leu Ile Gly Thr Asp Ser Lys Glu Thr Asn Pro Gly Val
 290 295 300

<210> 27

<211> 300

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HIgB

<400> 27

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

1 5 10 15

Val Thr Leu Tyr Lys Thr Thr Ala Thr Ala Asp Ser Asp Lys Phe Lys
 20 25 30

Ile Ser Gln Ile Leu Thr Phe Asn Phe Ile Lys Asp Lys Ser Tyr Asp
 35 40 45

Lys Asp Thr Leu Val Leu Lys Ala Thr Gly Asn Ile Asn Ser Gly Phe
 50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Lys Tyr Asn Val Ser Ile Ser Ser Gln Ser Asn Asp Ser Val Asn
 85 90 95

Val Val Asp Tyr Ala Pro Lys Asn Gln Asn Glu Glu Phe Gln Val Gln
 100 105 110

Asn Thr Leu Gly Tyr Thr Phe Gly Gly Asp Ile Ser Ile Ser Asn Gly
 115 120 125

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

130 135 140
 Tyr Lys Gln Glu Ser Tyr Arg Thr Thr Leu Ser Arg Asn Thr Asn Tyr
 145 150 155 160
 Lys Asn Val Gly Trp Gly Val Glu Ala His Lys Ile Met Asn Asn Gly
 165 170 175
 Trp Gly Pro Tyr Gly Arg Asp Ser Phe His Pro Thr Tyr Gly Asn Glu
 180 185 190
 Leu Phe Leu Ala Gly Arg Gln Ser Ser Ala Tyr Ala Gly Gln Asn Phe

195 200 205
 Ile Ala Gln His Gln Met Pro Leu Leu Ser Arg Ser Asn Phe Asn Pro
 210 215 220
 Glu Phe Leu Ser Val Leu Ser His Arg Gln Asp Gly Ala Lys Lys Ser
 225 230 235 240
 Lys Ile Thr Val Thr Tyr Gln Arg Glu Met Asp Leu Tyr Gln Ile Arg
 245 250 255
 Trp Asn Gly Phe Tyr Trp Ala Gly Ala Asn Tyr Lys Asn Phe Lys Thr

260 265 270
 Arg Thr Phe Lys Ser Thr Tyr Glu Ile Asp Trp Glu Asn His Lys Val
 275 280 285
 Lys Leu Leu Asp Thr Lys Glu Thr Glu Asn Asn Lys
 290 295 300

<210> 28

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SAN481-T Heavy Chain

<400> 28

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

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

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

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

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

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450