



등록특허 10-2495666



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월06일
(11) 등록번호 10-2495666
(24) 등록일자 2023년01월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *G01N 33/68* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7020382(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2019년03월13일
심사청구일자 2022년07월15일
- (85) 번역문제출일자 2022년06월15일
- (65) 공개번호 10-2022-0088802
- (43) 공개일자 2022년06월28일
- (62) 원출원 특허 10-2021-7037484
원출원일자(국제) 2019년03월13일
심사청구일자 2021년11월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/022108
- (87) 국제공개번호 WO 2019/178269
국제공개일자 2019년09월19일
- (30) 우선권주장
62/642,938 2018년03월14일 미국(US)
62/803,235 2019년02월08일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20170335007 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

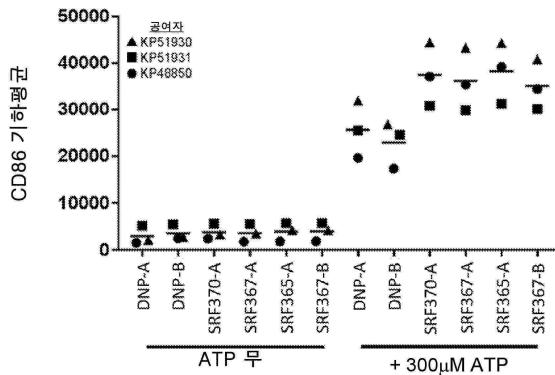
전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 김종호

(54) 발명의 명칭 CD39에 결합하는 항체 및 이의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 항-CD39 항체 및 이의 항원 결합 부분 및 암의 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1a

(52) CPC특허분류

G01N 33/68 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
G01N 2333/70596 (2013.01)

(72) 발명자

워렌, 마이클

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8층

돌락, 오스틴

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8층

데버록스, 에릭

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8층

홀랜드, 파멜라 엠.

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8층

자이디, 타우케르

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8층

라우쉬, 매튜

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8층

프린츠, 비앙카

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7
닐슨, 넬스 피.

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7
다스, 소냐

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8층

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

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

i) (a) 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (b) 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; (c) 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; (d) 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (e) 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (f) 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3; 또는
ii) (a) 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (b) 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; (c) 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; (d) 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (e) 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (f) 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3;
를 포함하는 항-CD39 항체를 암호화하는 단리된 핵산.

청구항 27

제26항에 있어서,

i) 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 V_H , 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 V_L ; 또는
ii) 서열번호 35, 47, 49 또는 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄

를 포함하는 항-CD39 항체를 암호화하는 단리된 핵산.

청구항 28

서열번호 34의 핵산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 서열번호 44의 핵산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (V_L)을 포함하는, 항-CD39 항체를 암호화하는 단리된 핵산.

청구항 29

제28항에 있어서, 항체가 서열번호 36, 48, 50 또는 52의 핵산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열번호 46의 핵산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 핵산.

청구항 30

제29항에 있어서, 항체가 서열번호 36의 핵산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열번호 46의 핵산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 핵산.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항의 핵산을 포함하는 백터.

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

제34항의 백터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 38

삭제

청구항 39

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항의 핵산에 의해 암호화된 항체를 생산하는 숙주 세포.

청구항 40

삭제

청구항 41

제39항의 숙주 세포를 항체 발현에 적합한 조건하에 배양하고 숙주 세포에 의해 생산된 항체를 회수하는 것을 포함하는, 항-CD39 항체의 제조 방법.

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

제41항의 방법에 의해 생산된 항-CD39 항체를 포함하는, 암을 치료하기 위한 키트.

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

(i) 항체와 인간 CD39 간의 상호작용이 발생하게 하는 조건 하에 샘플을 제41항의 방법으로 제조된 항-CD39 항체와 접촉시키는 단계, 및 (ii) 항체와 샘플 사이의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플에서 인간 CD39를 생체외 검출하기 위한 방법.

청구항 66

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 출원은 2018년 3월 14일자에 출원된 미국 가출원 제62/642,938호 및 2019년 2월 8일자에 출원된 미국 가출원 제62/803,235호의 우선권의 이익을 주장하고, 이들은 그 전문이 참고로 포함된다.

[0002]

서열 목록

[0003]

본 출원은 ASCII 형식으로 전자로 제출되었고 본원에 그 전문이 참고로 포함된 서열 목록을 함유한다. 2019년 3월 12일자에 생성된 상기 ASCII 사본은 01219-0003-00PCT_ST25.txt로 명명되고, 크기가 178,244 바이트이다.

배경 기술

[0004]

암은 악성 세포가 위험 또는 외래로 인식되는 것을 막도록 면역 억제 경로를 전복시킴으로써 성장할 수 있다. 이 기전은 암이 면역계에 의해 제거되는 것을 막고, 질환이 매우 초기 단계로부터 치사 상태로 진행하게 한다. 면역요법은 거부-유형 과정을 직접 자극하거나 억제 경로를 차단함으로써 암과 싸우는 환자의 면역계를 변형시키는 새로 개발한 중재이다. 엑토뉴클레오티다아제(ectonucleotidase) CD39 및 CD73에 의해 생성된 세포외 아데노신은 항종양 면역 반응을 방해하는 새로 인식된 "면역 관문 매개자"이다. 아데노신은 종양 미세환경(TME: tumor microenvironment) 내에 면역조절 대사물질이다. 일부 암에서, 세포외 아데노신은 축적하고, 후속하여 T 세포, 수지상 세포(DC: dendritic cell) 및 NK 세포를 포함하는 면역 세포의 기능을 저해하여 항종양 면역 억제에 기여하고 종양 성장을 지지한다.

[0005] 엑토뉴클레오티다아제 CD39는 세포외 아데노신 삼인산(ATP: adenosine triphosphate) 및 아데노신 이인산(ADP: adenosine diphosphate)를 가수분해하여 아데노신을 생성시키고, 아데노신은 아데노신 수용체에 결합하고, T-세포 및 자연 살해(NK: natural killer)-세포와 같은 면역 세포를 저해하여 면역계를 억제한다. CD39의 과발현은 소정의 유형의 암을 갖는 환자에서 불량한 예후와 연관된다. TME 내에서, 아데노신 경로는 아데노신으로의 ATP의 세포외 전환 및 면역 세포 상의 A2A/A2B 아데노신 수용체를 통한 아데노신의 신호전달을 지칭한다. 정상 상태 하에서, CD39는 면역억제 아데노신 및 면역자극 ATP의 세포외 수준의 균형을 유지하도록 작용한다. 건강한 조직에서, ATP가 CD39에 의해 신속히 분해되고 아데노신 일인산 또는 AMP를 생성하고, 이후 이것이 CD73에 의해 아데노신으로 전환되므로, ATP는 세포외 환경에서 거의 검출 가능하지 않다. 암을 포함하는 세포 스트레스의 상태 하에서, 세포외 ATP 수준은 유의미하게 상승하지만, ATP가 신속히 분해되어 높은 수준의 아데노신과 연결되어 낮은 수준의 ATP를 생성하므로, 면역계에 의한 종양 인식 및 이에 따른 종양에 대한 면역 반응이 방해된다.

[0006] 신규의 암 치료제의 개발에 대한 충족되지 않은 필요성이 지속한다. 기존의 치료제 및 치료 요법과의 신규의 병용은 다양한 암과 보다 효과적으로 싸우는 데 또한 필요하다.

발명의 내용

개시내용의 요약

[0008] 높은 친화도 및 특이성으로 인간 CD39(분화 클리스터 39)에 결합하고 이를 길항시키는 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 본원에 개시된다. 개시된 항-CD39 항체는 CD39의 비경쟁적 알로스테릭 저해제이다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체는 기질(ATP) 결합을 허용하지만, 이것이 ADP 및/또는 아데노신으로 전환하는 것을 막아 종양 미세환경(TME)에서 ATP의 수준을 유지시키거나 향상시키고/시키거나, TME에서 원치 않는 수준의 아데노신을 방지한다. 항체 분자를 암호화하는 핵산 분자, 발현 벡터, 숙주 세포 및 항체 분자를 제조하는 방법이 또한 제공된다. 항체 분자를 포함하는 약학적 조성물이 또한 제공된다. 본원에 개시된 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 면역 장애 및 암을 포함하는 장애를 치료하고/하거나, 예방하고/하거나, 진단하기 위해 (단독으로 또는 다른 치료제 또는 절차와 병용되어) 사용될 수 있다. 따라서, 항-CD39 항체 분자를 사용하여 암 및 면역 장애를 포함하는 다양한 장애를 치료하고/하거나 진단하기 위한 조성물 및 방법이 본원에 개시된다.

[0009] 일 양태에서, 본 개시내용은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 항체를 포함하는 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기 특성 중 하나 이상을 나타낸다:

- [0010] (a) 제조합 인간 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하는 특성;
- [0011] (b) 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 CD39에 결합하는 특성;
- [0012] (c) 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키는 특성;
- [0013] (d) 인간 CD39에 의해 세포외 아데노신 삼인산(eATP) 또는 세포외 아데노신 이인산(eADP)이 세포외 아데노신 일인산(eAMP)으로 전환하는 것을 저해하거나 감소시키는 특성;
- [0014] (e) eATP의 수준을 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0015] (f) 세포외 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시키는 특성;
- [0016] (g) eATP의 면역자극 수준을 유지시키거나 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0017] (h) 림프구의 증식을 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0018] (i) 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0019] (j) 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0020] (k) 종양에서 대식세포 침윤을 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0021] (l) 대식세포 유인 케모카인의 분비를 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0022] (m) 조직의 종양 미세환경에서 인간 CD39를 길항시키는 특성;
- [0023] (n) 사이노몰거스 CD39와 교차-반응하는 특성; 및
- [0024] (o) (a) 내지 (n)의 어느 하나의 조합.

- [0025] 일부 실시형태에서, 하기를 포함하거나 이들로 이루어지거나 본질적으로 이들로 이루어진 단리된 항-CD39 항체가 제공된다:
- [0026] i) 각각 서열번호 1, 2 및 3을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 11, 12 및 13을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는
- [0027] ii) 각각 서열번호 4, 5 및 6을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 15, 16 및 17을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는
- [0028] iii) 서열번호 7의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 가변 중쇄, 및 서열번호 7의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 가변 경쇄; 또는
- [0029] iv) 서열번호 9의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0030] v) 서열번호 21의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0031] vi) 서열번호 23의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0032] vii) 서열번호 25의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0033] viii) 각각 서열번호 27, 28 및 29를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 37, 38 및 39를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는
- [0034] ix) 각각 서열번호 30, 31 및 32를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 40, 41 및 42를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는
- [0035] x) 서열번호 33의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 가변 중쇄, 및 서열번호 43의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 가변 경쇄; 또는
- [0036] xi) 서열번호 35의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 45의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0037] xii) 서열번호 47의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 45의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0038] xiii) 서열번호 49의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 45의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0039] xiv) 서열번호 51의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 45의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0040] xv) 각각 서열번호 53, 54 및 55를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 63, 64 및 65를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는
- [0041] xvi) 각각 서열번호 56, 57 및 58을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 66, 67 및 68을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는

- [0042] xvii) 서열번호 59의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 가변 중쇄, 및 서열번호 69의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 가변 경쇄; 또는
- [0043] xviii) 서열번호 61의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 71의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0044] xix) 서열번호 73의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 71의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0045] xx) 서열번호 75의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 71의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0046] xxi) 서열번호 77의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 71의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0047] xxii) 각각 서열번호 79, 80 및 81을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 89, 90 및 91을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는
- [0048] xxiii) 각각 서열번호 82, 83 및 84를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 92, 93 및 94를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는
- [0049] xxiv) 서열번호 85의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 가변 중쇄, 및 서열번호 95의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 가변 경쇄; 또는
- [0050] xxv) 서열번호 87의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 97의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0051] xxvi) 서열번호 99의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 97의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0052] xxvii) 서열번호 101의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 97의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0053] xxviii) 서열번호 103의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 97의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0054] xxix) 각각 서열번호 105, 106 및 107을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 115, 116 및 117을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는
- [0055] xxx) 각각 서열번호 108, 109, 110을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 118, 119 및 120을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는
- [0056] xxxi) 서열번호 111의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 가변 중쇄, 및 서열번호 121의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 가변 경쇄; 또는
- [0057] xxxii) 서열번호 113의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 123의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는

- [0058] xxxiii) 서열번호 125의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 123의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0059] xxxiv) 서열번호 127의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 123의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄; 또는
- [0060] xxxv) 서열번호 129의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄, 및 서열번호 123의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄.
- [0061] 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체는 문단 [0008]에 기재된 구조적 특징 및 문단 [0007]에 기재된 하나 이상의 기능적 특징을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 문단 [0007] 또는 [0008]에 기재된 기준 항체와 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다.
- [0062] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 각각 서열번호 27, 28 및 29를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 37, 38 및 39를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다.
- [0063] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 각각 서열번호 30, 31 및 32를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 40, 41 및 42를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다.
- [0064] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 33의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 가변 중쇄 및 서열번호 43의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 가변 경쇄를 포함하거나 이들로 이루어진 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다.
- [0065] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 49의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 중쇄 및 서열번호 45의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 경쇄를 포함하거나 이들로 이루어진 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다.
- [0066] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 각각 서열번호 27, 28 및 29를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 37, 38 및 39를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는 각각 서열번호 4, 5 및 6을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 15, 16 및 17을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하거나 이들로 이루어진 인간 CD39에 결합하거나 이를 길항시키는 항-CD39 항체를 제공하고, 여기서 항체는
- [0067] a. 림프구의 증식을 증가시키는데, 선택적으로 림프구는 종양-침윤 림프구 또는 CD4+ T 세포이고/이거나;
- [0068] b. 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을 향상시키는데, 선택적으로 수지상 세포 활성화 마커는 CD86, HLA-DR, 또는 CD86 및 HLA-DR 둘 모두이고/이거나;
- [0069] c. 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 향상시키는데, 선택적으로 사이토카인은 IL-16, IL-12/IL-23p40, VEGFA, 또는 임의의 이들의 조합이고/이거나;
- [0070] d. 인간 CD39의 길항작용은 종양 미세환경에서 발생하고, 선택적으로 길항작용은 비경쟁적 및/또는 알로스테릭이고/이거나;
- [0071] e. 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 사이노몰거스 CD39와 교차-반응한다.
- [0072] 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 또는 IgE 항체를 포함한다.
- [0073] 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 야생형 또는 돌연변이체 IgG1 또는 IgG4 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함하고, 여기서 돌연변이는 i) 반-분자를 형성하는 IgG4의 능력을 감소시키고/시키거나, ii) Fc 수용체에 대한

결합을 최소화한다.

[0074] 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 S228P 돌연변이를 포함하는 돌연변이체 IgG4 종쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 S228P 및 L235E 돌연변이를 포함하는 돌연변이체 IgG4 종쇄 불변 영역을 포함한다.

[0075] 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 3에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 3에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다.

[0076] CD39는 항-PD1/항-PD-L1 치료에 내성인 대상체에서 증가한다고 이전에 기재되었다. 예를 들어, Hotson/Luke et al., Oral presentation at Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) 32nd Annual Meeting (2017) [2019년 03월 13일에 검색됨]을 참조한다. 인터넷: <URL: https://www.corvuspharma.com/file.cfm/23/docs/SITC_2017_Slides.pdf>으로부터 검색된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-CD39 항체 중 어느 하나를 투여하는 단계를 포함하는 항-PD1 또는 항-PD-L1 치료에 내성인 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 항-PD1 또는 항-PD-L1에 내성인 대상체는 항-PD1 또는 항-PD-L1 치료로부터의 이익이 3달 초과 동안 비내성 대조군과 비교하여 적어도 하나의 표준 편차만큼 감소한 채 있는 대상체를 포함한다.

[0077] 일 양태에서, 본 개시내용은 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다. 일 양태에서, 본 개시내용은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 CD39에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다. 일 양태에서, 본 개시내용은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다. 일 양태에서, 본 개시내용은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하고 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다. 일부 양태에서, 인간 CD39의 효소 활성은 eATP 또는 eADP의 가수분해이다.

[0078] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 eATP 또는 eADP의 eAMP로의 전환을 저해하거나 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하고, eATP 또는 eADP의 eAMP로의 전환을 저해하거나 감소시킨다.

[0079] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 eATP의 수준을 증가시키거나 향상시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하고, eATP의 수준을 증가시키거나 향상시킨다.

[0080] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 세포외 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하고, 세포외 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시킨다. 아데노신 수준을 평가하는 방법은 당해 분야에, 예를 들어 본원에 그 전문이 참고로 포함된 Blay et al., 1997, Cancer Research 57:2602-2605 at Materials and Methods에 공지되어 있다.

[0081] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 eATP의 면역자극 수준을 유지시키거나 증가시키거나 향상시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하고, eATP의 면역자극 수준을 유지시키거나 증가시키거나 향상시킨다.

[0082] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 림프구의 증식을 증가시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하고, 림프구의 증식을 증가시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하고, eATP의 수준을 유지시키거나 증가시키거나 향상시키고, 림프구의 증식을 증가시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분

은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하고, eATP의 수준을 유지시키거나 증가시키거나 향상시키고/시키거나, 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시키고, 림프구의 증식을 증가시킨다. 일부 양태에서, 림프구는 종양-침윤 림프구이다. 일부 양태에서, 림프구는 T 세포이다. 일부 양태에서, T 세포는 CD4+ T 세포이다.

[0083] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을 증가시키거나 향상시키고/시키거나, 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 증가시키거나 향상시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하고, 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을 증가시키거나 향상시키고/시키거나, 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 증가시키거나 향상시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하고, 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을 증가시키거나 향상시키고/시키거나, 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 증가시키거나 향상시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하고, eATP의 수준을 유지시키거나 증가시키거나 향상시키고, 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을 증가시키거나 향상시키고/시키거나, 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 증가시키거나 향상시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하고, eATP의 수준을 유지시키거나 증가시키거나 향상시키고, 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을 증가시키거나 향상시키고/시키거나, 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 증가시키거나 향상시킨다. 일부 양태에서, 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커는 CD86, HLA-DR, 또는 이들의 조합이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 사이토카인은 IL-16, IL-12/IL-23p40, VEGFA, 또는 임의의 이들의 조합이다.

[0084] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 조직의 종양 미세환경에서 인간 CD39의 길항작용을 초래한다.

[0085] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 사이노몰거스 CD39 및/또는 마우스 CD39와 교차-반응한다.

[0086] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 IgG1, IgG2 및 IgG3, IgG4, 및 IgM, 및 IgA1 및 IgA2, 및 IgD 및 IgE 항체로부터 선택된다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 IgG1 항체 또는 IgG4 항체이다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 야생형 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 야생형 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 돌연변이체 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함하고, 여기서 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역은 EU 넘버링에 따라 치환 S228P, L235E, L235A 중 어느 하나, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함하고, 여기서 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역은 S228P 치환을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함하고, 여기서 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역은 S228P 및 L235E 치환을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함하고, 여기서 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역은 S228P 및 L235A 치환을 포함한다.

[0087] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 서열번호 3에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 서열번호 3에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 서열번호 3에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 의해 결합된 아미노산 잔기 중 적어도 하나에 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분으로서, 항체에 의해 결합된 에피토프의 돌연변이는 둘 모두의 상기 항체 및 서열번호 3에 제시된 중

쇄 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 대한 결합을 저해하거나 감소시키거나 차단한다.

- [0088] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 37, 38 및 39에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 37, 38 및 39에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 의해 결합된 아미노산 잔기 중 적어도 하나에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분에 의해 결합된 에피토프의 돌연변이는 둘 모두의 상기 항체 및 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 대한 결합을 저해하거나 감소시키거나 차단한다.
- [0089] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다.
- [0090] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 의해 결합된 아미노산 잔기 중 적어도 하나에 결합한다.
- [0091] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 의해 결합된 에피토프의 돌연변이는 둘 모두의 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분 및 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 대한 결합을 저해하거나 감소시키거나 차단한다.
- [0092] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다:
- [0093] (i) 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 37, 38 및 39에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0094] (ii) 각각 서열번호 1, 2 및 3에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 11, 12 및 13에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0095] (iii) 각각 서열번호 53, 54 및 55에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 63, 64 및 65에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0096] (iv) 각각 서열번호 79, 80 및 81에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 89, 90 및 91에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 및
- [0097] (v) 각각 서열번호 105, 106 및 107에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 115, 116 및 117에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.
- [0098] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하고, 여기서 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시되고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 서열번호 37, 38 및 39에 제시된다.
- [0099] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다:
- [0100] (i) 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0101] (ii) 각각 서열번호 4, 5 및 6에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 14, 15 및 16에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;
- [0102] (iii) 각각 서열번호 56, 57 및 58에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 66, 67 및 68에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

- [0103] (iv) 각각 서열번호 82, 83 및 84에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 92, 93 및 94에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 및
- [0104] (v) 각각 서열번호 108, 109 및 110에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 118, 119 및 120에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.
- [0105] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하고, 여기서 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시되고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된다.
- [0106] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열번호 33, 7, 59, 85 및 111로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 서열번호 43, 17, 69, 95 및 121로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0107] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다:
- [0108] (i) 각각 서열번호 33 및 43;
- [0109] (ii) 각각 서열번호 7 및 17;
- [0110] (iii) 각각 서열번호 59 및 69;
- [0111] (iv) 각각 서열번호 85 및 95; 및
- [0112] (v) 각각 서열번호 111 및 121.
- [0113] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 33 및 43에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0114] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열번호 33, 7, 59, 85 및 111로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 서열번호 43, 17, 69, 95 및 121로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0115] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하여 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다:
- [0116] (i) 각각 서열번호 33 및 43;
- [0117] (ii) 각각 서열번호 7 및 17;
- [0118] (iii) 각각 서열번호 59 및 69;
- [0119] (iv) 각각 서열번호 85 및 95; 및
- [0120] (v) 각각 서열번호 111 및 121.
- [0121] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 33 및 43에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0122] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 35, 9, 61, 87 및 113으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0123] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 35, 9, 61, 87 및 113으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미

노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0124] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 47, 21, 73, 99 및 125로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0125] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 47, 21, 73, 99 및 125로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0126] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 49, 23, 75, 101 및 127로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0127] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 49, 23, 75, 101 및 127로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0128] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 51, 25, 77, 103 및 129로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0129] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 51, 25, 77, 103 및 129로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0130] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0131] (i) 각각 서열번호 35 및 45;

[0132] (ii) 각각 서열번호 9 및 19;

[0133] (iii) 각각 서열번호 61 및 71;

[0134] (iv) 각각 서열번호 87 및 97; 및

[0135] (v) 각각 서열번호 113 및 123.

[0136] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0137] (i) 각각 서열번호 35 및 45;

[0138] (ii) 각각 서열번호 9 및 19;

[0139] (iii) 각각 서열번호 61 및 71;

[0140] (iv) 각각 서열번호 87 및 97; 및

[0141] (v) 각각 서열번호 113 및 123.

[0142] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0143] (i) 각각 서열번호 47 및 45;

[0144] (ii) 각각 서열번호 21 및 19;

[0145] (iii) 각각 서열번호 73 및 71;

[0146] (iv) 각각 서열번호 99 및 97; 및

[0147] (v) 각각 서열번호 125 및 123.

[0148] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0149] (i) 각각 서열번호 47 및 45;

[0150] (ii) 각각 서열번호 21 및 19;

[0151] (iii) 각각 서열번호 73 및 71;

[0152] (iv) 각각 서열번호 99 및 97; 및

[0153] (v) 각각 서열번호 125 및 123.

[0154] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0155] (i) 각각 서열번호 49 및 45;

[0156] (ii) 각각 서열번호 23 및 19;

[0157] (iii) 각각 서열번호 75 및 71;

[0158] (iv) 각각 서열번호 101 및 97; 및

[0159] (v) 각각 서열번호 127 및 123.

[0160] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0161] (i) 각각 서열번호 49 및 45;

[0162] (ii) 각각 서열번호 23 및 19;

[0163] (iii) 각각 서열번호 75 및 71;

[0164] (iv) 각각 서열번호 101 및 97; 및

[0165] (v) 각각 서열번호 127 및 123.

[0166] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하여 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0167] (i) 각각 서열번호 51 및 45;

[0168] (ii) 각각 서열번호 25 및 19;

[0169] (iii) 각각 서열번호 77 및 71;

[0170] (iv) 각각 서열번호 103 및 97; 및

- [0171] (v) 각각 서열번호 129 및 123.
- [0172] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:
- [0173] (i) 각각 서열번호 51 및 45;
- [0174] (ii) 각각 서열번호 25 및 19;
- [0175] (iii) 각각 서열번호 77 및 71;
- [0176] (iv) 각각 서열번호 103 및 97; 및
- [0177] (v) 각각 서열번호 129 및 123.
- [0178] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 35 및 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.
- [0179] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 35 및 45에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.
- [0180] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 47 및 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다; 각각.
- [0181] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 47 및 45에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.
- [0182] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 49 및 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다; 각각.
- [0183] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 49 및 45에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.
- [0184] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 51 및 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다; 각각.
- [0185] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 51 및 45에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.
- [0186] 일부 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 단리된 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0187] 일부 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 경쇄, 중쇄, 또는 경쇄 및 중쇄 둘 모두를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 발현 벡터로 형질전환된 세포를 제공한다.
- [0188] 일부 양태에서, 본 개시내용은 인간 CD39에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 발현을 허용하는 조건 하에 본 개시내용에 따른 세포를 유지시키는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 방법은 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 수득하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0189] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시내용에 의해 제공된 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0190] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0191] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 종양 미세환경에서 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시켜 암을 치료한다.
- [0192] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 여기서 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 세포외 아데노신 삼인산(eATP) 또는 세포외 아데노신 이인산(eADP)의 세포외 아데노신 일인산(AMP)으로의 전환을 저해하거나 감소시켜 암을 치료한다.
- [0193] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 여기서 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 세포외 아데노신 삼인산(eATP)의 수준을 증가시키거나 향상시켜 암을 치료한다.
- [0194] 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체는 단일클론이다.
- [0195] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 여기서 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 세포외 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시켜 암을 치료한다.
- [0196] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 세포외 아데노신 삼인산(eATP)의 수준을 증가시키거나 향상시키고 세포외 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시켜 암을 치료한다.
- [0197] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 여기서 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 세포외 아데노신 삼인산(eATP)의 면역자극 수준을 유지시키거나 증가시키거나 향상시켜 암을 치료한다.
- [0198] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 여기서 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 럼프구의 증식을 증가시키거나 향상시켜 암을 치료한다.

- [0199] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 여기서 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을 향상시킨다.
- [0200] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 여기서 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 향상시킨다.
- [0201] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암), 난소암, 신장암, 고환암, 췌장암, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 흑색종, 두경부암(예를 들어, 편평 두경부암), 결장직장암, 방광암, 자궁내막암, 전립선암, 갑상선암, 간세포 암종, 위암, 뇌암, 림프종 또는 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0202] 일부 양태에서, 본 개시내용은, 선택적으로 하나 이상의 추가 치료제 또는 절차와 병용되는, 대상체에서 면역 반응을 자극하거나 대상체에서 암을 치료하는 데 있어서의, 본 개시내용에 의해 제공된 인간 CD39에 결합하거나 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0203] 일부 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 의해 제공된 인간 CD39에 결합하거나 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물, 및 대상체에서 면역 반응을 자극하거나 대상체에서 암을 치료하는 데 있어서의 사용 설명서를, 선택적으로 하나 이상의 추가 치료제 또는 절차와의 병용에서의 사용 설명서와 함께, 포함하는 키트를 제공한다.
- [0204] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은, 하나 이상의 추가 치료제 또는 절차와 병용된, 유효량의 본 개시내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 제2 치료제 또는 절차는 화학요법, 표적화된 항암 치료, 종양세포붕괴성 약물(oncolytic drug), 세포독성제, 면역-기반 치료, 사이토카인, 수술 절차, 방사선 절차, 동시자극 분자의 활성제, 저해 분자의 저해제, 백신 또는 세포 면역요법, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0205] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 PD-1 길항제, 아데노신 A2AR 길항제, CD73 저해제, CTLA-4 저해제, TIM-3 저해제, LAG-3 저해제, 키메라 항원 수용체(CAR: chimeric antigen receptor) 세포 치료, 또는 이들의 조합이다.
- [0206] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 CD73 저해제 및 A2AR 길항제의 조합이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 PD-1 길항제 및 아데노신 A2AR 길항제의 조합이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 PD-1 길항제이다.
- [0207] 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PDR001, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591 및 AMP-224로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 FAZ053, 아테졸리주맙(Atezolizumab), 아벨루맙(Avelumab), 더발루맙(Durvalumab) 및 BMS-936559로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0208] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 아데노신 A2AR 길항제이다. 일부 실시형태에서, 아데노신 A2AR 길항제는 NIR178, CPI-444, AZD4635, 비파데넌트(Vipadenant), GBV-2034 및 AB928로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 아데노신 A2AR 길항제는 CPI-444이다.
- [0209] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 CD73 저해제이다. 일부 실시형태에서, CD73 저해제는 AB421, MEDI9447 및 BMS-986179로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0210] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 CTLA-4 저해제이다. 일부 실시형태에서, CTLA-4 저해제는 이필리무맙(Ipilimumab) 또는 트레멜리무맙(Tremelimumab)이다.
- [0211] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 TIM-3 저해제이다. 일부 실시형태에서, TIM-3 저해제는 MGB453 또는 TSR-022이다.
- [0212] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 LAG-3 저해제이다. 일부 실시형태에서, LAG-3 저해제는 LAG525, BMS-986016 및 TSR-033으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0213] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 키메라 항원 수용체(CAR) 세포 치료제이다. 일부 실시형태에서, CAR 세포 치료제는 CTL019이다.
- [0214] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 안트라사이클린이다. 일부 실시형태에서, 안트라사이클린은 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 벌루비신으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 안트라사이클린은 독소루비신이다.
- [0215] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (i) 항체 분자 및 CD39의 상호작용이 발생하게 하는 조건 하에 샘플 또는 대상체(및 선택적으로 기준 샘플 또는 대상체)를 표 1에서의 임의의 항체와 접촉시키는 단계, 및 (ii) 항체 분자와 샘플 또는 대상체(및 선택적으로 기준 샘플 또는 대상체) 사이의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플에서 또는 대상체에서 CD39를 검출하는 방법을 제공한다.
- [0216] 하기의 실시형태가 제공되고 비제한적이다:
- [0217] 실시형태 1. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기 특성 중 적어도 하나 이상을 나타내는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분:
- [0218] (i) 재조합 인간 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하는 특성;
- [0219] (ii) 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 CD39에 결합하는 특성;
- [0220] (iii) 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키는 특성;
- [0221] (iv) 인간 CD39에 의해 세포외 아데노신 삼인산(eATP) 또는 세포외 아데노신 이인산(eADP)이 세포외 아데노신 일인산(eAMP)으로 전환하는 것을 저해하거나 감소시키는 특성;
- [0222] (v) eATP의 수준을 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0223] (vi) 세포외 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시키는 특성;
- [0224] (vii) eATP의 면역자극 수준을 유지시키거나 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0225] (viii) 림프구의 증식을 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0226] (ix) 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0227] (x) 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0228] (xi) 종양에서의 대식세포 침윤을 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0229] (xii) 대식세포 유인 케모카인의 분비를 증가시키거나 향상시키는 특성;
- [0230] (xiii) 조직의 종양 미세환경에서 인간 CD39를 길항시키는 특성;
- [0231] (xiv) 사이노몰거스 CD39 및/또는 마우스 CD39와 교차-반응하는 특성; 또는
- [0232] (xv) (i) 내지 (xiv)의 어느 하나의 조합.
- [0233] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0234] 실시형태 3. 실시형태 1 또는 2에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 CD39에 결합하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0235] 실시형태 4. 실시형태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39의 효

소 활성을 저해하거나 감소시키는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

- [0236] 실시형태 5. 실시형태 4에 있어서, 인간 CD39의 효소 활성은 eATP 또는 eADP의 가수분해인, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0237] 실시형태 6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 eATP 또는 eADP의 eAMP로의 전환을 저해하거나 감소시키는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0238] 실시형태 7. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 eATP의 수준을 증가시키거나 향상시키는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0239] 실시형태 8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포의 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시키는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0240] 실시형태 9. 실시형태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 eATP의 면역자극 수준을 유지시키거나 증가시키거나 향상시키는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0241] 실시형태 10. 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 림프구의 증식을 증가시키는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0242] 실시형태 11. 실시형태 10에 있어서, 림프구는 종양-침윤 림프구인, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0243] 실시형태 12. 실시형태 10 또는 11에 있어서, 림프구는 T 세포인, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0244] 실시형태 13. 실시형태 12에 있어서, T 세포는 CD4+ T 세포인, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0245] 실시형태 14. 실시형태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을 향상시키는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0246] 실시형태 15. 실시형태 14에 있어서, 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커는 CD86, HLA-DR, 또는 이들의 조합인, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0247] 실시형태 16. 실시형태 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 향상시키는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0248] 실시형태 17. 실시형태 16에 있어서, 하나 이상의 사이토카인은 IL-16, IL-12/IL-23p40, VEGFA, 또는 임의의 이들의 조합인, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0249] 실시형태 18. 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 인간 CD39의 길항작용은 조직의 종양 미세환경에서 발생하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0250] 실시형태 19. 실시형태 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 사이노몰거스 CD39 및/또는 마우스 CD39와 교차-반응하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0251] 실시형태 20. 실시형태 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 항체는 IgG1, IgG2 및 IgG3, IgG4, 및 IgM, 및 IgA1 및 IgA2, 및 IgD 및 IgE 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0252] 실시형태 21. 실시형태 20에 있어서, 항체는 IgG1 항체 또는 IgG4 항체인, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0253] 실시형태 22. 실시형태 20 또는 21에 있어서, 항체는 야생형 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0254] 실시형태 23. 실시형태 20 또는 21에 있어서, 항체는 야생형 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0255] 실시형태 24. 실시형태 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 항체는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

- [0256] 실시형태 25. 실시형태 24에 있어서, 항체는 돌연변이체 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0257] 실시형태 26. 실시형태 24에 있어서, 항체는 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0258] 실시형태 27. 실시형태 26에 있어서, 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역은 EU 넘버링에 따라 치환 S228P, L235E, L235A 중 어느 하나, 또는 이들의 조합을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0259] 실시형태 28. 실시형태 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 3에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0260] 실시형태 29. 실시형태 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 3에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0261] 실시형태 30. 실시형태 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 3에 제시된 중쇄 CDR3을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 의해 결합된 아미노산 잔기 중 적어도 하나에 결합하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0262] 실시형태 31. 실시형태 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 항체에 의해 결합된 에피토프의 돌연변이는 둘 모두의 상기 항체 및 서열번호 3에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 대한 결합을 저해하거나 감소시키거나 차단하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0263] 실시형태 32. 실시형태 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 37, 38 및 39에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0264] 실시형태 33. 실시형태 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 37, 38 및 39에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 의해 결합된 아미노산 잔기 중 적어도 하나에 결합하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0265] 실시형태 34. 실시형태 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 항체에 의해 결합된 에피토프의 돌연변이는 둘 모두의 상기 항체 및 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 37, 38 및 39에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 대한 결합을 저해하거나 감소시키거나 차단하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0266] 실시형태 35. 실시형태 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0267] 실시형태 36. 실시형태 1 내지 31 및 35 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 의해 결합된 아미노산 잔기 중 적어도 하나에 결합하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0268] 실시형태 37. 실시형태 1 내지 31, 35 및 36 중 어느 하나에 있어서, 항체에 의해 결합된 에피토프의 돌연변이는 둘 모두의 상기 항체 및 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 대한 결합을 저해하거나 감소시키거나 차단하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0269] 실시형태 38. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분:
- [0270] (i) 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 37, 38 및 39

에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0271] (ii) 각각 서열번호 1, 2 및 3에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 11, 12 및 13에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0272] (iii) 각각 서열번호 53, 54 및 55에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 63, 64 및 65에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0273] (iv) 각각 서열번호 79, 80 및 81에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 89, 90 및 91에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 및

[0274] (v) 각각 서열번호 105, 106 및 107에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 115, 116 및 117에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.

[0275] 실시형태 39. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하고, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시되고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 서열번호 37, 38 및 39에 제시된, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

[0276] 실시형태 40. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

[0277] (i) 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0278] (ii) 각각 서열번호 4, 5 및 6에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 14, 15 및 16에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0279] (iii) 각각 서열번호 56, 57 및 58에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 66, 67 및 68에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0280] (iv) 각각 서열번호 82, 83 및 84에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 92, 93 및 94에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 및

[0281] (v) 각각 서열번호 108, 109 및 110에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 118, 119 및 120에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.

[0282] 실시형태 41. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하고, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시되고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

[0283] 실시형태 42. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 서열번호 33, 7, 59, 85 및 111로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 서열번호 43, 17, 69, 95 및 121로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

[0284] 실시형태 43. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

[0285] (i) 각각 서열번호 33 및 43;

[0286] (ii) 각각 서열번호 7 및 17;

[0287] (iii) 각각 서열번호 59 및 69;

[0288] (iv) 각각 서열번호 85 및 95; 및

[0289] (v) 각각 서열번호 111 및 121.

- [0290] 실시형태 44. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 33 및 43에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0291] 실시형태 45. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 서열번호 33, 7, 59, 85 및 111로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 서열번호 43, 17, 69, 95 및 121로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0292] 실시형태 46. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분:
- [0293] (i) 각각 서열번호 33 및 43;
- [0294] (ii) 각각 서열번호 7 및 17;
- [0295] (iii) 각각 서열번호 59 및 69;
- [0296] (iv) 각각 서열번호 85 및 95; 및
- [0297] (v) 각각 서열번호 111 및 121.
- [0298] 실시형태 47. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 33 및 43에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0299] 실시형태 48. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 35, 9, 61, 87 및 113으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0300] 실시형태 49. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 35, 9, 61, 87 및 113으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0301] 실시형태 50. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 47, 21, 73, 99 및 125로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0302] 실시형태 51. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 47, 21, 73, 99 및 125로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0303] 실시형태 52. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 49, 23, 75, 101 및 127로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.
- [0304] 실시형태 53. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 49, 23, 75, 101 및

127로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열 번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

[0305] 실시형태 54. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 51, 25, 77, 103 및 129로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

[0306] 실시형태 55. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 51, 25, 77, 103 및 129로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열 번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

[0307] 실시형태 56. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

[0308] (i) 각각 서열번호 35 및 45;

[0309] (ii) 각각 서열번호 9 및 19;

[0310] (iii) 각각 서열번호 61 및 71;

[0311] (iv) 각각 서열번호 87 및 97; 및

[0312] (v) 각각 서열번호 113 및 123.

[0313] 실시형태 57. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

[0314] (i) 각각 서열번호 35 및 45;

[0315] (ii) 각각 서열번호 9 및 19;

[0316] (iii) 각각 서열번호 61 및 71;

[0317] (iv) 각각 서열번호 87 및 97; 및

[0318] (v) 각각 서열번호 113 및 123.

[0319] 실시형태 58. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

[0320] (i) 각각 서열번호 47 및 45;

[0321] (ii) 각각 서열번호 21 및 19;

[0322] (iii) 각각 서열번호 73 및 71;

[0323] (iv) 각각 서열번호 99 및 97; 및

[0324] (v) 각각 서열번호 125 및 123.

[0325] 실시형태 59. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

[0326] (i) 각각 서열번호 47 및 45;

[0327] (ii) 각각 서열번호 21 및 19;

[0328] (iii) 각각 서열번호 73 및 71;

[0329] (iv) 각각 서열번호 99 및 97; 및

[0330] (v) 각각 서열번호 125 및 123.

[0331] 실시형태 60. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

[0332] (i) 각각 서열번호 49 및 45;

[0333] (ii) 각각 서열번호 23 및 19;

[0334] (iii) 각각 서열번호 75 및 71;

[0335] (iv) 각각 서열번호 101 및 97; 및

[0336] (v) 각각 서열번호 127 및 123.

[0337] 실시형태 61. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

[0338] (i) 각각 서열번호 49 및 45;

[0339] (ii) 각각 서열번호 23 및 19;

[0340] (iii) 각각 서열번호 75 및 71;

[0341] (iv) 각각 서열번호 101 및 97; 및

[0342] (v) 각각 서열번호 127 및 123.

[0343] 실시형태 62. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

[0344] (i) 각각 서열번호 51 및 45;

[0345] (ii) 각각 서열번호 25 및 19;

[0346] (iii) 각각 서열번호 77 및 71;

[0347] (iv) 각각 서열번호 103 및 97; 및

[0348] (v) 각각 서열번호 129 및 123.

[0349] 실시형태 63. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분:

[0350] (i) 각각 서열번호 51 및 45;

[0351] (ii) 각각 서열번호 25 및 19;

[0352] (iii) 각각 서열번호 77 및 71;

[0353] (iv) 각각 서열번호 103 및 97; 및

[0354] (v) 각각 서열번호 129 및 123.

[0355] 실시형태 64. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 35 및 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

[0356] 실시형태 65. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합

부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 35 및 45에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

[0357] 실시형태 66. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 47 및 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분; 각각.

[0358] 실시형태 67. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 47 및 45에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

[0359] 실시형태 68. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 49 및 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

[0360] 실시형태 69. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 49 및 45에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

[0361] 실시형태 70. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 51 및 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

[0362] 실시형태 71. 인간 CD39에 특이적으로 결합하고 이를 길항시키는 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분으로서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 51 및 45에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분.

[0363] 실시형태 72. 이전의 실시형태 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

[0364] 실시형태 73. 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 경쇄, 중쇄, 또는 경쇄 및 중쇄 둘 모두를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산.

[0365] 실시형태 74. 실시형태 73의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

[0366] 실시형태 75. 실시형태 74의 발현 벡터로 형질전환된 세포.

[0367] 실시형태 76. 인간 CD39에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제조하는 방법으로서, 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 발현을 허용하는 조건 하에 실시형태 75에 따른 세포를 유지시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0368] 실시형태 77. 실시형태 76에 있어서, 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 수득하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0369] 실시형태 78. 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 실시형태 72의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0370] 실시형태 79. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 실시형태 72의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0371] 실시형태 80. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분 또는 실시형태 72의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 종양 미세환경에서 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시켜 암을 치료하는, 방법.

[0372] 실시형태 81. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분 또는 실시형태 72의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 eATP 또는 eADP의 AMP로의 전환을 저해하거나 감소시켜 암을 치료하는, 방법.

- [0373] 실시형태 82. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분 또는 실시형태 72의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 eATP의 수준을 증가시키거나 향상시켜 암을 치료하는, 방법.
- [0374] 실시형태 83. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분 또는 실시형태 72의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 세포외 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시켜 암을 치료하는, 방법.
- [0375] 실시형태 84. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분 또는 실시형태 72의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 eATP의 수준을 증가시키거나 향상시키고, 세포외 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시켜 암을 치료하는, 방법.
- [0376] 실시형태 85. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분 또는 실시형태 72의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 eATP의 면역자극 수준을 유지시키거나 증가시키거나 향상시켜 암을 치료하는, 방법.
- [0377] 실시형태 86. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분 또는 실시형태 72의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 림프구의 증식을 증가시키거나 향상시켜 암을 치료하는, 방법.
- [0378] 실시형태 87. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분 또는 실시형태 72의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을 향상시키는, 방법.
- [0379] 실시형태 88. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분 또는 실시형태 72의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 향상시키는, 방법.
- [0380] 실시형태 89. 실시형태 79 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 암은 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암), 난소암, 신장암, 고환암, 췌장암, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 흑색종, 두경부암(예를 들어, 편평 두경부암), 결장직장암, 방광암, 자궁내막암, 전립선암, 갑상선암, 간세포 암종, 위암, 뇌암, 림프종 또는 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0381] 실시형태 90. 실시형태 79 내지 89 중 어느 하나에 있어서, 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하나 이상의 추가 치료제 또는 절차와 병용되어 투여되고, 제2 치료제 또는 절차는 화학요법, 표적화된 항암 치료, 종양세포붕괴성 약물, 세포독성제, 면역-기반 치료, 사이토카인, 수술 절차, 방사선 절차, 동시자극 분자의 활성제, 저해 분자의 저해제, 백신 또는 세포 면역요법, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0382] 실시형태 91. 실시형태 90에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 PD-1 길항제, 아데노신 A2AR 길항제, CD73 저해제, CTLA-4 저해제, TIM-3 저해제, LAG-3 저해제, 키메라 항원 수용체(CAR) 세포 치료제, 안트라사이클린, 또는 이들의 조합인, 방법.

- [0383] 실시형태 92. 실시형태 91에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 CD73 저해제 및 A2AR 길항제의 조합인, 방법.
- [0384] 실시형태 93. 실시형태 91에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 PD-1 길항제 및 아데노신 A2AR 길항제의 조합인, 방법.
- [0385] 실시형태 94. 실시형태 91에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 PD-1 길항제인, 방법.
- [0386] 실시형태 95. 실시형태 91, 93 또는 94 중 어느 하나에 있어서, PD-1 길항제는 PDR001, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 페딜리주맙, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591, AMP-224, FAZ053, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙 및 BMS-936559로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0387] 실시형태 96. 실시형태 91에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 아데노신 A2AR 길항제인, 방법.
- [0388] 실시형태 97. 실시형태 91 내지 93 또는 97 중 어느 하나에 있어서, 아데노신 A2AR 길항제는 NIR178, CPI-444, AZD4635, 비파데넌트, GBV-2034 및 AB928로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0389] 실시형태 98. 실시형태 97에 있어서, 아데노신 A2AR 길항제는 CPI-444인, 방법.
- [0390] 실시형태 99. 실시형태 91에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 CD73 저해제인, 방법.
- [0391] 실시형태 100. 실시형태 91, 92 또는 99 중 어느 하나에 있어서, CD73 저해제는 AB421, MEDI9447 및 BMS-986179로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0392] 실시형태 101. 실시형태 91에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 CTLA-4 저해제인, 방법.
- [0393] 실시형태 102. 실시형태 101에 있어서, CTLA-4 저해제는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙인, 방법.
- [0394] 실시형태 103. 실시형태 91에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 TIM-3 저해제인, 방법.
- [0395] 실시형태 104. 실시형태 103에 있어서, TIM-3 저해제는 MGB453 또는 TSR-022인, 방법.
- [0396] 실시형태 105. 실시형태 91에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 LAG-3 저해제인, 방법.
- [0397] 실시형태 106. 실시형태 105에 있어서, LAG-3 저해제는 LAG525, BMS-986016 및 TSR-033으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0398] 실시형태 107. 실시형태 91에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 키메라 항원 수용체(CAR) 세포 치료제인, 방법.
- [0399] 실시형태 108. 실시형태 107에 있어서, CAR 세포 치료제는 CTL019인, 방법.
- [0400] 실시형태 109. 생물학적 샘플 또는 대상체에서 인간 CD39를 검출하는 방법으로서, (i) 항체 분자 및 인간 CD39의 상호작용이 발생하게 하는 조건 하에 샘플 또는 대상체(및 선택적으로 기준 샘플 또는 대상체)를 표 1에서의 임의의 항체와 접촉시키는 단계, 및 (ii) 항체 분자와 샘플 또는 대상체(및 선택적으로 기준 샘플 또는 대상체) 사이의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0401] 실시형태 110. 대상체에서 면역 반응을 자극하기 위한, 또는 대상체에서 암을 치료하기 위한, 선택적으로 하나 이상의 추가 치료제 또는 절차와 병용하여 사용하기 위한, 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분 또는 실시형태 72의 약학적 조성물의 용도.
- [0402] 실시형태 111. 실시형태 1 내지 71 중 어느 하나의 단리된 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 부분 또는 실시형태 72의 약학적 조성물 및 대상체에서 면역 반응을 자극하는 데, 또는 대상체에서 암을 치료하는 데 있어서의 사용 설명서를, 선택적으로 하나 이상의 추가 치료제 또는 절차와의 병용에서의 사용 설명서와 함께, 포함하는 키트.
- [0403] 실시형태 112. 실시형태 110의 용도 또는 실시형태 111의 키트로서, 제2 치료제 또는 절차는 화학요법, 표적화된 항암 치료, 종양세포봉괴성 약물, 세포독성제, 면역-기반 치료, 사이토카인, 수술 절차, 방사선 절차, 동시자극 분자의 활성제, 저해 분자의 저해제, 백신 또는 세포 면역요법, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도 또는 키트.
- [0404] 실시형태 113. 실시형태 110의 용도 또는 실시형태 111의 키트로서, 하나 이상의 추가 치료제는 PD-1 길항제, 아데노신 A2AR 길항제, CD73 저해제, CTLA-4 저해제, TIM-3 저해제, LAG-3 저해제, 키메라 항원 수용체(CAR)

세포 치료제, 안트라사이클린, 또는 이들의 조합인, 용도 또는 키트.

- [0405] 실시형태 114. 실시형태 110의 용도 또는 실시형태 111의 키트로서, 하나 이상의 추가 치료제는 CD73 저해제 및 A2AR 길항제의 조합인, 용도 또는 키트.
- [0406] 실시형태 115. 실시형태 110의 용도 또는 실시형태 111의 키트로서, 하나 이상의 추가 치료제는 PD-1 길항제 및 아데노신 A2AR 길항제의 조합인, 용도 또는 키트.
- [0407] 실시형태 116. 실시형태 110의 용도 또는 실시형태 111의 키트로서, 하나 이상의 추가 치료제는 PD-1 길항제인, 용도 또는 키트.
- [0408] 실시형태 117. 실시형태 116의 용도 또는 실시형태 116의 키트로서, PD-1 길항제는 PDR001, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 페딜리주맙, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591 및 AMP-224로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도 또는 키트.
- [0409] 실시형태 118. 실시형태 116의 용도 또는 실시형태 116의 키트로서, PD-1 길항제는 FAZ053, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙 및 BMS-936559로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도 또는 키트.
- [0410] 실시형태 119. 실시형태 110의 용도 또는 실시형태 111의 키트로서, 하나 이상의 추가 치료제는 아데노신 A2AR 길항제인, 용도 또는 키트.
- [0411] 실시형태 120. 실시형태 119의 용도 또는 실시형태 119의 키트로서, 아데노신 A2AR 길항제는 NIR178, CPI444, AZD4635, 비파데년트, GBV-2034 및 AB928로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도 또는 키트.
- [0412] 실시형태 121. 실시형태 110의 용도 또는 실시형태 111의 키트로서, 하나 이상의 추가 치료제는 CD73 저해제인, 용도 또는 키트.
- [0413] 실시형태 122. 실시형태 121의 용도 또는 실시형태 121의 키트로서, CD73 저해제는 AB421, MEDI9447 및 BMS-986179로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도 또는 키트.
- [0414] 실시형태 123. 실시형태 110의 용도 또는 실시형태 111의 키트로서, 하나 이상의 추가 치료제는 CTLA-4 저해제인, 용도 또는 키트.
- [0415] 실시형태 124. 실시형태 123의 용도 또는 실시형태 123의 키트로서, CTLA-4 저해제는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙인, 용도 또는 키트.
- [0416] 실시형태 125. 실시형태 110의 용도 또는 실시형태 111의 키트로서, 하나 이상의 추가 치료제는 TIM-3 저해제인, 용도 또는 키트.
- [0417] 실시형태 126. 실시형태 125의 용도 또는 실시형태 125의 키트로서, TIM-3 저해제는 MGB453 또는 TSR-022인, 용도 또는 키트.
- [0418] 실시형태 127. 실시형태 110의 용도 또는 실시형태 111의 키트로서, 하나 이상의 추가 치료제는 LAG-3 저해제인, 용도 또는 키트.
- [0419] 실시형태 128. 실시형태 127의 용도 또는 실시형태 127의 키트로서, LAG-3 저해제는 LAG525, BMS-986016 및 TSR-033으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도 또는 키트.
- [0420] 실시형태 129. 실시형태 110의 용도 또는 실시형태 111의 키트로서, 하나 이상의 추가 치료제는 키메라 항원 수용체(CAR) 세포 치료제인, 용도 또는 키트.
- [0421] 실시형태 130. 실시형태 129의 용도 또는 실시형태 129의 키트로서, CAR 세포 치료제는 CTL019인, 용도 또는 키트.
- [0422] 실시형태 131. 실시형태 91에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 안트라사이클린인, 방법.
- [0423] 실시형태 132. 실시형태 131에 있어서, 안트라사이클린은 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 발루비신으로부터 선택되는, 방법.
- [0424] 실시형태 133. 실시형태 132에 있어서, 안트라사이클린은 독소루비신인, 방법.
- [0425] 실시형태 134. 실시형태 110의 용도 또는 실시형태 111의 키트로서, 하나 이상의 추가 치료제는 안트라사이클린인, 용도 또는 키트.

- [0426] 실시형태 135. 실시형태 134의 용도 또는 실시형태 134의 키트로서, 안트라사이클린은 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 빨루비신으로부터 선택되는, 용도 또는 키트.
- [0427] 실시형태 136. 실시형태 135의 용도 또는 실시형태 135의 키트로서, 안트라사이클린은 독소루비신인, 용도 또는 키트.

도면의 간단한 설명

- [0428] **도 1a**는 ATP의 존재 또는 부재 하의 표시된 바와 같은 항-CD39 항체 또는 대조군 항체로 치료된 수지상 세포 상의 CD86의 발현을 정량화하는 그래프를 제공한다. CD86의 발현은 유세포분석법 분석에 의해 결정되었다. **도 1b**는 ATP의 존재 또는 부재 하의 표시된 바와 같은 항-CD39 항체 또는 대조군 항체로 치료된 수지상 세포 상의 CD86 및 HLA-DR의 발현을 정량화하는 그래프를 제공한다. CD86 및 HLA-DR의 발현은 유세포분석법 분석에 의해 결정되었다. **도 1c**는 ATP의 존재 또는 부재 하의 표시된 바와 같은 항-CD39 항체 또는 대조군 항체로 치료된 수지상 세포에 의한 사이토카인 IL-16의 분비를 정량화하는 그래프를 제공한다. IL-16의 정량화는 MSD에 의해 결정되었다. **도 1d**는 ATP의 존재 또는 부재 하의 표시된 바와 같은 항-CD39 항체 또는 대조군 항체로 치료된 수지상 세포에 의한 사이토카인 IL-12/IL-23p40의 분비를 정량화하는 그래프를 제공한다. IL-12/IL-23p40의 정량화는 MSD에 의해 결정되었다. **도 1e**는 ATP의 존재 또는 부재 하의 표시된 바와 같은 항-CD39 항체 또는 대조군 항체로 치료된 수지상 세포에 의한 사이토카인 VEGFA의 분비를 정량화하는 그래프를 제공한다. VEGFA의 정량화는 MSD에 의해 결정되었다.
- 도 2**는 ATP의 존재 하의 표시된 바와 같은 항-CD39 항체 또는 대조군 항체로 치료된 CD4+ T 세포의 증식 지수를 도시하는 그래프를 제공한다. 세포는 세포 추적 바이올렛으로 염색되고, 증식은 유세포분석법 분석에 의해 결정되었다.
- 도 3a**는 표시된 바와 같은 항-CD39 항체 또는 대조군 항체의 농도의 범위로 치료된 MOLP-8 세포의 표면 상의 CD39 활성의 저해 %를 도시하는 그래프를 제공한다. ATP 전환의 저해는 말라카이트 그린 인산염 검정에 의해 결정되었다. **도 3b**는 표시된 바와 같은 항-CD39 항체 또는 대조군 항체의 농도의 범위로 치료된 인간 SK-MEL-28 세포의 표면 상의 CD39 활성의 저해 %를 도시하는 그래프를 제공한다. ATP 전환의 저해는 말라카이트 그린 인산염 검정에 의해 결정되었다. **도 3c**는 표시된 바와 같은 항-CD39 항체 또는 대조군 항체의 농도의 범위로 치료된 1차 인간 B 세포의 표면 상의 CD39 활성의 저해 %를 도시하는 그래프를 제공한다. ATP 전환의 저해는 말라카이트 그린 인산염 검정에 의해 결정되었다. **도 3d**는 표시된 바와 같은 항-CD39 항체 또는 대조군 항체의 농도의 범위로 치료된 1차 인간 단핵구의 표면 상의 CD39 활성의 저해 %를 도시하는 그래프를 제공한다. ATP 전환의 저해는 말라카이트 그린 인산염 검정에 의해 결정되었다.
- 도 4a**는 SK-MEL-28 세포의 표면에 대한 항-CD39 항체 결합 또는 대조군 항체 결합의 정도를 도시하는 그래프를 제공한다. 세포는 표시된 바와 같은 형광-표지된 항-CD39 항체 또는 대조군 항체의 농도의 범위로 치료되었다. 항체 결합의 정도는 유세포분석법 분석에 의해 결정되었다. **도 4b**는 MOLP-8 세포의 표면에 대한 항-CD39 항체 결합 또는 대조군 항체 결합의 정도를 도시하는 그래프를 제공한다. 세포는 표시된 바와 같은 형광-표지된 항-CD39 항체 또는 대조군 항체의 농도의 범위로 치료되었다. 항체 결합의 정도는 유세포분석법 분석에 의해 결정되었다.
- 도 5a**는 SK-MEL-28 세포가 이식되고 아이소타입 대조군 항체로 치료된 마우스에서의 종양 용적 측정을 도시하는 그래프를 제공한다. **도 5b**는 SK-MEL-28 세포가 이식되고 표시된 바와 같은 항-CD39 항체로 치료된 마우스에서의 종양 용적 측정을 도시하는 그래프를 제공한다.
- 도 6**은 유세포분석법 분석에 의해 결정된 것처럼 5개의 인간 공여자로부터의 면역 세포 상의 CD39의 발현에 대한 니볼루맙 치료의 효과를 도시하는 그래프를 제공한다. 선은 3가지의 상이한 면역 세포 유형에서 공여자 일치된 비치료된 CD39 수준을 니볼루맙-치료된 CD39 수준과 연결한다.
- 도 7**은 재조합 인간 CD39에 대한 예시적인 항-CD39 항체에 대한 ForteBio 및 MSD 분석에 의해 측정된 친화도 (K_D)를 보여주는 표를 제공한다.
- 도 8a**는 MOLP-8 인간 다발성 골수종 세포가 이식되고, 표시된 바와 같은 항-CD39 항체(SRF367-A) 단독으로 또는 안트라사이클린 독소루비신(Dox)과 조합되어 치료된 마우스에서의 시간에 따른 종양 용적 측정을 도시하는 그래프를 제공한다. 검정 화살표는 항체에 의한 치료를 나타낸다. 회색 화살표는 독소루비신에 의한 치료를 나타낸다. 아이소타입 대조군 항체 또는 독소루비신 단독으로 치료된 마우스는 비교자로서 사용되었다. **도 8b**는 19일

에 도 8a에서처럼 치료된 마우스의 평균 종양 용적을 도시하는 그래프를 제공한다.

도 9는 MOLP-8 인간 다발성 골수종 세포가 이식되고, 표시된 바와 같은 항-CD39 항체(SRF367-A) 단독으로 또는 아데노신 A2A 수용체(A2AR) 길항제(CPI-444)와 조합되어 치료된 마우스에서의 시간에 따른 종양 용적 측정을 도시하는 그래프를 제공한다. 아이소타입 대조군 항체 또는 CPI-444 단독으로 치료된 마우스는 비교자로서 사용되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0429]

다양한 질환은 환자에서 진행성 면역억제의 발생을 특징으로 한다. 악성상태를 갖는 환자의 손상된 면역 반응의 존재는 특히 잘 기록되어 있다. 암 환자는 다양한 면역 기능 변경, 예컨대 지연된 과민증 감소, 및 림프구의 용해 기능 및 증식 반응 감소를 나타낸다. 암 환자에서의 면역 기능의 증대는 종양 대조군에 유리한 효과를 가질 수 있다.

[0430]

일 양태에서, 본 개시내용은 항-CD39 길항제 항체를 제공한다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 비정상 CD39 발현과 연관된 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 CD39 또는 이의 항원 결합 부분에 결합하고, 인간 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키는 항체를 제공한다. 이론에 의해 구속됨이 없이, 인간 CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소가 환자에서 종양 미세환경에서 세포외 아데노신 삼인산(eATP)의 수준(예를 들어, 면역자극 수준)을 유지시키거나 증가시키거나 향상시키고, 세포외 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시켜 환자에서 치료 이익을 제공한다고 생각된다.

[0431]

정의

[0432]

청구항 및 본 명세서에 사용된 용어는 달리 기술되지 않는 한 하기 정의되어 있다.

[0433]

본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용된 바대로, 단수 형태 "a," "an" 및 "the"는 문맥이 명확히 달리 기술하지 않는 한 복수 지시어를 포함함에 유의해야 한다.

[0434]

본원에 사용된 바와 같은, "약"은 당업자에 의해 이해될 것이고, 이것이 사용되는 맥락에 따라 어느 정도로 변할 것이다. 이것이 사용된 맥락을 고려하여 당업자에게 명확하지 않은 용어가 사용되는 경우, "약"은 특정 값의 플러스 또는 마이너스 10%를 구성할 것이다.

[0435]

본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 표시되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 다수의 종속항의 맥락에서, "또는"의 사용은 오직 대안에서 하나 초과의 선행하는 독립한 또는 종속항을 다시 지칭한다. 용어 "포함하는", "함유하는" 및 "갖는"은 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 본 발명에 따르면, "단리된" 문자는 이의 천연 환경에서 제거된 문자이다. 그러므로, 용어 "단리된"은 문자가 정제되는 정도를 반드시 반영하지는 않는다.

[0436]

본원에 사용된 바와 같은, 용어 "세포외 아데노신 삼인산" 또는 "세포외 ATP" 또는 "eATP"는 조직 또는 조직 샘플에서 세포 밖의 조직 또는 조직 샘플에 위치하고 퓨린성 신호전달에서 작용하는 아데노신 5'-삼인산을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "세포외 아데노신"은 조직 또는 조직 샘플에서 세포 밖의 조직 또는 조직 샘플에 위치하고 퓨린성 신호전달에서 작용하는 아데노신을 지칭한다. 조직 또는 조직 샘플 내에서, 세포외 ATP의 양, 농도 또는 수준과 세포외 아데노신의 양, 농도 또는 수준 사이에 관계식이 있다. 생리학적(즉, 정상) 상태 하에서, ATP의 정상 상태 세포기질(즉, 세포내) 농도는 대략 3 mM 내지 대략 10 mM의 범위인 한편, 세포외 ATP의 양, 농도 또는 수준은 대략 10 nM이다. 세포외 ATP의 수준은 세포외 아데노신 5'-이인산(eADP), 세포외 아데노신 5'-일인산(eAMP) 및 세포외 아데노신으로 세포외 ATP를 대사시키거나 전환시키는 세포외 효소(예를 들어, 엑토뉴클레오티다아제, CD39, CD79)의 활성의 결과로서 유지된다(Trautmann (2009) Sci Signal 2(56):pe6).

[0437]

세포외 뉴클레오티드(예를 들어, 세포외 아데노신) 및 뉴클레오티드(예를 들어, 세포외 ATP)는 비체한적인 예로서 세포사의 자극(또는 저해), 세포 증식, 이동 및/또는 분화, 및 세포에 의한 성장 인자 및/또는 염증성 매개자의 분비를 포함하는 정상 생리학적 세포 반응을 매개하는 데 관여된 퓨린성 신호전달에 참여한다. 조직 항상성, 상처 치유, 신경퇴행, 항종양 면역력, 염증 및 암과 같은 병태생리학적 과정은 또한 퓨린성 신호전달에 의해 매개된다(Bours et al., (2011) Front Biosci (Schol Ed) 3:1443-1456; Khakh et al., (2006) Nature 442:527-532; Idzko et al., (2014) 509:310-317; Antonioli et al., (2013) Rev Cancer 13:842-857). 조직에서의 휴지 세포를 둘러싼 낮은 농도의 세포외 ATP는 이웃하는 살아 있는 세포의 존재를 신호화한다. 그리고, 일시적인 세포외 ATP 증가는 예를 들어 신경계 및 혈관계에서 정상 생리학적 신호전달과 연관된다. 그러나, (예를 들어, 면역원성 세포사 ICD 동안) 조직에서의 세포외 ATP 수준의 상당한 증가는 염증성 과정의 유도 및 면역계

반응(예를 들어, 항종양 반응)의 조절을 생성시키는 핵심 "위험" 신호로서 작용한다(Martins et al., (2014) Cell Death Differ 21(1):79-91).

[0438] 세포외 ATP 수준이 비교적 낮은(대략 10 nM) 건강한 조직과 반대로, 조직 손상, 염증의 부위에서 및 종양 미세 환경(TME)에서 상승된 세포외 ATP 수준은 100 μ M 초과의 농도에 도달할 수 있다(Virgilio and Adinolfi (2017) Oncogene 36:293-303). 손상된 조직 또는 TME에서의 상승된 세포외 ATP 수준은 면역조절 효과 및 면역자극 효과를 생성시키는 것으로 나타났다(Vijayan et al., (2017) Nat Rev Cancer 17:709-724). 본원에 사용된 바대로, 용어 "ATP의 면역자극 수준"은 면역 반응을 유도하거나 자극하거나 향상시키는 세포외 ATP의 양, 분량, 농도, 풍부도 또는 수준을 지칭한다.

[0439] 일부 암에서, TME 내의 상태는 궁극적으로 상승된 세포외 ATP 수준의 가속 가수분해의 결과로서 세포외 아데노신을 축적시킬 수 있다. 상승된 세포외 ATP 수준의 면역자극 효과와 반대로, 세포외 아데노신은 예를 들어 일부 암의 TME에서 면역억제 효과를 유도하는 것으로 공지되어 있다(Virgilio (2012) Cancer Res 72(21):5441-5447). TME에서의 세포외 아데노신으로의 세포외 ATP의 전환을 주로 담당하는 효소는 엑토뉴클레오티다아제 CD39 및 CD73이다. TME에서, 아데노신의 면역억제 효과가 적어도 부분적으로 조절 T 세포(Treg)의 팽창, 효과기 T 세포 반응의 저해 및 골수성 유래 억제자 세포(MDSC)의 팽창에 의해 매개되는 것으로 나타났다(Allard et al., (2016) Curr Opin Pharmacol 29:7-16; Allard et al., (2016) Immunotherapy 8:145-163).

[0440] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "알라닌 스캐닝"은 주어진 단백질 또는 폴리펩타이드의 안정성 또는 기능(들)(예를 들어, 결합 친화도)에 대한 특정 야생형 잔기의 기여를 결정하도록 사용된 기법을 지칭한다. 상기 기법은 폴리펩타이드에서의 야생형 잔기에 대한 알라닌 잔기의 치환, 이어서 알라닌-치환된 유도체 또는 돌연변이체 폴리펩타이드의 안정성 또는 기능(들)(예를 들어, 결합 친화도)의 평가 및 야생형 폴리펩타이드와의 비교를 수반한다. 폴리펩타이드에서의 야생형 잔기에 대해 알라닌을 치환하기 위한 기법은 당해 분야에 공지되어 있다.

[0441] 용어 "완화하는"은 암과 같은 질환 상태의 치료, 예를 들어 이의 예방, 증증도 또는 진행의 감소, 관해 또는 치유에서의 임의의 치료학적으로 유리한 결과를 지칭한다.

[0442] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "아미노산"은 자연 발생 및 합성 아미노산, 및 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 지칭한다. 자연 발생 아미노산은 유전 암호에 의해 암호화된 것, 및 나중에 변형된 아미노산, 예를 들어 하이드록시프롤린, γ -카복시글루타메이트 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체는 자연 발생 아미노산과 동일한 염기성 화학 구조, 즉 수소, 카복실기, 아미노기 및 R기에 결합된 탄소를 갖는 화합물, 예를 들어 호모세린, 노르류신, 메티오닌 셀프사이드, 메티오닌 메틸 셀프늄을 지칭한다. 이러한 유사체는 변형된 R기 {예를 들어, 노르류신} 또는 변형된 웨타이드 골격을 갖지만, 자연 발생 아미노산과 동일한 염기성 화학 구조를 보유한다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반 화학 구조와 상이한 구조를 갖지만, 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 화학 화합물을 지칭한다.

[0443] 아미노산은 본원에서 IUPAC-IUB 생화학 명명 위원회(Biochemical Nomenclature Commission)가 추천한 이의 흔히 공지된 3글자 기호 또는 1글자 기호에 의해 지칭될 수 있다. 뉴클레오티아이드는 마찬가지로 이의 흔히 인정된 1글자 코드에 의해 지칭될 수 있다.

[0444] 본원에 사용된 바와 같은, "아미노산 치환"은 제2의 상이한 "대체" 아미노산 잔기에 의한 예비결정된 아미노산 서열(출발 폴리펩타이드의 아미노산 서열)에서의 적어도 하나의 기존의 아미노산 잔기의 대체를 지칭한다. "아미노산 삽입"은 예비결정된 아미노산 서열로의 적어도 하나의 추가적인 아미노산의 혼입을 지칭한다. 삽입이 보통 1개 또는 2개의 아미노산 잔기의 삽입으로 이루어지지만, 예를 들어 약 3개 내지 약 5개 또는 심지어 약 10개, 15개 또는 20개 이하의 아미노산 잔기의 삽입과 같은 더 큰 "펩타이드 삽입"이 또한 이루어질 수 있다. 삽입된 잔기(들)는 상기 개시된 바대로 자연 발생 또는 자연 비발생일 수 있다. "아미노산 결실"은 예비결정된 아미노산 서열로부터의 적어도 하나의 아미노산 잔기의 제거를 지칭한다.

[0445] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "양" 또는 "수준"은 광의로 사용되고, 물질(예를 들어, 대사물질, 소분자, 단백질, mRNA, 마커)의 분량, 농도 또는 풍부도를 지칭한다. 대사물질 또는 소분자(예를 들어, 아데노신 삼인산(ATP))를 지칭할 때, 용어 "양", "수준" 및 "농도"는 일반적으로 상호교환적으로 사용되고, 일반적으로 생물학적 샘플에서 검출 가능한 양을 지칭한다. "상승된 수준" 또는 "증가된 수준"은 예컨대 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 겪지 않는 개체 또는 개체들로부터의 대조군 샘플 또는 내부 대조군에 비해 샘플 내의 물질의 분량, 농도 또는 풍부도의 증가를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 샘플에서의 상승된 물질(예를 들어, ATP) 수준은 당해 분야에 공지된 기법(예를 들어, 말라카이트 그린 검정)에 의해 결정된 바대로 대조군 샘플에서의 물질의 양

에 비해 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 물질의 양의 증가를 지칭한다. "감소된 수준"은 예컨대 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 겪지 않는 개체 또는 개체들로부터의 대조군 또는 내부 대조군에 비해 개체에서의 물질(예를 들어, ATP)의 분량, 농도 또는 풍부도의 감소를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 감소된 수준은 검출 가능한 분량, 농도 또는 풍부도가 아주 적거나 없다. 일부 실시형태에서, 샘플에서의 감소된 물질(예를 들어, ATP) 수준은 당해 분야에 공지된 기법(예를 들어, 말라카이트 그린 검정)에 의해 결정된 바대로 대조군 샘플에서의 물질의 양에 비해 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 물질의 양의 감소를 지칭한다.

[0446] 본원에 기재된 것과 같은 단백질, mRNA 또는 마커를 지칭할 때, 용어 "발현의 수준" 또는 "발현 수준"은 일반적으로 상호교환적으로 사용되고, 일반적으로 생물학적 샘플에서의 단백질, mRNA 또는 마커의 검출 가능한 양을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 단백질, mRNA 또는 마커의 검출 가능한 양 또는 검출 가능한 수준은 본원에 기재된 것과 같은 물질에 대한 반응의 가능성과 연관된다. "발현"은 일반적으로 유전자 내에 함유된 정보가 세포에 존재하고 작동하는 구조(예를 들어, 단백질 마커, 예컨대 CD86)로 전환되는 과정을 지칭한다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같은, "발현"은 폴리뉴클레오타이드로의 전사, 폴리펩타이드로의 번역, 또는 심지어 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드 변형(예를 들어, 폴리펩타이드의 번역 후 변형)을 지칭할 수 있다. 전사된 폴리뉴클레오타이드, 번역된 폴리펩타이드, 또는 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드 변형(예를 들어, 폴리펩타이드의 번역 후 변형)의 단편은 또한 이것이 대안적인 스플라이싱에 의해 생성된 전사체 또는 분해된 전사체로부터 기원하든지 또는 예를 들어 단백분해에 의한 폴리펩타이드의 번역 후 가공으로부터 기원하든지 발현되는 것으로 간주될 것이다. "발현된 유전자"는 mRNA로서 폴리뉴클레오타이드로 전사되고 이후 폴리펩타이드로 번역된 것, 및 또한 RNA로 전사되지만 폴리펩타이드로 번역되지 않는 것(예를 들어, 운반 및 리보솜 RNA)을 포함한다. "상승된 발현", "상승된 발현 수준" 또는 "상승된 수준"은 대조군 샘플, 예컨대 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 겪지 않는 개체 또는 개체들 또는 내부 대조군에 비해 샘플 내의 물질의 증가된 발현 또는 증가된 수준을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 샘플에서의 물질(예를 들어, 단백질 마커, 예컨대 CD86)의 상승된 발현은 당해 분야에 공지된 기법(예를 들어, FACS)에 의해 결정된 바대로 대조군 샘플에서의 물질의 양에 비해 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 물질의 양의 증가를 지칭한다. "감소된 발현", "감소된 발현 수준" 또는 "감소된 수준"은 대조군, 예컨대 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 겪지 않는 개체 또는 개체들 또는 내부 대조군에 비해 개체에서의 물질(예를 들어, 단백질 마커)의 감소된 발현 또는 감소된 수준을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 감소된 발현은 적거나 없는 발현이다. 일부 실시형태에서, 샘플에서의 물질(예를 들어, 단백질 마커)의 감소된 발현은 당해 분야에 공지된 기법(예를 들어, FACS)에 의해 결정된 바대로 대조군 샘플에서의 물질의 양에 비해 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 물질의 양의 감소를 지칭한다.

[0447] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "길항시킨다", "길항한다" 또는 명사 "길항제"를 언급할 때 및 기타는 자연적 폴리펩타이드(효소를 포함)의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단하거나 저해하거나 중화시키거나, 제거하거나 없애는 것을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, "인간 CD39를 길항시키는" 항체는 CD39 효소의 효소 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단하거나 저해하거나 중화시키거나, 제거하거나 없애는 것이다. 일부 실시 형태에서, 길항 활성을 용량 의존적 방식으로 관찰된다. 일부 실시형태에서, 측정된 신호(예를 들어, 생물학적 활성)는 필적하는 조건 하에 음성 대조군에 의해 측정된 신호보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100% 더 작다. 본 개시내용의 방법에 사용하기에 적합한 길항제를 확인하는 방법이 본원에 또한 개시된다. 예를 들어, 이 방법은 예를 들어 결합 검정, 예컨대 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA), Forte Bio[®] 시스템 및 방사면역검정(RIA)과 같은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 항체를 확인하는 것을 포함한다. 이들과 같은 검정은 관심 폴리펩타이드에 결합하는 항체(예를 들어, CD39)의 능력, 및 폴리펩타이드를 길항시키는 항체(예를 들어, CD39)의 능력을 결정하도록 사용될 수 있다. 길항제 항체의 효능은 기능적 검정, 예컨대 폴리펩타이드 또는 작용제의 기능을 저해하는 길항제의 능력을 사용하여 또한 결정될 수 있다. 예를 들어, 기능적 검정은 폴리펩타이드를 후보 길항제 분자와 접촉시키는 것 및 폴리펩타이드와 보통 연관되는 하나 이상의 생물학적 활성에서 검출 가능한 변화를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 길항제의 효력은 이의 IC₅₀ 값(작용제 반응의 50%를 저해하는 데 필요한 농도)에 의해 정의될 수 있다.

IC_{50} 값이 더 낮을수록, 길항제의 효력이 더 높고, 최대 생물학적 반응을 저해하는 데 필요한 농도가 더 낮다.

[0448]

본원에 사용된 바와 같은, 용어 "항-CD39 길항제 항체"(상호교환적으로 "항-CD39 항체"라 칭함)는 본원에, 예를 들어 표 1에 기재된 항체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체는 CD39(예를 들어, 인간 CD39)에 결합하고, CD39 생물학적 활성 및/또는 CD39 신호전달에 의해 매개된 하류 경로(들) 또는 다른 CD39-매개된 기능, 예를 들어 효소 활성을 길항시킨다. 항-CD39 길항제 항체는 CD39 신호전달에 의해 매개된 하류 경로 또는 수용체 결합 및/또는 CD39 또는 이의 대사물질에 대한 세포 반응의 도출과 같은 기능을 포함하는 CD39 생물학적 활성(예를 들어, 리간드 결합, 효소 활성)을 차단하거나, 억제하거나, 저해하거나 제거하거나 감소시키는 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체는 CD39에 특이적으로 결합한다.

[0449]

일부 실시형태에서, 항-CD39 길항제 항체는 CD39에 결합하고, 이의 동족 또는 정상 리간드에 대한 CD39 결합을 방지하거나 저해한다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 길항제 항체는 CD39에 결합하고, 아데노신 일인산(AMP)으로의 아데노신 삼인산(ATP)의 효소 전환을 저해하거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 길항제 항체는 CD39에 결합하고, 아데노신 일인산(AMP)으로의 아데노신 이인산(ADP)의 효소 전환을 저해하거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 길항제 항체는 CD39에 결합하고, ATP의 면역자극 양을 유지시키거나 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 길항제 항체는 CD39에 결합하고, 아데노신 수준을 줄이거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 길항제 항체는 CD39에 결합하고, 항종양 반응을 자극하거나 향상시킨다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 길항제 항체는 약 5 nM 내지 20 nM의 친화도로 CD39에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 길항제 항체는 CD39에 결합하고, 야생형 또는 돌연변이체 IgG1 또는 야생형 또는 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 항-CD39 길항제 항체의 예는 본원에 제공된다.

[0450]

본원에 사용된 바와 같은, 용어 "항체"는 2개의 경쇄 폴리펩타이드 및 2개의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 전체 항체를 지칭한다. 전체 항체는 IgM, IgG, IgA, IgD 및 IgE 항체를 포함하는 상이한 항체 아이소타입을 포함한다. 용어 "항체"는 다중클론 항체, 단일클론 항체, 키메라화 또는 키메라 항체, 인간화 항체, 영장류화 항체, 탈면역화된 항체 및 완전 인간 항체를 포함한다. 항체는 임의의 다양한 종, 예를 들어 포유류, 예컨대 인간, 비인간 영장류(예를 들어, 오랑우탄, 개코원숭이 또는 침팬지), 말, 소, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이, 토끼, 기니아 퍼그, 게르빌루스쥐, 햄스터, 래트 및 마우스에서 생산되거나 이들로부터 유래될 수 있다. 항체는 단리되거나 정제되거나, 재조합 항체일 수 있다.

[0451]

본원에 사용된 바와 같은, 용어 "항체 단편", "항원-결합 단편" 또는 유사한 용어는 표적 항원(예를 들어, CD39)에 결합하고 표적 항원의 활성을 저해하는 능력을 보유하지만 전장이 아닌 항체의 단편을 지칭한다. 이러한 단편은 예를 들어 단일 사슬 항체, 단일 사슬 Fv 단편(scFv), Fd 단편, Fab 단편, Fab' 단편 또는 $F(ab')_2$ 단편을 포함한다. scFv 단편은 scFv가 유래된 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 둘 모두를 포함하는 단일 폴리펩타이드 사슬이다. 또한, 이트라바디, 미니바디, 트리아바디 및 디아바디는 또한 항체의 정의에 포함되고, 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적합하다. 예를 들어, Todorovska et al., (2001) *J. Immunol. Methods* 248(1):47-66; Hudson and Kortt, (1999) *J. Immunol. Methods* 231(1):177-189; Poljak, (1994) *Structure* 2(12):1121-1123; Rondon and Marasco, (1997) *Annu. Rev. Microbiol.* 51:257-283을 참조하고, 이들의 각각의 개시내용은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0452]

본원에 사용된 바와 같은, 용어 "항체 단편"은 또한 예를 들어 단일 도메인 항체, 예컨대 낙타화 단일 도메인 항체를 포함한다. 예를 들어, Muyldermaans et al., (2001) *Trends Biochem. Sci.* 26:230-235; Nuttall et al., (2000) *Curr. Pharm. Biotech.* 1:253-263; Reichmann et al., (1999) *J. Immunol. Meth.* 231:25-38; PCT 출원 공보 WO 94/04678호 및 WO 94/25591호; 및 미국 특허 제6,005,079호를 참조하고, 이를 모두는 본원에 그 전문이 참고로 포함된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 단일 도메인 항체가 형성되도록 변형을 갖는 2개의 VH 도메인을 포함하는 단일 도메인 항체를 제공한다.

[0453]

일부 실시형태에서, 항원-결합 단편은 중쇄 폴리펩타이드의 가변 영역 및 경쇄 폴리펩타이드의 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항원-결합 단편은 항체의 경쇄 폴리펩타이드 및 중쇄 폴리펩타이드의 CDR을 포함한다.

[0454]

디아바디는 이가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들어, EP 404,097호; WO 1993/01161호; Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)을 참조한다. 트리아바디 및 테트라바디는 또한 Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)에 기재되어 있다.

- [0455] 항체 단편은 본원에 기재된 바대로 비제한적인 예로서 온전한 항체의 단백분해성 분해, 및 재조합 숙주 세포(예를 들어, E. 콜라이 또는 파지)에 의한 생산을 포함하는 다양한 기법에 의해 제조될 수 있다.
- [0456] 용어 "항원 제시 세포" 또는 "APC"는 표면 상의 MHC와 복합체화된 외래 항원을 디스플레이하는 세포이다. T 세포는 T 세포 수용체(TCR)를 사용하여 이 복합체를 인식한다. APC의 예는 B 세포, 수지상 세포(DC), 말초 혈액 단핵 세포(PBMC: peripheral blood mononuclear cell), 단핵구(예컨대, THP-1), B 림프아구성 세포(예컨대, C1R.A2, 1518 B-LCL) 및 단핵구 유래 수지상 세포(DC)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 APC는 식 세포작용 또는 수용체-매개된 세포이물흡수에 의해 항원을 내재화한다.
- [0457] 용어 "항원 제시"는 APC가 항원을 포획하고, 예를 들어 MHC-I 및/또는 MHC-II 접합체의 성분으로서 T 세포에 의한 이의 인식이 가능하게 하는 과정을 지칭한다.
- [0458] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "아폽토시스"는 다세포 유기체(예를 들어, 인간)에서 발생하는 예정 세포사의 과정을 지칭한다. 아폽토시스를 야기하는 고도로-조절된 생화학 사건 및 분자 사건은 막 블레bbing(blebbing), 세포 용적 수축, 염색체 DNA 응축 및 단편화, 및 mRNA 붕괴를 포함하는 세포에 관찰 가능하고 특징적인 형태학적 변화를 야기할 수 있다. 아폽토시스를 겪는 T 세포를 포함하는 세포를 확인하기 위한 혼한 방법은 세포를 형광 단-접합된 단백질(아넥신 V)에 노출시키는 것이다. 아넥신 V는 세포가 아폽토시스의 과정을 겪는 초기 표시자인 혈장 막의 외부 리플릿에서의 포스파티딜세린에 결합하는 이의 능력에 의해 아폽토시스 세포를 검출하도록 혼히 사용된다.
- [0459] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "B 세포"(대안적으로 "B 림프구")는 림프구 아형의 백혈구의 유형을 지칭한다. B 세포는 항체를 분비함으로써 적응 면역계의 체액 면역력 성분에서 작용한다. B 세포는 또한 항원을 제시하고 사이토카인을 분비한다. B 세포는 다른 2개의 종류의 림프구인 T 세포 및 자연 살해 세포와 달리 이의 세포막에서 B 세포 수용체(BCR)를 발현한다. BCR은 항체 반응을 개시시키는 특이적 항원에 B 세포가 결합하게 한다.
- [0460] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "부동화된 CD39에 결합한다"는 예를 들어 세포의 표면 상에 발현되거나 고체 저지체에 부착된 CD39에 결합하는 본 개시내용의 항체의 능력을 지칭한다.
- [0461] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "이중특이적" 또는 "이작용성 항체"는 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 하이브리드 항체를 지칭한다. 이중특이적 항체는 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함하는 다양한 방법에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, Songsivilai & Lachmann, (1990) *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321; Kostelny et al., (1992) *J. Immunol.* 148:1547-1553을 참조한다.
- [0462] 전통적으로, 이중특이적 항체의 재조합 생산은 2개의 중쇄/경쇄 쌍이 상이한 특이성을 갖는 2개의 면역글로불린 중쇄/경쇄 쌍의 동시발현에 기초한다(Milstein and Cuello, (1983) *Nature* 305:537-539). 원하는 결합 특이성을 갖는 항체 가변 도메인(항체-항원 조합 부위)은 면역글로불린 불변 도메인 서열에 융합될 수 있다. 중쇄 가변 영역의 융합은 바람직하게는 헌지, CH2 및 CH3 영역의 적어도 일부를 포함하는 면역글로불린 중쇄 불변 도메인에 의한다. 이중특이적 항체를 생성하기 위한 예시적인 현재 공지된 방법의 추가의 상세내용을 위해, 예를 들어 Suresh et al., (1986) *Methods Enzymol.* 121:210; PCT 공보 WO 96/27011호; Brennan et al., (1985) *Science* 229:81; Shalaby et al., *J. Exp. Med.* (1992) 175:217-225; Kostelny et al., (1992) *J. Immunol.* 148(5):1547-1553; Hollinger et al., (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448; Gruber et al., (1994) *J. Immunol.* 152:5368; 및 Tutt et al., (1991) *J. Immunol.* 147:60을 참조한다. 이중특이적 항체는 또한 가교결합된 항체 또는 이종접합체 항체를 포함한다. 이종접합체 항체는 임의의 편리한 가교결합 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 적합한 가교결합체는 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 다수의 가교결합 기법과 함께 미국 특허 제4,676,980호에 개시되어 있다.
- [0463] 재조합 세포 배양물로부터 직접 이중특이적 항체 단편을 제조하고 단리하기 위한 다양한 기법이 또한 기재되어 있다. 예를 들어, 이중특이적 항체는 류신 지퍼를 사용하여 생산되었다. 예를 들어, Kostelny et al. (1992) *J. Immunol.* 148(5):1547-1553을 참조한다. Fos 및 Jun 단백질로부터의 류신 지퍼 펩타이드는 유전자 융합에 의해 2개의 상이한 항체의 Fab' 부분에 연결될 수 있다. 항체 동종이합체는 헌지 영역에서 환원되어 단량체를 형성할 수 있고, 이후 재산화되어 항체 이종이합체를 형성할 수 있다. 상기 방법은 항체 동종이합체의 생산에 또한 사용될 수 있다. Hollinger et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448에 의해 기재된 "디아바디" 기법은 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 대안적인 기전을 제공하였다. 단편은 동일한 사슬에서 2개의 도메인 사이에 쌍 짓기를 허용하기에 너무 짧은 링커에 의해 경쇄 가변 도메인(VL)에 연결된 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함한다. 따라서, 하나의 단편의 VH 및 VL 도메인은 다른 단편의 상보성 VL 및 VH 도메인과 쌍을 짓도록 강제

되어서, 2개의 항원-결합 부위를 형성한다. 단일-사슬 Fv(scFv) 이합체의 사용에 의해 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 다른 전략이 또한 보고되었다. 예를 들어, Gruber et al. (1994) *J Immunol* 152:5368을 참조한다. 대안적으로, 항체는 예를 들어 Zapata et al. (1995) *Protein Eng.* 8(10):1057-1062에 기재된 바와 같은 "선형 항체"일 수 있다. 간단히 말하면, 이 항체는 항원 결합 영역의 쌍을 형성하는 텐덤 Fd 분절의 쌍(VH-CH1-VH-CH1)을 포함한다. 선형 항체는 이중특이적 또는 단일특이적일 수 있다.

[0464] 2개 초과의 원자가를 갖는 항체(예를 들어, 삼중특이적 항체)가 고려되고, 예를 들어 Tutt et al. (1991) *J Immunol* 147:60에 기재되어 있다.

[0465] 본 개시내용은 또한 Wu et al. (2007) *Nat Biotechnol* 25(11): 1290-1297에 기재된 이중 가변 도메인 면역글로불린(DVD-Ig) 분자와 같은 다중특이적 항체의 변이체 형태를 포함한다. 2개의 상이한 모 항체로부터의 2개의 상이한 경쇄 가변 도메인(VL)이 텐덤으로 직접 연결되거나 재조합 DNA 기법에 의한 짧은 링커를 통해, 이어서 경쇄 불변 도메인을 통해 연결되도록 DVD-Ig 분자가 설계된다. 유사하게, 중쇄는 텐덤으로 연결된 2개의 상이한 중쇄 가변 도메인(VH), 이어서 불변 도메인 CH1 및 Fc 영역을 포함한다. 2개의 모 항체로부터 DVD-Ig 분자를 제조하는 방법은 예를 들어 PCT 공보 WO 08/024188호 및 WO 07/024715호에 추가로 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체는 텐덤식 Fab(Fab-in-Tandem) 면역글로불린이고, 여기서 제2 특이성을 갖는 경쇄 가변 영역은 전체 항체의 중쇄 가변 영역에 융합된다. 이러한 항체는 예를 들어 국제 특허 출원 공보 WO 2015/103072호에 기재되어 있다.

[0466] 본원에 사용된 바와 같은, "암 항원" 또는 "종양 항원"은 (i) 종양-특이적 항원, (ii) 종양-연관된 항원, (iii) 종양-특이적 항원을 발현하는 세포, (iv) 종양-연관된 항원을 발현하는 세포, (v) 종양 상의 배아 항원, (vi) 자가유래 종양 세포, (vii) 종양-특이적 막 항원, (viii) 종양-연관된 막 항원, (ix) 성장 인자 수용체, (x) 성장 인자 리간드 및 (xi) 임의의 다른 유형의 항원 또는 항원 제시 세포 또는 암과 연관된 물질을 지칭한다.

[0467] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "암-특이적 면역 반응"은 종양, 암 세포 또는 암 항원의 존재에 의해 유도된 면역 반응을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 그 반응은 암 항원 특이적 림프구의 증식을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 그 반응은 항체 및 T-세포 수용체의 발현 및 상향조절 및 림포카인, 케모카인 및 사이토카인의 형성 및 방출을 포함한다. 선천성 면역계 및 후천성 면역계 둘 모두는 종양, 암 세포 또는 암 항원에 대한 항원 반응을 개시하도록 상호작용한다. 소정의 실시형태에서, 암-특이적 면역 반응은 T 세포 반응이다.

[0468] 용어 "암종"은 당업계에 인식되어 있고, 호흡기관 암종, 위장계 암종, 비뇨생식계 암종, 고환 암종, 유방 암종, 전립선 암종, 내분비계 암종 및 흑색종을 포함하는 상피 조직 또는 내분비 조직의 악성상태를 지칭한다. 본원에 기재된 항-CD39 항체는 신장 암종 또는 흑색종, 또는 임의의 바이러스 질환을 포함하는 임의의 유형의 암을 갖거나 갖는 것으로 의심되거나 이를 발생시킬 고위험에 있을 수 있는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 암종은 자궁경부, 폐, 전립선, 유방, 두경부, 결장 및 난소의 조직으로부터 형성하는 것을 포함한다. 상기 용어는 또한 암성 조직 및 육종성 조직으로 이루어진 악성 종양을 포함하는 암육종을 포함한다. "선암"은 선 조직으로부터 유래되거나 종양 세포가 인식 가능한 선 구조를 형성하는 암종을 지칭한다.

[0469] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "CD39"는 인간에서 ENTPD1 유전자에 의해 암호화된 엑토뉴클레오사이드 삼인산 디포스폴리드롤라아제 1 폴리펩타이드를 지칭한다. CD39에 대한 다른 명칭은 ENTPD1, ATPDase, NTPDase-1 및 SPG64를 포함한다. CD39는 세포의 뉴클레오사이드 삼인산의 γ -포스페이트 및 β -포스페이트 잔기(NTP; 예를 들어, 아데노신 삼인산 또는 ATP) 및 뉴클레오사이드 이인산(NDP; 예를 들어, 아데노신 이인산 또는 ADP)의 가수 분해를 촉매하여 이 분자를 뉴클레오사이드 일인산(NMP; 예를 들어, 아데노신 일인산 또는 AMP) 유도체로 전환시킨다. CD39의 예시적인 아미노산 서열은 서열번호 138에 그리고 또한 NCBI 기준 서열: NP_001767.3에 기재되어 있다. 본 개시내용은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 항체를 제공한다.

[0470] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "CD86"(B70/B7-2)은 CD28 및 CTLA-4에 대한 제2 리간드이고 조기 면역 반응에서 T 세포의 동시자극에서 중요한 역할을 하는 약 75 kD의 세포 표면 단백질을 지칭한다(Azuma M. et al., 1993, *Nature* 366: 76; Nozawa Y. et al., 1993, *J. Pathology* 169: 309; Engle, P. et al. 1994, *Blood* 84: 1402; Engel, P. et al., CD86 Workshop Report. In: *Leukocyte Typing V*. Schlossman, S.F. et al. eds., 1994, Oxford University Press; Yang, X.F. et al., 1994, *Upregulation of CD86 antigen on TPA stimulated U937 cells*, 1994, (abstract). American Society of Hematology, Nashville, TN; Guesdon, J.-L. et al., 1979, *J. Histochem. Cytochem.* 27: 1131-1139).

[0471] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "CDR"은 상보성 결정 영역을 의미한다. 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 때때

로 "CDR" 대신에 사용되고, 용어 둘 모두는 서열이 초가변("상보성 결정 영역" 또는 "CDR")이고/하거나, 구조적으로 한정된 루프("초가변 루프")를 형성하고/하거나, 항원 접촉 잔기("항원 접촉부")를 함유하는 항체 가변 도메인의 영역의 각각을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR/CDR을 포함한다: VH에서 3개(H1, H2, H3) 및 VL에서 3개(L1, L2, L3).

[0472] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "세포독성 T 램프구(CTL) 반응"은 세포독성 T 세포에 의해 유도된 면역 반응을 지칭한다. CTL 반응은 주로 CD8⁺ T 세포에 의해 매개된다.

[0473] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "화학치료제"(대안적으로 "세포독성 화학치료제")는 암의 치료에 사용되는 것으로 공지된 화학물질 또는 약물제를 지칭한다. 게다가, 본원에 사용된 바와 같은, 상기 용어는 일반적으로 세포독성인 비특이적 세포내 독소인 약물제, 특히 유사분열로 공지된 세포 분열의 과정을 저해하도록 작용하는 것을 함축하고, 암의 형성, 발생 및/또는 유지를 초래하거나 이에 기여하는 것으로 공지된 세포 성분을 보다 선택적으로 표적화하는 약물제를 배제한다. 화학치료제는 ATP를 방출시킬 수 있는 면역원성 세포사를 포함하는 하나 이상의 세포사를 양상을 유도할 수 있다.

[0474] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "경쟁하다"는, 동일한 에피토프에 대한 결합에 경쟁하는 항원-결합 단백질(예를 들어, 면역글로불린, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 맥락에서 사용될 때, 검정(예를 들어, 경쟁적 결합 검정; 교차차단 검정)에 의해 결정된 바대로 항원-결합 단백질 사이의 상호작용을 지칭하고, 여기서 시험 항원-결합 단백질(예를 들어, 시험 항체)은 공통 항원(예를 들어, CD39 또는 이의 단편)에 대한 기준 항원-결합 단백질(예를 들어, 기준 항체, 예컨대 SRF367)의 특이적 결합을 저해한다(예를 들어, 감소시키거나 차단함). 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항체는 SRF367(즉, 각각 서열번호 33 및 43의 중쇄 가변 서열 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 항체)과 교차 경쟁한다.

[0475] 지정된 폴리펩타이드 또는 단백질로부터 "유래된" 폴리펩타이드 또는 아미노산 서열은 폴리펩타이드의 기원을 지칭한다. 바람직하게는, 특정 서열로부터 유래된 폴리펩타이드 또는 아미노산 서열은 그 서열과 본질적으로 동일하거나, 그렇지 않으면 서열에서 이의 기원을 갖는 것으로 당업자에게 확인 가능한 아미노산 서열 또는 이의 부분을 갖는데, 그 부분은 적어도 10개 내지 20개의 아미노산, 바람직하게는 적어도 20개 내지 30개의 아미노산, 더 바람직하게는 적어도 30개 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 웨타이드로부터 유래된 폴리펩타이드는 출발 폴리펩타이드, 예를 들어 다른 아미노산 잔기로 치환되거나 하나 이상의 아미노산 잔기 삽입 또는 결실을 갖는 하나 이상의 아미노산 잔기에 비해 하나 이상의 돌연변이를 가질 수 있다.

[0476] 폴리펩타이드는 자연 발생이 아닌 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이러한 변이체는 반드시 출발 분자와 100% 미만의 서열 동일성 또는 유사성을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 변이체는, 예를 들어 변이체 분자의 길이에 걸쳐, 출발 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 약 75% 내지 100% 미만, 더 바람직하게는 약 80% 내지 100% 미만, 더 바람직하게는 약 85% 내지 100% 미만, 더 바람직하게는 약 90% 내지 100% 미만(예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%) 및 가장 바람직하게는 약 95% 내지 100% 미만의 아미노산 서열 동일성 또는 유사성의 아미노산 서열을 가질 것이다.

[0477] 소정의 실시형태에서, 출발 폴리펩타이드 서열과 이로부터 유래된 서열 사이에 1개의 아미노산 차이가 있다. 이 서열과 관련하여 동일성 또는 유사성은 본원에서 최대 서열 동일성 퍼센트를 달성하도록 서열을 정렬하고 필요한 경우 갭을 도입한 후에 출발 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 아미노산 잔기(즉, 동일한 잔기)의 백분율로 정의된다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 표 1에 기재된 서열로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어지거나 본질적으로 이들로 이루어지거나 이들을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 표 1에 기재된 서열로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 표 1에 기재된 서열로부터 선택된 인접 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인접 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 표 1에 기재된 서열로부터 선택된 아미노산 서열의 적어도 10개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 55개, 60개, 65개, 70개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개, 100개, 200개, 300개, 400개 또는 500개(또는 이를 숫자 내의 임의의 정수)의 인접 아미노산을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0478] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항체는 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된다. 본 발명의 뉴클레오타이드 서열은 클로닝, 유전자 치료, 단백질 발현 및 정제, 돌연변이 도입, 백신접종을 필요로 하는 숙주에서의 DNA 백신접종, 예를 들어 수동 면역화를 위한 항체 생성, PCR, 프라이머 및 프로브 생성 등을 포함하는 다수의 분야

에 유용할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 뉴클레오타이드 서열은 표 1에 기재된 서열로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 이들로 이루어지거나 본질적으로 이들로 이루어진다. 소정의 실시형태에서, 뉴클레오타이드 서열은 표 1에 기재된 서열로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 뉴클레오타이드 서열은 표 1에 기재된 서열로부터 선택된 인접 뉴클레오타이드 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 뉴클레오타이드 서열은 표 1에 기재된 서열로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열의 적어도 10개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 55개, 60개, 65개, 70개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개, 100개, 200개, 300개, 400개 또는 500개(또는 이들 숫자 내의 임의의 정수)의 인접 뉴클레오타이드를 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0479] 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 항체가 자연적 서열의 원하는 활성을 보유하면서 이것이 유래된 자연 발생 또는 자연적 서열로부터 서열이 변하도록 변형될 수 있다고 당업자에 의해 또한 이해될 것이다. 예를 들어, "비필수" 아미노산 잔기에서 보존적 치환 또는 변화를 발생시키는 뉴클레오타이드 또는 아미노산 치환이 이루어질 수 있다. 돌연변이는 표준 기법, 예컨대 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개된 돌연변이유발에 의해 유도될 수 있다.

[0480] 본원에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 항체는 하나 이상의 아미노산 잔기, 예를 들어 필수 또는 비필수 아미노산 잔기에서 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함하여 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리가 당해 분야에서 정의되어 있다. 따라서, 결합 폴리펩타이드에서의 비필수 아미노산 잔기는 바람직하게는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체된다. 소정의 실시형태에서, 아미노산의 스트링은 측쇄 패밀리 구성원의 순서 및/또는 조성이 상이한 구조적으로 유사한 스트링에 의해 대체될 수 있다. 대안적으로, 소정의 실시형태에서, 돌연변이는 암호화 서열의 전부 또는 일부를 따라, 예컨대 포화 돌연변이유발에 의해 무작위로 도입될 수 있고, 생성된 돌연변이체는 본 발명의 결합 폴리펩타이드로 홍입되고, 원하는 표적에 결합하는 이의 능력에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0481] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 항원 "교차-제시"는 APC 상의 MHC 클래스 I 및 클래스 II 분자를 통한 T 세포에 대한 외인성 단백질 항원의 제시를 지칭한다.

[0482] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "교차-반응한다"는 상이한 종으로부터의 CD39에 결합하는 본 개시내용의 항체의 능력을 지칭한다. 예를 들어, 인간 CD39에 결합하는 본 개시내용의 항체는 또한 CD39의 다른 종에 결합할 수 있다. 본원에 사용된 바대로, 교차-반응성은 결합 검정(예를 들어, SPR, ELISA)에서의 정제된 항원과의 비반응성 또는 CD39를 생리학적으로 발현하는 세포에 대한 결합 또는 그렇지 않으면 이것과의 기능적 상호작용을 검출함으로써 측정된다. 교차-반응성을 결정하는 방법은 예를 들어 BiacoreTM 2000 SPR 장치(Biacore AB, 스웨덴 옵살라)를 사용한 BiacoreTM 표면 플라스몬 공명(SPR) 분석 또는 유세포 기법에 의한 본원에 기재된 바와 같은 표준 결합 검정을 포함한다.

[0483] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "세포독성 T 램프구(CTL) 반응"은 세포독성 T 세포에 의해 유도된 면역 반응을 지칭한다. CTL 반응은 CD8⁺ T 세포에 의해 주로 매개된다.

[0484] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "수지상 세포" 또는 "DC"는 골수(BM)-유래 백혈구이고 항원-제시 세포의 가장 강력한 유형인 항원 제시 세포의 유형을 지칭한다. DC는 포획 및 프로세스 항원인데, 이는 단백질을 T 세포에 의해 인식된 주요 조직적합성 복합체(MHC: major histocompatibility complex) 분자 상에 제시된 펩타이드로 전환시킨다. DC는 이종성, 예를 들어 골수성 및 형질세포양 DC이지만, 모든 DC는 미경험 T 세포에 항원 흡수, 프로세싱 및 제시를 할 수 있고, DC 아형은 구별되는 마커를 갖고, 위치, 이동 경로, 상세한 면역학적 기능 및 이의 생성을 위한 감염 또는 염증성 자극에 대한 의존성이 상이하다. 적응 면역 반응의 발생 동안에, DC의 표현형 및 기능은 관용성, 기억 및 극성화 T-헬퍼 1(Th1), Th2 및 Th17 분화를 개시시키는 데 역할을 한다.

[0485] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "수지상 세포 활성화"는 미성숙 수지상 세포로부터 성숙 수지상 세포로의 이행

을 지칭하고, 활성화된 수지상 세포는 성숙 수지상 세포 및 이행의 과정에 있는 수지상 세포를 포함하고, 여기서 동시자극 신호를 유도하는 CD80 및 CD86의 발현은 자극을 활성화함으로써 상승된다. 성숙 인간 수지상 세포는 CD40, CD80, CD86 및 HLA-클래스 II(예를 들어, HLA-DR)의 발현에 양성인 세포이다. 미성숙 수지상 세포는 예를 들어 CD80 및 CD86으로 이루어진 군으로부터 선택된 마커에 기초하여 성숙 수지상 세포와 구별될 수 있다. 미성숙 수지상 세포는 이 마커에 대해 약하게 양성이고 바람직하게는 음성인 한편, 성숙 수지상 세포는 양성이다. 성숙 수지상 세포의 구별은 일상적으로 당업자에 의해 수행되고, 상기 기재된 각각의 마커 및 이의 발현을 측정하는 방법은 당업자에게 또한 널리 공지되어 있다.

[0486] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "EC₅₀"은 최대 반응의 50%, 즉 최대 반응과 기준치 사이의 중간인, 시험관내 또는 생체내 검정에서 반응을 유도하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분의 농도를 지칭한다.

[0487] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "유효 용량" 또는 "효과적인 투약량"은 원하는 효과를 달성하거나 적어도 부분적으로 달성하기에 충분한 양으로 정의된다. 용어 "치료학적 유효 용량"은 질환을 이미 겪는 환자에서 질환 및 이의 합병증을 치유하거나 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 정의된다. 이러한 사용에 효과적인 양은 치료되는 장애의 중증도 및 환자 자체의 면역계의 일반 상태에 따라 달라질 것이다.

[0488] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "에피토프" 또는 "항원성 결정부위"는 면역글로불린 또는 항체가 특이적으로 결합하는 항원에서의 부위를 지칭한다. 용어 "에피토프 맵핑"은 표적 단백질 항원에서 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 결합 부위, 또는 에피토프를 확인하는 공정 또는 방법을 지칭한다. 에피토프 맵핑 방법 및 기법은 본원에 제공된다. 에피토프는 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치된 인접 아미노산 또는 비인접 아미노산 둘 모두로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 대한 노출에서 보유되는 한편, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 의한 처리에서 소실된다. 에피토프는 전형적으로 고유한 공간 구조에서 적어도 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개의 아미노산을 포함한다. 주어진 항체에 의해 어떤 에피토프가 결합되었는지를 결정하는 방법(즉, 에피토프 맵핑)은 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 면역블로팅 및 면역침전 검정을 포함하고, 여기서 CD39로부터의 중첩 펩타이드 또는 인접 펩타이드는 주어진 항-CD39 항체와의 반응성에 대해 시험된다. 에피토프의 공간 구조를 결정하는 방법은 당해 분야에서의 기법 및 본원에 기재된 것, 예를 들어 X선 결정학 및 2차원 핵 자기 공명을 포함한다(예를 들어, *Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology*, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)을 참조한다).

[0489] 본원에 기재된 특정 항체에 의해 인식된 에피토프(예를 들어, 동일한 영역 또는 중첩 영역 또는 그 영역 사이의 또는 그 영역에 걸친 영역)의 전부 또는 일부를 포함하는 CD39 상의 에피토프에 결합하는 항체는 본 개시내용에 의해 또한 포함된다.

[0490] 동일한 에피토프에 결합하는 항체 및/또는 본원에 기재된 항체와 인간 CD39에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항체는 본 개시내용에 의해 또한 포함된다. 동일한 에피토프를 인식하거나 결합에 대해 경쟁하는 항체는 일상적 기법을 이용하여 확인될 수 있다. 이러한 기법은 예를 들어 표적 항원에 대한 다른 항체의 결합을 차단하는 하나의 항체의 능력을 보여주는 면역검정, 즉 경쟁적 결합 검정을 포함한다. 경쟁적 결합은 시험 중인 면역글로불린이 CD39와 같은 공통 항원에 대한 기준 항체의 특이적 결합을 저해하는 검정에서 결정된다. 많은 유형의 경쟁적 결합 검정, 예를 들어 고상 직접 또는 간접 방사면역검정(RIA), 고상 직접 또는 간접 효소 면역검정(EIA), 샌드위치 경쟁 검정(Stahli *et al.*, *Methods in Enzymology* 9:242 (1983) 참조); 고상 직접 비오틴-아비딘 EIA(Kirkland *et al.*, *J. Immunol.* 137:3614 (1986) 참조); 고상 직접 표지화 검정, 고상 직접 표지화 샌드위치 검정(Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press (1988) 참조); I-125 라벨을 사용한 고상 직접 라벨 RIA(Morel *et al.*, *Mol. Immunol.* 25(1):7 (1988) 참조); 고상 직접 비오틴-아비딘 EIA(Cheung *et al.*, *Virology* 176:546 (1990)); 및 직접 표지화 RIA(Moldenhauer *et al.*, *Scand. J. Immunol.* 32:77 (1990))는 공지되어 있다. 전형적으로, 이러한 검정은 고체 표면 또는 비표지된 시험 면역글로불린 및 표지된 기준 면역글로불린인 이들 중 어느 하나를 보유하는 세포에 결합된 정제된 항원의 사용을 포함한다. 경쟁적 저해는 시험 면역글로불린의 존재 하에 고체 표면 또는 세포에 결합된 라벨의 양을 결정함으로써 측정된다. 보통 시험 면역글로불린은 과량으로 존재한다. 보통, 경쟁 항체가 과량으로 존재할 때, 이것은 적어도 50% 내지 55%, 55% 내지 60%, 60% 내지 65%, 65% 내지 70%, 70% 내지 75% 또는 초과만큼 공통 항원에 대한 기준 항체의 특이적 결합을 저해할 것이다.

[0491] 다른 기법은 예를 들어 에피토프 맵핑 방법, 예컨대 에피토프의 원자 분할을 제공하는 항원:항체 복합체의 결정의 X선 분석 및 항원:항체 상호작용의 구성 및 동역학을 연구하는 수소/중수소(H/D) 교환과 조합된 질량 분광법

을 포함한다. 다른 방법은 항원 단편 또는 항원의 돌연변이된 버전에 대한 항체의 결합을 모니터링하는데, 여기서 항원 서열 내의 아미노산 잔기의 변형으로 인한 결합의 소실이 대개 에피토프 성분의 표시로 생각된다. 또한, 에피토프 맵핑에 대한 컴퓨팅 조합 방법이 또한 사용될 수 있다. 이 방법은 조합 과정 디스플레이 웹사이트 라이브러리로부터의 특이적 짧은 웹타이드를 친화도 단리시키는 관심 항체의 능력에 의존한다. 이후, 웹타이드는 웹타이드 라이브러리를 스크리닝하기 위해 사용된 항체에 상응하는 에피토프의 정의에 대한 본보기로 간주된다. 에피토프 맵핑에 대해, 구성적 불연속 에피토프를 맵핑하는 것으로 나타난 컴퓨팅 알고리즘이 또한 개발되었다.

[0492] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "Fc-매개된 효과기 기능" 또는 "Fc 효과기 기능"은 항체의 1차 기능 및 목적 이외의 항체의 생물학적 활성을 지칭한다. 예를 들어, 치료학적 아그노스틱 항체의 효과기 기능은 표적 단백질 또는 경로의 활성화 이외의 생물학적 활성이다. 항체 효과기 기능의 예는 C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개된 세포독성(ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity); 식 세포작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향조절; Fc 수용체를 발현하는 혈소판의 활성화의 결여; 및 B 세포 활성화를 포함한다. 많은 효과기 기능은 Fc γ 수용체에 대한 Fc 결합으로 시작한다. 일부 실시 형태에서, 종양 항원-표적화 항체는 효과기 기능, 예를 들어 ADCC 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 종양 항원-표적화 항체는 불변 영역의 비변형된 형태에 비해 증가된 효과기 기능(예를 들어, ADCC를 매개하는 증가된 능력)을 갖는 변이체 불변 영역을 포함한다.

[0493] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "Fc 수용체"는 항체의 Fc 영역에 의해 결합된 면역 효과기 세포의 표면에서 발견된 폴리펩타이드를 지칭한다. 일부 실시형태에서, Fc 수용체는 Fc γ 수용체이다. Fc γ RI(CD64), Fc γ RII(CD32) 및 Fc γ cRIII(CD16)인 Fc γ 수용체의 3개의 하위종류가 있다. 모든 4개의 IgG 아이소타입(IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)은 Fc 수용체 Fc γ RI, Fc γ RIIA 및 Fc γ RIIIA에 결합하고 이를 활성화한다. Fc γ RIIB는 저해 수용체이고, 따라서 이 수용체에 결합하는 항체는 보체 및 세포 반응을 활성화하지 않는다. Fc γ RI는 단량체 형태의 IgG에 결합하는 고친화도 수용체인 한편, Fc γ RIIA 및 Fc γ RIIIA는 오직 다량체 형태의 IgG에 결합하는 저친화도 수용체이고, 약간 더 낮은 친화도를 갖는다. Fc 수용체 및/또는 C1q에 대한 항체의 결합은 Fc 영역 내의 특이적 잔기 또는 도메인에 의해 좌우된다. 결합은 또한 헌지 영역 내에 및 항체의 CH2 부분 내에 위치한 잔기에 따라 달라진다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항체의 작용성 활성 및/또는 치료학적 활성은 Fc 수용체(예를 들어, Fc γ R)에 대한 Fc 영역의 결합에 따라 달라진다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항체의 작용성 활성 및/또는 치료학적 활성은 Fc 수용체(예를 들어, Fc γ R)에 대한 Fc 영역의 결합에 의해 향상된다.

[0494] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "인간 항체"는 인간 생식선 면역글로불린 서열의 (존재하는 경우) 가변 영역 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함한다. 본 개시내용의 인간 항체는 인간 생식선 면역글로불린 서열(예를 들어, 시험관내 랜덤 또는 부위-특이적 돌연변이유발 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기를 포함할 수 있다(예를 들어, Lonberg et al., (1994) *Nature* 368(6474): 856-859; Lonberg, (1994) *Handbook of Experimental Pharmacology* 113:49-101; Lonberg & Huszar, (1995) *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93 및 Harding & Lonberg, (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546 참조). 그러나, 용어 "인간 항체"는 다른 포유류 종, 예컨대 마우스의 생식선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 그레프팅된 항체(즉, 인간화 항체)를 포함하지 않는다.

[0495] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "이종성 항체"는 이러한 항체를 생산하는 형질전환 비인간 유기체와 관련하여 정의된다. 이 용어는 형질전환 비인간 동물로 이루어지지 않는 유기체에서 발견되는 것에 상응하고 일반적으로 형질전환 비인간 동물의 것이 아닌 종으로부터의 아미노산 서열 또는 암호화 핵산 서열을 갖는 항체를 지칭한다.

[0496] 용어 "면역 반응의 유도" 및 "면역 반응의 향상"은 상호교환적으로 사용되고, 특정 항원에 대한 면역 반응(즉, 수동 또는 적응)의 자극을 지칭한다. CDC 또는 ADCC를 유도하는 것과 관련하여 사용되는 용어 "유도한다"는 특정한 직접적인 세포 사멸 기전의 자극을 지칭한다.

[0497] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "면역원성 세포사"(대안적으로 "면역원성 아폽토시스"로 알려짐)는 종양 세포의 화학적, 생물학적 또는 약리학적 물질과의 접촉이, 종양 세포의 면역원성의 증가 및 면역원성 방식의(예를 들어, 식세포작용에 의한) 종양 세포의 사멸을 발생시키는, 종양 세포로부터의 손상-연관 분자 패턴(DAMP: damaged-associated molecular pattern) 분자(예를 들어, 아데노신 삼인산, ATP)의 사전부검 발현 및 방출을 유도하는 하나 이상의 신호전달 경로의 활성화와 연관되는 세포사 양상을 지칭한다. ICD는 소포체(ER) 스트레스를 유도하는 세포사의 형태이고, 세포 표면의 조성, 및 죽는 세포의 면역원성 가능성을 향상시키는 DAMP의 방출

의 변화를 수반한다. DAMP는 칼레티콜린, 열-쇼크 단백질, 분비된 암포테린(HMGB1) 및 ATP를 포함한다. ICD 유도 후에, 칼레티콜린은 죽는 세포의 표면으로 이동하고, 여기서 이것은 적합한 식세포에 대한 "잇 미(eat me)" 신호로서 작용한다. HSP70 및 HSP90은 또한 혈장 막으로 이동하고, 여기서 이것은 항원-제시 세포(APC)와 상호 작용하고, MHC 클래스 I 분자에 의한 종양 항원의 교차-제시를 용이하게 하여, CD8+ T 세포 반응을 발생시킨다. HMGB1은 세포의 공간으로 방출되는데, 여기서 APC 상의 틀-유사 수용체에 결합하고, T 세포로의 수지상 세포(적합한 APC)에 의한 종양 항원의 제시를 용이하게 한다. ATP 분비는 단핵구를 세포사의 부위로 동원한다. 종양 또는 암 세포의 ICD와 연관된 변화는 대상체에서 수지상 세포의 활성화, 성숙 및 향상된 항원 제시를 통한 효과적인 항종양 면역 반응 및 특이적 T 세포 반응의 활성화를 유도할 수 있다.

[0498] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "면역원성 세포사 유도제"는 면역원성 세포사 과정, 경로 또는 양상을 유도하는 화학적, 생물학적 또는 약리학적 물질을 지칭한다.

[0499] 본원에 사용된 바와 같이, 치료학적 치료와 연결되어 사용되는 용어 "병용된"은 환자에서의 치료의 효과가 일정 시점에서 중첩하도록 2개(또는 이상)의 상이한 치료, 예를 들어 2개(또는 이상)의 치료제가 장애로 인한 대상체의 고통의 과정 동안에 대상체에 전달된다는 것을 의미하도록 의도된다. 소정의 실시형태에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작하기 전에 종료한다(예를 들어, 제1 치료는 제2 치료 또는 제3(후속) 치료 전임). 소정의 실시형태에서, 하나의 치료의 전달은 투여의 기간이 중첩하도록 제2의 전달이 시작할 때 여전히 일어난다. 이는 때때로 본원에서 "동시의" 또는 "동반 전달"로 지칭된다. 소정의 실시형태에서, 병용 치료의 전달 시 증상 또는 장애와 관련된 다른 매개변수의 감소는 다른 것의 부재 하에 전달된 하나의 치료에 의해 관찰되는 것보다 크다.

[0500] 본원에 사용된 바대로, (예를 들어, 뉴클레오사이드 일인산(예를 들어, 아데노신 일인산, AMP)로의 뉴클레오사이드 삼인산(예를 들어, 아데노신 삼인산, ATP) 또는 뉴클레오사이드 이인산(예를 들어, 아데노신 이인산, ADP)의 인간 CD39-매개된 전환의 저해/차단을 지칭하는) 용어 "저해한다" 또는 "차단한다"는 상호교환적으로 사용되고, 부분적 및 완전한 저해/차단 둘 모두를 포함한다. CD39의 저해/차단은 저해 또는 차단 없이 생기는 활성의 정상 수준 또는 유형을 감소시키거나 변경한다. 저해 및 저해는 또한 항-CD39 항체와 접촉하지 않는 CD39와 비교하여 항-CD39 항체와 접촉할 때 CD39의 결합 친화도의 임의의 측정 가능한 감소를 포함하도록 의도되고, 예를 들어 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%만큼 CD39의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체는 적어도 약 70%만큼 뉴클레오사이드 삼인산(예를 들어, ATP)의 전환을 저해한다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체는 적어도 80%만큼 뉴클레오타이드 삼인산(예를 들어, ATP)의 전환을 저해한다.

[0501] 본원에 사용된 바와 같은, (예를 들어, 세포를 지칭하는) 용어 "성장을 저해한다"는 세포의 성장의 임의의 측정 가능한 감소, 예를 들어 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 100%만큼의 세포의 성장의 저해를 포함하도록 의도된다.

[0502] 본원에 사용된 바와 같은, "예방을 필요로 하는", "치료를 필요로 하는" 또는 "이를 필요로 하는" 대상체는 적절한 의학 실행자(예를 들어, 인간의 경우에 의사, 간호사 또는 실습 간호사; 비인간 포유류의 경우에 수의사)의 판단에 의해 주어진 치료(예컨대, 항-CD39 항체를 포함하는 조성물에 의한 치료)로부터 합당하게 이익인 대상체를 지칭한다.

[0503] 용어 "생체내"는 살아 있는 유기체에서 생기는 과정을 지칭한다.

[0504] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭하도록 의도된다(예를 들어, 인간 CD39에 결합하는 단리된 항체는 CD39 이외의 항원에 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 그러나, 에피토프에 결합하는 단리된 항체는 상이한 종으로부터의 다른 CD39 단백질과 교차-반응성을 가질 수 있다. 그러나, 항체는 본원에 기재된 바와 같은 특이적 결합에서 인간 CD39에 대한 특이적 결합을 계속해서 나타낸다. 또한, 단리된 항체는 전형적으로 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 상이한 CD39 특이성을 갖는 "단리된" 항체의 조합은 잘-한정된 조성물에서 조합된다.

[0505] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "단리된 핵산 분자"는 CD39에 결합하는 항체 또는 항체 부분(예를 들어, VH, VL, CDR3)을 암호화하는 핵산을 언급하고, 항체 또는 항체 부분을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열이 CD39 이외의 항원에 결합하는 항체 또는 항체 부분을 암호화하는 다른 뉴클레오타이드 서열이 없고, 다른 서열이 인간 게놈 DNA에서 핵산을 자연적으로 플랭킹할 수 있는 핵산 분자를 지칭하도록 의도된다. 예를 들어, 표 1에 기재된 서열로부터 선택된 서열은 본원에 기재된 항-CD39 항체 항체의 중쇄(VH) 가변 영역 및 경쇄(VL) 가변 영역을 포

함하는 뉴클레오파이드 서열에 상응한다.

- [0506] 본원에 사용된 바와 같은, "아이소타입"은 종체 불변 영역 유전자에 의해 암호화된 항체 클래스(예를 들어, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 인간 항체는 IgG1 아이소타입이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 인간 항체는 IgG2 아이소타입이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 인간 항체는 IgG3 아이소타입이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 인간 항체는 IgG4 아이소타입이다. 일부 실시형태에서, 아이소타입은 야생형이다. 일부 실시형태에서, 아이소타입은 돌연변이체이다. 본원에 사용된 바와 같은, "A" 지칭을 갖는 항체는 EU 넘버링에 따라 S228P 돌연변이를 포함하는 IgG4 아이소타입을 갖는다. 본원에 사용된 바와 같은, "B" 지칭을 갖는 항체는 EU 넘버링에 따라 S228P 및 L235E 돌연변이를 포함하는 IgG4 아이소타입을 갖는다. 본원에 사용된 바와 같은, "C" 지칭을 갖는 항체는 야생형 IgG1 아이소타입을 갖는다. 본원에 사용된 바와 같은, "D" 지칭을 갖는 항체는 야생형 IgG4 아이소타입을 갖는다. 예를 들어, S228P IgG4 돌연변이의 설명을 위해 본원에 그 전문이 참고로 포함된 Vidarsson et al. *Front Immunol.* (2014), 5: 520을 6페이지, 2열, 제1 완전 문단에서 참조한다. 예를 들어, S228P 및 L235E IgG4 돌연변이의 설명을 위해 본원에 그 전문이 참고로 포함된 Newman et al. *Clinical Immunol.* (2001) 98(2): 164-174를 참조한다.
- [0507] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "아이소타입 스위칭"은 항체의 종류 또는 아이소타입이 하나의 Ig 종류로부터 다른 Ig 종류 중 하나로 변하는 현상을 지칭한다.
- [0508] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "KD" 또는 "K_D"는 항체와 항원 사이의 결합 반응의 평형 해리 상수를 지칭한다. K_D의 값은 항체 해리 상수(k_d) 대 항체 결합 상수(k_a)의 비율의 숫자 표시이다. K_D의 값은 항원에 대한 항체의 결합 친화도와 반비례한다. K_D 값이 더 작을수록, 항원에 대한 항체의 친화도가 더 크다. 친화도는 리간드에 대한 단일 분자의 결합 강도이고, 전형적으로 평형 해리 상수(K_D)에 의해 측정되고 기록되는데, 이는 이분자 상호 작용의 강도를 평가하고 순위화하도록 사용된다.
- [0509] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "k_d" 또는 "k_d"(대안적으로 "k_{off}" 또는 "k_{off}")는 항체/항원 복합체로부터의 항체의 해리에 대한 해리 상수를 지칭하도록 의도된다. k_d의 값은 초당 봉괴하거나 해리하는 복합체의 부분의 숫자 표시이고, 초⁻¹ 단위로 표현된다.
- [0510] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "k_a" 또는 "k_a"(대안적으로 "k_{on}" 또는 "k_{on}")는 항체와 항원의 회합에 대한 결합 상수를 지칭하도록 의된다. k_a의 값은 항체 및 항원의 1 몰(1M) 용액 중에 초당 형성된 항체/항원 복합체의 수의 숫자 표시이고, M⁻¹ 초⁻¹ 단위로 표현된다.
- [0511] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "백혈구"는 감염성 유기체 및 외래 물질에 대해 신체를 방어하는 데 관여된 백혈구의 유형을 지칭한다. 백혈구는 골수에서 생성된다. 2개의 주요 그룹 사이에 5가지 주요 유형의 백혈구가 있다: 다형핵성 백혈구(호중구, 호산구, 호염기구) 및 단핵 백혈구(단핵구 및 림프구).
- [0512] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "림프구"는 신체의 면역 방어에 관여된 백혈구(leukocyte 또는 white blood cell)의 유형을 지칭한다. 2개의 주요 유형의 림프구가 있다: B-세포 및 T-세포.
- [0513] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "연결된", "융합된" 또는 "융합"은 상호교환적으로 사용된다. 이를 용어는 화학 접합 또는 재조합 수단을 포함하는 어떤 수단에 의하든 함께 2개 이상의 요소 또는 성분 또는 도메인의 연결을 지칭한다. 화학 접합의 방법(예를 들어, 이종이작용성 가교결합제를 사용)은 당해 분야에 공지되어 있다.
- [0514] 본원에 사용된 바와 같은, "국소 투여" 또는 "국소 전달"은 혈관계를 통한 의도된 표적 조직 또는 부위에 대한 조성물 또는 물질의 수송에 의존하지 않는 전달을 지칭한다. 예를 들어, 상기 조성물은 조성물 또는 물질의 주사 또는 이식에 의해 또는 주사에 의해 또는 조성물 또는 물질을 함유하는 장치의 이식에 의해 전달될 수 있다. 표적 조직 또는 부위에 인접한 국소 투여 후에, 상기 조성물 또는 물질, 또는 이의 하나 이상의 성분은 의도된 표적 조직 또는 부위로 확산할 수 있다.
- [0515] 본원에 사용된 바와 같은, "MHC 분자"는 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II인 2개의 유형의 분자를 지칭한다. MHC 클래스 I 분자는 특이적 CD8+ T 세포에 항원을 제시하고, MHC 클래스 II 분자는 특이적 CD4+ T 세포에 항원을 제시한다. APC에 외인성으로 전달된 항원은 주로 MHC 클래스 II와의 회합을 위해 처리된다. 이에 반해서, APC에 내인성으로 전달된 항원은 주로 MHC 클래스 I과의 회합을 위해 처리된다.
- [0516] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "단일클론 항체"는 특정 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 나타내

는 항체를 지칭한다. 따라서, 용어 "인간 단일클론 항체"는 단일 결합 특이성을 나타내고 인간 생식선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역 및 선택적인 불변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 인간 단일클론 항체는 불활화된 세포에 융합된 인간 중쇄 전이유전자 및 경쇄 전이유전자를 포함하는 게놈을 갖는 형질전환 비인간 동물, 예를 들어 형질전환 마우스로부터 얻은 B 세포를 포함하는 하이브리도마에 의해 생산된다.

[0517] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "단핵구"는 백혈구의 유형을 지칭하고, 면역 반응을 가져오도록 대식세포 및 수지상 세포로 구별될 수 있다.

[0518] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "자연 살해(NK) 세포"는 세포독성 램프구의 유형을 지칭한다. 소정의 종양 세포를 사멸하고 바이러스 및 다른 세포내 병원균에 대한 선천성 면역력, 및 항체 의존적 세포-매개된 세포독성 (ADCC)에서 중요한 역할을 하는 큰, 보통 과립상의, 비-T, 비-B 램프구가 있다.

[0519] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "자연-발생"은 물체에 적용되면서 물체가 자연에서 발견될 수 있다는 사실을 지칭한다. 예를 들어, 자연에서의 스스로부터 단리될 수 있고, 인간에 의해 의도적으로 변형되지 않은, 유기체(바이러스를 포함)에 존재하는 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열은 자연-발생이다.

[0520] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "비샌드위칭된 아이소타입"은 아이소타입 스위칭이 일어나지 않을 때 생성된 중쇄의 아이소타입 종류를 지칭하고, 비스위칭된 아이소타입을 암호화하는 CH 유전자는 전형적으로 기능적으로 재배열된 VDJ 유전자로부터 바로 하류에 있는 제1 CH 유전자는 아이소타입 스위칭은 전통적인 또는 비전통적인 아이소타입 스위칭으로 분류된다. 전통적인 아이소타입 스위칭은 전이유전자에서의 적어도 하나의 스위치 서열 영역을 포함하는 재조합 사건에 의해 발생한다. 비전통적인 아이소타입 스위칭은 예를 들어 인간 $\sigma \mu$ 와 인간 $\Sigma \mu$ (δ -연관된 결실) 사이의 상동성 재조합에 의해 생길 수 있다. 다른 것들 중에서 전이유전자간 및/또는 염색체간 재조합과 같은 대안적인 비전통적인 스위칭 기전은 발생하거나 아이소타입 스위칭을 유발할 수 있다.

[0521] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "핵산"은 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 및 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태의 이의 중합체를 지칭한다. 구체적으로 한정되지 않는 한, 상기 용어는 기준 핵산과 유사한 결합 특성을 갖고 자연 발생 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오타이드의 공지된 유사체를 함유하는 핵산을 포괄한다. 달리 표시되지 않는 한, 특정 핵산 서열은 또한 이의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어, 축퇴성 코돈 치환) 및 상보성 서열 및 명확히 표시된 서열을 암시적으로 포괄한다. 구체적으로, 축퇴성 코돈 치환은 하나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합 염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081, 1991; Ohtsuka et al., Biol. Chem. 260:2605-2608, 1985; 및 Cassol et al, 1992; Rossolini et al, Mol. Cell. Probes 8:91-98, 1994). 아르기닌 및 류신에 대해, 제2 염기에서의 변형은 또한 보존적일 수 있다. 용어 핵산은 유전자, 유전자에 의해 암호화된 cDNA 및 mRNA와 상호교환적으로 사용된다.

[0522] 본원에 사용된 폴리뉴클레오타이드는 비변형된 RNA 또는 DNA 또는 변형된 RNA 또는 DNA일 수 있는 임의의 폴리리보뉴클레오타이드 또는 폴리데옥시리보뉴클레오타이드로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 단일 가닥 및 이중 가닥 DNA, 단일 가닥 영역과 이중 가닥 영역의 혼합인 DNA, 단일 가닥 및 이중 가닥 RNA, 및 단일 가닥 영역과 이중 가닥 영역의 혼합인 RNA, 단일 가닥 또는 보다 전형적으로 이중 가닥 또는 단일 가닥 영역과 이중 가닥 영역의 혼합일 수 있는 DNA 및 RNA를 포함하는 하이브리드 분자로 이루어질 수 있다. 또한, 폴리뉴클레오타이드는 RNA 또는 DNA 또는 RNA 및 DNA 둘 모두를 포함하는 삼중 가닥 영역으로 이루어질 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한 안정성을 위해 또는 다른 이유로 변형된 하나 이상의 변형된 염기 또는 DNA 또는 RNA 골격을 함유할 수 있다. "변형된" 염기는 예를 들어 트리틸화 염기 및 드문 염기, 예컨대 이노신을 포함한다. 다양한 변형이 DNA 및 RNA에 이루어질 수 있고, 이에 따라 "폴리뉴클레오타이드"는 화학적으로, 효소로 또는 대사상 변형된 형태를 포괄한다.

[0523] 핵산은 다른 핵산 서열과 기능적 관계에 놓일 때 "작동 가능하게 연결"된다. 예를 들어, 프로모터 또는 인핸서는 서열의 전사에 영향을 미치는 경우 암호화 서열에 작동 가능하게 연결된다. 전사 조절 서열과 관련하여, 작동 가능하게 연결됨은 연결된 DNA 서열이 인접하고, 2개의 단백질 암호화 영역을 연결할 필요가 있을 때, 인접하고 리딩 프레임에 있다는 것을 의미한다. 스위치 서열에 대해, 작동 가능하게 연결됨은 서열이 스위치 재조합을 가져올 수 있다는 것을 나타낸다.

[0524] 본원에 사용된 바와 같은, "비경구 투여", "비경구로 투여된다" 및 다른 문법상 균등한 구절은 장용 및 국소 투여가 아닌 투여 방식, 보통 주사에 의한 것을 지칭하고, 제한 없이, 정맥내, 비강내, 눈내, 근육내, 동맥내, 초내, 낭내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관경유, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내,

경막외, 대뇌내, 두개내, 경동맥내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

- [0525] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "환자"는 "대상체" 및 "개체"와 상호교환적으로 사용되고, 예방적 치료 또는 치료학적 치료를 받는 인간 및 다른 포유류 대상체를 포함한다.
- [0526] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "PD-1 길항제"는 PD-1 신호전달 경로를 저해하거나 그렇지 않으면 세포(예를 들어, 면역 세포)에서 PD-1 기능을 저해하는 임의의 화학 화합물 또는 생물학적 분자를 지칭한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 차단하고/하거나, PD-1에 대한 PD-L2의 결합을 차단한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-1에 결합한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-L1에 결합한다.
- [0527] 용어 "동일성 퍼센트"는 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열의 맥락에서 하기에 기재된 서열 비교 알고리즘(예를 들어, BLASTP 및 BLASTN 또는 당업자에게 이용 가능한 다른 알고리즘) 중 하나를 사용하여 또는 육안 검사에 의해 측정될 때 최대 관련도에 대해 비교되고 정렬될 때 동일한 규정된 백분율의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기를 갖는 2개 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다. 적용에 따라, "동일성 퍼센트"는 예를 들어 기능적 도메인에 걸쳐 비교되는 서열의 영역에 걸쳐 존재하거나, 대안적으로 비교되는 2개의 서열의 전장에 걸쳐 존재할 수 있다. 서열 비교를 위해, 전형적으로 하나의 서열은 시험 서열이 비교되는 기준 서열로 작용한다. 서열 비교 알고리즘을 사용할 때, 시험 서열 및 기준 서열은 컴퓨터로 입력되고, 필요한 경우 하위서열 좌표가 지정되고, 서열 알고리즘 프로그램 매개변수가 지정된다. 이후, 서열 비교 알고리즘은 지정된 프로그램 매개변수에 기초하여 기준 서열에 대하여 시험 서열(들)에 대한 서열 동일성 퍼센트를 계산한다.
- [0528] 비교를 위한 서열의 최적 정렬은 예를 들어 Smith & Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2:482 (1981)의 국소 상동성 알고리즘에 의해, Needleman & Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970)의 상동성 정렬 알고리즘에 의해, Pearson & Lipman, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 85:2444 (1988)의 유사성 조사 방법에 의해, 이들 알고리즘(Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group(위스콘신주 매디슨 사이언스 드라이브 575)에서의 GAP, BESTFIT, FASTA 및 TFASTA)의 컴퓨터 실행에 의해, 또는 육안 검사에 의해(일반적으로 하기 Ausubel 등의 문헌 참조) 수행될 수 있다.
- [0529] 서열 동일성 및 서열 유사성 퍼센트를 결정하기에 적합한 알고리즘의 하나의 예는 Altschul et al., *J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990)에 기재된 BLAST 알고리즘이다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 미국 국립 생물공학 정보 센터(National Center for Biotechnology Information) 웹사이트를 통해 공중에게 이용 가능하다.
- [0530] 일반적으로 본원에 사용된 바와 같은, "약학적으로 허용 가능한"은 충분한 의학적 판단의 범위 내에 인간 및 동물의 조직, 장기 및/또는 체액과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 합당한 이익/위험 비에 맞는 화합물, 재료, 조성물 및/또는 투여형을 지칭한다.
- [0531] 본원에 사용된 바와 같은, "약학적으로 허용 가능한 담체"는 생리학적으로 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 지칭하고 이를 포함한다. 상기 조성물은 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어 산 부가 염 또는 염기 부가 염을 포함할 수 있다(예를 들어, Berge et al. (1977) *J Pharm Sci* 66:1-19 참조).
- [0532] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하도록 상호교환적으로 사용된다. 상기 용어는 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공 화학 모방체인 아미노산 중합체, 및 자연 발생 아미노산 중합체 및 비자연 발생 아미노산 중합체에 적용된다.
- [0533] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "예방하는"은 병태와 관련하여 사용될 때 상기 조성물을 받지 않는 대상체에 비해 대상체에서의 의학 병태의 증상의 빈도를 감소시키거나 이의 발생을 지연시키는 조성물의 투여를 지칭한다.
- [0534] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "정제한다" 또는 "단리된"은 본원에 기재된 임의의 단백질(항체 또는 단편)에 적용되면서 천연에서 폴리펩타이드를 수반하는 성분(예를 들어, 단백질 또는 다른 자연-발생 생물학적 분자 또는 유기 분자)으로부터 분리되거나 정제된 폴리펩타이드, 예를 들어 단백질을 발현하는 원핵생물에서의 다른 단백질, 지질 및 핵산을 지칭한다. 전형적으로, 폴리펩타이드는 샘플에서 총 단백질의 적어도 60 (예를 들어, 적어도 65, 70, 75, 80, 85, 90, 92, 95, 97 또는 99) 중량%를 구성할 때 정제된다.
- [0535] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "예정 세포사 단백질 1" 또는 "PD-1"은 CD28 패밀리에 속하는 면역-저해 수용체인 예정 세포사 단백질 1 폴리펩타이드를 지칭하고, 인간에서 PDCD1 유전자에 의해 암호화된다. PD-1에 대한 대안적인 명칭 또는 동의어는 PDCD1, PD1, CD279 및 SLEB2를 포함한다. PD-1은 생체내 이전에 활성화된 T 세포, B

세포 및 골수성 세포에서 주로 발현되고, PD-L1 및 PD-L2인 2개의 리간드에 결합한다. 용어 "PD-1"은 본원에 사용된 바대로 인간 PD-1(hPD-1), hPD-1의 변이체, 아이소폼 및 종 동족체, 및 hPD-1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 GenBank 수탁 번호 AAC51773 하에 발견될 수 있다.

[0536] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "예정 사멸 리간드-1" 또는 "PD-L1"은 PD-1에 대한 결합 시 T 세포 활성화 및 사이토카인 분비를 하향조절하는 PD-1에 대한 2개의 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나이다(다른 것은 PD-L2임). PD-L1에 대한 대안적인 명칭 또는 동의어는 PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 및 B7-H를 포함한다. 용어 "PD-L1"은 본원에 사용된 바대로 인간 PD-L1(hPD-L1), hPD-L1의 변이체, 아이소폼 및 종 동족체, 및 hPD-L1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 GenBank 수탁 번호 Q9NZQ7 하에 발견될 수 있다.

[0537] PD-1은 TCR 신호를 음성으로 조절하는 면역-저해 단백질로 공지되어 있다(Ishida, Y. et al. (1992) EMBO J. 11:3887-3895; Blank, C. et al. (Epub 2006 Dec. 29) Immunol. Immunother. 56(5):739-745). PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용은 T-세포 수용체 매개된 증식을 감소시킬 수 있는 면역 관문으로 작용할 수 있다(Dong et al. (2003) J. Mol. Med. 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100). 면역 억제는 PD-1과 PD-L1 또는 PD-L2와의 국소 상호작용을 저해함으로써 역전될 수 있고, 그 효과는 PD-1과 PD-L2와의 상호작용이 또한 차단될 때 상가적이다(Iwai et al. (2002) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66).

[0538] 여러 암에 대해, 종양 생존 및 증식은 종양-매개된 면역 관문 조절에 의해 지속된다. 이 조절은 항암 면역계 기능을 파괴할 수 있다. 예를 들어, 최근의 연구는 종양 세포에 의한 면역 관문 수용체 리간드, 예컨대 PD-L1 또는 PD-L2의 발현이 종양 미세환경에서 면역계 활성을 하향조절하고 암 면역 회피를 촉진할 수 있다는 것을 나타냈다. 특히 T 세포를 억제함으로써. PD-L1은 다양한 인간 암에 의해 풍부하게 발현된다(Dong et al., (2002) Nat Med 8:787-789). PD-1인 PD-L1에 대한 수용체는 림프구(예를 들어, 활성화된 T 세포) 상에 발현되고, 특히 T 세포를 억제함으로써 면역계의 하향조절 및 자가-관용성의 촉진에 보통 관여된다. 그러나, T 세포 상에서 발현된 PD-1 수용체가 종양 세포 상의 동족 PD-L1 리간드에 결합할 때, 생성된 T 세포 억제는 종양에 대한 손상된 면역 반응(예를 들어, 종양 침윤 림프구의 감소 또는 암 세포에 의한 면역 회피의 확립)에 기여한다.

[0539] 예를 들어, 난소암, 신장암, 결장직장암, 퀘장암, 간암 및 흑색종의 큰 샘플 세트에서, PD-L1 발현이 후속하는 치료와 무관하게 불량한 예후 및 전체 생존율 감소와 상관되는 것으로 나타났다(예를 들어, Dong et al., (2002) Nat Med 8(8):793-800; Yang et al., (2008) Invest Ophthalmol Vis Sci 49(6):2518-2525; Ghebeh et al., (2006) Neoplasia 8:190-198; Hamanishi et al., (2007) Proc Nat Acad Sci USA 104:3360-3365; Thompson et al., (2006) Clin Genitourin Cancer 5:206-211; Nomi et al., (2005) Clin Cancer Res 11:2947-2953; Inman et al., (2007) Cancer 109:1499-1505; Shimauchi et al., (2007) Int J Cancer 121:2585-2590; Gao et al., (2009) Clin Cancer Res 15:971-979; Nakanishi et al., (2007) Cancer Immunol Immunother 56:1173-1182; Hino et al., (2010) Cancer 116(7):1757-1766 참조). 유사하게, 종양 림프구 상의 PD-1 발현은 유방암(Kitano et al., (2017) ESMO Open 2(2):e000150) 및 흑색종(Kleffel et al., (2015) Cell 162(6):1242-1256)에서 기능이상적 T 세포를 마킹하는 것으로 발견되었다. PD-1 길항제, 예컨대 PD-1/PD-L1/PD-L2 신호전달 축의 기능에 영향을 미치고/미치거나, PD-1과 PD-L1 및/또는 PD-L2 사이의 상호작용을 파괴하는 것이 예를 들어 개발되었고, 면역 세포-종양 세포 상호작용의 조절을 통해 작용하는 신규의 항종양 저해제 종류를 나타낸다.

[0540] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "재배열된"은 V 분절이 각각 본질적으로 완전한 VH 또는 VL 도메인을 암호화하는 구성에서 D-J 또는 J 분절에 바로 인접하여 위치한 중쇄 면역글로불린 또는 경쇄 면역글로불린 좌위의 구성을 지칭한다. 재배열된 면역글로불린 유전자 좌위는 생식선 DNA와 비교하여 확인될 수 있고, 재배열된 좌위는 적어도 하나의 재조합된 헵타미/노나미 상동성 요소를 가질 것이다.

[0541] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "재조합 숙주 세포"(또는 단순히 "숙주 세포")는 재조합 발현 벡터가 도입된 세포를 지칭하도록 의도된다. 이러한 용어가 특정 대상체 세포뿐만 아니라 이러한 세포의 자손을 지칭하도록 의도되는 것으로 이해되어야 한다. 소정의 변형이 돌연변이 또는 환경 영향으로 인해 계속하여 생성하여 일어날 수 있으므로, 이러한 자손은 사실 모 세포와 동일하지 않을 수 있고, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "숙주 세포"의 범위 내에 여전히 포함된다.

[0542] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "재조합 인간 항체"는 (a) 인간 면역글로불린 유전자에 대한 형질전환 또는 염색체이식인 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체 또는 이로부터 제조된 하이브리도마, (b) 예를 들어 트

랜스펙토마로부터 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포로부터 단리된 항체, (c) 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 및 (d) 다른 DNA 서열에 대한 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나 발현되거나 생성되거나 단리된 항체와 같은 재조합 수단에 의해 제조되거나 발현되거나 생성되거나 단리된 모든 인간 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 생식선 유전자에 의해 암호화된 특정한 인간 생식선 면역글로불린 서열을 사용하지만, 예를 들어 항체 성숙 동안 생기는 후속하는 재배열 및 돌연변이를 포함하는 가변 영역 및 불변 영역을 포함한다. 당해 분야에 공지된 것처럼(예를 들어, Lonberg (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1117-1125 참조), 가변 영역은 외래 항원에 특이적인 항체를 형성하기 위해 재배열하는 다양한 유전자에 의해 암호화된 항원 결합 도메인을 함유한다. 가변 영역은 재배열 이외에 외래 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시키도록 다수의 단일 아미노산 변화(체세포 돌연변이 또는 과돌연변이라고도 칭함)에 의해 추가로 변형될 수 있다. 불변 영역은 항원에 대한 추가의 반응(즉, 아이소타입 스위치)을 변화시킬 것이다. 따라서, 항원에 대한 반응에서 경쇄 및 중쇄 면역글로불린 폴리펩타이드를 암호화하는 재배열되고 체세포 돌연변이된 핵산 분자는 원래의 핵산 분자와 서열 동일성을 갖지 않을 수 있고, 대신에 실질적으로 동일하거나 유사할 것이다(즉, 적어도 80%의 동일성을 가짐).

[0543] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "기준 항체"("기준 mAb"와 상호교환적으로 사용됨) 또는 "기준 항원-결합 단백질"은 CD39에서 특이적 에피토프에 결합하고 그 자체와 하나 이상의 별개의 항체 사이의 관계를 확립하도록 사용되는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭하고, 여기서 관계는 CD39에서 동일한 에피토프에 대한 기준 항체 및 하나 이상의 별개의 항체의 결합이다. 본원에 사용된 바와 같은, 상기 용어는 경쟁자로서 시험 또는 검정, 예컨대 본원에 기재된 것(예를 들어, 경쟁적 결합 검정)에서 유용한 항-CD39 항체를 함축하고, 여기서 검정은 동일한 에피토프에 결합하는 하나 이상의 별개의 항체의 발견, 확인 또는 발생에 유용하다. 예시적인 기준 항체(SRF367)의 가변 중쇄(VH) 아미노산 서열 및 경쇄(VL) 아미노산 서열은 표 1에 제공된다(VH, 서열번호 33; VL, 서열번호 43).

[0544] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "특이적 결합", "선택적 결합", "선택적으로 결합한다" 및 "특이적으로 결합한다"는 미리 결정된 항원 상의 에피토프에 결합하는 항체를 지칭한다. 전형적으로, 항체는 분석물질로서의 재조합 인간 CD39 및 리간드로서의 항체를 사용하여 BIACORE 2000 장치에서 표면 플라스몬 공명(SPR) 기술에 의해 결정될 때 대략 10^{-6} M 미만, 예컨대 대략 10^{-7} , 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만 또는 심지어 이것 이하의 평형 해리 상수(KD)로 결합하고, 미리 결정된 항원 또는 밀접히 관련된 항원 이외의 비특이적 항원(예를 들어, BSA, 카세인)에 대한 결합에 대해 이의 친화도보다 적어도 2배 더 높은 친화도로 미리 결정된 항원에 결합한다. 구절 "항원을 인식하는 항체" 및 "항원에 특이적인 항체" 및 "결합하는 항체"는 CD39와 같은 용어 "항원에 특이적으로 결합하는 항체"와 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0545] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "스위치 서열"은 스위치 재조합을 담당하는 DNA 서열을 지칭한다. "스위치 공여자" 서열, 전형적으로 μ 스위치 영역은 스위치 재조합 동안 결실되는 작제물 영역의 5'(즉, 하류)일 것이다. "스위치 억셉터" 영역은 결실되는 작제물 영역과 대체 불변 영역(예를 들어, γ , ϵ 등) 사이일 것이다. 재조합이 항상 발생하는 특이적 부위가 없으므로, 최종 유전자 서열은 전형적으로 작제물로부터 예측 가능하지 않을 것이다.

[0546] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 방법 및 조성물은 면역 장애를 갖는 대상체를 치료하도록 사용될 수 있다. 용어 "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 포유류 및 비포유류, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다.

[0547] 핵산에 대해, 용어 "실질적인 상동성"은 2개의 핵산 또는 이의 지정된 서열이 최적으로 정렬되고 비교될 때 뉴클레오타이드의 적어도 약 80%, 보통 뉴클레오타이드의 적어도 약 90% 내지 95%, 및 더 바람직하게는 적어도 약 98% 내지 99.5%에서 적절한 뉴클레오타이드 삽입 또는 결실과 동일하다는 것을 나타낸다. 대안적으로, 분절이 선택적 혼성화 조건 하에 가닥의 보체에 혼성화할 때 실질적인 상동성이 존재한다.

[0548] 2개의 서열 사이의 동일성 퍼센트는 2개의 서열의 최적 정렬에 대해 도입될 필요가 있는 캡의 수 및 각각의 캡의 길이를 고려하여 서열이 공유하는 동일한 위치의 수의 합수이다(즉, 상동성 % = 동일한 위치의 수 / 위치의 총 수 \times 100). 2개의 서열 사이의 서열의 비교 및 동일성 퍼센트의 결정은 하기 비제한적인 예에 기재된 것처럼 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다.

[0549] 2개의 뉴클레오타이드 서열 사이의 동일성 퍼센트는 NWSgapdna.CMP 매트릭스 및 40, 50, 60, 70 또는 80의 캡 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중치를 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지(<http://www.gcg.com>에서 이

용 가능)에서 GAP 프로그램을 사용하여 결정될 수 있다. 2개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이의 동일성 퍼센트는 또한 PAM120 가중 잔기 표, 12의 캡 길이 패널티 및 4의 캡 패널티를 사용하여 ALIGN 프로그램(버전 2.0)으로 포함된 E. Meyers and W. Miller (CABIOS, 4:11-17 (1989))의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다. 또한, 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성 퍼센트는 Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4의 캡 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중치를 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지(<http://www.gcg.com>에서 이용 가능)에서 GAP 프로그램으로 포함된 Needleman and Wunsch (J. Mol. Biol. (48):444-453 (1970)) 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0550] 본 개시내용의 핵산 및 단백질 서열은 예를 들어 관련된 서열을 확인하기 위해 공공 데이터베이스에 대한 조사를 수행하도록 "쿼리 서열"로서 추가로 사용될 수 있다. 이러한 조사는 Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램(버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다. BLAST 뉴클레오타이드 조사는 본 발명의 핵산 분자에 상동성인 뉴클레오타이드 서열을 얻기 위해 NBLAST 프로그램, 점수 = 100, 워드 길이 = 12로 수행될 수 있다. BLAST 단백질 조사는 본 발명의 단백질 분자에 상동성인 아미노산 서열을 얻기 위해 XBLAST 프로그램, 점수 = 50, 워드길이 = 3으로 수행될 수 있다. 비교 목적을 위한 캡이 있는 정렬을 얻기 위해, Gapped BLAST는 Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402에 기재된 바대로 사용될 수 있다. BLAST 및 Gapped BLAST 프로그램을 사용할 때, 각각의 프로그램(예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 매개변수를 사용할 수 있다. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>를 참조한다.

[0551] 핵산은 전체 세포, 세포 용해물 또는 부분적으로 정제되거나 실질적으로 순수한 형태로 존재할 수 있다. 핵산은 알칼리/SDS 처리, CsCl 밴딩, 칼럼 크로마토그래피, 아가로스 겔 전기영동 및 당해 분야에 널리 공지된 다른 것들을 포함하는 표준 기법에 의해 다른 세포 성분 또는 다른 오염물질, 예를 들어 다른 세포 핵산 또는 단백질로부터 정제될 때 "단리"되거나 "실질적으로 순수하게" 된다. F. Ausubel, et al., ed. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)을 참조한다.

[0552] 본 개시내용의 핵산 조성물은 cDNA, 게놈 또는 이의 혼합물로부터 대개 자연적 서열(변형된 제한 부위 등을 제외)에 있으면서 유전자 서열을 제공하기 위한 표준 기법에 따라 돌연변이될 수 있다. 암호화 서열에 대해, 이 돌연변이는 원하는 경우 아미노산 서열에 영향을 미칠 수 있다. 특히, 자연적 V, D, J, 불변, 스위치에 실질적으로 상동성이거나 이로부터 유래된 DNA 서열 및 본원에 기재된 것과 같은 다른 서열이 고려된다(여기서, "유래된"은 서열이 다른 서열로부터 동일하거나 변형된다는 것을 나타냄).

[0553] 용어 "T 세포"는 세포 표면 상의 T 세포 수용체의 존재에 의해 다른 백혈구와 구별될 수 있는 백혈구의 유형을 지칭한다. 비제한적인 예로서 TH1, TH2, TH3, TH17, TH9 및 TFH 세포를 포함하는 T 헬퍼 세포(TH 세포 또는 CD4+ T 세포로 알려짐) 및 아형, 세포독성 T 세포(TC 세포, CD8+ T 세포, 세포독성 T 림프구, T-살해 세포, 살해 T 세포로 알려짐), 중앙 기억 T 세포(TCM 세포), 효과기 기억 T 세포(TEM 및 TEMRA 세포) 및 상주 기억 T 세포(TRM 세포)를 포함하는 기억 T 세포 및 아형, CD4+ FOXP3+ Treg 세포, CD4+FOXP3- Treg 세포, Tr1 세포, Th3 세포 및 Treg17 세포를 포함하는 조절 T 세포(Treg 세포 또는 억제자 T 세포로 알려짐) 및 아형, 자연 살해 T 세포(NKT 세포로 알려짐), 점막 불변 T 세포(MAIT), 및 V γ 9/V δ 2 T 세포를 포함하는 감마 델타 T 세포(γ δ T 세포)를 포함하는 여러 T 세포 하위집단이 존재한다. 임의의 하나 이상의 전술된 또는 언급되지 않은 T 세포는 본 발명의 사용 방법을 위한 표적 세포 유형일 수 있다.

[0554] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "T 세포-매개된 반응"은 비제한적인 예로서 효과기 T 세포(예를 들어, CD8+ 세포) 및 헬퍼 T 세포(예를 들어, CD4+ 세포)를 포함하는 T 세포에 의해 매개된 임의의 반응을 지칭한다. T 세포 매개된 반응은 예를 들어 T 세포 세포독성 및 증식을 포함한다.

[0555] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치료학적 유효량" 또는 "치료학적 유효 용량" 또는 본원에 사용된 유사한 용어는 원하는 생물학적 반응 또는 의학적 반응(예를 들어, 암의 하나 이상의 증상의 개선)을 유도하는 물질(예를 들어, 항-CD39 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 양을 의미하도록 의도된다.

[0556] 용어 "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 치료되는 개체의 자연 과정을 변경하려는 시도의 임상 중재를 지칭하고, 예방을 위해 또는 임상 병리학의 과정 동안 수행될 수 있다. 원하는 치료 효과는 질환 발생 또는 재발의 예방, 증상 경감, 임의의 직접적인 또는 간접적인 병리학적 질환 결과의 감소, 전이 예방, 질환 진행의 속도의 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 관해 또는 개선된 예후를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 질환 발생을 지연시키거나 진환 진행을 느리게 하도록 사용된다. 일부 실시형태에서, 치료는 본원에 사용된 바대로 치료학적 조치 또는 예방적 조치를 지칭한다. "치료"의 방법은 장애 또는 재발하는 장애를 예방하거나 치유하거나 지연시키거나 이의 중증도를 감소시키거나 이의 하나 이상의 증상을 완

화하기 위해, 또는 이러한 치료의 부재 하에 예상되는 것을 넘어 대상체의 생존을 연장하도록 이러한 치료를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 특정 항원에 대한 향상된 면역 반응을 필요로 하는 대상체 또는 이러한 장애를 최종적으로 획득할 수 있는 대상체에 대한 본 개시내용의 인간 항체의 투여를 사용한다.

[0557] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "종양 미세환경"(대안적으로 "암 미세환경"; TME로 축약)은 둘러싼 혈관, 및 비체한적인 예로서 면역 세포, 섬유아세포, 클수-유래 염증성 세포 및 럼프구를 포함하는 비암성 세포를 비롯하여 종양 또는 신생물이 존재하는 세포 환경 또는 환경들을 지칭한다. 신호전달 분자 및 세포외 기질은 또한 TME를 포함한다. 종양 및 둘러싼 미세환경은 밀접히 관련되고, 끊임없이 상호작용한다. 종양은 세포외 신호를 방출하고, 종양 혈관신생을 촉진하고, 말초 면역 관용성을 유도함으로써 미세환경에 영향을 미칠 수 있는 한편, 미세 환경에서의 면역 세포는 종양 세포의 성장 및 진화에 영향을 미칠 수 있다.

[0558] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "비재배열된" 또는 "생식선 구성"은 V 분절을 지칭하고, V 분절이 D 또는 J 분절에 바로 인접하도록 조합되지 않는 구성을 지칭한다.

[0559] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "벡터"는 핵산 분자가 연결된 다른 핵산을 수송할 수 있는 그 핵산 분자를 지칭하도록 의도된다. 하나의 유형의 벡터는 추가 DNA 분절이 결찰될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 지칭하는 "플라스미드"이다. 다른 유형의 벡터는 추가 DNA 분절이 바이러스 게놈에 결찰될 수 있는 바이러스 벡터이다. 소정의 벡터는 이것이 도입된 숙주 세포(예를 들어, 박테리아 복제 기원을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유류 벡터)에서 자율 복제할 수 있다. 다른 벡터(예를 들어, 비에피솜 포유류 벡터)는 숙주 세포로의 도입 시 숙주 세포의 게놈으로 통합될 수 있어서, 숙주 게놈과 함께 복제된다. 더욱이, 소정의 벡터는 이것이 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터"(또는 단순히 "발현 벡터")라 칭해진다. 일반적으로, 재조합 DNA 기법에서 유용한 발현 벡터는 대개 플라스미드의 형태이다. 본 명세서에서, 플라스미드가 가장 흔히 사용된 벡터 형태이므로, "플라스미드" 및 "벡터"는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 그러나, 본 발명은 동등한 기능을 제공하는 바이러스 벡터(예를 들어, 복제 결합 레트로바이러스, 아데노 바이러스 및 아데노-연관 바이러스)와 같은 발현 벡터의 다른 형태를 포함하도록 의도된다.

[0560] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 분야의 당업자가 보통 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 바람직한 방법 및 재료는 하기에 기재되어 있지만, 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료는 또한 현재 개시된 방법 및 조성물의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있다. 본 원에 언급된 모든 공보, 특히 출원, 특히 및 다른 참고문헌은 그 전문이 참고로 포함된다.

항-CD39 항체 및 이의 항원-결합 단편

[0562] 본 개시내용은 CD39, 특히 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 항체 및 이의 항원 결합 부분을 제공한다. 표 1에 기재된 바와 같은 중쇄 및 경쇄 CDR 및 가변 서열을 포함하는 인간 CD39에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.

[0563] 아데노신 경로는 세포-대-세포 상호작용, 사이토카인 및 케모카인 분비, 표면 항원 배출(shedding), 세포내 병원균 제거 및 반응성 산소 종(ROS: reactive oxygen species)의 생성과 같은 면역 세포 기능을 미세 조정하도록 작용하는 신호전달 시스템이다. ATP 및 ADP는 수용체의 활성화를 통해 염증, 면역계 조절 및 조직 항상성에서 근본적인 역할을 한다(Eltzschig et al., (2012) N Engl J Med 367:2322-2333). ATP 및 아데노신과 같은 매개자는 대사 장애 또는 다른 유형의 손상에 반응하여 세포외 공간으로 방출되고, 각 신호와 원심성 신호 둘 모두로서 작동하여 면역 반응을 형성한다. ATP는 (i) ATP-함유 소포의 세포외유출, (ii) 뉴클레오타이드-투과성 채널(코넥신/파넥신 헤미채널, 클-음이온 채널, 부피 조절된 음이온 채널 또는 P2X7 수용체 채널)을 통해서, (iii) 단백질을 세포막에 전달하는 수송 소포를 통해서, 그리고 (iv) 리소좀을 비롯하여 세포 용해 또는 비용해 기전에 의해 방출된다. CD39는 세포외 아데노신 삼인산(ATP) 및 아데노신 이인산(ADP)을 가수분해하여 아데노신을 생성한다.

[0564] P1 아데노신 수용체 패밀리는 A1, A2A(T 세포에 의해 발현된 주요 아데노신 수용체), A2B 및 A3 G-단백질 커플링된 수용체를 포함한다. 아데노신-A2A 수용체 측은 염증을 약화시키고 면역계-매개된 손상으로부터 정상 조직을 보호하는 면역억제 기전을 제공한다(Ohta et al., (2001) Nature 414:916-920). 일부 암에서, 이 면역억제 경로는 비정상적으로 활성화되고, 면역계에 대한 암 세포의 보호를 제공한다(Sitkovsky et al., (2014) Cancer Immunol Res 2:598-605). 종양에서의 이 경로의 활성화 및 세포외 아데노신의 측은 종양 성장에 선호되는 면역억제 및 혈관신생촉진 니치를 생성한다(Antonioli et al., (2013) Nat Rev Cancer 13:842-857; Stagg and Smith (2010) Oncogene 29:5346-5358; Sitkovsky et al., (2008) Clin Cancer Res 14:5947-5952; Muller-

Haeghe et al., (2014) Expert Rev Clin Immunol 10:897-914; Antonioli et al., (2013) Trends Mol Med 19:355-367). 암을 촉진하는 데 있어서의 이 경로의 주요 역할은 A2AR 결핍 마우스에서의 큰 면역원성 종양의 완전한 거부(Ohta et al., (2006) Proc Natl Acad Sci U S A 103:13132-13137), 및 CD39의 종양-내성 표현형 (Sun et al., (2010) Gastroenterology 139:1030-1040)에 의해 입증된다.

[0565] 경로 내에서, CD39(액토-뉴클레오사이드 삼인산 디포스포하이드롤라아제 1, E-NTPDase1 및 분화 클러스터 39로도 알려짐) 및 CD73(액토-5'-뉴클레오티다아제, Ecto5'NTase, 5'-뉴클레오티다아제(5'-NT) 및 분화 클러스터 73으로도 알려짐)은 면역력 및 염증을 조절하는 주요 뉴클레오티다아제 대사 효소이다. CD39 및 CD73의 활성은 세포의 아데노신의 일차 소스를 나타낸다. CD39는 세포의 ATP 및 ADP를 아데노신 일인산(AMP)으로 가수분해한다 (Deaglio et al., (2007) J Exp Med 204:1257-1265; Borsellino et al., (2007) Blood 110:1225-1232). 이후, AMP는 본질적으로 액토뉴클레오티다아제 CD73에 의해 항염증성 아데노신으로 처리된다. 아데노신은 T 세포 상의 A2A 수용체에 결합 시 세포내 사이클릭 AMP의 촉력을 유도하여 TCR-유도된 CD25 상향조절을 방지하고 효과기 T-림프구 증식 및 염증성 사이토카인 분비를 저해한다(Huang et al., (1997) Blood 90:1600-1610; Lokshin et al., (2006) Cancer Res 66:7758-7765). 아데노신은 또한 세포독성 활성 및 활성화된 자연 살해(NK) 세포의 사이토카인 생성을 차단한다.

[0566] 따라서, 본 개시내용은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하기 특성 중 적어도 하나 이상을 나타낸다: (i) 재조합 인간 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합하는 특성; (ii) 10 nM 미만의 평형 해리 상수(KD)로 CD39에 결합하는 특성; (iii) CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키는 특성; (iv) 세포의 아데노신 삼인산(eATP) 또는 세포의 아데노신 이인산(eADP)이 세포의 아데노신 일인산(eAMP)으로 전환하는 것을 저해하거나 감소시키는 특성; (v) 세포의 아데노신 삼인산(eATP)의 수준을 증가시키거나 향상시키는 특성; (vi) 세포의 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시키는 특성; (vii) 세포의 아데노신 삼인산(eATP)의 면역자극 수준을 유지시키거나 증가시키거나 향상시키는 특성; (viii) 림프구의 증식을 증가시키거나 향상시키는 특성; (ix) 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을 증가시키거나 향상시키는 특성; (x) 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 증가시키거나 향상시키는 특성; (xi) 종양에서의 대식세포 침윤을 증가시키거나 향상시키는 특성; (xii) 대식세포 유인 케모카인의 분비를 증가시키거나 향상시키는 특성; (xiii) 조직의 종양 미세환경에서 인간 CD39를 길항시키는 특성; (xiv) 사이노몰거스 CD39 및/또는 마우스 CD39와 교차-반응하는 특성; 또는 (xv) (i) 내지 (xiv) 중 어느 하나의 조합.

[0567] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 재조합 CD39 및/또는 막-결합된 CD39에 결합한다. 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 재조합 인간 CD39 및/또는 막-결합된 인간 CD39에 결합한다.

[0568] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 10 nM 미만의 평형 해리 상수(KD)로 CD39에 결합한다.

[0569] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시킨다.

[0570] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 여기서 CD39의 효소 활성을 세포의 아데노신 삼인산(eATP) 또는 세포의 아데노신 이인산(eADP)의 가수분해이다.

[0571] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포의 아데노신 일인산(eAMP)으로의 세포의 아데노신 삼인산(eATP) 또는 세포의 아데노신 이인산(eADP)의 전환을 저해하거나 감소시킨다.

[0572] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포의 아데노신 삼인산(eATP)의 수준을 증가시키거나 향상시킨다.

[0573] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포의 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시킨다.

[0574] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포의 아데노신 삼인산(eATP)의 면역자극 수준을 증가시키거나 향상시킨다.

[0575] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 림프구의 증식을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 림프구는 종양-침윤 림프구이다. 일부 실시형태에서, 림프구는 T 세포이다. 일부 실시형태에서, T 세포는 CD4+ T 세포이다.

[0576] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을

향상시킨다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커는 CD86, HLA-DR, 또는 이들의 조합이다.

[0577] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 향상시킨다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 사이토카인은 IL-16, IL-12/IL-23p40, VEGFA, 또는 임의의 이들의 조합이다.

[0578] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 종양에서의 대식세포 침윤을 증가시키거나 향상시킨다.

[0579] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 대식세포 유인 케모카인의 분비를 증가시키거나 향상시킨다.

[0580] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 종양 미세환경에서 인간 CD39를 길항시킨다.

[0581] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 사이노몰거스 CD39 및/또는 마우스 CD39와 교차반응한다.

[0582] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 IgG1, IgG2 및 IgG3, IgG4, 및 IgM, 및 IgA1 및 IgA2, 및 IgD 및 IgE 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0583] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 IgG4 항체의 IgG1 항체이다.

[0584] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 야생형 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0585] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 야생형 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0586] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0587] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 돌연변이체 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0588] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역은 치환 S228P, L235E, L235A 중 어느 하나, 또는 이들의 조합을 포함한다. 넘버링은 EU 넘버링에 따른.

[0589] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 3에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 서열번호 3에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 서열번호 3에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 의해 결합된 아미노산 잔기 중 적어도 하나에 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분으로서, 항체에 의해 결합된 에피토프의 돌연변이는 둘 모두의 상기 항체 및 서열번호 3에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 대한 결합을 저해하거나 감소시키거나 차단한다.

[0590] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 37, 38 및 39에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 37, 38 및 39에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 의해 결합된 아미노산 잔기 중 적어도 하나에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분에 의해 결합된 에피토프의 돌연변이는 둘 모두의 상기 항체 및 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 37, 38 및 39에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 대한 결합을 저해하거나 감소시키거나 차단한다.

[0591] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 실질적으로 동일한 에피토프에 결합한다.

[0592] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함

하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 의해 결합된 아미노산 잔기 중 적어도 하나에 결합한다.

[0593] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 의해 결합된 에피토프의 돌연변이는 둘 모두의 항체 및 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 대한 결합을 저해하거나 감소시키거나 차단한다.

[0594] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다:

[0595] (i) 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 37, 38 및 39에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0596] (ii) 각각 서열번호 1, 2 및 3에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 11, 12 및 13에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0597] (iii) 각각 서열번호 53, 54 및 55에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 63, 64 및 65에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0598] (iv) 각각 서열번호 79, 80 및 81에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 89, 90 및 91에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 및

[0599] (v) 각각 서열번호 105, 106 및 107에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 115, 116 및 117에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.

[0600] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하고, 여기서 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 서열번호 27, 28 및 29에 제시되고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 서열번호 37, 38 및 39에 제시된다.

[0601] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다:

[0602] (i) 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0603] (ii) 각각 서열번호 4, 5 및 6에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 14, 15 및 16에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0604] (iii) 각각 서열번호 56, 57 및 58에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 66, 67 및 68에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0605] (iv) 각각 서열번호 82, 83 및 84에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 92, 93 및 94에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 및

[0606] (v) 각각 서열번호 108, 109 및 110에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 118, 119 및 120에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.

[0607] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하고, 여기서 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 서열번호 30, 31 및 32에 제시되고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 서열번호 40, 41 및 42에 제시된다.

[0608] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열번호 33, 7, 59, 85 및 111로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 서열번호 43, 17, 69, 95 및 121로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0609] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하여 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다:

[0610] (i) 각각 서열번호 33 및 43;

[0611] (ii) 각각 서열번호 7 및 17;

- [0612] (iii) 각각 서열번호 59 및 69;
- [0613] (iv) 각각 서열번호 85 및 95; 및
- [0614] (v) 각각 서열번호 111 및 121.
- [0615] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 33 및 43에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0616] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열번호 33, 7, 59, 85 및 111로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄 가변 영역은 서열번호 43, 17, 69, 95 및 121로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0617] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하여 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다:
- [0618] (i) 각각 서열번호 33 및 43;
- [0619] (ii) 각각 서열번호 7 및 17;
- [0620] (iii) 각각 서열번호 59 및 69;
- [0621] (iv) 각각 서열번호 85 및 95; 및
- [0622] (v) 각각 서열번호 111 및 121.
- [0623] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 33 및 43에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0624] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 35, 9, 61, 87 및 113으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0625] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 35, 9, 61, 87 및 113으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0626] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 47, 21, 73, 99 및 125로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0627] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 47, 21, 73, 99 및 125로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0628] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 49, 23, 75, 101 및 127로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0629] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 49, 23, 75, 101 및 127로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0630] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 51, 25, 77, 103 및 129로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0631] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 51, 25, 77, 103 및 129로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 45, 19, 71, 97 및 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0632] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0633] (i) 각각 서열번호 35 및 45;

[0634] (ii) 각각 서열번호 9 및 19;

[0635] (iii) 각각 서열번호 61 및 71;

[0636] (iv) 각각 서열번호 87 및 97; 및

[0637] (v) 각각 서열번호 113 및 123.

[0638] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0639] (i) 각각 서열번호 35 및 45;

[0640] (ii) 각각 서열번호 9 및 19;

[0641] (iii) 각각 서열번호 61 및 71;

[0642] (iv) 각각 서열번호 87 및 97; 및

[0643] (v) 각각 서열번호 113 및 123.

[0644] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0645] (i) 각각 서열번호 47 및 45;

[0646] (ii) 각각 서열번호 21 및 19;

[0647] (iii) 각각 서열번호 73 및 71;

[0648] (iv) 각각 서열번호 99 및 97; 및

[0649] (v) 각각 서열번호 125 및 123.

[0650] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0651] (i) 각각 서열번호 47 및 45;

[0652] (ii) 각각 서열번호 21 및 19;

[0653] (iii) 각각 서열번호 73 및 71;

[0654] (iv) 각각 서열번호 99 및 97; 및

[0655] (v) 각각 서열번호 125 및 123.

[0656] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0657] (i) 각각 서열번호 49 및 45;

[0658] (ii) 각각 서열번호 23 및 19;

[0659] (iii) 각각 서열번호 75 및 71;

[0660] (iv) 각각 서열번호 101 및 97; 및

[0661] (v) 각각 서열번호 127 및 123.

[0662] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0663] (i) 각각 서열번호 49 및 45;

[0664] (ii) 각각 서열번호 23 및 19;

[0665] (iii) 각각 서열번호 75 및 71;

[0666] (iv) 각각 서열번호 101 및 97; 및

[0667] (v) 각각 서열번호 127 및 123.

[0668] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0669] (i) 각각 서열번호 51 및 45;

[0670] (ii) 각각 서열번호 25 및 19;

[0671] (iii) 각각 서열번호 77 및 71;

[0672] (iv) 각각 서열번호 103 및 97; 및

[0673] (v) 각각 서열번호 129 및 123.

[0674] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다:

[0675] (i) 각각 서열번호 51 및 45;

[0676] (ii) 각각 서열번호 25 및 19;

[0677] (iii) 각각 서열번호 77 및 71;

[0678] (iv) 각각 서열번호 103 및 97; 및

[0679] (v) 각각 서열번호 129 및 123.

[0680] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 35 및 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

[0681] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 35 및 45에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.

- [0682] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 47 및 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다; 각각.
- [0683] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 47 및 45에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.
- [0684] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 49 및 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다; 각각.
- [0685] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 49 및 45에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.
- [0686] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 51 및 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다; 각각.
- [0687] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 CD39에 결합하고 이를 길항시키고, 각각 서열번호 51 및 45에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.
- [0688] 일부 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역은 S228P 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역은 S228P 치환 및 L235E 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역은 EU 넘버링에 따라 S228P 치환 및 L235A 치환을 포함한다.
- [0689] **항-CD39 항체 및 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법**
- [0690] 본 개시내용은 또한 임의의 본원에 기재된 항-CD39 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항체를 제조하는 방법은 대상체(예를 들어, 비인간 포유류)를 적절한 면역원으로 면역화하는 단계를 포함할 수 있다. 임의의 본원에 기재된 항체를 생성하기에 적합한 면역원은 본원에 기재되어 있다. 예를 들어, CD39에 결합하는 항체를 생성하기 위해, 당업자는 적합한 대상체(예를 들어, 비인간 포유류, 예컨대 래트, 마우스, 게르빌루스쥐, 햄스터, 개, 고양이, 돼지, 염소, 말 또는 비인간 영장류)를 서열번호 138에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 전장 인간 CD39 폴리펩타이드와 같은 전장 CD39 폴리펩타이드로 면역화할 수 있다.
- [0691] 적합한 대상체(예를 들어, 비인간 포유류)는 포유류에 의한 항체의 생성을 유도하기에 충분한 여러 횟수의 후속하는 부스터 면역화와 함께 적절한 항원으로 면역화될 수 있다. 면역원은 아쥬반트와 대상체(예를 들어, 비인간 포유류)에게 투여될 수 있다. 대상체에서 항체를 생산하는 데 유용한 아쥬반트는 단백질 아쥬반트; 박테리아 아쥬반트, 예를 들어 전체 박테리아(BCG, 코리네박테리아 파르븀 또는 살모넬라 민네소타) 및 박테리아 성분, 예를 들어 세포벽 골격, 트레할로스 디마이콜레이트, 모노포스포릴 지질 A, 류버클 바실러스의 메탄올 추출성 잔기(MER: methanol extractable residue), 완전 또는 불완전 프로인드(Freund) 아쥬반트; 바이러스 아쥬반트; 화학 아쥬반트, 예를 들어 수산화알루미늄 및 요오도아세테이트 및 콜레스테릴 헤미숙시네이트를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 면역 반응을 유도하는 방법에 사용될 수 있는 다른 아쥬반트는 예를 들어 콜레라 독소 및 파라폭스바이러스 단백질을 포함한다. 또한, Bieg et al. (1999) Autoimmunity 31(1):15-24를 참조한다. 또한, 예를 들어 Lodmell et al. (2000) Vaccine 18:1059-1066; Johnson et al. (1999) J Med Chem 42:4640-4649; Baldridge et al. (1999) Methods 19:103-107; 및 Gupta et al. (1995) Vaccine 13(14): 1263-1276을 참조한다.
- [0692] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 면역원에 결합하는 단일클론 항체를 분비하는 하이브리도마 세포주를 생산하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 실험실 마우스와 같은 적합한 포유류는 상기에 기재된 바대로 CD39 폴리펩타이드로 면역화된다. 면역화된 포유류의 항체-생산 세포(예를 들어, 비장의 B 세포)는 면역원의 적어도 하나의 부스터 면역화 후 2일 내지 4일에 단리되고 이후 적합한 골수종 세포주의 세포와의 융합 전에 배양물에서 짧게 성장할 수 있다. 세포는 예를 들어 백시니아 바이러스 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 융합 프로모터의 존재 하에 융합될 수 있다. 융합에서 얻은 하이브리드 세포는 클로닝되고, 원하는 항체를 분비하는 세포 클론이 선택된다. 예를 들어, 적합한 면역원으로 면역화된 Balb/c 마우스의 비장 세포는 골수종 세포주 PAI 또는 골수종 세포주

Sp2/0-Ag 14의 세포와 융합될 수 있다. 융합 후에, 세포는 정상 골수종 세포가 원하는 하이브리도마 세포를 과성장시키는 것을 막도록 규칙적인 간격으로 선택 배지, 예를 들어 HAT 배지가 보충된 적합한 배지에서 팽창한다. 이후, 얻은 하이브리드 세포는 원하는 항체, 예를 들어 인간 CD39에 결합하는 항체의 분비를 위해 스크리닝되고, 일부 실시형태에서, 당업자는 예를 들어 미국 특허 제6,300,064호(Knappik 등; Morphosys AG) 및 Schoonbroodt et al. (2005) *Nucleic Acids Res* 33(9):e81에 기재된 바대로 면역 비편향된 라이브러리로부터 항-CD39 항체를 확인할 수 있다.

[0693] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법은 예를 들어 파지 디스플레이 기술, 박테리아 디스플레이, 효모 표면 디스플레이, 진핵생물 바이러스 디스플레이, 포유류 세포 디스플레이 및 무세포(예를 들어, 리보솜 디스플레이) 항체 스크리닝 기법을 수반하거나 이와 함께 사용될 수 있다(예를 들어, Etz et al. (2001) *J Bacteriol* 183:6924-6935; Cornelis (2000) *Curr Opin Biotechnol* 11:450-454; Klemm et al. (2000) *Microbiology* 146:3025-3032; Kieke et al. (1997) *Protein Eng* 10:1303-1310; Yeung et al. (2002) *Biotechnol Prog* 18:212-220; Boder et al. (2000) *Methods Enzymology* 328:430-444; Grabherr et al. (2001) *Comb Chem High Throughput Screen* 4:185-192; Michael et al. (1995) *Gene Ther* 2:660-668; Pereboev et al. (2001) *J Virol* 75:7107-7113; Schaffitzel et al. (1999) *J Immunol Methods* 231:119-135; 및 Hanes et al. (2000) *Nat Biotechnol* 18:1287-1292 참조).

[0694] 다양한 파지 디스플레이 방법을 사용하여 항체를 확인하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 파지 디스플레이 방법에서, 기능적 항체 도메인은 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 보유하는 파지 입자의 표면에 디스플레이된다. 이러한 파지는 레퍼토리 또는 조합 항체 라이브러리(예를 들어, 인간 또는 쥐파)로부터 발현된 Fab, Fv 또는 디설파이드-결합 안정화 Fv 항체 단편과 같은 항체의 항원-결합 도메인을 디스플레이하도록 사용될 수 있다. 이 방법에 사용된 파지는 전형적으로 fd 및 M13가 같은 사상성 파지이다. 항원 결합 도메인은 임의의 파지 코트 단백질 pIII, pVIII 또는 pIX에 재조합으로 융합된 단백질로서 발현된다. 예를 들어, Shi et al. (2010) *JMB* 397:385-396을 참조한다. 본원에 기재된 면역글로불린 또는 이의 단편을 제조하기 위해 사용될 수 있는 파지 디스플레이 방법의 예는 Brinkman et al. (1995) *J Immunol Methods* 182:41-50; Ames et al. (1995) *J Immunol Methods* 184:177-186; Kettleborough et al. (1994) *Eur J Immunol* 24:952-958; Persic et al. (1997) *Gene* 187:9-18; Burton et al. (1994) *Advances in Immunology* 57:191-280; 및 PCT 공보 WO 90/02809 호, WO 91/10737호, WO 92/01047호, WO 92/18619호, WO 93/11236호, WO 95/15982호 및 WO 95/20401호에 개시된 것을 포함한다. 적합한 방법은 또한 예를 들어 미국 특허 제5,698,426호; 제5,223,409호; 제5,403,484호; 제5,580,717호; 제5,427,908호; 제5,750,753호; 제5,821,047호; 제5,571,698호; 제5,427,908호; 제5,516,637호; 제5,780,225호; 제5,658,727호; 제5,733,743호 및 제5,969,108호에 기재되어 있다.

[0695] 일부 실시형태에서, 파지 디스플레이 항체 라이브러리는 면역화된 포유류로부터의 B 세포로부터 수집된 mRNA를 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, B 세포를 포함하는 비장 세포 샘플은 상기에 기재된 바대로 CD39 폴리펩타이드로 면역화된 마우스로부터 단리될 수 있다. mRNA는 세포로부터 단리되고 표준 분자 생물학 기법을 사용하여 cDNA로 전환될 수 있다. 예를 들어, Sambrook et al. (1989) "Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition," Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; 상기 Harlow 및 Lane (1988) 문헌; 상기 Benny K. C. Lo (2004) 문헌; 및 상기 Borrebaek (1995) 문헌을 참조한다. 면역글로불린의 중쇄 폴리펩타이드 및 경쇄 폴리펩타이드의 가변 영역을 암호화하는 cDNA는 파지 디스플레이 라이브러리를 자체하도록 사용된다. 이러한 라이브러리를 생성하는 방법은 예를 들어 Merz et al. (1995) *J Neurosci Methods* 62(1-2):213-9; Di Niro et al. (2005) *Biochem J* 388(Pt 3):889-894; 및 Engberg et al. (1995) *Methods Mol Biol* 51:355-376에 기재되어 있다.

[0696] 일부 실시형태에서, 선택 및 스크리닝의 조합은 예를 들어 하이브리도마 유래 항체의 집단 또는 파지 디스플레이 항체 라이브러리로부터 관심 항체를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 적합한 방법은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 Hoogenboom (1997) *Trends in Biotechnology* 15:62-70; 상기 Brinkman 등 (1995) 문헌; 상기 Ames 등 (1995) 문헌; 상기 Kettleborough 등 (1994) 문헌; 상기 Persic 등 (1997) 문헌; 및 상기 Burton 등 (1994) 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 박테리오파지 코트 단백질의 융합 단백질(예를 들어, M13 파지의 pIII, pVIII 또는 pIX) 및 상이한 항원-조합 영역을 각각 암호화하는 복수의 파지미드 벡터는 표준 분자 생물학 기법을 사용하여 제조되고, 이후 박테리아(예를 들어, *E. coli*)의 집단으로 도입된다. 박테리아에서의 박테리오파지의 발현은 일부 실시형태에서 헬퍼 파지의 사용을 필요로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 헬퍼 파지가 필요하지 않다(예를 들어, Chasteen et al., (2006) *Nucleic Acids Res* 34(21):e145 참조). 박테리아로부터 생성된 파지는 회수되고, 이후 예를 들어 고체 지지체에 결합된(부동화된) 표적 항원에 접촉된다. 파지는 또한 용

액 중의 항원에 접촉될 수 있고, 복합체는 후속하여 고체 지지체에 결합된다.

- [0697] 상기 방법을 사용하여 스크리닝된 항체의 하위집단은 당해 분야에 공지된 임의의 면역학적 기반 방법 또는 생화학적 기반 방법을 사용하여 특정 항원(예를 들어, 인간 CD39)에 대한 이의 특이성 및 결합 친화도에 대해 규명될 수 있다. 예를 들어, CD39에 대한 항체의 특이적 결합은 비제한적인 예로서 상기에 기재된 바대로 ELISA 검정, SPR 검정, 면역침전 검정, 친화도 크로마토그래피 및 평형 투석과 같은 면역학적 기반 방법 또는 생화학적 기반 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 항체의 면역특이적 결합 및 교차-반응성을 분석하기 위해 사용될 수 있는 면역검정은 웨스턴 블로트, RIA, ELISA(효소 결합 면역흡착 검정), "샌드위치" 면역검정, 면역침전 검정, 면역 확산 검정, 응집 검정, 보체-고정 검정, 면역방사계측 검정, 형광 면역검정 및 단백질 A 면역검정과 같은 기법을 사용한 경쟁적 검정 시스템 및 비경쟁적 검정 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이러한 검정은 일상적이고 당해 분야에 널리 공지되어 있다.
- [0698] 예를 들어, 항-CD39 항체가 전장, 인간 CD39 및/또는 CD39 단백질에 결합하지 않는지를 결정하기 위해 상기 방법이 또한 사용될 수 있다고 이해된다.
- [0699] 선택된 CDR 아미노산 서열이 짧은 서열(예를 들어, 10개 내지 15개 미만의 아미노산 길이)인 실시형태에서, CDR을 암호화하는 핵산은 예를 들어 Shiraishi et al. (2007) Nucleic Acids Symposium Series 51(1):129-130 및 미국 특허 제6,995,259호에 기재된 바대로 화학적으로 합성될 수 있다. 억셉터 항체를 암호화하는 주어진 핵산 서열에 대해, CDR을 암호화하는 핵산 서열의 영역은 표준 문자 생물학 기법을 사용하여 화학적으로 합성된 핵산으로 대체될 수 있다. 화학적으로 합성된 핵산의 5' 및 3' 말단은 공여자 항체의 가변 영역을 암호화하는 핵산으로 핵산을 클로닝하는 데 사용하기 위한 점착성 말단 제한 효소 부위를 포함하도록 합성될 수 있다.
- [0700] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-CD39 항체는 상응하는 비변경된 불변 영역에 비해 감소된(또는 무의) 효과기 기능을 갖는 변경된 중쇄 불변 영역을 포함한다. 항-CD39 항체의 불변 영역을 포함하는 효과기 기능은 불변 영역 또는 Fc 영역의 특성을 변경함으로써 조절될 수 있다. 변경된 효과기 기능은 예를 들어 하기 활성 중 하나 이상의 조절을 포함한다: 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC), 보체 의존적 세포독성(CDC: complement-dependent cytotoxicity), 아폽토시스, 하나 이상의 Fc-수용체에 대한 결합 및 전염증성 반응. 조절은 불변 영역의 비변경된 형태의 활성과 비교하여 변경된 불변 영역을 함유하는 해당 항체에 의해 나타난 효과기 기능 활성의 증가, 감소 또는 제거를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 조절은 활성이 폐지되거나 완전히 부재한 상황을 포함한다.
- [0701] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 항-CD39 항체는 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, IgG4 중쇄 불변 영역은 야생형 IgG4 중쇄 불변 영역이다. 또 다른 실시형태에서, IgG4 불변 영역은 예를 들어 EU 넘버링(상기 Kabat, E.A. 등)에 따라 S228P 및 L235E 또는 L235A의 하나 또는 둘 모두와 같은 돌연변이를 포함한다. 야생형 및 돌연변이체 IgG4 불변 영역의 본 개시내용의 항체에 사용하기 위한 대표적인 서열은 표 1에 기재되어 있다. 일 실시형태에서, 본원에 기재된 항-CD39 항체는 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, IgG1 중쇄 불변 영역은 야생형 IgG1 중쇄 불변 영역이다. 또 다른 실시형태에서, IgG1 중쇄 불변 영역은 돌연변이를 포함한다. 야생형 및 돌연변이체 IgG4 불변 영역의 본 개시내용의 항체에 사용하기 위한 대표적인 서열은 표 1에 기재되어 있다.
- [0702] 변경된 FcR 결합 친화도 및/또는 ADCC 활성 및/또는 변경된 CDC 활성을 갖는 변경된 불변 영역은 불변 영역의 비변경된 형태와 비교하여 향상되거나 감소된 FcR 결합 활성 및/또는 ADCC 활성 및/또는 CDC 활성을 갖는 폴리펩타이드이다. FcR에 대한 결합 증가를 나타내는 변경된 불변 영역은 비변경된 폴리펩타이드보다 더 높은 친화도로 적어도 하나의 FcR에 결합한다. FcR에 대한 결합 감소를 나타내는 변경된 불변 영역은 불변 영역의 비변경된 형태보다 더 낮은 친화도로 적어도 하나의 FcR에 결합한다. FcR에 대한 결합 감소를 나타내는 이러한 변이체는 FcR에 대한 적거나 미미한 결합, 예를 들어 FcR에 대한 자연적 서열 면역글로불린 불변 영역 또는 Fc 영역의 결합 수준과 비교하여 FcR에 대한 결합의 0 내지 50%(예를 들어, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1% 미만)를 보유할 수 있다. 유사하게, 조절된 ADCC 및/또는 CDC 활성을 나타내는 변경된 불변 영역은 비변경된 불변 영역과 비교하여 증가되거나 감소된 ADCC 및/또는 CDC 활성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 변경된 불변 영역을 포함하는 항-CD39 항체는 불변 영역의 비변경된 형태의 ADCC 및/또는 CDC 활성의 대략 0 내지 50%(예를 들어, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1% 미만)를 나타낼 수 있다. 감소된

ADCC 및/또는 CDC를 나타내는 변경된 불변 영역을 포함하는 본원에 기재된 항-CD39 항체는 감소된 ADCC 및/또는 CDC 활성을 나타내거나 나타내지 않을 수 있다.

[0703] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-CD39 항체는 감소된 효과기 기능을 나타내거나 나타내지 않는다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체는 G2/G4 하이브리드 불변 영역과 같은 하이브리드 불변 영역 또는 이의 일부를 포함한다(예를 들어, Burton et al. (1992) *Adv Immun* 51:1-18; Canfield et al. (1991) *J Exp Med* 173:1483-1491; 및 Mueller et al. (1997) *Mol Immunol* 34(6):441-452 참조). 상기를 참조한다.

[0704] 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체는 향상되거나 감소된 보체 의존적 세포독성(CDC)을 나타내는 변경된 불변 영역을 함유할 수 있다. 조절된 CDC 활성을 항체의 Fc 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 도입함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,194,551호를 참조한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 시스테인 잔기(들)는 Fc 영역에 도입될 수 있어 이 영역에서 사슬간 디설파이드 결합이 형성하게 한다. 이렇게 생성된 동종이합체 항체는 개선되거나 감소된 내재화 능력 및/또는 증가되거나 감소된 보체-매개된 세포사를 가질 수 있다. 예를 들어, Caron et al. (1992) *J Exp Med* 176:1191-1195 및 Shope (1992) *Immunol* 148:2918-2922; PCT 공보 WO 99/51642호 및 WO 94/29351호; Duncan and Winter (1988) *Nature* 322:738-40; 및 미국 특허 제5,648,260호 및 제5,624,821호를 참조한다.

재조합 항체 발현 및 정제

[0705] 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 문자 생물학 및 단백질 화학의 분야에 공지된 다양한 기법을 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 항체의 중쇄 폴리펩타이드 및 경쇄 폴리펩타이드의 하나 또는 둘 모두를 암호화하는 핵산은 전사 및 번역 조절 서열을 함유하는 발현 벡터로 삽입될 수 있고, 이 서열은 예를 들어 프로모터 서열, 리보솜 결합 부위, 전사 시작 및 중단 서열, 번역 시작 및 중단 서열, 전사 종결자 신호, 폴리아데닐화 신호, 및 인핸서 또는 활성제 서열을 포함한다. 조절 서열은 프로모터 및 전사 시작 및 중단 서열을 포함한다. 또한, 발현 벡터는 2개의 상이한 유기체에서, 예를 들어 발현을 위해 포유류 또는 곤충 세포에서 유지되고 클로닝 및 증폭을 위해 원핵생물 숙주에서 유지될 수 있도록 하나 초과의 복제 시스템을 포함할 수 있다.

[0706] [0707] 몇몇 가능한 벡터 시스템은 포유류 세포에서 핵산으로부터 클로닝된 중쇄 폴리펩타이드 및 경쇄 폴리펩타이드의 발현에 이용 가능하다. 하나의 종류의 벡터는 숙주 세포 계놈으로의 원하는 유전자 서열의 통합에 의존한다. 안정하게 통합된 DNA를 갖는 세포는 E. 콜라이 gpt(Mulligan and Berg (1981) *Proc Natl Acad Sci USA* 78:2072) 또는 Tn5 neo(Southern and Berg (1982) *Mol Appl Genet* 1:327)와 같은 약물 내성 유전자를 동시에 도입함으로써 선택될 수 있다. 선택 가능한 마커 유전자는 발현되거나 동시형질주입에 의해 동일한 세포로 도입되는 DNA 유전자 서열에 연결될 수 있다(Wigler et al. (1979) *Cell* 16:77). 제2 종류의 벡터는 염색체와 플라스미드에 자율 복제 능력을 부여하는 DNA 요소를 사용한다. 이 벡터는 소 파필로마바이러스(Sarver et al. (1982) *Proc Natl Acad Sci USA*, 79:7147), 사이토메갈로바이러스, 폴리오마 바이러스(Deans et al. (1984) *Proc Natl Acad Sci USA* 81:1292) 또는 SV40 바이러스(Lusky and Botchan (1981) *Nature* 293:79)와 같은 동물 바이러스로부터 유래될 수 있다.

[0708] [0709] 발현 벡터는 후속하는 핵산 발현에 적합한 방식으로 세포로 도입될 수 있다. 도입 방법은 주로 하기 기재된 표적화된 세포 유형에 의해 기술된다. 예시적인 방법은 CaPO4 침전, 리포솜 융합, 양이온성 리포솜, 전기천공, 바이러스 감염, 텍스트란-매개된 형질주입, 폴리브렌-매개된 형질주입, 원형질체 융합 및 직접 미량주사를 포함한다.

[0710] 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 발현에 적절한 숙주 세포는 효모, 박테리아, 곤충, 식물 및 포유류 세포를 포함한다. 박테리아, 예컨대 E. 콜라이, 진균, 예컨대 사카로마이세스 세레비시아에 및 퍼치아 파스토리스, 곤충 세포, 예컨대 SF9, 포유류 세포주(예를 들어, 인간 세포주), 및 1차 세포주가 특히 관심 있다.

[0711] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 단편은 형질전환 동물(예를 들어, 형질전환 포유류)에서 발현되고 이로부터 정제될 수 있다. 예를 들어, 항체는 형질전환 비인간 포유류(예를 들어, 설치류)에서 생산되고, 예를 들어 Houdebine (2002) *Curr Opin Biotechnol* 13(6):625-629; van Kuik-Romeijn et al. (2000) *Transgenic Res* 9(2):155-159; 및 Pollock et al. (1999) *J Immunol Methods* 231(1-2):147-157에 기재된 바대로 젖으로부터 단리될 수 있다.

[0712] 항체 및 이의 단편은 단백질의 발현을 허용하기에 충분한 조건 하에 이에 충분한 시간 동안 항체 또는 단편을 암호화하는 핵산을 함유하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포를 배양함으로써 세포로부터 생산될 수 있다. 단백질 발현을 위한 이러한 조건은 발현 벡터 및 숙주 세포의 선택에 따라 달라질 것이고, 일상적 실험을 통해 당

업자에 의해 용이하게 확인될 것이다. 예를 들어, E. 콜라이에서 발현된 항체는 봉입체로부터 재풀딩될 수 있다 (예를 들어, Hou et al. (1998) Cytokine 10:319-30 참조). 박테리아 발현 시스템 및 이의 사용 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다 (Current Protocols in Molecular Biology, Wiley & Sons, 및 Molecular Cloning--A Laboratory Manual--3rd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (2001) 참조). 코돈, 적합한 발현 벡터 및 적합한 숙주 세포의 선택은 다수의 인자에 따라 변할 것이고, 필요한 바대로 용이하게 최적화될 수 있다. 본원에 기재된 항체(또는 이의 단편)는 포유류 세포 또는 비제한적인 예로서 효모, 바콜로바이러스 및 시험관내 발현 시스템을 포함하는 다른 발현 시스템에서 발현될 수 있다 (예를 들어, Kaszubska et al. (2000) Protein Expression and Purification 18:213-220 참조).

[0712] 항체 및 이의 단편은 발현 후에 단리될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 샘플에 어떤 다른 성분이 존재하는지에 따라 당업자에게 공지된 다양한 방식으로 단리되거나 정제될 수 있다. 표준 정제 방법은 전기영동 기법, 분자 기법, 면역학적 기법 및 크로마토그래피 기법, 예를 들어 이온 교환, 소수성, 친화도 및 역상 HPLC 크로마토그래피를 포함한다. 예를 들어, 항체는 표준 항-항체 칼럼(예를 들어, 단백질-A 또는 단백질-G 칼럼)을 사용하여 정제될 수 있다. 한외여과 및 정용여과 기법은 단백질 농도와 관련하여 또한 유용하다. 예를 들어, Scopes (1994) "Protein Purification, 3rd edition," Springer-Verlag, New York City, New York을 참조한다. 필요한 정제 정도는 원하는 용도에 따라 변할 것이다. 일부 경우에, 발현된 항체 또는 이의 단편의 정제가 필요하지 않을 것이다.

[0713] 정제된 항체 또는 이의 단편의 수율 또는 순도를 결정하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 브래드포드(Bradford) 검정, UV 분광학, 비우렛(Biuret) 단백질 검정, 로리(Lowry) 단백질 검정, 아미도 블랙 단백질 검정, 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 질량 분광법(MS) 및 젤 전기영동 방법(예를 들어, 단백질 염색, 예컨대 쿠마시 블루 또는 콜로이드성 은 염색을 사용)을 포함한다.

항체 또는 이의 항원-결합 단편의 변형

[0715] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이의 발현 및 정제 후에 변형될 수 있다. 변형은 공유 변형 또는 비공유 변형일 수 있다. 이러한 변형은 예를 들어 폴리펩타이드의 표적화된 아미노산 잔기를 선택된 측쇄 또는 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시킴으로써 항체 또는 단편으로 도입될 수 있다. 변형에 적합한 부위는 예를 들어 항체 또는 단편의 구조 분석 또는 아미노산 서열 분석을 포함하는 임의의 다양한 기준을 사용하여 선택될 수 있다.

[0716] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이종성 모이어티에 접합될 수 있다. 이종성 모이어티는 예를 들어 이종성 폴리펩타이드, 치료제(예를 들어, 독소 또는 약물), 또는 검출 가능한 라벨, 예컨대 비제한적인 예로서 방사성 라벨, 효소 라벨, 형광 라벨, 중금속 라벨, 발광 라벨 또는 친화도 태그, 예컨대 비오틴 또는 스트렙타비딘일 수 있다. 적합한 이종성 폴리펩타이드는 항체 또는 단편을 정제하는 데 사용하기 위한 예를 들어 항원성 태그(FLAG(DYKDDDDK(서열번호 135))), 폴리히스티딘(6-His; HHHHHH(서열번호 136)), 혈구응집소(HA; YPYDVPDYA(서열번호 137)), 글루타티온-S-전환효소(GST) 또는 말토스 결합 단백질(MBP)을 포함한다. 이종성 폴리펩타이드는 또한 진단학적 마커 또는 검출 가능한 마커로서 유용한 폴리펩타이드(예를 들어, 효소), 예를 들어 루시퍼라제, 형광 단백질(예를 들어, 녹색 형광 단백질(GFP: green fluorescent protein)) 또는 클로르암페니콜 아세틸 전환효소(CAT: chloramphenicol acetyl transferase)를 포함한다. 적합한 방사성 라벨은 예를 들어 32P, 33P, 14C, 125I, 131I, 35S 및 3H를 포함한다. 적합한 형광 라벨은 제한 없이 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC), 녹색 형광 단백질(GFP), DyLight™ 488, 피코에리트린(PE), 프로피듐 요오다이드(PI), PerCP, PE-Alexa Fluor® 700, Cy5, 알로피코시아닌 및 Cy7을 포함한다. 발광 라벨은 예를 들어 임의의 다양한 발광 란탄족(예를 들어, 유로퓸 또는 터븀) 킬레이트를 포함한다. 예를 들어, 적합한 유로퓸 킬레이트는 디에틸렌 트리아민 펜타아세트산(DTPA) 또는 테트라아자사이클로로데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA)의 유로퓸 킬레이트를 포함한다. 효소 라벨은 예를 들어 알칼리 포스파타아제, CAT, 루시퍼라제 및 겨자무 과산화효소를 포함한다.

[0717] 2개의 단백질(예를 들어, 항체 및 이종성 모이어티)은 임의의 다수의 공지된 화학 가교결합제를 사용하여 가교 결합될 수 있다. 이러한 가교결합제의 예는 "장애" 디설파이드 결합을 포함하는 연결을 통해 2개의 아미노산 잔기를 연결하는 것이다. 이 연결에서, 가교결합 단위 내의 디설파이드 결합은, 예를 들어 환원된 글루타티온 또는 효소 디설파이드 환원효소의 작용에 의한 환원으로부터 (디설파이드 결합의 어느 한 측에서의 장애 기에 의해) 보호된다. 하나의 적합한 시약인 4-숙신이미딜옥시카보닐-□-메틸-□(2-파리딜디티오) 톨루엔(SMPT)은 단백질의 하나에서 말단 리신 및 다른 하나에서 말단 시스테인을 사용하여 2개의 단백질 사이에 연결을 형성한다.

각각의 단백질에서 상이한 커플링 모이어티에 의해 가교결합하는 이종이작용성 시약을 또한 사용할 수 있다. 다른 유용한 가교결합제는 제한 없이 2개의 아미노기(예를 들어, N-5-아지도-2-니트로벤조일옥시숙신이미드), 2개의 설프하이드릴기(예를 들어, 1,4-비스-말레이미도부탄), 아미노기 및 설프하이드릴기(예를 들어, m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미드 에스테르), 아미노기 및 카복실기(예를 들어, 4-[p-아지도살리사이클라미도]부틸아민), 및 아르기닌의 측쇄에 존재하는 아미노기 및 구아니디늄기(예를 들어, p-아지도페닐 글리옥살 일수화물)를 연결하는 시약을 포함한다.

[0718] 일부 실시형태에서, 방사성 라벨은 항체의 아미노산 골격에 직접 접합될 수 있다. 대안적으로, 방사성 라벨은 관련 단백질의 메타-요오도페닐(mIP) 유도체 또는 단백질 골격에 결국 결합되는 칼레이트(예를 들어, DOTA 또는 DTPA)를 형성하도록(예를 들어, Rogers et al. (1997) *J Nucl Med* 38:1221-1229 참조) 유리 아미노기에 결합하는 더 큰 분자의 일부(예를 들어, 메타-[125I]요오도페닐-N-하이드록시숙신이미드([125I]mIPNHS에서의 125I)로 포함될 수 있다. 방사성 라벨 또는 이를 함유하는 더 큰 분자/킬레이트를 본원에 기재된 항체 또는 항원-결합 단편에 접합하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 이러한 방법은 단백질에 대한 방사성 라벨 또는 칼레이트의 결합을 용이하게 하는 조건(예를 들어, pH, 염 농도 및/또는 온도) 하에 단백질을 방사성 라벨과 항온처리하는 단계를 수반한다(예를 들어, 미국 특허 제6,001,329호 참조).

[0719] 형광 라벨(때때로 "형광단"이라 칭함)을 단백질(예를 들어, 항체)에 접합하는 방법은 단백질 화학의 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 형광단은 형광단에 고정된 숙신이미딜(NHS) 에스테르 또는 테트라플루오로페닐(TFP) 에스테르 모이어티를 사용하여 단백질의(예를 들어, 리신의) 유리 아미노기 또는 설프하이드릴기(예를 들어, 시스테인)에 접합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 형광단은 이종이작용성 가교결합제 모이어티, 예컨대 술포-SMCC에 접합될 수 있다. 적합한 접합 방법은 단백질에 대한 형광단의 결합을 용이하게 하는 조건 하에 항체 단백질 또는 이의 단편을 형광단과 항온처리하는 단계를 수반한다. 예를 들어, Welch and Redvanly (2003) "Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications," John Wiley and Sons (ISBN 0471495603)을 참조한다.

[0720] 일부 실시형태에서, 항체 또는 단편은 순환에서, 예를 들어 혈액, 혈청 또는 다른 조직에서, 예를 들어 항체의 안정화 및/또는 보유를 개선하는 모이어티로 변형될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 단편은 예를 들어 Lee et al. (1999) *Bioconjug Chem* 10(6): 973-8; Kinstler et al. (2002) *Advanced Drug Deliveries Reviews* 54:477-485; 및 Roberts et al. (2002) *Advanced Drug Delivery Reviews* 54:459-476에 기재된 바대로 PEG화하거나 HES화될 수 있다(Fresenius Kabi, 독일; 예를 들어, Pavisić et al. (2010) *Int J Pharm* 387(1-2):110-119 참조). 안정화 모이어티는 적어도 1.5 (예를 들어, 적어도 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 또는 50 이상) 배만큼 항체(또는 단편)의 안정성 또는 보유를 개선할 수 있다.

[0721] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 글리코실화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이 항체 또는 단편이 감소된 또는 부재한 글리코실화를 갖도록 효소 처리 또는 화학 처리로 처리되거나 세포로부터 생산될 수 있다. 감소된 글리코실화를 갖는 항체를 생산하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 제6,933,368호; Wright et al. (1991) *EMBO J* 10(10):2717-2723; 및 Co et al. (1993) *Mol Immunol* 30:1361에 기재되어 있다.

0722] 약학적 조성물 및 제제

[0723] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 항-CD39 항체와 약학적으로 허용 가능한 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 보존제 및/또는 아쥬반트를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0724] 소정의 실시형태에서, 허용 가능한 제제 재료는 바람직하게는 사용된 투약량 및 농도에서 수혜자에게 비독성이다. 소정의 실시형태에서, 제제 재료(들)는 피하 및/또는 정맥 투여를 위한 것이다. 소정의 실시형태에서, 약학적 조성물은 예를 들어 pH, 삼투질농도, 점도, 투명성, 색상, 등장성, 냄새, 무균성, 안정성, 분해 또는 방출 속도, 조성물의 흡착 또는 투과를 변형시키거나 유지하거나 보존하기 위한 제제 재료를 함유할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 적합한 제제 재료는 아미노산(예컨대, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신); 항균제; 항산화제(예컨대, 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨); 완충액(예컨대, 붕산염, 중탄산염, Tris-HCl, 시트르산염, 인산염 또는 다른 유기 산); 벌크화제(예컨대, 만니톨 또는 글리신); 칼레이트화제(예컨대, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA)); 착화제(예컨대, 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린); 충전제; 단당류; 이당류; 및 다른 탄수화물(예컨대, 글루코스, 만노스 또는 텍스트린); 단백질(예컨대, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제, 착향료 및 희석제; 유화제; 소수성 중합체(예컨대, 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩타이드; 염 형성 반대이온(예컨대,

나트륨); 보존제(예컨대, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 펜에틸 알콜, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매(예컨대, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알콜(예컨대, 만니톨 또는 소르비톨); 혼탁제; 계면활성제 또는 습윤제(예컨대, 플루오닉스(pluronics), PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 타일록사팔); 안정성 증대제(예컨대, 수크로스 또는 소르비톨); 긴장성 증대제(예컨대, 알칼리 금속 할라이드, 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약학적 아쥬반트를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995). 소정의 실시형태에서, 제제는 PBS; 20 mM NaOAC, pH 5.2, 50 mM NaCl; 및/또는 10 mM NAOAC, pH 5.2, 9% 수크로스를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 최적 약학적 조성물은 예를 들어 의도된 투여 경로, 전달 형식 및 원하는 투약량에 따라 당업자에 의해 결정될 것이다. 예를 들어, 상기 Remington's Pharmaceutical Sciences 문헌을 참조한다. 소정의 실시형태에서, 이러한 조성물은 항-CD39 항체의 물리적 상태, 안정성, 생체내 방출 속도 및/또는 생체내 청소 속도에 영향을 미칠 수 있다.

[0725] 소정의 실시형태에서, 약학적 조성물에서의 1차 비히클 또는 담체는 사실상 수성 또는 비수성일 수 있다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 적합한 비히클 또는 담체는 가능하게는 비경구 투여를 위한 조성물에서 흔한 다른 재료가 보충된 주사용수, 생리학적 식염수 용액 또는 인공 뇌척수액일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 식염수는 등장성 인산염-완충 식염수를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 중성 완충 식염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 식염수는 추가의 예시적인 비히클이다. 소정의 실시형태에서, 약학적 조성물은 약 pH 7.0 내지 8.5의 Tris 완충액 또는 약 pH 4.0 내지 5.5의 아세트산염 완충액을 포함하는데, 이는 따라서 소르비톨 또는 적합한 대체물을 추가로 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 항-CD39 항체를 포함하는 조성물은 원하는 정도의 순도를 갖는 선택된 조성물을 동결건조된 케이크 또는 수성 용액의 형태로 선택적인 제제 물질과 혼합함으로써 저장에 준비될 수 있다(상기 Remington's Pharmaceutical Sciences 문헌). 추가로, 소정의 실시형태에서, 항-CD39 항체를 포함하는 조성물은 적절한 부형제, 예컨대 수크로스를 사용하여 동결건조물로서 제제화될 수 있다.

[0726] 소정의 실시형태에서, 약학적 조성물은 비경구 전달을 위해 선택될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 상기 조성물은 흡입에 또는 소화관을 통한 전달에, 예컨대 경구로 선택될 수 있다. 이러한 약학적으로 허용 가능한 조성물의 제제는 당업자의 능력 내에 있다.

[0727] 소정의 실시형태에서, 제제 성분은 투여 부위에 허용 가능한 농도로 존재한다. 소정의 실시형태에서, 완충액은 생리학적 pH에서 또는 약간 더 낮은 pH에서, 전형적으로 약 5 내지 약 8의 pH 범위 내에 조성물을 유지시키도록 사용된다.

[0728] 소정의 실시형태에서, 비경구 투여가 고려될 때, 치료학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 비히클에서 항-CD39 항체를 포함하는 발열원 비함유의 비경구로 허용 가능한 수성 용액의 형태일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 비경구 주사를 위한 비히클은 항-CD39 항체가 무균 등장성 용액으로 제제화되고 적절히 보존되는 무균 중류수이다. 소정의 실시형태에서, 제조는 생성물의 제어형 방출 또는 서방형을 제공할 수 있는 주사용 마이크로구, 생체-침식성 입자, 중합체 화합물(예컨대, 폴리락트산 또는 폴리글리콜산), 비드 또는 리포솜과 같은 물질에 의한 원하는 분자의 제제화를 수반할 수 있고, 이 생성물은 이후 데포 주사를 통해 전달될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 히알루론산이 또한 사용될 수 있고, 순환에서 지속된 기간을 촉진하는 효과를 가질 수 있다. 소정의 실시형태에서, 이식형 약물 전달 장치는 원하는 분자를 도입하도록 사용될 수 있다.

[0729] 소정의 실시형태에서, 약학적 조성물은 흡입을 위해 제제화될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 항-CD39 항체는 흡입을 위한 건조 분말로서 제제화될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 항-CD39 항체를 포함하는 흡입 용액은 에어로졸 전달을 위한 추진제에 의해 제제화될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 용액은 분무될 수 있다. 폐 투여는 화학적으로 변형된 단백질의 폐 전달을 기재한 PCT 출원 PCT/US94/001875호에 추가로 기재되어 있다.

[0730] 소정의 실시형태에서, 제제가 경구로 투여될 수 있다고 고려된다. 소정의 실시형태에서, 이러한 방식으로 투여되는 항-CD39 항체는 정제 및 캡슐과 같은 고체 투여형의 배합에 습관적으로 사용되는 담체에 의해 또는 이것 없지 제제화될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 캡슐은 생체이용률이 최대화되고 전신순환전 분해가 최소화될 때 위장관에서의 지점에서 제제의 활성 부분을 방출시키도록 설계될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 추가 물질은 항-CD39 항체의 흡수를 용이하게 하도록 포함될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 희석제, 향료, 저용점 왁스, 식물성 오일, 활택제, 혼탁제, 정제 봉고제 및 결합제가 또한 사용될 수 있다.

[0731] 소정의 실시형태에서, 약학적 조성물은 정제의 제조에 적합한 비독성 부형제와의 혼합물에서 효과적인 분량의

항-CD39 항체를 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 정체를 무균수 또는 다른 적절한 비허클에 용해함으로써, 용액은 단위-용량 형태로 제조될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 적합한 부형제는 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨, 락토스 또는 인산칼슘; 또는 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 또는 활택제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 탈크를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0732] 추가적인 약학적 조성물은 지효성 또는 제어형 전달 제제에서 항-CD39 항체를 포함하는 제제를 포함하여 당업자에게 명백할 것이다. 소정의 실시형태에서, 다양한 다른 지속성 또는 제어형 전달 수단, 예컨대 리포솜 담체, 생체-침식성 마이크로입자 또는 다공성 비드 및 데포 주사를 제제화하기 위한 기법은 당업자에게 또한 공지되어 있다. 예를 들어, 약학적 조성물의 전달을 위한 다공성 중합체 마이크로입자의 제어형 방출을 기재한 PCT 출원 PCT/US93/00829호를 참조한다. 소정의 실시형태에서, 서방형 제제는 성형 물품, 예를 들어 필름 또는 마이크로 캡슐의 형태의 반투과성 중합체 매트릭스를 포함할 수 있다. 서방형 매트릭스는 폴리에스테르, 하이드로겔, 폴리락타이드(미국 특허 제3,773,919호 및 EP 058,481호), L-글루탐산 및 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체 (Sidman et al., *Biopolymers*, 22:547-556 (1983)), 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트)(Langer et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, 15: 167-277 (1981) 및 Langer, *Chem. Tech.*, 12:98-105 (1982)), 에틸렌 비닐 아세테이트(상기 Langer 등의 문헌) 또는 폴리-D(-)-3-하이드록시부티르산(EP 133,988호)을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 서방형 조성물은 또한 리포솜을 포함할 수 있으며, 이들은 당해 분야에 공지된 임의의 몇몇 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Eppstein et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:3688-3692 (1985); EP 036,676호; EP 088,046호 및 EP 143,949호를 참조한다.

[0733] 생체내 투여를 위해 사용될 약학적 조성물은 전형적으로 무균이다. 소정의 실시형태에서, 이것은 무균 여과 막을 통한 여과에 의해 달성될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 상기 조성물이 동결건조되는 경우, 상기 방법을 사용한 무균화는 동결건조 및 재구성 전에 또는 후에 수행될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 비경구 투여를 위한 조성물은 동결건조된 형태로 또는 용액 중에 저장될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 비경구 조성물은 일반적으로 무균 접근 포트를 갖는 용기, 예를 들어 피하 주사 침이 관통 가능한 스크루캡을 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알에 배치된다.

[0734] 소정의 실시형태에서, 약학적 조성물이 제제화되면, 이것은 용액, 혼탁액, 젤, 에멀션, 고체로서 또는 탈수된 또는 동결건조된 분말로서 무균 바이알에 저장될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 이러한 제제는 사용 준비 형태로 또는 투여 전에 재구성되는 형태로(예를 들어, 동결건조된 형태로) 저장될 수 있다.

[0735] 소정의 실시형태에서, 단일-용량 투여 단위를 제조하기 위한 키트가 제공된다. 소정의 실시형태에서, 키트는 건조된 단백질을 갖는 제1 용기 및 수성 제제를 갖는 제2 용기 둘 모두를 함유할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 단일 및 다중 챔버 프리필드 주사기(예를 들어, 액체 주사기 및 동결주사기)를 함유하는 키트가 포함된다.

[0736] 소정의 실시형태에서, 치료학적으로 사용되는 항-CD39 항체를 포함하는 약학적 조성물의 유효량은 예를 들어 치료학적 맥락 및 목적에 따라 달라질 것이다. 당업자는 소정의 실시형태에 따라 치료에 적절한 투약량 수준이 부분적으로 전달된 분자, 항-CD39 항체가 사용되는 적응증, 투여 경로 및 환자의 몸집(체중, 체표면 또는 장기 크기) 및/또는 상태(연령 및 일반 건강)에 따라 변할 것이라는 것을 이해할 것이다. 소정의 실시형태에서, 임상의는 최적 치료 효과를 얻기 위해 투약량을 적정하고 투여 경로를 변형시킬 수 있다.

[0737] 소정의 실시형태에서, 투약 빈도는 사용된 제제에서 항-CD39 항체의 약동학 매개변수를 고려할 것이다. 소정의 실시형태에서, 임상의는 원하는 효과를 달성하는 투약량이 도달될 때까지 조성물을 투여할 것이다. 소정의 실시형태에서, 상기 조성물은 따라서 단일 용량으로서 또는 경시적으로 2 이상의 용량(동일한 양의 원하는 분자를 함유하거나 함유하지 않을 수 있음)으로 또는 이식 장치 또는 카테터를 통한 연속 주입으로서 투여될 수 있다. 적절한 투약량의 추가 개선은 일상적으로 당업자에 의해 이루어지고, 이들이 일상적으로 수행하는 업무의 영역 내에 있다. 소정의 실시형태에서, 적절한 투약량은 적절한 용량-반응 데이터의 사용을 통해 확인될 수 있다.

[0738] 소정의 실시형태에서, 약학적 조성물의 투여 경로는 공지된 방법에 따르고, 예를 들어 경구로, 정맥내, 복강내, 대뇌내(조직질실내), 뇌실내, 근육내, 피하로, 눈내, 동맥내, 문맥내 또는 병변내 경로에 의한 주사를 통해; 서방형 시스템에 의해 또는 이식 장치에 의한다. 소정의 실시형태에서, 상기 조성물은 블루스 주사에 의해 또는 연속적으로 주입에 의해, 또는 이식 장치에 의해 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 병용 치료의 개별 요소는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0739] 소정의 실시형태에서, 상기 조성물은 원하는 분자가 흡수되거나 캡슐화된 막, 스폰지 또는 다른 적절한 물질의

이식을 통해 국소로 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 이식 장치가 사용되는 경우, 그 장치는 임의의 적합한 조직 또는 장기로 이식될 수 있고, 원하는 분자의 전달은 확산, 정기 방출 볼루스 또는 연속 투여를 통해서 일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 생체외 방식으로 항-CD39 항체를 포함하는 약학적 조성물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 경우에, 환자로부터 제거된 세포, 조직 및/또는 장기는 항-CD39 항체를 포함하는 약학적 조성물에 노출되고, 이후에 세포, 조직 및/또는 장기가 환자에게 후속하여 다시 이식된다.

[0740] 소정의 실시형태에서, 항-CD39 항체는 폴리펩타이드를 발현하고 분비하도록 본원에 기재된 것과 같은 방법을 사용하여 유전자 조작된 소정의 세포를 이식함으로써 전달될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 이러한 세포는 동물 또는 인간 세포일 수 있고, 자가유래, 이종성 또는 이종발생성일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 세포는 불활화될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 면역학적 반응의 기회를 감소시키기 위해, 세포는 둘러싼 조직의 침윤을 피하도록 캡슐화될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 캡슐화 재료는 전형적으로 단백질 산물(들)의 방출을 허용하지만 환자의 면역계 또는 다른 해로운 인자에 의해 둘러싼 조직으로부터의 세포의 파괴를 막는 생체적합성, 반투과성 중합체성 인클로저 또는 막이다.

[0741] 적용분야

[0742] 본원에 기재된 조성물은 다수의 진단학적 분야 및 치료학적 분야에 사용될 수 있다. 예를 들어, 검출 가능하게 표지된 항원-결합 분자는 샘플(예를 들어, 생물학적 샘플)에서 표적 항원의 존재 또는 양을 검출하도록 검정에서 사용될 수 있다. 상기 조성물은 표적 항원 기능의 저해를 연구하기 위한 시험관내 검정에 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물이 보체 단백질에 결합하고 이를 저해하는 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 보체 활성을 저해하거나 그렇지 않으면 보체-연관된 장애를 치료하는 데 유용한 추가적인 신규의 화합물을 확인하도록 설계된 검정에서 양성 대조군으로 사용될 수 있다. 예를 들어, CD39 저해 조성물은 CD39 생산을 감소시키거나 무효화하는 추가 화합물(예를 들어, 소분자, 압타머 또는 항체)을 확인하도록 검정에서 양성 대조군으로 사용될 수 있다. 상기 조성물은 또한 하기에 자세히 설명된 바와 같이 치료학적 방법에 사용될 수 있다.

[0743] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (i) 항체 분자 및 CD39의 상호작용이 발생하게 하는 조건 하에 샘플 또는 대상체(및 선택적으로 기준 샘플 또는 대상체)를 표 1에서의 임의의 항체와 접촉시키는 단계 및 (ii) 항체 분자와 샘플 또는 대상체(및 선택적으로 기준 샘플 또는 대상체) 사이의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플 또는 대상체에서 CD39를 검출하는 방법을 제공한다.

[0744] 키트

[0745] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 바와 같은 항-CD39 항체 및 사용 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 CD39에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 예컨대 본원에 기재된 것 또는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하는 약학적 조성물, 및 대상체에서 면역 반응을 자극하거나 대상체에서 암을 치료하는 데 있어서의 사용 설명서를 선택적으로 하나 이상의 추가 치료제 또는 절차와의 병용에서의 사용 설명서와 함께 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제 또는 절차는 화학요법, 표적화된 항암 치료, 종양세포붕괴성 약물, 세포독성제, 면역-기반 치료, 사이토카인, 수술 절차, 방사선 절차, 동시자극 분자의 활성제, 저해 분자의 저해제, 백신 또는 세포 면역요법, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0746] 일부 실시형태에서, 키트는 PD-1 길항체, 아데노신 A2AR 길항체, CD73 저해제, CTLA-4 저해제, TIM-3 저해제, LAG-3 저해제, 키메라 항원 수용체(CAR) 세포 치료제, 안트라사이클린, 또는 이들의 조합과의 조합에서의 사용 설명서를 제공한다.

[0747] 일부 실시형태에서, 키트는 CD73 저해제 및 A2AR 길항체의 조합과의 조합에서의 사용 설명서를 제공한다. 일부 실시형태에서, 키트는 PD-1 길항체 및 아데노신 A2AR 길항체의 조합과의 조합에서의 사용 설명서를 제공한다.

[0748] 일부 실시형태에서, 키트는 PD-1 길항체와의 조합에서의 사용 설명서를 제공한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항체는 PDR001, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591 및 AMP-224로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항체는 FAZ053, 아데졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙 및 BMS-936559로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0749] 일부 실시형태에서, 키트는 아데노신 A2AR 길항체와의 조합에서의 사용 설명서를 제공한다. 일부 실시형태에서, 아데노신 A2AR 길항체는 NIR178, CPI-444, AZD4635, 비파데넌트, GBV-2034 및 AB928로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 아데노신 A2AR 길항체는 CPI-444이다.

- [0750] 일부 실시형태에서, 키트는 CD73 저해제와의 조합에서의 사용 설명서를 제공한다. 일부 실시형태에서, CD73 저해제는 AB421, MEDI9447 및 BMS-986179로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0751] 일부 실시형태에서, 키트는 CTLA-4 저해제와의 조합에서의 사용 설명서를 제공한다. 일부 실시형태에서, CTLA-4 저해제는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙이다.
- [0752] 일부 실시형태에서, 키트는 TIM-3 저해제와의 조합에서의 사용 설명서를 제공한다. 일부 실시형태에서, TIM-3 저해제는 MGB453 또는 TSR-022이다.
- [0753] 일부 실시형태에서, 키트는 LAG-3 저해제와의 조합에서의 사용 설명서를 제공한다. 일부 실시형태에서, LAG-3 저해제는 LAG525, BMS-986016 및 TSR-033으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0754] 일부 실시형태에서, 키트는 키메라 항원 수용체(CAR) 세포 치료제와의 조합에서의 사용 설명서를 제공한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포 치료제는 CTL019이다.
- [0755] 일부 실시형태에서, 키트는 안트라사이클린과의 조합에서의 사용 설명서를 제공한다. 일부 실시형태에서, 안트라사이클린은 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 발루비신으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 안트라사이클린은 독소루비신이다.
- [0756] 키트는 본원에 개시된 바와 같은 항-CD39 항체 및 사용 설명서를 포함할 수 있다. 키트는 적합한 용기에서 항-CD39 항체, 하나 이상의 컨트롤 및 다양한 완충액, 시약, 효소 및 당해 분야에 널리 공지된 다른 표준 성분을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 바와 같은 항-CD39 항체 또는 항원-결합 부분 및 대상체에서 면역 반응을 자극하거나 대상체에서 암을 치료하는 데 있어서의 사용 설명서를 선택적으로 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 추가 치료제 또는 절차와의 병용에서의 사용 설명서와 함께 포함하는 키트를 제공한다.
- [0757] 용기는 적어도 하나의 바이알, 웰, 시험 관, 플라스크, 병, 주사기 또는 항-CD39 항체가 배치될 수 있고, 일부 경우에 적합하게 분취될 수 있는 다른 용기 수단을 포함할 수 있다. 추가 성분이 제공되는 경우, 키트는 이 성분이 배치될 수 있는 추가 용기를 함유할 수 있다. 키트는 또한 항-CD39 항체를 함유하기 위한 수단 및 상업용 규모로 근접하게 구속된 임의의 다른 시약 용기를 포함할 수 있다. 이러한 용기는 주사 또는 원하는 바이알이 보유되는 취입-성형된 플라스틱 용기를 포함할 수 있다. 용기 및/또는 키트는 사용 설명서 및/또는 경고를 갖는 라벨링을 포함할 수 있다.
- [0758] **사용 방법**
- [0759] 본 발명의 조성물은 CD39의 검출 및/또는 정량화 및/또는 CD39 기능의 길항작용을 포함하는 많은 시험관내 및 생체내 유용성을 갖는다.
- [0760] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 면역 반응을 자극하는 것의 방법 및 용도를 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0761] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 것의 방법 및 용도를 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0762] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 종양 미세환경에서 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 그에 의해 암을 치료한다.
- [0763] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, 그에 의해 암을 치료하거나 저해하거나 감소시킨다.

나 감소시키고, CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 세포외 아데노신 일인산(AMP)으로의 세포외 아데노신 삼인산(eATP) 또는 세포외 아데노신 이인산(eADP)의 전환을 저해하거나 감소시켜서 암을 치료한다.

[0764] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 세포외 아데노신 삼인산(eATP)의 수준을 증가시키거나 향상시켜서 암을 치료한다.

[0765] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 CD39의 효소 활성을 저해거나 감소시키고, CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 세포외 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시켜 암을 치료한다.

[0766] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 CD39의 효소 활성을 저해거나 감소시키고, CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 세포외 아데노신 삼인산(eATP)의 수준을 증가시키거나 향상시키고, 세포외 아데노신의 수준을 줄이거나 감소시켜 암을 치료한다.

[0767] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 세포외 아데노신 삼인산(eATP)의 면역 자극 수준을 유지시키거나 증가시키거나 향상시킨다.

[0768] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 종양 미세환경에서 림프구의 증식을 증가시키거나 향상시켜서 암을 치료한다.

[0769] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 하나 이상의 수지상 세포 활성화 마커의 발현을 향상시킨다.

[0770] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 개시 내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 약학적 조성물은 CD39의 효소 활성을 저해하거나 감소시키고, CD39의 효소 활성의 저해 또는 감소는 수지상 세포로부터의 하나 이상의 사이토카인의 분비를 향상시킨다.

[0771] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암), 난소암, 신장암, 고환암, 췌장암, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 흑색종, 두경부암(예

를 들어, 편평 두경부암), 결장직장암, 방광암, 자궁내막암, 전립선암, 갑상선암, 간세포 암종, 위암, 뇌암, 림프종 또는 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0772] 상기 기재된 조성물은 특히 대상체에서 다양한 암을 치료하거나 예방하는 방법에 유용하다. 상기 조성물은, 부분적으로 투여 경로에 따라 달라지는, 다양한 방법을 사용하여 대상체, 예를 들어 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 경로는 예를 들어 정맥내 주사 또는 주입(IV), 피하 주사(SC), 복장내(IP) 주사, 근육내 주사(IM) 또는 초내 주사(IT)일 수 있다. 주사는 볼루스 또는 연속 주입에 있을 수 있다.

[0773] 투여는 예를 들어 국소 주입, 주사에 의해 또는 임플란트에 의해 달성될 수 있다. 임플란트는 다공성, 비다공성 또는 젤라틴성 재료, 예를 들어 막, 예컨대 실라스틱 막 또는 섬유일 수 있다. 임플란트는 대상체에 대한 조성물의 서방형 또는 주기적 방출을 위해 구성될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 출원 공보 제20080241223호; 미국 특허 제5,501,856호; 제4,863,457호; 및 제3,710,795호; EP488401호; 및 EP 430539호를 참조하고, 이들의 각각의 개시내용은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다. 상기 조성물은 예를 들어 확산 시스템, 침식 시스템 또는 대류 시스템, 예를 들어 삼투성 펌프, 생체분해성 임플란트, 전기확산 시스템, 전기삼투 시스템, 증기 압력 펌프, 전해 펌프, 비등성 펌프, 압전 펌프, 침식-기반 시스템 또는 전기기계 시스템에 기초한 이식형 장치에 의해 대상체에게 전달될 수 있다.

[0774] 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 국소 투여에 의해 대상체에게 치료학적으로 전달된다.

[0775] 용량이 대상체에서 암을 치료하거나 예방할 수 있는 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편의 적합한 용량은 예를 들어 치료되는 대상체의 연령, 성별 및 체량 및 사용된 특정 저해제 화합물을 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 암을 갖는 대상체를 치료하는 데 있어서 동일한 대상체를 치료하는 데 필요한 CD39-결합 Fab' 항체 단편의 용량과 비교하여 상이한 용량의 전체 항-CD39 항체가 필요할 수 있다. 대상체에게 투여되는 용량에 영향을 미치는 다른 인자는 예를 들어 암의 유형 또는 중증도를 포함한다. 예를 들어, 전이성 흑색종을 갖는 대상체는 교모세포종을 갖는 대상체보다 항-CD39 항체의 상이한 투약량의 투여를 필요로 할 수 있다. 다른 인자는 예를 들어 대상체에 동시적으로 영향을 미치거나 과거에 영향을 미친 다른 의학 장애, 대상체의 일반 건강, 대상체의 유전 성향, 식이, 투여 시간, 배설률, 약물 병용, 및 대상체에게 투여되는 임의의 다른 추가 치료제를 포함할 수 있다. 임의의 특정 대상체에 대한 특정 투약량 및 치료 요법이 치료 의학 전문가(예를 들어, 의사 또는 간호사)의 판단에 따라 또한 달라질 것이라는 것이 또한 이해되어야 한다. 적합한 투약량은 본원에 기재된다.

[0776] 약학적 조성물은 치료학적 유효량의 본원에 기재된 항-CD39 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함할 수 있다. 이러한 유효량은, 부분적으로 투여된 항체의 효과 또는 하나 초과의 물질이 사용되면 항체와 하나 이상의 추가 활성제의 조합 효과에 기초하여, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 치료학적 유효량의 본원에 기재된 항체 또는 이의 단편은 또한 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응, 예를 들어 종양 성장 감소를 유발하는 항체(및 하나 이상의 추가 활성제)의 능력과 같은 인자에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 치료학적 유효량의 항-CD39 항체는 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 특정 장애 및/또는 특정 장애의 증상 중 어느 하나를 저해(이의 중증도를 줄이거나 이의 발생을 제거)하고/하거나 예방할 수 있다. 치료학적 유효량은 또한 치료학적으로 유리한 효과가 상기 조성물의 임의의 독성 또는 해로운 효과를 능가하는 것이다.

[0777] 본원에 기재된 임의의 항체 또는 이의 단편의 적합한 인간 용량은 예를 들어 1상 용량 증가 연구에서 추가로 평가될 수 있다. 예를 들어, van Gurp et al. (2008) Am J Transplantation 8(8):1711-1718; Hanouska et al. (2007) Clin Cancer Res 13(2, part 1):523-531; 및 Hetherington et al. (2006) Antimicrobial Agents and Chemotherapy 50(10): 3499-3500을 참조한다.

[0778] 일부 실시형태에서, 전체로서의 조성물이 치료학적으로 효과적이도록 상기 조성물은 본원에 기재된 임의의 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 1종 이상(예를 들어, 2종, 3종, 4종, 5종, 6종, 7종, 8종, 9종, 10종 또는 11종 이상)의 추가 치료제를 함유한다. 예를 들어, 조성물은 본원에 기재된 항-CD39 항체 및 알킬화제를 함유할 수 있고, 여기서 항체 및 알킬화제는 각각 조합될 때 대상체에서 암(예를 들어, 흑색종)을 치료하거나 예방하기에 치료학적으로 효과적인 농도에 있다.

[0779] 이러한 조성물의 독성 및 치료 효능은 세포 배양 또는 실험 동물(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 암의 동물 모델)에서 공지된 약학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 이 절차는 예를 들어 LD50(집단의 50%에 치사인 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료학적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이

의 용량 비는 치료 지수이고, 이것은 LD50/ED50의 비로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 조성물이 사용될 수 있지만, 이러한 화합물을 이환된 조직 부위로 표적화하는 전달 시스템을 설계하고, 정상 세포에 대한 가능한 손상을 최소화하여 부작용을 줄이도록 주의를 해야 한다.

[0780] 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에서 사용하기 위한 일련의 투약량을 제제화하는 데 사용될 수 있다. 이러한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투약량은 일반적으로 적은 독성으로 또는 독성 없이 ED50을 포함하는 항체 또는 단편의 순환 농도의 범위 내에 있다. 투약량은 사용된 투여형 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에 변할 수 있다. 본원에 기재된 항-CD39 항체에 대해, 치료학적 유효 용량은 초기에 세포 배양 검정으로부터 추산될 수 있다. 용량은 세포 배양에 결정된 바대로 IC50(즉, 증상의 반-최대 저해를 달성하는 항체의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하도록 동물 모델에서 제제화될 수 있다. 이러한 정보는 인간에서 유용한 용량을 보다 정확하게 결정하도록 사용될 수 있다. 혈장에서의 수준은 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 예를 들어 (예를 들어, 눈 또는 관절에) 국소 투여가 원해지는 경우, 세포 배양 또는 동물 모델링은 국소 부위 내에 치료학적 유효 농도를 달성하는 데 필요한 용량을 결정하도록 사용될 수 있다.

[0781] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 암을 위한 다른 치료제와 함께 수행될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 방사선, 수술, 표적화된 또는 세포독성 화학요법, 화학방사선요법, 호르몬 치료, 면역요법, 유전자 치료, 세포 이식 치료, 정밀 의료, 게놈 편집 치료, 또는 다른 약물치료와 동시에, 전에 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있다.

[0782] 상기에 기재된 바대로, 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 항-CD39 조성물)은 비체한적인 예로서 카포시 육종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 골수아구 전골수구 골수단핵구 단구성 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성(과립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 베킷 림프종 및 변연대 B 세포 림프종, 진성 다혈구증 림프종, 호지킨 질환, 비호지킨 질환, 다발성 골수종, 발데스트롬 마크로글로불린혈증, 중쇄병, 고형 종양, 육종 및 암종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 윤활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 육종, 결장직장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암, 낭선암종, 수질 암종, 기관지원성 암종, 신장 세포 암종, 간세포암, 담관 암종, 응모막암종, 정상피종, 배아성 암종, 월름스 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환 종양, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 비소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 속귀신경집종, 텁지교종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 망막모세포종, 비인두 암종, 식도 암종, 기저 세포 암종, 담도암, 방광암, 골암, 뇌 및 중추신경계(CNS) 암, 자궁경부암, 응모막암종, 결장직장암, 결합 조직 암, 소화계의 암, 자궁내막암, 식도암, 눈암, 두경부암, 위암, 상피내 신생물, 신장암, 후두암, 간암, 폐암(소세포, 대세포), 흑색종, 신경모세포종; 구강암(예를 들어, 입술, 혀, 입 및 인두), 난소암, 췌장암, 망막모세포종, 횡문근육종, 직장암; 호흡기관의 암, 육종, 카포시 육종, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암 및 비뇨기계의 암과 같은 다양한 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0783] 우선순위 적응증은 다양한 단백질 발현 패턴에 기초하여 선택될 수 있다: 1) 종양 조직(폐암, 난소암, 췌장암, 신장암, 고환암)에서 상향조절에 의한 정상 조직에서의 무시할만한 CD39 발현, 2) 조혈 암(B-세포 림프종, 급성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병)에서 CD39 발현의 유지, 및 3) 골수성-풍부 또는 Treg-풍부 암(유방암, 위암, 두경부암, 식도암)에서 양성 CD39 발현.

병용 치료

[0785] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 의해 제공된 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하나 이상의 추가 치료제 또는 치료, 예를 들어 암을 위한 다른 치료제 또는 치료와 병용될 수 있다. 예를 들어, 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하나 이상의 추가 치료제와 병용되어 대상체(예를 들어, 인간 환자)에게 투여될 수 있고, 이 병용은 암을 갖거나 이의 위험에 있는 대상체에게 치료 이익을 제공한다.

[0786] 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 및 하나 이상의 추가 치료제는 동일한 시간에(예를 들어, 동시에) 투여된다. 다른 실시형태에서, 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 시간상 첫 번째로 투여되고, 하나 이상의 추가 치료제는 시간상 두 번째로(예를 들어, 순차적으로) 투여된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 시간상 첫 번째로 투여되고, 항-CD39 항체는 시간상 두 번째로 투여된다.

- [0787] 본원에 기재된 항-CD39 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 과거에 투여되었거나 현재 투여되는 치료를 대체하거나 증대시킬 수 있다. 예를 들어, 항-CD39 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 치료 시, 하나 이상의 추가 치료제의 투여는 중단하거나 줄어들고, 예를 들어 더 낮은 수준에서 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 과거의 치료의 투여는 유지될 수 있다. 일부 실시형태에서, 과거의 치료는 항-CD39 항체의 수준이 치료 효과를 제공하기에 충분한 수준에 도달할 때까지 유지될 것이다.
- [0788] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 하나 이상의 추가 치료제 또는 절차와 병용하여 유효량의 본 개시내용에 의해 제공된 CD39에 결합하고 이를 길항시키는 단리된 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 제2 치료제 또는 절차는 화학요법, 표적화된 항암 치료, 종양세포붕괴성 약물, 세포독성제, 면역-기반 치료, 사이토카인, 수술 절차, 방사선 절차, 동시자극 분자의 활성제, 저해 분자의 저해제, 백신 또는 세포 면역요법, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0789] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 PD-1 길항제, 아데노신 A2AR 길항제, CD73 저해제, CTLA-4 저해제, TIM-3 저해제, LAG-3 저해제, 키메라 항원 수용체(CAR) 세포 치료제, 안트라사이클린, 또는 이들의 조합이다.
- [0790] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 CD73 저해제 및 A2AR 길항제의 조합이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 PD-1 길항제 및 아데노신 A2AR 길항제의 조합이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 PD-1 길항제이다.
- [0791] 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PDR001, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591 및 AMP-224로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 FAZ053, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙 및 BMS-936559로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0792] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 아데노신 A2AR 길항제이다. 일부 실시형태에서, 아데노신 A2AR 길항제는 NIR178, CPI-444, AZD4635, 비파데넌트, GBV-2034 및 AB928로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 아데노신 A2AR 길항제는 CPI-444이다.
- [0793] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 CD73 저해제이다. 일부 실시형태에서, CD73 저해제는 AB421, MEDI9447 및 BMS-986179로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0794] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 CTLA-4 저해제이다. 일부 실시형태에서, CTLA-4 저해제는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙이다.
- [0795] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 TIM-3 저해제이다. 일부 실시형태에서, TIM-3 저해제는 MGB453 또는 TSR-022이다.
- [0796] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 LAG-3 저해제이다. 일부 실시형태에서, LAG-3 저해제는 LAG525, BMS-986016 및 TSR-033으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0797] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 키메라 항원 수용체(CAR) 세포 치료제이다. 일부 실시형태에서, CAR 세포 치료제는 CTL019이다.
- [0798] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 안트라사이클린이다. 일부 실시형태에서, 안트라사이클린은 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 발루비신으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 안트라사이클린은 독소루비신이다.
- [0799] **화학치료제와의 병용**
- [0800] 일부 실시형태에서, 화학치료제는 본원에 기재된 항-CD39 항체와 병용되어 사용된다. 예시적인 화학치료제는 안트라사이클린(예를 들어, 독소루비신, 이다루비신, 다우노루비신, 사이타라빈, 에피루비신, 발루비신 및 미톡산트론)(예를 들어, Minotti et al., (2004) *Pharmacol Rev* 56(2):185-229 참조), 토포아이소마라제 저해제(예를 들어, 토포테칸; 하이캄틴(Hycamtin), 캄프로테신, 에토포사이드)(예를 들어, 본원에 그 전문이 참고로 포함된 Pommier et al., (2010) *Chem Biol* 17(5):421-433 참조), 블레오마이신(Kimura et al., (1972) *Cancer* 29(1):58-60), 겜시타빈(Plunkett et al., (1995) *Semin Oncol* 22(4 Suppl 11):3-10), 플라틴(예를 들어, 카보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 피코플라틴)(Kelland (2007) *Nat Rev Cancer* 7(8):573-584), 탁산(예를 들어, 도세탁셀, 파클리탁셀, 아브락산)(Abal et al., (2003) *Curr Cancer Drug Targets*

3(3):193-203), DNA 알킬화제(예를 들어, 사이클로포스파미드, 벤다무스틴)(Leoni et al., (2008) Clin Cancer Res 14(1):309-317), CHOP(사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드, 빙크리스틴과 프레드니손의 약물 조합)(Dunleavy (2014) Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014(1):107-112) 및 플루오로우라실 및 이의 유도체(본원에 그 전문이 참고로 포함된 Alvarez et al., (2012) Expert Opin Ther Pat 22(2):107-123)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0801] 최근의 연구는 특정 화학치료제(예를 들어, 안트라사이클린)에 의한 치료 결과가 암 세포에서 면역원성 세포사 (ICD)의 과정을 유도하는 능력과 강하게 상관된다는 것을 입증한다. 이 과정은 면역계가 종양 세포를 인식하고 청소하도록 자극하는 일련의 신호를 생성한다. 광범위한 연구는 화학요법-유도된 ICD가 칼레티콜린(CALR), ATP, 케모카인(C-X-C 모티프) 리간드 10(CXCL10) 및 고이동 그룹 박스 1(HMGB1)(Gebremeskel and Johnston (2015) 6(39):41600-41619)의 노출/방출을 통해 발생한다는 것을 밝혀냈다. 일부 실시형태에서, 화학치료제는 면역원성 세포사(ICD)를 유도한다. 일부 실시형태에서, ICD를 유도하는 물질은 안트라사이클린이다. 일부 실시형태에서, 안트라사이클린은 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 벌루비신으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 안트라사이클린은 독소루비신이다. 일부 실시형태에서, ICD를 유도하는 물질은 백금 유도체이다. 일부 실시형태에서, 백금 유도체는 옥살리플라틴, 카보플라틴 및 시스플라틴으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 백금 유도체는 옥살리플라틴이다.

[0802] 본 발명의 조성물과의 병용 및/또는 동시투여에 적합한 다른 화학치료제는 예를 들어 탁솔, 사이토칼라신 B, 그라미시딘 D, 에티듐 브로마이드, 에메틴, 미토마이신, 에토포사이드, 테노포사이드, 빙크리스틴, 빙블라스틴, 콜히친, 독소루비신, 다우노루비신, 디하이드록시안트란신디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-데하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀를 및 퓨로마이신 및 이들의 유사체 또는 동족체를 포함한다. 추가의 물질은 예를 들어 항대사물질(예를 들어, 메토트렉세이트, 6-미캡토퓨린, 6-티오구아닌, 사이타라빈, 5-플루오로우라실 데카르바진), 알킬화제(예를 들어, 메클로르에타민, 티오TEPA, 클로르암부실, 벨팔란, 카르무스틴(BSNU), 로무스틴(CCNU), 사이클로포스파미드, 부술판, 디브로모만니톨, 스트렙토조신, 미토마이신 C, 시스-디클로르디아민 백금(II)(DDP), 프로카바진, 알트레타민, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 사트라플라틴 또는 트리플라틴 테트라니트레이트), 안트라사이클린(예를 들어, 다우노루비신(이전에 다우노마이신) 및 독소루비신), 항생제(예를 들어, 닥티노마이신(이전에 악티노마이신), 블레오마이신, 미트라마이신 및 안트라마이신(AMC)) 및 항유사분열제(예를 들어, 빙크리스틴 및 빙블라스틴) 및 테모졸로마이드를 포함한다.

PD-1/PD-L1 길항제와의 병용

[0804] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 의해 제공된 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 인간 PD-1 또는 PD-L1에 결합하고, PD-1/PD-L1 생물학적 활성 및/또는 인간 PD-1/PD-L1 신호전달에 의해 매개된 하류 경로(들) 및/또는 세포 과정 또는 다른 인간 PD-1/PD-L1-매개된 기능을 저해하는 하나 이상의 PD-1 길항제와 병용된다(예를 들어, 조합되어 투여된다).

[0805] 따라서, PD-1/PD-L1 신호전달에 의해 매개된 하류 경로 및/또는 세포 과정, 예컨대 수용체 결합 및/또는 PD-1/PD-L1에 대한 세포 반응의 도출을 포함하는 PD-1/PD-L1 생물학적 활성을 직접적으로 또는 알로스테릭으로 차단하거나 길항시키거나 억제하거나 저해하거나 감소시키는 PD-1 길항제가 본원에 제공된다. 세포 또는 대상체에 의해 생성된 인간 PD-1 또는 PD-L1의 분량 또는 양을 감소시키는 PD-1 길항제가 본원에 또한 제공된다.

[0806] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 PD-1에 결합하고 PD-1에 대한 PD-L1 결합을 방지하거나 저해하거나 감소시키는 PD-1 길항제를 제공한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1을 암호화하는 mRNA에 결합하고, 번역을 방지한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1을 암호화하는 mRNA에 결합하고, 분해 및/또는 턴오버를 초래한다.

[0807] 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-1 신호전달 또는 기능을 저해한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-L1, PD-L2, 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 모두에 대한 PD-1의 결합을 차단한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-L1에 대한 PD-1의 결합을 차단한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-L2에 대한 PD-1의 결합을 차단한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-L1 및 PD-L2에 대한 PD-1의 결합을 차단한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-1에 결합한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-L1에 결합한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-L2에 결합한다.

[0808] 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 동족 리간드에 대한 PD-1의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항

제는 PD-L1에 대한 PD-1의 결합, PD-L2에 대한 PD-1의 결합, 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 모두에 대한 PD-1의 결합을 저해한다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 동족 리간드에 대한 PD-1의 결합을 저해하지 않는다.

[0809] 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1에 결합하는 단리된 항체(mAb) 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-L1에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-L1에 결합하고 PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 저해하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1에 결합하고 PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 저해하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0810] PD-1과 이의 리간드 PD-L1 및 PD-L2 중 하나 또는 둘 모두 사이의 상호작용을 저해하거나 파괴하는 몇몇 면역관문 길항제는 임상 개발 중이거나, 암을 치료하는 임상의에게 현재 이용 가능하다.

[0811] 본 개시내용에 의해 제공된 임의의 조성물, 방법 및 용도에서 PD-1 길항제를 포함할 수 있는 항-인간 PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 예는 KEYTRUDA®(펨브롤리주맙, MK-3475, h409A11; 모두 본원에 그 전문이 참고로 포함된 US8952136호, US8354509호, US8900587호 및 EP2170959호 참조; Merck), OPDIVO®(니볼루맙, BMS-936558, MDX-1106, ONO-4538; 모두 본원에 그 전문이 참고로 포함된 US7595048호, US8728474호, US9073994호, US9067999호, EP1537878호, US8008449호, US8779105호 및 EP2161336호 참조; Bristol Myers Squibb), MEDI0680(AMP-514), BGB-A317 및 BGB-108(BeiGene), 244C8 및 388D4(본원에 그 전문이 참고로 포함된 WO2016106159호 참조; Enumeral Biomedical), PDR001(Novartis) 및 REGN2810(Regeneron)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 따라서, 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 펨브롤리주맙이다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 니볼루맙이다.

[0812] 본 개시내용에 의해 제공된 임의의 조성물, 방법 및 용도에서 PD-1 길항제를 포함할 수 있는 항-인간 PD-L1 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 예는 BAVENCIO®(아벨루맙, MSB0010718C, 본원에 그 전문이 참고로 포함된 WO2013/79174호 참조; Merck/Pfizer), IMFINZI®(더발루맙, MEDI4736), TECENTRIQ®(아테졸리주맙, MPDL3280A, RG7446; 본원에 그 전문이 참고로 포함된 WO2010/077634호 참조; Roche), MDX-1105(BMS-936559, 12A4; 둘 모두 본원에 그 전문이 참고로 포함된 US7943743호 및 WO2013/173223호; Medarex/BMS) 및 FAZ053(Novartis)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 따라서, 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 아벨루맙이다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 더발루맙이다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 아테졸리주맙이다.

[0813] 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1에 결합하는 면역접합체, 예를 들어 면역글로불린 분자의 Fc 영역과 같은 불변 영역에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 PD-1 결합 부분 또는 세포외 부분을 함유하는 융합 단백질이다. PD-1에 결합하는 면역부착 분자의 예는 WO2010/027827호 및 WO2011/066342호에 기재되어 있고, 이들 둘 모두는 본원에 그 전문이 참고로 포함된다. 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1에 결합하는 PD-L2-FC 융합 단백질인 AMP-224(B7-DC Ig로도 알려짐)이다.

[0814] 당업자에 의해 PD-1 또는 PD-L1에 결합하고 PD-1/PD-L1 신호전달 경로를 파괴하는 임의의 PD-1 길항제가 본원에 개시된 조성물, 방법 및 용도에 적합하다고 이해될 것이다.

[0815] 일부 실시형태에서, PD-1/PD-L1 길항제는 소분자, 핵산, 펩타이드, 펩타이드 모방체, 단백질, 탄수화물, 탄수화물 유도체 또는 글리코중합체이다. 예시적인 소분자 PD-1 저해제는 Zhan et al., (2016) Drug Discov Today 21(6):1027-1036에 기재되어 있다.

CD73 저해제와의 병용

[0817] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 의해 제공된 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 CD73 저해제와 병용된다(예를 들어, 조합되어 투여된다). CD73 저해제의 비제한적인 예는 CD73에 결합하는 항체인 AB421(Arcus) 또는 이의 항원 결합 부분, 예컨대 MEDI9447(Medimmune), BMS-986179(Bristol Meyers Squibb), 또는 예컨대 US2018/0009899호(Corvus)에 기재된 것을 포함하고, 이는 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

아데노신 A2A 수용체 길항제와의 병용

[0819] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 의해 제공된 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 아데노신 A2A 수용체(A2AR) 길항제와 병용된다(예를 들어, 조합되어 투여된다). A2AR 길항제의 비제한적인 예는 Hodgson et al., (2009) J Pharmacol Exp Ther 330(1):294-303에 기재되고 본원에 그 전문이 참고로 포함된 프렐라데난트(Preladenant)/SCH 420814(Merck/Schering, CAS 등록 번호 377727-87-2); 미국 특허 9,133,197호에 기재되고

본원에 그 전문이 참고로 포함된 ST-4206(Leadiant Biosciences); LeWitt et al., (2008) Ann Neurol 63(3):295-302에 기재되고 본원에 그 전문이 참고로 포함된 KW-6356(Kyowa Hakko Kogyo), 토자데난트(Tozadenant)/SYN-115(Acorda), 이스트라데필린(Istradefylline)/KW-6002(Kyowa Hakko Kogyo, CAS 등록 번호 155270-99-8); WO2011/095625호에 기재되고 본원에 그 전문이 참고로 포함된 테오필린(CAS 등록 번호 58-55-9), NIR178(Novartis); AB928(Arcus Biosciences), GBV-2034(Globavir), 비파데넌트(Reodox/Juno), AZD4635/HTL-1071(AstraZeneca/Heptares); WO 2009/156737호에 기재되고 본원에 그 전문이 참고로 포함된 CPI-444/V81444(Corvus/Genentech); 및 US 제8,796,284호 및 WO 2017/025918호에 기재되고 본원에 그 전문이 참고로 포함된 PBF509(Palobiofarma/Novartis)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 의해 제공된 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 CPI-444와 병용된다(예를 들어, 조합되어 투여된다).

[0820] 일부 실시형태에서, A2AR 길항제는 US8114845호, US9029393호, US20170015758호 또는 US20160129108호에 기재된 A2AR 길항제이고, 이들 모두는 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0821] 다른 예시적인 A2AR 길항제는 ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412,348, SCH-442,416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943 또는 ZM-241,385를 포함한다.

CTLA-4 저해제와의 병용

[0823] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 의해 제공된 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 CTLA-4 저해제와 병용된다(예를 들어, 조합되어 투여된다). 일부 실시형태에서, CTLA-4 저해제는 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역 접합체, 융합 단백질 또는 올리고펩타이드이다. 일부 실시형태에서, CTLA-4 저해제는 이필리무맙(Yervoy®, Bristol-Myers Squibb)이다. 일부 실시형태에서, CTLA-4 저해제는 트레멜리무맙(Pfizer)이다. 항체 이필리무맙 및 다른 항-CTLA-4 항체는 본원에 그 전문이 참고로 포함된 US 제6,984,720호에 개시된다. 항체 트레멜리무맙 및 다른 항-CTLA-4 항체는 그 전문이 참고로 포함된 US 제7,411,057호에 개시된다.

TIM-3 저해제와의 병용

[0825] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 의해 제공된 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 TIM-3 저해제와 병용된다(예를 들어, 조합되어 투여된다). TIM-3 저해제는 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질 또는 올리고펩타이드일 수 있다. 일부 실시형태에서, TIM-3 저해제는 MGB453(Novartis), TSR-022(Tesaro) 또는 LY3321367(Eli Lilly)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 MGB453과 조합되어 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 TSR-022와 조합되어 투여된다.

LAG-3 저해제와의 병용

[0827] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 의해 제공된 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 LAG-3 저해제와 병용된다(예를 들어, 조합되어 투여된다). LAG-3 저해제는 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질 또는 올리고펩타이드일 수 있다. 일부 실시형태에서, LAG-3 저해제는 LAG525(Novartis), BMS-986016(Bristol-Myers Squibb), TSR-033(Tesaro), MK-4280(Merck & Co) 또는 REGN3767(Regeneron)로부터 선택된다.

CAR 세포 치료제와의 병용

[0829] 일부 실시형태에서, 항-CD39 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하나 이상의 추가 치료제와 병용되고(예를 들어, 조합되어 투여되고), 여기서 하나 이상의 추가 치료제는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 면역 효과기 세포와 같은 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 1차 신호전달 도메인 및 동시자극 도메인의 하나 또는 둘 모두를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 리더 서열, 선택적으로 힌지 서열을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 중양 항원에 결합한다.

[0830] 일부 실시형태에서, CAR을 포함하는 항원 결합 도메인은 비제한적인 예로서 단일-도메인 항체를 포함하여 비제한적인 예로서 단일클론 항체, 다중클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 및 이의 기능적 단편 또는 부분을 포함하는 것의, 항원에 결합하는 임의의 도메인, 예컨대 낙타 유래 나노바디의 중쇄 가변 도메인(VH), 경쇄 가변 도메인(VL) 및 가변 도메인(VHH), 및 항원 결합 도메인으로 작용하는 것으로 당해 분야에 공지된 대안적인 스캐폴드에 결합하는 임의의 도메인일 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 scFv 항체 단편이다.

[0831] 일부 실시형태에서, CAR은 CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1(CD2 하위집단 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및

19A24라고도 칭함); C-유형 렉틴-유사 분자-1(CL1-1 또는 CLECL1); CD33; 상피 성장 인자 수용체 변이체 III(EGFRvIII); 강글리오사이드 G2(GD2); 강글리오사이드 GD3(aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-4)bDG1cp(1-1)Cer); TNF 수용체 패밀리 구성원 B 세포 성숙(BCMA); Tn 항원((Tn Ag) 또는 (GalNAca-Ser/Thr)); 전립선-특이적 막 항원(PSMA: prostate-specific membrane antigen); 수용체 티로신 키나제-유사 고아 수용체 1(ROR1: Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1); Fms-유사 티로신 키나제 3(FLT3: Fms-Like Tyrosine Kinase 3); 종양-연관 당단백질 72(TAG72); CD38; CD44v6; 암배아 항원(CEA: Carcinoembryonic antigen); 상피 세포 부착 분자(EPCAM: Epithelial cell adhesion molecule); B7H3(CD276); KIT(CD117); 인터류킨-13 수용체 아단위 알파-2(IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메조텔린; 인터류킨 11 수용체 알파(IL-1 IRa); 전립선 줄기 세포 항원(PSCA: prostate stem cell antigen); 프로테아제 세린 21(테스티신 또는 PRSS21); 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2); 루이스(Y) 항원; CD24; 혈소판-유래 성장 인자 수용체 베타(PDGFR- 베타); 단계-특이적 배아 항원-4(SSEA-4); CD20; 엽산 수용체 알파; 수용체 티로신-단백질 키나제 ERBB2(Her2/neu); Mucin 1, 세포 표면 연관 (MUC1); 상피 성장 인자 수용체(EGFR: epidermal growth factor receptor); 신경 세포 부착 분자(NCAM: neural cell adhesion molecule); 프로스타제; 전립선 산 포스파타아제(PAP: Prostase; prostatic acid phosphatase); 연장 인자 2 돌연변이된 (ELF2M); 에프린(Ephrin) B2; 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP: fibroblast activation protein alpha); 인슐린-유사 성장 인자 1 수용체(IGF-I 수용체), 탄산 무수화효소 IX(CAIX); 프로테아솜(프로솜, 마크로파인) 아단위, 베타 유형, 9(LMP2); 당단백질 100(gp100); 절단점 군 영역 (BCR: breakpoint cluster region) 및 Abelson 젖과 백혈병 바이러스 종양유전자 동족체 1(Ab1)로 이루어진 종양유전자 융합 단백질(bcr-ab1); 타이로시나아제; 에프린 유형-A 수용체 2(EphA2); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 강글리오사이드 GM3(aNeu5Ac(2-3)bDGAlp(1-4)bDG1cp(1-1)Cer); 트랜스글루타미나아제 5(TGS5); 고분자량-흑색종-연관 항원(HMWMAA); o-아세틸-GD2 강글리오사이드(OAcGD2); 엽산 수용체 베타; 종양 내피 마커 1(TEM1/CD248); 종양 내피 마커 7-관련 (TEM7R); 클라우딘 6(CLDN6); 갑상선 자극 호르몬 수용체 (TSHR: thyroid stimulating hormone receptor); G 단백질-커플링된 수용체 클래스 C 그룹 5, 구성원 D(GPRC5D); 염색체 X 오픈 리딩 프레임 61(CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 럼프종 키나제(ALK); 폴리시알산; 태반 특이적 1(PLAC1); globoH 글리코세라마이드(GloboH)의 헥사사카라이드 부분; 유선 분화 항원(NY-BR-1); 유로플라킨 2(UPK2); A형 간염 바이러스 세포 수용체 1(HAVCR1); 아드레날린수용체 베타 3(ADRB3); 파넥신 3(PANX3); G 단백질-커플링된 수용체 20(GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 로커스 K 9(LY6K); 후각 수용체 51E2(OR51E2); TCR 감마 교대 리딩 프레임 단백질(TARP: TCR Gamma Alternate Reading Frame Protein); 월름스 종양 단백질(WT1); 암/고환 항원 1(NY-ESO-1); 암/고환 항원 2(LAGE-1a); 흑색종-연관 항원 1(MAGE-A1); 염색체 12p에 위치한 ETS 전좌-변이체 유전자 6(ETV6-AML); 정자 단백질 17(SPA17); X 항원 패밀리, 구성원 1A(XAGE1); 안지오포이에틴-결합 세포 표면 수용체 2(Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1(MAD-CT-1); 흑색종 암 고환 항원-2(MAD-CT-2); Fos-관련 항원 1; 종양 단백질 p53(p53); p53 돌연변이체; 프로스테인; 서바이빙 (surviving); 텔로머라제; 전립선 암종 종양 항원-1(PCTA-1 또는 갈렉틴 8), T 세포 1에 의해 인식된 흑색종 항원(MelanA 또는 MART1); Rat 육종(Ras) 돌연변이체; 인간 텔로머라제 역전사효소(hTERT: human Telomerase reverse transcriptase); 육종 전좌 중단점; 아폽토시스의 흑색종 저해제(ML-IAP); ERG(막관통 프로테아제, 세린 2(TMPRSS2) ETS 융합 유전자); N-아세틸 글루코사미닐-전환효소 V(NA17); 쌍 지은 박스 단백질 Pax-3(PAX3); 안드로겐 수용체; 사이클린(Cyclin) B 1; v-myc 조류 골수구종증 바이러스 종양유전자 신경모세포종 유래 동족체(MYCN); Ras 동족체 패밀리 구성원 C(RhoC); 타이로시나아제-관련 단백질 2(TRP-2); 사이토크롬 P450 1B 1(CYP1B 1); CCCTC-결합 인자(아연 링거 단백질)-유사(BORIS 또는 Brother of the Regulator of Imprinted Sites), T 세포 3에 의해 인식된 편평 세포 암종 항원(SART3); 쌍 지은 박스 단백질 Pax-5(PAX5); 프로아크로신 결합 단백질 sp32(OY-TES 1); 림프구-특이적 단백질 티로신 키나제(LCK); A 키나제 앵커 단백질 4(AKAP-4); 활액막 육종, X 중단점 2(SSX2); 후기 당화 산물의 수용체(RAGE-1: Receptor for Advanced Glycation Endproducts); 신장 유비쿼터스 1(RU1); 신장 유비쿼터스 2(RU2); 레구마인; 인간 유두종 바이러스 E6(HPV E6); 인간 유두종 바이러스 E7(HPV E7); 장 카복실 에스터라제; 열 충격 단백질 70-2 돌연변이된 (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구-연관 면역글로불린-유사 수용체 하위패밀리 A 구성원 2(LILRA2); CD300 분자-유사 패밀리 구성원 f(CD300LF); C-유형 렉틴 도메인 패밀리 12 구성원 A(CLEC12A); 골수 기질 세포 항원 2(BST2); EGF-유사 모듈-함유 뮤신-유사 호르몬 수용체-유사 2(EMR2); 림프구 항원 75(LY75); 글라이코칸(Glypican)-3(GPC3); Fc 수용체-유사 5(FCRL5); 및 면역글로불린 람다-유사 폴리펩타이드 1(IGLL1)로 이루어진 군으로부터 선택된 종양 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다.

[0832] 일부 실시형태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 CD19에 결합한다. CD19에 결합하는 예시적인 CAR은 본원에 그 전

문이 참고로 포함된 US2015/0283178호에 기재되어 있다(예를 들어, CTL019). 일부 실시형태에서, CD19 CAR은 US2015/0283178호에 기재된 아미노산 서열 또는 이것과 실질적으로 동일한 서열(예를 들어, 이것과 적어도 약 85%, 90% 또는 95%의 서열 동일성을 갖는 서열)을 포함한다.

[0833] 일부 실시형태에서, CAR은 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 사슬, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD23, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 및 CD154로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질로부터 유래된 막관통 도메인을 포함한다.

[0834] 일부 실시형태에서, CAR은 MHC 클래스 I 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 램프구성 활성화 분자(SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 톨(Toll) 리간드 수용체, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1(CDL 1a/CD18), 4-1BB(CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS(CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM(LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDL 1d, ITGAE, CD103, ITGAL, CDL 1a, LFA-1, ITGAM, CDL 1b, ITGAX, CDL 1c, ITGB 1, CD29, ITGB2, CD 18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP- 76, PAG/Cbp 및 CD19a로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질로부터 유래된 세포내 신호전달 도메인을 포함한다.

[0835] 본원에 기재된 임의의 방법 및 조성물의 실시형태에서, CAR을 포함하는 세포는 CAR을 암호화하는 핵산을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR을 암호화하는 핵산은 렌티바이러스 백터이다. 일부 실시형태에서, CAR을 암호화하는 핵산은 렌티바이러스 형질도입에 의해 세포로 도입된다. 일부 실시형태에서, CAR을 암호화하는 핵산은 RNA, 예를 들어 시험관내 전사된 RNA이다. 일부 실시형태에서, CAR을 암호화하는 핵산은 전기천공에 의해 세포로 도입된다.

[0836] T 세포와 같은 면역 효과기 세포는 예를 들어 본원에 그 전문이 포함된 미국 특허 제6,352,694호; 제6,534,055호; 제6,905,680호; 제6,692,964호; 제5,858,358호; 제6,887,466호; 제6,905,681호; 제7,144,575호; 제7,067,318호; 제7,172,869호; 제7,232,566호; 제7,175,843호; 제5,883,223호; 제6,905,874호; 제6,797,514호; 제6,867,041; 및 미국 특허 출원 공보 2006/0121005호에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 활성화되고 일반적으로 팽창될 수 있다.

[0837] 면역 효과기 세포의 예는 T 세포, 예를 들어 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 비만 세포 및 골수성-유래 식세포를 포함한다.

[0838] CAR-발현 세포를 제조하는 방법은 본원에 그 전문이 포함된 예를 들어 US 2016/0185861호에 기재되어 있다.

[0839] 본원에 정의된 바와 같이 암에서의 개선을 위한 대상체(예를 들어, 인간 환자)의 모니터링은 질환 매개변수의 변화, 예를 들어 종양 성장의 감소에 대해 대상체를 평가하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 그 평가는 투여 후 적어도 한(1)시간, 예를 들어 적어도 2, 4, 6, 8, 12, 24 또는 48시간, 또는 적어도 1일, 2일, 4일, 10일, 13일, 20일 이상, 또는 적어도 1주, 2주, 4주, 10주, 13주, 20주 이상 수행된다. 대상체는 하기 기간 중 하나 이상에서 평가될 수 있다: 치료 시작 전에; 치료 기간; 또는 치료의 하나 이상의 요소가 투여한 후. 평가는 추가의 치료에 대한 필요성을 평가하는 것, 예를 들어 투약량, 투여 빈도 또는 치료 기간이 변경되어야 하는지를 평가하는 것을 포함할 수 있다. 이것은 선택된 치료학적 양상을 추가하거나 빼 필요성을 평가하는 것, 예를 들어 본원에 기재된 암에 대한 임의의 치료를 추가하거나 빼는 것을 또한 포함할 수 있다.

[0840] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-CD39 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 생물학적 샘플에서 인간 CD39의 검출 및/또는 정량화의 방법에 사용될 수 있다. 예를 들어, CD39는 질환의 가능한 진단학적 마커, 예측적 마커 및 진행 바이오마커로서 확인되었다(Pulte et al., (2011) Clin Lymphoma Myeloma Leuk 11:367-372; Fan et al., (2017) Biomark Med 11:107-116; Zhao et al., (2017) Front Immunol 8:727).

[0841] 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 항-CD39 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 환자에서 질환(예를 들어, 암)의 진행을 진단하고/하거나, 예측하고/하거나, 결정하는 데 유용하다.

0842] 실시예

[0843] 본 개시내용이 이의 구체적인 실시형태를 참조하여 기재되어 있지만, 다양한 변화가 이루어질 수 있고, 본 개시 내용의 정신 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 균등물이 치환된다는 것이 당업자에 의해 이해되어야 한다.

또한, 본 개시내용의 목적, 정신 및 범위에 특정 상황, 재료, 물질의 조성, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 조정하도록 많은 변형이 이루어질 수 있다. 모든 이러한 변형은 본 개시내용의 범위 내에 있도록 의도된다.

[0844] **실시예 1: 방법**

[0845] **항원 제조**

[0846] CD39 항원(재조합 CD39; R&D systems 카탈로그 번호 4397-EN)을 Pierce로부터의 EZ-Link Sulfo-NHS-Biotinylation Kit를 사용하여 비오틴화하였다. 각각 Southern Biotech, Sigma 및 Molecular Probes로부터 염소 F(ab')₂ 항-인간 카파-FITC(LC-FITC), ExtrAvidin-PE(EA-PE) 및 Streptavidin-AF633(SA-633)을 얻었다. Streptavidin MicroBeads 및 MACS LC 분리 칼럼을 Miltenyi Biotec으로부터 구입하였다. 염소 항-인간 IgG-PE(인간-PE)를 Southern Biotech로부터 얻었다.

[0847] **1차 발견**

[0848] 약 10⁹ 다양성의 각각의 8개의 미경험 인간 합성 효모 라이브러리를 이전에 기재된 바대로 증폭시켰다(예를 들어, Y. Xu et al, Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. *PEDS* **26.10**, 663-70 (2013); WO2009036379호; WO2010105256호; 및 WO2012009568호 참조). 처음의 2회차의 선택을 위해, Miltenyi MACS 시스템을 사용하는 자기 비드 분류 기법을 이전에 기재된 바대로 수행하였다(예를 들어, Siegel et al, High efficiency recovery and epitope-specific sorting of an scFv yeast display library." *J Immunol Methods* **286(1-2)**, 141-153 (2004) 참조). 간단히 말하면, 효모 세포(약 10¹⁰개의 세포/라이브러리)를 세척 완충액(인산염-완충 식염수(PBS)/0.1% 소 혈청 알부민(BSA)) 중에 30°C에서 30분 동안 5 mL의 100 nM 비오틴화 항원과 항온처리하였다. 세포 펠릿을 40 mL의 아주 차가운 세척 완충액으로 1회 세척한 후에 20 mL의 세척 완충액에 재현탁하고, Streptavidin MicroBeads(500 μL)를 효모에 첨가하고, 4°C에서 15분 동안 항온처리하였다. 다음에, 효모를 펠릿화하고, 20 mL의 세척 완충액에 재현탁하고, Miltenyi LS 칼럼에 로딩하였다. 20 mL를 로딩한 후, 칼럼을 3 mL의 세척 완충액으로 3회 세척하였다. 이후, 칼럼을 자기장으로부터 제거하고, 효모를 5 mL의 성장 배지로 용리시키고, 이후 밤새 성장시켰다. 유세포분석법을 사용하여 하기 회차의 선택을 수행하였다. 대략 2×10⁷개의 효모를 펠릿화하고, 세척 완충액으로 3회 세척하고, 평형 조건 하에 감소하는 농도의 비오틴화 항원(200에서 5 nM), 종 교차-반응성을 얻기 위한 마우스 종의 200 nM 비오틴화 항원 또는 선택으로부터 비특이적 항체를 제거하기 위한 다중-특이성 결핍 시약(PSR: poly-specificity depletion reagent)과 30°C에서 항온처리하였다. PSR 결핍을 위해, 라이브러리를 이전에 기재된 바대로 비오틴화 PSR 시약의 1:10 회석액과 항온처리하였다(예를 들어, Y. Xu et al, Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. *PEDS* **26.10**, 663-70 (2013) 참조). 이후, 효모를 세척 완충액으로 2회 세척하고, 4°C에서 15분 동안 LC-FITC(1:100 회석) 및 SA-633(1:500 회석) 또는 EAPE(1:50 회석) 2차 시약 중 어느 하나로 염색하였다. 세포 펠릿을 세척 완충액으로 2회 세척한 후에 0.3 mL의 세척 완충액에 재현탁하고, 스트레이너-캡핑된 분류 관으로 옮겼다. FACS ARIA 분류기(BD Biosciences)를 사용하여 분류를 수행하고, 원하는 특징을 갖는 항체를 선택하기 위해 분류 게이트를 결정하였다. 모든 원하는 특징을 갖는 집단이 얻어질 때까지 선택 회차를 반복하였다. 최종 회차의 분류 후, 효모를 플레이팅하고, 개별 콜로니를 규명을 위해 선별하였다.

[0849] **경쇄 배치 샘플**

[0850] 항체의 추가의 발견 및 개선을 위해 1차 발견 단계 동안 경쇄 다양성 프로토콜을 사용하였다.

[0851] 경쇄 배치 다양화 프로토콜: 미경험 선택 산출물로부터의 중쇄 플라스미드를 부수고 불잡기를 통해 효모로부터 추출하고, 증폭시키고 후속하여 E. coli로부터 정제하고, 5 × 10⁶의 다양성을 갖는 경쇄 라이브러리로 형질전환하였다. 미경험 발견에 기재된 바대로 1회차의 MACS 및 3회차의 FACS로 선택을 수행하였다. 상이한 FACS 회차에, 항원 적정에 의해 PSR 결합, 종 교차-반응성 및 친화도 압박에 대해 라이브러리를 살펴보았다. 원하는 특징을 갖는 집단을 얻기 위해 분류를 수행하였다.

[0852] **항체 최적화**

[0853] 하기 기재된 바대로 중쇄 가변 영역으로 다양성을 도입하여 항체의 최적화를 수행하였다.

- [0854] CDRH1 및 CDRH2 선택: 단일 항체의 CDRH3을 1×10^8 의 다양성의 CDRH1 및 CDRH2 변이체를 갖는 예비제조 라이브러리로 재조합하고, 미경험 발견에 기재된 바대로 1회차의 MACS 및 4회차의 FACS로 선택을 수행하였다. 상이한 FACS 회차에, 적정에 의해 PSR 결합, 종 교차-반응성 및 친화도 압박에 대해 라이브러리를 살펴보고, 원하는 특징을 갖는 집단을 얻기 위해 분류를 수행하였다.
- [0855] 항체 생산 및 정제
- [0856] 효모 클론은 포화로 성장하고, 이후 진탕시키면서 30°C에서 48시간 동안 유도되었다. 유도 후, 효모 세포를 펠릿화하고, 상청액을 정제를 위해 수확하였다. IgG를 단백질 A 칼럼을 사용하여 정제하고, 아세트산, pH 2.0으로 용리하였다. Fab 단편을 파파인 분해에 의해 생성하고, KappaSelect(GE Healthcare LifeSciences) 위에서 정제하였다.
- [0857] *ForteBio K_D 측정*
- [0858] ForteBio 친화도 측정을 일반적으로 이전에 기재된 바대로 Octet RED384에서 수행하였다(예를 들어, Estep et al, High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning. *Mabs* 5(2), 270-278 (2013) 참조). 간단히 말하면, IgG를 AHC 센서에 온라인으로 로딩하여 ForteBio 친화도 측정을 수행하였다. 센서를 30분 동안 검정 완충액에서 오프라인으로 평형화하고, 이후 기준치 확립을 위해 60초 동안 온라인으로 모니터링하였다. IgG가 로딩된 센서를 3분 동안 100 nM 항원에 노출시키고, 이후 분해-속도 측정을 위해 3분 동안 검정 완충액으로 옮겼다. 1:1 결합 모델을 사용하여 모든 동역학을 분석하였다.
- [0859] *ForteBio 에피토프 비닝/리간드 차단*
- [0860] 표준 샌드위치 형식 교차차단 검정을 사용하여 에피토프 비닝/리간드 차단을 수행하였다. 대조군 항-표적 IgG를 AHQ 센서에 로딩하고, 센서 상의 비점유된 Fc-결합 부위를 관련없는 인간 IgG1 항체로 차단하였다. 이후, 센서를 100 nM 표적 항원, 이어서 제2 항-표적 항체 또는 리간드에 노출시켰다. 항원 회합 후 제2 항체 또는 리간드에 의한 추가 결합은 비점유된 에피토프(비경쟁자)를 나타내는 반면, 무결합은 에피토프 차단(경쟁자 또는 리간드 차단)을 나타낸다.
- [0861] *MSD-SET 동역학 검정*
- [0862] 평형 친화도 측정을 이전에 기재된 바대로 수행하였다(Estep et al., 2013). 용액 평형 적정(SET: solution equilibrium titration)은 10 내지 100 pM에서 일정하게 유지된 항원과 PBS + 0.1% IgG-무 BSA(PBSF)에서 수행하고, 5 내지 100 nM에서 시작하여 항체의 3배 내지 5배 연속 희석액과 항온처리하였다(실험 조건은 샘플 독립 적임). 항체(PBS 중의 20 nM)를 4°C에서 밤새 또는 실온에서 30분 동안 표준 결합 MSD-ECL 플레이트에 코팅하였다. 이후, 플레이트를 700 rpm에서 진탕시키면서 30분 동안 차단한 후에, 세척 완충액(PBSF + 0.05% Tween 20)으로 3회 세척하였다. SET 샘플을 적용하고, 700 rpm에서 진탕시키면서 150초 동안 플레이트에서 항온처리한 후에, 1회 세척하였다. 플레이트에 포획된 항원을 3분 동안 플레이트에서의 항온처리에 의해 PBSF 중의 250 ng/mL의 술포태그-표지된 스트렙타비딘으로 검출하였다. 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고, 이후 1x Read Buffer T와 계면활성제를 사용하여 MSD Sector Imager 2400 장치에서 판독하였다. 유리 항원 퍼센트는 Prism에서 적정된 항체의 함수로서 작도되고, 이차방정식에 적합화하여 K_D를 구했다. 처리율을 개선하기 위해, SET 샘플 제조를 포함하는 MSD-SET 실험에 걸쳐 액체 취급 로봇을 사용하였다.
- [0863] 세포 결합 분석
- [0864] 항원을 과발현하는 대략 100,000개의 세포를 세척 완충액으로 세척하고, 실온에서 5분 동안 100 uL의 100 nM IgG와 항온처리하였다. 이후, 세포를 세척 완충액으로 2회 세척하고, 열음에서 15분 동안 100 uL의 1:100 인간-PE와 항온처리하였다. 이후, 세포를 세척 완충액으로 2회 세척하고, FACS Canto II 분석장치(BD Biosciences)에서 분석하였다.
- [0865] **실시예 2: 수지상 세포에 대한 항-CD39 항체의 효과**
- [0866] 수지상 세포에 대한 항-CD39 항체의 효과를 결정하기 위해, T 세포 활성화 및 생존에 필요한 동시자극 신호를 제공하는 막관통 단백질인 CD86의 발현 수준을 결정하였다. 3명의 건강한 공여자로부터의 단핵구를 RPMI-1640 + 10% FBS + 1% 페니실린-스트렙토마이신(R10)(Life Technologies) 중에 37°C에서 4일 동안 GM-CSF(50 ng/mL)(R&D Systems) 및 IL-4(10 ng/mL)(R&D Systems)로 처리하여 미성숙 수지상 세포를 생성하였다. 수지상

세포를 GM-CSF(50 ng/mL) 및 IL-4(10 ng/mL)가 보충된 R10로 세척하고 이것에 재현탁하였다. 5×10^4 개의 수지상 세포를 96웰 U-바닥 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 수지상 세포를 37°C에서 1시간 동안 도 1a에 표시된 바대로 아이소타입 대조군 항체 또는 항-CD39 항체(10 μ g/mL)와 항온처리하였다. 1시간 후, ATP 보충이 있거나 없는 R10을 세포에 첨가하고, 24시간 동안 더 항온처리하였다. 수지상 세포를 CD86 및 CD11c(Biolegend)에 대한 항체로 염색하였다. 세포를 LSРFortessa X-20(BD Biosciences)을 사용하여 획득하고, FlowJo 소프트웨어(Tree Star)로 분석하였다. 각각의 공여자로부터 유래된 수지상 세포에서 CD86 발현의 정량화(GeoMean)가 도시되어 있다.

[0867] 도 1a에 도시된 것처럼, ATP의 존재 하의 항-CD39 항체인 SRF370-A, SRF367-A, SRF365-A 및 SRF367-B에 의한 수지상 세포의 치료는 아이소타입 대조군 항체인 DNP-A 및 DNP-B에 의한 치료보다 더 높게 CD86의 발현을 증가시켰다. 이 결과는 항-CD39 항체에 의한 수지상 세포의 치료가 CD86의 ATP-유도된 발현을 향상시킨다는 것을 나타낸다.

[0868] 수지상 세포에 대한 항-CD39 항체의 효과를 추가로 평가하기 위해, 둘 모두의 CD86 및 인간 백혈구 항원 - 항원 D 관련된 (HLA-DR), MHC 클래스 II 세포 표면 수용체의 발현 수준은 본질적으로 상기에 기재된 바대로 결정되었다. 수지상 세포를 도 1b에 표시된 바대로 ATP의 존재 또는 부재 하에 항-CD39 항체인 SRF367-A 또는 아이소타입 대조군 항체(DNP-A)로 치료하였다.

[0869] 도 1b에 도시된 것처럼, ATP의 존재 하의 항-CD39 항체인 SRF367-A에 의한 수지상 세포의 치료는 아이소타입 대조군 항체인 DNP-A에 의한 치료보다 더 높게 HLA-DR 및 CD86의 발현을 증가시켰다. 도 1a에 도시된 결과와 일치하게, 도 1b에 도시된 이 결과는 항-CD39 항체인 SRF367-A에 의한 수지상 세포의 치료가 CD86 및 HLA-DR의 ATP-유도된 발현을 향상시킨다는 것을 나타낸다.

[0870] 사이토카인 분비에 대한 항-CD39 항체의 효과를 결정하기 위해, 도 1b에서처럼 동일한 수지상 세포로부터의 사이토카인 IL-16, IL-12/IL-23p40 및 VEGFA의 분비가 결정되었다. 치료된 수지상 세포 배양물로부터의 상청액을 1:2 희석하고, Meso Scale Discovery(MSD) U-plex 키트 프로토콜은 제조사의 지시에 따랐다. VEGF-A, IL-12/IL-23p40 및 IL-16의 분비는 제조사의 지시에 따라 MSD 소프트웨어를 사용하여 정량화되었다.

[0871] 도 1c, 도 1d 및 도 1e에 도시된 것처럼, ATP의 존재 하의 항-CD39 항체인 SRF367-A에 의한 수지상 세포의 치료는 아이소타입 대조군 항체인 DNP-A에 의한 치료보다 높게 IL-16(도 1c), IL-12/IL-23p40(도 1d) 및 IL-16(도 1e)의 분비를 증가시켰다. 도 1c, 도 1d 및 도 1e에 도시된 이 결과는 항-CD39 항체인 SRF367-A에 의한 수지상 세포의 치료가 각각 사이토카인 IL-16, IL-12/IL-23p40 및 VEGFA의 ATP-유도된 분비를 향상시킨다는 것을 나타낸다.

실시예 3: CD4+ T 세포 증식에 대한 항-CD39 항체의 효과

[0872] CD4+ T 세포에 대한 항-CD39 항체에 의한 치료의 효과를 결정하기 위해, 항-CD39 항체(SRF367-A, SRF367-B 및 SRF370-A) 또는 아이소타입 대조군 항체(DNP-A 및 DNP-B)의 농도의 범위에 의한 치료에 반응한 시험판내 CD4+ T 세포의 증식의 양을 결정하였다. 인간 공여자 혈액으로부터의 새로운 PBMC로부터의 CD4+ 세포를 96웰 플레이트에 시딩 전에 세포 추적 바이올렛 염색으로 염색하였다. 세포를 250 μ M ATP, 항-CD3/CD28 비드와 항온처리하여 3일 동안 도 2에 표시된 것처럼 T-세포 및 항-CD39 또는 아이소타입 대조군 항체를 자극하고, 각각의 항체 치료에 대한 증식 지수는 세포에 남은 세포 추적 바이올렛의 양을 측정함으로써 유세포분석법에 의해 정량화되었다. 세포를 또한 CD4에 대해 염색하여 T-세포 계통을 확인하였다. 도 2에 도시된 것처럼, ATP에 반응한 CD4+ T-세포의 증식 지수는 항-CD39 항체의 존재 하에 증가한다.

실시예 4: 악성 세포 및 면역 세포에 대한 CD39 활성을 대한 항-CD39 항체의 효과

[0873] CD39는 아데노신 삼인산(ATP) 및 아데노신 이인산(ADP)을 아데노신 일인산(AMP)으로 전환시키는 막 결합된 엑토뉴클레오시다제이다. 악성 세포주 및 1차 면역 세포에 대한 CD39의 효소 활성을 저해하는 항-CD39 항체의 능력을 말라카이트 그린 인산염 검정을 사용하여 측정하였다. 간단히 말하면, 세포를 60분 동안 항-CD39 항체 또는 대조군 항체 및 25 μ M ATP로 치료하였다. 말라카이트 그린 인산염 검정 키트(Enzo Life Sciences, 카탈로그 #BML-AK111)를 사용하여 ATP로부터의 무기 인산염의 방출을 측정하였다. 정규화된 저해 %(% INH)는 100% 저해를 나타내도록 '0시간 대조군'을 사용하고 0% INH를 나타내도록 '항체 무 대조군'을 사용하여 결정되었다. '0시간 대조군'은 인산염이 생성되지 않고, CD39가 완전히 저해되는 조건을 모방하도록 반응이 즉시 중단되는 모든 시약을 갖는 웰이다. '항체 무 대조군'은 모든 시약 및 세포가 첨가되지만 항체가 존재하지 않는 웰이다. 이 웰은 인산염의 최대 양이 방출되고 CD39의 저해가 없는 조건을 모방한다. 저해 %를 결정하기 위해, '항체 무 대조군'

값을 검정 값으로부터 추출하고, '0시간 대조군' 값으로부터 추출된 '항체 무 대조군' 값으로 나눈다. 생성된 값에 100을 곱해 백분율 값을 생성한다. MOLP-8(인간 다발성 골수종 세포주), SK-MEL-28, 1차 인간 B 세포(전혈로부터 단리됨) 또는 1차 인간 단핵구(전혈로부터 단리됨)를 이 검정에 사용하였다.

[0876] 도 3a에 도시된 것처럼, ATP의 존재 하의 표시된 바와 같은 항-CD39 항체(SRF360-A, SRF360-B, SRF365-A, SRF367-A, SRF367-B 및 SRF370-A) 또는 대조군 항체의 농도의 범위에 의한 MOLP-8 세포(인간 다발성 골수종 세포주)의 치료는 시험된 모든 항-CD39 항체에 의한 CD39 활성의 용량 의존적 저해를 발생시켰다. CD39 활성의 저해는 방출된 무기 인산염의 정도에 의해 결정되고, 저해 %(% INH)로 표현된다.

[0877] 도 3b에 도시된 것처럼, ATP의 존재 하의 표시된 바와 같은 항-CD39 항체(SRF360-A, SRF360-B, SRF365-A, SRF367-A, SRF367-B 및 SRF370-A) 또는 대조군 항체의 농도의 범위에 의한 SK-MEL-28 세포(인간 흑색종 세포주)의 치료는 도 3a에 도시된 결과와 일치하게 시험된 모든 항-CD39 항체에 의한 CD39 활성의 용량 의존적 저해를 발생시켰다. CD39 활성의 저해는 방출된 무기 인산염의 정도에 의해 결정되고, 저해 %(% INH)로 표현된다.

[0878] 도 3c에 도시된 것처럼, ATP의 존재 하의 표시된 바와 같은 항-CD39 항체(SRF360-C, SRF365-C, SRF367-C 및 SRF370-C) 또는 대조군 항체의 농도의 범위에 의한 전혈로부터 단리된 1차 인간 B 세포의 치료는 도 3a 및 도 3b에 도시된 결과와 일치하게 시험된 모든 항-CD39 항체에 의한 CD39 활성의 용량 의존적 저해를 발생시켰다. CD39 활성의 저해는 방출된 무기 인산염의 정도에 의해 결정되고, 저해 %(% INH)로 표현된다.

[0879] 도 3d에 도시된 것처럼, ATP의 존재 하의 표시된 바와 같은 항-CD39 항체(SRF360-C, SRF365-C, SRF367-C 및 SRF370-C) 또는 대조군 항체의 농도의 범위에 의한 전혈로부터 단리된 1차 인간 단핵구의 치료는 도 3a 및 도 3b에 도시된 결과와 일치하게 시험된 모든 항-CD39 항체에 의한 CD39 활성의 용량 의존적 저해를 발생시켰다. CD39 활성의 저해는 방출된 무기 인산염의 정도에 의해 결정되고, 저해 %(% INH)로 표현된다.

[0880] 종합하면, 이들 결과는 항-CD39 항체에 의한 악성 세포 및 면역 세포의 치료가 CD39 효소 활성을 저해한다는 것을 나타낸다.

실시예 5: 항-CD39 항체는 인간 암 세포에 결합한다

[0882] 세포에 대한 항-CD39 항체의 결합의 상대 정도를 결정하기 위해, MOLP-8 또는 SK-MEL-28 세포를 도 4a 및 도 4b에 표시된 것처럼 형광-표지된 항-CD39 항체(SRF360-A, SRF360-B, SRF365-A, SRF367-A, SRF367-B 및 SRF370-A) 또는 아이소타입 대조군 항체(DNP-A 및 DNP-B)의 농도의 범위로 치료하였다. 세포에 대한 결합의 정도는 결정되고, 평균 형광 강도(MFI)로 표현된다. 세포를 FACS 완충액(2 mM EDTA, 2% FBS)으로 세척하고, 원심분리에 의해 펠릿화하였다. 세포를 형광단 Alexa Fluor 488(AF488)로 직접 표지된 항-CD39 또는 아이소타입 대조군 항체의 용량 범위를 함유하는 FACS 완충액에 재현탁하고, 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 이후, 세포를 FACS 완충액으로 2회 세척한 후, 4% 파라포름알데히드(PFA)에 고정하고, FACS 완충액에 재현탁하고, FACS Canto II 분석 장치(BD Biosciences)에서 분석하였다.

[0883] 도 4a에 도시된 것처럼, 항-CD39 항체인 SRF360-A 및 SRF360-B는 용량 의존적 방식으로 SK-MEL-28 세포에 결합하였다. 항-CD39 항체인 SRF365-A, SRF367-A, SRF367-B 및 SRF370-A는 SRF360-A 및 SRF360-B에 비해 더 적은 정도로, 그러나 아이소타입 대조군 항체에 비해 더 높은 정도로 SK-MEL-28에 결합하였다. 도 4b에 도시된 것처럼, 항-CD39 항체인 SRF360-A 및 SRF360-B는 용량 의존적 방식으로 MOLP-8 세포에 결합하였다. 항-CD39 항체인 SRF365-A, SRF367-A, SRF367-B 및 SRF370-A는 도 4a에 도시된 결과와 일치하게 SRF360-A 및 SRF360-B에 비해 더 적은 정도로, 그러나 아이소타입 대조군 항체에 비해 더 높은 정도로 SK-MEL-28에 결합하였다.

실시예 6: 종양-보유 마우스에서 항-CD39 항체의 효능

[0885] 실시예 1 내지 4에 도시된 것처럼 시험관내 악성 세포 및 면역 세포에 대한 항-CD39 항체의 효과를 고려하면, 항-CD39 항체는 생체내 확립된 종양에 대한 항종양 활성에 대해 시험되었다. SK-MEL-28 종양을 보유하는 마우스를 도 5a 및 도 5b에 표시된 바대로 SRF367-B 또는 아이소타입 대조군 항체 중 어느 하나로 치료하고, 종양 성장을 측정하였다. SK-MEL-28 인간 이종이식 모델은 높은 양의 CD39를 발현하기 때문에 선택되었다. CB17SCID 마우스(그룹당 n=9)(Charles River Labs)를 50% Matrigel(Thermo Fisher)에서 5×106개의 SK-MEL-28 종양 세포로 오른쪽 옆구리에서 피하 이식하였다. 종양 이종이식을 각각 종양 직경(mm)을 측정하여 주마다 3회 측정하고, 종양 용적을 식 $V = ((L \times W \times W) \times 0.52)$ 를 사용하여 계산하고, 여기서 V는 종양 용적(mm³)이고, L은 긴 직경이고, W는 짧은 직경이다. SK-MEL-28 종양이 100 mm³의 평균 크기에 도달할 때, 동물을 SRF367-B 또는 다중클론 인간 IgG 아이소타입 대조군 항체 중 어느 하나에 의한 투약을 위해 9마리의 마우스의 2개의 그룹으로 나눴다.

모든 항체는 총 5회 주사(1일, 5일, 8일, 12일 및 15일)에 대해 100 μ l의 PBS 중의 400 μ g/마우스 BIW로 복강내로(i.p.) 투약되었다.

[0886] SRF367-B로 치료된 마우스로부터의 SK-MEL-28 종양(도 5b)의 평균 성장 속도는 아이소타입 대조군으로 치료된 동물로부터의 종양(도 5a)과 비교하여 한결같이 더 느렸다. 이 결과는 항-CD39 항체에 의한 종양-보유 마우스의 치료가 확립된 CD39-발현 인간 이종이식 종양의 성장을 지연시킨다는 것을 나타낸다.

실시예 7: 인간 PBMC에서 CD39 발현에 대한 항-PD-1 항체의 효과

[0888] PBMC 유래된 면역 세포 집단에서의 CD39 발현에 대한 PD-1 저해의 효과를 결정하기 위해, PBMC를 5명의 별개의 인간 공여자의 전혈로부터 단리하였다. PBMC를 96시간 동안 완전 세포 배양 배지(10 μ g/ml의 항-PD-1 항체 놀룰루맙이 보충된 10% FBS, RPMI 또는 완전 세포 배양 배지)에서 항온처리하였다. 세포를 세척하고, 염색하고 유세포분석법 분석을 위해 고정하여 CD39 양성 세포의 백분율을 결정하였다. 계통 마커를 사용하여 Treg(CD3, CD4 및 FoxP3); 단핵구(CD14); 및 B-세포(CD19)를 구별하였다. 도 6에 도시된 것처럼, CD39 발현은 놀룰루맙의 존재 하에 모든 공여자에 걸쳐 모든 세포 유형에 걸쳐 증가하여, 항-PD-1 항체에 의한 치료가 인간 세포에서 CD39의 발현을 증가시킨다는 것을 나타낸다. 따라서, 항-PD1(또는 항-PD-L1)로 치료된 대상체에서의 CD39의 발현의 증가는 대상체가 항-PD1 치료에 내성이 되는 기전일 수 있다. 본원에 개시된 항-CD39 항체에 의한 이 대상체의 치료가 제공된다.

실시예 8: 항-CD39 항체의 결합 친화도의 분포

[0890] 항-CD39 항체(SRF360, SRF365, SRF367, SRF370, SRF399)의 결합 친화도는 일반적으로 이전에 기재된 바대로(본원에 그 전문이 참고로 포함된 Estep et al. (2013) Mabs 5(2):270-278) ForteBio Octet RED384(Pall Forte Bio Corporation, 캘리포니아주 멘로 파크)를 사용하여 이의 동역학 상수(k_a , k_d , K_b)를 측정함으로써 결정되었다.

[0891] 간단히 말하면, ForteBio 친화도 측정은 IgG를 AHQ 센서에 온라인으로 로딩함으로써 수행되었다. 센서를 30분 동안 검정 완충액에서 오프라인으로 평형화하고, 이후 기준치 확립을 위해 60초 동안 온라인으로 모니터링하였다. IgG가 로딩된 센서를 3분 동안 100 nM 항원에 노출시키고, 이후 분해-속도 측정을 위해 3분 동안 검정 완충액으로 읊겼다. 1:1 결합 모델을 사용하여 모든 동역학을 분석하였다. 막관통 도메인이 결여된 운반체 무(carrier free) 인간 CD39-His를 항원(R&D Systems 카탈로그 4397-EN-010)으로서 사용하였다.

[0892] 평형 친화도 측정을 이전에 기재된 바대로(Estep et al., (2013) Mabs 5(2):270-278) 수행하였다. 용액 평형 적정(SET)은 10 내지 100 pM에서 일정하게 유지된 항원과 PBS + 0.1% IgG-무 BSA(PBSF)에서 수행하고, 5 내지 100 nM에서 시작하여 항체의 3배 내지 5배 연속 희석액과 항온처리하였다(실험 조건은 샘플 독립적임). 항체(PBS 중의 20 nM)를 4°C에서 밤새 또는 실온에서 30분 동안 표준 결합 MSD-ECL 플레이트에 코팅하였다. 이후, 플레이트를 700 rpm에서 진탕시키면서 30분 동안 차단한 후에, 세척 완충액(PBSF + 0.05% Tween 20)으로 3회 세척하였다. SET 샘플을 적용하고, 700 rpm에서 진탕시키면서 150초 동안 플레이트에서 항온처리한 후에, 1회 세척하였다. 플레이트에 포획된 항원을 3분 동안 플레이트에서의 항온처리에 의해 PBSF 중의 250 ng/mL의 술포태그-표지된 스트렙타비딘으로 검출하였다. 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고, 이후 1x Read Buffer T와 계면활성제를 사용하여 MSD Sector Imager 2400 장치에서 판독하였다. 유리 항원 퍼센트는 Graphpad Prism에서 적정된 항체의 함수로서 작도되고, 이차방정식에 적합화하여 KD를 구했다. 처리율을 개선하기 위해, SET 샘플 제조를 포함하는 MSD-SET 실험에 걸쳐 액체 취급 로봇을 사용하였다. 막관통 도메인이 결여된 운반체 무 인간 CD39-His를 비오틴화하고, 항원(R&D Systems 카탈로그 4397-EN-010)으로서 사용하였다. 항-CD39 항체에 대한 Fortebio 및 MSD 친화도 측정은 도 7에 제공된다.

실시예 9: 인간 다발성 골수종의 MOLP-8 젖과 모델에서의 항-CD39 항체 및 독소루비신의 상승 효과

[0894] CD39 저해를 면역원성 세포사 물질과 조합하는 것의 항종양 효과(들)를 결정하기 위해, 중증 합병성 면역결핍(SCID: severe combined immunodeficient) 마우스에서 피하 이종이식 MOLP-8 인간 다발성 골수종 모델에서 독소루비신과 조합된 항-CD39 항체인 SRF367-A를 평가하였다. 간단히 말하면, 6 내지 8주령 SCID 마우스(Charles River Labs)를 Matrigel과 혼합된 0.1 mL의 PBS(1:1) 중에 1×107개의 MOLP-8 종양 세포로 오른쪽 옆구리에 피하 주사에 의해 접종하고, 종양이 대략 100 mm³의 평균 용적에 도달할 때 4개의 치료 그룹으로 무작위화하였다. 그룹(각각 n=10 마우스)을 3주 동안 1주 2회 아이소타입 대조군 항체(DNP-A), 항-CD39 항체(SRF367-A) 단독(400 μ g 또는 20 mg/kg), 3주 동안 1주 1회 알독소루비신 단독(종양 환경에서 유리 독소루비신을 방출하는 독소루비신 프로드럭)(200 μ g 또는 10 mg/kg) 또는 조합된 SRF367-A 및 알독소루비신 둘 모두로 복강내로(i.p.)

치료하였다. 시험된 모든 항체를 PBS(Gibco)에서 제제화하였다. 알독소루비신 스톡 용액(100 mg/mL)을 DMSO에서 제조하고, PBS 중에 1 mg/mL로 희석하였다. 부분적으로 Vernier 캘리퍼스를 사용하여 종양 크기(길이 및 폭)를 측정함으로써 항종양 활성을 결정하고, 종양 용적을 하기 식을 사용하여 계산하였다: (L*W*W)/2. 체중(데이터 비기재) 및 종양 용적을 19일까지 주마다 2회 결정하였다. 종양 용적 분석을 위해, 1방향 Anova 분석을 대조군과 비교하여 각각의 그룹에 대해 통계 유의도를 시험하도록 수행하였다($p < 0.005$).

[0895] 도 8a는 표시된 바대로 치료 후에 시간에 따른 마우스에서의 평균 종양 용적을 보여준다. 검정 화살표는 SRF367-A에 의한 치료를 나타내고, 회색 화살표는 알독소루비신에 의한 치료를 나타낸다. 도 8b는 표시된 바대로 치료 후에 19일에 마우스에서의 평균 종양 용적을 보여준다.

[0896] 단독의 또는 독소루비신과 조합된 항-CD39 항체인 SRF367-A에 의한 치료는 도 8b에 도시된 것처럼 19일에 아이 소타입 대조군 항체인 DNP-A에 의한 치료와 비교하여 통계학적으로 유의미한 종양 용적 감소를 나타냈다($p < 0.005$). 약간의 체중 감소가 독소루비신 단독 아암에서 3 용량 후에 관찰되었지만, 상당한 체중 감소가 독소루비신 단독과 비교하여 콤보(combo) 아암에서 관찰되지 않았고, 항-CD39 항체 치료 단독은 어떠한 체중 감소를 초래하지 않았다(데이터 비기재).

[0897] 이 데이터는 독소루비신과 조합된 항-CD39 항체에 의한 치료가 상승적 항종양 효과를 발생시켜 항-CD39 항체 또는 독소루비신 단독 중 어느 하나에 의한 치료와 비교할 때 더 높은 정도로 종양 용적을 감소시킨다는 것을 나타낸다.

[0898] **실시예 10: 인간 다발성 골수종의 MOLP-8 이종이식 모델에서 항-CD39 항체 및 아데노신 A2A 수용체(A2AR) 길항제의 상승적 효과**

[0899] CD39 저해를 아데노신 경로를 차단하는 다른 물질과 조합하는 것의 항종양 효과(들)를 결정하기 위해, A2AR 길항제인 CPI-444와 조합된 항-CD39 항체인 SRF367-A의 항종양 활성을 중증 합병성 면역결핍(SCID) 마우스에서 피하 이종이식 MOLP-8 인간 다발성 골수종 모델에서 평가하였다. 간단히 말하면, 6 내지 8주령 SCID 마우스(Charles River Labs)를 Matrigel과 혼합된 0.1 mL의 PBS(1:1) 중에 1×10^7 개의 MOLP-8 종양 세포로 오른쪽 옆 구리에 피하 주사에 의해 접종하고, 종양이 대략 100 mm^3 의 평균 용적에 도달할 때 4개의 치료 그룹으로 무작위화하였다. 그룹(각각 $n=8$ 마우스)을 3주 동안 1주 2회 아이소타입 대조군(DNP-A), 항-CD39 항체 단독(400 μg 또는 20 mg/kg) 또는 CPI-444와 조합하여 복강내로(i.p) 치료하였다. CPI-444를 3주 동안 1주 5일 100 mg/kg의 용량으로 경구로 투여하였다. 시험된 모든 항체를 PBS(Gibco)에서 제제화하였다. CPI-444 스톡 용액(10 mg/ml)을 0.1 N 염산 중의 40% 하이드록시프로필 b-사이클로덱스트린에서 제조하고, 교반기 플레이트에서 혼합하고, 0.45-mm 필터를 통해 여과시켰다. 용액을 1.0 N 수산화나트륨 및 1.0 mol/L의 시트르산으로 pH 3 내지 4로 조정하였다. 부분적으로 Vernier 캘리퍼스를 사용하여 종양 크기(길이 및 폭)를 측정함으로써 항종양 활성을 결정하고, 종양 용적을 하기 식을 사용하여 계산하였다: (L*W*W)/2. 체중(데이터 비기재) 및 종양 용적을 28일까지 주마다 3회 결정하였다. 종양 용적 분석을 위해, 1방향 Anova를 대조군 및 단일 물질 단독 치료 아암과 비교하여 각각의 그룹에 대해 통계 유의도를 시험하도록 수행하였다($p < 0.005$).

[0900] 치료된 마우스의 평균 종양 용적은 도 9에 도시되어 있다. 이 데이터는 A2AR 길항제(CPI-444)와 조합된 항-CD39 항체(SRF367-A)에 의한 치료가 상승적 항종양 효과를 발생시켜 항-CD39 항체 또는 CPI-444 단독 중 어느 하나에 의한 치료와 비교할 때 종양 용적을 감소시킨다는 것을 나타낸다. 단독의 또는 조합된 모든 시험 물질(항-CD39 항체 및 CPI-444)에 의한 치료는 아이소타입 대조군과 비교하여 통계적으로 유의미한 항종양 효능을 나타냈다($p < 0.005$). 약간의 체중 감소가 CPI-444 단독 아암에서 투약 1주일 후에 관찰되었지만, 상당한 체중 감소가 CPI-444 단독과 비교하여 콤보 아암에서 관찰되지 않았고, 항-CD39 항체 치료 단독은 어떠한 체중 감소를 나타내지 않았다(데이터 비기재).

표 1

표 1: 서열 목록

NT = 비전통적

SRF365-C		
서열번호 1	HCDR1 (IMGT)	GGTFSDKA
서열번호 2	HCDR2 (IMGT)	ILPIFGTA
서열번호 3	HCDR3 (IMGT)	AREAGYYRYRYFDL
서열번호 4	HCDR1 (NT)	GTFSDKAIS
서열번호 5	HCDR2 (NT)	SILPIFGTANYAQKFQG
서열번호 6	HCDR3 (NT)	AREAGYYRYRYFDL
서열번호 7	VH	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSKAIISWVRQAPG QGLEWMGSILPIFGTANYAQKFQGRVTTADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREAGYYRYFDLWGRGTLTVTSSASTKG PSVFP LAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVWSNSGALT SGVHTFFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDEPEVRFNWWYDGVEVHNAKTR PREEQYNSTYRVVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQFREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCVKGFYPS SDIAVEWESENQQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
서열번호 8	DNA VH	CAGGTGAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGTCTTCGGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTCTGGAGGCC TTCAGCGATAAGGCTATCAGCTGGGTGCACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATCGATCCTTCTATCTTGGT ACAGCAAACATCGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTCACGATT ACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGA GAAGCCGGATACTACCGCTACCGATACTTCGACCTATGGGG AGAGGTACCTTGGTCAACCGTCTCCCTCAGCGAGCACAAAGGC CCGAGCGTTTCCGCTGGCGCCAGCAGCAAAGCACCAAGC GGCGCACCGCGCGCTGGCTGCTGGTGAAGAGATTATTT CCGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCCGCTGACC AGCGCGGTGACCTTCCGGCGGTGCTGAGCAGCAGCGGC CTGTATAGCCGTGAGCACCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGC CTGGCACCCAGACCTATATTGCAAGTGAACCATAAACCG AGCAACACCAAAGTGATAAAAAGTGAAACCGAAAAGCTGC GATAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCCCCGGCGCCGAAC
서열번호 9	중쇄	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSKAIISWVRQAPG QGLEWMGSILPIFGTANYAQKFQGRVTTADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREAGYYRYFDLWGRGTLTVTSSASTKG PSVFP LAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVWSNSGALT SGVHTFFAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDEPEVRFNWWYDGVEVHNAKTR PREEQYNSTYRVVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQFREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCVKGFYPS SDIAVEWESENQQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
서열번호 10	DNA 중쇄	CAGGTGAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGTCTTCGGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTCTGGAGGCC TTCAGCGATAAGGCTATCAGCTGGGTGCACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATCGATCCTTCTATCTTGGT ACAGCAAACATCGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTCACGATT ACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGA GAAGCCGGATACTACCGCTACCGATACTTCGACCTATGGGG AGAGGTACCTTGGTCAACCGTCTCCCTCAGCGAGCACAAAGGC CCGAGCGTTTCCGCTGGCGCCAGCAGCAAAGCACCAAGC GGCGCACCGCGCGCTGGCTGCTGGTGAAGAGATTATTT CCGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCCGCTGACC AGCGCGGTGACCTTCCGGCGGTGCTGAGCAGCAGCGGC CTGTATAGCCGTGAGCACCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGC CTGGCACCCAGACCTATATTGCAAGTGAACCATAAACCG AGCAACACCAAAGTGATAAAAAGTGAAACCGAAAAGCTGC GATAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCCCCGGCGCCGAAC

[0901]

		CTGGCGGGCCCGAGCGTGTTCGTTCTGGCCGAAACCGAAA GATACCCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGACCTGCGTG GTGGTGGATGTGAGGCCATGAAGATCCGGAAGTGAAATTAAAC TGGTATGTGGATGGCGTGGAAAGTGACATAACCGAAACACAAA CCCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTGGTGAGC GTGCTGACCGTGTGCTCATCAGGATTGGCTGAACGCAGAAGAA TATAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGGCGCCGATT GAAAAAACATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCGCCGAAACCG CAGGTGTATACCTGCGCCGAGCCGCGATGAACTGACCAAA AACCAAGTGACCGTGTGCTGGTGAAAGGCTTTATCCG AGCGATATTGGGGAAATGGGAAAGCAACGCCAGCCGAA AACAACTATAAAACCAACCCGCCGGTGCTGGATAAGCGC AGCTTTCTGTATAGCAAACGTGACCGTGGATAAGCGC TGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGAGCGTGTGATGAA GCGCTGCATAACCATATAACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGC CCGGCGAA
서열번호 11	LCDR1 (IMGT)	QSVSSN
서열번호 12	LCDR2 (IMGT)	GAS
서열번호 13	LCDR3 (IMGT)	QQHALWPLT
서열번호 14	LCDR1 (NT)	RASQSVSSNLA
서열번호 15	LCDR2 (NT)	GASTRAT
서열번호 16	LCDR3 (NT)	QQHALWPLT
서열번호 17	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFA VYYCQOHALWPLTFGGGTKEIK
서열번호 18	DNA VL	GAAATAGTGATGACCGAGTCTCCAGCCACCCCTGTCGTGCT CCAGGGAAAGAGCCACCCCTCCTCGAGGGCCAGTCAGAGT GTTAGCAGCACTTAGCCTGTTACAGCAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTCATCCACCAAGGGCCACT GGTATCCAGCCAGGGTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAG TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTGCA GTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCCTCTGGCCTCTCACTTT GGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGT
서열번호 19	경쇄	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFA VYYCQOHALWPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTA3VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGECA
서열번호 20	DNA 경쇄	GAAATAGTGATGACCGAGTCTCCAGCCACCCCTGTCGTGCT CCAGGGAAAGAGCCACCCCTCCTCGAGGGCCAGTCAGAGT GTTAGCAGCACTTAGCCTGTTACAGCAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTCATCCACCAAGGGCCACT GGTATCCAGCCAGGGTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAG TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTGCA GTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCCTCTGGCCTCTCACTTT GGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGT CCCTCCGTGTTCATCTCCACCCCTCCGAGCAGCAGCTGAAG TCCGGCACCGCCTCCGTGTTGCTGCTGAACAACTTCTAC CCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACACGCCCTG CAGTCGGCAACTCCAGGAATCCGTACCGAGCAGGACTCC

		AAGGACAGCACCTACTCCCTGTCTCCACCCGTGACCTGTCC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGTGTACGCCTGCGAAGTG ACCCACAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTAAC CGGGCGAGTGC
SRF365-D		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDKAISWVRQAPG QGLEWMGSILPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREAGYRYRYFDLWGRGTLVTVSSASTKG PSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALT SGVHTFPFAVLQSSGLYSLSVVTVSSSLGKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDSQEDPEVQFNWYVGVEVNAKTRPRE EQFNSTYRVVSVLVLHQDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTFPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSG
서열번호 21	증체	CAGGTGAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAACGCT GGGTCCCTGGTGAAGGTTCTCTGCAAGGCTCTGGAGGCACC TTCAAGCGATAAGGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGATCGATCCTCTATCTTTGGT ACAGCAAACTACCCACAGAAAGTCCAGGGCAGAGTCACGATT ACCGCGGACGAATCCACAGAGCACGCCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTCGGCCAGA GAAGGCCGATACTACCGCTACCGATACTCGACCTATGGGG AGAGGTACCTTGCTCACCGTCTCTCAGCTTCCACCAAGGGC CCCTCCGTGTTCCCTCTGGGCCCTTGCTCCCGGTCACCTCC GAGCTAACCGCCGCTCTGGGCTGCCCTCGTGAAGGACTACTC CCCGAGCCGTGACCGTGTCTGGAAACTCTGGCCCTGACC TCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCTCCGGC CTGTAACCTCTGTCAGCGTCGTGACCGTGGCCCTCTCCAGC CTGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACACAAGCCC TCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAACTTAAGTACGCC CCTCCCTGCCCTTCCCTGCCCTGCCCTGAGTTCTGGCGGA CCTCCGTGTTCTGTTCCCTCCAAGGCCAAGGACACCCCTG ATGATCTCCCGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGAC GTGTCAGGAAAGTCCGAAGTCCAGTTCAATTGTAACGTG GACGGCGTGGAAAGTGCACAACGCCAACGACCAAGCCCAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTCTCCCTGCTGACC GTGCTGCACCGAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC AAAGTGTCCAACAAGGGCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACC ATCTCCAAGGCCAACGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAACGTGAC ACCTGCTCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAAGTG TCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATC GCCGTGGAGTGGGAGTCCAACCGGCAGCCCGAGAACAACTAC AAGACCACCCCTCCCGTCTGGACTCCGACGGCTCTTCTC CTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCGGTGGCAGGAA GGCAACGTCTTCTCTGCTCCGTGATGCAACGAGGCCCTGCAC AAGCAACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCTGTCCTGGC
서열번호 22	DNA 증체	
SRF365-A		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDKAISWVRQAPG QGLEWMGSILPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREAGYRYRYFDLWGRGTLVTVSSASTKG PSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALT SGVHTFPFAVLQSSGLYSLSVVTVSSSLGKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDSQEDPEVQFNWYVGVEVNAKTRPRE EQFNSTYRVVSVLVLHQDWLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTFPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSG
서열번호 23	증체	

[0903]

		SNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPAEFLGGPSVFLFPFPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESENQGPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
서열번호 24	DNA 종 쌈	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAACGCT GGGTCTCGGTGAAGGTCTCTGCACAGGCTCTGGAGGCACC TTCAGCGATAAGGCATCAGCTGGGTGCGACAGGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAAGTGGATGGGATCAGTCATCTTCTATCTTGTT ACAGCAAACACTACGCAACAGAACAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATT ACCGCGGACGAATTCACAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGGGCCAGA GAAGCCGGATACTACCGCTAACCGATACTTCGACCTATGGGG AGAGGTTACCTTGGTACCCGTCTCCCTCAGCTTCCACCAAGGGC CCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCTCTGCTCCCGTCCACCTCC GAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGGAACTCTGGCCCTGACC TCGGGGTGACACACCTCCCTGCCGTGCTGAGCTTCCCGC CTGTAECTCCCTGTCAGCGTGTGACCGTGCCTCCAGC CTGGGCAACAGACTACACCTGTAACGTGGACACAAGCCC TCCAACACCAAAGTGACACAAGGGGTGGAACTAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCCCTGGGCTGCCCCCTGAGTTCTGGGCGGA CCTTCCGTGTTCTGTTCCCTCAAAGCCAAGGACACCTG ATGATCTCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAC GTGTCAGGAAAGATCCCGAAGTCAGTTCAATTGGTACGTG GACGGCGTGGAAAGTGACAAACGCCAACAGCCAAGGCCAGAGAG GAACAGTTCAACTCACCTAACGGGTGGTGTCTGACCTGACG GTGCTGACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC AAAGTGTCAAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACC ATCTCCAAAGGCCAACAGGGCCAGCCCCGCGAGGCCCCAAGTGTAC ACCCTGCTCCAGGAGAAGATGACCAAGAAATCAAGTGT TCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATC GCCGTGGAGTGGAGGTCACCGCCAGCCCCGAGAACAACTAC AAGACCAACCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTC CTGTAECTCGGCTGACCGTGTGGACAAAGTCCGGTGGCAGGAA GGCAACGTCTCTCTGCTCGTGTGATGACGACAGGGCCCTGCAC AACCAACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGG

SRF365-B		
서열번호 25	종 쌈	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSKAIISWVRQAPG QGLEWMGSILPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREAGYYRYYFIDLWGRGTIVTVSSASTKG PSVFLAPCSRSTSESTAAALGCLVKDYLFPPEPVTVWSWNGLT SGVHTFPALIQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPAEFLGGPSVFLFPFPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESENQGPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
서열번호 26	DNA 종 쌈	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAACGCT GGGTCTCGGTGAAGGTCTCTGCACAGGCTCTGGAGGCACC TTCAGCGATAAGGCATCAGCTGGGTGCGACAGGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAAGTGGATGGGATCAGTCATCTTCTATCTTGTT ACAGCAAACACTACGCAACAGAACAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATT

```

ACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC
AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGCGCCAGA
GAAGCCGGATACTACCGCTACCGATACTTCGACCTATGGGG
AGAGGTACCTGGTACCGCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGC
CCCTCGTGTCCCTCTGGCCCTGCTCGTGAAGGACTACTC
GAGTACCGCGCCTGGGCTGCTCGTGAAGGACTACTC
CCCAGGCGTGACCGTGTGGAACTCTGGCGCCCTGACC
TCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGGAGTCTCCGGC
CTGTAECTCCCTGTCAGCGTGTGACCGTGCCTCCAGC
CTGGCACCAAGACTACACCTGTAACGTGGACACAGCCC
TCCAAACACCAAAAGTGACAAAGGGGTGGAATCTAAGTACGGC
CCTCCCTGCCCCTCTGGCCCTGAGTTGAGGGCGGA
CCTTCGGTGTCCCTGTCAGCGTGTGACCGTGCACCCCTG
ATGATCTCCGGACCCCTGAAAGTGAACCTGCGTGGTGGGAC
GTGTCAGGAAAGATCCGAAAGTCAGTTCAATTGGTACGTG
GACGGCGTGGAAAGTGACAAACGCCAAGACCAAGGCCAGAGAG
GAACAGTTCAACTCACCTACGGGTGTTGACCGTGTGACC
GTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC
AAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCAGCATCGAAAAGACC
ATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGAGGCCAAGTGTAC
ACCCCTGCCCTCCAGGAAAGAGATGACCAAGAATCAAGTG
TCCCTGACTTGTGTCAGGGCTTCTACCCCTCCGATATC
GCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGCCAGCCCAGAACACTAC
AAGACCAACCCCTCCCGTGTGGACTCGACGGCTCCCTTC
CTGTACTCTCGCTGACCGGTGGACAAGTCCCAGGGTGGCAGGAA
GGCAAGTCTCTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGAC
AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCTGTCTCTGGC

```

SRF367-C		
서열번호 27	HCDR1 (IMGT)	GGTFSSEG
서열번호 28	HCDR2 (IMGT)	ILPIFGTA
서열번호 29	HCDR3 (IMGT)	AREAGYYRYRYFDL
서열번호 30	HCDR1 (NT)	GTFSEGIS
서열번호 31	HCDR2 (NT)	SILPIFGTANYAQKFQG
서열번호 32	HCDR3 (NT)	AREAGYYRYRYFDL
서열번호 33	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSEGISWVRQAPG QGLEWMGSILPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREAGYYRYRYFDLWGKGTLTVVSS
서열번호 34	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGCTGAGGTGAAGAGCT GGGTCTCGGTGAAGGTCTCTGCAGGCTCTGGAGGCACC TTCAAGCAGCAGGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGATGGGAAGTATCTTGCTATCTTGGT ACAGCAAAACTACGCACAGAACGGTCAAGGGCAGAGTCAGGATT ACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGCGCCAGA GAAGCCGGATACTACCGCTACCGATACTTCGACCTATGGGG AAAGGTACCTGGTACCGTCTCTCA
서열번호 35	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSEGISWVRQAPG QGLEWMGSILPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREAGYYRYRYFDLWGKGTLTVSSASTKG

		PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDRKVEPKSCDKTHTCPPCAPEELLGGPSVFLFPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK FREEQYNSTYRVVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALFAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQFENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSFGK
서열번호 36	DNA 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTAAAGAACGCT GGGTCCTCGGGTAAGGTCTCCTGCAAGGCTCTGGAGGCACC TTCAGCAAGCAGGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGGTATCTTGCTATCTTGGT ACAGCAAACATACCGCACAGAAGTCCAGGGCAGACTCACGATT ACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGAACAGGGGGTGTACTACTGCGCCAGA GAAGCCGGATACTACCGCTACCGATACTTCGACCTATGGGGG AAAGGTACCTTGCTCACCGTCTCTCAGGGAGCACAAAGGC CCGAGCGTGTTCGGCTGGCGCCGAGCAGCAAAGCACCAGC GGCGGCACCGCGGCTGGGCTGCCTGGTGAAGGATTATTT CCGGAAACCGGGTGACCGTGAGCTGGAAACAGCGGGCGCTGACC AGCGGGCTGCATACCTTCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGC CTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCGAGCAGCAGC CTGGGCACCCAGACCTATATTGCAACGTGAACCTAAACCG ACCAACACCAAAGGGATAAAAAGTGGAAACGAAAGCTGC GATAAAACCCATACCTGCCCCGGCTGCCCCGGCGCGGAACCTG CTGGCGCCCGAGCGTGTTCCTGTTCCGCCAAACCGAAA GATACCCGTATGATAGCCGACCCCGGAAGTGACCTGCGTG GTGGTGGATGTGAGCCATGAAAGATCCCGGAAGTGAAATTAAAC TGGTATGCGATGGCGAGTGCATAACCGGAAACACCAA CCGGCGAAAGAACAGTATAACGACCTATCGCGTGGTGAGC GTGCTGACCGTGTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAA TATAAATGCAAAGTGAACAAAGCCTGCCCCGGCGATT GAAAAAAACCATAGCAAAGCGAAAGGCCAGCGCGCGAACCG CAGGTGTATAACCTGGCGCGAGCGCGATGAACCTGACCAA AACCAAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGCTTTATCCG AGCGATATTGCGGTTGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGGAA AACAACTATAAACACCCCCGGCGGTGCTGGATAGCGATGGC AGCTTTCTGTATAGCAAACCTGACCGTGGATAAAAGCCGC TGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGTGCATGAA GGCGCTGCATAACCAATTACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGC CCGGCGAAA
서열번호 37	LCDR1 (IMGT)	QSVSSN
서열번호 38	LCDR2 (IMGT)	GAS
서열번호 39	LCDR3 (IMGT)	QQHALWPLT
서열번호 40	LCDR1 (NT)	RASQSVSSNLA
서열번호 41	LCDR2 (NT)	GASTRAT
서열번호 42	LCDR3 (NT)	QQHALWPLT
서열번호 43	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLA WYQQKPGQ APRLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLT ISSLQSEDFA VYYCQQHALWPLTGGGTKEIK

서열번호 44	DNA VL	GAAATAGTGTAGCAGCAGTCCTCCAGGCCACCTGTCTGTGTC CCAGGGAAAGAGCCACCTCTCTGTAGCAGGCCAGTCAGAGT GTTAGCAGCAACTTAGCCTGTTACAGCAGAACCTGGCCAG GCTCCAGGCTCTCATCTATGGTGATCCACAGGGCCACT GGTATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGTTGGGCTGGGACAGAG TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCACTGAAGATTTCGA GTTTATTACTGTGCACTGGCAGCACGCCCTCTGGGCTTCAC GGCGGGAGGGACCAAGGTTGAGATAAAACGTACGGTGGCGCT CCCTCGTGTCTCATCTTCCCACCCCTCCGACGACAGCTGAAG TCCGGCACGCCCTCCGTCGTGCTGCAACACTCTAC CCTCGCAGGGCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGAAACAGGCCCTG CAGTCGGCAACTCCAGGAATCGTCACCGAGCAGGACTCC AAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCACCCGTGACCCGTCC AAGGGCAGTACAGAGAACACAAGTGTACGCTGCAAGGTG ACCCACCAAGGGCCTGTCAGCCCCGTGACCAAGTCCCTAAC CGGGGGCAGTGC
서열번호 45	경쇄	GAAATAGTGTAGCAGCAGTCCTCCAGGCCACCTGTCTGTGTC CCAGGGAAAGAGCCACCTCTCTGTAGCAGGCCAGTCAGAGT GTTAGCAGCAACTTAGCCTGTTACAGCAGAACCTGGCCAG GCTCCAGGCTCTCATCTATGGTGATCCACAGGGCCACT GGTATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGTTGGGCTGGGACAGAG TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCACTGAAGATTTCGA GTTTATTACTGTGCACTGGCAGCACGCCCTCTGGGCTTCAC GGCGGGAGGGACCAAGGTTGAGATAAAACGTACGGTGGCGCT CCCTCGTGTCTCATCTTCCCACCCCTCCGACGACAGCTGAAG TCCGGCACGCCCTCCGTCGTGCTGCAACACTCTAC CCTCGCAGGGCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGAAACAGGCCCTG CAGTCGGCAACTCCAGGAATCGTCACCGAGCAGGACTCC AAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCACCCGTGACCCGTCC AAGGGCAGTACAGAGAACACAAGTGTACGCTGCAAGGTG ACCCACCAAGGGCCTGTCAGCCCCGTGACCAAGTCCCTAAC CGGGGGCAGTGC
서열번호 46	DNA 경쇄	GAAATAGTGTAGCAGCAGTCCTCCAGGCCACCTGTCTGTGTC CCAGGGAAAGAGCCACCTCTCTGTAGCAGGCCAGTCAGAGT GTTAGCAGCAACTTAGCCTGTTACAGCAGAACCTGGCCAG GCTCCAGGCTCTCATCTATGGTGATCCACAGGGCCACT GGTATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGTTGGGCTGGGACAGAG TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCACTGAAGATTTCGA GTTTATTACTGTGCACTGGCAGCACGCCCTCTGGGCTTCAC GGCGGGAGGGACCAAGGTTGAGATAAAACGTACGGTGGCGCT CCCTCGTGTCTCATCTTCCCACCCCTCCGACGACAGCTGAAG TCCGGCACGCCCTCCGTCGTGCTGCAACACTCTAC CCTCGCAGGGCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGAAACAGGCCCTG CAGTCGGCAACTCCAGGAATCGTCACCGAGCAGGACTCC AAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCACCCGTGACCCGTCC AAGGGCAGTACAGAGAACACAAGTGTACGCTGCAAGGTG ACCCACCAAGGGCCTGTCAGCCCCGTGACCAAGTCCCTAAC CGGGGGCAGTGC

SRF367-D		
서열번호 47	증쇄	QVQLVQSGAEEVKPGSSVKVSCKASGGTFSSEGISWVRQAPG QGLEWMGSILPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYRCAREAGYRYRFLWKGKTLTVVSSASTKG PSVFVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDVFPEPVTSWNSAL SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGKTCTCNVHDHP SNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDYL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVGVEVHNAAKTPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNSKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKQNSLTCLVKGFYPSDI AWEVESNGQFENNYKTTFPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVHMHEALHNHYTQKSLSLSLG
서열번호 48	DNA 증쇄	CAGGGTCAGCTGGTGCAGTCGGGGCTGAGGTAGAAAGCCT GGGTCTCGGGTGAAGGTCTCTGCAAGGGTCTGGGAGGCC TTCAAGCAGGGAGGTATACGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGAA CAAGGGCTTGGAGTGGATGGGAAGTATCTTGCCTATCTTGGT ACAGCAAACATACGCACAGAAAGTCCAGGGCAGAGTCACGATT ACCCGGGACAACTCCAGACAGCAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGACTGGAGACACGGCGGTACTACTGGCCTGG GAAGCGGATACTACCGCTACCGGATATACTTCGACCTATGGGG AAAGGTACCTGGTCACCGCTCCTCAGCTCCACCAAGGGC CCCTCGTGTCCCTCTGGCCCTTGCTCCCGTCCACCTCC GAGTCCTACCGCCGCTCTGGCTCGTGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCGCTGACCGTGTCTGGAAACTCTGGCCCTGACCC TCCGGCGTGCACACCTTCCCTGGCGTGTGCTGGAACTCTGGCC

[0907]

		CTGTAECTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCTCCCTCCAGC CTGGCACCAGACCTACACCTGTAACCGTGGACACAAGCCC TCCACACCAAAAGTGGACAAGCGGGTGGAAATCTAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTTCCCTGCCCTGCCCTGAGTTCTGGGGGA CCTTCGTTCTGTTCCCTGAGTCAAGGACACCCCTG ATGATCTCCCGACCCCTGAAGTGAACCTGCGTGGTGGAC GTGTCAGGAAGATCCCAGTCAATTGGTACGTG GACGGGTGGAAAGTGCACAAACCCAAGACCCAAGCCCAGAGAG GAACTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACC GTGTCGACAGGACTGGCTGAACGGAAAGAGTACAAGTGC AAAGTGTCAACAAAGGGCCTGCCCTCCAGCATGAAAGGACC ATCTCAAGGCAAGGGCAGGCCAGGCCCCAAGTGTAC ACCTGCCTCCAGCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAAGT TCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATC GCCCTGGAGTGGGAGTCAACGCCAGCCGAGAACAACTAC AAGAACACCCCTCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCCTTC CTGTAECTCGCTGACCGTGGACAAGTCCCAGTGGCAGGAA GGCAACGTCTTCTCTGCTCCGTGATGACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTGGC
SRF367-A		
서열번호 49	증체	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSEGISWVRQAPG QGLEWMGSILPIFGTANYAQKFQGRVITIADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYVYCAREAGYYRYRYFDLWGKGTLVTVSSASTKG PSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDVFPEPVTVWSNNSALT SGVHTFPAPVILQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDSQEDPEVQFNWYVDGVVEVHNAKTPRE EQFNSTYRVVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREFQVYTLPPSQEEMTKNQVSILTCLVKGFYPSDI AVEWE SNGQPMENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFCVSMHEALNNHYTQKSLSLSLG
서열번호 50	DNA 증체	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAACCT GGGTCTCGTGAGGCTCTCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACC TTCAGCAGCGAGGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGTATCTTGCCTATCTTGGT ACACAAACTACGCAACAGAACGTTCCAGGGCAGAGTCACGATT ACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGCGCCAGA GAAGCCGGATACTACCGCTACCGATACTTCGACCTATGGGG AAAGGTACCTTGGTCAACGCTCTCTCAGCTTCAACAGGGC CCCTCGGGTCCCTCTGGCCCTTGCTCCGGTCCACCTCC GAGTCTACCGCCGCTCTGGCTGCCTGTAAGGACTACTTC CCCGAGCCCGTGAACGGTCTGGAAACTCTGGGCCCTGACC TCCGGCTGACACCCCTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCGGC CTGTAECTCGCTGTCAGCGTGTGACCGTGCCCTCCCTCAGC CTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCAAGCCC TCCACACCCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAAATCTAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCTTCCCTGCCCTGAGTTCTGGGGGA CCTTCGTGTTCTGTCCTGCAAGGCCAACGACACCCCTG ATGATCTCCCGACCCCTGAAGTGAACCTGCGTGGTGGAC GTGTCAGGAAGATCCCAGTCAATTGGTACGTG GACGGCGTGGAAAGTGCACAAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG GAACTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACC GTGTCGACAGGACTGGCTGAACGGAAAGAGTACAAGTGC AAAGTGTCAACAAAGGGCCTGCCCTCCAGCATGAAAGGACC ATCTCAAGGCCAAGGGCAGGCCAGGCCCCAAGTGTAC

		ACCTCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAAGTG TCCCTGACTTGTCTGGTCAGGGCTCTACCCCTCCGATATC GCCGTGGAGTGGAGTCCAACGGCCAGCCGAGAAACAACATAC AAGACCACCCCTCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCCTCTTC CTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGTGGCAGGAA GGCAACGTCTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTGGC
--	--	--

SRF367-B		
서열번호 51	증쇄	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGGTFSSEGISWVRQAPG QGLEWMGSILPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREAGYYRYRYFDLWGKGTLTVSSASTKG PSVFPALPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGSPVFLFPKPKDYL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISWAKGQFREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQOPENNYKTPVLPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
서열번호 52	DNA 증쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGTCTCGGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACC TTCAGCAGCGAGGGTATCAGCTGGTGCAGACAGGCCCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGTATCTTGCTTATCTTGGT ACAGCAAACATACCCACAGAAAGTCCAGGGCACAGCTACAGATT ACCGCGGACGAATCCACAGCACAGCAGCAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGCGCCAGA GAAGCCGATACTACCGCTACCGATACTTCGACCTATGGGG AAAGGTACCTTGGTACCCGTCTCCCTCAGCTTCCACCAAGGGC CCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCTTGTCTCCCGTCCACCTCC GAGTCTACCGCCGCTCTGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCGACGACCTGCTCTGGAACTCTGGCCGCTTGAC TCCGGCGTGCACACCTCCCTGGCTGCTGCACTCCCTCCGGC CTGACTCCCTGTCAGCGTGTGACCGTGCCTCCAGC CTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCAAGGCC TCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCCCTGGCTGAGTTCGAGGGCGGA CCTCCGTGTTCTGTTCCCTCAGCCAAAGCCCAAGGACACCCCTG ATGATCTCCGGACCCCTGAAGTGAACCTGCGTGGTGGGAC GTGTCCTCGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTG GACGGCGTGGAACTGCAACGCCAAGGACCAAGGCCAGAGAG GAACAGTTCAACTCCACCTACCCGGTGGTGTCCGTGCTGAC GTGCTGACCCAGGACTGGCTGAACGCCAAGAGTACAAGTGC AAAGTGTCAACACAGGGCTGCCCTCAGCATCGAAAGAC ATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTGTAC ACCTGCTCCACCCAGGAAGGAGATGACCAAGGAATCAAGTG TCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATC GCCGTGGAGTGGAGTCCAACGCCAGCCCCGAGAACAACTAC AAGACCACCCCTCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTCTTC CTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGTGGCAGGAA GGCAACGTCTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTGGC

SRF370-C		
서열번호 53	HCDR1 (IMGT)	GGTFSTYA

[0909]

서열번호 54	HCDR2 (IMGT)	IIPAFGTA
서열번호 55	HCDR3 (IMGT)	ARDPVRSPFDI
서열번호 56	HCDR1 (NT)	GTFSTYAI
서열번호 57	HCDR2 (NT)	GIIPAFGTANYAQKFQG
서열번호 58	HCDR3 (NT)	ARDPVRSPFDI
서열번호 59	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAIQWVRQAPG QGLEWMGGIIPAFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDPVRSPFDIWGQGTMVTVSS
서열번호 60	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGCTGAGGTGAAGAACGCT GGGTCTCGGTGAAGGCTCCCTCAAGGCTCTGGAGGCACC TTCAGCACGTATGCTATCGGGTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGAGGATCATCCCTGCGTTGGT ACAGCAAACCTACGGCACAGAAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATT ACCGCGGACGAACTTACAGGACACGCCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGCGCCAGA GATCCGGTGAGAAGAAGGCCATTGACATATGGGGTCAGGGT ACAATGGTCACCGTCTCTCA QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAIQWVRQAPG QGLEWMGGIIPAFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDPVRSPFDIWGQGTMVTVSSASTKGPS VFP LAPSSKSTS GTAA LGCLV KDY FPEP VTVS WNS GALT SG VHT FPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLG TQTY ICNVN HKPSN TKV DKK VEPK SCDK THTC PCP APEL LGGP SVFL FP KPK D LMIS RT F E VTC VV DVS HED P E V K F N W Y D V G V E V H N A K T K F R EEQYN STY RVV S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L E P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q QGNV FCS V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
서열번호 61	중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGCTGAGGTGAAGAACGCT GGGTCTCGGTGAAGGCTCCCTCAAGGCTCTGGAGGCACC TTCAGCACGTATGCTATCGGGTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGAGGATCATCCCTGCGTTGGT ACAGCAAACCTACGGCACAGAAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATT ACCGCGGACGAACTTACAGGACACGCCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGCGCCAGA GATCCGGTGAGAAGAAGGCCATTGACATATGGGGTCAGGGT ACAATGGTCACCGTCTCTCA GTGTTCCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAGCACAGCGGGCGGC ACCGCGCGCTGGCTGCCTGGTGAAGATTATTCGGA CCGGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGCGCGCTGACCAGCGGC GTGCATACCTTCCGGCGCGTGCTGAGCAGCAGCGCGCTGGC AGCCTGAGCAGCGCTGGTGACCGTCCGAGCAGCAGCGCTGGC ACCCAGACCTATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAAC ACCAAAGTGGATAAAAAGTGGAAACCGAAAAGCTGGATAAA ACCCATACCTGCCCCCGCGTGCCCCGGCGCGAAGTGCCTGGGC GGCCCGAGCGTTTCGTTCCGGCGAAACCGAAAGATAACC CTGATGATTAGCCGACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGT GATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAAATTAACTGGTAT GTGGATGGCGTGGAAAGTGCATAACCGGAAAACCAAACCGCGC GAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGCGTGGTGAACGGCAAAGA ACCGTCGTCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAA TGCAAAGTGGAGCAACAAAGCGCTGCCGGCGCCATTGAAAAA
서열번호 62	DNA 중쇄	

		ACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGGAACCGCAGGTG TATACCTGCCGCCAGCGCGATGAACTGACCAAAACAG GTGAGCTGACCTGCCCTGGTAAAGGCTTTATCCGAGCGAT ATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGCCAGCCGGAAAACAC TATAAAACCAACCCGCCGTGCTGGATAGCGATGGCAGCTTT TTTCTGTATAGCAAACGTGGATAAAAGCCGCTGGCAG CAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGTGACATGAAGCGCTG CATAACCATTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCGGGC AAA
서열번호 63	LCDR1 (IMGT)	QSVSSY
서열번호 64	LCDR2 (IMGT)	DSS
서열번호 65	LCDR3 (IMGT)	QQSFLWPRT
서열번호 66	LCDR1 (NT)	RASQSVSSYLA
서열번호 67	LCDR2 (NT)	DSSNRAT
서열번호 68	LCDR3 (NT)	QQSFLWPRT
서열번호 69	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFA VYYCQQSFLWPRTFGGGTKVEIK
서열번호 70	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTGTCT CCAGGGAAAGAGGCCACCCCTCTCTGCAGGGCAGTCAGAGT GTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAAACAGAAACCTGGCCAG GCTCCAGGCTCCATCTATGATTCACTCAAACAGGGCCACT GGCACTCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGCTGGGACAGAC TTCACCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGAGTTTGCA GTTATTACTGTCACTGGCAGTCCTCTCTCTGGCCTAGGACTTTT GGCAGGGGACCAAGGTTGAGATCAA
서열번호 71	경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFA VYYCQQSFLWPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTAJVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQEVTEQDS KDSYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGECA
서열번호 72	DNA 경쇄	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTGTCT CCAGGGAAAGAGGCCACCCCTCTCTGCAGGGCAGTCAGAGT GTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAAACAGAAACCTGGCCAG GCTCCAGGCTCCATCTATGATTCACTCAAACAGGGCCACT GGCACTCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGCTGGGACAGAC TTCACCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGAGTTTGCA GTTATTACTGTCACTGGCAGTCCTCTCTGGCCTAGGACTTTT GGCAGGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCT CCTCCGTGTTCATCTTCCACCCCTCCGACGAGCACTGAAAG TCCGGCACCGCCTCCGTGTCGCTGCTGAAACAATTCTAC CCTCGCGAGGCCAAGGTGAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTG CAGTCGGCAACTCCAGGAATCCGTACCGAGCAGGACTCC AAGGACAGCACCTACTCCCTGTCTCCACCCCTGACCCCTGTCC AAGGCCACTACCGAGAACAAAGTGTACGCTGCGGAAGTGA ACCCACCAAGGGCCTGTCAGCCCCGTGACCAAGTCTTCAAC CGGGCGAGTGC

SRF370-D		
----------	--	--

서열번호 73	증례	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGGTFSTYAI GWVRQAPG QGLEWMGGIIPAFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDITAVYYCARDPVRSSPFDIWCQGTMVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSG VHTFPALVQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVITCVVVDSQEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFLYSLRITVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSG
서열번호 74	DNA 증례	CAGGTGAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGTCCCTCGGTGAAGGTCCTCTGCAAGGCTTCTGGAGGCAC CTCAGCACGTTATGCTATCGGGTGGTGCAGACAGGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTGCGTTGGT ACAGCAAACATACGGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTCACGATT ACCCGGACGAATCCACAGACACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTACTACTGCGCCAGA GATCCGGTGAAGAAGAGCCATTCGACATATGGGTCAGGGT ACAATGTCACCGTCTCCTCAGCTCCACCAAGGGCCCTCC GTGTTCCCTCTGGCCCTTGCTCCGGTCCACCTCCGAGTCT ACCGCCCTCTGGGCTGCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAG CCCGTGACCGTGTCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGG GTGACACCTTCCCTGCCGTGCTGAGTCCTCCGGCCCTGAC TCCCTGTCAGCGCTGACCGTGCCTCCAGCCTGGG ACCAAGACCTACACTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCAAAC ACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAAATCTAAGTACGGCCCTCCC TGCCCTTCCCTGCCCTGGTCTGGAACTCTGGCGGACCTTC GTGTTCTGTTCCCTCAAAGCCAAGGACACCTGATGATC TCCCGGACCCCTGAAGTGAACCTGCGTGGTGGACGTGTC CAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTCAATTGGTACGTGGACGCC GTGGAAGTGCACACGCCAAGGACCAAGGCCAGAGAGAACAG TTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTG CACCAAGGACTGGCTGAACGCCAAGAGTACAAGTGCACAGT TCCAACAAGGGCCCTGCCCTCCAGCATGAAAAGACCATCTCC AAGGCCAAGGGCCAGCCCCCGAGCCCCAAGTGTACACCCCTG CCTCCAGGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACATCAAGTGTCCCTG ACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCAACCCCTCCGATATCGCCGTG GAGTGGGAGTCCAACGCCAGGCCAGAACAACTACAAGACC ACCCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCCGTAC TCTCGGTGACCCGTGGACAAGTCCCGTGGCAGGAAGCAAC GTCTTCTCTGCTCCGTGATGACGAGGCCCTGACAAACAC TACACCCAGAACGTCCTGTCCTGTCCTGTCCTGGC
서열번호 75	증례	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSKASGGTFSTYAI GWVRQAPG QGLEWMGGIIPAFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDITAVYYCARDPVRSSPFDIWCQGTMVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSG VHTFPALVQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVITCVVVDSQEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFLYSLRITVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSG

[0912]

서열번호 76	DNA 증체	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAACCT GGGTCTCGGTAAAGGTCTCTGCAAGGCTCTGGAGGCACC TTCAGCACGTATGCTATCGGGTGGGTGCGACAGGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTGCCTTGGT ACAGCAAACATACCCACAGAAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATT ACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGCGCCAGA GATCCGGTGAGAAGAAGCCCATTGACATATGGGTGAGGGT ACAATGGTCACCGTCTCTCAGCTCCACCAAGGGCCCTCC GTGTTCCCTCTGGCCCTTGCTCCGGTCCACCTCGAGTCT ACCGCCGCTCTGGGCTGCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAG CCCGTGACCGTGTCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGC GTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGAGTCCTCCGGCTGTAC TCCCTGTCAGCCTCGTGAACGTGGACCACAAGCCCTCCAAC ACCAAAGTGGAAAGCGGGTGGAACTTAAGTACGGCCCTCCC TGCCTCCCTTGCCCTGAGTTCTGGCGGACCTTCC GTGTTCTGTTCCCTCAAAGCCAAGGGACACCTGATGATC TCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGGCTGGTGGTGGACGTTG CAGGAAGATCCCGAAGTCAATTGGTACGTGGACGGC GTGAGATGCAACAGCCAAGGACCAAGGCCAGAGAGGAACAG TTCAACTCCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGC CACCAAGGACTGGCTGAACCGAAAGAGTACAAGTCAAAGTG TCCAACAAGGGCTGCCCTCAGCATCGAAAAGACCATCTCC AAGGCCAAGGGCAGCCCGCAGGCCAAAGTGTACACCCCTG CCTCCAGGCCAGGAAGAGATGACCAAGAAATCAAGTGTCCCTG ACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCAACCCCTCCGATATGCCGTG GAGTGGGAGTCCAACGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACC ACCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTCTTGTAC TCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGCCAGGAAGGCAAC GTCTTCTCTGCTCCGTGATGCAAGGAGGCCCTGACAACAC TACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTGGC
---------	-----------	--

SRF370-B		
서열번호 77	증체	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAIWVWRQAPG QGLEWMGGIIIPAFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDPVRSPFDIWQGQGTMVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKVDYFPEPVTVWSNNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFEGGPSVFLFPPKFDLMI SRTPEVTCVVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAAKTPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQFREPQVYTLPPSQEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQSKLSLSSLG
서열번호 78	DNA 증체	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAACCT GGGTCTCGGTAAAGGTCTCTGCAAGGCTCTGGAGGCACC TTCAGCACGTATGCTATCGGGTGGGTGCGACAGGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTGCCTTGGT ACAGCAAACATACCCACAGAAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATT ACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGCGCCAGA GATCCGGTGAGAAGAAGGCCATTGACATATGGGTGAGGGT ACAATGGTCACCGTCTCTCAGCTCCACCAAGGGCCCTCC GTGTTCCCTCTGGCCCTTGCTCCGGTCCACCTCGAGTCT ACCGCCGCTCTGGGCTGCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAG CCCGTGACCGTGTCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGC

GTGCACACCTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCTGTAC
 TCCCTGTCCAGCGTGTGACCGTGCCTCTCCAGCTGGC
 ACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCAAAAGCCCTCCAAC
 ACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAAATCTAAGTACGGCCCTCCC
 TGCCCTTGTGCCCTGCCCCCTGAGTTGAGGGGGACCTTCC
 GTGTCCCTGTTCCCTCCAAGGCCAAGGACACCTGTATGATC
 TCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCC
 CAGGAAGATCCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGC
 GTGGAAAGTGCACAAACGCCAAGACCAAGGCCAGAGAGGAACAG
 TTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGGTCCGTGCTGACCGTGTG
 CACCAAGGACTGGCTGAACGCCAAGAGTACAAGTCAAAGTGT
 TCCAAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCC
 AAGGCCAAGGGCCAAGCCCCCGAGGCCCAACTGTACACCCCTG
 CCTCCCAGCAGGAAGAGATGACCAAGAAATCAAGTGTCCCTG
 ACTTGTCTGGTCAAGGGCTCTACCCCTCCGATATCGCCGTG
 GAGTGGGAGTCCAACGCCAGGCCAGAAACAACATACAAGACC
 ACCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTCTGTAC
 TCTGGCTGACCGTGGACAAAGTCCCGTGGCAGGAAGGCAAC
 GTCTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCAC
 TACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC

SRF360-C		
서열번호 79	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYR
서열번호 80	HCDR2 (IMGT)	ISSSSSI
서열번호 81	HCDR3 (IMGT)	AKGPRYDSSGYRWRWYGMDV
서열번호 82	HCDR1 (NT)	FTFSSYRMN
서열번호 83	HCDR2 (NT)	SISSSSSIWYADSVKG
서열번호 84	HCDR3 (NT)	AKGPRYDSSGYRWRWYGMDV
서열번호 85	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYRMNWRQAPG KGLEWVSSISSSSSSIWYADSVKGKFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGPRYDSSGYRWRWYGMDVWQGQTIVTSS
서열번호 86	DNA VH	GAGGTGCACTGGTGGAGCTGGGGAGGCCCTGGTCAAGCCT GGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCACT TTCTCTAGCTATAAGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGCTGGAGTGGGTCTCATCATTAGTAGTAGTAGTACT TCGATATGCTACGCAAGACTCAGTGAAGGGCCATTACCATC TCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAAC AGCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCCCAAG GGCCCCAGATAACGACAGCAGCGGGATACCGATGGAGATAACGGA ATGGACGTATGGGCCAGGGAAACAACGTCAACCGTCTCCTCA
서열번호 87	증쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYRMNWRQAPG KGLEWVSSISSSSSSIWYADSVKGKFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGPRYDSSGYRWRWYGMDVWQGQTIVTSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPVCPAPELIGGSPVFLF PPKEPKDTLMISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKEFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCV

		KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCLVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 88	DNA 종쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA TTCTCTAGCTATAGGATGAACCTGGGTCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGCTCATCATTAGTAGTAGTAGT TCGATATGGTACGCAGACTCAGTGAAGGGCGATTCAACCAC TCCAGAGACAACGCCAAGAACACTCAGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGGCCGAGGACACGGCGGTACTACTGCGCCAAG GCCCGAGATACGACAGCAGCGGATACCGATGGAGATAACGGA ATGGACGTATGGGCCAGGGAAACAACGTACCGTCCCTCA GGCAGCACCAGGCCAGCGTGTTCGGCTGGGCCGAGC AGCAAAAGCACCAGGCCGACCGGGCTGGCTGCCCTG GTGAAAGATTATTCGGAAACGGTGAACGTGAGCTGGAAAC AGCGCGCGCTGACAGCGCGTGCATACCTTCCGGCTG CTGCAGACGCGGCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC GTGCCGAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGC GTGAACCATAAACCGAGAACACCAAAAGTGGATAAAAAGTG GAACCGAAAAGCTCGATAAAACCCATACCTGCCCGCGTGC CCGGCGCGGAACGCTGGCGGGCAGCGTGTTCCTGTT CCGGCGAAACCGAAAGATAACCTGTGATTAGCCGACCCCG GAAGTGAACCTGCGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCG GAAGTGAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGAAGGTGC AACCGAAAACCAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACC TATCGCGTGGTGAACCGTGTGACCGTGCATCAGGATTGG CTGAACCGCAAAAGATAATAATGCAAAAGTGAGCAACAAAGCG CTGCCGGCGCGATGTGAAAAAACATTAGCAGCGAAAGGC CAGCCGCGGAACCGCAGGTGTATACCTGCCGGAGCGC GATGAACGTACCAAAACAGGTGAGCCTGACCTGCCCTGGT AAAGGCCTTTATCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGC AACGGCCAGCCGGAAAACAACATAAAACACCCCGCGGTG CTGGATAGCGATGCCAGCTTCTGTATAGCAAACACTGACC GTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTG AGCGTGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCTTACCCAGAAA AGCCTGAGCCTGAGCCGGGCAAA
서열번호 89	LCDR1 (IMGT)	QSISSY
서열번호 90	LCDR2 (IMGT)	AAS
서열번호 91	LCDR3 (IMGT)	QQLYVDPPWT
서열번호 92	LCDR1 (NT)	RASQSISSYLN
서열번호 93	LCDR2 (NT)	AASSLQS
서열번호 94	LCDR3 (NT)	QQLYVDPPWT
서열번호 95	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLIYASSIQLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFA TYYCQQLYVDPPWTGGGTKVEIK
서열번호 96	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCCTCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTGCCGGCAAGTCAGAGC ATTAGCAGCTATTAAATTGGTATCAGCAGAAAACCCAGGGAAA GCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTGCAAAGT GGGTCCCATCAAGGTTAGTGGCAGTGGATCTGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCA

서열번호 97	경 쇄	ACTTACTACTGTCAGCAACTATACTGTCACCCCTCTTGGACT TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQSISSYLNWYQKPGK APKLIIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFA TYYCQQLYVDFPWTGGGTKEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSF NRGEC
서열번호 98	DNA 경 쇄	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGTCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTGCGGGCAAGTCAGAGC ATTAGCAGCTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACACAGGGAAA GCCCTAAGCTCCTGATCATGTCAGTCAGTTGCAAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTCAAGGTTCAAGTGGAGTCAGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGAGTTTGCA ACTTACTACTGTCAGCAACTATACTGTCACCCCTCTTGGACT TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACAGTACCGTGGCC GCTCCCTCCGTTCATCTTCCCACCCCTCCGACGAGCAGCTG AAGTCGGCACCGCCTCGTCGTGCTGCTGAACAACCTC TACCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCC CTGAGTCCGGCAACTCCAGGAATCCGTACCCGAGCAGGAC TCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCCTGACCCCTG TCCAAGGCCACTACAGAGAACAAAGTGTACGCCGCGAA GTGACCCACCAGGGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCTTC AACGGGGCGAGTGC
SRF360-D	증 쇄	EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSSYRMNWRQAPG KGLEWVSSISSSSSSIWYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGPRYDSSGYRWRWRYGMDVWQGTTVTVSS ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSN SGALTSGVHTFPFLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSPCAPEFLGGPSVLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESENQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDK SRWQEGNWFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSG
서열번호 99	증 쇄	GAGGTGCAGCTGGGAGACTCTGGGGAGGCCCTGGTCAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGGTCAGCAGCCTCTGGATTCA TTCTCTAGCTATAGGATGAAGTGGGCTCATCATTAGTAGTAGT AAGGGGCTGGAGTGGGCTCATCATTAGTAGTAGT TCGATATGGTACGCAACTCAGTGAAGGGCCGATTCAACCATC TCCAGAGACAACGCCAAAGAACCTCACTGTATCTGCAATGAAC AGCCTGAGAGCGAGGACACGCCGGGTACTACTGCGCAAG GGCCCCAGATAACGACAGCAGCGGGATACCGATGGAGATACGGA ATGGGACTATGGGGCCAGGGAAACAACTGTCACCGTCTCTCA GCTTCCACCAAGGGGCCCTCGGTGTTCCCTCTGGCCGCTTG TCCCGGTCACCTCGAGTCTACCGCCCTCTGGCTGCCCTC GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCGTGACACCTTCCCTGCCGT TCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGT CTGCACTCCGGCTGTACTCCCTGTCACGCCGTCGTGACC GTGCCCTCCACGCGTGGGACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCCACAAGCCCTCAACACCAAAGTGGACAAGCGGTG GAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTTCCCTGCCCTGCCCT GAGTTCTGGCGGACCTTCCGTGTTCCCTGTTCCCTCCCAAAG
서열번호 100	DNA 증 쇄	

		CCCAAGGACACCCCTGATGATCTCCCGAACCCCTGAAGTGACC TGCCTGGTGGGACGCTGCTCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAG TTCAATTGGTAGCTGGACGGCGTGGAAAGTGCAACACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGAACAGTCAACTCCACCTACCGGGTG GTGTCCTGCTGACCGTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAACGCC AAAGAGTACAAGTGCAGGAAAGTGCTCAACAAGGGCTGCCCTCC AGCATCGAAAAGACCATCTCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG GAGCCCCAAGTGACACCCCTGCCCTCCAGCCAGGAAGAGATG ACCAAGAATCAAGTGTCCCTGACTGTCTGGTCAAGGGCTTC TACCCCTCGATATCGCGTGAGTGGAGTCAACGCCAG CCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACTCC GACGGCTCCTCTCCCTGTACTCTCGGTGACCGTGGACAAG TOCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCCTCTCGTGTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACACCCAGAAGTCCCTGTCC CTGTCTGTGGC
SRF360-A		
서열번호 101	증쇄	EVQLVESGGGLVVPGGSLRLSCAASGFTFSSYRNMWVRQAPG KGLEWVSSISSSSSSIWYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGPRYDSSGYRWRYGMVWQGTTVIVSS ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYPFPEPVTVSN SGALTSGVHTFPFPAVLQSSGLYLSLSVVTVPSSSLGKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGGPPCPCPAPEGFLGGPSVFLFPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSGEDPEVQFNWYVDGVEVHN TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMEALHNHTQKSLSLSG
서열번호 102	DNA	GAGGTGCAAGCTGGAGCTGGGGGAGGGCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCC TTCTCTAGCTATAGGATGAAGTGGGTCTCATCATTAGTAGTAGT AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCATTAGTAGTAGTAGT TCGATATGGTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATC TCCAGAGACAACCCCAAGAACACTACTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCGAGGGACACGGGGGTACTACTGCGCCAAG GGCCCCAGATAACGACAGCAGCGGATACCGATGGAGATACTGA ATGGACGTATGGGGCCAGGGAAACAACACTGTCACCGTCTCTCA GCTTCCACCAAGGGGCCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCCTTG TCCCGGTCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGCTGCC GTGAAGGACTACTTCCCGAGCCGTGACCGTGTCTGGAAAC TCTGGCCTCCGACTCCGGCTGTGACACCTTCCCTGCCGTG CTGCAGTCCTCCGGCTGTACTCCCTGTCCAGCGTGTGACC GTGCCCTCTCCAGGCTGGCACCAAGACACTACACCTGTAA GTGGACCACAAGCCCTCAACACCAAAGTGGACAAGCGGGTG GAATCTAAGTACCGCCCTCCCTGCCCTCTGGCCCTGCC GAGTCCTGGGGCGAACCTCCCGTGTCTGGCTTCCCTG CCCCAAGGACACCTGTATCTCCGGACCCCTGAAGTGACC TGCCTGGTGGTGGACGCTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAG TTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCAACAAGGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGAACAGTCAACTCCACCTACCGGGTG GTGTCCTGCTGACCGTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAACGCC AAAGAGTACAAGTGCAGGAAAGTGCTCAACAAGGGCTGCC AGCATCGAAAAGACCATCTCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG GAGCCCCAAGTGACACCCCTGCCCTCCAGCCAGGAAGAGATG ACCAAGAATCAAGTGTCCCTGACTGTCTGGTCAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCGTGAGTGGAGTGGAGTCAACGCCAG CCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACTCC

		GACGGGCTCCTCTCCTGACTCTCGGCTGACCGTGGAACAAG TCCGGTGGCAGGAGGCAACGCTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCTGACAACCAACTACACCCAGAAGTCCCTGTCC CTGTCCTGGGC
--	--	---

SRF360-B		
서열번호 103	증쇄	EVQLVESGGGLVPPGSLRLSCAASGFTFSSYRMNWVRQAPG KGLEWVSSISSSSSSIWYADSVKGRTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGPRYDSSGYRWRYGMWDVGQGTTVTVSS ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEVTVWSN SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPEFEGGSPVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVQEDPEVQFNWYVGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISAKGQPREPQVTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQSKSLSLG
서열번호 104	DNA 증쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGCTCTGAGACTCTCTGTGAGCTCTGGATTCACC TTCTCTAGCTATAGGATGAACTGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAAGGGCTGGAGTGGGTCTCATCATTAGTAGTAGTAGTAGT TCGATATGGTACCGCAGACTCAGTGAAGGGCGATTACCATC TCCAGAGAACGCGAACAGACTCACTGTATCTGCAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGACTACTGCCAAG GGCCCAGATACGACAGCAGCGGATACCGATGGAGATACGGA ATGACGATGGGCCAGGGAAACAATGTCACCGTCTCCCTCA GCTTCCACCAAGGGCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCTTGCG TCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCGCTCTGGCTGCCCT GTGAAGGACTACTTCCCAGGCCGTGACCGTGTCCCTGGAAC TCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTG CTGCAGTCCTCCGGCTGTACTCCCTGTCCAGCGTGTGACC GTGCCCTCTCCACGCTGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAGCCTCAACACAAAGTGGACAAGCGGGTG GAATCTAAGTACGCCCTCCCTGCCCTGCCCTGCCCTGCCCT GACTCGAGGGCGACCTCCGTGTTCCCTGTTCCCTCCAAG CCCAAGGACACCCCTGATGATCTCCGGACCCCTGAAGTGACC TGGCTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAAGATCCGAAGTCCAG TTCAATTGGTACGTGGACGGCTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACGGGTG GTGTCCTGCTGACCGTGTGCTGCACCCAGGACTGGCTGAACGGC AAAGAGTACAAGTCAAAGTGTCAACAAAGGCCCTGCCCTCC AGCATGAAAAGACCATCTCAAGGCCAAGGGCAGCCCCGC GAGCCCCAAGTGTACACCCCTGCCCTCCAGCCAGGAAGAGATG ACCAAGAAATCAAGTGTCCCTGACTGTGTGCTGCAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATGCCGTGGAGTGGAGTCCAAAGGCCAG CCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGTGACTCC GACGGCTCCTCTCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAG TCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCTCTCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCAACTACACCCAGAAGTCCCTGTCC CTGTCCTGGGC

SRF399-C		
서열번호 105	HCDR1 (IMGT)	GYTFSSWY
서열번호 106	HCDR2 (IMGT)	INPSGGST

[0918]

서열번호 107	HCDR3 (IMGT)	ARDAPFYTWHDHYGMD
서열번호 108	HCDR1 (NT)	YTFSSWYMH
서열번호 109	HCDR2 (NT)	MINPSGGSTKYAQKFQG
서열번호 110	HCDR3 (NT)	ARDAPFYTWHDHYGMDV
서열번호 111	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSWYMHWRQAPG QGLEWMGMINPSGGSTKYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME SLRS EDITIONS TAVYYCARDAPFYTWHDHYGMDVWQGTTTVSS
서열번호 112	DNA VH	CAGTGCAAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAC GGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCATCTGGATACACC TTCA GTAGCTGGTATATGCACTGGTGCACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGAATGATCAACCTAGTGGTGGT AGCACAAAGTACGACAGAAAGTCCAGGGCAGAGTCACCATG ACCAGGGACACGTCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGCCCCAGA GATGCTCTTCTACACCTGGGATCACTACGGAAATGGAC GTATGGGGCAGGGAACACTGTCACCGTCTGGCGAGCAGCAA AGCACCCAGCGGGCACCGCGCGCTGGGCTGCCTGGTAAA GATTATTTCCGGAACCGGGTGGACCTGAGCTGGAAACAGCGGC GCGCTGACCGCGCGTGACATACCTTCCGGCGGTGCTGCAG AGCACGCCCTGTATAGCTGAGCAGCGTGCTGACCGTGC AGCAGCAGCTGGCACCCAGACCTATATTGCAACGTGAAC CATAAACCGAGCACACCAAAAGTGATGATGAAAGTGGAAACCG AAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCCGCCGTGCCCCGG CCGGAACCTGCTGGCGGCCGAGCGTGTCTGTTCCGGCG AAACCGAAAGATACCCGTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTG ACCTGCGTGGTGGATGTGAGCCATGAAAGATCCGGAAAGTG AAATTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAAGTGCAAAACGCG AAAACCAAACCGCGGAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGC GTGCTGAGCGTGTGACCGTGCACGATTGCGTGAAC GGCAAAGAATATAATGCAAAGTGAAGCAACAAAGCGCTGCC GCCCGATTGAAAAAACATTAGCAAAGCAGGAAAGGCCAGCG CGCGAACCGCAGGTGTATACCTGCGGCCGAGCGCGATGAA
서열번호 113	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSWYMHWRQAPG QGLEWMGMINPSGGSTKYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME SLRS EDITIONS TAVYYCARDAPFYTWHDHYGMDVWQGTTTVSS TKGSPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVVTVPSSSLGTQYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVPCVVVDVSHEDPEVFKNWWYVDGVEVHN KTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLYSLPKTVD KSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
서열번호 114	DNA 중쇄	CAGGTGCAAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAC GGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCATCTGGATACACC TTCA GTAGCTGGTATATGCACTGGTGCACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGAATGATCAACCTAGTGGTGGT AGCACAAAGTACGACAGAAAGTCCAGGGCAGAGTCACCATG ACCAGGGACACGTCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGCCCCAGA GATGCTCTTCTACACCTGGGATCACTACGGAAATGGAC GTATGGGGCAGGGAACACTGTCACCGTCTCCCTAGCGAGC ACCAAAGGCCGAGCGTGTTCCGTGGCGCGAGCAGCAA AGCACCCAGCGGGCACCGCGCGCTGGGCTGCCTGGTAAA GATTATTTCCGGAACCGGGTGGACCTGAGCTGGAAACAGCGGC GCGCTGACCGCGCGTGACATACCTTCCGGCGGTGCTGCAG AGCACGCCCTGTATAGCTGAGCAGCGTGCTGACCGTGC AGCAGCAGCTGGCACCCAGACCTATATTGCAACGTGAAC CATAAACCGAGCACACCAAAAGTGATGATGAAAGTGGAAACCG AAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCCGCCGTGCCCCGG CCGGAACCTGCTGGCGGCCGAGCGTGTCTGTTCCGGCG AAACCGAAAGATACCCGTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTG ACCTGCGTGGTGGATGTGAGCCATGAAAGATCCGGAAAGTG AAATTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAAGTGCAAAACGCG AAAACCAAACCGCGGAAGAACAGTATAACAGCACCTATCGC GTGCTGAGCGTGTGACCGTGCACGATTGCGTGAAC GGCAAAGAATATAATGCAAAGTGAAGCAACAAAGCGCTGCC GCCCGATTGAAAAAACATTAGCAAAGCAGGAAAGGCCAGCG CGCGAACCGCAGGTGTATACCTGCGGCCGAGCGCGATGAA

[0919]

		CTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTATCCGGACGATATTGCGGTGGAATGGAAAGCAACGGCCAGCGGAAAACAACATAAAACCAACCCCGGGCTGGTGAAGCATGGCAGCTTTCTGTATAGCAAACTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGAATGCATGAACCGCTGCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA
서열번호 115	LCDR1 (IMGT)	QDISNY
서열번호 116	LCDR2 (IMGT)	DAS
서열번호 117	LCDR3 (IMGT)	QQLYHLPIT
서열번호 118	LCDR1 (NT)	QASQDISNYLN
서열번호 119	LCDR2 (NT)	DASNLAT
서열번호 120	LCDR3 (NT)	QQLYHLPIT
서열번호 121	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKFGKAPKLLIYDASNLATGVPSRSGSGSTDFFTISSLQPEDIATYYCQQLYHLPITFGGGTKVEIK
서열번호 122	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCATCCATCCTCCCTGTCGACATCTGAGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGGAGTCAGGACATTAGCAACTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTACGATGCATCCAATTGGCAACAGGGTCCCCTCAAGGTTCAAGGGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTCCACCATCAGCAGCTCAGGGTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAAGCTTACCCACCTCCCTATCACTTTGGCGGAGGGACCAAGGGTGAAGATCAAA
서열번호 123	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKFGKAPKLLIYDASNLATGVPSRSGSGSTDFFTISSLQPEDIATYYCQQLYHLPITFGGGTKVEIKRTVAEVPSVFIIFPPSDEQLKSGTASVVLNLFYPREVKWQVKVDNALQSGNSQESVTEQDKDSTSLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
서열번호 124	DNA 경쇄	GACATCCAGATGACCCAGTCATCCATCCTCCCTGTCGACATCTGAGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGGAGTCAGGACATTAGCAACTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTACGATGCATCCAATTGGCAACAGGGTCCCCTCAAGGTTCAAGGGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTAACTTCCACCATCAGCAGCTCAGGGTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAAGCTTACCCACCTCCCTATCACTTTGGCGGAGGGACCAAGGGTGAAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCGGTGTCTTCACCATCAGGGAGGGACTCCAGTCGGCAACTCCAGGAATCGTCACCGAGCAGGACTCCAGGACAGCCTACTCCCTGTCCTCCACCCCTGACCTGTCCCTCGGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAAACGCCCTCAGTCGGCAACTCCAGGAATCGTCACCGAGCAGGACTCCAGGACAGCCTACTCCCTGTCCTCCACCCCTGACCTGTCCAGGGCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCCTGCGAAGTGAACCAACGAGGGCTGTCAGCCCGTGACCAAGTCCCTAAC

[0920]

		SLRSEDTAVYYCARDAPFYTWDHYGYMDVWGQGTTVTVSSAS TKGPVFPALAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPVSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPPEFLGGPSVFLFPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK FREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
서열번호 126	DNA 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAACGCT GGGGCTCAGTGAAGGTTCTCTGCAAGGCATCTGGATACACC TTCAGTAGCTGGTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGG CAAGGGCTTGAAGTGGATGGAAATGATCAACCCTAGTGGTGGT AGCACAAGTACGCCAGAAAGTTCAAGGGCAGAGTCACCATG ACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGCGCCAGA GATGCTCTTCTACACCTGGGATCACTACTACGGAAATGGAC GTATGGGGCCAGGGAAACAACGTGTCACCGTCTCAGCTTCC ACCAAGGGCCCTCCGGTGTCCCTCTGGCCCTTGCTCCGG TCCACCTCCGAGTCTACCAGCCGCTCTGGCTGCTCGTGAAG GACTACTTCCCGAGCCGTGACCGTGTCTGGAAACTCTGGC GCCCTGACCTCCGGCGTGACACCTTCCCTGCGGTGCTGAG TCCTCCGGCTGTACTCCCTGTCAGCGTGTGACCGTGGCC TCCTCCAGCTGGGACCAAGACCTACACCTGTAACCTGGAC CACAAGCCCTCCAACACCAAAAGTGGACAAGCGGGTGGAAATCT AAAGTAGGGCCCTCCCTGGCTTCTGCCCCCTGAGTTC CTGGGGGGACCTTCCCGTGTCTCCCTGTTCCCTCAAAGGCCAAG GACACCTGATGATCTCCGGACCCCTGAAGTGAACCTGGCTG GTGGTGGGACGTGTCCTCAGGAAGATCCGAAGTCCAGTTCAAT TGGTAGGTGGACCGGGTGGAAAGTGCACACGCCAACAGCAAG CCCAGAGAGAACAGTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTGACTGGGAGCTGGCTGAAACGGCAAGAG TACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTCCAGCATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAACGGCCAGGCCAGGCC CAAGTGTACACCCCTGCTCTCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAG AATCAAGTGTCCCTGACTGGCTGCTGGTCAAGGGCTTCTACCCC TCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGGCCAG AACAACTACAAGACCAACCCCTCCCGTGTGACTCCGACGCC TCCTTCTCTCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCGG TGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTGCTCCGTGATGCACCGAG GCCCTGCACACCAACTACACCCAGAAAGTCCCTGCTCCGTCT CTGGGC

SRF399-A		
서열번호 127	중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSWYMHWVRQAPG QGLEWMGMINPSGGSTKYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME SLRSEDTAVYYCARDAPFYTWDHYGYMDVWGQGTTVTVSSAS TKGPVFPALAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPVSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPPEFLGGPSVFLFPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK FREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

서열번호 128	DNA 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGTTTCTGCAAGGCATCTGGATACACC TTCAGTAGCTGGTATATGCACTGGTGCACAGGCCCCCTGGA CAAGGCTTGAATGGGATGATCAACCCTAGTGGTGGT AGCACAAGTAGCAGCACAGAACAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATG ACCAGGGACACGTCACAGCACAGTCACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGCGCCAGA GATGCTCTTCTACACCTGGGATCACTACTACCGAATGGAC GTATGGGGCAGGGAAACAACAGTCACCGTCTCCTCAGCTTCC ACCAAGGGCCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGGCCCCCTGCTCCGG TCCACCTCCGAGTCAACCGCCGCTCTGGGCTGCTCGTGAAG
----------	-----------	---

서열번호 129	중쇄	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFSSWYMHWRQAPG QGLEWGMINPSGGSTKYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME SLRSEDTAVYYCARDAPFYTWHDYYGMDVWQGTTTVSSAS TKGHSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDLYFPEFVTVWS ALTSGVHTFPAVLQSSGLYLSSSVTVTPVSSSLGTKTYTC HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPFCPPCAPEFEGGPSPVFL DTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGV EAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFP SDIAVEWE NSNQOPENNYKTT PPVLDSDG SFFLYSRL TVDKSR WQEGNVFSC CSV MHEALHN HYTQ KSLSL SLG
서열번호 130	DNA 중쇄	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCCTCAGTGAAGTTTCTGCAAGGCATCTGGATACACC TTCAGTAGCTGGTATATGCACTGGTGCACAGGCCCCCTGGA CAAGGCTTGAATGGGATGATCAACCCTAGTGGTGGT AGCACAAGTAGCAGCACAGAACAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATG ACCAGGGACACGTCACAGCACAGTCACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGACTACTGCGCCAGA GATGCTCTTCTACACCTGGGATCACTACTACCGAATGGAC GTATGGGGCAGGGAAACAACAGTCACCGTCTCCTCAGCTTCC ACCAAGGGCCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGGCCCCCTGCTCCGG TCCACCTCCGAGTCAACCGCCGCTCTGGGCTGCTCGTGAAG

		GACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACTCTGGC GCCCTGACCTCCGGCGTGACACACCTCCCTGCCGTGCTGCAG TCCCTCCGGCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGGCC TCCCTCCAGCCTGGCACCAAGAACCTACACCTGTAACGTGGAC CACAAGCCCTCAACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAAATCT AAGTACGGCCTCCCTGCCCTCCCTGCCCTGCCCTGAGTT GAGGGCGGACCTTCCCGTGTCCCTGTCACCTCCAAAGGCCAAG GACACCCCTGATGATCTCCCGAACCCCTGAAGGTGACCTGGTG GTGGTGGACGTGTCCCAAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTCAAT TGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCACAAACGCCAAGGCCAAG CCCAGAGAGGAACAGTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTGACCCAGGACTGGCTGAACGCCAAGAG TACAAGTGCACAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTCAGCATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCCAGCCC CAAGTGTACACCCCTGCCAGCAGGAAGAGATGACCAAG AATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCC TCCGATATCGCGTGGAGTGGAGTCCAACGCCAGGCCAG AACAACTACAAGACCAACCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGC TCCCTCTCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGG TGGCAGGAAGGCAACGTCTCTCTGCTCCGTGATGCAAGGAG GCCCTGCACAACCACATACACCCAGAAGTCCCTGTCCTGTCT CTGGG
--	--	---

서열번호 131	인간 IgG1 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVFVSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEPLLGGPSV FLFPFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDSVSHEDPEVKEFNWYVDG VEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN VSNKALPAPIEKTIKSKAKGQPREFQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
서열번호 132	인간 IgG4 불변 영역 (같은 K 부재)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVFVSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKVEVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREFQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVVMHEALHNHYTQKSLSLSLG-
서열번호 133	인간 IgG4 불변 영역 단일 돌연변이체 (S228P) (같은 K 부재)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVFVSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKVEVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREFQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVVMHEALHNHYTQKSLSLSLG-
서열번호 134	인간 IgG4 불변 영역 이중 돌연변이체 (S228P) (L235E) (같은 K 부재)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVFVSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKVEVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREFQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVVMHEALHNHYTQKSLSLSLG-

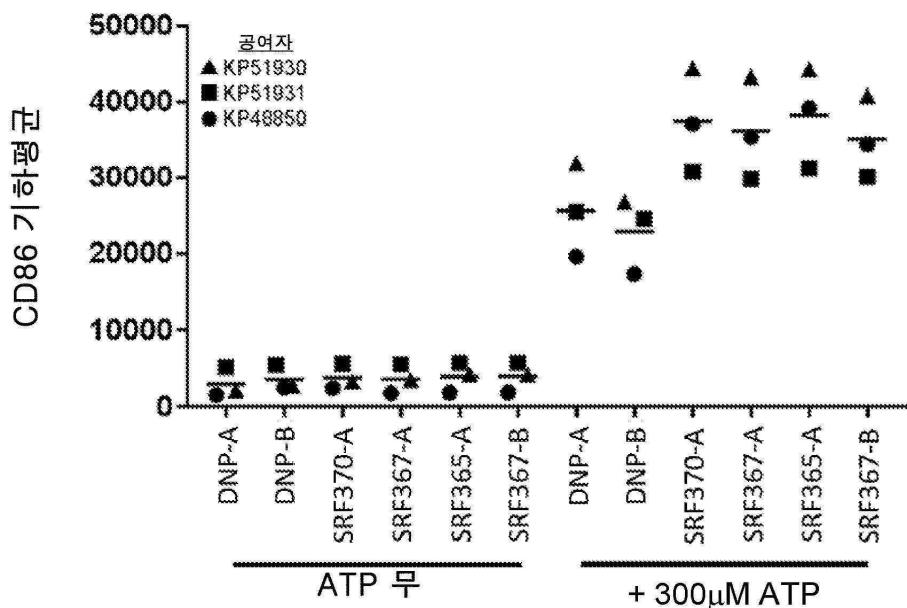
서열번호 135	FLAG	DYKDDDDK
서열번호 136	폴리히스 티딘 (6- His)	HHHHHH
서열번호 137	혈구응집 소 (HA)	YPYDVPDYA
서열번호 138	CD39 (NCBI 기준 서열 NP_0017 67.3)	MEDTKESNVKTFCSKNILAILGFSSIIAVIALLAVGLTQN ALPENVKYGVILDAGSHTSLYIYKWPAAKENDTGVVHQVE ECRVKGPGISKFVQKVNEIGIYLTDCMERAREVIPRSQHQE TPVYLGATAGMRLLRMESEELADRVLDVVERSLSNYPFDQ GARIITGQEEGAYGWITINYLLGKFSQKTRWFSIVPYETNN QETFGALDLGGASTQVTFVPEQNTIESPDNALQFRLYGKDY NVTYHSFLCYGKDQALWQKLAQDIQVASNEILRDPCHFPGY KKVVNVSDLYKTPCTKRFEMTLEFFQQFEIQQGIGNYQQCHQS ILELFNTSYCPYSQCACFGIFLPPLGDFGAFSAFYFVMKF LNLTSEKVSQEKVTEMMKKFCQAQFWEEIKTSYAGVKEKYLS EYCFSGTYIILSLLQGYHFTADSWEEHFIGKIQGSDAGWT LGYMLNLTNMIPAEQPLSTPLSHSTYYVFLMVLFLSLVLF IIGLLIFHKPSYFWKDMV

[0923]

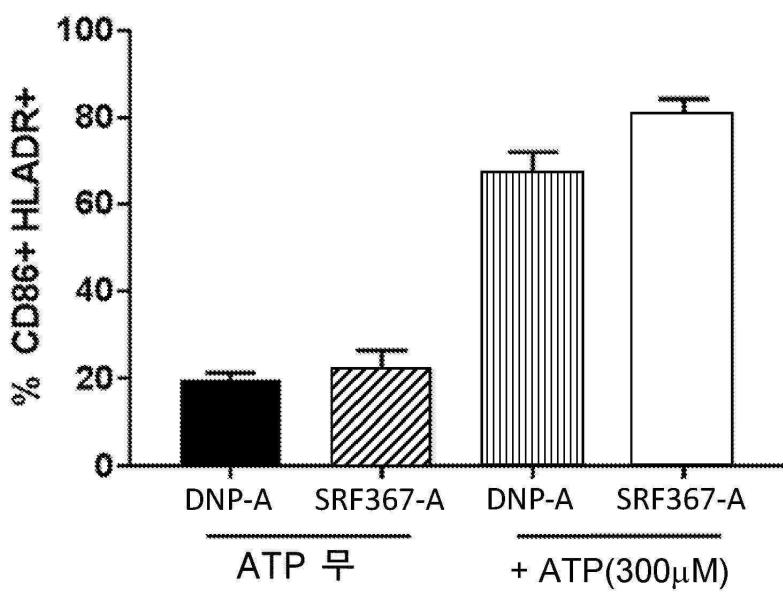
[0924]

도면

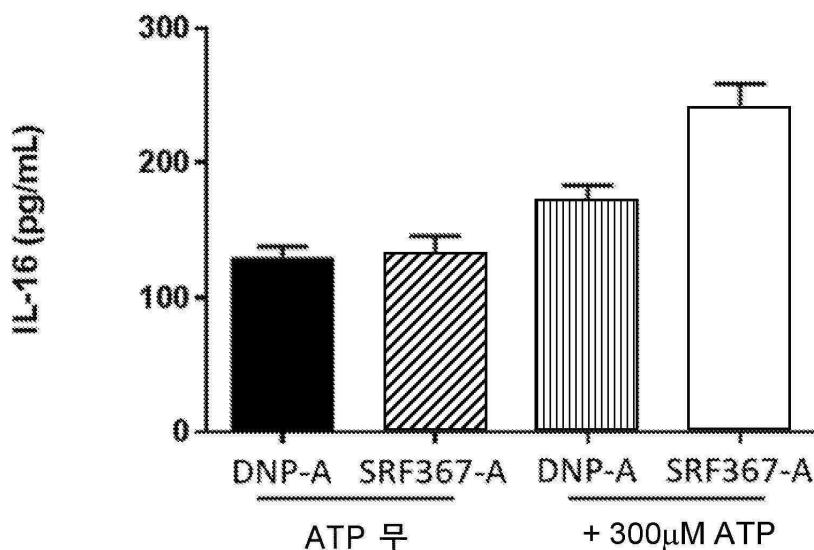
도면 1a



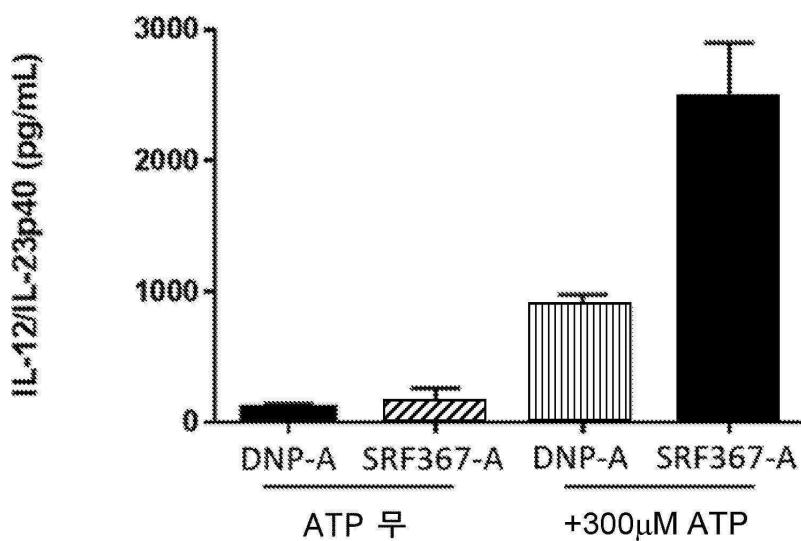
도면 1b



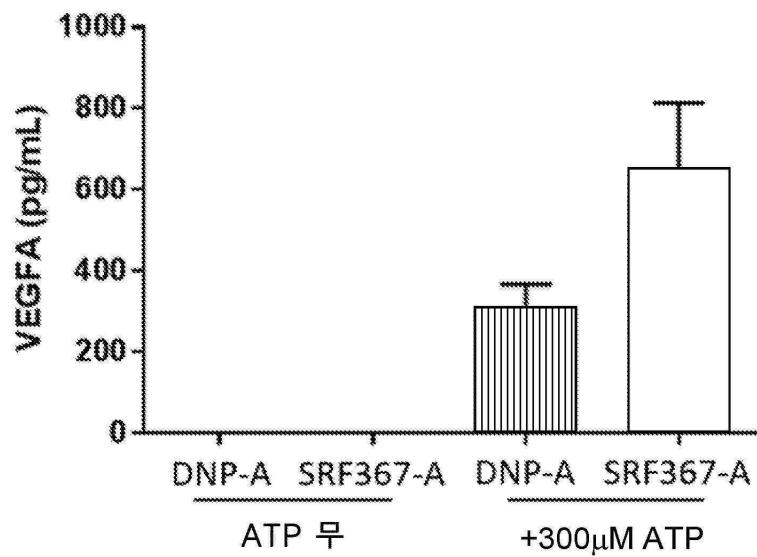
도면 1c



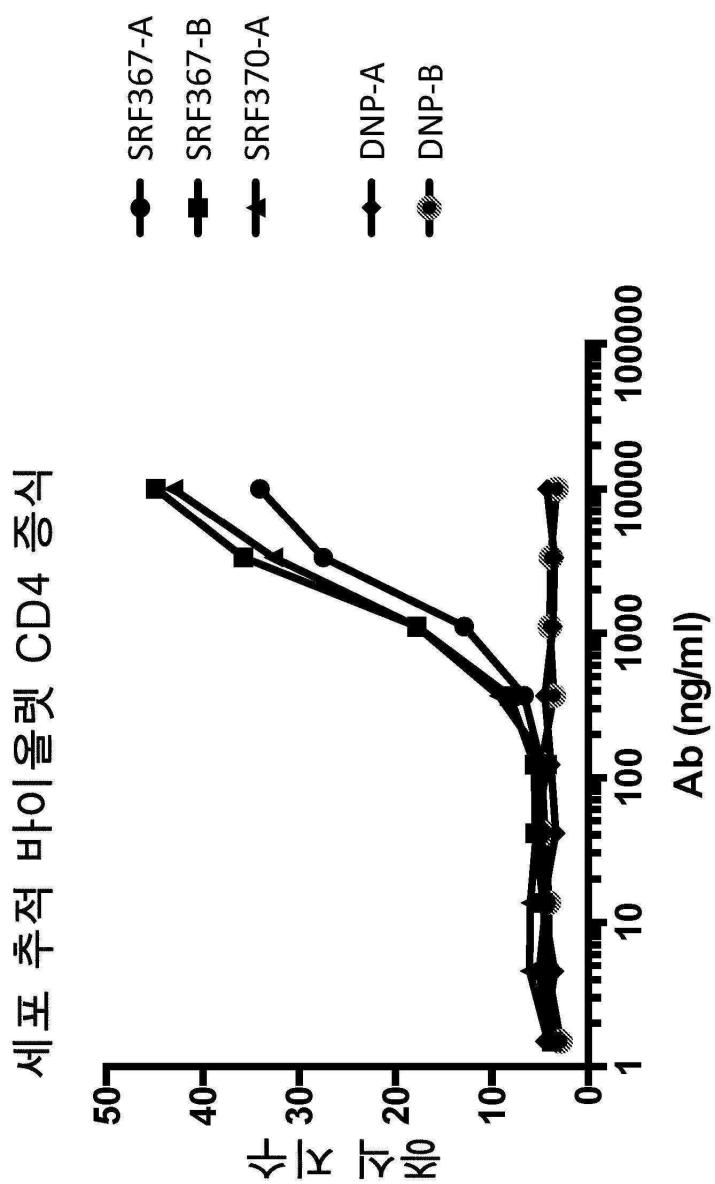
도면 1d



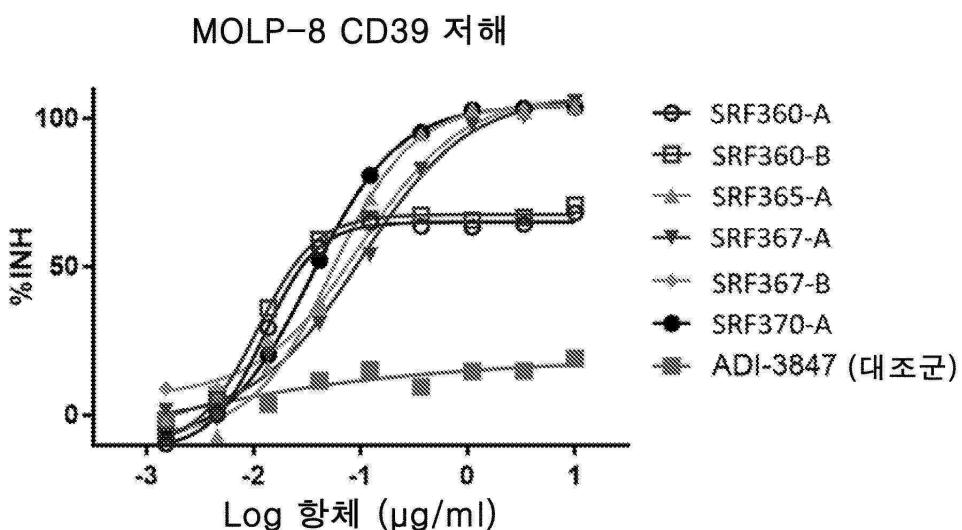
도면 1e



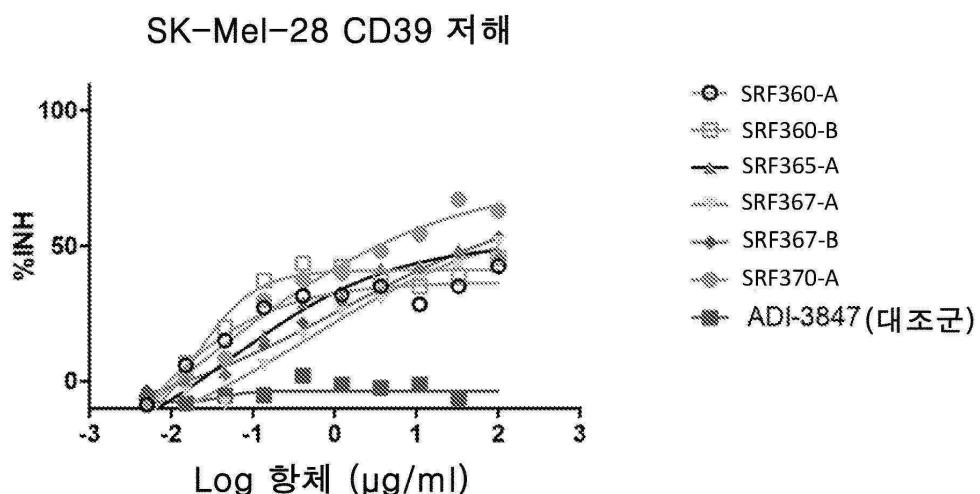
도면2



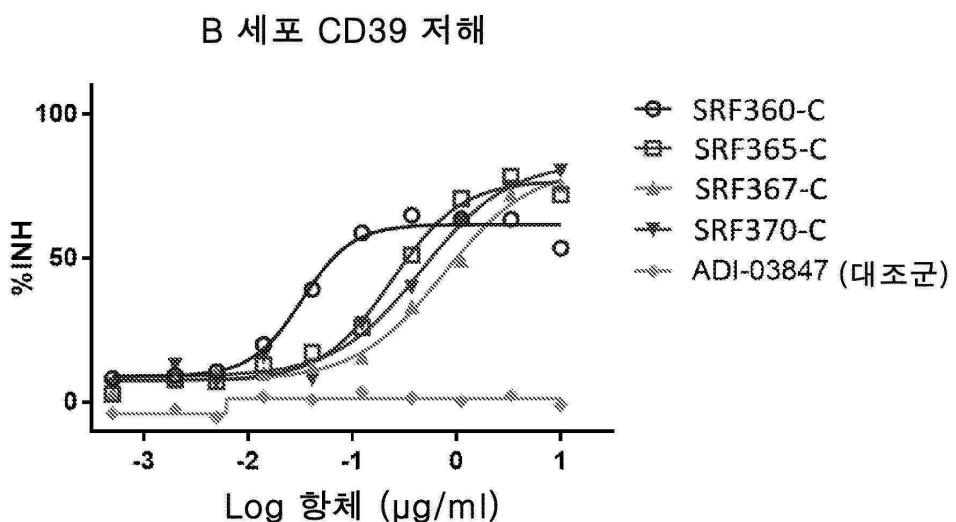
도면3a



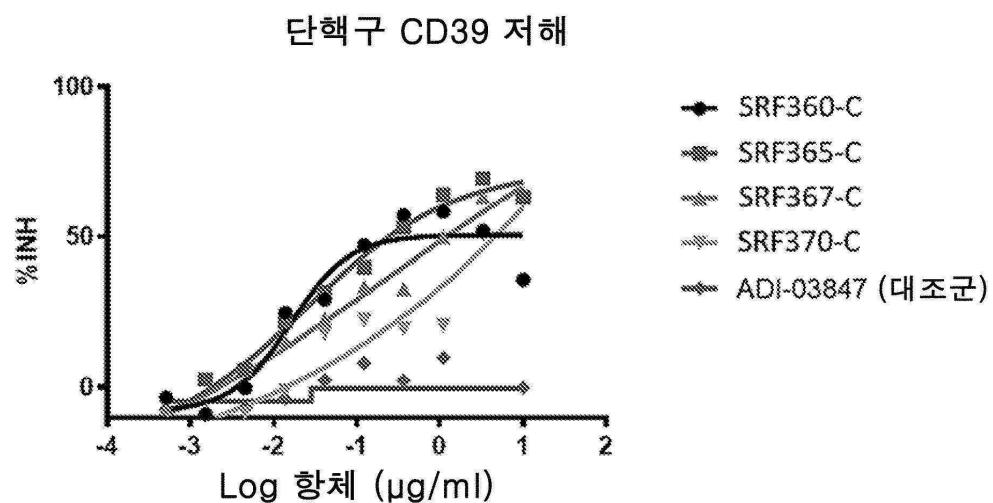
도면3b



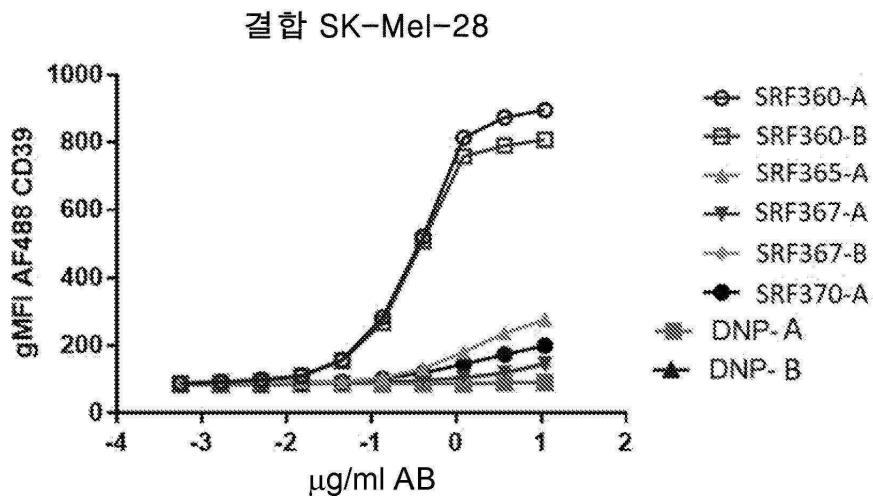
도면3c



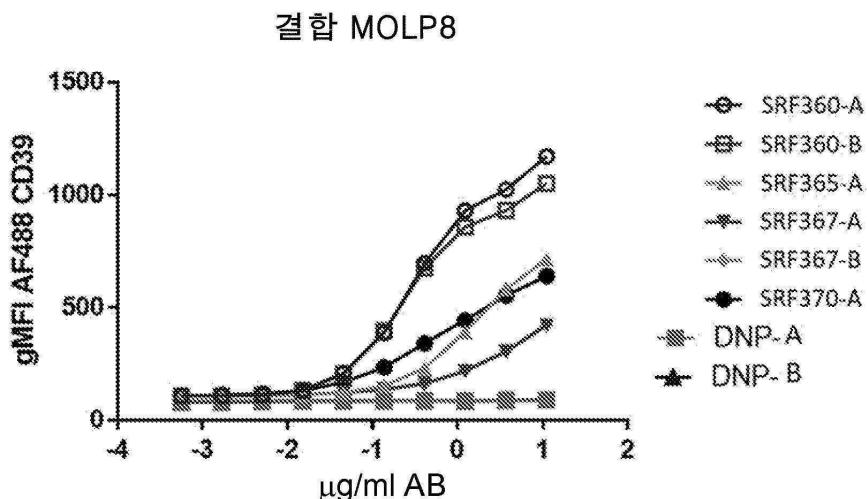
도면3d



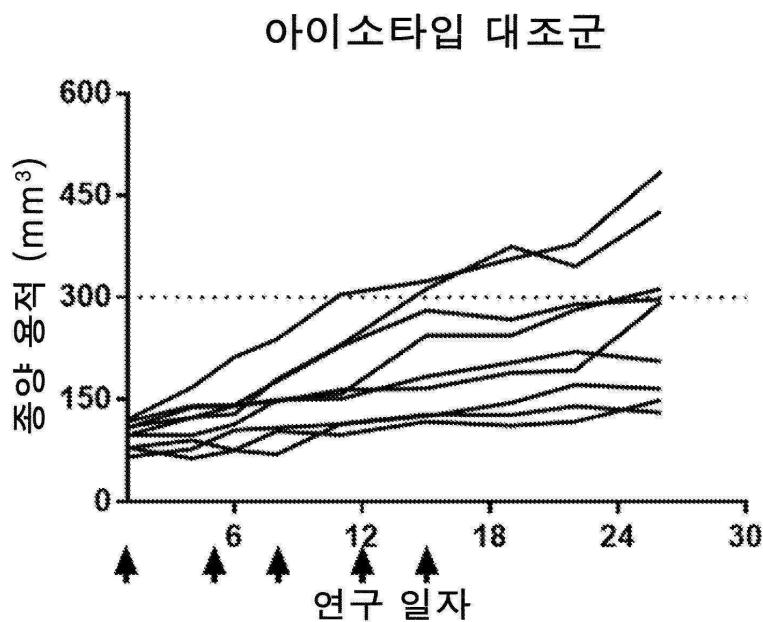
도면4a



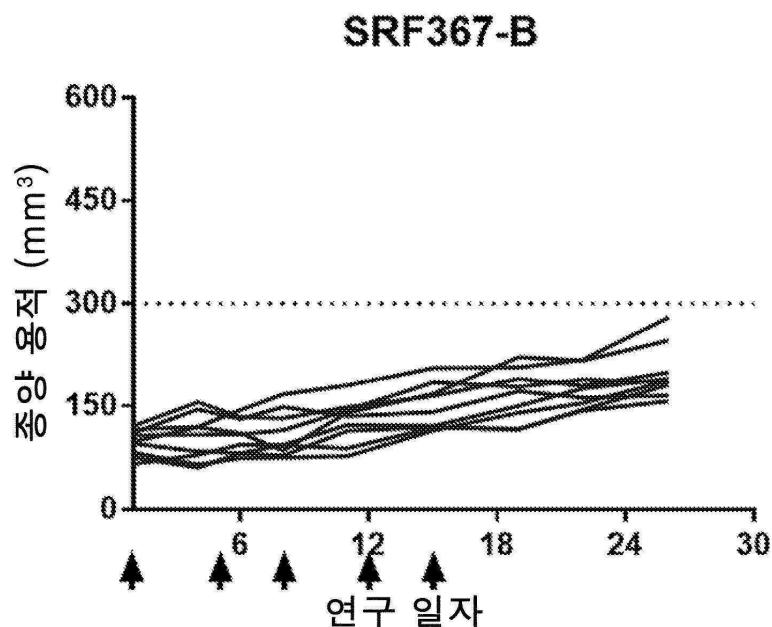
도면4b



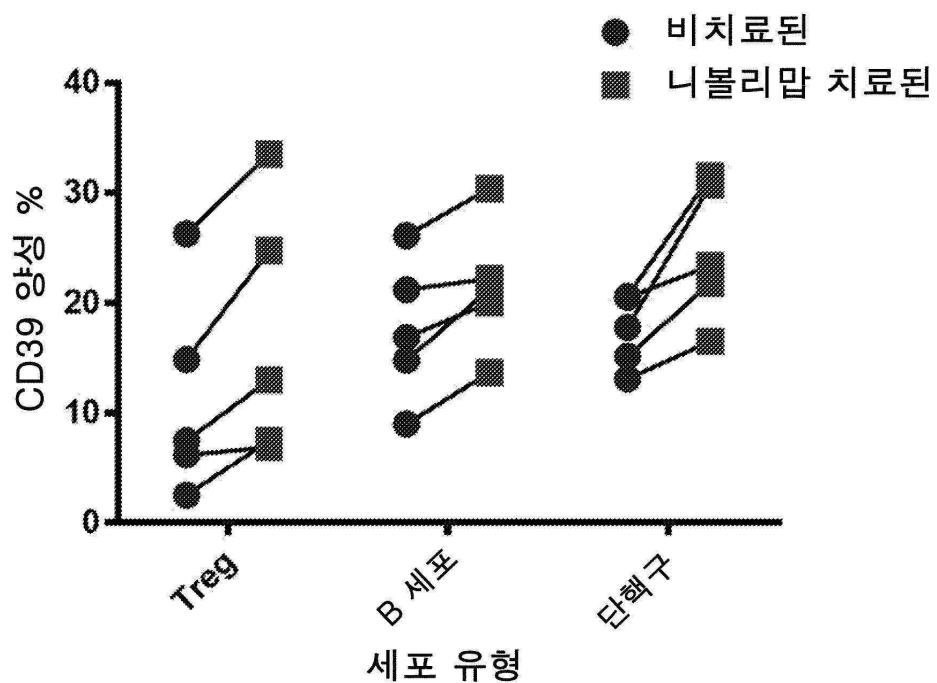
도면5a



도면5b



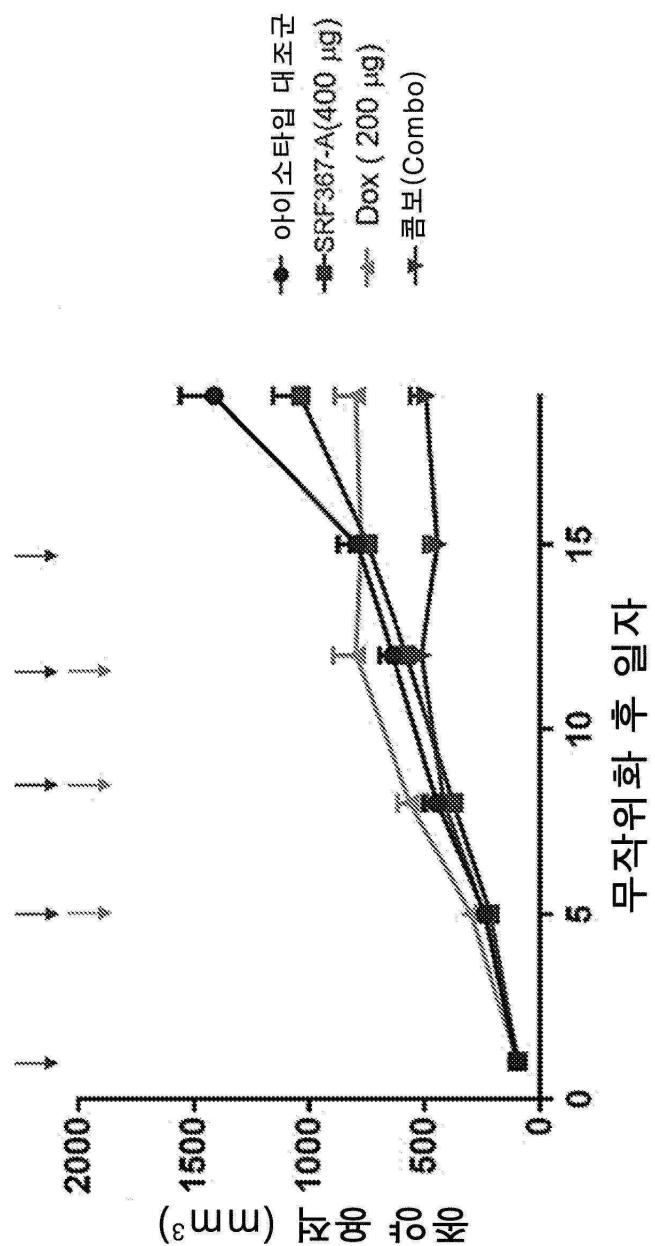
도면6



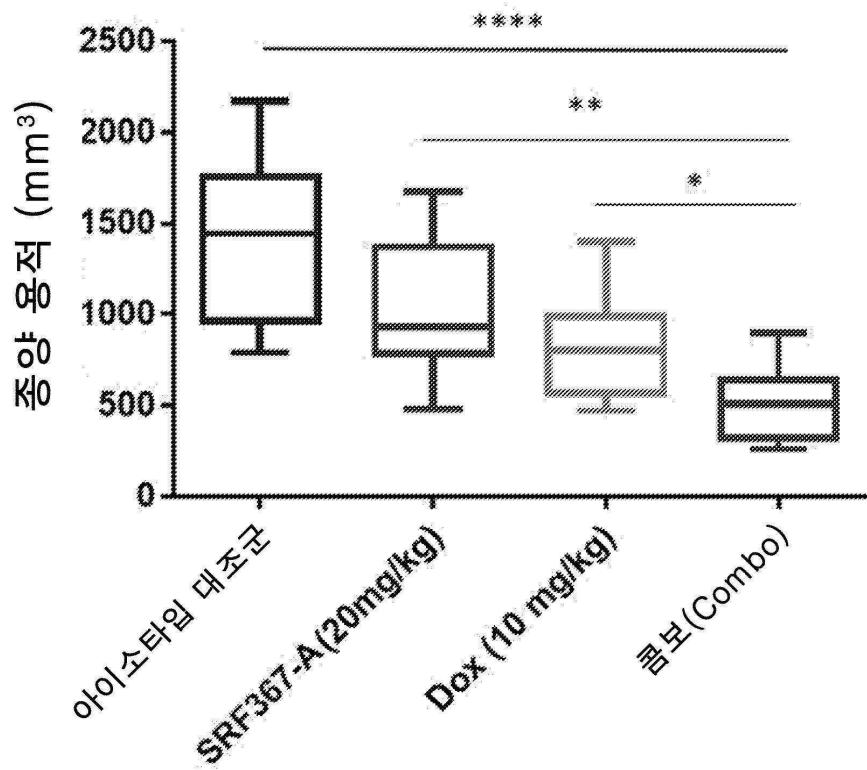
도면7

항체	lgG K_D 인간	MSD 평형 K_D (M)
	CD39-His (M) 1가	Fab와 항온처리된 비이오티닐화 인간 CD39-His
SRF360-C	7.72E-10	4.40E-11
SRF365-C	5.56E-10	5.10E-11
SRF367-C	1.57E-09	2.40E-10
SRF370-C	2.59E-09	N.M.
SRF399-C	2.94E-09	5.30E-11

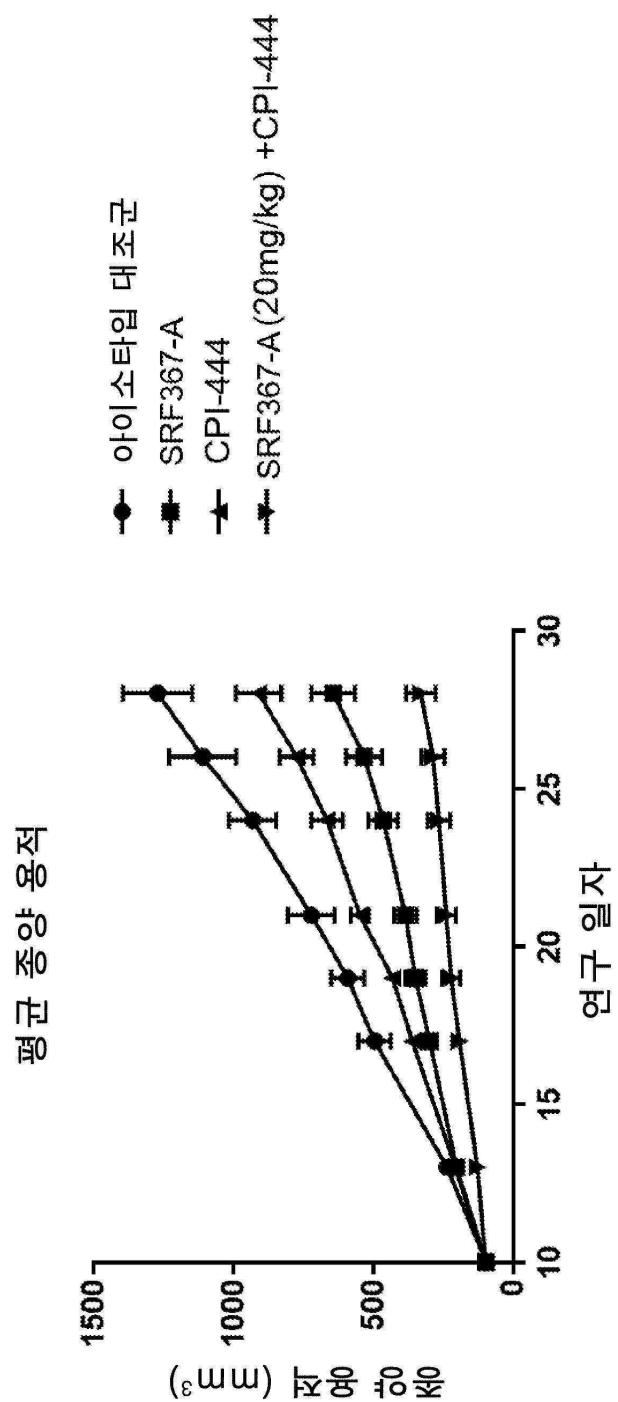
도면 8a



도면 8b



도면9



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> SURFACE ONCOLOGY, INC.

ADIMAB LLC

CHAPPEL, Scott et al.

<120> ANTIBODIES THAT BIND CD39 AND USES THEREOF

<130> 01219-0003-00PCT

<150> US 62/642,938

<151> 2018-03-14

<150> US 62/803,235

<151> 2019-02-08

<160> 138

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR1 (IMGT)

<400> 1

Gly Gly Thr Phe Ser Asp Lys Ala

1 5

<210> 2

<211>

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR2 (IMGT)

<400> 2

Ile Leu Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR3 (IMGT)

<400> 3

Ala Arg Glu Ala Gly Tyr Tyr Arg Tyr Arg Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR1 (ADI)

<400> 4

Gly Thr Phe Ser Asp Lys Ala Ile Ser

1 5

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR2 (ADI)

<400> 5

Ser Ile Leu Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR3 (ADI)

<400> 6

Ala Arg Glu Ala Gly Tyr Tyr Arg Tyr Arg Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 7

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH

<400> 7

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Lys

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser Ile Leu Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Tyr Tyr Arg Tyr Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA VH

<400> 8

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcagg ctctggagg caccttcagc gataaggcta tcagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatcg atccttccta tctttggtagt agcaaactac	180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagaagcc	300
ggatactacc gctaccgata cttcgaccta tggggagag gtaccttggt caccgtctcc	360

tca	363
-----	-----

<210> 9

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 9

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Lys

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser Ile Leu Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Tyr Tyr Arg Tyr Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

Arg 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
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 Asp Glu Leu 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
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> 1353		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN		
<400> 10		
caggtgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggc 60		

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc gataaggcta tcagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatcg atccttccta tctttgtac agcaaactac	180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagaagcc	300
ggatactacc gctaccgata cttcgaccta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc	360
tcagcgagca ccaaaggccc gagcgtgtt ccgctggcgc cgagcagcaa aagcaccagc	420
ggcggcaccg cggcgttgg ctgcctggtg aaagattatt ttccggaacc ggtgaccgtg	480
agctggaaca gcccgcgcgt gaccagcggc gtgcataacct ttccggcggt gctgcagagc	540
agcggctgt atagccttag cagcgtggtg accgtgccga gcagcagcct gggcacccag	600

acctatattt gcaacgtgaa ccataaaccg agcaacacca aagtggataa aaaagtggaa	660
ccgaaaagct gcgataaaaac ccataacctgc ccgcgtgcc cggcgcggc actgctggc	720
ggcccgagcg ttttctgtt tccgcccggaa ccgaaagata ccctgatgtat tagccgcacc	780
ccggaagtga cctgcgtgtt ggtggatgtg agccatgaag atccgaaagt gaaatttaac	840
tggatgtgg atggcgtgga agtgcataac gcgaaaacca aaccgcgcga agaacagtat	900
aacagcacct atcgcgtgtt gagcgtgctg accgtgctgc atcaggattt gctgaacggc	960
aaagaatata aatgcaaagt gagcaacaaa gcgctgcccgg cgccgatttga aaaaaccatt	1020

agcaaagcga aaggccagcc gcgcgaaccg cagggtata ccctgcgcgc gagccgcgt	1080
gaactgacca aaaaccagggt gagcctgacc tgcctggta aaggctttt tccgagcgt	1140
attgcgttgg aatggaaag caacggccag ccggaaaaca actataaaac caccggcgc	1200
gtgctggata gcgatggcag ctttttctg tatagcaaact tgaccgtgga taaaagccgc	1260
tggcagcagg gcaacgtgtt tagctgcagg gtgatgcatt aagcgctgca taaccattat	1320
acccagaaaa gcctgagcct gagccggc aaa	1353

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR1 (IMGT)

<400> 11

Gln Ser Val Ser Ser Asn

1 5

<210> 12

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR2 (IMGT)

<400> 12

Gly Ala Ser

1

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR3 (IMGT)

<400> 13

Gln Gln His Ala Leu Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic: LCDR1 (ADI)

<400> 14

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR2 (ADI)

<400> 15

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR3 (ADI)

<400> 16

Gln Gln His Ala Leu Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 17

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ala Leu Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 18

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA VL

<400> 18

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggcaggatca gagtgtagc agcaacttag cctggatcca gcagaaacct 120
 gccaggctc ccaggctc catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccgacc 180
 aggttcagtg gcagtggtc tggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagatttt cagtttata ctgtcagcag cacgcctct ggcctctcac ttttggcgga 300
 gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 19

<211> 214

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LIGHT CHAIN

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ala Leu Trp Pro Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 20

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA LIGHT CHAIN

<400> 20

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct	120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcacccacca gggccactgg tatcccagcc	180
aggttcagtgc cagtggttc tggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct	240
gaagattttgc cagtttata ctgtcagcag cacggccctc ggcctctcac tttggcgga	300
gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccaccc	360
tccgacgagc agctgaagtc cggcacggcc tccgtcggtgt gcctgctgaa caacttctac	420
cctcgcgagg ccaaagtgcgtca gtggaaagtgc gacaacgccc tgcaatccgg caactcccag	480
gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc	540

ctgttccaagg ccgactacgaa gaagcacaaa gtgtacgcct gcgaagtgc ccaccaggc	600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gtcctcaac cggggcgagt gc	642

<210> 21

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 21

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Lys

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser Ile Leu Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Tyr Tyr Arg Tyr Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly

210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

260	265	270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
305	310	315
320		
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
385	390	395
400		
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser		
405	410	415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
435	440	445
<210> 22		
<211> 1341		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN		
<400> 22		
caggtgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60		
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc gataaggcta tcagctgggt gcgacaggcc 120		

cctggacaag ggcttgagtg gatggatcg atccttccta tcttggtac agcaaactac	180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagaagcc	300
gatatacc gctaccgata cttcgacca tggggagag gtaccttgtt caccgttcc	360
tcagcttcca ccaagggccc ctccgttcc cctctggccc cttgctcccg gtccaccc	420
gagtttaccg ccgtctggg ctgcctcgta aaggactact tccccgagcc cgtgaccgt	480
tcctgaaact ctggcgccct gaccccgccgt gtgcacaccc tccctggcgt gctgcagtcc	540
tccggcctgt actccctgtc cagcgtcgtg accgtgccct cctccagcct gggcaccaag	600
acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aagtggacaa gcgggtggaa	660
tctaagtacg gccctccctg cccttcctgc cctgcccctg agttcctggg cggaccc	720
gtgttctgt tccctccaaa gccaaggac accctgtatga tctccggac ccctgaagt	780
acctgcgtgg tggtggacgt gtcccaggaa gatcccgaag tccagttcaa ttggtagt	840
gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagtt caactccacc	900
taccgggtgg tgcgtgtc gaccgtgtc caccaggact ggctgaacgg caaagagtac	960
aagtgcaaag tgtccaaaca gggcctgccc tccagcatcg aaaagaccat ctccaaaggcc	1020
aaggccagc cccgcgagcc ccaagtgtac accctgcctc ccagccagga agagatgacc	1080
aagaatcaag tgtccctgac ttgtctggc aaggcttct acccctccga tatcgccgt	1140
gagttggagt ccaacggcca gcccggaaac aactacaaga ccacccctcc cgtgtggac	1200
tccgacggct ccttcttcgtactctcggtg accgtcccg gtggcaggaa	1260
ggcaacgtct tctctgtcgtc cgtgtatgcac gaggccctgc acaaccacta caccagaag	1320
tccctgtccc tgtctctggg c	1341

<210> 23

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 23

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

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

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

325 330 335

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

340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 24

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN

<400> 24

caggtgcagc tggcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcagg ctctggagg caccttcagc gataaggcta tcagctgggt ggcacaggcc 120

cctggacaag ggcttgatgt gatggatcg atccttccta tctttgtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtacgatt accgcggacg aatccacgag cacagctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagaagcc 300

ggatactacc	gctaccgata	cttcgaccta	tggggagag	gtaccttgtt	caccgtctcc	360
tcaagttcca	ccaaggccc	ctccgtgttc	cctctggccc	cttgctcccg	gtccacccctcc	420
gagtttaccc	ccgctctggg	ctgcctcgta	aaggactact	tcccgagcc	cgtgaccgtg	480
tccttggact	ctggccctt	gaccccgcc	gtgcacaccc	tccctggcg	gctgcagtc	540
tccggctgt	actccctgtc	cagcgtcgta	accgtgcctt	cctccagcc	gggcaccaag	600
acctacaccc	gttacgtgga	ccacaagccc	tccaaacacca	aagtggacaa	gccccgtggaa	660

tcttaagtacg	gccctccctg	ccctccttgc	cctgcccctg	agttccctggg	cgaccccttcc	720
gtgttccctgt	tccctccaaa	gcccaaggac	accctgatga	tctccggac	ccctgaagtg	780
acctgcgtgg	tggggacgt	gtcccaggaa	gatcccgaag	tccagttcaa	ttggtacgtg	840
gacggcgtgg	aagtgcacaa	cgcacccggac	aagcccagag	aggaacagtt	caactccacc	900
taccgggtgg	tgtccgtgt	gaccgtgtc	caccaggact	ggctgaacgg	caaagagttac	960
aagtgcacaa	tgtccaaacaa	gggcctgccc	tccagcatcg	aaaagaccat	ctccaaggcc	1020
aggggccagc	cccgcgagcc	ccaagtgtac	accctgcctc	ccagccagga	agagatgacc	1080

aagaatcaag	tgtccctgac	ttgtctggc	aagggttct	accctccga	tatgcgtg	1140
gagttggaggt	ccaacggcca	gcccggagaac	aactacaaga	ccacccctcc	cgtgctggac	1200
tccgacggct	ccttcttct	gtactctgg	ctgaccgtgg	acaagttcccg	gtggcaggaa	1260
ggcaacgtct	tctctgtctc	cgtgatgcac	gaggccctgc	acaaccacta	cacccagaag	1320
tccctgtccc	tgtctctggg	c				1341

<210> 25

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 25

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Lys

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser Ile Leu Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Tyr Tyr Arg Tyr Arg Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly

210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

325 330 335

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

340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 26

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN

<400> 26

cagggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcagg ctctggagg caccttcagc gataaggcta tcagctgggt ggcacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatcg atccttccta tctttggta agcaaactac	180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accggggacg aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagaagcc	300
ggatactacc gctaccgata cttcgaccta tggggagag gtaccttgtt caccgtctcc	360

ttagcttcca ccaaggcccc ctccgtttc cctctggccc cttgctcccg gtccaccc	420
gagtttaccc cgctctggg ctgcctcgta aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg	480

tcctggaact ctggccct gacccggc gtgcacacct tccctccgt gctgcagtcc	540
tccggcctgt actccctgtc cagcgtcgt accgtccct cctccagccct gggccaccaag	600
acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aagtggacaa gcgggtggaa	660
tctaagtacg gccctccctg cccctcgtc cctgcccctg agttcgaggg cggaccctcc	720
gtgttcctgt tccctccaaa gcccaggac accctgatga tctccggac ccctgaagtg	780

acctgcgtgg tggtgacgt gtcccaggaa gatcccgaag tccagttcaa ttggtagtg	840
gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaaagacc aagcccagag aggaacagt caactccacc	900
taccgggtgg tgtccgtct gaccgtcgt caccaggact ggctgaacgg caaagagtac	960
aagtgcacaa ggtccacaa gggcctgccc tccagcatcg aaaagaccat ctccaaaggcc	1020
aaggccagc cccgcgagcc ccaagtgtac accctgcctc ccagccagga agagatgacc	1080
aagaatcaag tgtccctgac ttgtctggtc aaggcttct acccctccga tatgcgttg	1140
gagtgggagt ccaacggcca gcccggaaac aactacaaga ccacccctcc cgtgctggac	1200

tccgacggct ccttcttct gtactctcg ctgaccgtgg acaagtcccg gtggcaggaa	1260
ggcaacgtct tctctgtct cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta caccagaag	1320
tccctgtccc tgtctctggg c	1341

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR1 (IMGT)

<400> 27

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Glu Gly

1 5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR2 (IMGT)

<400> 28

Ile Leu Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 29

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR3 (IMGT)

<400> 29

Ala Arg Glu Ala Gly Tyr Tyr Arg Tyr Arg Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR1 (ADI)

<400> 30

Gly Thr Phe Ser Ser Glu Gly Ile Ser

1 5

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR2 (ADI)

<400> 31

Ser Ile Leu Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 32

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR3 (ADI)

<400> 32

Ala Arg Glu Ala Gly Tyr Tyr Arg Tyr Arg Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 33

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH

<400> 33

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser Ile Leu Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Tyr Tyr Arg Tyr Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 34

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA VH

<400> 34

caggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctgggtcctc	ggtgaaggtc	60		
tcctgcaagg	ctctggagg	caccttcagc	agcgagggt	tca	ggtgggt	gac	aggcc	120
cctggacaag	ggcttgagt	gatgggaagt	atcttgccta	tctttggta	agcaactac	180		
gcacagaagt	tccagggcag	agtacgatt	accgcggacg	aatccacgag	cacagcctac	240		
atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggcggtgt	actactgcgc	cagagaagcc	300		

ggatactacc gctaccgata cttcgaccta tggggaaag gtaccttggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 35

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 35

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser Ile Leu Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Tyr Tyr Arg Tyr Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

Lys 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
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
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 Asp Glu Leu 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
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> 36

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN

<400> 36

caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agcgagggtt tcaagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagt atcttgccctt tctttgttac agcaaactac	180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtt actactgcgc cagagaagcc	300
ggatactacc gctaccgata cttcgaccta tggggaaag gtaccttgggt caccgtctcc	360
tcagcgagca ccaaaggccc gagcgtgtt ccgcgtggc cgagcagcaa aagcaccagc	420
ggcggcaccg cggcgtggg ctgcctgggtt aaagattttt ttcggaaacc ggtgaccgtt	480
agcttggaaaca gcccgcgcgtt gaccagcggc gtgcataacctt ttcggcggtt gctgcagagc	540
agcggcctgtt atagccttagt cagcgtgggtt accgtgccgtt gcagcagcctt gggcaccat	600

acctataattt gcaacgtgaa ccataaaccg agcaacacca aagtggataa aaaagtggaa	660
ccgaaaagctt gcgataaaac ccatacctgc ccgcgtgcc cggcgcggactgtggc	720
ggcccgagcg tgggttctgtt tccggccaaa ccgaaagata ccctgtatgtat tagccgcacc	780
ccggaaagtga cctgcgtgtt ggtggatgtt agccatgaag atccggaaatgaaatttac	840
tggtaatgtgg atggcgtgaa agtgcataac gcgaaaacca aaccgcgcga agaacatgtat	900
aacagcacctt atcgcgtgtt gagcgtgtt accgtgttgc atcaggattt gctgaacggc	960
aaagaatata aatgcaaaatg gagcaacaaa ggcgtgcggc cgccgattttaaaaaccatt	1020

agcaaaagcga aaggccagcc ggcgcgaaaccg caggtgtata ccgtgcgcgc gggccgcgtt	1080
gaactgacca aaaaccagggtt gagcgtgttgc tgcgtgttgc aaggcttttgc tccgagcgtt	1140
attgcgtgttgc aatggaaag caacggccag cggaaaacca actataaaac caccggccgc	1200
gtgcgtgttgc ggcgtgttgc ctgttttgc tatacgaaac tggccgtgttgc taaaaggccgc	1260
tggcagcagg gcaacgtgtt tagcgtgttgc gtgtgtgttgc aagcgtgttgc taaccatttt	1320

acccagaaaa gcctgagcct gagccgggc aaa 1353

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR1 (IMGT)

<400> 37

Gln Ser Val Ser Ser Asn

1 5

<210> 38

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR2 (IMGT)

<400> 38

Gly Ala Ser

1

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR3 (IMGT)

<400> 39

Gln Gln His Ala Leu Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic: LCDR1 (ADI)

<400> 40

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR2 (ADI)

<400> 41

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR3 (ADI)

<400> 42

Gln Gln His Ala Leu Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 43

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ala Leu Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 44

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA VL

<400> 44

gaaatagtga	tgacgcagtc	tccagccacc	ctgtctgtgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtca	gagtgttagc	agcaacttag	cctggtagcca	gcagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctct	catctatggt	gcatccacca	gggccactgg	tatcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagag	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagtct	240
gaagatttg	cagtttatta	ctgtcagcag	cacgcctct	ggcctctcac	ttttggcgga	300
gggaccaagg	ttgagatcaa	a				321

<210> 45

<211> 214

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LIGHT CHAIN

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ala Leu Trp Pro Leu

85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		

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

180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		

<210> 46
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: DNA LIGHT CHAIN
 <400> 46

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctccctgca gggccagtca gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct	120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc	180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct	240
gaagatttg cagtttatta ctgtcagcag cacgccctct ggcctctcac ttttggcgga	300
gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccaccc	360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgccc tccgtcggt gcctgctgaa caacttctac	420
cctcgcgagg ccaaagtgca gtggaaagtg gacaacgccc tgcagtcgg caactcccag	480

gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaaa gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccaggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gtcctcaac cggggcaggt gc 642

<210> 47

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 47

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser Ile Leu Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Tyr Tyr Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

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

Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

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

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

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

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

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

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

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

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

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

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

420	425	430	
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly			
435	440	445	
<210> 48			
<211> 1341			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN			
<400> 48			
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc			60
tcctgcagg cttctggagg caccttcagc agcgagggtt tcaagctgggt gcgacaggcc			120
cctggacaag ggcttgagtg gatggaaagt atcttgccta tctttggta agcaaactac			180
gcacagaagt tccaggcgag agtacgatt acccgccgacg aatccacgag cacagcctac			240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagaagcc			300
ggatactacc gtcaccgata cttcgaccta tggggaaag gtacctgggt caccgtctcc			360
tcagcttcca ccaaggcccc ctccgtgtt cctctggccc ctgctcccg gtccacccctcc			420
gagttctaccg ccgtctggg ctgcctcggt aaggactact tcccgagcc cgtgaccgtg			480
tcctggaact ctggccctt gacccctggc gtgcacaccc tccctggcgt gtcgcagtcc			540
tccggcctgt actccctgtc cagcgtcgta accgtgcctt cctccagccct gggcaccaag			600
acctacaccc gtaacgtgga ccacaagccc tccaaacacca aagtggacaa gcggtggaa			660
tctaagtacg gccctccctg cccttcctgc cctgccccctg agttcctggg cggacccctcc			720
gtgttccctgt tccctccaaa gccaaggac accctgtatga tctccggac ccctgaagt			780
acctgcgtgg tggtgacgt gtcccaggaa gatcccgaag tccagttcaa ttggtaacgt			840
gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagtt caactccacc			900
tacccgggtgg tgtccgtgt gaccgtgtt caccaggact ggctgaacgg caaagactac			960
aagtgcacaa tggccctgccc tccagcatcg aaaagaccat ctccaaaggcc			1020
aaggccgcgc cccgcgagcc ccaagtgtac accctgcctc ccagccagga agagatgacc			1080
aagaatcaag tggccctgac ttgtctggtc aagggtttt accctccga tatcgccgt			1140
gagttggagttt ccaacggcca gcccggaaac aactacaaga ccacccctcc cgtgtggac			1200
tccgacggctt ccttcttcgtt gtactctcggtt ctgaccgtgg acaagttcccg gtggcaggaa			1260
ggcaacgtct tctctgttcc cgtgtatgcac gaggccctgc acaaccacta caccggaaag			1320

tccctgtccc tgtctctggg c 1341

<210> 49

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 49

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser Ile Leu Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Tyr Tyr Arg Tyr Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

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

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

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

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

435	440	445	
<210> 50			
<211> 1341			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN			
<400> 50			
caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60		
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agcgagggtt tcaagctgggt gcgacaggcc	120		
cctggacaag ggctttagt gatggaaat atcttgccta tctttggta agcaaactac	180		
gcacagaagt tccaggcgag tgcacgatt acccgccgacg aatccacgag cacagcctac	240		
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagaagcc	300		
ggatactacc gctaccgata cttcgaccta tggggaaag gtacctgggt caccgtctcc	360		
tcaagttcca ccaagggccc ctccgttcc cctctggccc ctgtctcccg gtccacactcc	420		
gagtttaccg ccgtctggg ctgcctcgta aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtt	480		
tccttggact ctggcgccct gacctccggc gtgcacacct tccctggcg tctgcagtcc	540		
tccggcctgt actccctgtc cagcgtcgta accgtgcctt cttccagccctt gggcaccaag	600		
acctacaccc ttaacgttga ccacaagccc tccaaacacca aagtggacaa ggggtggaa	660		
tctaagtacg gccccttgc ccctccttgc cctggccctg agttccctggg cggacccctcc	720		
gtgttccctgt tccctccaaa gcccaaggac accctgtatga tctccggac ccctgaagt	780		
acctgcgtgg tgggtggacgt gtcccaggaa gatcccgaag tccagttcaa ttggtaatgt	840		
gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaaagacc aagcccagag aggaacagtt caactccacc	900		
taccgggtgg tgcgtgtc gaccgtgtc caccaggact ggctgaacgg caaagagtac	960		
aagtgcacaa tgcacaa gggcctgccc tccagcatcg aaaagaccat ctccaaaggcc	1020		
aaggccagc ccccgagcc ccaagtgtac accctgcctc ccagccagga agagatgacc	1080		
aagaatcaag tgcgtgtac ttgtctggtc aagggttct accctccga tatgcgttg	1140		
gagttggagt ccaacggcca gcccggaaac aactacaaga ccacccctcc cgtgtggac	1200		
tccgacggct cttcttcct gtactctgg ctgaccgtgg acaagttcccg gtggcaggaa	1260		
ggcaacgtct tctctgttc cgtgtatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag	1320		
tccctgtccc tgcgtgtgg c	1341		
<210> 51			
<211> 447			

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 51

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser Ile Leu Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Tyr Tyr Arg Tyr Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly

210	215	220	
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gly Gly Pro Ser			
225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
245	250	255	
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro			
260	265	270	
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
275	280	285	
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
290	295	300	
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr			
305	310	315	320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr			
325	330	335	
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
340	345	350	
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
355	360	365	
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
370	375	380	
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser			
405	410	415	
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
420	425	430	
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly			
435	440	445	
<210> 52			
<211> 1341			
<212> DNA			

<400> 53

Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr Ala

1 5

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR2 (IMGT)

<400> 54

Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 55

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR3 (IMGT)

<400> 55

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

1 5 10

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR1 (ADI)

<400> 56

Gly Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Ile Gly

1 5

<210> 57

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR2 (ADI)

<400> 57

Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 58

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR3 (ADI)

<400> 58

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

1 5 10

<210> 59

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH

<400> 59

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

1 5 10 15

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

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Pro Val Arg Arg Ser Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 60

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA VH

<400> 60

caggtgcagc tggcagtc tggggcttagt gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcagg ctctggagg cacccatcagc acgtatgcata tcgggtgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgatgt gatgggaggg atccatccctg cgtttggtagt agcaaactac	180
gcacagaagt tccaggcag agtacgatt accggggacg aatccacgag cacagctac	240
atggagctga gcagccttagt atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatccg	300
gtgagaagaa gcccattcga catatgggtt caggtaaaa tggtcaccgt ctccctca	357

<210> 61

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100	105	110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
160		
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
240		
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
320		
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 62

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN

<400> 62

caggtgcagc tggcagtc tgggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg ctctggagg caccttcagc acgtatgcta tcgggtgggt ggcacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctg cgtttggta agcaaactac	180
gcacagaagt tccagggcag agtacgatt accgcggacg aatccacgag cacagctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatccg	300

gtgagaagaa gcccattcga catatgggtt caggtaaca tggtcaccgt ctcctcagcg	360
agcaccaaaag gcccggcgt gtttccgctg ggcggcggca gcaaaagcac cagcggcggc	420
accgcggcgc tgggctgcct ggtgaaagat tattttccgg aaccggtgac cgtgagctgg	480
aacagcggcgc cgctgaccag cggcgtgcat accttccgg cggtgctgca gagcagcggc	540
ctgtatagcc tgaggcagcgt ggtgaccgtg ccgagcagca gcctggcac ccagacat	600
atttgcaacg tgaaccataa accgagcaac accaaagtgg ataaaaaaagt ggaaccgaaa	660

agctgcata aaaccatac ctgcccgcg tgcccgccg cggaaactgct gggcgcccg 720

agcgtgttgc tggtccgccc gaaaccgaaa gataccctga tgattagccg caccggaa 780

gtgacctgct tggtgggtggta tgtgagccat gaagatccgg aagtgaatt taactggat 840

gtggatggcg tggaaagtgcata taacgcgaaa accaaaccgcg cgcagaaca gtataacagc 900

acctatcgct tggtgagcgt gctgaccgtg ctgcatcagg attggctgaa cggcaaagaa 960

tataaatgcata aagtggcaaa caaagcgctg cggcgccga ttgaaaaac cattagcaaa 1020

gcgaaaggcc accgcgcgca accgcagggtg tataccctgc cggcgagccg cgatgaactg 1080

acccaaaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggct tttatccgag cgatattgcg 1140

gtgaaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccggtgctg 1200

gatagcgatgc gcacgttttt tctgtatagc aaactgaccg tggataaaag ccgctggcag 1260

cagggcaacg tggttagctg cagcgtgtatc catgaagcgc tgcataacca ttatccag 1320

aaaaggctgaa gcctgagccc gggcaaa 1347

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR1 (IMGT)

<400> 63

Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 64

<211> 3

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR2 (IMGT)

<400> 64

Asp Ser Ser

1

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR3 (IMGT)

<400> 65

Gln Gln Ser Phe Leu Trp Pro Arg Thr

1 5

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR1 (ADI)

<400> 66

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR2 (ADI)

<400> 67

Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR3 (ADI)

<400> 68

Gln Gln Ser Phe Leu Trp Pro Arg Thr

1 5

<210> 69

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Leu Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 70

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA VL

<400> 70

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggcagtcg gagtgtagc agctacttag cctggtagca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgtat tcataccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtgc cagtggtgc tggcacagac ttcaacttcg ccatcagcag cctagagcct 240

gaagatttgc cagtttata ctgtcagcag tccttccttc ggcctaggac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 71

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LIGHT CHAIN

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Leu Trp Pro Arg

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 72

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA LIGHT CHAIN

<400> 72

gaaatigtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctctgca gggcagtc gagtgtagc agctacttag cctggatcca acagaaacct	120
ggccaggctc ccaggctct catctatgtat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc	180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct	240
gaagatttt cagtttata ctgtcagcag tccttcctct ggcttaggac tttggcggaa	300

gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttccaccc	360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgccc tccgtcggt gcctgctgaa caacttctac	420
cctcgcgagg ccaagtgca gtggaaagt gacaacgccc tgcaagtcgg caactccag	480
gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc	540
ctgtccaagg ccgactacgaa gaagcacaaa gtgtacgcgt gcgaagtgac ccaccaggc	600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gtcctcaac cggggcgagt gc	642

<210> 73

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340	345	350
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
370	375	380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
385	390	395
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
405	410	415
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
420	425	430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		

435	440	445
<210> 74		
<211> 1335		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN		
<400> 74		
caggtgcagc tggcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggc 60		
tcctgcagg ctctggagg caccttcagc acgtatgcta tcgggtgggt ggcacaggcc 120		
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctg cggttggtac agcaaactac 180		
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcccacg aatccacgag cacagcctac 240		
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatccg 300		
gtgagaagaa gcccattcga catatgggt cagggtacaa tggtcaccgt ctccctcagct 360		
tccaccaagg gcccctccgt gttccctctg gccccttgct cccggccac ctcccgagtct 420		
accggccgtc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcccgtgac cgtgtccgg 480		
aactctggcg ccctgacctc cggcgtgcac accttccctg ccgtgctgca gtcctccggc 540		
ctgtactccc tggccagcgt cgtgaccgtg ccctcccca gcctgggcac caagacatc 600		
acctgtaacg tggaccacaa gcccctcaac accaaagtgg acaagcgggt ggaatctaag 660		
tacggccctc cctggcccttc ctggccctgcc cctgagttcc tggccggacc ttccgtgttc 720		

ctgtccctc caaagccaa ggacaccctg atgatctccc ggaccctga agtgacctgc	780
gtgggtgtgg acgtgtccca ggaagatccc gaagtccagt tcaattggta cgtggacggc	840
gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggaac agtcaactc cacctaccgg	900
gtggtgtccg tgcgtaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc	960
aaagtgtcca acaagggcct gccctccagc atcgaaaaga ccatctccaa ggccaaggc	1020
cagccccgag agccccaaagt gtacaccctg cctccagcc aggaagagat gaccaagaat	1080
caagtgtccc tgacttgtct ggtcaaggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggagtgg	1140

gagtccaaacg gccagccccga gaacaactac aagaccaccc ctcccggtct ggactccgac	1200
ggctccctct tcctgtactc tcggctgacc gtggacaagt cccgggtggca ggaaggcaac	1260
gtcttcctct gtcgtgtat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacccaa gaagtccctg	1320
tccctgtctc tggc	1335

<210> 75

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115	120	125
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
290	295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
305	310	315
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
325	330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
340	345	350
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
355	360	365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

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

435 440 445

<210> 76

<211> 1335

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN

<400> 76

caggtgcagc tggcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggc 60

tcctgcaagg ctctggagg caccttcagc acgtatgcta tcgggtgggt ggcacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctg cgtttgtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatccg 300

gtgagaagaa gcccattcga catatgggt caggtaaca tggtcaccgt ctcctagct 360

tccaccaagg gccctccgt gttccctctg gcccctgtc cccggccac ctccgagtct 420

accggcgctc tggctgcct cgtgaaggac tactccccg agcccggtac cgtgtcctgg 480

aactctggcg ccctgaccc cggcgtgcac acctccctg ccgtgctgca gtcctccggc 540

ctgtactccc tgtccagcgt cgtgaccgtg ccctctcca gcctggcac caagacctac 600

acctgttaacg tggaccacaa gccctccaac accaaagtgg acaagcgggt ggaatctaag 660

tacggccctc cctgcccctcc ttgccctgcc cctgagttcc tggcggacc ttccgtttc 720

ctgtccctc caaagcccaa ggacacccgt atgatctccc ggaccctga agtgaccgtc 780

gtgggtgtgg acgtgtccca ggaagatccc gaagtccagt tcaattggta cgtggacggc 840

gtgaaagtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggaac agttcaactc cacctaccgg 900

gtgggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc 960
 aaagtgtcca acaaggccct gcctccagc atcgaaaaga ccatctccaa ggccaaggcc 1020
 cagcccccgcg agccccaaagt gtacaccctg cctcccagcc aggaagagat gaccaagaat 1080
 caagtgtccc tgaatgtct ggtcaaggcc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggagtgg 1140
 gagtccaacg gccagcccgaaacaactac aagaccaccc ctcccggtct ggactccgac 1200
 ggctccttct tcctgtactc tcggctgacc gtggacaagt cccggggca ggaaggcaac 1260
 gtcttccttct gctccgtat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagtccctg 1320

tccctgtctc tggcc 1335

<210> 77

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 77

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

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

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

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

435 440 445

<210> 78

<211> 1335

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN

<400> 78

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg ctctggagg caccttcagc acgtatgcta tcgggtgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctg cgtttggta agcaaactac	180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatccg	300
gtgagaagaa gcccattcga catatgggtt caggtaaca tggtcaccgt ctcctcagct	360
tccaccaagg gccctccgt gttccctctg gccccttgc cccggccac ctccgagtct	420
accggcgctc tgggctgcct cgtgaaggac tactccccg agcccggtgac cgtgtccgg	480
aactctggcg ccctgacctc cggcgtgcac acctccctg ccgtgctgca gtcctccggc	540
ctgtactccc tgtccagcgt cgtgaccgtg ccctcccca gcctggcac caagacactac	600

acctgttaacg tggaccacaa gccctccaac accaaagtgg acaagcggtt ggaatctaag	660
tacggccctc cctggccctcc ttggccctgcc cctgagttcg agggcgacc ttccgtgttc	720
ctgttccctc caaagcccaa ggacaccctg atgatctccc ggaccctga agtgacactgc	780
gtgggtgggg acgtgtccca ggaagatccc gaagtccagt tcaattggta cgtggacggc	840
gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggaac agttcaactc cacctaccgg	900
gtgggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc	960
aaagtgtcca acaagggcct gccctccagc atcgaaaaga ccatctccaa ggccaaggc	1020

cagcccccgcg agcccaagt gtacaccctg cctccagcc aggaagagat gaccaagaat 1080

caagtgtccc	tgacttgtct	ggtcaagggc	ttctaccctt	ccgatatcgc	cgtggagtgg	1140
gagtc当地	gccagcccga	gaacaactac	aagaccaccc	ctcccgtgct	ggactccgac	1200
ggctc当地	tcctgtactc	tcggctgacc	gtggacaagt	cccggtggca	ggaaggcaac	1260
gtctt当地	gtccgtgat	gcacgaggcc	ctgcacaacc	actacaccca	gaagtccctg	1320
tccctgtctc	tggc					1335

<210> 79

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR1 (IMGT)

<400> 79

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Arg

1 5

<210> 80

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR2 (IMGT)

<400> 80

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ile

1 5

<210> 81

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR3 (IMGT)

<400> 81

Ala Lys Gly Pro Arg Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Arg Trp Arg Tyr Gly

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR1 (ADI)

<400> 82

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Arg Met Asn

1 5

<210> 83

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR2 (ADI)

<400> 83

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ile Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 84

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR3 (ADI)

<400> 84

Ala Lys Gly Pro Arg Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Arg Trp Arg Tyr Gly

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 85

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH

<400> 85

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ile Trp 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

Ala Lys Gly Pro Arg Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Arg Trp Arg Tyr Gly

100 105 110

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

115 120 125

<210> 86

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA VH

<400> 86

gaggtgcagc tggggagtc tggggaggc ctggtaagc ctgggggtc cctgagactc	60
tcctgtcag cctctggatt cacctctct agctatagga tgaactgggt ccgcaggct	120

ccagggagg ggcggagggt ggtctcatcc attagtagta gtagtagttc gatatggac	180
---	-----

gcagactcg tgaaggccg attaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat	240
--	-----

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggcccc	300
---	-----

agatacgaca gcagcggata ccgatggaga tacggaatgg acgtatggg ccagggaca	360
---	-----

actgtcaccc tctcctca	378
---------------------	-----

<210> 87

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 87

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

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
20	25	30	
Arg Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile Trp 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	
Ala Lys Gly Pro Arg Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Arg Trp Arg Tyr Gly			
100	105	110	
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser			
115	120	125	
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr			
130	135	140	
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro			
145	150	155	160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val			
165	170	175	
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser			
180	185	190	
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile			
195	200	205	
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val			
210	215	220	
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala			
225	230	235	240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 88

<211> 1368

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN

<400> 88

gagggtgcagc tggtgagtc tgggggaggc ctggtaagc ctgggggtc cctgagactc	60
tcctgtcag cctctggatt caccttctt agctatagga tgaactgggt ccgcaggct	120
ccagggagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagttc gatatggta	180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat	240
ctgcaaatga acagccttag agccgaggac acggcggtt actactgcgc caagggcccc	300
agatacgaca gcagcggata ccgatggaga tacggaatgg acgtatgggg ccagggaaaca	360

actgtcacgg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgttccgct ggcgccgagc	420
agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtaaaaga ttattttcg	480
gaaccggta ccgtgagctg gaacagcggc gcgcgtacca gcggcggtca taccttcgg	540
gcgggtctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc	600
agcctggca cccagaccta tatttgcac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg	660
gataaaaaaag tggaaaccgaa aagctgcgt aaaaccata cctgcccgcgtgcccggcg	720
ccggaactgc tggcggccccc gagcgtgtt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg	780

atgattagcc gcaccccgga agtgcacgtc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg	840
gaagtgtaaa ttaactggta tgtggatggc gtggaaatgc ataacgcgaa aaccaaaccg	900
cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatacg	960
gattggctga acggcaagaataataatgc aaagttagca acaaagcgct gccggcgccg	1020
attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcagggt gtataccctg	1080
ccgcccggcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc	1140
tttatccga gcgatattgc ggtgaaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat	1200

aaaaccaccc cgccgggtct ggatagcgat ggcagcttt ttctgtatag caaactgacc	1260
gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgttagct gcagcgtgt gcatgaagcg	1320
ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cggcaaa	1368

<210> 89

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR1 (IMGT)

<400> 89

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 90

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR2 (IMGT)

<400> 90

Ala Ala Ser

1

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR3 (IMGT)

<400> 91

Gln Gln Leu Tyr Val Asp Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 92

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR1 (ADI)

<400> 92

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 93

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic: LCDR2 (ADI)

<400> 93

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR3 (ADI)

<400> 94

Gln Gln Leu Tyr Val Asp Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 95

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL

<400> 95

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 96

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA VL

<400> 96

gacatccaga tgaccaggc tccatctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatcaa attggatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctct gatctatgt gcatccagg tgcaaagtgg ggtccatca	180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagatttg caacttacta ctgtcagcaa ctatacgtcg accctccttg gactttggc	300
ggagggacca agtttagat caaa	324

<210> 97

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LIGHT CHAIN

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 98

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA LIGHT CHAIN

<400> 98

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtacc	60
atcaacttgcc gggcaagtca gaggcattagc agctatttaa attggatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgtc gcatccagg tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttcaacttacta ctgtcagcaa ctatacgtcg accctccttg gactttggc	300
ggagggacca agttgagat caaacgtacg gtggccgctc cctccgtgtt catttccca	360

ccctccgacg agcagctgaa gtccggcacc gcctccgtcg tgcgcgtct gaacaacttc	420
taccctcgcg aggccaaagt gcagtggaaa gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc	480
caggaatccg tcaccgagca ggactccaag gacagcacct actccctgtc ctccaccctg	540
accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aaagtgtacg cctgcgaagt gaccaccag	600
ggcctgtcca gcccgtgac caagtccttc aaccggggcg agtgc	645

<210> 99

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile Trp 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

Ala Lys Gly Pro Arg Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Arg Trp Arg Tyr Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Gly

450

<210> 100

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN

<400> 100

gagggtgcagc tggggaggc ctggtaagc ctgggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttctt agctataggg tgaactgggt ccgcaggct	120
ccagggagg ggctggagg ggtctcatcc attagtagta gtagtagttc gatatggtag	180
gcagactcag tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat	240
ctgcaaatga acagccttag agccgaggac acggcggtt actactgcgc caagggcccc	300
agatacgaca gcagcggata ccgatggaga tacggaatgg acgtatgggg ccagggaaaca	360

actgtcaccc tctctcagc ttccaccaag ggccctccg tggccctctt ggcccttgc	420
tcccggtcca cctccgagtc taccggcgtt ctgggtgcc tcgtgaaggaa ctacttcccc	480
gagcccgta ccgtgtctg gaactctggc gcccgtaccc ccggcggtca caccttccct	540
gccgtgtgc agtccctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgtt gccccttcc	600
agcctggca ccaagaccta cacctgttaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg	660
gacaagcggg tggaaatctaa gtacggccctt ccctgcctgc ccctgagttt	720
ctggcgccgac ctccgtgtt cctgttccctt ccaaagccca aggacaccctt gatgtatcc	780

cgacccctg aagtgacccg cgtgggtgtt gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag	840
ttcaatttgtt acgtggacgg cgtggaaatgtt cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa	900
cagttcaact ccacctaccg ggtgggttcc gtgtgaccgg tgctgcacca ggactggctg	960
aacggcaaaatg agtacaatgtt caaatgttcc aacaaggccc tgccctccag catcgaaaag	1020
accatctcca aggccaaagg ccagccccgc gagccccaaatgttcc acccttgccttgc	1080
cagggaaatgttcc tcaagtgtcc ctgacttgc tggtaagggtt ctttaccc	1140
tccgatatcg ccgtggagggtt ggagtccaaatgttcc acccttgccttgc	1200

cctcccggtgc tggactccga cggctccccc ttccctgtact ctgggtgtac cgtggacaatgttcc	1260
tcccggtggc aggaaggccaa cgttttctcc tgctccgtga tgcacggggc cctgcacaac	1320
cactacaccc agaaggccctt gtccctgtct ctgggc	1356

<210> 101

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 101

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ile Trp 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

Ala Lys Gly Pro Arg Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Arg Trp Arg Tyr Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Gly

450

<210> 102

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN

<400> 102

gaggtgcagc tggggaggc ctggtaagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtcag cctctggatt caccttctt agctatagga tgaactgggt ccggcaggct
 ccagggagg ggctggaggc ggtctcatcc attagtagta gtagtagttc gatatggta
 gcagactcg tgaaggccg attaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggcccc
 agatacgaca gcagcggata ccgatggaga tacggaatgg acgtatgggg ccagggaaaca
 actgtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggccctccg tttccctct ggcccttgc
 tcccggtcca ctcggcgtc taccggcgtc ctgggtgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480

gagccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca cacccctt
 gccgtgtgc agtccctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcc
 agcctggca ccaagaccta cacctgtAAC gtggaccaca agccctccaa caccaaagt
 gacaagcggg tggaaatctaa gtacggccct ccctgcctc cttgcctgc ccctgagttc
 ctggcggac cttcgtgtt cctgtccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc
 cggaccctg aagtgacctg cgtgggtgt gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag
 ttcaatttgtt acgtggacgg cgtggaaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttaact ccacctaccg ggtgggtgtcc gtgtgtaccg tggtgtacca ggactggcgt
 aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaaggccc tggccctccag catcgaaaag
 accatctcca aggccaaagg ccagccccgc gagccccaa tgtaaccctt gcctcc
 caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtaaggg ctttaccc
 tccgatatcg ccgtggaggc ggagtccaaac ggccagcccc agaacaacta caagaccacc
 cctccgtgc tggactccga cggctccttc ttccctgtact ctggctgac cgtggacaag
 tcccggtggc aggaaggcaa cgtttctcc tgctccgtga tgacggaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctggc 1356

<210> 103

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 103

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Ser Tyr			
20	25	30	
Arg Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile Trp 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	
Ala Lys Gly Pro Arg Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Arg Trp Arg Tyr Gly			
100	105	110	
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser			
115	120	125	
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr			
130	135	140	
Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro			
145	150	155	160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val			
165	170	175	
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser			
180	185	190	
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr			
195	200	205	
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val			
210	215	220	
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe			
225	230	235	240
Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
245	250	255	

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

260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Gly

450

<210> 104

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN

<400> 104

gaggtgcagc tggtgagtc tgggggaggc ctggtaagc ctgggggtc cctgagactc	60
tcctgtcag cctctggatt caccttctt agctatagga tgaactgggt ccgcaggct	120

ccagggagg ggctggagt ggtctcatcc attagtagta gtagtagttc gatatggta	180
gcagactcg tgaaggccg attaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat	240
ctgcaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtt actactgcgc caaggcccc	300
agatacgaca gcagcggata ccgatggaga tacggaatgg acgtatgggg ccagggaca	360
actgtcaccc tctcctcagc ttccaccaag ggccctccg tttcccttgc ggcccttgc	420
tcccggtcca cctccgagtc taccggcgct ctggctgcc tctgtaaaggaa ctactcccc	480
gagcccgta ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca cacccct	540

gccgtgtgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcc	600
agcctggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagt	660
gacaagcggg tggaaatctaa gtacggccct ccctgcctc ttgcctgc ccctgagtt	720
gagggcggac ctccgtgtt cctgtccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc	780
cggaccctg aagtgacctg cgtgggtgt gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag	840
ttcaatttgtt acgtggacgg cgtggaaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa	900
cagtcaact ccacctaccg ggtgggtgtcc gtgtgaccg tgctgcacca ggactggctg	960

aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaaggccc tgccctccag catgaaaag	1020
accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaa tgtacaccct gcctccc	1080
caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtaaggg ctttacccc	1140
tccgatatcg ccgtggagtgg gtagtccaa ggccagcccc agaacaacta caagaccacc	1200
cctcccggtgc tggactccga cggctccttc ttccctgtact ctggctgac cgtggacaag	1260
tcccggtggc aggaaggcaa cgtttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac	1320
cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctggc	1356

<210> 105

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR1 (IMGT)

<400> 105

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Trp Tyr

<210> 106

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR2 (IMGT)

<400> 106

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 107

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR3 (IMGT)

<400> 107

Ala Arg Asp Ala Pro Phe Tyr Thr Trp Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR1 (ADI)

<400> 108

Tyr Thr Phe Ser Ser Trp Tyr Met His

1 5

<210> 109

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR2 (ADI)

<400> 109

Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 110

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HCDR3 (ADI)

<400> 110

Ala Arg Asp Ala Pro Phe Tyr Thr Trp Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 111

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH

<400> 111

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Pro Phe Tyr Thr Trp Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 112

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA VH

<400> 112

caggtgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg catctggata caccttcagt agctggata tgcactgggt gcgacaggcc	120

cctggacaag ggcttgagtg gatggaaatg atcaacccta gtggtggtag cacaaagtac	180
gcacagaagt tccaggcgag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgct	300
ccttttaca cctggatca ctactacgga atggacgtat gggccaggg aacaactgtc	360
accgtctcct ca	372

<210> 113

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 113

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

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Trp			
20	25	30	

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

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe		
50	55	60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	

Ala Arg Asp Ala Pro Phe Tyr Thr Trp Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp

100	105	110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys		
115	120	125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly		
130	135	140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro		
145	150	155
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr		
165	170	175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val		
180	185	190
Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn		
195	200	205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro		
210	215	220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu		
225	230	235
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
245	250	255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
260	265	270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
275	280	285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
290	295	300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
305	310	315
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
325	330	335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
340	345	350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 355 360 365
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 370 375 380
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 114

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN

<400> 114

caggtgcagc tggcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg catctggata caccttcagt agctggata tgcactgggt ggcacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatggaaatg atcaacccta gtggtggttag cacaaggatc	180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggacca cgtccacgag cacagtctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgct	300
ccttctaca cttggatca ctactacgga atggacgtat gggccaggaa aacaactgtc	360

accgtctcct cagcgagcac caaaggcccg agcgtttc cgctggcgcc gagcagcaaa	420
agcaccagcg gccccaccgc ggcgctggc tgcctggta aagattatcc tccggaccgc	480
gtgaccgtga gctggAACAG cggcgccgtg accageggcg tgcatacctt tccggcggtg	540
ctgcagagca gccccctgta tagcctgagc agcgtggta cgtgcgcgag cagcagcctg	600
ggcacccaga cctatatttca acgtgaac cataaaccga gcaacaccaa agtgataaa	660
aaagtggAACAC cggaaagctg cgataaaacc catacctgcc cggcgtgccc ggcggccggaa	720

ctgctggcg gcccgagcgt gtttctgtt ccggccaaac cgaaagatac cctgatgatt 780

agccgcaccc cggaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtga gccatgaaga tccggaagtg 840
 aaatttaact ggtatgtgga tggcgtggaa gtgcataacg cgaaaaccaa accgcgcgaa 900
 gaacagtata acagcaccta tcgcgtggtg agcgtgctga ccgtgctgca tcaggattgg 960
 ctgaacggca aagaatataa atgcaaagtg agcaacaaag cgctgcccgc gccgattgaa 1020
 aaaaccatta gcaaagcgaa aggccagccg cgcgaaaccgc aggtgtatac cctgcccg 1080
 agccgcgatg aactgaccaa aaaccaggtg agcctgacct gcctggtgaa aggctttat 1140
 ccgagcgata ttgcgttgaa atggaaagc aacggccagc cgaaaaccaa ctataaaacc 1200

accccgccgg tgctggatag cgatggcagc tttttctgt atagcaaact gaccgtggat 1260
 aaaagccgct ggcagcaggg caacgtgtt agctgcagcg tcatgcatga agcgcgtcat 1320
 aaccattata cccagaaaag cctgagcctg agcccgccga aa 1362

<210> 115

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR1 (IMGT)

<400> 115

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 116

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR2 (IMGT)

<400> 116

Asp Ala Ser

1

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR3 (IMGT)

<400> 117

Gln Gln Leu Tyr His Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 118

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR1 (ADI)

<400> 118

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR2 (ADI)

<400> 119

Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr

1 5

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LCDR3 (ADI)

<400> 120

Gln Gln Leu Tyr His Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 121

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL

<400> 121

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

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr His Leu Pro Ile

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 122

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA VL

<400> 122

gacatccaga tgacctagtc tccatctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtccacc	60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactattta attggatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtccatca	180
aggttcagtg gaagtggatc tggacagat tttacttca ccatcagcag cctgcagcct	240

gaagatattt caacatatta ctgtcagcag ctctaccacc tccctatcac tttggcgga	300
gggaccaagg ttgagatcaa a	321

<210> 123

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: LIGHT CHAIN

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr His Leu Pro Ile

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 124

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA LIGHT CHAIN

<400> 124

gacatccaga	tgaccaggc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgttaggaga	cagagtacc	60
atcacitgcc	aggcgagtca	ggacatttgc	aactatcaa	attggatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagctct	gatctacgt	gcatccaatt	tggcaacagg	ggtcccatca	180
aggttcagt	gaagtggatc	tggacagat	tttacttca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagatattt	caacatatta	ctgtcagcag	ctctaccacc	tccctatcac	tttggcgg	300
gggaccaagg	ttgagatcaa	acgtacggtg	gccgctccct	ccgtgtcat	cttcccaccc	360

tccgacgagc	agctgaagtc	cggcacccgc	tccgtcggt	gcctgcgtaa	caacttctac	420
cctcgcgagg	ccaaagtgc	gtggaaagt	gacaacgccc	tgcagtcgg	caactccag	480
gaatccgtca	ccgagcagga	ctccaaggac	agcacctact	ccctgtcctc	caccctgacc	540
ctgtccaagg	ccgactacga	gaagcacaaa	gtgtacgcct	gcgaagtgac	ccaccaggc	600
ctgtccagcc	ccgtgaccaa	gtcctcaac	cggggcgagt	gc		642

<210> 125

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 125

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

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

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Asp Ala Pro Phe Tyr Thr Trp Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp			

100	105	110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys		
115	120	125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu		
130	135	140
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro		
145	150	155
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr		
165	170	175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val		
180	185	190
Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn		
195	200	205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser		
210	215	220
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly		
225	230	235
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 Asp Val Ser Gln		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Arg Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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

Leu Gly

450

<210> 126

<211> 1350

<

212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN

<400> 126

caggtgcagc tggcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg catctggata caccttcagt agctggata tgcactgggt ggcacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatggaaatg atcaacccta gtggtggttag cacaaggatc	180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgct	300
ccttctaca cttggatca ctactacgga atggacgtat gggccaggg aacaactgtc	360

accgtctcct cagttccac caagggcccc tccgtttcc ctctggcccc ttgtcccg	420
tccaccccg agtctaccgc cgctctggc tgcctgtga aggactactt ccccgagccc	480
gtgaccgtgt ctggaaactc tggcgccctg acctccggcg tgcacacctt ccctggcg	540
ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc agcgtcgta cgtgcctc ctccagcctg	600
ggcaccaaga cttacacctg taacgtggac cacaagccct ccaacaccaa agtggacaag	660
cgggtggaat ctaagtacgg ccctccctgc cttctgtcc ctgccccgtga gttcctggc	720

ggacccctccg tggcctgtt ccctccaaag cccaggaca ccctgatgtat ctcggacc 780

cctgaagtga cctgcgtgg ggtggacgtg tcccaggaag atccgaagt ccaggtaat 840
 tggtaacgtgg acggcgtgga agtgcacaac gccaagacca agccagaga ggaacagttc 900
 aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960
 aaagagtaca agtgcacaagt gtccacaag ggcctgcct ccagcatcga aaagaccatc 1020
 tccaaaggcca agggccagcc cccgagccc caagtgtaca ccctgcctcc cagccaggaa 1080
 gagatgacca agaatcaagt gtccctgact tggctggtca agggcttcta cccctccgat 1140
 atcggcgtgg agtgggagtc caacggccag cccgagaaca actacaagac caccctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttttcctg tacttcggc tgaccgtgga caagtccgg 1260
 tggcaggaag gcaacgtctt ctccgtctcc gtgatgcacg aggcctgca caaccactac 1320
 acccagaagt ccctgtccct gtctctggc 1350

<210> 127

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN

<400> 127

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Pro Phe Tyr Thr Trp Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

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

 210 215 220
 Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Arg Leu Thr Val			
405	410	415	
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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	
Leu Gly			
450			
<210> 128			
<211> 1350			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN			
<400> 128			
caggtgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt			60
tcctgcaagg catctggata caccttcagt agctggata tgcactgggt ggcacaggcc			120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaatg atcaacccta gtgggtggtag cacaaggatc			180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac			240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgct			300
ccttctaca cctggatca ctactacgga atggacgtat gggccaggg aacaactgtc			360
accgtctcct cagttccac caagggcccc tccgtgttcc ctctggcccc ttgctccgg			420
tccacctccg agtctaccgc cgctctggc tgcctcgta aggactactt ccccgagccc			480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgccctg acctccggcg tgcacacctt ccctgccgtg			540
ctgcagtctt ccggcctgta ctccctgtcc agcgtcgta cctgcgcctc ctccagcctg			600
ggcaccaaga cctacacctg taacgtggac cacaaggccct ccaacaccaa agtggacaag			660
cgggtggaat ctaagtacgg ccctccctgc ctccttgcc ctgccttgc gttcctggc			720
ggacacctccg tttccctgtt ccctccaaag cccaggaca ccctgatgtat ctccggacc			780

cctgaagtga cctgcgtgg tggacgtg tcccaggaag atccgaagt ccagttaat	840		
tggtagtgg acggcgtgga agtgcacaac gccaagacca agcccagaga ggaacagttc	900		
aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc	960		
aaagagtaca agtgcacaagt gtccacaag ggcctgcct ccagcatcga aaagaccatc	1020		
tccaggcca agggccagcc ccgcgagccc caagtgtaca ccctgcctcc cagccagggaa	1080		
gagatgacca agaatcaagt gtccctgact tgtctggta agggcttcta cccctccgat	1140		
atcggcgtgg agtggagtc caacggccag cccgagaaca actacaagac caccctccc	1200		
gtgctggact ccgacggctc cttttcctg tacttcggc tgaccgtgga caagtccgg	1260		
tggcaggaag gcaacgtt ctcctgcic gtgatgcacg agccctgca caaccactac	1320		
acccagaagt ccctgtccct gtctctggc	1350		
<210> 129			
<211> 450			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic: HEAVY CHAIN			
<400> 129			
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Trp			
20	25	30	
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe			
50	55	60	
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Asp Ala Pro Phe Tyr Thr Trp Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp			
100	105	110	
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys			

115	120	125	
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu			
130	135	140	
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro			
145	150	155	160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr			
165	170	175	
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val			
180	185	190	
Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn			
195	200	205	
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser			
210	215	220	
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu 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 Gln			
260	265	270	
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
275	280	285	
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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 Arg Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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

Leu Gly

450

<210> 130

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: DNA HEAVY CHAIN

<400> 130

caggtgcagc tggcgcagtc tggggcttagt gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
tcctgcagg catctggata caccttcagt agctggata tgcactgggt ggcacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatggaaatg atcaacccta gtggtggttag cacaaagtac	180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgct	300
ccttctaca cctggatca ctactacgga atggacgtat gggccaggg aacaactgtc	360
accgtctcct cagttccac caagggcccc tccgtgttcc ctctggcccc ttgctccgg	420
tccacctccg agtctaccgc cgctctggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagccc	480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgccctg acctccggcg tgcacacctt ccctgcccgt	540
ctgcagtctt ccggcctgta ctccctgtcc agcgtcgtga ccgtgccctc ctccagcctg	600

ggcaccaaga cttacacactg taacgtggac cacaaggccct ccaacaccaa agtggacaag	660
cgggtggaat ctaagtacgg ccctccctgc ctccttgc ctgccttgc gttcgaggc	720
ggaccttcgg tttccctgtt ccctccaaag cccaggaca ccctgtatgtat ctccggacc	780
cctgaagtga cctgcgtgtt ggtggacgtg tcccaaggaa atcccaagt ccaggtaat	840

tggtaacgtgg acggcgtgga agtgcacaac gccaagacca agcccagaga ggaacagtgc	900
aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc	960
aaagagtaca agtgcaaagt gtccacaacag ggcctgcct ccagcatcga aaagaccatc	1020

tccaaaggcca agggccagcc ccgcgagccc caagtgtaca ccctgcctcc cagccaggaa	1080
gagatgacca agaatcaagt gtccctgact tgtctggta agggcttcta cccctccgat	1140
atcggcggtgg agtggggagtc caacggccag cccgagaaca actacaagac caccctccc	1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg tactctcgcc tgaccgtgga caagtcccgg	1260
tggcaggaag gcaacgtctt ctccgtctcc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac	1320
acccagaagt ccctgtccct gtctctggc	1350

<210> 131

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Human IgG1 Constant Region

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
165	170	175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
225	230	235
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
275	280	285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
290	295	300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
305	310	315
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
325	330	
<210> 132		
<211> 326		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<220><221> misc_feature		

<223> Human IgG4 Constant Region (terminal K absent)

<400> 132

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

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

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

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

210 215 220

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

225	230	235	240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
245	250	255	
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
260	265	270	
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
275	280	285	

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser			
290	295	300	

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
305	310	315	320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly			

325

<210> 133

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Human IgG4 Constant Region single mutant (S228P) (terminal K
absent)

<400> 133

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

1	5	10	15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
20	25	30	

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
35	40	45	

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
50	55	60	

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65	70	75	80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			

85	90	95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
100	105	110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
115	120	125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
130	135	140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
145	150	155
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
165	170	175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
195	200	205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
225	230	235
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
260	265	270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
275	280	285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser		
290	295	300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
305	310	315
Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
325		

<210> 134

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> Human IgG4 Constant Region double mutant (S228P) (L235E)
(terminal K absent)

<400> 134

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

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

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly

325

<210> 135

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: FLAG

<400> 135

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 136

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: polyhistidine (6-His)

<400> 136

His His His His His His

1 5

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: hemagglutinin (HA)

<400> 137

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

<210> 138

<211> 510

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> CD39

<400> 138

Met Glu Asp Thr Lys Glu Ser Asn Val Lys Thr Phe Cys Ser Lys Asn

1 5 10 15

Ile Leu Ala Ile Leu Gly Phe Ser Ser Ile Ile Ala Val Ile Ala Leu

20 25 30

Leu Ala Val Gly Leu Thr Gln Asn Lys Ala Leu Pro Glu Asn Val Lys

35 40 45

Tyr Gly Ile Val Leu Asp Ala Gly Ser Ser His Thr Ser Leu Tyr Ile

50 55 60

Tyr Lys Trp Pro Ala Glu Lys Glu Asn Asp Thr Gly Val Val His Gln

65 70 75 80

Val Glu Glu Cys Arg Val Lys Gly Pro Gly Ile Ser Lys Phe Val Gln

85 90 95

Lys Val Asn Glu Ile Gly Ile Tyr Leu Thr Asp Cys Met Glu Arg Ala

100 105 110

Arg Glu Val Ile Pro Arg Ser Gln His Gln Glu Thr Pro Val Tyr Leu

115 120 125

Gly Ala Thr Ala Gly Met Arg Leu Leu Arg Met Glu Ser Glu Glu Leu

130 135 140

Ala Asp Arg Val Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Leu Ser Asn Tyr Pro

145 150 155 160

Phe Asp Phe Gln Gly Ala Arg Ile Ile Thr Gly Gln Glu Glu Gly Ala

165 170 175

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

180 185 190

Thr Arg Trp Phe Ser Ile Val Pro Tyr Glu Thr Asn Asn Gln Glu Thr

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gln Asn Gln Thr Ile Glu Ser Pro Asp Asn Ala Leu Gln Phe Arg

225 230 235 240

Leu Tyr Gly Lys Asp Tyr Asn Val Tyr Thr His Ser Phe Leu Cys Tyr

245 250 255

Gly Lys Asp Gln Ala Leu Trp Gln Lys Leu Ala Lys Asp Ile Gln Val

260 265 270

Ala Ser Asn Glu Ile Leu Arg Asp Pro Cys Phe His Pro Gly Tyr Lys

275 280 285

Lys Val Val Asn Val Ser Asp Leu Tyr Lys Thr Pro Cys Thr Lys Arg

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn Tyr Gln Gln Cys His Gln Ser Ile Leu Glu Leu Phe Asn Thr Ser

325 330 335

Tyr Cys Pro Tyr Ser Gln Cys Ala Phe Asn Gly Ile Phe Leu Pro Pro

340 345 350

Leu Gln Gly Asp Phe Gly Ala Phe Ser Ala Phe Tyr Phe Val Met Lys

355 360 365

Phe Leu Asn Leu Thr Ser Glu Lys Val Ser Gln Glu Lys Val Thr Glu

370	375	380
Met Met Lys Lys Phe Cys Ala Gln Pro Trp Glu Glu Ile Lys Thr Ser		
385	390	395
395		
400		
Tyr Ala Gly Val Lys Glu Lys Tyr Leu Ser Glu Tyr Cys Phe Ser Gly		
405	410	415
Thr Tyr Ile Leu Ser Leu Leu Gln Gly Tyr His Phe Thr Ala Asp		
420	425	430
Ser Trp Glu His Ile His Phe Ile Gly Lys Ile Gln Gly Ser Asp Ala		
435	440	445
Gly Trp Thr Leu Gly Tyr Met Leu Asn Leu Thr Asn Met Ile Pro Ala		
450	455	460
Glu Gln Pro Leu Ser Thr Pro Leu Ser His Ser Thr Tyr Val Phe Leu		
465	470	475
475		
480		
Met Val Leu Phe Ser Leu Val Leu Phe Thr Val Ala Ile Ile Gly Leu		
485	490	495
Leu Ile Phe His Lys Pro Ser Tyr Phe Trp Lys Asp Met Val		
500	505	510