



등록특허 10-2697723



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월21일
(11) 등록번호 10-2697723
(24) 등록일자 2024년08월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) *C07K 16/12* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 47/6811 (2017.08)
A61K 47/6835 (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2019-7023922
- (22) 출원일자(국제) 2018년01월18일
심사청구일자 2021년01월18일
- (85) 번역문제출일자 2019년08월14일
- (65) 공개번호 10-2019-0112003
- (43) 공개일자 2019년10월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/014224
- (87) 국제공개번호 WO 2018/136626
국제공개일자 2018년07월26일
- (30) 우선권주장
62/447,813 2017년01월18일 미국(US)
62/492,641 2017년05월01일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
JP2018543302 A

(73) 특허권자
비스테라, 임크.
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어

(72) 발명자
슈라이버 채커리
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어 비스테라, 임크. 내
플란테 오바디아 조셉
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어 비스테라, 임크. 내
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 19 항

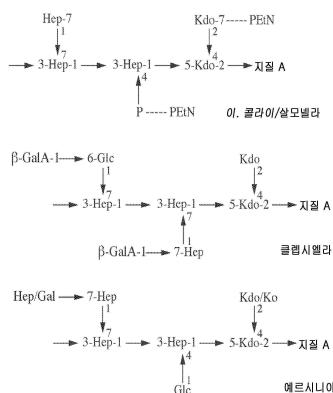
심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 항체 분자-약물 접합체 및 이의 용도

(57) 요약

리포폴리사카라이드(LPS)에 특이적으로 결합하는 항체 분자-약물 접합체(ADC)가 개시되어 있다. 상기 항체 분자-약물 접합체는 세균 감염 및 관련 장애를 치료하고/하거나, 예방하고/하거나 진단하는 데 사용될 수 있다.

대 표 도



코이 톤타사카라이드 = 2xKdo + 2xHep ± 1xHep

(52) CPC특허분류

A61P 31/04 (2018.01)

C07K 16/1214 (2013.01)

C07K 16/1228 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

리 카이

미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어 비스테라, 인크. 내

비스와나탄 카터

미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어 비스테라, 인크. 내

헬라니 제임스 씨

미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어 비스테라, 인크. 내

라마크리쉬난 부파티

미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어 비스테라, 인크. 내

울라코트 앤드류 엠

미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275
포스 플로어 비스테라, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

항-LPS 항체 분자 및 공유결합된 항균 웨타이드를 포함하는 항체 분자-약물 접합체(ADC)로서, 상기 항체 분자는 하나 이상의 모티프를 포함하고, 상기

(I) 하나 이상의 모티프는 하기 식을 가지며,

$$X_1(FGly')X_2Z_2X_3Z_3$$

상기 FGly'는 2-포르밀글리신 잔기, 시스테인, 또는 세린이고;

Z₂는 프롤린 또는 알라닌 잔기이고;

X₁, X₂ 및 X₃는 각각 독립적으로 임의의 아미노산이며;

Z₃은 염기성 아미노산이고;

(II) 항체 분자는

(i) 하기를 포함하는 중쇄 가변 영역(VH):

(a) 서열 번호: 108의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열 번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 서열 번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 또는

(b) 서열 번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열 번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 서열 번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

(ii) 서열 번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열 번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 서열 번호: 112의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)

을 포함하고,

상기 항균 웨타이드는 GGGKFFRKLLKSVKKRAKEFFKKPRVIGVSIPF(서열 번호: 156)의 아미노산 서열을 포함하는, 항-LPS 항체 분자 및 공유결합된 항균 웨타이드를 포함하는 항체 분자-약물 접합체(ADC).

청구항 2

제1항에 있어서,

(i) 항체 분자는 풀딩된 상태로 존재할 때 공유결합된 항균 웨타이드를 용매 접근 가능한 표면 위에 제시하고;

(ii) 모티프는 이종의 모티프이고;

(iii) 모티프는 12개 이하의 아미노산 잔기들을 포함하거나 또는 이로 이루어지고;

(iv) 모티프는 항체 분자 쇄의 N-말단, 항체 분자 쇄의 C-말단, 또는 항체 분자의 용매 접근 가능한 루프에서 ADC에 위치하고;

(v) 모티프는 항체 분자의 중쇄에 위치하고;

(vi) 모티프는 중쇄의 불변 영역에 위치하고;

(vii) 모티프는 항체 분자의 경쇄에 위치하고; 및/또는

(viii) 모티프는 경쇄의 불변 영역에 위치하는, ADC.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 ADC는 복수의 모티프들을 포함하는, ADC.

청구항 4

제3항에 있어서,

- (a) 모티프는 항체 분자의 중쇄, 경쇄, 또는 둘 모두에 위치하고;
- (b) 모티프는 중쇄의 불변 영역, 경쇄의 불변 영역, 또는 둘 모두에 위치하고;
- (c) ADC는 모티프를 각각 포함하는 2개 이상의 중쇄들을 포함하고; 및/또는
- (d) ADC는 모티프를 각각 포함하는 2개 이상의 경쇄들을 포함하는, ADC.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

- (i) Z_3 는 아르기닌(R)이고,
- (ii) X_1 , X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 지방족 아미노산, 황 함유 아미노산, 또는 극성 비하전된 아미노산이고; 및/또는
- (iii) X_1 은 L, M, V, S 또는 T이고, X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 S, T, A, V, G 또는 C인, ADC.

청구항 6

알데하이드 태그부착된 항-LPS 항체 분자로서,

- (i) 하기를 포함하는 중쇄 가변 영역(VH):
 - (a) 서열 번호: 108의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열 번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 서열 번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 또는
 - (b) 서열 번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열 번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 서열 번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및
- (ii) 서열 번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열 번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 서열 번호: 112의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역(VL); 및
- (iii) $X_1(\text{FGly}')X_2Z_2X_3Z_3$ 의 아미노산 서열을 갖는 모티프로서,

상기 (FGly')는 시스테인, 세린 또는 2-포르밀글리신 잔기이고;

Z_2 는 프롤린 또는 알라닌 잔기이고;

X_1 , X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 임의의 아미노산이며;

Z_3 은 염기성 아미노산인, 모티프

를 포함하는, 알데하이드 태그부착된 항-LPS 항체 분자.

청구항 7

제6항에 있어서,

- (i) 항체 분자는 폴딩된 상태로 존재할 때 공유결합된 항균 펩타이드를 용매 접근 가능한 표면 위에 제시할 수 있고;
- (ii) 모티프는 이종 모티프이고;
- (iii) 모티프는 12개 이하의 아미노산 잔기들을 포함하거나 또는 이로 이루어지고;
- (iv) 모티프는 항체 분자 쇄의 N-말단, 항체 분자 쇄의 C-말단, 또는 항체 분자의 용매 접근 가능한 루프에서

ADC에 위치하고;

- (v) 모티프는 항체 분자의 중쇄에 위치하고;
- (vi) 모티프는 중쇄의 불변 영역에 위치하고;
- (vii) 모티프는 항체 분자의 경쇄에 위치하고;
- (viii) 모티프는 경쇄의 불변 영역에 위치하고;
- (ix) Z_3 은 아르기닌(R)이고,

(x) 존재할 때, X_1 과 X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 지방족 아미노산, 황 함유 아미노산, 또는 극성 비하전된 아미노산이고; 및/또는

(xi) 존재할 때, X_1 은 L, M, V, S 또는 T이고, 및/또는 X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 S, T, A, V, G 또는 C인, 항체 분자.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 항체 분자는 복수의 모티프들을 포함하는, 항체 분자.

청구항 9

제8항에 있어서,

- (a) 모티프는 항체 분자의 중쇄, 경쇄, 또는 둘 모두에 위치하고;
- (b) 모티프는 중쇄의 불변 영역, 경쇄의 불변 영역, 또는 둘 모두에 위치하고;
- (c) 항체 분자는 모티프를 각각 포함하는 2개 이상의 중쇄들을 포함하고; 및/또는
- (d) 항체 분자는 모티프를 각각 포함하는 2개 이상의 경쇄들을 포함하는, 항체 분자.

청구항 10

항체 분자의 알테하이드와 항균 웨타이드의 반응성 기 사이의 반응이 일어나도록 알테하이드 태그부착된 항-LPS 항체 분자를 항균 웨타이드와 접촉시키고 이에 의해 ADC를 생성하는 단계를 포함하는 ADC의 제조 방법으로서,

상기 항체 분자는,

- (i) 하기를 포함하는 중쇄 가변 영역(VH):

(a) 서열 번호: 108의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열 번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 서열 번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 또는

(b) 서열 번호: 105의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열 번호: 106의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 서열 번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 및

(ii) 서열 번호: 138의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열 번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 서열 번호: 112의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)

을 포함하고,

여기서 항균 웨타이드는 GGGKFFRKLKSVKKRAKEFFKKPRVIGVSIPF(서열 번호: 156)의 아미노산 서열을 포함하고,

상기 ADC는 하나 이상의 모티프를 포함하고, 상기 하나 이상의 모티프는 하기 식을 가지며,

$$X_1(FGly')X_2Z_2X_3Z_3$$

상기 FGly'는 2-포르밀글리신 잔기, 시스테인, 또는 세린이고;

Z_2 는 프롤린 또는 알라닌 잔기이고;

X_1 , X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 임의의 아미노산이며;

Z_3 은 염기성 아미노산인, ADC의 제조 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

- (i) 알데하이드 태그부착된 항체 분자는 2-포르밀-글리신 잔기를 포함하고;
- (ii) 항균 펩타이드는 아미노옥시 또는 하이드라자이드 반응성 기를 포함하고;
- (iii) 상기 방법은 반응 혼합물에서 알데하이드 태그부착된 항체 분자와 항균 펩타이드를 조합하는 단계를 포함하고;
- (iv) 항균 펩타이드 대 항체 분자의 원하는 비를 제공하기에 충분한 양으로 항균 펩타이드를 항체 분자와 접촉시키거나, 또는 항균 펩타이드를 반응 혼합물에 제공하고;
- (v) 알데하이드 태그부착된 항체 분자와 항균 펩타이드를 하이드라지노-이소-피테트-스펜글러(Hydrazino-*iso*-Pictet-Spengler, HIPS) 라이케이션에 의해 또는 옥심 및 하이드라자이드를 사용한 접합과 후속되는 환원에 의해 커플링시키고;
- (vi) 상기 방법은 ADC를 단리하는 단계를 더 포함하고; 및/또는
- (vii) 알데하이드 태그부착된 항체 분자를 항균 펩타이드와 접촉시키기 전에 알데하이드 태그부착된 항체 분자를 폴딩시키는, 제조 방법.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 ADC 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 세균 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 ADC를 포함하는 반응 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서,

세균 감염은,

- (i) 그램 음성 세균과 관련되고;
- (ii) 슈도모나스(*Pseudomonas*) 감염이고; 및/또는
- (iii) 슈도모나스 애루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)와 관련되는, 약학 조성물.

청구항 15

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항의 알데하이드 태그부착된 항-LPS 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산.

청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항균 펩타이드가,

- (a) 라이신 접합;
- (b) 쇠간 디설파이드;
- (c) 알데하이드, 아자이드, 또는 알킨으로 치환된 아미노산; 또는
- (d) 라이신 또는 티올

을 통해 항체 분자에 커플링되는, ADC.

청구항 17

제16항에 있어서, 항균 펩타이드가,

- (i) 항체 분자가 항균 펩타이드 상의 활성화된 아미노산에 직접적으로 접합되는, 라이신 접합;
- (ii) 항체 분자 상의 라이신은 티올 반응성 기로 전환되고 티올 반응성 기를 가진 항체 분자는 티올화된 항균 펩타이드에 라이게이션되는, 라이신 접합;
- (iii) 항체 분자 상의 라이신은 유리 티올로 전환되고 유리 티올을 가진 항체 분자는 티올 반응성 항균 펩타이드에 라이게이션되는, 라이신 접합; 또는
- (iv) 항체 분자의 쇄간 디설파이드는 환원되고 환원된 쇄간 디설파이드를 가진 항체 분자는 티올 반응성 항균 펩타이드에 라이게이션되는, 쇄간 디설파이드

를 통해 항체 분자에 커플링되는, ADC.

청구항 18

제16항에 있어서, 항체 분자는 클릭 화학반응을 이용하여 항균 펩타이드에 라이게이션되거나; 또는 항균 펩타이드는 라이신 또는 티올에 라이게이션되고 라이신 또는 티올은 항체 분자에 라이게이션되는, ADC.

청구항 19

제16항의 ADC를 포함하는 세균 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

발명의 설명**기술 분야****[0001] 관련 출원의 교차참조**

본원은 2017년 1월 18일에 출원된 미국 가출원 제62/447,813호, 및 2017년 5월 1일에 출원된 미국 가출원 제62/492,641호의 이익을 주장한다. 상기 출원들의 내용은 전체로서 본원에 참고로 도입된다.

[0003] 서열목록

본원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출되었고 전체로서 본원에 참고로 도입된 서열목록을 함유한다. 2018년 1월 18일에 생성된 상기 ASCII 사본은 P2029-7016WO_SL.txt로 명명되고 크기가 116,626 바이트이다.

배경기술

[0005] 광범위한 세균들은 경미한 질병부터 심각한 질병까지 유발하는 감염을 야기할 수 있다. 세균 감염은 종종 항생제에 의해 치료된다. 그러나, 항생제 내성 세균 균주의 출현은 감염의 치료를 어렵게 만들었다. 항생제 내성 감염은 항생제에 의해 용이하게 치료될 수 있는 감염에 비해 더 큰 장애 및 사망을 종종 초래한다. 질병 통제 및 예방 센터(CDC)에 따르면, 미국에서 매년 적어도 2백만 명의 사람들이 감염을 치료하도록 디자인된 항생제들 중 하나 이상의 항생제에 대한 내성을 가진 세균에 의한 심각한 감염을 획득한다. 매년 적어도 23,000명의 사람들이 이 항생제 내성 감염의 직접적인 결과로서 사망한다. 이 추정치는 신중한 가정에 기반을 두었고 최소 추정치 일 가능성 있다. 더 많은 환자들이 세균 감염에 의해 악화된 다른 상태로 인해 사망할 수 있다. 제1선 항생제 치료법에 이은 제2선 항생제 치료법이 내성에 의해 제한되거나 이용될 수 없을 때, 건강관리 제공자는 환자에서 더 높은 독성을 나타낼 수 있고 종종 더 비싸고 덜 효과적일 수 있는 항생제를 사용할 수밖에 없다. 많은 사례들에서, 항생제 내성 감염은 연장된 또는 더 비싼 치료를 요구하고, 입원을 연장하고, 추가 의사 방문 및 건강 관리 이용을 필요하게 만든다.

[0006] 항생제의 사용은 전 세계에서 항생제 내성을 유발하는 가장 중요한 요인들 중 하나이다. 항생제는 인간 의약에서 사용되는 가장 통상적으로 처방되는 약물들에 속한다. 그러나, CDC에 따르면, 사람들을 위해 처방된 모든 항생제들 중 최대 50%의 항생제들은 필요하지 않거나 처방된 바와 같이 최적으로 효과적이지는 않다. 항생제는 질환을 예방하거나, 제어하거나 치료하고 식품 생산 동물의 성장을 촉진하기 위해 식품 동물에서도 통상적으로 사용된다. 세균의 내성 균주는 사람들 사이에 퍼질 수 있거나, 식품을 포함하는, 환경의 비인간 공급원들로부터 퍼질 수 있다.

[0007] 세균 감염을 치료하고 예방하고 진단하는 새로운 방법을 개발할 필요성이 있다.

선행기술문헌**특허문헌**

(특허문헌 0001) 미국공개공보 제 2015-0344524 호 (2015. 12. 3 공개)

(특허문헌 0002) 미국공개공보 제 2011-0117621 호 (2011. 5. 19 공개)

(특허문헌 0003) 국제공개공보 제 2012-097333 호 (2012. 7. 19 공개)

발명의 내용**[0008] 요약**

[0009]

적어도 부분적으로, 본 개시는 세균, 예를 들면, 그람 음성 세균, 예를 들면, 그람 음성 세균의 외막에 있는 리포폴리사카라이드(LPS)에 결합하고 본원에 개시된 기능적 성질 및 구조적 성질을 포함하는 항체 분자 또는 항체 분자-약물 접합체(ADC)를 제공한다. 한 실시양태에서, ADC는 항-LPS 항체 분자에 부위 특이적으로 커플링된(예를 들면, 접합된) 항균 웨პ타이드를 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 항-LPS 항체 분자에 각각 부위 특이적으로 커플링된(예를 들면, 접합된) 복수의 항균 웨პ타이드들을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 LPS의 코어 영역에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 슈도모나스 애루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) LPS의 모노사카라이드 성분(예를 들면, 헵토스)에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 (예를 들면, 슈도모나스 애루기노사에서) 코어 LPS의 인산화된(예를 들면, 과다인산화된 또는 이인산화된) HepI 잔기에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 상이한 속, 종 및/또는 아종의 하나 이상의 세균, 예를 들면, 그람 음성 세균에 결합하고/하거나, 이 세균을 억제하고/하거나, 이 세균의 생존력을 감소시킨다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8로부터 선택된다. 한 실시양태에서, ADC는 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 표 1 또는 8에 기재된 하나 이상의 중쇄 가변 영역 및/또는 하나 이상의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 표 1 또는 8에 기재된 하나 이상의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상의 경쇄 CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 항균 웨პ타이드, 예를 들면, 본원, 예를 들면, 표 3, 6A 또는 6B, 또는 도 4, 15a, 15b 또는 36에 기재된 항균 웨პ타이드를 포함한다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, 항체 분자와 항균 웨პ타이드의 접합은 항체 분자 및/또는 항균 웨პ타이드의 하나 이상의 성질을 개선할 수 있다고, 예를 들면, 상이한 속, 종 및/또는 아종의 하나 이상의 세균, 예를 들면, 하나 이상의 그람 음성 세균을 억제하거나 이 세균의 생존력을 감소시키는 항균 웨პ타이드의 능력을 개선할 수 있다고 생각된다. 항체 분자, ADC 또는 항균 웨პ타이드를 코딩하는 핵산 분자, 발현 벡터, 숙주 세포, 조성물(예를 들면, 약학 조성물), 키트, 및 항체 분자, ADC 또는 항균 웨პ타이드를 제조하는 방법도 제공된다. 본원에 개시된 항체 분자, ADC 및 항균 웨პ타이드는 예를 들면, 그람 음성 세균(예를 들면, 슈도모나스, 예를 들면, 슈도모나스 애루기노사)에 의해 야기되었거나 이러한 세균과 관련된 세균 감염 또는 관련 장애를 치료하고/하거나, 예방하고/하거나 진단하는 데 (단독으로, 또는 다른 물질 또는 치료법과 함께) 사용될 수 있다.

[0010]

따라서, 한 양태에서, 본 개시는 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항-LPS 항체 분자) 및 공유결합된 항균 웨პ타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 웨პ타이드)를 포함하는 항체 분자-약물 접합체(ADC)로서, 상기 항체 분자가 변형된 설파타제(sulfatase) 모티프를 포함하는 것인 ADC를 제공한다.

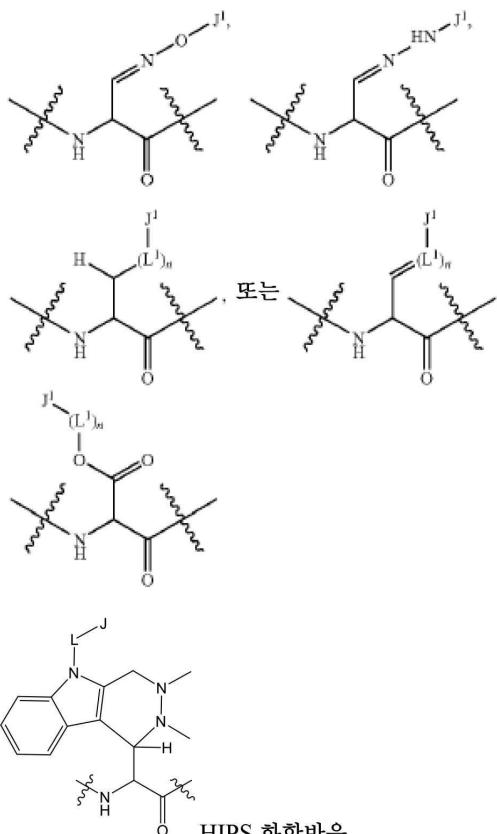
[0011]

한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 하기 식을 가진다:

X₁(FGly¹)X₂Z₂X₃Z₃

[0013]

상기 식에서, FGly'는 하기 화학식을 갖고:



[0014]

상기 화학식에서, J₁은 공유결합된 항균 펩타이드이고;

[0016]

L₁은 각각 알킬렌, 치환된 알킬렌, 알케닐렌, 치환된 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 치환된 아릴렌, 사이클로알킬렌, 치환된 사이클로알킬렌, 헤테로아릴렌, 치환된 헤테로아릴렌, 헤테로사이클렌, 치환된 헤�테로사이클렌, 아실, 아미도, 아실옥시, 우레타닐렌, 티오에스테르, 설포닐, 설폰아미드, 설포닐 에스테르, -O-, -S-, -NH-, 및 치환된 아민으로부터 독립적으로 선택된 2가 모이어티이고;

[0017]

n은 0 내지 40으로부터 선택된 수이고;

[0018]

Z₂는 프롤린 또는 알라닌 잔기이고;

[0019]

X₁은 존재하거나 부재하고, 존재할 때 임의의 아미노산이되, 설파타제 모티프가 폴리펩타이드의 N-말단에 존재할 때 X₁이 존재하고;

[0020]

X₂ 및 X₃은 각각 독립적으로 임의의 아미노산이고;

[0021]

Z₃은 염기성 아미노산이다.

[0022]

한 실시양태에서, 항체 분자는 폴딩된 상태로 존재할 때 공유결합된 항균 펩타이드를 용매 접근 가능한 표면 위에 제시한다.

[0023]

한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 이종의 변형된 설파타제 모티프이다. 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 12개 이하(예를 들면, 11개 이하, 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하 또는 6개 이하)의 아미노산 잔기들을 포함하거나 이 아미노산 잔기들로 구성된다.

[0024]

한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 항체 분자 쇄의 N-말단, 항체 분자 쇄의 C-말단, 또는 항체 분자의 용매 접근 가능한 루프에서 ADC에 위치한다. 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 항체 분자의 중쇄(또는 이의 단편)에 위치한다. 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 중쇄의 불변 영역(예를 들면, CH₁, CH₂ 또는 CH₃)에 위치한다. 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 중쇄 불변 영역의 말단(예를 들면, C-말

단)에 위치한다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 중쇄 불변 영역의 말단(예를 들면, C-말단) 이외의 중쇄 불변 영역 내의 영역에 위치한다. 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 항체 분자의 경쇄(또는 이의 단편)에 위치한다. 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 경쇄의 불변 영역에 위치한다. 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 경쇄 불변 영역의 말단(예를 들면, C-말단)에 위치한다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 경쇄 불변 영역의 말단(예를 들면, C-말단) 이외의 경쇄 불변 영역 내의 영역에 위치한다.

[0025] 한 실시양태에서, ADC는 복수의 변형된 설파타제 모티프들을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 2개 이상(예를 들면, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상)의 변형된 설파타제 모티프들을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 3개 이상(예를 들면, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상)의 변형된 설파타제 모티프들을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 4개 이상(예를 들면, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상)의 변형된 설파타제 모티프들을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 4개의 변형된 설파타제 모티프들을 포함한다.

[0026] 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 항체 분자 쇄의 N-말단, 항체 분자 쇄의 C-말단, 또는 항체 분자의 용매 접근 가능한 루프에서 ADC에 위치한다. 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 항체 분자의 중쇄(또는 이의 단편), 경쇄(또는 이의 단편) 또는 둘 모두에 위치한다. 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 중쇄의 불변 영역(예를 들면, CH1, CH2 또는 CH3 중 하나 이상), 경쇄의 불변 영역, 또는 둘 모두에 위치한다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 변형된 설파타제 모티프를 각각 포함하는 2개 이상의 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 변형된 설파타제 모티프를 각각 포함하는 2개 이상의 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하고, 이때 각각의 중쇄는 2개의 변형된 설파타제 모티프(예를 들면, CH1에서 하나, 그리고 CH3에서 하나; CH1에서 하나, 그리고 CH2에서 하나; 또는 CH2에서 하나, 그리고 CH3에서 하나)를 포함한다.

[0027] 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 유연성 링커에 의해 분리된 변형된 설파타제 모티프를 포함하는 콘카타머(concatamer)로서 제공된다.

[0028] 한 실시양태에서, Z₃은 아르기닌(R)이다. 한 실시양태에서, 존재할 때 X₁, X₂ 및 X₃은 각각 독립적으로 지방족 아미노산, 황 함유 아미노산 또는 극성 비하전된 아미노산이다. 한 실시양태에서, X₁은 존재할 때 L, M, V, S 또는 T이다. 한 실시양태에서, X₂ 및 X₃은 각각 독립적으로 S, T, A, V, G 또는 C이다. 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 식 L(FGly')TPSR(서열번호 168)을 가진다.

[0029] 또 다른 양태에서, 본 개시는 하기 식의 아미노산 서열을 가진 설파타제 모티프를 포함하는 알데하이드 태그부착된 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항-LPS 항체 분자)를 특징으로 한다:

[0030] X₁Z₁X₂Z₂X₃Z₃

[0031] 상기 식에서,

[0032] Z₁은 시스테인, 세린 또는 2-포르밀글리신 잔기이고;

[0033] Z₂는 프롤린 또는 알라닌 잔기이고;

[0034] X₁은 존재하거나 부재하고, 존재할 때 임의의 아미노산이되, 이종 설파타제 모티프가 알데하이드 태그부착된 폴리펩타이드의 N-말단에 있을 때 X₁이 존재하고;

[0035] X₂ 및 X₃은 각각 독립적으로 임의의 아미노산이고;

[0036] Z₃은 염기성 아미노산이다.

[0037] 한 실시양태에서, 항체 분자는 폴딩된 상태로 존재할 때 공유결합된 항균 웨بت아이드를 용매 접근 가능한 표면 위에 제시할 수 있다.

[0038] 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 이종 설파타제 모티프이다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 비변형된 설파타제 모티프이다. 또 다른 실시양태에서, 설파타제 모티프는 변형된 설파타제 모티프이다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 (예를 들면, 11개 이하, 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하 또는 6개 이하)의 아미노산 잔기들을 포함하거나 이 아미노산 잔기들로 구성된다.

[0039] 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 항체 분자 쇄의 N-말단, 항체 분자 쇄의 C-말단, 또는 항체 분자의 용매

접근 가능한 루프에 위치한다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 항체 분자의 중쇄(또는 이의 단편)에 위치한다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 중쇄의 불변 영역(예를 들면, CH1, CH2 또는 CH3)에 위치한다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 중쇄 불변 영역의 말단(예를 들면, C-말단)에 위치한다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 중쇄 불변 영역의 말단(예를 들면, C-말단) 이외의 중쇄 불변 영역 내의 영역에 위치한다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 항체 분자의 경쇄(또는 이의 단편)에 위치한다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 경쇄 불변 영역의 말단(예를 들면, C-말단)에 위치한다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 경쇄 불변 영역 내의 영역에 위치한다.

[0040] 한 실시양태에서, 항체 분자는 복수의 설파타제 모티프들을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개 이상(예를 들면, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상)의 설파타제 모티프들을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 3개 이상(예를 들면, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상)의 변형된 설파타제 모티프들을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 4개 이상(예를 들면, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상)의 변형된 설파타제 모티프들을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 4개의 변형된 설파타제 모티프들을 포함한다.

[0041] 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 항체 분자 쇄의 N-말단, 항체 분자 쇄의 C-말단, 또는 항체 분자의 용매 접근 가능한 루프에 위치한다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 항체 분자의 중쇄(또는 이의 단편), 경쇄(또는 이의 단편) 또는 둘 모두에 위치한다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 중쇄의 불변 영역(예를 들면, CH1, CH2 또는 CH3 중 하나 이상), 경쇄의 불변 영역 또는 둘 모두에 위치한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 설파타제 모티프를 각각 포함하는 2개 이상의 중쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 변형된 설파타제 모티프를 각각 포함하는 2개 이상의 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하고, 이때 각각의 중쇄는 2개의 변형된 설파타제 모티프(예를 들면, CH1에서 하나, 그리고 CH3에서 하나; CH1에서 하나, 그리고 CH2에서 하나; 또는 CH2에서 하나, 그리고 CH3에서 하나)를 포함한다.

[0042] 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 유연성 링커에 의해 분리된 변형된 설파타제 모티프를 포함하는 콘카타미로서 제공된다.

[0043] 한 실시양태에서, Z_3 은 아르기닌(R)이다. 한 실시양태에서, 존재할 때 X_1 , X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 지방족 아미노산, 황 함유 아미노산 또는 극성 비하전된 아미노산이다. 한 실시양태에서, X_1 은 존재할 때 L, M, V, S 또는 T이다. 한 실시양태에서, X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 S, T, A, V, G 또는 C이다. 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 식 LCTPSR(서열번호 169)을 가진다.

[0044] 한 양태에서, 본 개시는 항체 분자의 알데하이드와 항균 웨بت아이드의 반응성 기 사이의 반응이 일어나게 하는 조건 하에서 알데하이드 태그부착된 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 알데하이드 태그부착된 항-LPS 항체 분자)를 항균 웨بت아이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 웨بت아이드)와 접촉시킴으로써, ADC를 생성하는 단계를 포함하는 ADC의 제조 방법을 제공한다.

[0045] 한 실시양태에서, 알데하이드 태그부착된 항체 분자는 2-포르밀-글리신 잔기(예를 들면, Z_1 에서 FGly')를 포함한다. 한 실시양태에서, 항균 웨بت아이드는 아미노옥시 또는 하이드라자이드 반응성 기를 포함한다.

[0046] 한 실시양태에서, 상기 방법은 반응 혼합물에서 알데하이드 태그부착된 항체 분자와 항균 웨بت아이드를 조합하는 단계를 포함한다.

[0047] 한 실시양태에서, 항균 웨بت아이드는 항균 웨بت아이드 대 항체 분자의 원하는 비를 제공하기에 충분한 양으로 항체 분자와 접촉하거나 반응 혼합물에 제공된다. 한 실시양태에서, 항균 웨بت아이드 대 항체 분자의 비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1 또는 8:1 이상이다. 한 실시양태에서, 항균 웨بت아이드 대 항체 분자의 비는 약 4:1이다.

[0048] 한 실시양태에서, 알데하이드 태그부착된 항체 분자와 항균 웨بت아이드는 하이드라자노-이소-피테트-스펜글러(Hydrazino-iso-Pictet-Spengler)(HIPS) 라이케이션에 의해 커플링된다. 또 다른 실시양태에서, 알데하이드 태그부착된 항체 분자와 항균 웨بت아이드는 옥심 및 하이드라자이드를 사용한 접합과 후속되는 환원에 의해 커플링된다.

[0049] 한 실시양태에서, 상기 방법은 예를 들면, 반응 혼합물로부터 ADC를 단리(예를 들면, 정제)하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 알데하이드 태그부착된 항체 분자는 알데하이드 태그부착된 항체 분자가 항균 웨بت아이드와 접촉하기 전에(예를 들면, 알데하이드 태그부착된 항체 분자가 반응 혼합물에서 항균 웨بت아이드와 조합되

기 전에) 풀딩된다.

[0050] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 방법에 의해 생성된 ADC를 제공한다.

[0051] 한 양태에서, 본 개시는 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항-LPS 항체 분자) 및 공유결합된 항균 펩타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 펩타이드)를 포함하는 ADC, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물(예를 들면, 약학 조성물)로서, 상기 항체 분자가 본원에 기재된 변형된 설파타제 모티프를 포함하는 것인 조성물을 제공한다.

[0052] 한 양태에서, 본 개시는 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항-LPS 항체 분자) 및 항균 펩타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 펩타이드)를 포함하는 ADC를 포함하는 반응 혼합물로서, 상기 항체 분자가 본원에 기재된 설파타제 모티프(예를 들면, 변형된 설파타제 모티프)를 포함하는 것인 반응 혼합물을 제공한다.

[0053] 한 양태에서, 본 개시는 ADC, 또는 ADC를 포함하는 약학 조성물을, 세균 감염 또는 관련 장애의 치료 또는 예방에 효과적인 양으로 이러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 세균 감염 또는 관련 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 ADC가 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항-LPS 항체 분자) 및 공유결합된 항균 펩타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 펩타이드)를 포함하고 상기 항체 분자가 본원에 기재된 변형된 설파타제 모티프를 포함하는 것인 방법을 특징으로 한다.

[0054] 한 실시양태에서, 세균 감염은 그람 음성 세균과 관련되어 있다. 한 실시양태에서, 세균 감염은 슈도모나스 감염이다. 한 실시양태에서, 세균 감염은 슈도모나스 애루기노사와 관련되어 있다.

[0055] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 알데하이드 태그부착된 항-LPS 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 특징으로 한다.

[0056] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 에피토프에 결합하는 항체 분자 또는 ADC를 제공한다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 변형된 설파타제 모티프(예를 들면, 본원에 기재된 변형된 설파타제 모티프)를 포함한다.

[0057] 한 양태에서, 본 개시는 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항-LPS 항체 분자) 및 공유결합된 항균 펩타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 펩타이드)를 포함하는 ADC로서, 상기 항균 펩타이드가 (a) 라이신 접합(예를 들면, 항체 반응성 기로서 표면 노출된 라이신을 사용함); (b) 쇄간 디설파이드(예를 들면, HC-HC 또는 HC-LC를 연결하는 디설파이드를 사용함); (c) 비천연 아미노산(예를 들면, 알데하이드, 아자이드 또는 알킨으로 치환된 아미노산); 또는 (d) 생체분해성 중합체(예를 들면, 라이신 또는 티올)를 통해 항체 분자에 커플링된 것인 ADC를 제공한다.

[0058] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 (a)를 통해 항체 분자에 커플링된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 항균 펩타이드의 활성화된 아미노산에 직접적으로 접합된다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 라이신은 티올 반응성 기로 전환되고, 티올 반응성 기를 가진 항체 분자는 티올화된 항균 펩타이드에 라이게이션된다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 라이신은 유리 티올로 전환되고, 유리 티올을 가진 항체 분자는 티올 반응성 항균 펩타이드에 라이게이션된다.

[0059] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 (b)를 통해 항체 분자에 커플링된다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 쇄간 디설파이드는 환원되고, 환원된 쇄간 디설파이드를 가진 항체 분자는 티올 반응성 항균 펩타이드에 라이게이션된다.

[0060] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 (c)를 통해 항체 분자에 커플링된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 클릭(click) 화학반응의 이용을 통해 항균 펩타이드에 라이게이션된다(Kolb et al. Angew Chem Int Ed Engl. 2001; 40(11):2004-2021; Evans Australian Journal of Chemistry. 2007; 60(6): 384-395).

[0061] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 (d)를 통해 항체 분자에 커플링된다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 생체분해성 중합체에 라이게이션되고, 상기 중합체는 항체 분자에 라이게이션된다.

[0062] 한 실시양태에서, ADC는 조성물(예를 들면, 약학 조성물)로 제공된다.

[0063] 한 실시양태에서, ADC 또는 약학 조성물은 대상체에서 세균 감염(예를 들면, 그람 음성 세균, 예를 들면, 슈도모나스 애루기노사와 관련된 감염) 또는 관련 장애를 치료하거나 예방하는 데 사용된다.

[0064] 따라서, 일부 양태에서, 본 개시는 하기 성질들 중 1종 이상의 성질(예를 들면, 1종, 2종, 3종, 4종, 5종, 6종, 7종, 8종, 9종, 10종, 11종, 12종, 13종, 14종, 15종, 16종, 17종, 18종, 19종, 20종, 21종, 22종, 23종,

24종, 25종, 26종 또는 27종의 성질, 또는 이들 전부)을 가진 항체 분자-약물 접합체(ADC), 예를 들면, 본원에 기재된 항체 분자 및 항균 웨بت아이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 웨بت아이드)를 포함하는 ADC를 제공한다:

- [0065] a) 높은 친화성, 예를 들면, 약 100 nM 미만, 전형적으로 약 10 nM, 보다 전형적으로 약 10 내지 0.01 nM, 약 5 내지 0.01 nM, 약 3 내지 0.05 nM, 약 1 내지 0.1 nM 또는 더 강한, 예를 들면, 약 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05 또는 0.01 nM 미만의 해리 상수(K_D)로 상이한 속, 종 및/또는 아종의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상)의 그람 음성 세균(예를 들면, 장내세균과(*Enterobacteriaceae*)(예를 들면, 클렙시엘라(*Klebsiella*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 시겔라(*Shigella*), 에스케리키아(*Escherichia*), 살모넬라(*Salmonella*) 또는 시트로박터(*Citrobacter*), 예를 들면, 범-내성 장내세균과)로부터의 하나 이상의 세균, 슈도모나스로부터의 하나 이상의 세균, 악시네토박터(*Acinetobacter*)로부터의 하나 이상의 세균, 또는 이들의 임의의 조합)에 결합하거나;
- [0066] b) 높은 친화성, 예를 들면, 약 100 nM 미만, 전형적으로 약 10 nM, 보다 전형적으로 약 10 내지 0.01 nM, 약 5 내지 0.01 nM, 약 3 내지 0.05 nM, 약 1 내지 0.1 nM 또는 더 강한, 예를 들면, 약 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05 또는 0.01 nM 미만의 해리 상수(K_D)로 리포폴리사카라이드(LPS)에 결합하거나;
- [0067] c) 예를 들면, 본원에 기재된 방법으로, 예를 들면, ADC의 최소 억제 농도(MIC)를 측정함으로써 확인될 때, 상이한 속, 종 및/또는 아종의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상)의 그람 음성 세균을 억제하거나;
- [0068] d) 예를 들면, 본원에 기재된 방법에 의해 측정될 때, 예를 들면, 몰 기준으로, 항균 웨بت아이드 단독에 비해 더 낮은 MIC, 예를 들면, 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 100배, 200배, 500배 또는 1,000배 더 낮은 MIC로 상이한 속, 종 및/또는 아종의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상)의 그람 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 하나 이상의 그람 음성 세균)을 억제하거나;
- [0069] e) 예를 들면, 본원에 기재된 방법으로, 예를 들면, 최소 살균 농도(MBC)를 측정함으로써 확인될 때, 상이한 속, 종 및/또는 아종의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상)의 그람 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 하나 이상의 그람 음성 세균)의 생존력을 감소시키거나;
- [0070] f) 예를 들면, 본원에 기재된 방법에 의해 측정될 때, 예를 들면, 몰 기준으로, 항균 웨بت아이드 단독에 비해 더 낮은 MBC, 예를 들면, 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 100배, 200배, 500배 또는 1,000배 더 낮은 MBC로 상이한 속, 종 및/또는 아종의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상)의 그람 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 하나 이상의 그람 음성 세균)의 생존력을 감소시키거나;
- [0071] g) 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들면, 옵소닌식균작용 활성(OPA) 어세이에 의해 측정될 때, OPA를 나타내거나;
- [0072] h) LPS의 에피토프, 예를 들면, 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6에 의해 인식되는 에피토프와 동일하거나 유사한 에피토프에 특이적으로 결합하거나;
- [0073] i) 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6과 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 보이거나;
- [0074] j) 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6을 포함하는 ADC와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 보이거나;
- [0075] k) 표 1 또는 8에 기재된 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 보이거나;
- [0076] l) 표 1 또는 8에 기재된 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함하

는 ADC와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 보이거나;

[0077] m) 표 1 또는 8에 기재된 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 경쇄 CDR, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6의 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 경쇄 CDR을 포함하는 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 보이거나;

[0078] n) 표 1 또는 8에 기재된 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 경쇄 CDR, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6의 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 경쇄 CDR을 포함하는 ADC와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 보이거나;

[0079] o) 표 1 또는 8에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 보이거나;

[0080] p) 표 1 또는 8에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 ADC와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 보이거나;

[0081] q) 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6인 제2 항체 분자와 그람 음성 세균, LPS 또는 둘 모두의 결합을 억제하거나, 예를 들면, 경쟁적으로 억제하거나;

[0082] r) 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6인 제2 항체 분자를 포함하는 제2 ADC와 그람 음성 세균, LPS 또는 둘 모두의 결합을 억제하거나, 예를 들면, 경쟁적으로 억제하거나;

[0083] s) 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6인 제2 항체 분자와 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합하거나;

[0084] t) 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6인 제2 항체 분자를 포함하는 제2 ADC와 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합하거나;

[0085] u) 그람 음성 세균, LPS 또는 둘 모두에의 결합에 대해 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6인 제2 항체 분자와 경쟁하거나;

[0086] v) 그람 음성 세균, LPS 또는 둘 모두에의 결합에 대해 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6인 제2 ADC를 포함하는 제2 ADC와 경쟁하거나;

[0087] w) 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6의 1종 이상의 생물학적 성질을 갖거나;

[0088] x) 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6을 포함하는 ADC의 1종 이상의 생물학적 성질을 갖거나;

[0089] y) 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6을 포함하는 ADC의 1종 이상의 약물동력학적 성질을 갖거나;

[0090] z) 예를 들면, 본원에 기재된 혼합 미생물 사멸 어세이에 의해 측정될 때, 제2 속, 종 또는 아종(예를 들면, i). 콜라이(*E. coli*), 클렙시엘라 종, 또는 둘 모두)으로부터의 그람 음성 세균의 생존력의 감소에 비해 높은 선택성, 예를 들면, 적어도 2배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배, 200배, 500배 또는 1000배 더 높은 % 사멸로 제1 속, 종 또는 아종(예를 들면, 슈도모나스)으로부터의 그람 음성 세균의 생존력을 감소시키거나;

[0091] aa) 높은 친화성, 예를 들면, 약 200 pM 이하, 예를 들면, 약 150 pM 이하, 약 120 pM 이하, 약 100 pM 이하, 약 80 pM 이하, 약 60 pM 이하 또는 약 40 pM 이하, 예를 들면, 약 40 pM 내지 약 120 pM, 약 50 pM 내지 110 pM, 약 60 pM 내지 100 pM, 약 40 pM 내지 80 pM, 또는 80 pM 내지 120 pM의 결합력 EC₅₀으로 하나 이상의 슈도모나스 애루기노사 균주(예를 들면, 표 7에 기재된 하나 이상의 슈도모나스 애루기노사 균주)에 결합하거나;

- [0092] bb) 예를 들면, 동물 모델, 예를 들면, 본원에 기재된 뮤린 급성 폐렴 모델을 이용함으로써 측정될 때, 예를 들면, 세균 존재량을 적어도 2배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배, 200배, 500배 또는 1000배 이상 감소시킴으로써 생체내에서 상이한 속, 종 및/또는 아종의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상)의 그람 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 하나 이상의 그람 음성 세균, 예를 들면, 슈도모나스 애루기노사)을 억제한다.
- [0093] 따라서, 일부 양태에서, 본 개시는 하기 성질들 중 1종 이상의 성질(예를 들면, 1종, 2종, 3종, 4종, 5종, 6종, 7종, 8종, 9종, 10종, 11종, 12종, 13종, 14종 또는 15종의 성질, 또는 이들 전부)을 가진 항체 분자, 예를 들면, 본원에 기재된 항체 분자를 제공한다:
- [0094] a) 높은 친화성, 예를 들면, 약 100 nM 미만, 전형적으로 약 10 내지 0.01 nM, 약 5 내지 0.01 nM, 약 3 내지 0.05 nM, 약 1 내지 0.1 nM 또는 더 강한, 예를 들면, 약 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05 또는 0.01 nM 미만의 해리 상수(K_D)로 상이한 속, 종 및/또는 아종의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상)의 그람 음성 세균(예를 들면, 장내세균과(예를 들면, 클렙시엘라, 엔테로박터, 시켈라, 에스케리키아, 살모넬라 또는 시트로박터, 예를 들면, 범-내성 장내세균과)로부터의 하나 이상의 세균, 슈도모나스로부터의 하나 이상의 세균, 악시네토박터로부터의 하나 이상의 세균, 또는 이들의 임의의 조합)에 결합하거나;
- [0095] b) 높은 친화성, 예를 들면, 약 100 nM 미만, 전형적으로 약 10 nM, 보다 전형적으로 약 10 내지 0.01 nM, 약 5 내지 0.01 nM, 약 3 내지 0.05 nM, 약 1 내지 0.1 nM 또는 더 강한, 예를 들면, 약 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05 또는 0.01 nM 미만의 해리 상수(K_D)로 리포폴리사카라이드 (LPS)에 결합하거나;
- [0096] c) 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들면, 옵소닌식균작용 활성(OPA) 어세이에 의해 측정될 때, OPA를 나타내거나;
- [0097] d) LPS의 에피토프, 예를 들면, 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6에 의해 인식되는 에피토프와 동일하거나 유사한 에피토프에 특이적으로 결합하거나;
- [0098] e) 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6과 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 보이거나;
- [0099] f) 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6을 포함하는 ADC와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 보이거나;
- [0100] g) 표 1 또는 8에 기재된 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 보이거나;
- [0101] h) 표 1 또는 8에 기재된 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 경쇄 CDR, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6의 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 경쇄 CDR을 포함하는 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 보이거나;
- [0102] i) 표 1 또는 8에 표시된 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 보이거나;
- [0103] j) 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6인 제2 항체 분자와 그람 음성 세균, LPS 또는 둘 모두의 결합을 억제하거나, 예를 들면, 경쟁적으로 억제하거나;
- [0104] k) 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6인 제2 항체 분자와 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합하거나;
- [0105] l) 그람 음성 세균, LPS 또는 둘 모두에의 결합에 대해 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6인 제2 항체 분자와 경

챙하거나;

- [0106] m) 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6의 1종 이상의 생물학적 성질을 갖거나;
- [0107] n) 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6의 1종 이상의 생물학적 성질을 갖거나;
- [0108] o) 표 1 또는 8로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, mAb001(예를 들면, 인간화된 mAb001), A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6의 1종 이상의 약물동력학적 성질을 갖거나;
- [0109] p) 높은 친화성, 예를 들면, 약 200 pM 이하, 예를 들면, 약 150 pM 이하, 약 120 pM 이하, 약 100 pM 이하, 약 80 pM 이하, 약 60 pM 이하 또는 약 40 pM 이하, 예를 들면, 약 40 pM 내지 약 120 pM, 약 50 pM 내지 110 pM, 약 60 pM 내지 100 pM, 약 40 pM 내지 80 pM, 또는 80 pM 내지 120 pM의 결합력 EC₅₀으로 하나 이상의 슈도모나스 애루기노사 균주(예를 들면, 표 7에 기재된 하나 이상의 슈도모나스 애루기노사 균주)에 결합한다.
- [0110] 한 양태에서, 본 개시는 a) 리포폴리사카라이드(LPS)에 결합하는 항체 분자 및 b) 항균 펩타이드를 포함하는 항체 분자-약물 접합체(ADC)를 특징으로 한다.
- [0111] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 LPS의 코어 펜타사카라이드 영역에 결합한다. 한 실시양태에서, 코어 펜타사카라이드 영역은 하나 이상(예를 들면, 2개)의 Kdo 잔기 및 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 Hep 잔기를 포함한다. 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 하나 이상(예를 들면, 2개)의 Kdo 잔기 또는 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 Hep 잔기, 또는 이들의 임의의 조합에 결합한다.
- [0112] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 108)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 109, 145 또는 146 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0113] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 108)을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 109, 145 또는 146 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0114] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 108)을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 109, 145 또는 146 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.
- [0115] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0116] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된

mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0117] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0118] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 108)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 109, 145 또는 146 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0119] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 108)을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 109, 145 또는 146 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0120] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 108)을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 109, 145 또는 146 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0121] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 105)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 106)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3;

또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0122] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 105)을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 106)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0123] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 105)을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 106)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0124] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0125] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0126] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0127] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 105)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 106)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을

포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

- [0128] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 105)을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 106)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0129] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 105)을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 106)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.
- [0130] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 하나 이상의 인간 또는 인간 유래의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 프레임워크(framework)를 추가로 포함한다.
- [0131] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 103 또는 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 103 또는 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)을 포함한다.
- [0132] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 104 또는 119 내지 137 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 104 또는 119 내지 137 중 임의의 아미노산 서열)을 포함한다.
- [0133] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 103 또는 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 104 또는 119 내지 137 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다.
- [0134] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 103 또는 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001 또는 인간화된 mAb001의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 104 또는 119 내지 137 중 임의의 아미노산 서열)을 포함한다.
- [0135] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 2개의 중쇄 가변 영역들 및 2개의 경쇄 가변 영역들을 포함하거나 이들로 구성된다. 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 Fab, F(ab')₂, Fv 또는 단일 쇄 Fv 단편(scFv)을 포함한다.
- [0136] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 중쇄 불변 영역, 경쇄 불변 영역, 또는 둘 모두를 추가로 포함한다. 한

실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 IgG 항체 분자, 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgM 항체 분자가 아니다. 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 카파 또는 람다 경쇄로부터의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0137] 한 실시양태에서, 항체 분자는 단일클론 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인간화된 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 단리된 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 합성 항체 분자이다.

[0138] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 예를 들면, 상이한 속, 종, 아종 및/또는 균주의 하나 이상의 세균, 예를 들면, 하나 이상의 그람 음성 세균에 결합한다.

[0139] 한 실시양태에서, 하나 이상의 그람 음성 세균은 장내세균과의 종(예를 들면, 클렙시엘라, 엔테로박터, 시겔로, 에스케리키아, 살모넬라, 예르시니아 또는 시트로박터, 예를 들면, 범-내성 장내세균과의 종), 슈도모나스의 종, 악시네토박터의 종, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0140] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 하기 세균들 중 하나 이상의 세균에 결합한다: 클렙시엘라 뉴모니아 (*Klebsiella pneumonia*)(예를 들면, 클렙시엘라 뉴모니아 아종 오자나(*ozaenae*), 클렙시엘라 뉴모니아 아종 뉴모니아(*pneumoniae*) 또는 클렙시엘라 뉴모니아 아종 리노스클레로마티스(*rhinoscleromatis*)), 엔테로박터 칸세로게노우스(*Enterobacter cancerogenous*), 엔테로박터 클로아카(*Enterobacter cloacae*), 엔테로박터 호르마케이(*Enterobacter hormaechei*), 엔테로박터 아스부리아(*Enterobacter asburiae*), 시겔라 보이디이(*Shigella boydii*), 시겔라 디센테리아(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigella flexneri*), 시겔라 소네이(*Shigella sonnei*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*)(예를 들면, 에스케리키아 콜라이 ATCC 11775, 에스케리키아 콜라이 ATCC 25922, 에스케리키아 콜라이 ATCC 35401, 또는 에스케리키아 콜라이 ATCC 43895), 에스케리키아 페르구소니아(*Escherichia fergusonii*), 살모넬라 콜레라수이스(*Salmonella choleraesuis*), 살모넬라 콜레라수이스 아종 인디카(*indica*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 살모넬라 비르초우(*Salmonella virchow*), 살모넬라 파라티피(*Salmonella paratyphi*) B, 살모넬라 티피뮤리움(*Salmonella typhimurium*), 살모넬라 파라티피 A, 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 콜레라수이스 아종 아리조나(*arizonae*), 살모넬라 콜레라수이스 아종 디아리조나(*diarizonae*), 살모넬라 콜레라수이스 아종 하우테나(*houtenae*), 살모넬라 본고리(*Salmonella bongori*), 시트로박터 세들라키이(*Citrobacter sedlakii*), 시트로박터 브라아키이(*Citrobacter braakii*), 시트로박터 웨르크마니이(*Citrobacter werkmanii*), 시트로박터 프레운디이(*Citrobacter freundii*), 시트로박터 영가(*Citrobacter youngae*), 시트로박터 아말로나티쿠스(*Citrobacter amalonaticus*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 예르시니아 프레데릭센니이(*Yersinia frederiksenii*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 슈도튜버콜로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*), 슈도모나스 애루기노사, 악시네토박터 바우만니이(*Acinetobacter baumannii*), 또는 이들의 임의의 조합. 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 슈도모나스 애루기노사에 결합한다.

[0141] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 내성(예를 들면, 본원에 기재된 하나 이상의 항생제에 대한 내성) 슈도모나스 애루기노사 균주에 결합한다. 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 돌연변이체 슈도모나스 애루기노사 균주에 결합한다. 한 실시양태에서, 슈도모나스 애루기노사 균주는 wapQ 유전자 내에 돌연변이를 가진다. 한 실시양태에서, 슈도모나스 애루기노사 균주는 galU 유전자 내에 돌연변이를 가진다.

[0142] 한 실시양태에서, 하나 이상의 세균은 하나 이상의 항생제 내성 세균, 예를 들면, 하나 이상의 다중 약물 내성 그람 음성 세균이다.

[0143] 한 실시양태에서, 하나 이상의 항생제 내성 세균은 슈도모나스(예를 들면, 슈도모나스 애루기노사), 장내세균과(예를 들면, 클렙시엘라 뉴모니아 또는 이. 콜라이), 또는 악시네토박터(예를 들면, 악시네토박터 바우만니이)로부터 선택된다.

[0144] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 하기 세균들 중 하나 이상의 세균에 결합한다: 엔테로코커스 파시움 (*Enterococcus faecium*)(예를 들면, 반코마이신 내성(VRE) 엔테로코커스 파시움), 스타필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*)(예를 들면, 메티실린 내성(MRSA) 스타필로코커스 아우레우스), 클로스트리듐 디피실 (*Clostridium difficile*), 악시네토박터 바우만니이(예를 들면, 다중 약물 내성(MDR) 악시네토박터), 슈도모나스 애루기노사(예를 들면, 다중 약물 내성(MDR) 슈도모나스 애루기노사, 예를 들면, 카바페넴 내성 슈도모나스 애루기노사), 장내세균과(예를 들면, 이. 콜라이, 클렙시엘라 뉴모니아, 또는 엔테로박터 종, 예를 들면, 카바페넴 내성 장내세균과(CRE)), 네이세리아 고노로에아(*N. gonorrhoeae*)(예를 들면, 약물 내성 네이세리아 고노

로애아), 살모넬라(예를 들면, 약물 내성 살모넬라), 시겔라(예를 들면, 약물 내성 시겔라), 확장된 스펙트럼 β -락타마제(ESBL)를 생성하는 세균, 또는 마이코박테리움 튜버클로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)(예를 들면, 약물 내성 마이코박테리움 튜버클로시스).

[0145] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 표 7의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 모든)의 슈도모나스 애루기노사 균주에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 표 7의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 모든)의 다중 약물 내성 슈도모나스 애루기노사 균주에 결합한다.

[0146] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 예를 들면, ELISA 방법에 의해 측정될 때 높은 친화성, 예를 들면, 약 10 nM 미만의 K_D 로 LPS에 결합한다.

[0147] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 1×10^{-4} , 5×10^{-5} 또는 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 보다 더 느린 K_{off} 로 LPS에 결합한다. 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 1×10^{-4} , 5×10^{-4} , 1×10^{-5} 또는 $5 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 보다 더 빠른 K_{on} 으로 LPS에 결합한다.

[0148] 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들면, OPA 어세이에 의해 측정될 때 읍소닌식균작용 활성을 가진다.

[0149] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 LPS에서 하나 이상(예를 들면, 2개)의 Kdo 잔기 및/또는 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 Hep 잔기를 포함하는 에피토프에 결합한다.

[0150] 한 실시양태에서, a) 리포폴리사카라이드(LPS)에 결합하는 항체 분자는 b) 항균 펩타이드에 커플링(예를 들면, 융합)된다.

[0151] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항균 펩타이드에 커플링(예를 들면, 융합)된다. 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항균 펩타이드의 N-말단 방향으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항균 펩타이드의 C-말단 방향으로 존재한다. 한 실시양태에서, VH는 항균 펩타이드와 융합되어, 예를 들면, 오픈 리딩 프레임에 의해 코딩된 융합 폴리펩타이드를 형성한다.

[0152] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항균 펩타이드에 간접적으로 커플링(예를 들면, 융합)되고, 예를 들면, 이때 중쇄 가변 영역의 C-말단은 불변 영역, 링커 또는 둘 모두를 통해 항균 펩타이드의 N-말단에 커플링(예를 들면, 융합)된다.

[0153] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 항균 펩타이드에 커플링(예를 들면, 융합)된다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항균 펩타이드의 N-말단 방향으로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항균 펩타이드의 C-말단 방향으로 존재한다. 한 실시양태에서, VL은 항균 펩타이드와 융합되어, 예를 들면, 오픈 리딩 프레임에 의해 코딩된 융합 폴리펩타이드를 형성한다.

[0154] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항균 펩타이드에 간접적으로 커플링(예를 들면, 융합)되고, 예를 들면, 이때 경쇄 가변 영역의 C-말단은 불변 영역, 링커 또는 둘 모두를 통해 항균 펩타이드의 N-말단에 커플링(예를 들면, 융합)된다.

[0155] 한 실시양태에서, 항체 분자는 소르타제(sortase) 인식 서열을 포함하는 소르타제 수용자 서열을 포함한다. 예를 들면, 소르타제 인식 서열은 아미노산 서열 LPXTG(예를 들면, 스타필로코커스 아우레우스 소르타제 A의 경우)(서열번호 160) 또는 LPXTA(예를 들면, 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*) 소르타제 A의 경우)(서열번호 161)를 가질 수 있고, 이때 X는 임의의 아미노산 잔기일 수 있다. 한 실시양태에서, 소르타제 인식 서열은 LPETG(서열번호 162)이다. 소르타제 수용자 서열은 소르타제 인식 서열 이외의 추가 서열(들)을 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 소르타제 수용자 서열은 링커 서열, 예를 들면, 글리신-세린 펩타이드 링커 서열의 텐덤 반복부(tandem repeat)(예를 들면, (GS)₁₅(서열번호 157))를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 중쇄는 예를 들면, C-말단에서 소르타제 수용자 서열을 포함한다. 항체 분자의 경쇄는 예를 들면, C-말단에서 소르타제 수용자 서열을 포함한다.

[0156] 한 실시양태에서, 항체 분자의 중쇄는 제1 소르타제 수용자 서열을 포함하고 항체 분자의 경쇄는 제2 소르타제 수용자 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 소르타제 수용자 서열, 예를 들면, 제1 소르타제 인식 서열은 아미노산 서열 (GS)₆LPETGGG(서열번호 24)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 소르타제 수용자 서열, 예를 들면,

제2 소르타제 수용자 서열은 아미노산 서열 P(G₄S)₂LPETGGSG(서열번호 26)를 포함한다.

[0157] 한 실시양태에서, ADC는 도 37에 기재된 바와 같이 링커 서열, 소르타제 인식 서열, 또는 둘 모두를 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함한다. 한 실시양태에서, ADC의 각각의 중쇄는 도 37에 기재된 바와 같이 링커 서열, 소르타제 인식 서열, 또는 둘 모두를 포함한다. 한 실시양태에서, ADC의 각각의 경쇄는 도 37에 기재된 바와 같이 링커 서열, 소르타제 인식 서열, 또는 둘 모두를 포함한다.

[0158] 한 실시양태에서, ADC는 2개 이상(예를 들면, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상)의 항균 웨بت아이드들을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 4개의 항균 웨بت아이드들을 포함한다. 한 실시양태에서, 항균 웨بت아이드를 중 적어도 2개의 항균 웨بت아이드들은 동일하거나 실질적으로 동일하다. 한 실시양태에서, 항균 웨بت아이드들 중 적어도 2개의 항균 웨بت아이드들은 상이하다. 예를 들면, 복수의 항균 웨بت아이드들은 항체 분자(예를 들면, 중쇄(또는 이의 일부), 경쇄(또는 이의 일부), 또는 둘 모두)에 커플링(예를 들면, 융합)될 수 있다.

[0159] 한 실시양태에서, ADC는 예를 들면, 간접적으로, 예를 들면, 불변 영역, 링커 또는 둘 모두를 통해 중쇄 가변 영역에 각각 커플링(예를 들면, 융합)된 2개 이상(예를 들면, 3개 또는 4개)의 동일한 또는 실질적으로 동일한 항균 웨بت아이드들을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 예를 들면, 간접적으로, 예를 들면, 불변 영역, 링커 또는 둘 모두를 통해 경쇄 가변 영역에 각각 커플링(예를 들면, 융합)된 2개 이상(예를 들면, 3개 또는 4개)의 동일한 또는 실질적으로 동일한 항균 웨بت아이드들을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 예를 들면, 간접적으로, 예를 들면, 불변 영역, 링커 또는 둘 모두를 통해 중쇄 가변 영역에 각각 커플링(예를 들면, 융합)된 2개의 동일한 또는 실질적으로 동일한 항균 웨بت아이드들을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 예를 들면, 간접적으로, 예를 들면, 불변 영역, 링커 또는 둘 모두를 통해 경쇄 가변 영역에 각각 커플링(예를 들면, 융합)된 2개의 동일한 또는 실질적으로 동일한 항균 웨بت아이드들을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 적어도 4개의 동일한 또는 실질적으로 동일한 항균 웨بت아이드들을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 2개의 중쇄 가변 영역들 및 2개의 경쇄 가변 영역들을 포함하고, 각각의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은 예를 들면, 간접적으로, 예를 들면, 불변 영역, 링커 또는 둘 모두를 통해 적어도 하나의 항균 웨بت아이드에 커플링(예를 들면, 융합)된다.

[0160] 한 실시양태에서, 항균 웨بت아이드는 효소적 접합(예를 들면, 소르타제 반응)에 의해 항체 분자에 커플링된다. 한 실시양태에서, 항균 웨بت아이드는 화학적 접합에 의해 항체 분자에 커플링된다.

[0161] 한 실시양태에서, ADC는 예를 들면, 항균 웨بت아이드 단독의 최소 억제 농도(MIC)보다 더 낮은, 예를 들면, 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 100배 더 낮은 MIC를 가짐으로써, 그람 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그람 음성 세균)을 억제하는 데 있어서, 예를 들면, 이 그람 음성 세균의 생장, 병독성 또는 감염성을 억제하는 데 있어서 항균 웨بت아이드 또는 항체 분자 단독보다 더 효과적이다.

[0162] 한 실시양태에서, ADC는 예를 들면, 항균 웨بت아이드 단독의 MIC보다 더 낮은, 예를 들면, 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 100배 더 낮은 최소 살균 농도(MBC)를 가짐으로써, 그람 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그람 음성 세균)의 생존력을 감소시키는 데 있어서, 예를 들면, 이 그람 음성 세균을 사멸시키는 데 있어서 항균 웨بت아이드 또는 항체 분자 단독보다 더 효과적이다.

[0163] 한 실시양태에서, ADC는 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들면, OPA 어세이에 의해 측정될 때, 읍소 닌식균작용 활성을 가진다(예를 들면, 호중구의 Fc 수용체(FcR)에 결합될 때 식균된다).

[0164] 한 실시양태에서, ADC는 예를 들면, 그람 양성 세균(예를 들면, 그람 양성 세균)에 대한 최소 억제 농도(MIC)보다 더 낮은, 예를 들면, 적어도 2배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배, 200배, 500배 또는 1000배 더 낮은, 그람 음성 세균(예를 들면, 그람 음성 세균)에 대한 MIC를 가짐으로써, 그람 양성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그람 양성 세균)을 억제하지 않는다, 예를 들면, 이 그람 양성 세균의 생장, 병독성 또는 감염성을 억제하지 않는다.

[0165] 한 실시양태에서, ADC는 예를 들면, 그람 양성 세균(예를 들면, 그람 양성 세균)에 대한 최소 살균 농도(MBC)보다 더 낮은, 예를 들면, 적어도 2배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배, 200배, 500배 또는 1000배 더 낮은, 그람 음성 세균(예를 들면, 그람 음성 세균)에 대한 MBC를 가짐으로써, 그람 양성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그람 양성 세균)의 생존력을 감소시키지 않는다, 예를 들면, 이 그람 양성 세균을 사멸시키지 않는다. 한 실시

양태에서, 그램 양성 세균은 스타필로코커스 아우레우스이다.

[0166] 한 실시양태에서, ADC는 마이크로바이옴(microbiome)을 변경시키지 않거나 실질적으로 변경시키지 않는다(예를 들면, 마이크로바이옴 보존적이다).

[0167] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 알파-나선 항균 펩타이드, 예를 들면, 잔기 i와 i+4가 동일한 면 위에 있는 회전을 포함하는 펩타이드를 포함하거나 이러한 펩타이드로 구성된다.

[0168] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 본원에 기재된 아미노산 서열, 예를 들면, 서열번호 67 내지 80, 94 내지 102, 147 내지 156, 158, 159, 163, 164, 또는 246 내지 256 중 임의의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하거나 이 아미노산 서열로 구성된다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 본원에 기재된 아미노산 서열, 예를 들면, 서열번호 67 내지 80, 94 내지 102, 147 내지 156, 158, 159, 163, 164, 또는 246 내지 256 중 임의의 아미노산 서열을 포함하거나 이 아미노산 서열로 구성된다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 카복스아미드 기(예를 들면, C-말단 카복스아미드 작용기)를 포함한다.

[0169] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상의 D-아미노산을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항균 펩타이드의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%의 아미노산 잔기는 D-아미노산이다.

[0170] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 제1 시스테인 잔기 및 제2 시스테인 잔기를 포함하고, 이때 제1 시스테인 잔기는 제2 시스테인 잔기에 교차결합된다.

[0171] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 예를 들면, 하기 세균들 중 2개, 3개 또는 모든 세균들에 대한 항균 활성을 가진 넓은 스펙트럼 항균 펩타이드이다: 장내세균과의 적어도 한 종(예를 들면, 클렙시엘라, 엔테로박터, 시겔라, 에스케리키아, 살모넬라, 예르시니아 또는 시트로박터, 예를 들면, 범-내성 장내세균과의 하나 이상의 종), 슈도모나스의 적어도 한 종, 또는 악시네토박터의 적어도 한 종.

[0172] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 예를 들면, 하기 세균들 중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 모든 세균들에 대한 항균 활성을 가진 넓은 스펙트럼 항균 펩타이드이다: 클렙시엘라의 적어도 한 종, 엔테로박터의 적어도 한 종, 시겔라의 적어도 한 종, 에스케리키아의 적어도 한 종, 살모넬라의 적어도 한 종, 예르시니아의 적어도 한 종, 또는 시트로박터의 적어도 한 종.

[0173] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 본원에 기재된 세균 균주, 예를 들면, 에스케리키아 콜라이(예를 들면, 에스케리키아 콜라이 ATCC 25922), 슈도모나스 애루기노사(예를 들면, 슈도모나스 애루기노사 ATCC 27853), 또는 둘 모두에 대한 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ 미만, 예를 들면, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 또는 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 미만의 최소 억제 농도(MIC)를 가진다.

[0174] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 본원에 기재된 세균 균주, 예를 들면, 에스케리키아 콜라이(예를 들면, 에스케리키아 콜라이 ATCC 25922), 슈도모나스 애루기노사(슈도모나스 애루기노사 ATCC 27853), 또는 둘 모두에 대한 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ 미만, 예를 들면, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 또는 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 미만의 최소 살균 농도(MBC)를 가진다.

[0175] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 예를 들면, 각각 적혈구 용혈 어세이 및 MIC 어세이에 의해 측정될 때, 낮은 용혈 활성을 가진다, 예를 들면, 그램 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그램 음성 세균)에 대해 4:1보다 더 큰(예를 들면, 8:1, 16:1, 24:1 또는 32:1보다 더 큰) 부분적 용해 농도(PLC) 대 MIC 비를 가진다. 한 실시양태에서, PLC는 50%의 적혈구의 용해를 야기하는 농도(예를 들면, 최소 농도)이다.

[0176] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 예를 들면, 각각 적혈구 용혈 어세이 및 MIC 어세이에 의해 측정될 때, 낮은 용혈 활성을 가진다, 예를 들면, 그램 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그램 음성 세균)에 대해 4:1보다 더 큰(예를 들면, 8:1, 16:1, 24:1 또는 32:1보다 더 큰) 부분적 용해 농도(PLC) 대 MIC 비를 가진다. 한 실시양태에서, MLC는 100%의 적혈구의 용해를 야기하는 농도(예를 들면, 최소 농도)이다.

[0177] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 ADC 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물, 예를 들면, 약학 조성물을 특징으로 한다.

[0178] 한 양태에서, 본 개시는 세균 감염 또는 관련 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 세균 감염 또는 관련 장애의 치료 또는 예방에 효과적인 양으로 본원에 기재된 ADC 또는 본원에 기재된 약학 조성물을, 이러한 치료 또

는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0179] 한 실시양태에서, 세균 감염은 그람 음성 세균 감염이다. 한 실시양태에서, 장애는 그람 음성 세균 감염에 의해 야기되거나 그람 음성 세균 감염과 관련되어 있다.

[0180] 한 실시양태에서, ADC는 0.1 내지 100 mg/kg, 예를 들면, 0.1 내지 50 mg/kg 또는 1 내지 10 mg/kg, 예를 들면, 1 내지 5 mg/kg, 또는 5 내지 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, ADC는 정맥내로, 피하로 또는 비내로 투여되거나 흡입에 의해 투여된다.

[0181] 한 실시양태에서, ADC는 세균 감염 또는 관련 장애와 관련된 증상의 발병 전에 투여된다. 한 실시양태에서, ADC는 세균 감염 또는 관련 장애와 관련된 증상의 발병 시 또는 후에 투여된다.

[0182] 한 실시양태에서, 대상체는 폐렴(예를 들면, 지역사회 획득 폐렴, 환기구 관련 세균성 폐렴(VABP) 및 병원 획득 세균성 폐렴(HABP)), 요로 감염(UTI), 폐혈증, 뇌수막염, 설사(예를 들면, 여행자의 설사), 연조직 감염, 피부 감염, 균혈증, 호흡계 감염(예를 들면, 하부 호흡관 감염), 심내막염, 복강내 감염, 폐혈성 관절염, 골수염, CNS 감염, 안 감염, 담낭염, 담관염, 뇌수막염(예를 들면, 신생아 뇌수막염), 장티푸스, 식중독, 위장염, 장염, 세균성이질, 혈류 감염, 복강내 폐혈증, 뇌농양, 뇌수막염, 폐혈증(예를 들면, 신생아 폐혈증), 관절 감염, 골 감염, 위장 감염 또는 상처 감염 중 하나 이상을 가진다. 한 실시양태에서, 대상체는 약화된 면역 시스템을 가진다. 한 실시양태에서, 대상체는 낭성 섬유증을 가진다. 한 실시양태에서, 대상체는 화상을 앓는다.

[0183] 한 실시양태에서, 세균 감염은 병원내 감염 또는 병원 획득 감염이다. 한 실시양태에서, 세균 감염과 관련된 장애는 병원내 감염 또는 병원 획득 감염과 관련되어 있다.

[0184] 한 실시양태에서, 대상체는 인간 또는 동물이다. 한 실시양태에서, 대상체는 면역손상된 환자, 예를 들면, HIV 감염 또는 AIDS, 암, 고령 장기 이식, 줄기 세포 이식, 겸상 세포 질환 또는 무비증, 또는 선천성 면역 결핍, 만성 염증성 상태, 달팽이관 임플란트, 영양실조 또는 뇌척수액 누출을 가진 대상체이다. 한 실시양태에서, 대상체는 건강 전문가이다.

[0185] 한 실시양태에서, 대상체는 18세 이하, 예를 들면, 15세 이하, 12세 이하, 9세 이하, 6세 이하 또는 3세 이하의 대상체이다. 한 실시양태에서, 대상체는 적어도 60세, 예를 들면, 적어도 65세, 적어도 70세, 적어도 75세 또는 적어도 80세의 대상체이다.

[0186] 한 실시양태에서, 방법은 제2 항균제 또는 항균 요법, 예를 들면, 항생제 또는 파지 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0187] 한 실시양태에서, 항생제는 아미노글리코사이드(예를 들면, 아미카신(amicin), 젠타미신(gentamicin), 카나마이신(kanamycin), 네오마이신(neomycin), 네틸미신(netilmicin), 토브라마이신(tobramycin), 파로모마이신(paromomycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 또는 스페티노마이신(spectinomycin)), 안사마이신(ansamycin)(예를 들면, 젤다나마이신(geldanamycin), 허비마이신(herbimycin), 또는 리파시민(rifaximin)), 카바세펜(carbacephem)(예를 들면, 로라카페프(loracarbef)), 카바페넴(carbapenem)(예를 들면, 에르타페넴(ertapenem), 도리페넴(doripenem), 이미페넴(imipenem)/실라스타틴(cilastatin), 또는 메로페넴(meropenem)), 세팔로스포린(cephalosporin)(세파드록실(cefadroxil), 세파졸린(cefazolin), 세팔로틴(cefalotin), 세팔로틴(cefalothin), 세팔렉신(cephalexin), 세파클로르(cefaclor), 세파만돌(cefamandole), 세폭시틴(cefoxitin), 세프프로질(cefprozil), 세푸록сим(cefuroxime), 세펙сим(cefixime), 세프디니르(cefdinir), 세프디토렌(cefditoren), 세포페라존(cefoperazone)(예를 들면, 설박탐(sulbactam)과 병용), 세포탁сим(cefotaxime), 세프포독심(cefpodoxime), 세프타지딘(ceftazidime), 세프티부텐(ceftibuten), 세프티족심(ceftizoxime), 세프트리악손(ceftriaxone), 세페펩(cefepime), 세프타롤린 포사밀(ceftaroline fosamill), 또는 세프토비프롤(ceftobiprole)), 글리코펩타이드(예를 들면, 테이코플라닌(teicoplanin), 반코마이신(vancomycin), 텔라반신(telavancin), 달바반신(dalbavancin), 또는 오리타반신(oritavancin)), 린코사마이드(lincosamide)(예를 들면, 클린다마이신(clindamycin) 또는 린코마이신(lincomycin)), 리포펩타이드(예를 들면, 립토마이신(daptomycin)), 마크롤라이드(macrolide)(예를 들면, 아지쓰로마이신(azithromycin), 클라리쓰로마이신(clarithromycin), 디리쓰로마이신(dirithromycin), 에리쓰로마이신(erythromycin), 록시쓰로마이신(roxithromycin), 트롤레안도마이신(troleandomycin), 텔리쓰로마이신(telithromycin), 또는 스피라마이신(spiramycin)), 모노박탐(monobactam)(예를 들면, 아즈트레오남(aztreonam)), 니트로푸란(nitrofuran)(예를 들면, 푸라졸리돈(furazolidone) 또는 니트로푸란토인(nitrofurantoin)), 옥사졸리디논(oxazolidinone)(예를 들면, 리네졸리드(linezolid), 포시졸리드(posizolid), 라데졸리드(radezolid), 토레졸리드(torezolid)), 페니실

린(penicilline)(예를 들면, 아목시실린(amoxicillin), 암피실린(ampicillin), 아즐로실린(azlocillin), 카베니실린(carbenicillin), 클록사실린(cloxacillin), 디클록사실린(dicloxacillin), 플루클록사실린(flucloxacillin), 메즐로실린(mezlocillin), 메티실린(methicillin), 나프실린(nafcillin), 옥사실린(oxacillin), 페니실린 g, 페니실린 v, 피페라실린(piperacillin), 페니실린 g, 테모실린(temocillin), 또는 티카실린(ticarcillin)), 페니실린 조합(예를 들면, 아목실린/클라불라네이트(clavulanate), 암피실린/설박탐, 피페라실린/타조박탐, 또는 티카실린/클라불라네이트), 폴리펩타이드(예를 들면, 박시트라신(bacitracin), 콜리스틴(colistin), 또는 폴리미신(polymyxin) b), 퀴놀론/플루오로퀴놀론(예를 들면, 시프로플록사신(ciprofloxacin), 에녹사신(enoxacin), 가티플록사신(gatifloxacin), 제미플록사신(gemifloxacin), 레보플록사신(levofloxacin), 로메플록사신(lomefloxacin), 목시플록사신(moxifloxacin), 날리딕스산(nalidixic acid), 노르플록사신(norfloxacin), 오플록사신(ofloxacin), 트로바플록사신(trovaflloxacin), 그레파플록사신(grepafloxacin), 스파플록사신(sparfloxacin), 또는 테마플록사신(temafloxacin)), 설폰아미드(예를 들면, 마페나이드(mafenide), 설파세타마이드(sulfacetamide), 설파디아진(sulfadiazine), 은 설파디아진, 설파디메톡신(sulfadimethoxine), 설파메티졸(sulfamethizole), 설파메톡사졸(sulfamethoxazole), 설파닐리마이드(sulfanilimide), 설파살라진(sulfasalazine), 설피속사졸(sulfisoxazole), 트리메토프림-설파메톡사졸(trimethoprim-sulfamethoxazole)(코-트리목사졸(co-trimoxazole)), 또는 설폰아미도크리소이딘(sulfonamidochrysoidine)), 테트라사이클린(예를 들면, 데메클로사이클린(demeclocycline), 독시사이클린(doxycycline), 미노사이클린(minocycline), 옥시테트라사이클린(oxytetracycline), 또는 테트라사이클린(tetracycline)), 마이코박테리아에 대한 약물(예를 들면, 클로파지민(clofazimine), 땁손(dapsone), 카프레오마이신(capreomycin), 사이클로세린(cycloserine), 에탐부톨(ethambutol), 에티온아마이드(ethionamide), 이소니아지드(isoniazid), 피라진아마이드(pyrazinamide), 리팜핀(rifampin), 리파부틴(rifabutin), 리파펜틴(rifapentine), 또는 스트렙토마이신(streptomycin)), 또는 기타(예를 들면, 아르스펜아민(arsphenamine), 클로람페니콜(chloramphenicol), 포스포마이신(fosfomycin), 푸시드산(fusidic acid), 메트로니다졸(metronidazole), 뮤피로신(mupirocin), 플라텐시마이신(platensimycin), 퀴누프리스틴(quinupristin)/달포프리스틴(dalfopristin), 티암페니콜(thiamphenicol), 티게사이클린(tigecycline), 티니다졸(tinidazole), 또는 트리메토프림(trimethoprim))으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0188]

한 실시양태에서, 항생제는 레보플록사신, 시프로플록사신, 젠타미신, 세프트리악손, 오플록사신, 아미카신, 토브라마이신, 아스트레오남, 또는 이미페넴/실라스타틴으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 항생제는 콜리스틴 또는 메로페넴이다.

[0189]

한 실시양태에서, ADC가 투여되기 전, ADC의 투여와 동시에, 또는 ADC가 투여된 후, 제2 항균제 또는 항균 요법이 투여된다.

[0190]

조합 투여될 때, ADC, 추가 물질(예를 들면, 제2 또는 제3 물질), 또는 둘 모두는 예를 들면, 단일요법으로서 개별적으로 사용된 각각의 물질의 양 또는 용량보다 더 높거나 더 낮거나, 이 양 또는 용량과 동일한 양 또는 용량으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, ADC, 추가 물질(예를 들면, 제2 또는 제3 물질), 또는 둘 모두의 투여되는 양 또는 용량은 예를 들면, 단일요법으로서 개별적으로 사용된 각각의 물질의 양 또는 용량보다 더 낮다(예를 들면, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50% 더 낮다). 또 다른 실시양태에서, 원하는 효과(예를 들면, 세균 생장의 억제 또는 세균 감염의 치료)를 야기하는 ADC, 추가 물질(예를 들면, 제2 또는 제3 물질), 또는 둘 모두의 양 또는 용량은 더 낮다(예를 들면, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50% 더 낮다).

[0191]

한 실시양태에서, ADC 및 제2 항균제 또는 항균 요법의 투여는 본원에 기재된 세균, 예를 들면, 슈도모나스 애루기노사를 억제하는(예를 들면, 사멸시키는) 데 있어서 상승작용적 효과를 야기한다. 예를 들면, ADC가 그의 최소 억제 농도(MIC)의 약 50%로 사용될 때, 제2 항균제의 MIC는 적어도 2배, 4배, 8배, 12배, 16배, 20배, 24배, 28배, 32배, 36배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 100배 감소된다.

[0192]

한 양태에서, 본 개시는 세균 감염(예를 들면, 그람 음성 세균 감염)을 억제하거나 감소시키는 방법으로서, 이러한 억제 또는 감소를 필요로 하는 세포(예를 들면, 샘플) 또는 대상체를, 세균 감염의 억제 또는 감소에 효과적인 양의 본원에 기재된 ADC 또는 본원에 기재된 약학 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0193]

한 실시양태에서, ADC는 시험관내에서, 생체외에서 또는 생체내에서 세포 또는 대상체와 접촉된다.

[0194]

한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 세균 감염(예를 들면, 그람 음성 세균 감염) 또는 관련 장애를 치료하거나

나 예방하는 데 사용될, 본원에 기재된 ADC를 특징으로 한다.

[0195] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 세균 감염(예를 들면, 그람 음성 세균 감염) 또는 관련 장애를 치료하거나 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서 본원에 기재된 ADC의 용도를 특징으로 한다.

[0196] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 ADC 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 포함하는 키트를 특징으로 한다.

[0197] 한 실시양태에서, 키트는 ADC 또는 약학 조성물의 사용 설명서도 포함한다.

[0198] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 ADC 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 포함하는 용기를 특징으로 한다.

[0199] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 ADC, 예를 들면, VH, VL 또는 둘 모두, 또는 본원에 기재된 바와 같이 항균 웨타이드에 커플링(예를 들면, 융합)된, 본원에 기재된 항체 분자의 중쇄, 경쇄 또는 둘 모두를 코딩하는 핵산 분자(예를 들면, 단리된 핵산 분자)를 특징으로 한다.

[0200] 한 실시양태에서, 핵산 분자는 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열, 예를 들면, 서열번호 81 내지 93, 113 또는 114 중 임의의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0201] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 핵산 분자를 포함하는 벡터를 특징으로 한다.

[0202] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 핵산 분자 또는 본원에 기재된 벡터를 포함하는 세포(예를 들면, 단리된 세포)를 특징으로 한다.

[0203] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 ADC를 제조하는 방법으로서, ADC의 제조를 허용하는 조건 하에서 본원에 기재된 세포를 배양함으로써, 본원에 기재된 ADC를 제조하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0204] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 ADC를 제조하는 방법으로서, 소르타제 매개 반응이 일어나게 하는 조건 하에서 소르타제의 존재 하에서 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항체 분자)를 웨타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 웨타이드 및 임의적으로 소르타제 기증자 서열을 포함하는 웨타이드)와 접촉시킴으로써, ADC를 제조하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0205] 한 실시양태에서, 항체 분자는 소르타제 수용자 서열, 예를 들면, 본원에 기재된 소르타제 수용자 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 중쇄는 예를 들면, C-말단에서 소르타제 수용자 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 경쇄는 예를 들면, C-말단에서 소르타제 수용자 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 소르타제 수용자 서열은 링커 서열, 예를 들면, 글리신-세린 웨타이드 링커 서열의 탠덤 반복부를 추가로 포함한다.

[0206] 한 실시양태에서, 항체 분자의 중쇄는 제1 소르타제 수용자 서열을 포함하고, 항체 분자의 경쇄는 제2 소르타제 수용자 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 소르타제 수용자 서열, 예를 들면, 제1 소르타제 인식 서열은 아미노산 서열 $(GS)_6LPETGGG$ (서열번호 24)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 소르타제 수용자 서열, 예를 들면, 제2 소르타제 수용자 서열은 아미노산 서열 $P(G_4S)_2LPETGGSG$ (서열번호 26)를 포함한다.

[0207] 한 실시양태에서, 웨타이드는 본원에 기재된 아미노산 서열, 예를 들면, 서열번호 67 내지 80, 94 내지 102, 147 내지 156, 158, 159, 163, 164, 또는 246 내지 256 중 임의의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드는 본원에 기재된 아미노산 서열, 예를 들면, 서열번호 67 내지 80, 94 내지 102, 147 내지 156, 158, 159, 163, 164, 또는 246 내지 256 중 임의의 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드는 카복스아미드 기(예를 들면, C-말단 카복스아미드 작용기)를 포함한다.

[0208] 한 실시양태에서, 1.5 mg/ml 항체 분자를 소르타제 수용자 서열당 20 몰 당량의 소르타제 기증자 웨타이드 및 75 몰 당량의 소르타제 수용자 서열당 1 몰 당량의 소르타제와 접촉시킨다. 한 실시양태에서, 접촉을 150 mM NaCl, 50 mM Tris(pH 7.5) 및 10 mM CaCl₂의 존재 하에서 수행한다. 한 실시양태에서, 접촉을 예를 들면, 2시간 내지 48시간, 예를 들면, 18시간 내지 24시간, 예를 들면, 20시간 동안 18°C 내지 37°C, 예를 들면, 25°C에서 수행한다. 한 실시양태에서, 소르타제는 소르타제 A 웨타들연변이체이다.

[0209] 한 실시양태에서, 예를 들면, Q-TOF 질량 분광측정으로 소르타제 매개 반응을 검출하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 예를 들면, 겔 전기영동으로 ADC를 정제하는 단계를 추가로 포함한다.

- [0210] 한 양태에서, 본 개시는 (i) 소르타제, 예를 들면, 본원에 기재된 소르타제, 및 (ii) 본원에 기재된 항체 분자, 본원에 기재된 항균 웨타이드 또는 둘 모두를 포함하는 반응 혼합물을 특징으로 한다.
- [0211] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 항체 분자를 특징으로 한다.
- [0212] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들면, VH, VL 또는 둘 모두; 또는 본원에 기재된 항체 분자의 중쇄, 경쇄 또는 둘 모두를 코딩하는 핵산 분자(예를 들면, 단리된 핵산 분자)를 특징으로 한다.
- [0213] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 항체 분자를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터를 특징으로 한다.
- [0214] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 항체 분자를 코딩하는 핵산 분자 또는 본원에 기재된 벡터를 포함하는 세포(예를 들면, 단리된 세포)를 특징으로 한다.
- [0215] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 항체 분자를 제조하는 방법으로서, 항체 분자의 제조를 허용하는 조건 하에서 본원에 기재된 세포를 배양함으로써, 본원에 기재된 항체 분자를 제조하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.
- [0216] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 항균 웨타이드(예를 들면, 단리된 또는 합성 항균 웨타이드)를 특징으로 한다.
- [0217] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 항균 웨타이드를 코딩하는 핵산 분자(예를 들면, 단리된 핵산 분자)를 특징으로 한다.
- [0218] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 항균 웨타이드를 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터를 특징으로 한다.
- [0219] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 항균 웨타이드를 코딩하는 핵산 분자 또는 본원에 기재된 벡터를 포함하는 세포(예를 들면, 단리된 세포)를 특징으로 한다.
- [0220] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 항균 웨타이드를 제조하는 방법으로서, 항균 웨타이드의 제조를 허용하는 조건 하에서 본원에 기재된 세포를 배양함으로써, 본원에 기재된 항균 웨타이드를 제조하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.
- [0221] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 항체 분자와 동일한 에피토프 또는 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체 분자를 특징으로 한다.
- [0222] 한 양태에서, 본 개시는 a) 본원에 기재된 항체 분자와 동일한 에피토프 또는 실질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체 분자; 및 b) 항균 웨타이드, 예를 들면, 본원에 기재된 항균 웨타이드를 포함하는 ADC를 특징으로 한다.
- [0223] 한 양태에서, 본 개시는 본원에 기재된 항체 분자와 결합에 대해 경쟁하는 항체 분자를 특징으로 한다.
- [0224] 한 양태에서, 본 개시는 a) 본원에 기재된 항체 분자와 결합에 대해 경쟁하는 항체 분자; 및 b) 항균 웨타이드, 예를 들면, 본원에 기재된 항균 웨타이드를 포함하는 ADC를 특징으로 한다.
- [0225] 본 개시는 상기 양태들 및/또는 실시양태들 중 어느 하나 이상의 양태 및/또는 실시양태의 모든 조합들뿐만 아니라, 상세한 설명 및 실시예에 기재된 실시양태들 중 어느 하나 이상의 실시양태와의 조합도 고려한다.
- [0226] 본원의 조성을 및 방법의 다른 특징, 목적 및 장점은 설명 및 도면, 및 청구범위로부터 자명해질 것이다.
- [0227] 도면 및 표가 여기에 함께 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0228] 도 1은 여러 예시적 그람 음성 세균들의 코어 웨타사카라이드의 조성 및 구조를 보여준다.
- 도 2는 ELISA에 의해 확인된, 항체 3E7과 이. 콜라이(Eco) 및 클렙시엘라 뉴모니아(Kpn)의 결합을 보여준다.
- 도 3은 ELISA에 의해 확인된, 항체 A001-25와 이. 콜라이(Eco) 및 클렙시엘라 뉴모니아(Kpn)의 결합을 보여준다.
- 도 4는 예시적 알파-나선 웨타이드(서열번호 158)를 가교결합시키는 과정을 보여준다.
- 도 5는 예시적 MIC 어세이의 관독결과를 보여준다.

도 6은 QTof를 이용한 소르타제 라이게이션 생성물의 질량 분광측정 특징규명을 보여준다. 모든 샘플들을 분석 전에 DTT로 환원시켰다. 상부: 52,201에서의 소르타제 태그부착된 중쇄는 펩타이드 서열에 근거한 이론적 분자량에 상응하고; 하부: 소르타제 라이게이션된 반응 생성물은 라이게이션된 구축물에 대한 이론적 분자량에 상응하는 강한 신호를 55002에서 보여준다.

도 7은 항체 2C7과 대표적인 이. 콜라이(Eco), 클렙시엘라 뉴모니아(Kpn) 및 살모넬라 티피뮤리움(Sty) 균주들의 결합을 보여준다.

도 8은 항체 3D6과 대표적인 이. 콜라이(Eco), 클렙시엘라 뉴모니아(Kpn) 및 살모넬라 티피뮤리움(Sty) 균주들의 결합을 보여준다.

도 9는 항체 3E7과 대표적인 이. 콜라이(Eco), 클렙시엘라 뉴모니아(Kpn) 및 살모넬라 티피뮤리움(Sty) 균주들의 결합을 보여준다.

도 10은 항체 3G1과 대표적인 이. 콜라이(Eco), 클렙시엘라 뉴모니아(Kpn) 및 살모넬라 티피뮤리움(Sty) 균주들의 결합을 보여준다.

도 11a는 $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 예시적 ADC를 사용한 혼합 미생물 사멸 어세이에서 슈도모나스, 이. 콜라이 및 클렙시엘라 종의 % 사멸을 보여준다.

도 11b는 $125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 예시적 항체만을 사용한 혼합 미생물 사멸 어세이에서 슈도모나스, 이. 콜라이 및 클렙시엘라 종의 % 사멸을 보여준다.

도 11c는 $0.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 예시적 펩타이드만을 사용한 혼합 미생물 사멸 어세이에서 슈도모나스, 이. 콜라이 및 클렙시엘라 종의 % 사멸을 보여준다.

도 11d는 $125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 항체와 $0.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 펩타이드의 조합을 사용한 혼합 미생물 사멸 어세이에서 슈도모나스, 이. 콜라이 및 클렙시엘라 종의 % 사멸을 보여준다.

도 12는 예시적 ADC와 슈도모나스 애루기노사 균주의 결합을 보여준다.

도 13은 예시적 ADC와 세균 표면의 결합을 보여준다.

도 14는 뮤린 급성 폐렴 모델에서 폐 내의 세균 존재량의 감소를 보여준다.

도 15a는 스테이플링(stapling)이 없는 예시적 AMP의 혈청 안정성을 보여준다. 도 15a는 서열번호 101을 개시한다.

도 15b는 스테이플링이 있는 예시적 AMP의 혈청 안정성을 보여준다. 도 15b는 서열번호 159를 개시한다.

도 15c는 최적화되지 않은 페이로드(payload)와 최적화된 페이로드 사이의 혈청 안정성의 차이를 보여준다.

도 16은 세포 기반 비색 어세이에 의해 측정된 내독소(슈도모나스 LPS) 신호에 대한 항체 mAb001의 효과를 보여준다.

도 17은 슈도모나스에 대한 예시적 ADC의 선택적 사멸 활성을 보여준다.

도 18a는 뮤린 급성 폐렴 모델에서 예시적 ADC에 의한 폐 내의 세균 존재량의 감소를 보여준다(공-투여 연구 아암(arm)).

도 18b는 뮤린 급성 폐렴 모델에서 예시적 ADC에 의한 폐 내의 세균 존재량의 감소를 보여준다(비내 연구 아암).

도 19는 예시적 ADC의 생체이용률을 보여준다.

도 20은 인간 혈청에서의 예시적 L-아미노산 함유 항균 펩타이드의 안정성을 보여준다.

도 21은 인간 혈청에서의 예시적 D-아미노산 함유 항균 펩타이드의 안정성을 보여준다.

도 22는 슈도모나스 애루기노사의 LPS를 보여준다. 코어 글리칸은 모든 혈청형들에 걸쳐 고도로 보존되어 있다. 원 모양의 유닛은 예시적 항-LPS 항체 분자(mAb001)의 표적이다.

도 23은 결합 실험을 위한 합성 글리칸을 보여준다.

도 24는 항체-글리칸 결합의 Octet 분석의 결과를 보여준다.

도 25는 결합 친화성의 정량을 보여준다.

도 26은 에피토프 확인을 위한 인 실리코(*in silico*), 화학반응 및 분석 방법을 보여준다.

도 27은 예시적 접합 방법 및 관련 화학반응을 보여준다.

도 28은 예시적 항-LPS 항체 분자와 임상 단리물의 결합(배수 변화)을 보여준다.

도 29는 예시적 항체 분자(mAb001)의 에피토프를 보여준다. 최소한, 에피토프의 중심은 헵토스 I을 포함한다. 상기 항체는 인접 사카라이드 유닛과도 접촉할 수 있다.

도 30은 예시적 항체 분자(mAb001)에서 인산화된 글리칸(Hep2,4,6-PO₄)과 3개의 아르기닌 잔기(R100, R101 및 R103) 사이의 상호작용을 보여준다.

도 31a는 예시적 항체 분자(mAb001)와 야생형 슈도모나스 애루기노사 균주(PA01 및 Pae 27853) 및 돌연변이체 슈도모나스 애루기노사 균주(Pae galU 및 Pae wapQ)의 결합을 보여준다.

도 31b는 예시적 ADC(mAb001-P297)와 야생형 슈도모나스 애루기노사 균주(PA01 및 Pae 27853) 및 돌연변이체 슈도모나스 애루기노사 균주(Pae galU 및 Pae wapQ)의 결합을 보여준다.

도 32a는 Octet 어세이에 의해 확인된, 예시적 항체 분자(mAb001)와 Fc γ RIIa의 결합을 보여준다.

도 32b는 ELISA에 의해 확인된, 예시적 항체 분자(mAb001)와 C1q의 결합을 보여준다.

도 33은 (L)-P297 및 (D)-P297에 대한 원편광 이색성(CD) 결과를 보여준다.

도 34a는 상이한 농도의 예시적 AMP((D)-P297)의 존재 하에서 콜리스틴에 대한 최소 억제 농도를 보여준다.

도 34b는 상이한 농도의 예시적 AMP((D)-P297)의 존재 하에서 메로페넴에 대한 최소 억제 농도를 보여준다.

도 35a는 칼세인 리포좀 누출 어세이에 의해 확인된, 예시적 AMP((D)-P297)의 막 파괴 활성을 보여준다.

도 35b는 칼세인 리포좀 누출 어세이에 의해 확인된, 예시적 AMP들((D)-P297 및 (L)-P297), 항체 분자(mAb001), 및 ADC(mAb001-(D)-P297) 사이의 막 파괴 활성의 비교를 보여준다.

도 36은 예시적 (D)-P297 유사체를 보여준다. 도면은 출현 순서로 각각 서열번호 156 및 246 내지 256을 개시한다.

도 37은 웨타이드 적재물(들)을 항체 분자에 소르타제 라이제이션시켜 ADC를 생성하는 과정의 예시적 개략도를 보여준다. 도면은 출현 순서로 각각 서열번호 257 내지 261을 개시한다. "(GS)₁₅"는 서열번호 157로서 개시된다.

표의 간단한 설명

표 1은 예시적 항체 분자의 중쇄 가변 영역(VH), 경쇄 가변 영역(VL), 중쇄 CDR(HCDR) 및 경쇄 CDR(LCDR)의 아미노산 서열을 보여준다. 초티아(Chothia) 시스템 및 카바트(Kabat) 시스템에 따라 정의된 중쇄 및 경쇄 CDR이 표시되어 있다.

표 2는 예시적 항체 분자의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)의 뉴클레오타이드 서열을 보여준다.

표 3은 예시적 항균 웨타이드의 아미노산 서열을 보여준다.

표 4는 예시적 MIC 대조군 화합물 값을 보여준다.

표 5는 예시적 ADC, 항체 분자 및 웨타이드의 표적화된 시험관내 활성을 보여준다.

표 6A는 예시적 항균 웨타이드의 억제 및 용혈 활성을 보여준다.

표 6B는 예시적 AMP에 대한 구조-활성 관계를 보여준다.

표 6C는 2개의 예시적 웨타이드들 사이의 비교를 보여준다.

표 7은 예시적 ADC와 슈도모나스 애루기노사의 결합 결합력(EC₅₀)을 보여준다.

표 8은 예시적 인간화된 항체 분자의 중쇄 가변 영역(VH), 경쇄 가변 영역(VL), 중쇄 CDR(HCDR) 및 경쇄

CDR(LCDR)의 아미노산 서열을 보여준다. 초티아 시스템 및 카바트 시스템에 따라 정의된 중쇄 및 경쇄 CDR이 표시되어 있다.

표 9는 슈도모나스 애루기노사 균주에 대한 예시적 ADC의 미생물 사멸 활성을 보여준다.

표 10은 MDR 균주에 대한 예시적 ADC의 미생물 사멸 활성을 보여준다.

표 11은 예시적 AMP에 대한 내성을 측정의 요약을 보여준다.

표 12A는 예시적 항-LPS 항체 분자(mAb001)와 인간 생식세포주의 비교를 보여준다.

표 12B는 예시적 항-LPS 항체 분자(mAb001)의 개발 가능성 특징을 보여준다.

표 13은 AMP 활성에 대한 D-아미노산 및 L-아미노산의 효과를 보여준다.

표 14는 혈청에서의 (D)-P297의 미생물 사멸 활성을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0229]

본원은 높은 친화성 및 특이성으로 세균, 예를 들면, 그램 음성 세균, 예를 들면, 그램 음성 세균의 외막의 리포폴리아카라이드에 결합하는 항체 분자 및 항체 분자-약물 접합체(ADC)를 개시한다. 본원에 개시된 ADC는 항체 분자 및 항균 웨პ타이드(AMP)를 포함할 수 있다. 유리하게는, 본원에 기재된 ADC들 중 여러 ADC들은 항균 웨პ타이드 단독에 비해 상이한 속, 종 및/또는 아종의 하나 이상의 세균(예를 들면, 그램 음성 세균)의 생존력을 억제하거나 감소시키는 개선된 능력을 가진다. 항체 분자, ADC 및 항균 웨პ타이드를 코딩하는 핵산 분자, 발현 벡터, 숙주 세포, 조성물(예를 들면, 약학 조성물), 키트, 및 항체 분자, ADC 및 항균 웨პ타이드를 제조하는 방법도 제공된다. 본원에 개시된 항체 분자, ADC, 항균 웨პ타이드 및 약학 조성물은 예를 들면, 그램 음성 세균에 의해 야기된 세균 감염 또는 관련 장애 및 상태를 치료하고/하거나, 예방하고/하거나 진단하는 데 (단독으로, 또는 다른 물질 또는 치료법과 함께) 사용될 수 있다.

[0230]

한 실시양태에서, 본원에 기재된 ADC는 하기 성질들 중 1종 이상의 성질을 가질 수 있다: (i) 충족되지 않은 의학적 필요성을 가진 환자에서 세균 질환을 치료할 수 있거나 예방할 수 있거나; (ii) 세균 질환을 야기하는 세균의 속 및 종을 치료할 수 있거나; 신규 작용 기작을 통해 작용하거나; (iii) 내성 기작을 감소시키거나 중화시키는 첨가된 억제제를 갖거나; (iv) 내성 기작을 감소시키거나 중화시키는 분자 구조의 변경을 가진다.

[0231]

한 실시양태에서, ADC는 (예를 들면, 항체 분자를 통해) 옵소닌식균작용 활성, (예를 들면, 페이로드, 예를 들면, 항균 웨პ타이드를 통해) 살균 활성, 또는 둘 모두를 가진다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, ADC에서의 항균 웨პ타이드의 사용은 하기 목적들 중 하나 이상의 목적을 달성할 수 있다: 낮은 내성을 가진 신규 표적, 보다 낮은 자연발생적 내성 확률을 가진 상승작용적 효능, 개선된 유도 치료, 또는 신속한 살균 활성. 한 실시양태에서, ADC는 예를 들면, 잠재적인 표적 부위 변경에 의해 야기된 내성의 확률을 감소시키기 위해 코어 LPS 영역을 표적화한다. 또 다른 실시양태에서, 웨პ타이드 스테이플링은 활성 및/또는 안정성을 증가시키는 데, 예를 들면, 잠재적인 항생제 불활성화를 감소시키거나 예방하는 데 사용된다.

[0232]

정의

[0233]

본원에서 사용된 바와 같이, 단수형 관사는 이 관사의 하나 또는 하나 초과(예를 들면, 적어도 하나)의 문법적 객체를 지칭한다.

[0234]

문맥이 달리 명시하지 않은 한, 용어 "또는"은 용어 "및/또는"을 의미하기 위해 본원에서 사용되고 용어 "및/또는"과 상호교환 가능하게 사용된다.

[0235]

"약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성질 및 정확성을 고려할 때 측정된 양에 대한 허용 가능한 오차도를 의미할 것이다. 예시적 오차도는 소정의 값 또는 값 범위의 20퍼센트(%) 이내, 전형적으로 10% 이내, 보다 전형적으로 5% 이내에 있다.

[0236]

본원에 개시된 조성물 및 방법은 특정된 서열, 또는 이와 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들면, 특정된 서열과 적어도 85%, 90% 또는 95% 이상 동일한 서열을 가진 폴리웨პ타이드 및 핵산을 포함한다.

[0237]

아미노산 서열과 관련하여, 용어 "실질적으로 동일한"은 제1 아미노산 서열과 제2 아미노산 서열이 공통의 구조적 도메인 및/또는 공통의 기능적 활성을 가질 수 있도록 제2 아미노산 서열에서 i) 정렬된 아미노산 잔기와 동일하거나, ii) 정렬된 아미노산 잔기의 보존적 치환인 충분한 또는 최소 수의 아미노산 잔기를 함유하는 제1 아

미노산 서열을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 예를 들면, 공통의 구조적 도메인을 함유하는 아미노산 서열은 기준 서열, 예를 들면, 본원에서 제공된 서열과 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0238] 뉴클레오타이드 서열과 관련하여, 용어 "실질적으로 동일한"은 제1 뉴클레오타이드 서열과 제2 뉴클레오타이드 서열이 공통의 기능적 활성을 가진 폴리펩타이드를 코딩하거나, 공통의 구조적 폴리펩타이드 도메인 또는 공통의 기능적 폴리펩타이드 활성을 코딩하도록 제2 핵산 서열에서 정렬된 뉴클레오타이드와 동일한 충분한 또는 최소 수의 뉴클레오타이드를 함유하는 제1 핵산 서열을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 예를 들면, 뉴클레오타이드 서열은 기준 서열, 예를 들면, 본원에서 제공된 서열과 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0239] 용어 "기능성 변이체"는 천연 생성 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖거나 실질적으로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되고 천연 생성 서열의 하나 이상의 활성을 가질 수 있는 폴리펩타이드를 지칭한다.

[0240] 서열들 사이의 상동성 또는 서열 동일성(이 용어들은 본원에서 상호교환 가능하게 사용됨)의 계산은 다음과 같이 수행된다.

[0241] 2개의 아미노산 서열들 또는 2개의 핵산 서열들의 퍼센트 동일성을 측정하기 위해, 최적 비교 목적으로 서열들을 정렬한다(예를 들면, 최적 정렬을 위해 제1 아미노산 또는 핵산 서열 및 제2 아미노산 또는 핵산 서열 중 하나 또는 둘 모두에 캡을 도입할 수 있고, 비교 목적을 위해 비-상동 서열을 무시할 수 있다). 전형적인 실시양태에서, 비교 목적으로 정렬된 기준 서열의 길이는 기준 서열의 길이의 적어도 30%, 예를 들면, 적어도 40%, 50%, 60%, 예를 들면, 적어도 70%, 80%, 90% 또는 100%이다. 그 다음, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오타이드 위치에서 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드를 비교한다. 제1 서열의 한 위치가 제2 서열의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드에 의해 점유될 때, 문자들은 그 위치에서 동일하다.

[0242] 2개의 서열들 사이의 퍼센트 동일성은 2개의 서열들의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 캡의 수 및 각각의 캡의 길이를 고려할 때 상기 서열들에 의해 공유된 동일한 위치의 수의 합수이다.

[0243] 서열들의 비교 및 2개의 서열들 사이의 퍼센트 동일성의 측정은 수학 알고리즘을 사용함으로써 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2개의 아미노산 서열들 사이의 퍼센트 동일성은 Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4의 캡 중량 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 중량을 사용하는, GCG 소프트웨어 팩키지(www.gcg.com에서 입수 가능함)의 GAP 프로그램 내로 도입된 문헌(Needleman and Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48:444-453)의 알고리즘을 사용함으로써 측정된다. 일부 실시양태에서, 2개의 뉴클레오타이드 서열들 사이의 퍼센트 동일성은 NWSgapdna.CMP 매트릭스, 및 40, 50, 60, 70 또는 80의 캡 중량 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 중량을 사용하는, GCG 소프트웨어 팩키지(www.gcg.com에서 입수 가능함)의 GAP 프로그램을 사용함으로써 측정된다. 적합한 한 세트의 파라미터들(및 달리 특정되어 있지 않은 한, 사용되어야 하는 파라미터)은 12의 캡 벌점, 4의 캡 연장 벌점 및 5의 프레임시프트 캡 벌점을 가진 Blossum 62 점수화 매트릭스이다.

[0244] 2개의 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열들 사이의 퍼센트 동일성은 PAM120 중량 잔기 표, 12의 캡 길이 벌점 및 4의 캡 벌점을 사용하는, ALIGN 프로그램(버전 2.0) 내로 도입된 문헌(E. Meyers and W. Miller, (1989) CABIOS, 4:11-17)의 알고리즘을 사용함으로써 측정될 수 있다.

[0245] 본원에 기재된 핵산 및 단백질 서열은 공용 데이터베이스에 대한 검색을 수행하여, 예를 들면, 다른 패밀리 구성원 또는 관련 서열을 찾기 위한 "질의(query) 서열"로서 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌(Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-1)의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램(버전 2.0)을 사용함으로써 수행될 수 있다. NBLAST 프로그램, 점수 = 100, 단어길이 = 12를 사용하여 BLAST 뉴클레오타이드 검색을 수행함으로써, 본원에 기재된 핵산과 상동한 뉴클레오타이드 서열을 수득할 수 있다. XBLAST 프로그램, 점수 = 50, 단어길이 = 3을 사용하여 BLAST 단백질 검색을 수행함으로써, 본원에 기재된 단백질 문자와 상동한 아미노산 서열을 수득할 수 있다. 비교 목적으로 캡을 가진 정렬을 수득하기 위해, 캡을 가진 BLAST를 문헌(Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402)에 기재된 바와 같이 사용할 수 있다. BLAST 및 캡을 가진 BLAST 프로그램을 사용할 때, 각각의 프로그램(예를 들면, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터를 사용할 수 있다. www.ncbi.nlm.nih.gov를 참조한다.

[0246] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "낮은 업격도, 중간 업격도, 높은 업격도 또는 매우 높은 업격도 조건 하에서

하이브리드화한다"는 하이브리드화 및 세척을 위한 조건을 기술한다. 하이브리드화 반응을 수행하기 위한 지침은 참고로 도입된 문헌(Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6)에서 발견될 수 있다. 수성 방법 및 비수성 방법은 이 참고문헌에 기재되어 있고 이를 중 어느 하나가 사용될 수 있다. 본원에서 언급된 특이적 하이브리드화 조건은 다음과 같다: 1) 약 45°C의 6X 염화나트륨/구연산나트륨(SSC)에서 낮은 염격도 하이브리드화 조건에 이은, 적어도 50°C의 0.2X SSC, 0.1% SDS에서 2회 세척(세척의 온도는 낮은 염격도 조건을 위해 55°C까지 증가될 수 있음); 2) 약 45°C의 6X SSC에서 중간 염격도 하이브리드화 조건에 이은, 60°C의 0.2X SSC, 0.1% SDS에서 1회 이상의 세척; 3) 약 45°C의 6X SSC에서 높은 염격도 하이브리드화 조건에 이은, 65°C의 0.2X SSC, 0.1% SDS에서 1회 이상의 세척; 및 바람직하게는 4) 매우 높은 염격도 하이브리드화 조건은 65°C의 0.5 M 인산나트륨, 7% SDS이고, 그 후 65°C의 0.2X SSC, 1% SDS에서 1회 이상의 세척이 수행된다. 매우 높은 염격도 조건 4)는 적합한 조건이고, 달리 특정되어 있지 않은 한, 사용되어야 하는 조건이다.

[0247] 본원에 기재된 분자는 그의 기능에 실질적으로 영향을 미치지 않는 추가 보존적 또는 비필수 아미노산 치환을 가질 수 있다는 것이 이해된다.

[0248] 용어 "아미노산"은 아미노 작용기 및 산 작용기 둘 다를 포함하고 천연 생성 아미노산의 중합체에 포함될 수 있는 모든 천연 또는 합성 분자들을 포괄하기 위한 것이다. 예시적 아미노산은 천연 생성 아미노산; 이의 유사체, 유도체 및 동족체; 변이체 측쇄를 가진 아미노산 유사체; 및 이들 중 임의의 물질의 모든 입체이성질체들을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노산"은 D 또는 L 광학 이성질체 및 웨타이드 모방 물질 둘 다를 포함한다.

[0249] "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 가진 아미노산 잔기로 대체되는 치환이다. 유사한 측쇄를 가진 아미노산 잔기의 패밀리들은 당분야에서 정의되어 있다. 이 패밀리들은 염기성 측쇄를 가진 아미노산(예를 들면, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄를 가진 아미노산(예를 들면, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄를 가진 아미노산(예를 들면, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 쓰레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄를 가진 아미노산(예를 들면, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타 분지된 측쇄를 가진 아미노산(예를 들면, 쓰레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄를 가진 아미노산(예를 들면, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)을 포함한다.

[0250] 용어 "폴리웨타이드", "웨타이드" 및 "단백질"(단일 쇄인 경우)은 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환 가능하게 사용된다. 상기 중합체는 선형 또는 분지된 중합체일 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있고, 비-아미노산에 의해 불연속될 수 있다. 상기 용어들은 예를 들면, 디설파이드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화 또는 임의의 다른 조작, 예컨대, 표지부착 성분과의 접합에 의해 변형된 아미노산 중합체도 포함한다. 폴리웨타이드는 천연 공급원으로부터 단리될 수 있거나, 재조합 기법에 의해 진핵 또는 원핵 숙주로부터 생성될 수 있거나, 합성 절차의 생성물일 수 있다.

[0251] 용어 "핵산", "핵산 서열", "뉴클레오타이드 서열" 또는 "폴리뉴클레오타이드 서열" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 상호교환 가능하게 사용된다. 이들은 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드, 또는 이들의 유사체인 뉴클레오타이드의 임의의 길이의 중합체성 형태를 지칭한다. 폴리뉴클레오타이드는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있고, 단일 가닥인 경우 코딩 가닥 또는 비-코딩(안티센스) 가닥일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대, 메틸화된 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 유사체를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비-뉴클레오타이드 성분에 의해 불연속될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 중합 후, 예컨대, 표지부착 성분과의 접합에 의해 더 변형될 수 있다. 핵산은 재조합 폴리뉴클레오타이드일 수 있거나, 자연에서 존재하지 않거나 비천연 정렬로 또 다른 폴리뉴클레오타이드에 연결되어 있는, 게놈, cDNA, 반합성 또는 합성 유래의 폴리뉴클레오타이드일 수 있다.

[0252] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은 그의 원래의 또는 천연 환경(예를 들면, 천연 생성 물질인 경우 자연 환경)으로부터 제거되어 있는 물질을 지칭한다. 예를 들면, 살아있는 동물에 존재하는 천연 생성 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리웨타이드는 단리되어 있지 않으나, 인간 개입에 의해 천연 시스템에 공존하는 물질들 중 일부 또는 전부로부터 분리되어 있는 동일한 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리웨타이드는 단리되어 있다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 벡터의 일부일 수 있고/있거나, 이러한 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리웨타이드는 조성물의 일부일 수 있고, 이러한 벡터 또는 조성물이 자연에서 발견되는 환경의 일부가 아니라는 점에서 여전히 단리되어 있다.

[0253] 본원에서 사용된 바와 같이, 예를 들면, 세균 감염 또는 관련 장애를 "치료한다"는 용어는, 한 실시양태에서,

세균 감염 또는 관련 장애를 갖고/갖거나, 세균 감염 또는 관련 장애의 증상을 경험하는 대상체(예를 들면, 인간)가 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드를 투여받은 경험이 없는 경우보다 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드를 투여받은 때 덜 심각한 증상을 앓고/앓거나 더 빨리 회복할 것임을 의미한다. 한 실시양태에서, 감염 또는 관련 장애가 치료될 때, 대상체에서 세균을 검출하는 어세이는 상기 감염 또는 장애에 대한 효과적인 치료 후 더 적은 세균을 검출할 것이다. 예를 들면, 항체 분자 또는 ADC, 예컨대, 본원에 기재된 항체 분자 또는 ADC를 사용한 진단 어세이는 상기 감염 또는 장애의 효과적인 치료를 위해 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드를 투여한 후 대상체의 생물학적 샘플에서 세균을 더 적게 검출할 것이거나 전혀 검출하지 않을 것이다. 다른 어세이, 예컨대, PCR(예를 들면, qPCR)도 대상체에서의 세균 감염 또는 장애의 치료 후 존재, 예를 들면, 감소된 존재(또는 부재)를 검출하기 위해 환자에서 치료를 모니터링하는 데 이용될 수 있다. 치료는 예를 들면, 특정 감염, 질환, 장애 및/또는 상태(예를 들면, 세균 감염)의 영향 또는 증상, 특정 및/또는 원인의 하나 이상의 정후의 중증도를 부분적으로 또는 완전히 완화할 수 있거나, 호전시킬 수 있거나, 경감할 수 있거나, 억제할 수 있거나 감소시킬 수 있고/있거나, 상기 하나 이상의 정후의 발생률을 감소시킬 수 있고 임의적으로 이러한 정후의 발생을 지연시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 치료는 관련 감염, 질환, 장애 및/또는 상태의 특정 정후를 나타내지 않는 대상체, 및/또는 상기 감염, 질환, 장애 및/또는 상태의 초기 정후만을 나타내는 대상체의 치료이다. 한 실시양태에서, 치료는 관련 감염, 질환, 장애 및/또는 상태의 하나 이상의 확립된 정후를 나타내는 대상체의 치료이다. 한 실시양태에서, 치료는 세균 감염 또는 관련 장애를 앓고 있는 것으로서 진단된 대상체의 치료이다.

[0254] 본원에서 사용된 바와 같이, 예를 들면, 세균 감염을 "예방한다"는 용어는 대상체(예를 들면, 인간)가 감염을 야기하는 세균에 노출되기 전(예를 들면, 1일, 2일, 1주, 2주, 3주 또는 1개월 이상 전)에 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드를 제공받은 경우 세균 감염을 가질 가능성이 더 적다는 것을 의미한다.

[0255] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "최소 억제 농도" 또는 "MIC"는 예를 들면, 항온처리(예를 들면, 하룻밤 동안 항온처리) 후 세균의 생장(예를 들면, 가시적 생장)을 억제할 항균제, 예를 들면, 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드의 가장 낮은 농도를 지칭한다. 최소 억제 농도 또는 MIC를 측정하는 방법은 예를 들면, 문헌(Andrews, J. Antimicrob. Chemother. 2001; 48 Suppl 1:5-16 (Erratum in J. Antimicrob. Chemother. 2002; 49(6):1049))에 기재되어 있다. 예를 들면, MIC는 하기 절차를 이용함으로써 측정될 수 있다: 항생제 스톡 용액의 준비, 항생제 희석 범위의 준비, 한천 희석 플레이트의 준비, 접종물의 준비, 접종, 항온처리, 및 결과 판독 및 해석. MIC는 통상적으로 참고 기관, 예컨대, 임상 & 실험 표준 위원회(CLSI), 영국 항균 화학요법 협회(BSAC), 또는 유럽 항균 민감성 시험 위원회(EUCAST)의 지침에 따라 한천 희석 및 브로쓰 미세희석에 의해 측정될 수도 있다. 한 실시양태에서, MIC는 세균의 생장을 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%까지 억제하는 항균제, 예를 들면, 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드의 가장 낮은 농도이다. 한 실시양태에서, MIC는 세균의 생장을 적어도 80%까지 억제하는 항균제, 예를 들면, 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드의 가장 낮은 농도이다. MIC를 측정하는 예시적 방법은 실시예 2에도 기재되어 있다.

[0256] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "최소 살균 농도" 또는 "MBC"는 특정 세균을 사멸시키는 데 요구된, 항균제, 예를 들면, 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드의 가장 낮은 농도를 지칭한다. 한 실시양태에서, 최소 살균 농도 또는 MBC는 시험 물질을 함유하지 않는 한천 플레이트에 하위배양함으로써 브로쓰 희석 최소 억제 농도(MIC) 시험으로부터 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, MBC는 초기 세균 접종물의 생존력을 99.9% 이상 감소시키는 항균제의 가장 낮은 농도를 측정함으로써 확인된다. 한 실시양태에서, 항균제는 통상적으로 MBC가 MIC의 4배 이하인 경우 살균제로서 간주된다(French, J Antimicrob Chemother. 2006; 58(6):1107-1117).

[0257] 본원의 조성물 및 방법의 다양한 양태들이 이하에 더 상세히 기재되어 있다. 추가 정의는 본 명세서 전체에 걸쳐 기재되어 있다.

리포폴리사카라이드

[0259] 본원은 예를 들면, 그람 음성 세균의 외막의 리포폴리사카라이드(LPS)에 결합할 수 있는 항체 분자 및 항체 분자-약물 접합체(ADC)를 개시한다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 LPS의 코어 펜타사카라이드 영역에 결합한다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, 적어도 부분적으로 코어 LPS 영역이 하기 성질들 중 1종 이상의 성질을 갖기 때문에 표적화된다: 밀도가 높다는 성질, 종 내에서 보존되어 있다는 성질, 접근 가능하다는 성질, 또는 부착을 위해 필수적이라는 성질(Raetz and Whitfield Annu. Rev. Biochem. 2002; 71: 635-700; de Kievit and Lam J Bacteriol. 1994; 176(23):7129-39; Schmengler et al. Eur J Cell Biol. 2010; 89(1):25-33; Pier et al. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154(4 Pt 2):S175-82).

[0260] 리포글리칸 또는 내독소로서도 공지되어 있는 LPS는 공유결합에 의해 연결된 O-항원, 외부 코어 및 내부 코어로

구성된, 지질 및 폴리사카라이드를 포함하는 큰 분자이다. LPS는 예를 들면, 그람 음성 세균의 외막에서 발견되고, 동물에서 강한 면역 반응을 이끌어낼 수 있다. LPS는 세균의 구조적 온전성에 기여하고 특정 종류의 화학적 공격으로부터 막을 보호한다. 이것은 세포막의 음전하도 증가시키고 전체 막 구조를 안정화시키는 데 도움을 준다. LPS는 동물에서 강한 면역 반응을 유도할 수 있다. 이것은 표면 부착, 박테리오파지 민감성, 및 포식자, 예컨대, 아메바와의 상호작용을 비롯한, 세균 생태계의 비-병원성 양태에도 연루되어 있다. LPS는 옵틴(omptin) 활성의 적절한 입체구조를 위해 요구되나; 활면(smooth) LPS는 옵틴을 입체적으로 방해할 것이다. LPS가 그람 음성 세균의 외막의 주요 성분이기 때문에, LPS의 돌연변이 또는 제거는 그람 음성 세균의 사멸을 야기할 수 있다.

[0261] LPS는 3개의 부분을 포함한다: 0 항원(또는 0 폴리사카라이드), 코어 올리고사카라이드, 및 지질 A.

[0262] 0 폴리사카라이드 또는 0 측쇄로서도 공지되어 있는 0 항원은 세균의 LPS 내에 함유된 반복적 글리칸 중합체이다. 0 항원은 코어 올리고사카라이드에 부착되고, LPS 분자의 최외각 도메인을 포함한다. 0 쇄의 조성은 균주마다 다르다. 예를 들면, 상이한 이. 콜라이 균주들에 의해 생성된 160종 이상의 상이한 0 항원 구조들이 있다 (Raetz and Whitfield Annu. Rev. Biochem. 2002; 71: 635-700). 0 쇄의 존재 또는 부재는 LPS가 조면 LPS로서 간주되는지 아니면 활면 LPS로서 간주되는지를 결정한다. 전체 길이 0 쇄는 LPS를 조면 LPS로 만들 것인 반면, 0 쇄의 부재 또는 감소는 LPS를 활면 LPS로 만들 것이다 (Rittig et al. J. Leukoc. Biol. 2003; 74 (6): 1045-55). 조면 LPS가 더 높은 소수성을 갖기 때문에 (Tsujimoto et al. J. Infect. Chemother. 1999, 5 (4): 196-200), 조면 LPS를 가진 세균은 통상적으로 소수성 항생제에 대한 더 침투 가능한 세포 막을 가진다. 0 항원은 세균 세포의 가장 외부 표면 위에 노출되고, 숙주 항체에 의한 인식을 위해 표적화될 수 있다.

[0263] 코어 올리고사카라이드 또는 코어 도메인은 지질 A에 직접적으로 부착하고 통상적으로 당, 예컨대, 헵토스(Hep) 및 3-데옥시-D-만노옥톨로손산(Kdo 또는 케토-데옥시옥톨로소네이트로서도 공지되어 있음)을 함유한다 (Hershberger and Binkley, J. Biol. Chem. 1968; 243 (7): 1578-1584). 전형적인 코어 펜타사카라이드 또는 코어 펜타사카라이드 영역은 예를 들면, 2개의 Kdo 잔기 및 1개, 2개 또는 3개의 Hep 잔기를 포함한다. 예시적 세균으로부터의 코어 펜타사카라이드의 조성 및 구조는 도 1에 표시되어 있다. 많은 세균들의 LPS 코어는 비-탄수화물 성분, 예컨대, 포스페이트, 아미노산 및 에탄올아민 치환기도 함유한다.

[0264] LPS 코어는 내부 코어 및 외부 코어를 포함할 수 있다.

[0265] 내부 코어의 "염기"는 1 내지 3개의 Kdo 잔기이다. 마지막 Kdo는 포스페이트 또는 에탄올아민 기에 의해 종종 변형된다. Kdo 잔기로부터, 통상적으로 인산화되는 부착된 2개 또는 3개의 헵토스 잔기(예를 들면, L-글리세로-D-만노헵톨로스)가 있다. 이 Kdo 및 헵토스 잔기들은 "내부 코어"를 형성한다. Kdo와 지질 A 사이의 케토시드 결합은 산 절단에 특히 민감하다. LPS의 지질 부분과 폴리사카라이드 부분은 약산 처리에 의해 분리될 수 있다. 지질 A 및 내부 코어(또는 더 적은 부분)만을 포함하는 LPS 분자는 "깊은 조면 LPS"로서 지칭된다.

[0266] 외부 코어는 내부 코어 내의 마지막 헵토스 잔기에 부착된 핵소스 잔기로 만들어진다. 외부 코어에서 종종 발견되는 핵소스는 예를 들면, D-글루코스, D-만노스 또는 D-갈락토스를 포함한다. 통상적으로 β 1 \rightarrow 3으로 결합된 적어도 3개의 핵소스가 존재하고, 이때 0 항원은 세 번째 핵소스에 라이게이션된다. 주요 올리고머로부터 분지되는 다른 핵소스는 외부 코어에 부착된 상태로 종종 발견된다. 지질 A 및 완전한 코어 올리고사카라이드(내부 및 외부)를 포함하는 LPS는 "조면 LPS"로서 지칭된다.

[0267] 일부 환경에서, 지질 A는 다수의 지방산들로 장식된, 인산화된 글루코사민 디사카라이드이다. 이 소수성 지방산 쇄는 LPS를 세균 막에 고착시키고, LPS의 나머지 부분은 세포 표면으로부터 돌출된다. 지질 A 도메인은 그람 음성 세균의 독성의 대부분의 원인이다. 세균 세포가 면역 시스템에 의해 용해될 때, 지질 A를 함유하는 막의 단편은 순환계 내로 방출되어, 열, 설사 및 가능한 치명적 내독성 쇼크(폐혈증성 쇼크로서도 지칭됨)를 야기한다.

[0268] 한 실시양태에서, 슈도모나스 애루기노사의 코어 글리칸이 표적화된다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 슈도모나스 애루기노사의 내부 코어 글리칸에 결합한다. 예를 들면, 에피토프는 HepI, 및 더 적은 정도로 주변 접촉부를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 활면 LPS, 조면 LPS, 또는 둘 모두에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 0-폴리사카라이드에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 과인산화된 헵토스에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 슈도모나스 애루기노사 이외의 그람 음성 세균에 결합하지 않거나 실질적으로 결합하지 않는다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 합성 인산화된 헵토스 유닛에 결합한다. 예를 들면, 본원에 기재된 항체 분자 또는 ADC(예를 들면, mAb001)는 도 29에 표시된 에피토프에 결합할 수 있다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만,

한 실시양태에서, 슈도모나스 애루기노사의 코어 글리칸은 균주들 사이에 보존되어 있고/있거나, 생체내에서 접근 가능하고/하거나 제한된 상 변이/내성 요소를 가진다고 생각된다.

[0269] 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 인산화된 LPS, 예를 들면, LPS의 인산화된 코어 웬타사카라이드 영역에 결합한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자 또는 ADC는 슈도모나스 애루기노사의 코어 LPS 영역 내의 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 포스페이트 기에 결합한다. 한 실시양태에서, 포스페이트 기는 항체 분자 또는 ADC 내의 아르기닌 잔기에 의해 결합된다. 한 실시양태에서, 포스페이트 기는 항체 분자 또는 ADC 내의 아르기닌 잔기에 의해 억제되거나 중화된다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 슈도모나스 애루기노사의 코어 LPS 영역 내의 적어도 3개의 포스페이트 기들(예를 들면, Hep2,4,6-PO₄)에 결합하고, 이 기들 각각은 항체 분자 또는 ADC 내의 아르기닌 잔기(예를 들면, R100, R101 또는 R103)에 의해 결합되거나, 억제되거나 중화된다. 예를 들면, 항체 분자의 H3 및 L3 캐비티(cavity)는 모노사카라이드를 수용할 수 있다. 예시적 항체 분자인 mAb001에서 인산화된 글리칸(Hep2,4,6-PO₄)과 3개의 아르기닌 잔기(R100, R101 및 R103) 사이의 상호작용은 도 30에 예시되어 있다.

[0270] 이론에 의해 구속받고자 하는 것은 아니지만, 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자 또는 ADC에 의해 표적화된 포스페이트는 세균(예를 들면, 슈도모나스 애루기노사) 생존에 필수적이라고 생각된다. 한 실시양태에서, 항체 분자 또는 ADC는 슈도모나스 애루기노사 LPS의 내부 코어(예를 들면, HepI)의 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 포스페이트에 결합한다. HepI의 적절한 인산화는 전형적으로 일부 그람 음성 세균들, 예를 들면, 슈도모나스 애루기노사에서의 외막 생합성을 위해 필요하다. HepI의 적절한 인산화의 결여로 인해 순상된 외막은 비-병독성 세균을 유발할 수 있다.

[0271] 이론에 의해 구속받고자 하지 않지만, 한 실시양태에서, 슈도모나스 애루기노사의 다수의 시퀀싱된 균주들에 존재하는 3개의 키나제를 포함하는 오페론이 HepI 인산화에 관여하는 것으로 생각된다. 슈도모나스에만 존재하는 이 오페론에서, *waap* 및 *wapP* 키나제 유전자는 슈도모나스 애루기노사 균주를 위한 필수 유전자이고 전형적으로 생존력을 위해 요구된다(Delucia et al. MBio. 2011; 2(4). pii: e00142-11). 동일한 오페론은 슈도모나스 애루기노사의 종에 특이적이고 비-필수 키나제를 코딩하는, 추가 키나제(예를 들면, *wapQ* 및 적어도 하나의 추가 잠정적 키나제)를 코딩하는 유전자도 함유한다. 본원에 기재된 항체 분자 또는 ADC와 슈도모나스 애루기노사 사이의 결합은 전형적으로 상기 오페론의 이 비-필수 키나제 유전자의 결실에 의해 영향을 받지 않는다. 따라서, 본원에 기재된 항체 분자 및 ADC는 슈도모나스 애루기노사 균주들의 넓은 적용범위를 갖고, 슈도모나스에 의해 감염된 환자에 대한 높은 특이성을 갖고, 내성 또는 돌연변이체 슈도모나스 애루기노사 균주와 관련된 감염을 치료하거나 예방하는 데 효과적이다.

항체 분자

[0272] 본원은 세균(예를 들면, 그람 음성 세균) 및/또는 리포폴리사카라이드(LPS)에 결합하는 항체 분자를 개시한다. 본원에 개시된 항체 분자-약물 접합체(ADC)는 본원에 개시된 항체 분자를 포함할 수 있다.

[0273] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체 분자"는 적어도 하나의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 단백질, 예를 들면, 면역글로불린 쇄 또는 이의 단편을 지칭한다. 용어 "항체 분자"는 예를 들면, 전체 길이 성숙 항체, 및 항체의 항원 결합 단편을 포함한다. 예를 들면, 항체 분자는 중쇄(H) 가변 도메인 서열(본원에서 VH로서 약칭됨) 및 경쇄(L) 가변 도메인 서열(본원에서 VL로서 약칭됨)을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 항체 분자는 2개의 중쇄(H) 가변 도메인 서열들 및 2개의 경쇄(L) 가변 도메인 서열들을 포함함으로써, 전체 항체의 변형에 의해 생성될 수 있거나 재조합 DNA 기술의 이용을 통해 새로 합성될 수 있는 2개의 항원 결합 부위, 예컨대, Fab, Fab', F(ab')2, Fc, Fd, Fd', Fv, 단일 쇄 항체(예를 들면, scFv), 단일 가변 도메인 항체, 디아바디(Dab)(2가 및 이중특이적) 및 키메라(예를 들면, 인간화된) 항체를 형성한다. 이 가능성 항체 단편들은 그들 각각의 항원 또는 수용체에 선택적으로 결합하는 능력을 보유한다. 항체 및 항체 단편은 IgG, IgA, IgM, IgD 및 IgE를 포함하나 이들로 한정되지 않는 항체의 임의의 클래스, 및 항체의 임의의 서브클래스(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)로부터 유래할 수 있다. 항체 분자는 단일클론 또는 다중클론 항체 분자일 수 있다. 항체 분자는 인간, 인간화된, CDR-이식된 또는 시험관내에서 생성된 항체일 수도 있다. 항체 분자는 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 가질 수 있다. 항체 분자는 예를 들면, 카파 또는 람다로부터 선택된 경쇄도 가질 수 있다. 용어 "면역글로불린"(Ig)은 본원에서 용어 "항체"와 상호교환 가능하게 사용된다.

[0275] 항원 결합 단편의 예로는 (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인들로 구성된 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 헌지 영역에서

디설파이드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편들을 포함하는 2가 단편인 F(ab')2 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인들로 구성된 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인들로 구성된 Fv 단편. (v) VH 도메인으로 구성된 디아바디(dAb) 단편; (vi) 낙타과 또는 낙타과화된 가변 도메인; (vii) 단일 쇄 Fv(scFv)(예를 들면, 문헌 (Bird et al. (1988) *Science* 242:423-426) 및 문헌(Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883) 참조); (viii) 단일 도메인 항체가 있다. 당분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있는 여러 통상적인 기법들을 포함하는 임의의 적합한 방법을 이용하여 이 항체 단편들을 수득할 수 있고, 온전한 항체와 동일한 방식으로 상기 단편들을 유용성에 대해 스크리닝할 수 있다.

[0276] 용어 "항체"는 온전한 문자뿐만 아니라 이의 기능성 단편도 포함한다. 항체의 성질을 변형시키기 위해(예를 들면, Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능 또는 보체 기능 중 하나 이상을 증가시키거나 감소시키기 위해) 항체의 불변 영역을 변경, 예를 들면, 돌연변이시킬 수 있다.

[0277] 항체 분자는 단일 쇄 항체일 수 있다. 단일 쇄 항체(scFv)는 조작될 수 있다(예를 들면, 문헌(Colcher, D. et al. (1999) *Ann N Y Acad Sci* 880:263-80) 및 문헌(Reiter, Y. (1996) *Clin Cancer Res* 2:245-52) 참조). 단일 쇄 항체를 이량체화하거나 다량체화하여, 동일한 표적 단백질의 상이한 에피토프들에 대한 특이성을 가진 다가 항체를 생성할 수 있다.

[0278] 본원에 개시된 항체 분자는 단일 도메인 항체일 수도 있다. 단일 도메인 항체는 상보성 결정 영역이 단일 도메인 폴리펩타이드의 일부인 항체를 포함할 수 있다. 예로는 중쇄 항체, 경쇄를 천연적으로 결여하는 항체, 통상적인 4-쇄 항체로부터 유래한 단일 도메인 항체, 조작된 항체, 및 항체로부터 유래한 단일 도메인 스카폴드 이외의 단일 도메인 스카폴드가 있으나 이들로 한정되지 않는다. 단일 도메인 항체는 당분야의 임의의 단일 도메인 항체, 또는 임의의 장래 단일 도메인 항체일 수 있다. 단일 도메인 항체는 마우스, 인간, 낙타, 라마, 어류, 상어, 염소, 토끼 및 소를 포함하거나 이들로 한정되지 않는 임의의 종으로부터 유래할 수 있다. 일부 양태에 따르면, 단일 도메인 항체는 경쇄를 결여하는 중쇄 항체로서 공지되어 있는 천연 생성 단일 도메인 항체이다. 이러한 단일 도메인 항체는 예를 들면, 국제 특허출원 공보 제WO 94/04678호에 개시되어 있다. 명료성 이유로, 경쇄를 천연적으로 결여하는 중쇄 항체로부터 유래한 이 가변 도메인은 본원에서 이것을 4-쇄 면역글로불린의 통상적인 VH와 구별하기 위해 VHH 또는 나노바디로서 공지되어 있다. 이러한 VHH 분자는 낙타과 종, 예를 들면, 낙타, 라마, 단봉낙타, 알파카 및 파나코에서 생성된 항체로부터 유래할 수 있다. 낙타과 이외의 다른 종도 경쇄를 천연적으로 결여하는 중쇄 항체를 생성할 수 있고; 이러한 VHH도 고려된다.

[0279] VH 및 VL 영역은 "프레임워크 영역"(FR 또는 FW)으로서 명명된, 보다 더 잘 보존된 영역에 의해 산재된, "상보성 결정 영역"(CDR)으로서 명명된 초가변 영역으로 세분될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "상보성 결정 영역" 및 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화성을 부여하는, 항체 가변 영역 내의 아미노산 서열을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "프레임워크", "FW" 및 "FR"은 상호교환 가능하게 사용된다.

[0280] 프레임워크 영역 및 CDR의 정도는 다수의 방법들에 의해 정확히 정의되었다(문헌(Kabat, E. A., et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242); 문헌(Chothia, C. et al. (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917); 및 옥스포드 몰레큘라(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된 AbM 정의) 참조). 일반적으로, 예를 들면, 문헌(Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: *Antibody Engineering Lab Manual* (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg))을 참조한다. 한 실시양태에서, 하기 정의가 사용된다: 중쇄 가변 도메인의 CDR1의 AbM 정의 및 다른 CDR에 대한 카바트 정의. 한 실시양태에서, 카바트 정의는 모든 CDR들에 대해 사용된다. 추가로, 카바트 또는 AbM CDR에 대해 기재된 실시양태는 초티아 초가변 루프를 사용함으로써 실시될 수도 있다. 각각의 VH 및 VL은 전형적으로 아미노-말단부터 카복시-말단까지 하기 순서로 정렬된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4.

[0281] 본원에서 사용된 바와 같이, "면역글로불린 가변 도메인 서열"은 면역글로불린 가변 도메인의 구조를 형성할 수 있는 아미노산 서열을 지칭한다. 예를 들면, 상기 서열은 천연 생성 가변 도메인의 아미노산 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 서열은 1개 또는 2개 이상의 N-말단 또는 C-말단 아미노산을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있거나, 단백질 구조의 형성과 양립 가능한 다른 변경을 포함할 수 있다.

[0282] 용어 "항원 결합 영역"은 항원, 예를 들면, 리포폴리사카라이드(LPS), 또는 이의 에피토프에 결합하는 계면을 형성하는 결정인자를 포함하는 항체 분자의 일부를 지칭한다. 단백질(또는 단백질 모방 물질)에 대하여, 항원 결합 영역은 전형적으로 항원, 예를 들면, LPS에 결합하는 계면을 형성하는 하나 이상의 루프(예를 들면, 적어

도 4개의 아미노산 또는 아미노산 모방 물질)을 포함한다. 전형적으로, 항체 분자의 항원 결합 영역은 적어도 1개 또는 2개의 CDR 및/또는 초가변 루프, 또는 보다 전형적으로 적어도 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR 및/또는 초가변 루프를 포함한다.

[0283] 용어 "경쟁한다" 또는 "교차경쟁한다"는 항체 분자가 항-LPS 항체 분자, 예를 들면, 본원에서 제공된 항-LPS 항체 분자와 표적, 예를 들면, 그램 음성 세균의 LPS의 결합을 방해하는 능력을 지칭하기 위해 본원에서 상호교환 가능하게 사용된다. 결합의 방해는 직접적일 수 있거나 간접적일 수 있다(예를 들면, 항체 분자 또는 표적의 알로스테릭 조절을 통한 방해). 항체 분자가 또 다른 항체 분자와 표적의 결합을 방해할 수 있는 정도, 및 경쟁한다고 말할 수 있는 지는 경쟁 결합 어세이, 예를 들면, FACS 어세이, ELISA, SPR 어세이 또는 OCTET® 어세이 (ForteBio)를 이용함으로써 확인될 수 있다. 한 실시양태에서, 경쟁 결합 어세이는 정량적 경쟁 어세이이다. 한 실시양태에서, 경쟁 결합 어세이(예를 들면, 본원에 기재된 경쟁 어세이)에서 제1 항체 분자와 표적의 결합이 10% 이상, 예를 들면, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 감소될 때, 제1 항-LPS 항체 분자가 표적에의 결합에 대해 제2 항-LPS 항체 분자와 경쟁한다고 말한다.

[0284] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단일클론 항체" 또는 "단일클론 항체 조성물"은 단일 분자 조성물의 항체 분자의 제제를 지칭한다. 단일클론 항체 조성물은 특정 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타낸다. 단일클론 항체는 하이브리도마 기술, 또는 하이브리도마 기술을 이용하지 않는 방법(예를 들면, 재조합 방법)에 의해 제조될 수 있다.

[0285] "효과적인 인간" 단백질은 중화 항체 반응, 예를 들면, 인간 항-뮤린 항체(HAMA) 반응을 일으키지 않는 단백질이다. HAMA는 다수의 환경들, 예를 들면, 항체 분자가 반복적으로 투여되는 경우, 예를 들면, 만성 또는 재발성 질환 상태의 치료에 있어서 문제점이 될 수 있다. HAMA 반응은 혈청으로부터의 증가된 항체 제거(예를 들면, 문헌(Saleh et al., *Cancer Immunol. Immunother.* 32:180-190 (1990)) 참조) 및 잠재적 알레르기 반응(예를 들면, 문헌(LoBuglio et al., *Hybridoma*, 5:5117-5123 (1986)) 참조) 때문에 반복된 항체 투여를 잠재적으로 비효과적으로 만들 수 있다.

[0286] 항체 분자는 다중클론 또는 단일클론 항체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 재조합적으로 생성될 수 있고, 예를 들면, 임의의 적합한 과자 디스플레이 또는 조합적 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0287] 항체를 생성하는 다양한 과자 디스플레이 및 조합적 방법들이 당분야에서 공지되어 있다(예를 들면, 내용이 본원에 참고로 도입된 문헌(Ladner et al. 미국 특허 제5,223,409호; Kang et al. 국제 특허출원 공보 제WO 92/18619호; Dower et al. 국제 특허출원 공보 제WO 91/17271호; Winter et al. 국제 특허출원 공보 제WO 92/20791호; Markland et al. 국제 특허출원 공보 제WO 92/15679호; Breitling et al. 국제 특허출원 공보 제WO 93/01288호; McCafferty et al. 국제 특허출원 공보 제WO 92/01047호; Garrard et al. 국제 특허출원 공보 제WO 92/09690호; Ladner et al. 국제 특허출원 공보 제WO 90/02809호; Fuchs et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay et al. (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse et al. (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffiths et al. (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins et al. (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clarkson et al. (1991) *Nature* 352:624-628; Gram et al. (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; and Barbas et al. (1991) *PNAS* 88:7978-7982)에 기재되어 있음).

[0288] 한 실시양태에서, 항체 분자는 전체 인간 항체(예를 들면, 인간 면역글로불린 서열로부터 항체를 생성하도록 유전적으로 조작된 마우스에서 제조된 항체) 또는 비인간 항체, 예를 들면, 설치류(마우스 또는 래트), 염소, 영장류(예를 들면, 원숭이), 낙타 항체이다. 한 실시양태에서, 비인간 항체는 설치류(마우스 또는 래트) 항체이다. 설치류 항체를 제조하는 방법은 당분야에서 공지되어 있다.

[0289] 인간 단일클론 항체는 마우스 시스템보다 오히려 인간 면역글로불린 유전자를 보유하는 형질전환 마우스를 사용함으로써 생성될 수 있다. 관심 있는 항원으로 면역화된 이 형질전환 마우스로부터의 비장세포를 사용하여, 인간 단백질로부터의 에피토프에 대한 특이적 친화성을 가진 인간 mAb를 분비하는 하이브리도마를 생성한다(예를 들면, 문헌(Wood et al. 국제 특허출원 공보 제WO 91/00906호, Kucherlapati et al. 국제 특허출원 공보 제WO 91/10741호; Lonberg et al. 국제 특허출원 공보 제WO 92/03918호; Kay et al. 국제 특허출원 공보 제WO 92/03917호; Lonberg, N. et al. 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. et al. 1994 *Nature Genet.* 7:13-21; Morrison, S.L. et al. 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855; Bruggeman et al. 1993 *Year Immunol* 7:33-40; Tuailion et al. 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 *Eur J Immunol* 21:1323-1326) 참조.

조).

[0290] 항체는 가변 영역 또는 이의 일부, 예를 들면, CDR이 비인간 유기체, 예를 들면, 래트 또는 마우스에서 생성된 항체일 수 있다. 키메라 항체, CDR-이식된 항체 및 인간화된 항체는 본 발명 내에 있다. 비인간 유기체, 예를 들면, 래트 또는 마우스에서 생성된 후, 인간에서의 항원성을 감소시키도록, 예를 들면, 가변 프레임워크 또는 불변 영역에서 변형된 항체는 본 발명 내에 있다.

[0291] 키메라 항체는 임의의 적합한 재조합 DNA 기법에 의해 생성될 수 있다. 여러 기법들이 당분야에서 공지되어 있다(문헌(Robinson et al., 국제 특허출원 제PCT/US86/02269호; Akira, et al., 유럽 특허출원 제184,187호; Taniguchi, M., 유럽 특허출원 제171,496호; Morrison et al., 유럽 특허출원 제173,494호; Neuberger et al., 국제 특허출원 공보 제WO 86/01533호; Cabilly et al. 미국 특허 제4,816,567호; Cabilly et al., 유럽 특허출원 제125,023호; Better et al. (1988 Science 240:1041-1043); Liu et al. (1987) PNAS 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al. (1987) PNAS 84:214-218; Nishimura et al., 1987, Canc. Res. 47:999-1005; Wood et al. (1985) Nature 314:446-449; and Shaw et al., 1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559) 참조).

[0292] 인간화된 또는 CDR-이식된 항체는 기증자 CDR로 대체된 (면역글로불린 중쇄 및/또는 경쇄의) 적어도 1개 또는 2개, 일반적으로 모든 3개의 수용자 CDR을 가질 것이다. 상기 항체가 비인간 CDR의 적어도 일부로 대체될 수 있거나, CDR들 중 일부만이 비인간 CDR로 대체될 수 있다. 인간화된 항체와 리포폴리사카라이드의 결합을 위해 요구된 수의 CDR만을 대체할 필요가 있다. 한 실시양태에서, 기증자는 설치류 항체, 예를 들면, 래트 또는 마우스 항체일 것이고, 수용자는 인간 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크일 것이다. 전형적으로, CDR을 제공하는 면역글로불린은 "기증자"로서 지칭되고, 프레임워크를 제공하는 면역글로불린은 "수용자"로서 지칭된다. 일부 실시양태에서, 기증자 면역글로불린은 비인간(예를 들면, 설치류) 면역글로불린이다. 수용자 프레임워크는 전형적으로 천연 생성(예를 들면, 인간) 프레임워크 또는 컨센서스 프레임워크, 또는 이와 약 85% 이상, 예를 들면, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일한 서열이다.

[0293] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "컨센서스 서열"은 관련된 서열들의 패밀리에서 가장 빈번히 발견되는 아미노산(또는 뉴클레오타이드)로부터 형성된 서열을 지칭한다(예를 들면, 문헌(Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987)) 참조). 단백질들의 패밀리에서, 컨센서스 서열 내의 각각의 위치는 상기 패밀리에서 그 위치에서 가장 빈번히 발견되는 아미노산에 의해 점유된다. 2개의 아미노산들이 동등하게 빈번히 발견되는 경우, 이들 각각이 컨센서스 서열에 포함될 수 있다. "컨센서스 프레임워크"는 컨센서스 면역글로불린 서열 내의 프레임워크 영역을 지칭한다.

[0294] 항체는 임의의 적합한 방법에 의해 인간화될 수 있고, 여러 이러한 방법들이 당분야에서 공지되어 있다(예를 들면, 내용이 본원에 참고로 도입된 문헌(Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207), 문헌(Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214), 및 미국 특허 제5,585,089호, 제5,693,761호 및 제5,693,762호(Queen et al.) 참조).

[0295] 인간화된 또는 CDR-이식된 항체는 CDR 이식 또는 CDR 치환에 의해 생성될 수 있고, 이때 면역글로불린 쇄의 1개, 2개 또는 모든 CDR이 대체될 수 있다. 예를 들면, 내용이 본원에 명확히 참고로 도입된 미국 특허 제5,225,539호; 문헌(Jones et al. 1986 Nature 321:552-525); 문헌(Verhoeyan et al. 1988 Science 239:1534); 문헌(Beidler et al. 1988 J. Immunol. 141:4053-4060); 및 원터(Winter)의 미국 특허 제5,225,539호를 참조한다. 원터는 인간화된 항체를 제조하는 이용될 수 있는 CDR 이식 방법을 기술한다(내용이 명백히 참고로 도입된, 1987년 3월 26일에 출원된 영국 특허출원 제2188638A호; 및 원터의 미국 특허 제5,225,539호).

[0296] 특정 아미노산이 치환되어 있거나, 결실되어 있거나 추가되어 있는 인간화된 항체도 제공된다. 기증자로부터의 아미노산을 선택하기 위한 기준은 예를 들면, 내용이 본원에 참고로 도입된 미국 특허 제5,585,089호, 예를 들면, 미국 특허 제5,585,089호의 컬럼 12 내지 16에 기재되어 있다. 항체를 인간화하는 다른 기법은 1992년 12월 23일에 공개된 유럽 특허출원 제519596 A1호(Padlan et al.)호에 기재되어 있다.

[0297] 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE의 중쇄 불변 영역으로부터 선택된, 특히 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 중쇄 불변 영역(예를 들면, 인간 중쇄 불변 영역)으로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 가진다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들면, 카파 또는 람다의 경쇄 불변 영역(예를 들면, 인간 경쇄 불변 영역)으로부터 선택된 경쇄 불변 영역을 가진다. 불변 영역은 항체 분자의 성질을 변형시키도록(예를 들면, Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능,

및/또는 보체 기능 중 하나 이상을 증가시키거나 감소시키도록) 변경될, 예를 들면, 돌연변이될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 이펙터 기능을 가질 수 있고 보체를 고정시킬 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 이펙터 세포를 결집시키지 않거나 보체를 고정시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 Fc 수용체에 결합하는 능력이 감소되어 있거나 이 능력을 갖지 않는다. 예를 들면, 항체 분자는 Fc 수용체에의 결합을 뒷받침하지 않는 이소타입 또는 서브타입, 단편 또는 다른 돌연변이체일 수 있고, 예를 들면, 항체 분자는 돌연변이된 또는 결실된 Fc 수용체 결합 영역을 가진다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 ADCC 활성을 증가시키도록 변경된 Fc 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, ADCC 활성은 10배 이상, 예를 들면, 25배 이상, 50배 이상, 100배 이상, 200배 이상, 400배 이상, 600배 이상, 800배 이상 또는 1000배 이상, 예를 들면, 100배 내지 1000배, 또는 250배 내지 750배까지 증가된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 Fc γ 수용체와의 맞물림 또는 옵소닌식균 작용 활성을 조절하도록 변경된 Fc 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 FcRn 수용체와의 맞물림을 조절하도록 변경된 Fc 영역을 포함한다.

[0298]

한 실시양태에서, 항체 분자의 불변 영역은 변경된다. 항체 불변 영역을 변경시키는 방법은 당분야에서 공지되어 있다. 변경된 기능, 예를 들면, 이펙터 리간드, 예컨대, 세포의 FcR, 또는 보체의 C1 성분에 대한 변경된 친화성을 가진 항체 분자는 항체의 불변 부분 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이한 잔기로 대체함으로써 생성될 수 있다(예를 들면, 내용이 본원에 참고로 도입된 유럽 특허출원 제388,151 A1호, 미국 특허 제5,624,821호 및 미국 특허 제5,648,260호 참조). 항체 구조를 안정화시키는 아미노산 돌연변이, 예컨대, 인간 IgG4 내의 S228P(EU 명명법, 카바트 명명법의 경우 S241P)도 고려된다. 뮤린 또는 다른 종 면역글로불린에 적용되는 경우 이 기능들을 감소시키거나 제거할 유사한 유형의 변경이 기재될 수 있다.

[0299]

한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들면, 향상된 옵소닌식균작용 활성(OPA), 보체 의존적 세포독성(CDC) 또는 둘 모두를 위해 Fc 수용체, 예를 들면, Fc γ RIIa, Fc γ RII, C1q 또는 이들의 조합과 최적으로 맞물리도록 조작된다. 이론에 구속받고자 하는 것은 아니지만, 한 실시양태에서, OPA는 항체의 Fc 영역과 활성화 수용체 Fc γ RIIa 및 억제 수용체 Fc γ RIIb의 맞물림에 의해 매개될 수 있다고 생각된다. 한 실시양태에서, Fc γ RIIb와의 맞물림보다 Fc γ RIIa와의 맞물림을 선택적으로 향상시키는 Fc의 돌연변이는 예를 들면, Fc γ RIIa 및 Fc γ RIIb를 가진 Fc의 해상된 결정 구조를 사용함으로써 확인될 수 있다. 하나 이상의 Fc 맞물림 향상 돌연변이를 보유하는 항체 분자 또는 ADC를 OPA 어세이에서 평가할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 예를 들면, 세균에의 보체 침착 및 세균의 CDC 매개 사멸을 촉진하기 위해, C1q 복합체에의 결합을 증가시키는 Fc 돌연변이를 확인할 수 있다. 하나 이상의 C1q 친화성 향상 돌연변이를 보유하는 항체 분자 또는 ADC를 CDC 어세이에서 평가할 수 있다.

[0300]

한 실시양태에서, 항체 분자의 아미노산은 오로지 정규 아미노산이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 천연 생성 아미노산; 이의 유사체, 유도체 및 동족체; 변이체 측쇄를 가진 아미노산 유사체; 및/또는 이들 중 임의의 물질의 모든 입체이성질체들을 포함한다. 항체 분자는 아미노산의 D 또는 L 광학 이성질체, 및 웨타이드 모방 물질을 포함할 수 있다.

[0301]

본원에 기재된 항체 분자의 폴리펩타이드는 선형 또는 분지된 폴리펩타이드일 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있고, 비-아미노산에 의해 불연속될 수 있다. 항체 분자는 예를 들면, 디설파이드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작, 예컨대, 표지부착 성분과의 접합에 의해 변형될 수도 있다. 폴리펩타이드는 천연 공급원으로부터 단리될 수 있거나, 진핵 또는 원핵 숙주로부터 재조합 기법에 의해 생성될 수 있거나, 합성 절차의 생성물일 수 있다.

[0302]

본원에 기재된 항체 분자는 비접합된 형태로 단독으로 사용될 수 있거나, 물질, 예를 들면, 독소 또는 모이어티(예를 들면, 치료 약물(예를 들면, 항생제); 방사선을 방사하는 화합물; 식물, 진균 또는 세균 유래의 분자; 또는 생물학적 단백질(예를 들면, 단백질 독소) 또는 입자(예를 들면, 바이러스 코트 단백질을 통해, 예를 들면, 재조합 바이러스 입자)에 결합될 수 있다. 예를 들면, 항-LPS 항체는 방사성 동위원소, 예컨대, α , β 또는 γ 방사체, 또는 β 및 γ 방사체에 커플링될 수 있다.

[0303]

항체 분자는 유도체화될 수 있거나 또 다른 기능성 분자(예를 들면, 또 다른 웨타이드 또는 단백질)에 연결될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "유도체화된" 항체 분자는 변형된 항체 분자이다. 유도체화 방법은 형광 모이어티, 방사뉴클레오타이드, 독소, 효소 또는 친화성 리간드, 예컨대, 바이오틴의 추가를 포함하나 이것으로 한정되지 않는다. 따라서, 항체 분자는 면역부착 분자를 포함하는, 본원에 기재된 항체의 유도체화된 형태 및 다른 방식으로 변형된 형태를 포함하기 위한 것이다. 예를 들면, 항체 분자는 (화학적 커플링, 유전적 융합, 비공유 회합 또는 다른 방식에 의해) 하나 이상의 다른 분자 독립체, 예컨대, 또 다른 항체(예를 들면, 이중특이적 항체 또는 디아바디), 검출 가능한 물질, 독소, 약제, 및/또는 항체 또는 항체 일부와 또 다른 분자(예컨대,

스트렙타비딘 코어 영역 또는 폴리히스티딘 태그)의 회합을 매개할 수 있는 단백질 또는 웹타이드에 기능적으로 연결될 수 있다.

[0304] 일부 유형의 유도체화된 항체 분자들은 (예를 들면, 이중특이적 항체를 생성하기 위해 동일한 유형 또는 상이한 유형의) 2개 이상의 항체들을 가교결합시킴으로써 생성된다. 적합한 가교링커는 적절한 스페이서에 의해 분리된 2개의 상이한 반응성 기들을 가진 이종이작용성 가교링커(예를 들면, m-말레이미도벤조일-N-하이드록시식신이미드 에스테르), 또는 동종이작용성 가교링커(예를 들면, 디식신이미딜 수버레이트)를 포함한다. 이러한 링커는 피어스 케미칼 컴파니(Pierce Chemical Company, 일리노이주 록포드 소재)로부터 입수될 수 있다.

[0305] 항-LPS 항체 분자의 유도체화(또는 표지부착)에 사용될 수 있는 유용한 검출 가능한 물질은 형광 화합물, 다양한 효소들, 보결분자단, 발광 물질, 생체발광 물질, 형광 방사 금속 원자, 예를 들면, 유로퓸(Eu) 및 다른 안타나이드(anthanide), 및 방사성 물질(이하에 기재됨)을 포함한다. 예시적 형광 검출 가능한 물질은 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 5-디메틸아민-1-나프탈렌설포닐 클로라이드, 파이코에리쓰린 등을 포함한다. 항체는 검출 가능한 효소, 예컨대, 알칼리성 포스파타제, 호스라디쉬 페록시다제, β -갈락토시다제, 아세틸콜린에스터라제, 글루코스 옥시다제 등에 의해 유도체화될 수도 있다. 항체가 검출 가능한 효소에 의해 유도체화될 때, 항체는 효소가 사용하는 추가 시약을 첨가하여 검출 가능한 반응 생성물을 생성함으로써 검출된다. 예를 들면, 검출 가능한 물질 호스라디쉬 페록시다제가 존재할 때, 과산화수소 및 디아미노벤지딘의 첨가는 검출 가능한 착색된 반응 생성물을 이끌어낸다. 항체 분자는 보결분자단(예를 들면, 스트렙타비딘/바이오틴 및 아비딘/바이오틴)에 의해 유도체화될 수도 있다. 예를 들면, 항체는 바이오틴에 의해 유도체화될 수 있고, 아비딘 또는 스트렙타비딘 결합의 간접적인 측정을 통해 검출될 수 있다. 적합한 형광 물질의 예로는 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 댄실 클로라이드 또는 파이코에리쓰린이 있고; 발광 물질의 예로는 루미놀이 있고; 생체발광 물질의 예로는 루시페라제, 루시페린 및 에쿠오린이 있다.

[0306] 표지부착된 항체 분자는 예를 들면, (i) 표준 기법, 예컨대, 친화성 크로마토그래피 또는 면역침전으로 소정의 항원을 단리하는 것; (ii) 단백질 발현의 존재도 및 패턴을 평가하기 위해 (예를 들면, 세포 용해물 또는 세포 상청액에서) 소정의 항원을 검출하는 것; 및 (iii) 예를 들면, 소정의 치료 섭생법의 효능을 확인하기 위해 임상 시험 절차의 일부로서 조직에서 단백질 수준을 모니터링하는 것을 포함하는 다수의 환경들에서 진단적 및/또는 실험적으로 사용될 수 있다.

[0307] 항체 분자는 또 다른 분자 독립체, 전형적으로 표지, 또는 치료(예를 들면, 항균(예를 들면, 항세균 또는 살균), 면역조절, 면역자극, 세포독성 또는 세포증식억제) 물질 또는 모이어티에 접합될 수 있다. 방사성 동위원소는 진단 또는 치료 적용에 사용될 수 있다. 항체 분자에 커플링될 수 있는 방사성 동위원소는 α , β 또는 γ 방사체, 또는 β 및 γ 방사체를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 이러한 방사성 동위원소는 요오드(^{131}I 또는 ^{125}I), 이트륨(^{90}Y), 루테튬(^{177}Lu), 악티늄(^{225}Ac), 프라세오디뮴, 아스타틴(^{211}At), 레늄(^{186}Re), 비스무쓰(^{212}Bi 또는 ^{213}Bi), 인듐(^{111}In), 테크네튬(^{99}mTc), 인(^{32}P), 로듐(^{188}Rh), 황(^{35}S), 탄소(^{14}C), 삼중수소(^{3}H), 크로뮴(^{51}Cr), 염소(^{36}Cl), 코발트(^{57}Co 또는 ^{58}Co), 철(^{59}Fe), 셀레늄(^{75}Se) 또는 갈륨(^{67}Ga)을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 치료제로서 유용한 방사성 동위원소는 이트륨(^{90}Y), 루테튬(^{177}Lu), 악티늄(^{225}Ac), 프라세오디뮴, 아스타틴(^{211}At), 레늄(^{186}Re), 비스무쓰(^{212}Bi 또는 ^{213}Bi) 및 로듐(^{188}Rh)을 포함한다. 예를 들면, 진단에 사용될 표지로서 유용한 방사성 동위원소는 요오드(^{131}I 또는 ^{125}I), 인듐(^{111}In), 테크네튬(^{99}mTc), 인(^{32}P), 탄소(^{14}C) 및 삼중수소(^{3}H), 또는 상기 나열된 치료 동위원소들 중 하나 이상을 포함한다.

[0308] 본 개시는 방사성 표지부착된 항체 분자 및 이를 표지부착하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 항체 분자를 표지부착하는 방법이 개시되어 있다. 이 방법은 항체 분자를 퀄레이팅제와 접촉시킴으로써, 접합된 항체를 생성하는 단계를 포함한다. 접합된 항체를 방사성 동위원소, 예를 들면, $^{111}\text{인듐}$, $^{90}\text{이트륨}$ 및 $^{177}\text{루테튬}$ 으로 방사성 표지부착함으로써, 표지부착된 항체 분자를 생성한다.

[0309] 상기 논의된 바와 같이, 항체 분자는 치료제에 접합될 수 있다. 치료 활성 방사성 동위원소는 이미 언급되어 있다. 다른 치료제의 예로는 항균(예를 들면, 항세균)제, 예를 들면, 항균 웹타이드가 있다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 항체 분자, 예를 들면, 항체 분자의 중쇄 또는 경쇄에 커플링(예를 들면, 융합)될 수 있다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 중쇄 또는 경쇄, 또는 이의 기능성 단편의 N-말단에 커플링(예를 들면, 융합)된

다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 중쇄 또는 경쇄, 또는 이의 기능성 단편의 C-말단에 커플링(예를 들면, 융합)된다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 불변 영역 또는 이의 일부에 커플링(예를 들면, 융합)된다. 한 실시양태에서, 중쇄 또는 경쇄, 또는 이의 일부와 항균 웹타이드는 예를 들면, 오픈 리딩 프레임(ORF)에 의해 코딩된 융합 폴리웹타이드를 형성한다. 하나 이상의 항균 웹타이드는 항체 분자에 커플링(예를 들면, 융합)될 수 있다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드들 중 적어도 2개의 항균 웹타이드들은 동일하거나 실질적으로 동일하다. 또 다른 실시양태에서, 항균 웹타이드들 중 적어도 2개의 항균 웹타이드들은 상이하다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드들 전부가 동일하거나 실질적으로 동일하다.

[0310] 일부 양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 항체 분자를 제조하는 방법을 제공한다. 이 방법은 항원, 예를 들면, 세균(예를 들면, 그람 음성 세균) 또는 LPS를 제공하는 단계; 항원에 특이적으로 결합하는 항체 분자를 수득하는 단계; 항원 및/또는 항원을 발현하는 유기체, 예를 들면, 세균(예를 들면, 그람 음성 세균)의 활성을 조절하는 데 있어서 항체 분자의 효능을 평가하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항체 분자의 유도체(예를 들면, 인간화된 항체 분자)를 비롯한 항체 분자를 대상체, 예를 들면, 인간에게 투여하는 단계도 포함할 수 있다.

[0311] 본 개시는 상기 항체 분자를 코딩하는 단리된 핵산 분자, 이의 벡터 및 숙주 세포를 제공한다. 상기 핵산 분자는 RNA, 게놈 DNA 및 cDNA를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0312] 항체 분자의 예시적 서열은 하기 표 1, 2 및 8에 기재되어 있다.

[0313]

예시적 첨부 문서의 중복 가변 영역(VL), 정체 가변 영역(VL), 중복 CDR(HCDR) 및 정체 CDR(HCDR)의 아미노산 서열, 초티아 시스템 및 카바트
시스템에 따른 정의된 중복 및 정체 CDR들이 표시되어 있다.

첨체	VH	초티아 CDR	서열 번호	초티아 CDR	서열 번호	카바트 CDR	서열 번호
A001-25	EVQLOQSGPVILVKPGASVYKMSCKASGTYFTTDHYINWVKOSH GKLEWIGGIVQPHGATKINRNFKDRATLIVDVKRSTAME LNLSITSELSAVYCCASGGERRFEDVNGTGTIVYSS	1 HCDR1 HCDR2	GYFTTDH YPHHGT	1.4 HCDR1 HCDR2	DHYIN GIVYHGT	DHYIN GIVYHGT	17 18
	EVOLVEGGGLIVQPGSGSLSCASGTFESDYMWMWVQAP GKLEWIGLTERNKNGDTEAYSASVKGRTTSRDIKNSLY LQNSLKTEDTAVYCCARQGRGYTLDWQGTLIVYSS	2 HCDR1 HCDR2 HCDR3	GGSRYYFV GFTFSDY RNKRNGDT QGRGYTLDY	1.6 1.9 2.0 2.1	HCDR3 HCDR1 HCDR2 HCDR3	GGSRYYFV DYMNT LIRNKNGDTEAYSASVKG QGRGYTLDY	16 22 23 21
hWN01	EVOLVEGGGLIVQPGSGSLSCASGTFESDYMWMWVQAP GKLEWIGLTERNKNGDTEAYSASVKGRTTSRDIKNSLY LQNSLKTEDTAVYCCARQGRGYTLDWQGTLIVYSS	3 HCDR1 HCDR2 HCDR3	GYFTTDY RAKANGDT QGRGYTLDY	1.9 2.5 2.1	HCDR1 HCDR2 HCDR3	DYMNT LIRNKNGDTEAYSASVKG QGRGYTLDY	27 28 21
	QVQLOQFGAEVLYVKPGASVYKMSCKASGTYFTSYWLTWVQRP GKLEWIGDLYVPGSGSTYNEKFKRATLIVDTSSTAYMQ	4 HCDR1 HCDR2	GYFTSY YPGGGS	2.9 3.0	HCDR1 HCDR2	SYWTT DITYPSGSSTNTNEKFKS	32 33
3E7	LSLTSITSESAVYCCARSGSYSLDYGQSTTLTVSS	HCDR3	GYSLTDY	3.1	HCDR3	GYSLTDY	31
	EVQLOQSVALLEVPGASVYKLSCASFNIRNTYHWWVKQRP EQGLEWIGRIDPANGNTKYPKFQGRATITADTSNTAYLQ	5 HCDR1 HCDR2	GENLKNT DPANGN	3.4 3.5	HCDR1 HCDR2	NTYMH RIDEANGNTKYPKFQG	37 38
3G1	LSLTSITSEDAIYCCAPSNHAMDYWGQGTLYTIVSS	HCDR3	SNYHAMDY	3.6	HCDR3	SNYHAMDY	36
	DYQLOQESPGGLVYKPGQSLQSLTSVTEYSTSGYVMMIRQF PGKLEWIGYTSYDSENNYNPSLKRNSLIRTRDNQFLK	6 HCDR1 HCDR2	GYSLTSGY SYDGS	3.9 4.0	HCDR1 HCDR2	SGYWM YISDGSNNYNPSLKN	42 43
2C7	LSLTSITSEDAIYCCAPSNHAMDYWGQGTLYTIVSS	HCDR3	WNGNYFDY	4.1	HCDR3	WNGNYFDY	38
	EVQLOQSGPVILVKPGASVYKMSCKASGTYFTDYMWMWVQSH GKLEWIGVTPNQNGTSTNQFKGRATLIVDKSSTSYME	7 HCDR1 HCDR2	GYFTTDY NPTYNGG	4.4 4.5	HCDR1 HCDR2	DYMMN VINYNYGTSXNQKFGG	47 48
3D6	LSLTSITSESAVYCCARTRGLEMFAWQGQTLIVVSA	HCDR3	TRQGLRNFAY	4.6	HCDR3	TRQGLRNFAY	46
	EVOLVEGGDLVKPGSIRLSCAASEFTFSYDAMWVROTP AKLEWENAYTISSGDOSTYPDN1KKGRTTIRDNANTLYLQ	10.3 HCDR1 HCDR2 HCDR3	EFFFSDY SSDDDS EIRLRGTYFDV	10.5 10.6 10.7	HCDR1 HCDR2 HCDR3	DYAMN YISSDGDSTYYDPDN1KG EIRLRGTYFDV	108 109 107
mAb001	MNSLRSBDTAMYFCAERIRLRYFDWGAITVIVSS	서열 번호	VI	초티아 CDR	서열 번호	카바트 CDR	서열 번호
	DYMTQTPISLPLPVSLQDQASISCRSSORLYHNSNGNTYLHWY LQPGQEPKLUJYKVSNRSGVDRFGSGSGTDFTLKISR VEADLGIVYFCSQSTHVPTEGGTKEIK	8 LCDR1 LCDR2 LCDR3	RSSORLYHNSNGNTYLH KVNIRFS SQSTHVPYI	4.9 5.0 5.1	LCDR1 LCDR2 LCDR3	RSSORLYHNSNGNTYLH KVNIRFS SQSTHVPYI	49 50 51
A001-25	DIMTQTPSSYSAVSGDRTTICRASONTIWLSWYQQPG KAPKLITYKASNLHTGVPSSRFSGSGTDFTLTISLQED	9 LCDR1 LCDR2	RASQNTIWLS KASNLHT	5.2 5.3	LCDR1 LCDR2	RASQNTIWLS KASNLHT	52 53

	FATYCYCLOGQSYPRTEGGITKVEIK	9	LCDR3	LQGQSYPR	54	LCDR3	LQGQSYPR	54
	DIQMTQSPSSVASYGDRVTITCQASQNINIVLWSVYQQKPG		LCDR1	RASQNIIVL	52	LCDR1	RASQNIIVL	52
nWn1	KAPKLLIYKASMLHGVPSRFSSGSQDFTLTISLQPED		LCDR2	KASNIHT	53	LCDR2	KASNIHT	53
	FATYCYCLOGQSYPRTEGGITKVEIK		LCDR3	LQGQSYPR	54	LCDR3	LQGQSYPR	54
	DIWMTQAPSPVPTGEYSISCCSSSKSLHSGNTYLYWF	10	LCDR1	RSSKLHSGNTYLY	55	LCDR1	RSSKLHSGNTYLY	55
3E7	LQRPQGPQRLLYMSNLASGPDRFSGSGDFTLIRIS		LCDR2	YMSNIAS	56	LCDR2	YMSNIAS	56
	YRAEDVGYYCQHMQSLEYPLTGTKEIK		LCDR3	MQSLEYPLT	57	LCDR3	MQSLEYPLT	57
	DIWMTQAPSPVPTGEYSISCCSSSKSLHSGNTYLYWF	11	LCDR1	RSSKLHSGNTYLY	58	LCDR1	RSSKLHSGNTYLY	58
3G1	LQRPQGPQRLLYMSNLASGPDRFSGSGDFTLIRIS		LCDR2	RMSNIAS	59	LCDR2	RMSNIAS	59
	YRAEDVGYYCQHMQSLEYPLTGTKEIK		LCDR3	MQHLEYPYT	60	LCDR3	MQHLEYPYT	60
	DIWMSQSPSSIAVAGEKTMSSKSSQSLNSTRKNYLAW	12	LCDR1	KSSQSLINSRTRKNYLA	61	LCDR1	KSSQSLINSRTRKNYLA	61
2C7	YQOKPGQSPKLLIYASTRESGYDRFGSGSTDFLTIS		LCDR2	WASTRES	62	LCDR2	WASTRES	62
	SYQAEDIAYVYCKQOYNLWFGGOTKLEIK		LCDR3	KOSYNLWT	63	LCDR3	KOSYNLWT	63
	DIQMTQSPASQASLGESEVITCQASQTIGTWAQYQQKPG	13	LCDR1	LASQITGTMILA	64	LCDR1	LASQITGTMILA	64
3D6	KSPQLLIYAAATLQGPSPRFSSGSSTKFSKISSLQAED		LCDR2	AATSLAD	65	LCDR2	AATSLAD	65
	FVSYCYCLOGQSYPRTEGGITKVEIK		LCDR3	QQLYETPT	66	LCDR3	QQLYETPT	66
	DIWLTQSPASIAVSGQRTATCQASSESYFGHSIPMHYQ	104	LCDR1	RASESVFGIGISPMH	110	LCDR1	RASESVFGIGISPMH	110
	QFPQGPQRLLIYRASNLKFIPAPFSGSSSRDTLITINPV		LCDR2	RASNIKF	111	LCDR2	RASNIKF	111
mAb001	EADDVATYCYCQSNYEPRTEGGITKVEIK		LCDR3	QOSNEYPR	112	LCDR3	QOSNEYPR	112

예시적 헝체 문자의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)의 뉴클레오파이드 서열

형태	시열번호	DNA
A001-25	88	GATGTTGTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCATCTTGAGATCAAGCTCCATCTTGAGATCTAGTAGAGACTTGACACA GTAATGGAAACACCTATTATGGTACCTTGAGAACGGCAGTTCCAAGCTCCATGATTACAAGTTCAACCCATTTCGGGT CCCGACAGGTCACTGGAATGGATCAGGAGAAGATTCACACTAACATCAGAGTGGGTGAGGATCTGGAGTTATTCGGCTCT CAAGTACATGATGGTCACTGGAATGGAGTGGGGACAAAGTGGAAATAAAA
hWN01	89	GACATCCAGATGACITAGTCCCGTCTCACTCTGGGATCTGGATCAGGAGCTGAGTCACTACAGGCTCAAACTTGCAACAGCTTCT GCTGTCGGTGGTACAGCAGAAGCAGGGGAAGCTGAAGTCTGAAGTCTGCAACAGGCTCAAACTTGCAACAGCTTCT TGGTGGGGTCCGGGACTCTACCTGCAACCCGAGGACTTGCCACCTATTACTTGCTCAGGAGACAGTCCAC CAGAAGCTTCCGGGAGAACCTGGAACTCAA
hWNv1	90	GACATCCAGATGACTGTCAGTCCCGTCTCACTCTGGGAGATCTGGGATCTGGGAGCTGAGTCACTCTGGGAGCTGAGTCA GGCTGTCGGTGGTACAGCAGAAGCAGGGGAAGCTGAAGTCTGAAGTCTGCAACAGGCTCAAACTTGCAACAGCTTCT TGGTGGGGTCCGGGACTCTACCTGCAACCCGAGGACTTGCCACCTATTACTTGCTCAGGAGACAGTCCAC CAGAAGCTTCCGGGAGAACCTGGAACTCAA
3E7	91	GATATTGTTGATGACTCAGGTGCACTCTGTGACTCTGTGACTCTGGAGACTGAGTCACTCTGGGAGCTGAGTCA GTAATGGCAACACTACTGTGATTTGTTCTCAAGGGCCAGGCCAGTCTCTAGCCGCTGATATAATATGTCACCTTGCTCAGGAGI CCAGACAGSTTCAGTGGAGAGGGTCAAGGAACTGATTCAACTGTGAAATCACTAGAGTGGGGTGAAGATGTGGGTTTATTA CAAGTCTCAAGATACTCTCTCACTGTTGAGTGGGGTGAAGTGGGACCAAGTGGAGCTGAA
3G1	92	GATAATGGTGTGACTCAGGTGCACTCTGTGACTCTGGGAGCTGAGTCACTCTGGGAGCTGAGTCA GTAATGGCAACACTACTGTGATTTGTTCTCAAGGGCCAGGCCAGTCTCTAGCCGCTGATATACTGGATGTCAACCTTGCTCAGGAGI CCAGACAGSTTCAGTGGCACTGGTCAAGGAACTGTTGAGTGGGGGACCAAGTGGGAAATAAAA
2C7	93	GACATTGTTGATGTCAGTCCATCTCCCTGGCTCTGGTCAACGGAGAAAGTGGTCA GTTAGACCCGAAAGACTACTGGCTGGTGGAAATCTCCCTGAGGAGGAGCTCTGGGAGATGGGTCCATAGGGAACTCTGG GTCCCTGATGCTCACGGAGTGGATCTGGACAGATTCACCTCACTAGCAGTGTGAGGCTGAAGAAGTGGGAGTTTACTGCA AGGAATCTTAAATCTGTGAGCTGGTGGAGGACCAAGTGGGAAATAAAA
3D6	94	GACATTGAGTACCCAGTCTCTGGCTCACTCTGGGAGAAAGTGGTCA GTTAGTGGATGTCAGTCCAGGAGCTACGGTGAAGATTTGTAAGTTACTTGTCACACTTGCT CGTGGACGCTGGTGGAGGGACCAACTGGAAATAAAA
mA001	114	GATGTTGTTGACCCAACTCTGCACTGTTGCTCTGGGAGGGCACCATATCTGCAAGGCACTGTTGCT ATGGCAGGTTGACCTGGGACCTGGCTGGAGACAGTCACTCTGGGAGATGGTCA CGTGGACGCTGGTGGAGGGACCAACTGGAAATAAAA

예시적 인간화된 항체 분자의 중쇄 가변 영역(VH), 경쇄 가변 영역(VL), 중쇄 CDR(HCDR) 및 경쇄 CDR(LCDR)의 아미노산 서열, 초티아 시스템 및 카바트 시스템에 따라 정의된 중쇄 및 경쇄 CDR들이 표시되어 있다.

항체/쇄	VH	서열 번호	초티아 CDR	서열 번호	카바트 CDR	서열 번호
mAb001_VH1	EVKLVSEGGIVQPGGSURLSCASEEFTSDYANSWIRQAP GKGLEWVSYISSDGESTYPPDNIKGKFTISRDNSKNTLYQ	115 HCDR1 HCDR2 HCDR3	EFTFSDY SSDGDS EIRLRGYFDV	105 HCDR1 HCDR2 HCDR3	DYAMS YISSQGDSYYPDNTKG EIRLRGYFDV	108 109 107
mAb001_VH2	EVKLVSEGGIVKPGGSURLSCASEEFTSDYANSWIRQAP GKRLEWVAYISSDGESTYPPDNIKGKFTISRDNAKNSLYQ	116 HCDR1 HCDR2 HCDR3	EFTFSDY SSDGDS EIRLRGYFDV	105 HCDR1 HCDR2 HCDR3	DYAMS YISSQGDSYYPDNTKG EIRLRGYFDV	108 108 145
mAb001_VH3	EVKLVSEGGIVQPGGSURLSCASEEFTSDYANSWIRQAP GKRLEWVAYISSDGESTYPPDKGKFTISRDNAKNSLYQ	117 HCDR1 HCDR2 HCDR3	EFTFSDY SSDGDS EIRLRGYFDV	107 HCDR1 HCDR2 HCDR3	DYAMS YISSQGDSYYPDNTKG EIRLRGYFDV	107 108 108
mAb001_VH4	EVKLVSEGGIVQPGGSURLSCASEEFTSDYANSWIRQAP GKRLEWVAYISSDGESTYPPDNIKGKFTISRDNSKNTLYQ	118 HCDR1 HCDR2 HCDR3	EFTFSDY SSDGDS EIRLRGYFDV	105 HCDR1 HCDR2 HCDR3	DYAMS YISSQGDSYYPDNTKG EIRLRGYFDV	108 108 109
항체 쇠	VL	서열 번호	초티아 CDR	서열 번호	카바트 CDR	서열 번호
mAb001_VL1	EVNTQSPATLSSVSPGERATLSSCASESFVGHGSPHLWYQ QKPGQAPLLYTRAENRKGIPARFSEGSSTETLTSSL QSEDFAVYQCSNEYPRFGGGTKEIK	119 LCDR1 LCDR2 LCDR3	RASESFVGHGISPLH RASNKT	138 LCDR1 LCDR2 LCDR3	RASESFVGHGISPLH RASNKT	138 139
mAb001_VL2	DIQMTQSPSTLSSASTGDRVITICRASESFVGHGSPHLWYQ QKPERAPLLYTRAENLKGVPRFSEGSSTETLTSSL	120 LCDR1 LCDR2 LCDR3	RASESFVGHGISPLH RASNKF	112 138 111	QQSNEYVRT RASESFVGHGISPLH RASNKF	112 138 111
mAb001_VL3	EVNTQSPATLSSVSPGERATLSSCASESFVGHGSPHLWYQ QKPGQAPLLYTRAENRKGIPARFSEGSSTETLTSSL QSEDFAVYQCSNEYPRFGGGTKEIK	121 LCDR1 LCDR2 LCDR3	RASESFVGHGISPLH RASNKT	112 138 111	QQSNEYVRT RASESFVGHGISPLH RASNKF	112 138 111
mAb001_VL2_1	DIQMTQSPSTLSSASTGDRVITICRASESFVGHGSPHLWYQ QKPERAPLLYTRAENLKGVPRFSEGSSTETLTSSL	122 LCDR1 LCDR2 LCDR3	RASESFVGHGISPLH RASNKF	112 138 111	QQSNEYVRT RASESFVGHGISPLH RASNKF	112 138 111
mAb001_VL2_2	QDDDFATYQCSNEYPRFGGGTKEIK QKPERAPLLYTRAENRKGIPARFSEGSSTETLTSSL	123 LCDR1 LCDR2 LCDR3	RASESFVGHGISPLH RASNKF	112 138 111	QQSNEYVRT RASESFVGHGISPLH RASNKF	112 138 111
mAb001_VL2_3	DIQMTQSPSTLSSASTGDRVITICRASESFVGHGSPHLWYQ QKPGQPPKLLYTRASNLKGVPRFSEGSSTETLTSSL	124 LCDR1 LCDR2	RASESFVGHGISPLH RASNKF	111 111	RASESFVGHGISPLH RASNKF	138 111

Vlr2_3	QPDDFATYYCQOSNEYPRTEGGGTKEIK	LCDR3	QQSNELYPT	112	LCDR3	QQSNELYPT	112
mAb001_- Vlr2_4	DIVLTQSPSTLSSASVYCDRTTICASESVFHHGISPMLWYQ QKPGKAKLILYRASNLKFGVPSRFSGSGSREFTLTSSL	LCDR1	RASESVFGHGISPMH	110	LCDR1	RASESVFGHGISPMH	110
mAb001_- Vlr2_5	DIQMTQSPSTLSSASVYCDRTTICASESVFHHGISPMLWYQ QKPGKAKLILYRASNLKFGVPSRFSGSGSREFTLTSSL	LCDR2	RASNLKF	111	LCDR2	RASNLKF	111
mAb001_- Vlr2_6	DIVLTQSPASLAVSQRATISBASESVFHHGISPMLWYQ QKPGQPPRLTYRASNLKFGVPSRFSGSGSREFTLTINPV	LCDR3	QQSNELYPT	112	LCDR3	QQSNELYPT	112
mAb001_- Vlr2_7	DIVLTQSPASLAVSQRATISBASESVFHHGISPMLWYQ QKPGQPPRLTYRASNLKFGVPSRFSGSGSREFTLTINPV	LCDR1	RASESVFGHGISPMH	110	LCDR1	RASESVFGHGISPMH	110
mAb001_- Vlr2_8	DIVLTQSPASLAVSQRATISBASESVFHHGISPMLWYQ EADDVATYYCQOSNEYPRTEGGTKEIK	LCDR2	RASNLKF	111	LCDR2	RASNLKF	111
mAb001_- Vlr2_9	DIVLTQSPASLAVSQRATISBASESVFHHGISPMLWYQ QKPGQAKLILYRASNLKFGVPSRFSGSGSREFTLTINPV	LCDR3	QQSNELYPT	112	LCDR3	QQSNELYPT	112
mAb001_- Vlr2_10	DIVMTQSPATLSSVPGERATISBASESVFHHGISPMLWYQ QKPGQAKLILYRASNLKFGVPSRFSGSGSREFTLTISPV	LCDR1	RASESVFGHGISPMH	110	LCDR1	RASESVFGHGISPMH	110
mAb001_- Vlr3_1	DIQMTQSPSTLSSASVYCDRTTICASESVFHHGISPMLWYQ QDDEFAVYYCQOSNEYPRTEGGTKEIK	LCDR2	RASNLKS	142	LCDR2	RASNLKS	142
mAb001_- Vlr3_2	DIQMTQSPSTLSSASVYCDRTTICASESVFHHGISPMLWYQ QDDEFAVYYCQOSNEYPRTEGGTKEIK	LCDR3	QQSNELYPT	112	LCDR3	QQSNELYPT	112
mAb001_- Vlr3_3	DIQMTQSPSTLSSASVYCDRTTICASESVFHHGISPMLWYQ QKPGKAKLILYRASNLKFGVPSRFSGSGSREFTLTSSL	LCDR1	RASESVFGHGISPMH	110	LCDR1	RASESVFGHGISPMH	110
mAb001_- Vlr3_4	DIQMTQSPSTLSSASVYCDRTTICASESVFHHGISPMLWYQ QDDEFAVYYCQOSNEYPRTEGGTKEIK	LCDR2	RASNLKS	142	LCDR2	RASNLKS	142
mAb001_- Vlr3_5	DIQMTQSPSTLSSASVYCDRTTICASESVFHHGISPMLWYQ QKPGKAKLILYRASNLKFGVPSRFSGSGSREFTLTSSL	LCDR3	QQSNELYPT	112	LCDR3	QQSNELYPT	112

mAb001_Vlr3_6	DIOMTQSPSTLASYGDRVTITCRASESIFGGTISPLH ^{WYQ} QKPKAPKPLILRASNLKSGPSRSGSRTPDTLSSL QPDDFATTCQQSNEYPRTFGGTKEIK	137	ICDR1 ICDR2 ICDR3	RASESIFGGTISPLH RASNILKS QQSNEYFRT	144 142 112	LCDR1 LCDR2 LCDR3	FASESTIFGGTISPLH FASNIKS QOSNEYFRT	144 142 112
---------------	--	-----	-------------------------	--	-------------------	-------------------------	--	-------------------

[0322]

[0323] 한 실시양태에서, 항체 분자는 CDR의 카바트 또는 초티아 정의를 사용하는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 VH 영역의 1개, 2개 또는 3개의 CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 CDR의 카바트 또는 초티아 정의를 사용하는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 VL 영역의 1개, 2개 또는 3개의 CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 CDR의 카바트 또는 초티아 정의를 사용하는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 VH 영역의 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 CDR 및/또는 VL 영역의 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 CDR을 포함한다.

[0324]

한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 1개, 2개 또는 3개의 HCDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 1개, 2개 또는 3개의 LCDR을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 HCDR 및/또는 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 LCDR을 포함한다.

- [0325] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 VH 영역의 1개, 2개, 3개 또는 4개의 프레임워크를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 VL 영역의 1개, 2개, 3개 또는 4개의 프레임워크를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 VH 영역의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개 또는 4개)의 프레임워크 및 VL 영역의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개 또는 4개)의 프레임워크를 포함한다.
- [0326] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0327] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역 및 표 1 또는 8에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0328] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄 가변 영역 및 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0329] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 불변 영역 및 경쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자의 중쇄 불변 영역, 경쇄 불변 영역, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 분자는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자의 중쇄 불변 영역, 경쇄 불변 영역, 및 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR을 포함하는 가변 영역을 포함한다.
- [0330] 한 실시양태에서, 항체 분자는 LPS의 코어 펜타사카라이드 영역에 결합한다. 한 실시양태에서, 코어 펜타사카라이드 영역은 하나 이상(예를 들면, 2개)의 Kdo 잔기 및 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 Hep 잔기를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 하나 이상(예를 들면, 2개)의 Kdo 잔기 또는 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 Hep 잔기, 또는 이들의 임의의 조합에 결합한다.
- [0331] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 108)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 109)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0332] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 108)을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 109)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0333] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 108)을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 109)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.
- [0334] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상

를 들면, 서열번호 107)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0341] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 105)을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 106)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0342] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 105)을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 106)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0343] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0344] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110)을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0345] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110)을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0346] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 105)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 106)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0347] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 105)을 포함하는 HCDR1; 항체 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 106)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110)을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0348] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 105)을 포함하

는 HCDR1; 항체 mAb001의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 106)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 mAb001의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 107)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 110)을 포함하는 LCDR1; 항체 mAb001의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 111)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 mAb001의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 112)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0349] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 하나 이상의 인간 또는 인간 유래의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 프레임워크를 추가로 포함한다.

[0350] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 103)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 103)을 포함한다.

[0351] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 104)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 104)을 포함한다.

[0352] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 103)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 104)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다.

[0353] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 103)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 mAb001의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 104)을 포함한다.

[0354] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 113)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 114)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다.

[0355] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 17)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 A001-25의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 18)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 A001-25의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 16)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0356] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 17)을 포함하는 HCDR1; 항체 A001-25의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 18)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 A001-25의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 16)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0357] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 17)을 포함하는 HCDR1; 항체 A001-25의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 18)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 A001-25의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 16)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0358] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 49)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 A001-25의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 50)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 A001-25의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 48)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 A001-25의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 50)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 A001-25의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 51)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0359] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 49)을 포함하는 LCDR1; 항체 A001-25의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 50)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 A001-25의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 51)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0360] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 49)을 포함하는 LCDR1; 항체 A001-25의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 50)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 A001-25의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 51)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0361] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 17)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 A001-25의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 18)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 A001-25의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 16)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 49)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 A001-25의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 50)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 A001-25의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 51)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0362] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 17)을 포함하는 HCDR1; 항체 A001-25의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 18)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 A001-25의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 16)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 49)을 포함하는 LCDR1; 항체 A001-25의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 50)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 A001-25의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 51)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0363] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 17)을 포함하는 HCDR1; 항체 A001-25의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 18)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 A001-25의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 16)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 49)을 포함하는 LCDR1; 항체 A001-25의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 50)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 A001-25의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 51)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0364] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 14)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 A001-25의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 15)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 A001-25의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 16)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

- [0365] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 14)을 포함하는 HCDR1; 항체 A001-25의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 15)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 A001-25의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 16)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0366] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 14)을 포함하는 HCDR1; 항체 A001-25의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 15)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 A001-25의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 16)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.
- [0367] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 49)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 A001-25의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 50)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 A001-25의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 51)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0368] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 49)을 포함하는 LCDR1; 항체 A001-25의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 50)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 A001-25의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 51)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0369] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 49)을 포함하는 LCDR1; 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 50)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 51)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.
- [0370] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 14)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 A001-25의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 15)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 A001-25의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 16)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 49)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 A001-25의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 50)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 A001-25의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 51)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0371] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 14)을 포함하는 HCDR1; 항체 A001-25의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 15)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 A001-25의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 16)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 49)을 포함하는 LCDR1; 항체 A001-25의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 50)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 A001-25의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 51)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0372] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 14)을 포함하는 HCDR1; 항체 A001-25의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 15)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 A001-25의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 16)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 49)을 포함하는 LCDR1; 항체 A001-25의 LCDR2의 아미노

산 서열(예를 들면, 서열번호 50)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 A001-25의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 51)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0373] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하나 이상의 인간 또는 인간 유래의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 프레임워크를 추가로 포함한다.

[0374] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 1)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 1)을 포함한다.

[0375] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 8)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 8)을 포함한다.

[0376] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 1)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 8)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다.

[0377] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 1)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 A001-25의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 8)을 포함한다.

[0378] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 81)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 88)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다.

[0379] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 22)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 hWN01의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 23)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 hWN01의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0380] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 22)을 포함하는 HCDR1; 항체 hWN01의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 23)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 hWN01의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0381] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 22)을 포함하는 HCDR1; 항체 hWN01의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 23)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 hWN01의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0382] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 hWN01의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 hWN01의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동

성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0383] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)을 포함하는 LCDR1; 항체 hWN01의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 hWN01의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0384] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)을 포함하는 LCDR1; 항체 hWN01의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 hWN01의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0385] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 22)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 hWN01의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 23)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 hWN01의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 hWN01의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 hWN01의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0386] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 22)을 포함하는 HCDR1; 항체 hWN01의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 23)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 hWN01의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)을 포함하는 LCDR1; 항체 hWN01의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 hWN01의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0387] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 22)을 포함하는 HCDR1; 항체 hWN01의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 23)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 hWN01의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)을 포함하는 LCDR1; 항체 hWN01의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 hWN01의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0388] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 19)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 hWN01의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 20)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 hWN01의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0389] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 19)을 포함하는 HCDR1; 항체 hWN01의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 20)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 hWN01의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0390] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 19)을 포함하는

HCDR1; 항체 hWN01의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 20)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 hWN01의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0391] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 hWN01의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 hWN01의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0392] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)을 포함하는 LCDR1; 항체 hWN01의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 hWN01의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0393] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)을 포함하는 LCDR1; 항체 hWN01의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 hWN01의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0394] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 19)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 hWN01의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 20)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 hWN01의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 hWN01의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 hWN01의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0395] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 19)을 포함하는 HCDR1; 항체 hWN01의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 20)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 hWN01의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)을 포함하는 LCDR1; 항체 hWN01의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 hWN01의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0396] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0397] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하나 이상의 인간 또는 인간 유래의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 프레임워크를 추가로 포함한다.

[0398] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 2)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는

100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 2)을 포함한다.

[0399] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 9)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 9)을 포함한다.

[0400] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 2)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 9)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 2)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 hWN01의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 9)을 포함한다.

[0401] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 82)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 89)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다.

[0402] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 27)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 hWNv1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 28)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 hWNv1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0403] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 27)을 포함하는 HCDR1; 항체 hWNv1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 28)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 hWNv1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0404] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 27)을 포함하는 HCDR1; 항체 hWNv1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 28)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 hWNv1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0405] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 hWNv1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 hWNv1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0406] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)을 포함하는 LCDR1; 항체 hWNv1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 hWNv1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0407] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)을 포함하는 LCDR1; 항체 hWNv1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 hWNv1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

54)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0415] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)을 포함하는 LCDR1; 항체 hWNv1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 hWNv1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0416] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)을 포함하는 LCDR1; 항체 hWNv1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 hWNv1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0417] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 19)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 hWNv1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 25)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 hWNv1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 hWNv1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 hWNv1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0418] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 19)을 포함하는 HCDR1; 항체 hWNv1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 25)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 hWNv1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)을 포함하는 LCDR1; 항체 hWNv1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 hWNv1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0419] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 19)을 포함하는 HCDR1; 항체 hWNv1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 25)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 hWNv1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 21)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 hWNv1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 52)을 포함하는 LCDR1; 항체 hWNv1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 53)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 hWNv1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 54)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0420] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하나 이상의 인간 또는 인간 유래의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 프레임워크를 추가로 포함한다.

[0421] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 hWNv1의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 3)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 hWNv1의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 3)을 포함한다.

[0422] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 hWNv1의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 9)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 hWNv1의 VL의 아미노산 서열(예를

들면, 서열번호 9)을 포함한다.

- [0423] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 hWNv1의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 3)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 hWNv1의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 9)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다.
- [0424] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 hWNv1의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 hWNv1의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 9)을 포함한다.
- [0425] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 83)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 89)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0426] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 항체 3E7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 32)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 3E7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 33)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3E7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 31)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0427] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3E7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 32)을 포함하는 HCDR1; 항체 3E7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 33)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3E7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 31)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0428] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3E7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 32)을 포함하는 HCDR1; 항체 3E7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 33)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 3E7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 31)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.
- [0429] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3E7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 55)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 3E7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 56)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3E7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 57)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0430] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 3E7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 55)을 포함하는 LCDR1; 항체 3E7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 56)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3E7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 57)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0431] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 3E7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 55)을 포함하는 LCDR1; 항체 3E7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 56)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 3E7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 57)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.
- [0432] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 3E7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 32)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 3E7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 33)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상

동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3E7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 31)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3E7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 55)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 3E7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 56)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3E7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 57)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0433] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3E7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 32)을 포함하는 HCDR1; 항체 3E7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 33)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3E7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 31)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3E7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 55)을 포함하는 LCDR1; 항체 3E7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 56)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3E7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 57)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0434] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3E7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 32)을 포함하는 HCDR1; 항체 3E7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 33)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 3E7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 31)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3E7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 55)을 포함하는 LCDR1; 항체 3E7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 56)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 3E7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 57)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0435] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 항체 3E7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 29)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 3E7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 30)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3E7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 31)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0436] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3E7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 29)을 포함하는 HCDR1; 항체 3E7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 30)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3E7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 31)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0437] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3E7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 29)을 포함하는 HCDR1; 항체 3E7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 30)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 3E7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 31)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0438] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3E7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 55)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 3E7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 56)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3E7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 57)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0439] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 3E7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 55)을 포함하는 LCDR1; 항체 3E7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 56)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3E7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 57)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0440] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 3E7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 55)을 포함하는

LCDR1; 항체 3E7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 56)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 3E7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 57)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0441] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 3E7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 29)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 3E7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 30)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3E7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 31)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3E7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 55)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 3E7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 56)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3E7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 57)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0442] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3E7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 29)을 포함하는 HCDR1; 항체 3E7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 30)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3E7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 31)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3E7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 55)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 3E7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 56)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3E7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 57)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0443] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3E7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 29)을 포함하는 HCDR1; 항체 3E7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 30)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 3E7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 31)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3E7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 55)을 포함하는 LCDR1; 항체 3E7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 56)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 3E7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 57)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0444] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하나 이상의 인간 또는 인간 유래의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 프레임워크를 추가로 포함한다.

[0445] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3E7의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 4)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 3E7의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 4)을 포함한다.

[0446] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3E7의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 10)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 3E7의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 10)을 포함한다.

[0447] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3E7의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 4)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3E7의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 10)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다.

- [0448] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 3E7의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 4)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3E7의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 10)을 포함한다.
- [0449] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 84)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 90)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0450] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 항체 3G1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 37)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 3G1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 38)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3G1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 36)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0451] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3G1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 37)을 포함하는 HCDR1; 항체 3G1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 38)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3G1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 36)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0452] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3G1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 37)을 포함하는 HCDR1; 항체 3G1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 38)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 3G1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 36)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.
- [0453] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3G1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 58)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 3G1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 59)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3G1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 60)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0454] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 3G1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 58)을 포함하는 LCDR1; 항체 3G1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 59)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3G1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 60)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0455] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 3G1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 58)을 포함하는 LCDR1; 항체 3G1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 59)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 3G1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 60)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.
- [0456] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 3G1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 37)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 3G1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 38)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3G1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 36)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3G1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 58)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 3G1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 59)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3G1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 60)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%,

90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0457] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3G1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 37)을 포함하는 HCDR1; 항체 3G1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 38)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3G1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 36)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3G1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 58)을 포함하는 LCDR1; 항체 3G1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 59)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3G1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 60)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0458] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3G1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 37)을 포함하는 HCDR1; 항체 3G1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 38)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 3G1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 36)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3G1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 58)을 포함하는 LCDR1; 항체 3G1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 59)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 3G1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 60)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0459] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 항체 3G1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 34)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 3G1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 35)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3G1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 36)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0460] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3G1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 34)을 포함하는 HCDR1; 항체 3G1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 35)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3G1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 36)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0461] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3G1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 34)을 포함하는 HCDR1; 항체 3G1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 35)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 3G1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 36)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0462] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3G1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 58)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 3G1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 59)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3G1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 60)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0463] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 3G1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 58)을 포함하는 LCDR1; 항체 3G1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 59)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3G1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 60)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0464] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 3G1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 58)을 포함하는 LCDR1; 항체 3G1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 59)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 3G1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 60)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0465] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 3G1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 34)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 3G1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 35)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상

동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3G1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 36)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3G1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 58)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 3G1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 59)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3G1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 60)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0466] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3G1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 34)을 포함하는 HCDR1; 항체 3G1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 35)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3G1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 36)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3G1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 58)을 포함하는 LCDR1; 항체 3G1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 59)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3G1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 60)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0467] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3G1의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 34)을 포함하는 HCDR1; 항체 3G1의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 35)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 3G1의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 36)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3G1의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 58)을 포함하는 LCDR1; 항체 3G1의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 59)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 3G1의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 60)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0468] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하나 이상의 인간 또는 인간 유래의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 프레임워크를 추가로 포함한다.

[0469] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3G1의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 5)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 3G1의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 5)을 포함한다.

[0470] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3G1의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 11)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 3G1의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 11)을 포함한다.

[0471] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3G1의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 5)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3G1의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 11)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다.

[0472] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 3G1의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 5)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3G1의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 11)을 포함한다.

[0473] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 85)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 91)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다.

[0474] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 항체 2C7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면,

서열번호 42)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 2C7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 43)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 2C7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 41)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0475] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 2C7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 42)을 포함하는 HCDR1; 항체 2C7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 43)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 2C7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 41)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0476] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 2C7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 42)을 포함하는 HCDR1; 항체 2C7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 43)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 2C7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 41)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0477] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 2C7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 61)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 2C7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 62)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 2C7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0478] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 2C7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 61)을 포함하는 LCDR1; 항체 2C7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 62)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 2C7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 63)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0479] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 2C7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 61)을 포함하는 LCDR1; 항체 2C7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 62)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 2C7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 63)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0480] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 2C7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 42)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 2C7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 43)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 2C7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 41)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 2C7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 61)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 2C7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 62)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 63)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0481] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 2C7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 42)을 포함하는 HCDR1; 항체 2C7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 43)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 2C7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 41)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 2C7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 61)을 포함하는 LCDR1; 항체 2C7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 62)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 2C7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 63)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0490] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 2C7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 39)을 포함하는 HCDR1; 항체 2C7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 40)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 2C7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 41)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 2C7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 61)을 포함하는 LCDR1; 항체 2C7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 62)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 2C7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 63)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0491] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 2C7의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 39)을 포함하는 HCDR1; 항체 2C7의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 40)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 2C7의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 41)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 2C7의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 61)을 포함하는 LCDR1; 항체 2C7의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 62)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 2C7의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 63)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0492] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하나 이상의 인간 또는 인간 유래의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 프레임워크를 추가로 포함한다.

[0493] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 2C7의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 6)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 2C7의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 6)을 포함한다.

[0494] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 2C7의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 12)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 2C7의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 12)을 포함한다.

[0495] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 2C7의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 6)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 2C7의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 12)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다.

[0496] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 2C7의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 6)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 2C7의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 12)을 포함한다.

[0497] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 86)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 92)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다.

[0498] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 항체 3D6의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 47)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 3D6의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 48)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3D6의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0499] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3D6의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 47)을 포함하는 HCDR1; 항체 3D6의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 48)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3D6의 HCDR3

의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 46)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0500] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3D6의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 47)을 포함하는 HCDR1; 항체 3D6의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 48)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 3D6의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 46)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0501] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3D6의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 64)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 3D6의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 65)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3D6의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 66)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0502] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 3D6의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 64)을 포함하는 LCDR1; 항체 3D6의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 65)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3D6의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 66)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0503] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항체 3D6의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 64)을 포함하는 LCDR1; 항체 3D6의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 65)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 3D6의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 66)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0504] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항체 3D6의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 47)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 항체 3D6의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 48)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3D6의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 46)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3D6의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 64)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 항체 3D6의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 65)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3D6의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 66)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0505] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3D6의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 47)을 포함하는 HCDR1; 항체 3D6의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 48)을 포함하는 HCDR2; 또는 항체 3D6의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 46)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3D6의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 64)을 포함하는 LCDR1; 항체 3D6의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 65)을 포함하는 LCDR2; 또는 항체 3D6의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 66)을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0506] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3D6의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 47)을 포함하는 HCDR1; 항체 3D6의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 48)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 3D6의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 46)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3D6의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 64)을 포함하는 LCDR1; 항체 3D6의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 65)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 3D6의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 66)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0507] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 항체 3D6의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면,

- [0515] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항체 3D6의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 44)을 포함하는 HCDR1; 항체 3D6의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 45)을 포함하는 HCDR2; 및 항체 3D6의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 46)을 포함하는 HCDR3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 항체 3D6의 LCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 64)을 포함하는 LCDR1; 항체 3D6의 LCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 65)을 포함하는 LCDR2; 및 항체 3D6의 LCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 66)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.
- [0516] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하나 이상의 인간 또는 인간 유래의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 프레임워크를 추가로 포함한다.
- [0517] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3D6의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 7)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 3D6의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 7)을 포함한다.
- [0518] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3D6의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 13)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 3D6의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 13)을 포함한다.
- [0519] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3D6의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 7)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3D6의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 13)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다.
- [0520] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 3D6의 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 7)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 3D6의 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 13)을 포함한다.
- [0521] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 87)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 표 2로부터의 뉴클레오타이드 서열(예를 들면, 서열번호 93)에 의해 코딩된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0522] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 표 8에 기재된 VH의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 표 8에 기재된 VH의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 표 8에 기재된 VH의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0523] 한 실시양태에서, VH는 표 8에 기재된 VH의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 HCDR1; 표 8에 기재된 VH의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 HCDR2; 또는 표 8에 기재된 VH의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.
- [0524] 한 실시양태에서, VH는 표 8에 기재된 VH의 HCDR1의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 HCDR1; 표 8에 기재된 VH의 HCDR2의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 HCDR2; 및 표 8에 기재된 VH의 HCDR3의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

서열)을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

한 실시양태에서, 항체 분자는 하나 이상의 인간 또는 인간 유래의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 프레임워크를 추가로 포함한다.

한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 VH는 표 8에 기재된 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, VH는 표 8에 기재된 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)을 포함한다.

한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 VL은 표 8에 기재된 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 119 내지 137 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, VL은 표 8에 기재된 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 119 내지 137 중 임의의 아미노산 서열)을 포함한다.

한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 VH는 표 8에 기재된 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하고, VL은 표 8에 기재된 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 119 내지 137 중 임의의 아미노산 서열)과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, VH는 표 8에 기재된 VH의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 115 내지 118 중 임의의 아미노산 서열)을 포함하고, VL은 표 8에 기재된 VL의 아미노산 서열(예를 들면, 서열번호 119 내지 137 중 임의의 아미노산 서열)을 포함한다.

한 실시양태에서, HCCDR1, HCCDR2 및 HCCDR3은 표 8에 기재된 동일한 VH로부터 유래한다. 한 실시양태에서, LCCDR1, LCCDR2 및 LCCDR3은 표 8에 기재된 동일한 VL로부터 유래한다.

번호 117 및 137; 서열번호 118 및 104; 서열번호 118 및 119; 서열번호 118 및 120; 서열번호 118 및 121; 서열번호 118 및 122; 서열번호 118 및 123; 서열번호 118 및 124; 서열번호 118 및 125; 서열번호 118 및 126; 서열번호 118 및 127; 서열번호 118 및 128; 서열번호 118 및 129; 서열번호 118 및 130; 서열번호 118 및 131; 서열번호 118 및 132; 서열번호 118 및 133; 서열번호 118 및 134; 서열번호 118 및 135; 서열번호 118 및 136; 또는 서열번호 118 및 137.

[0537] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; X_1 이 I 또는 T이고, X_2 가 N 또는 S이고, X_3 이 I 또는 V인 아미노산 서열 YISSDGDSX₁YYPD₂X₃KG(서열번호 165)를 포함하는 HCDR2; 또는 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0538] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 X_1 이 V 또는 I이고, X_2 가 M 또는 L인 아미노산 서열 RASESX₁FGHG1SPX₂H(서열번호 166)를 포함하는 LCDR1; X_1 이 N 또는 S이고, X_2 가 L 또는 R이고, X_3 이 F, T 또는 S인 아미노산 서열 RASX₁X₂KX₃(서열번호 167)를 포함하는 LCDR2; 또는 서열번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0539] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 VH 및 VL을 포함하고, 이때 VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 VH는 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; X_1 이 I 또는 T이고, X_2 가 N 또는 S이고, X_3 이 I 또는 V인 아미노산 서열 YISSDGDSX₁YYPD₂X₃KG(서열번호 165)를 포함하는 HCDR2; 또는 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함하고; VL은 X_1 이 V 또는 I이고, X_2 가 M 또는 L인 아미노산 서열 RASESX₁FGHG1SPX₂H(서열번호 166)를 포함하는 LCDR1; X_1 이 N 또는 S이고, X_2 가 L 또는 R이고, X_3 이 F, T 또는 S인 아미노산 서열 RASX₁X₂KX₃(서열번호 167)를 포함하는 LCDR2; 또는 서열번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 하나, 둘 또는 전부를 포함한다.

[0540] 한 실시양태에서, ADC 또는 항체 분자는 VH 및 VL을 포함하고, 이때 VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하고, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하고, 이때 VH는 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; X_1 이 I 또는 T이고, X_2 가 N 또는 S이고, X_3 이 I 또는 V인 아미노산 서열 YISSDGDSX₁YYPD₂X₃KG(서열번호 165)를 포함하는 HCDR2; 및 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 X_1 이 V 또는 I이고, X_2 가 M 또는 L인 아미노산 서열 RASESX₁FGHG1SPX₂H(서열번호 166)를 포함하는 LCDR1; X_1 이 N 또는 S이고, X_2 가 L 또는 R이고, X_3 이 F, T 또는 S인 아미노산 서열 RASX₁X₂KX₃(서열번호 167)를 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0541] 한 실시양태에서, 항체 분자는 2개의 중쇄 가변 영역들 및 2개의 경쇄 가변 영역들을 포함한다.

[0542] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 불변 영역, 경쇄 불변 영역, 또는 둘 모두를 추가로 포함한다.

[0543] 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgG 항체 분자, 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 IgM 항체 분자가 아니다.

[0544] 한 실시양태에서, 항체 분자는 카파 또는 람다 경쇄로부터의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0545] 한 실시양태에서, 항체 분자는 2종 이상의 그람 음성 균주들에 결합할 수 있다. 2종 이상의 그람 음성 세균 균주들에 결합할 수 있는 항체 분자는 여러 유리한 성질을 가진다. 예를 들면, 한 요법은 다수의 세균 감염들을 치료하거나, 예방하거나 진단하는 데 사용될 수 있다. 추가로, 의사는 적절한 요법을 결정하기 위해 어느 세균 균주가 환자를 감염시켰는지를 확인할 필요가 없다.

[0546] 따라서, 한 실시양태에서, 항체 분자는 상이한 속, 종, 아종 및/또는 균주의 하나 이상의 세균, 예를 들면, 하나 이상의 그람 음성 세균에 결합한다.

[0547] 한 실시양태에서, 하나 이상의 그람 음성 세균은 장내세균과의 종(예를 들면, 클렙시엘라, 엔테로박터, 시겔라,

에스케리키아, 살모넬라, 예르시니아 또는 시트로박터, 예를 들면, 범-내성 장내세균과의 종), 슈도모나스의 종, 악시네토박터의 종 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0548] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 세균들 중 하나 이상의 세균에 결합한다: 클렙시엘라 뉴모니아(예를 들면, 클렙시엘라 뉴모니아 아종 오자나, 클렙시엘라 뉴모니아 아종 뉴모니아 또는 클렙시엘라 뉴모니아 아종 리노스 클레로마티스), 엔테로박터 칸세로게노우스, 엔테로박터 클로아카, 엔테로박터 호르마케이, 엔테로박터 아스부리아, 시겔라 보이디이, 시겔라 디센테리아, 시겔라 플렉스네리, 시겔라 소네이, 에스케리키아 콜라이(예를 들면, 에스케리키아 콜라이 ATCC 11775, 에스케리키아 콜라이 ATCC 25922, 에스케리키아 콜라이 ATCC 35401, 또는 에스케리키아 콜라이 ATCC 43895), 에스케리키아 페르구소니이, 살모넬라 콜레라수이스, 살모넬라 콜레라수이스 아종 인디카, 살모넬라 엔테리티디스, 살모넬라 비르초우, 살모넬라 파라티피 B, 살모넬라 티피뮤리움, 살모넬라 파라티피 A, 살모넬라 티피, 살모넬라 콜레라수이스 아종 아리조나, 살모넬라 콜레라수이스 아종 디아리조나, 살모넬라 콜레라수이스 아종 하우테나, 살모넬라 본고리, 시트로박터 세들라키이, 시트로박터 브라아키이, 시트로박터 웨르크마니이, 시트로박터 프레운디이, 시트로박터 영가, 시트로박터 아말로나티쿠스, 예르시니아 엔테로콜리티카, 예르시니아 프레데릭센니이, 예르시니아 페스티스, 예르시니아 슈도튜버클로시스, 또는 이들의 임의의 조합.

[0549] 한 실시양태에서, 항체 분자는 슈도모나스, 예를 들면, 슈도모나스 애루기노사에 결합한다.

[0550] 한 실시양태에서, 하나 이상의 세균은 하나 이상의 항생제 내성 세균, 예를 들면, 하나 이상의 다중 약물 내성 그램 음성 세균이다.

[0551] 한 실시양태에서, 하나 이상의 항생제 내성 세균은 슈도모나스(예를 들면, 슈도모나스 애루기노사), 장내세균과(예를 들면, 클렙시엘라 뉴모니아 또는 이. 콜라이), 또는 악시네토박터(예를 들면, 악시네토박터 바우만니이)로부터 선택된다.

[0552] 한 실시양태에서, 항체 분자는 하기 세균들 중 하나 이상의 세균에 결합한다: 엔테로코커스 파시움(예를 들면, 반코마이신 내성(VRE) 엔테로코커스 파시움), 스타필로코커스 아우레우스(예를 들면, 메티실린 내성(MRSA) 스타필로코커스 아우레우스), 클로스트리듐 디피실, 악시네토박터 바우만니이(예를 들면, 다중 약물 내성(MDR) 악시네토박터), 슈도모나스 애루기노사(예를 들면, 다중 약물 내성(MDR) 슈도모나스 애루기노사, 예를 들면, 카바페넴 내성 슈도모나스 애루기노사), 장내세균과(예를 들면, 이. 콜라이, 클렙시엘라 뉴모니아, 또는 엔테로박터 종, 예를 들면, 카바페넴 내성 장내세균과(CRE)), 네이세리아 고노로애아(예를 들면, 약물 내성 네이세리아 고노로애아), 살모넬라(예를 들면, 약물 내성 살모넬라), 시겔라(예를 들면, 약물 내성 시겔라), 확장된 스펙트럼 β -락타마제(ESBL)를 생성하는 세균 또는 마이코박테리움 튜버클로시스(예를 들면, 약물 내성 마이코박테리움 튜버클로시스).

[0553] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 7의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 모든)의 슈도모나스 애루기노사 균주에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자는 표 7의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 모든)의 다중 약물 내성 슈도모나스 애루기노사 균주에 결합한다.

[0554] 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들면, ELISA 방법에 의해 측정될 때 높은 친화성, 예를 들면, 약 10 nM 미만의 K_D 로 LPS에 결합한다.

[0555] 한 실시양태에서, 항체 분자는 1×10^{-4} , 5×10^{-5} 또는 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 보다 더 느린 K_{off} 로 LPS에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 1×10^{-4} , 5×10^{-4} , 1×10^{-5} 또는 $5 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 보다 더 빠른 K_{on} 으로 LPS에 결합한다.

[0556] 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들면, OPA 어세이에 의해 측정된 읍소닌식균작용 활성을 가진다.

[0557] 한 실시양태에서, 항체 분자는 LPS에서 하나 이상(예를 들면, 2개)의 Kdo 잔기 및/또는 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 Hep 잔기를 포함하는 에피토프에 결합한다.

[0558] 한 실시양태에서, a) 리포폴리사카라이드(LPS)에 결합하는 항체 분자는 b) 항균 웨بت아이드, 예를 들면, 본원에 기재된 항균 웨بت아이드에 커플링(예를 들면, 융합)되어, 예를 들면, 항체 분자-약물 접합체(ADC)를 형성한다.

[0559] 한 실시양태에서, 항체 분자는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 이때 중쇄 가변 영역은 항균 웨بت아이드에 커플링(예를 들면, 융합)되고, 예를 들면, 중쇄 가변 영역은 항균 웨بت아이드의 N-말단 방향으로 존재한다.

- [0560] 한 실시양태에서, 중쇄 가변 영역은 항균 웨პ타이드에 간접적으로 커플링(예를 들면, 융합)되고, 예를 들면, 중쇄 가변 영역의 C-말단은 불변 영역을 통해 항균 웨პ타이드의 N-말단에 커플링(예를 들면, 융합)된다.
- [0561] 한 실시양태에서, 항체 분자는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 이때 경쇄 가변 영역은 항균 웨პ타이드에 커플링(예를 들면, 융합)되고, 예를 들면, 경쇄 가변 영역은 항균 웨პ타이드의 N-말단 방향으로 존재한다.
- [0562] 한 실시양태에서, 경쇄 가변 영역은 항균 웨პ타이드에 간접적으로 커플링(예를 들면, 융합)되고, 예를 들면, 경쇄 가변 영역의 C-말단은 불변 영역을 통해 항균 웨პ타이드의 N-말단에 커플링(예를 들면, 융합)된다.
- [0563] 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들면, 효소적 접합 또는 화학적 접합에 의해 2개 이상(예를 들면, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상, 예를 들면, 4개)의 항균 웨პ타이드들에 커플링(예를 들면, 융합)된다. 한 실시양태에서, 항균 웨პ타이드들 중 적어도 2개의 항균 웨პ타이드들은 동일하다. 한 실시양태에서, 항균 웨პ타이드들 중 적어도 2개의 항균 웨პ타이드들은 상이하다.
- [0564] 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들면, 간접적으로, 예를 들면, 불변 영역을 통해 중쇄 가변 영역에 각각 커플링(예를 들면, 융합)되는, 2개의 동일한 항균 웨პ타이드들에 커플링(예를 들면, 융합)된다.
- [0565] 한 실시양태에서, 항체 분자에 커플링(예를 들면, 융합)된 항균 웨პ타이드는 예를 들면, 항균 웨პ타이드 단독의 최소 억제 농도(MIC)보다 더 낮은, 예를 들면, 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 100배 더 낮은 MIC를 가짐으로써, 그람 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그람 음성 세균)을 억제하는 데 있어서, 예를 들면, 이 그람 음성 세균의 생장, 병독성 또는 감염성을 억제하는 데 있어서 항균 웨პ타이드 또는 항체 분자 단독보다 더 효과적이다.
- [0566] 한 실시양태에서, 항체 분자에 커플링(예를 들면, 융합)된 항균 웨პ타이드는 예를 들면, 항균 웨პ타이드 단독의 최소 살균 농도(MBC)보다 더 낮은, 예를 들면, 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 100배 더 낮은 MBC를 가짐으로써, 그람 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그람 음성 세균)의 생존력을 감소시키는 데 있어서, 예를 들면, 이 그람 음성 세균을 사멸시키는 데 있어서 항균 웨პ타이드 또는 항체 분자 단독보다 더 효과적이다.
- [0567] 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들면, OPA 어세이에 의해 측정될 때, 음소닌식균작용 활성을 가진다(예를 들면, 호중구의 Fc 수용체(FcR)에 결합될 때 식균된다).
- [0568] 한 실시양태에서, 항체 분자에 커플링(예를 들면, 융합)된 항균 웨პ타이드는 예를 들면, 그람 양성 세균(예를 들면, 그람 양성 세균)에 대한 최소 억제 농도(MIC)보다 더 낮은, 예를 들면, 적어도 2배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배, 200배, 500배 또는 1000배 더 낮은, 그람 음성 세균(예를 들면, 그람 음성 세균)에 대한 MIC를 가짐으로써, 그람 양성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그람 양성 세균)을 억제하지 않는다, 예를 들면, 이 그람 양성 세균의 생장, 병독성 또는 감염성을 억제하지 않는다.
- [0569] 한 실시양태에서, 항체 분자에 커플링(예를 들면, 융합)된 항균 웨პ타이드는 예를 들면, 그람 양성 세균(예를 들면, 그람 양성 세균)에 대한 최소 살균 농도(MBC)보다 더 낮은, 예를 들면, 적어도 2배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배, 200배, 500배 또는 1000배 더 낮은, 그람 음성 세균(예를 들면, 그람 음성 세균)에 대한 MBC를 가짐으로써, 그람 양성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그람 양성 세균)의 생존력을 감소시키지 않는다, 예를 들면, 이 그람 양성 세균을 사멸시키지 않는다.
- [0570] 한 실시양태에서, 그람 양성 세균은 스타필로코커스 아우레우스이다.
- [0571] 한 실시양태에서, 항체 분자는 그람 음성 세균의 선형 또는 입체구조형 에피토프, 또는 LPS에 결합한다.
- [0572] 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들면, 웨스턴 분석에 의해 확인될 때, 저분자량 LPS 및 고분자량 LPS에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 슈도모나스 애루기노사 코어 LPS의 고도로 인산화된 헵토스 영역에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 코어 LPS의 인산화된(예를 들면, 과다인산화된, 예를 들면, 이인산화된) Hep I 잔기에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 (예를 들면, 내용이 본원에 참고로 도입된 문헌(DeLucia et al. MBio. 2011; 2(4). pii: e00142-11)에 기재된 바와 같이) (예를 들면, 슈도모나스 애루기노사에서) 외막 형성에 필수적인 코어 LPS 내의 영역에 결합한다.
- [0573] 한 실시양태에서, 항체 분자는 예를 들면, 본원에 기재된 방법에 의해 측정될 때, 높은 친화성, 예를 들면, 약 20 nM 이하의 겉보기 K_D 로 이인산화된 헵토스에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 인산화되지 않은 헵토스에 비해 인산화된(예를 들면, 과다인산화된) 헵토스에 우선적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는

단일 인산화를 가진 헵토스에 비해 과다인산화된(예를 들면, 이인산화된) 헵토스에 우선적으로 결합한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 이인산화된 만노스, 단일 인산화를 가진 만노스 또는 인산화되지 않은 만노스에 비해 과다인산화된(예를 들면, 이인산화된) 헵토스에 우선적으로 결합한다.

[0574] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 결합 성질을 가진 항체 분자는 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같이 설파타제 모티프(예를 들면, 변형된 설파타제 모티프)를 포함한다.

항균 웨타이드

[0576] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항균 웨타이드"는 항균 활성, 예를 들면, 항세균 활성을 가진 웨타이드를 지칭한다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, 항균 웨타이드는 다수의 미생물들, 예를 들면, 세균에 대한 넓은 스펙트럼 활성 및 임의적으로 낮은 수준의 유도된 내성과 함께 가변 길이, 서열 및 구조를 가질 수 있다고 생각된다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드는 항세균 웨타이드이다.

[0577] 항균 웨타이드들은 그들의 아미노산 조성 및 구조를 기준으로 하위군으로 나누어진 다양한 분자들의 군이다. 전형적으로, 이 웨타이드들은 아르기닌, 라이신 또는 산성 환경에서 히스티딘에 의해 제공된 2개 이상의 양으로 하전된 잔기들, 및 큰 비율(예를 들면, 50% 초과)의 소수성 잔기를 포함한다. 이 분자들의 이차 구조는 예를 들면, i) α -나선, ii) 2개 이상의 디설파이드 결합의 존재로 인한 β -가닥, iii) 단일 디설파이드 결합의 존재 및/또는 웨타이드 쇄의 고리화로 인한 β -헤어핀 또는 루프, 및 iv) 확장된 구조를 포함한다. 이 웨타이드들 중 일부는 유리 용액에서 구조화되지 않을 수 있고, 생물학적 막 내로 삽입될 때 그들의 최종 입체구조로 폴딩된다. 항균 웨타이드는 나선 분자의 한 쪽을 따라 정렬된 친수성 아미노산 잔기 및 나선 분자의 반대 쪽을 따라 정렬된 소수성 아미노산 잔기를 함유할 수 있다. 항균 웨타이드의 이 양친매성은 이 항균 웨타이드가 막지질 이중층 내로 삽입될 수 있게 한다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, 막 투과성이 요구되지 않을 수 있지만, 막과 회합하는 능력은 항균 웨타이드의 전형적인 특징인 것으로 생각된다.

[0578] 항균 웨타이드의 종류는 예를 들면, 음이온성 웨타이드(예를 들면, 글루탐산 및 아스파르트산이 풍부함), 선형 양이온성 α -나선 웨타이드(예를 들면, 시스테인을 결여함), 양이온성 웨타이드(예를 들면, 프롤린, 아르기닌 폐닐알라닌, 글리신 또는 트립토판이 풍부함), 및 시스테인을 함유하고 디설파이드 결합(예를 들면, 1-3 디설파이드 결합을 함유함)을 형성하는 음이온성 및 양이온성 웨타이드를 포함한다.

[0579] 항균 웨타이드가 미생물을 사멸시키는 작용 방식은 다양하고 상이한 세균 종들마다 상이할 수 있다. 세포질 막은 빈번한 표적이나, 웨타이드는 DNA 및 단백질 합성, 단백질 폴딩 및 세포벽 합성도 방해할 수 있다. 대다수의 세균 표면들이 음이온성 또는 소수성을 갖기 때문에, 웨타이드와 표적 유기체 사이의 초기 접촉은 정전기성 접촉일 수 있다. 그의 아미노산 조성, 양친매성, 양이온성 전하 및 크기는 그가 막 이중층에 부착하고 막 이중층 내로 삽입되어, "배럴-스테이브(barrel-stave)", "카펫(carpet)" 또는 "도넛형(toroidal)-공극" 기작으로 공극을 형성할 수 있게 한다. 대안적으로, 상기 웨타이드는 세포 내로 침투하여, 세포 생존에 중요한 세포내 분자에 결합할 수 있다. 세포내 결합 모델은 세포벽 합성의 억제, 세포질 막의 변경, 오토라이신의 활성화, DNA, RNA 및 단백질 합성의 억제, 및 일부 효소들의 억제를 포함한다. 이 웨타이드는 살균성 및/또는 정균성을 가질 수 있다. 전형적으로, 이 웨타이드의 항균(예를 들면, 항세균) 활성은 최소 억제 농도(MIC)를 측정함으로써 확인된다.

[0580] 항균 웨타이드는 그람 음성 세균, 그람 양성 세균, 바이러스, 진균, 및 형질전환된 또는 암성 세포를 사멸시키는 것으로 입증되었다(Reddy et al. (2004) International Journal of Antimicrobial Agents 24 (6): 536-547). 항균 웨타이드는 면역조절 활성도 가질 수 있다. 예를 들면, 면역조절 활성, 예를 들면, 숙주 유전자 발현을 변경시키고/시키거나, 케모카인으로서 작용하고/하거나 케모카인 생성을 유도하는 능력, 리포폴리사카라이드에 의해 유도된 전구염증성 사이토카인 생성의 억제, 상처 치유의 촉진, 또는 수지상 세포 및 후천성 면역 반응 세포의 반응의 조절이 감염의 제거에 관여할 수 있다.

[0581] 여러 방법들이 항균 웨타이드 활성의 기작을 확인하는 데 이용될 수 있다. 이 방법들은 예를 들면, 고체상 NMR 분광법, 현미경관찰, 원자 방사 분광법, 형광 염료, 이온 채널 형성, 원평광 이색성 및 배향된 원평광 이색성, 이중 분극화 간섭측정, 또는 중성자 및 X-선 회절을 포함한다.

[0582] 한 실시양태에서, 항균 웨타이드는 10 kDa 미만, 예를 들면, 8 kDa, 6 kDa, 4 kDa, 2 kDa 또는 1 kDa 미만이다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드는 약 6개 내지 100개의 아미노산들, 예를 들면, 약 6개 내지 약 75 개의 아미노산들, 약 6개 내지 약 50개 아미노산들, 약 6개 내지 약 25개의 아미노산들, 약 25개 내지 약 100개의 아미노산들, 약 50개 내지 약 100개의 아미노산들, 또는 약 75개 내지 약 100개의 아미노산들을 포함하거나

이들로 구성된다. 한 실시양태에서, 항세균 웹타이드는 약 12개 내지 약 50개의 아미노산들을 포함하거나 이들로 구성된다. 한 실시양태에서, 항세균 웹타이드는 약 15개 내지 약 45개의 아미노산들을 포함하거나 이들로 구성된다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 실질적으로 양이온성을 가진다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 실질적으로 양친매성을 가진다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 실질적으로 양이온성 및 양친매성을 가진다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 그람 음성 세균에 대한 세포증식억제성을 가진다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 그람 음성 세균에 대한 세포증식억제성을 가진다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 그람 음성 세균에 대한 세포독성을 가진다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 그람 양성 세균에 대한 세포증식억제성 및 세포독성을 가진다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 넓은 스펙트럼 항균 웹타이드이다, 예를 들면, 상이한 속, 종, 아종 및/또는 균주의 2개 이상의 세균들에 대한 세포증식억제성 및/또는 세포독성을 가진다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 분비된 폴리웹타이드이다.

[0583]

항균 웹타이드는 광범위한 동물들, 즉 미생물, 무척추동물, 식물, 양서류, 조류, 어류 및 포유동물로부터 단리되었고 기재되었다(Wang et al., Nucleic Acids Res. 2009; 37 (Database issue):D933-7). 예를 들면, 항균 폴리웹타이드는 내용이 참고로 도입된 항균 웹타이드 데이터베이스(<http://aps.unmc.edu/AP/main.php>; Wang et al., Nucleic Acids Res. 2009; 37 (Database issue):D933-7), CAMP: 항균 웹타이드의 수집(Collection of Anti-Microbial Peptides)(<http://www.bicnirrh.res.in/antimicrobial/>; Thomas et al., Nucleic Acids Res. 2010; 38 (Database issue):D774-80), 미국 특허 제5221732호, 미국 특허 제5447914호, 미국 특허 제5519115호, 미국 특허 제5607914호, 미국 특허 제5714577호, 미국 특허 제5734015호, 미국 특허 제5798336호, 미국 특허 제5821224호, 미국 특허 제5849490호, 미국 특허 제5856127호, 미국 특허 제5905187호, 미국 특허 제5994308호, 미국 특허 제5998374호, 미국 특허 제6107460호, 미국 특허 제6191254호, 미국 특허 제6211148호, 미국 특허 제6300489호, 미국 특허 제6329504호, 미국 특허 제6399370호, 미국 특허 제6476189호, 미국 특허 제6478825호, 미국 특허 제6492328호, 미국 특허 제6514701호, 미국 특허 제6573361호, 미국 특허 제6573361호, 미국 특허 제6576755호, 미국 특허 제6605698호, 미국 특허 제6624140호, 미국 특허 제6638531호, 미국 특허 제6642203호, 미국 특허 제6653280호, 미국 특허 제6696238호, 미국 특허 제6727066호, 미국 특허 제6730659호, 미국 특허 제6743598호, 미국 특허 제6743769호, 미국 특허 제6747007호, 미국 특허 제6790833호, 미국 특허 제6794490호, 미국 특허 제6818407호, 미국 특허 제6835536호, 미국 특허 제6835713호, 미국 특허 제6838435호, 미국 특허 제6872705호, 미국 특허 제6875907호, 미국 특허 제6884776호, 미국 특허 제6887847호, 미국 특허 제6906035호, 미국 특허 제6911524호, 미국 특허 제6936432호, 미국 특허 제7001924호, 미국 특허 제7071293호, 미국 특허 제7078380호, 미국 특허 제7091185호, 미국 특허 제7094759호, 미국 특허 제7166769호, 미국 특허 제7244710호, 미국 특허 제7314858호 및 미국 특허 제7582301호에 기재되어 있다.

[0584]

본원에 기재된 항균 웹타이드는 하나 이상의 세균 종, 예를 들면, 상이한 속, 종, 아종 및/또는 균주의 하나 이상의 세균(예를 들면, 그람 음성 세균)의 생존력을 억제할 수 있거나 감소시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상의 그람 음성 세균들의 생존력을 억제할 수 있고/있거나 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 항체 분자는 장내세균과(예를 들면, 클렙시엘라, 엔테로박터, 시겔라, 에스케리키아, 살모넬라, 예르시니아 또는 시트로박터, 예를 들면, 범-내성 장내세균과)로부터의 상이한 종, 아종 및/또는 균주의 하나 이상의 세균, 슈도모나스로부터의 상이한 종, 아종 및/또는 균주의 하나 이상의 세균, 악시네토박터로부터의 상이한 종, 아종 및/또는 균주의 하나 이상의 세균, 또는 이들의 임의의 조합의 생존력을 억제할 수 있고/있거나 감소시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 클렙시엘라 뉴모니아(예를 들면, 클렙시엘라 뉴모니아 아종 오자나, 클렙시엘라 뉴모니아 아종 뉴모니아 또는 클렙시엘라 뉴모니아 아종 리노스클레로마티스), 엔테로박터 칸세로게노우스, 엔테로박터 클로아카, 엔테로박터 호르마케이, 엔테로박터 아스부리아, 시겔라 보이디아, 시겔라 디센테리아, 시겔라 플렉스네리, 시겔라 소네이, 에스케리키아 콜라이(예를 들면, 에스케리키아 콜라이 ATCC 11775, 에스케리키아 콜라이 ATCC 25922, 에스케리키아 콜라이 ATCC 35401, 또는 에스케리키아 콜라이 ATCC 43895), 에스케리키아 페르구소니아, 살모넬라 콜레라수이스, 살모넬라 콜레라수이스 아종 인디카, 살모넬라 엔테리티디스, 살모넬라 비르초우, 살모넬라 파라티피 B, 살모넬라 티피뮤리움, 살모넬라 파라티피 A, 살모넬라 티피, 살모넬라 콜레라수이스 아종 아리조나, 살모넬라 콜레라수이스 아종 디아리조나, 살모넬라 콜레라수이스 아종 하우테나, 살모넬라 본고리, 시트로박터 세들라카이, 시트로박터 브라아카이, 시트로박터 웨르크마니아, 시트로박터 프레운디아, 시트로박터 영가, 시트로박터 아말로나티쿠스, 예르시니아 엔테로콜리티카, 예르시니아 프레데릭센니아, 예르시니아 페스티스, 예르시니아 슈도튜버클로시스, 또는 이들의 임의의 조합의 생존력을 억제할 수 있거나 감소시킬 수 있다.

[0585]

한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 엔테로코커스 파시움(예를 들면, 반코마이신 내성(VRE) 엔테로코커스

파시움), 스타필로코커스 아우레우스(예를 들면, 메티실린 내성(MRSA) 스타필로코커스 아우레우스), 클로스트리듐 디피실, 악시네토박터 바우만니이(예를 들면, 다중 약물 내성(MDR) 악시네토박터), 슈도모나스 애루기노사(예를 들면, 다중 약물 내성(MDR) 슈도모나스 애루기노사, 예를 들면, 카바페넴 내성 슈도모나스 애루기노사), 장내세균과(예를 들면, 이. 콜라이, 클렙시엘라 뉴모니아, 또는 엔테로박터 종, 예를 들면, 카바페넴 내성 장내세균과(CRE)), 네이세리아 고노로애아(예를 들면, 약물 내성 고노로애아 고노로애아), 살모넬라(예를 들면, 약물 내성 살모넬라), 시겔라(예를 들면, 약물 내성 시겔라), 확장된 스펙트럼 β -락타마제(ESBL)를 생성하는 세균, 또는 마이코박테리움 투버클로시스(예를 들면, 약물 내성 마이코박테리움 투버클로시스) 중 하나 이상의 세균의 생존력을 억제할 수 있고/있거나 감소시킬 수 있다. 본원에 기재된 항균 펩타이드는 하기 성질들 중 1종 이상의 성질(예를 들면, 2종 또는 3종의 성질, 또는 모든 성질)을 가질 수 있다: 강한 세균 억제 활성, 강한 살균 활성, 낮은 적혈구(RBC) 용혈 활성, 또는 낮은 세포독성(예를 들면, 표적-이탈 독성). 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 본원에 기재된 세균 균주, 예를 들면, 에스케리키아 콜라이 ATCC 25922, 슈도모나스 애루기노사 ATCC 27853, 또는 둘 모두에 대한 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 미만, 예를 들면, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 또는 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 미만의 최소 억제 농도(MIC)를 가진다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 본원에 기재된 세균 균주, 예를 들면, 에스케리키아 콜라이 ATCC 25922, 슈도모나스 애루기노사 ATCC 27853, 또는 둘 모두에 대한 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 미만, 예를 들면, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 또는 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 미만의 최소 살균 농도(MBC)를 가진다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 낮은 용혈 활성을 가진다, 예를 들면, 각각 적혈구 용혈 어세이 및 MIC 어세이에 의해 측정될 때, 그램 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그램 음성 세균)에 대한 1 이상(예를 들면, 4:1, 8:1, 16:1, 24:1 또는 32:1 이상)의 PLC 대 MIC 비를 가진다. 한 실시양태에서, PLC는 50%의 적혈구 세포를 용해시키는 데 요구되거나 필요한 농도(예를 들면, 최소 농도)이다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 낮은 용혈 활성을 가진다, 예를 들면, 각각 적혈구 용혈 어세이 및 MIC 어세이에 의해 측정될 때, 그램 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그램 음성 세균)에 대한 4:1 초과(예를 들면, 8:1, 16:1, 24:1 또는 32:1 초과)의 MLC 대 MIC 비를 가진다. 한 실시양태에서, MLC는 100%의 적혈구 세포를 용해시키는 데 요구되거나 필요한 농도(예를 들면, 최소 농도)이다.

[0586]

한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 α -나선 펩타이드이다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 교차결합된 2개 이상의 아미노산 잔기를 가진다. 예를 들면, 항균 펩타이드에서 2개의 시스테인 잔기들은 교차결합될, 예를 들면, 화학적으로 교차결합될 수 있다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, 항균 펩타이드에서 2개 이상의 아미노산 잔기들의 교차결합은 α -나선 입체구조를 향상시킬 수 있고/있거나, 혈청 안정성을 향상시킬 수 있고/있거나, 항균 효능을 증가시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 교차결합된 2개 이상의 아미노산 잔기들을 가진 항균 펩타이드는 예를 들면, 혈청에서 교차결합된 2개 이상의 아미노산 잔기들을 갖지 않은 동일한 항균 펩타이드보다 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배 또는 10배 더 안정하다. 한 실시양태에서, 교차결합된 2개 이상의 아미노산 잔기들을 가진 항균 펩타이드는 교차결합된 2개 이상의 아미노산 잔기들을 갖지 않은 동일한 항균 펩타이드보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 더 낮은 MIC를 가진다.

[0587]

한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 항체 분자, 예를 들면, 본원에 기재된 항체 분자에 커플링(예를 들면, 융합)되어, 예를 들면, 항체 분자-약물 접합체(ADC)를 형성한다.

[0588]

하기 기준은 후보 항균 펩타이드를 선택하는 데 이용될 수 있다: 넓은 스펙트럼(예를 들면, 다수의 세균 병원체들에 대한 활성), 알파-나선 이차 구조(예를 들면, 기능성 형태로 용이하게 발현됨), 막 과괴에 의한 작용 기작(예를 들면, 살균 및/또는 소분자와의 상승작용), 생체내 안정성(예를 들면, 인간 혈청에서의 안정성), 및 (예를 들면, C-말단 항체 접합체로서 작용하기 위한) N-말단 변형에의 적용 가능성.

[0589]

본원에 기재된 항균 펩타이드는 그 자체만으로 항균 활성을 갖지 않은 서열을 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 링커 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 소르타제 기증자 서열을 포함한다.

[0590]

한 실시양태에서, 항균 펩타이드 단독은 LPS, 예를 들면, LPS의 코어 영역에 결합하지 않는다.

[0591]

한 실시양태에서, 항체 분자의 중쇄는 제1 소르타제 수용자 서열을 포함하고, 항체 분자의 경쇄는 제2 소르타제 수용자 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 소르타제 수용자 서열, 예를 들면, 제1 소르타제 인식 서열은 아미노산 서열 (GS)_nLPETGGG(서열번호 24)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 소르타제 수용자 서열, 예를 들면, 제2 소르타제 수용자 서열은 아미노산 서열 P(G₄S)_nLPETGGSG(서열번호 26)를 포함한다.

- [0592] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 본원에 기재된 아미노산 서열, 예를 들면, 서열번호 67 내지 80, 94 내지 102, 147 내지 156, 158, 159, 163, 164, 또는 246 내지 256 중 임의의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 본원에 기재된 아미노산 서열, 예를 들면, 서열번호 67 내지 80, 94 내지 102, 147 내지 156, 158, 159, 163, 164, 또는 246 내지 256 중 임의의 아미노산 서열 또는 이의 일부, 예를 들면, 이의 가능성 단편(예를 들면, N-말단 G 잔기들 중 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개 또는 4개 이상)의 G 잔기들이 누락되어 있음)을 포함하거나 이러한 아미노산 서열 또는 이의 일부로 구성된다. 예를 들면, 서열번호 101, 147, 152 내지 154, 156, 163 또는 164 중 임의의 아미노산 서열에서 처음 3개의 N-말단 G 잔기들은 누락될 수 있다. 한 실시양태에서, 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개 또는 4개 이상)의 N-말단 G 잔기의 존재는 항균 펩타이드의 활성을 감소시키지 않거나 그다지 감소시키지 않는다.
- [0593] 한 실시양태에서, 펩타이드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: RGLRRLGRKIAHGVKKYGPVLRIIRIAG(서열번호 68), GGGRGLRRLGRKIAHGVKKYGPVLRIIRIAG(서열번호 80), GGGGRFKRFRKKFKKLSPVPLHLG(서열번호 101), 또는 GRFKRFRKKFKKLSPVPLHLG(서열번호 102).
- [0594] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 스테이플링된(stapled) 항균 펩타이드이다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, 스테이플링은 예를 들면, 혈청에서 안정성을 증가시킬 수 있거나, 비특이적 결합을 감소시킬 수 있거나, 둘 모두를 달성할 수 있다. 예시적 스테이플링 방법은 예를 들면, 문헌(Alexander et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135 (16), 5946-5949) 및 실시예 7에 기재되어 있다.
- [0595] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 표 3, 6A 또는 6B, 또는 도 4, 15a, 15b 또는 36에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다. 또 다른 실시양태에서, 항균 펩타이드는 표 3, 6A 또는 6B, 또는 도 4, 15a, 15b 또는 36에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열 또는 이의 일부, 예를 들면, 이의 가능성 단편을 포함하거나 이러한 아미노산 서열 또는 이의 일부로 구성된다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 서열번호 67 내지 80, 94 내지 102, 147 내지 156, 158, 159, 163, 164, 또는 246 내지 256의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 카복스아미드 기(예를 들면, C-말단 카복스아미드 작용기)를 포함한다.
- [0596] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 서열번호 101의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다.
- [0597] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 서열번호 147의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다.
- [0598] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 서열번호 152의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다.
- [0599] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 서열번호 153의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다.
- [0600] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 서열번호 154의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다.
- [0601] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 서열번호 156의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다.

포함한다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드에서 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%의 아미노산 잔기들은 D-아미노산이다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드에서 모든 아미노산 잔기들은 D-아미노산이다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, 항균 웹타이드에서 하나 이상(예를 들면, 모든)의 D-아미노산의 존재는 예를 들면, 하나 이상(예를 들면, 모든)의 L-아미노산을 함유하는 동일한 항균 웹타이드에 비해, 예를 들면, 혈청(예를 들면, 인간 혈청)에서 항균 웹타이드 또는 ADC의 안정성을 증가시킬 수 있다고 생각된다.

[0617]

한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개 또는 40개 이상)의 L-아미노산을 포함한다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드에서 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%의 아미노산 잔기들은 L-아미노산이다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드에서 모든 아미노산 잔기들은 L-아미노산이다.

[0618]

한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 하나 이상의 D-아미노산 및 하나 이상의 L-아미노산을 포함한다. 예를 들면, 표 3, 6A 또는 6B, 또는 도 4, 15a, 15b 또는 36에 기재된 항균 웹타이드들에서 임의의 아미노산 잔기는 D-아미노산 또는 L-아미노산일 수 있다.

[0619]

[표 3]

예시적 항균 웹타이드의 아미노산 서열

웹타이드	아미노산 서열	서열번호
웹타이드 26	ALWKTLLKKVLKAAAK	67
웹타이드 119	RGLRRLGRKIAHGVKKYGPVLRIIRIAG	68
웹타이드 109	GIGKFLKKAKKFGKAFVKILKK	69
웹타이드 30	ALWKTLLKKVLKAAAKGGGGSGGGGS	70
웹타이드 24	GIGKFLKKAKKFGKAFVKILKKGGGGSGGGGS	71
웹타이드 126	KKLLKWLKLL	72
웹타이드 21	(MAL)-(EG3)-GIGKFLKKAKKFGKAFVKILKK	73
웹타이드 128	RLGNFFRKAKKKIGRGLKKIGQKIKDFLGNLVPRTES	74
웹타이드 23	GGGGSGGGGSGIGKFLKKAKKFGKAFVKILKK	75
웹타이드 33	GLRKRLRKFRNKIKEKLKIGQKIQGLPKLA	76
웹타이드 29	GGGGSGGGGSALWKTLLKKVLKAAAK	77
웹타이드 85	GWKKWFNRRAKKVGKTVGGLAVDHYLG	78
웹타이드 70	GAFGNFLKGVAKKAGLKILSIAQCKLFGTC	79
	GGGRGLRRLGRKIAHGVKKYGPVLRIIRIAG	80
	GIGKHVGKALKGLKGLLKGES	94
	GRRKRKWLRRIGKGVKIIIGGAALDHL	95
	GGLRSLGRKILRAWKKYGPQATPATRQ	96
	IKWKKLLRAAKRIL	97
	IGKKWKRVKRIKKFLRKL	98
	ILGKIWKIKKLF	99
	RLGDILQKAREKIEGGLKKLVQKIKDFFGKFAPRTES	100
	GGGGRFKRFRKKFKKLSPVIPHLLHLG	101
	GRFKRFRKKFKKLSPVIPHLLHLG	102
웹타이드 265	GGGLLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRLNLPRTES	147
웹타이드 266	GGGKWKSFIKKLTKAACKVVTTAKKPLIV	148
웹타이드 267	GGGGRFKRFRKKFKKLSPVIPHLLHLG	101
웹타이드 268	GGGVNWKKILGKIIKKV	149
웹타이드 269	GGGTLSWIKNKRKQRPRTVSRRRRRRGGRRRR	150
웹타이드 270	GGGGIGAILKVLATGLPTLISWIKNKRKQ	151
웹타이드 271	GGGGLRKRRLKFRNKIKEKLKIGQKIQGLLPKLA	152
웹타이드 293	GGGGLRRLGRKIAHGIKKYGPITLRIIRIAG	153
웹타이드 294	GGGRGLRRLGRKIAHGVKKYGPVLRIKKY	154
웹타이드 295	GGGGRFKRFRKKFKKLSPVIPHLLHLG	101
웹타이드 296	GGGKRFKKFFKKLNSVKKRAKKFFKKPRVIGVSIPF	155
웹타이드 297	GGGKFFRKLLKSVKKRAKEFFKKPRVIGVSIPF	156
웹타이드 261	GGGGIGKFLKAKKFGKAFVKILKK	163
GGG-옥타펩틴	GGG-D-Dab-사이클릭(L-Dab-L-Dab-D-Leu-L-Phe-L-Dab-L-Dab-L-Leu)	164

MAL: 말레이미드; EG3: 트리(에틸렌 글리콜)

[0620]

[0621]

한 실시양태에서, ADC는 아미노산 서열 RGLRRLGRKIAHGVKKYGPVLRIIRIAG(서열번호 68), GGGRGLRRLGRKIAHGVKKYGPVLRIIRIAG(서열번호 80), GGGGRFKRFRKKFKKLSPVIPHLLHLG(서열번호 101) 또는 GRFKRFRKKFKKLSPVIPHLLHLG(서열번호 102)를 포함하는 웹타이드를 포함한다.

[0622]

한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 RGLRRLGRKIAHGVKKYGPVLRIIRIAG(서열번호 68), GIGKFLKKAKKFGKAFVKILKK(서열번호 69), KKLLKWLKLL(서열번호 72), RLGNFFRKAKKKIGRGLKKIGQKIKDFLGNLVPRTES(서열번호 74), GIGKHVGKALKGLKGLGES(서열번호 94), GRRKRKWLRRIGKGVKIIIGGAALDHL(서열번호 95), GGLRSLGRKILRAWKKYGPQATPATRQ(서열번호 96), IKWKKLLRAAKRIL(서열번호 97), IGKKWKRVKRIKKFLRKL(서열번호 98), ILGKIWKIKKLF(서열번호 99), 또는 RLGDILQKAREKIEGGLKKLVQKIKDFFGKFAPRTES(서열번호 100)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 예를 들면, 항균 웹타이드의 하나 이상의 생체물리학적 성질을 항상시키기 위해 본원에 기재된 항균 웹타이드의 유사체이다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 웹타이드 297(P297), 예를 들면, (D)-P297의 유사체이다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드(예를 들면, P297 유사체)는 비하전된 잔기(예를 들면, 알라닌 또는 쓰레오닌)로의 하전된 잔기(예를 들면, 아르기닌 또는

[0623]

한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 도 36에 기재된 웹타이드 서열들로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 예를 들면, 항균 웹타이드의 하나 이상의 생체물리학적 성질을 항상시키기 위해 본원에 기재된 항균 웹타이드의 유사체이다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 웹타이드 297(P297), 예를 들면, (D)-P297의 유사체이다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드(예를 들면, P297 유사체)는 비하전된 잔기(예를 들면, 알라닌 또는 쓰레오닌)로의 하전된 잔기(예를 들면, 아르기닌 또는

라이신)의 돌연변이를 포함한다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드(예를 들면, P297 유사체)는 A로의 R의 돌연변이, T로의 R의 돌연변이, S로의 R의 돌연변이, 또는 이들의 조합을 포함한다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드(예를 들면, P297 유사체)는 A로의 K의 돌연변이, T로의 K의 돌연변이, S로의 K의 돌연변이, 또는 이들의 조합을 포함한다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드는 C-말단, N-말단, 또는 C-말단 또는 N-말단에 가까운 위치(예를 들면, C-말단 또는 N-말단으로부터의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 이하의 아미노산)에서 음이온성 웨타이드를 포함한다. 한 실시양태에서, 음이온성 웨타이드의 길이는 약 2개 내지 15개, 3개 내지 14개, 4개 내지 13개, 5개 내지 12개, 6개 내지 11개, 7개 내지 10개, 8개 또는 9개, 2개 내지 13개, 2개 내지 11개, 2개 내지 9개, 2개 내지 7개, 2개 내지 5개, 12개 내지 15개, 9개 내지 15개, 6개 내지 15개, 3개 내지 15개, 4개 내지 9개, 5개 내지 8개, 6개 또는 7개 아미노산 잔기이다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드는 예를 들면, 음이온성 웨타이드 서열의 N-말단 및 인접 위치에서 서열 AAA를 포함한다.

[0624] 항체 분자-약물 접합체

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체 분자-약물 접합체" 또는 ADC는 비-항체 모이어티, 예를 들면, 치료제 또는 표지, 예를 들면, 항균 웨타이드에 커플링된 항체 분자를 지칭한다. 항체 분자는 직접적으로 또는 간접적으로, 예를 들면, 링커를 통해 비-항체 모이어티에 커플링될 수 있다.

한 실시양태에서, 항체 분자는 공유결합에 의해 비-항체 모이어티에 커플링된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 웨타이드 결합에 의해 비-항체 모이어티에 커플링된다. 한 실시양태에서, 항체 분자와 비-항체 모이어티의 커플링은 소르타제에 의해 매개된다. 한 실시양태에서, 항체 분자와 비-항체 모이어티의 커플링은 융합 단백질을 형성한다. 한 실시양태에서, 항체 분자와 비-항체 모이어티는 융합 단백질을 형성한다. 한 실시양태에서, 융합 단백질은 항체 분자(예를 들면, 종쇄, 경쇄 또는 둘 모두)와 비-항체 모이어티 사이에 링커를 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 비-웨타이드 결합에 의해 비-항체 모이어티에 커플링된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 비-웨타이드 결합에 의해 비-항체 모이어티에 커플링되지 않는다. 한 실시양태에서, 비-항체 모이어티는 "폐이로드"로서도 지칭된다.

한 실시양태에서, 비-항체 모이어티는 항체 분자의 골격에 커플링된다. 또 다른 실시양태에서, 비-항체 모이어티는 항체 분자의 측쇄에 커플링된다. 한 실시양태에서, 비-항체 모이어티는 웨타이드(예를 들면, 항균 웨타이드)이고, 항체 분자는 웨타이드(예를 들면, 항균 웨타이드)의 골격에 커플링된다. 한 실시양태에서, 비-항체 모이어티는 웨타이드(예를 들면, 항균 웨타이드)이고, 항체 분자는 웨타이드(예를 들면, 항균 웨타이드)의 측쇄에 커플링된다.

한 실시양태에서, 2개 이상(예를 들면, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상)의 비-항체 모이어티들(예를 들면, 항균 웨타이드들)은 항체 분자에 커플링된다. 한 실시양태에서, 4개의 비-항체 모이어티들(예를 들면, 항균 웨타이드들)은 항체 분자에 커플링된다. 예를 들면, 비-항체 모이어티들은 동일할 수 있거나, 비-항체 모이어티들 중 적어도 일부는 서로 상이하다. 한 실시양태에서, 비-항체 모이어티(예를 들면, 항균 웨타이드)는 2가 방식으로 항체 분자에 커플링된다. 또 다른 실시양태에서, 비-항체 모이어티(예를 들면, 항균 웨타이드)는 4가 방식으로 항체 분자에 커플링된다.

한 실시양태에서, ADC는 세균(예를 들면, 그람 음성 세균)에 결합하는 항체 분자를 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 예를 들면, 그람 음성 세균의 외막의 LPS에 결합하는 항체 분자를 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 본원에 기재된 항체 분자를 포함한다.

한 실시양태에서, ADC는 CDR의 카바트 또는 초티아 정의를 이용할 때 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 VH 영역의 1개, 2개 또는 3개의 CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 CDR의 카바트 또는 초티아 정의를 이용할 때 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 VL 영역의 1개, 2개 또는 3개의 CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 CDR의 카바트 또는 초티아 정의를 이용할 때 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 VH 영역의 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 CDR 및/또는 VL 영역의 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 CDR을 포함한다.

한 실시양태에서, ADC는 표 1 또는 8에 기재된 1개, 2개 또는 3개의 VH CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 표 1 또는 8에 기재된 1개, 2개 또는 3개의 VL CDR을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 표 1 또는 8에 기재된 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및/또는 하나 이상(예를 들면, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포

함한다.

- [0632] 한 실시양태에서, ADC는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 VH 영역의 1개, 2개, 3개 또는 4개의 프레임워크를 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 VL 영역의 1개, 2개, 3개 또는 4개의 프레임워크를 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 VH 영역의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개 또는 4개)의 프레임워크 및/또는 VL 영역의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개 또는 4개)의 프레임워크를 포함한다.
- [0633] 한 실시양태에서, ADC는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자(예를 들면, mAb001, A001-25, hWN01, hWNv1, 3E7, 3G1, 2C7 또는 3D6, 또는 임의의 인간화된 mAb001)의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0634] 한 실시양태에서, ADC는 표 1 또는 8에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 표 1 또는 8에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 표 2에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역 및 표 1 또는 8에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0635] 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄 가변 영역 및 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0636] 한 실시양태에서, ADC는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 중쇄 불변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 중쇄 불변 영역, 경쇄 불변 영역, 및 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, ADC는 중쇄 불변 영역, 경쇄 불변 영역, 및 표 1 또는 8에 기재된 항체 분자의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR을 포함하는 가변 영역을 포함한다.
- [0637] 한 실시양태에서, ADC는 상이한 속, 종, 아종 및/또는 균주의 2개 이상의 그람 음성 세균에 결합할 수 있다. 상이한 속, 종, 아종 및/또는 균주의 2개 이상의 그람 음성 세균에 결합할 수 있는 항체 분자 또는 ADC는 여러 유리한 성질을 가진다. 예를 들면, 한 요법은 다수의 세균 감염들을 치료하거나, 예방하거나 진단하는 데 사용될 수 있다. 추가로, 의사는 적절한 요법을 결정하기 위해 어느 세균 속, 종, 아종 및/또는 균주가 환자를 감염시켰는지를 확인할 필요가 없다. 따라서, 한 실시양태에서, ADC는 높은 친화성으로 상이한 속, 종, 아종 및/또는 균주의 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상의 그람 음성 세균에 독립적으로 결합할 수 있다. 예를 들면, 항체 분자는 장내세균과(예를 들면, 클렙시엘라, 엔테로박터, 시겔라, 에스케리키아, 살모넬라, 예르시니아 또는 시트로박터, 예를 들면, 범-내성 장내세균과)로부터의 상이한 종, 아종 및/또는 균주의 하나 이상의 세균, 슈도모나스로부터의 상이한 종, 아종 및/또는 균주의 하나 이상의 세균, 악시네토박터로부터의 상이한 종, 아종 및/또는 균주의 하나 이상의 세균, 또는 이들의 임의의 조합에 높은 친화성으로 독립적으로 결합할 수 있다. 한 실시양태에서, ADC는 클렙시엘라 뉴모니아(예를 들면, 클렙시엘라 뉴모니아 아종 오자나, 클렙시엘라 뉴모니아 아종 뉴모니아 또는 클렙시엘라 뉴모니아 아종 리노스클레로마티스), 엔테로박터 칸세로게노우스, 엔테로박터 클로아카, 엔테로박터 호르마케이, 엔테로박터 아스부리아, 시겔라 보이디아, 시겔라 디센테리아, 시겔라 플렉스네리, 시겔라 소네이, 에스케리키아 콜라이(예를 들면, 에스케리키아 콜라이 ATCC 11775, 에스케리키아 콜라이 ATCC 25922, 에스케리키아 콜라이 ATCC 35401, 또는 에스케리키아 콜라이 ATCC 43895), 에스케리키아 페르구소니아, 살모넬라 콜레라수이스, 살모넬라 콜레라수이스 아종 인디카, 살모넬라 엔테리티디스, 살모넬라 비르초우, 살모넬라 파라티피 B, 살모넬라 티피뮤리움, 살모넬라 파라티피 A, 살모넬라 티피, 살모넬라 콜레라수이스 아종 아리조나, 살모넬라 콜레라수이스 아종 디아리조나, 살모넬라 콜레라수이스 아종 하우테나, 살모넬라 본고리, 시트로박터 세들라키아, 시트로박터 브라아키아, 시트로박터 웨르크마니아, 시트로박터 프레운디아, 시트로박터 영가, 시트로박터 아말로나티쿠스, 예르시니아 엔테로콜리티카, 예르시니아 프레데리센

니이, 예르시니아 페스티스, 예르시니아 슈도튜버클로시스, 또는 이들의 임의의 조합에 결합할 수 있다.

[0638] 한 실시양태에서, ADC는 하기 세균들 중 하나 이상의 세균에 결합할 수 있다: 엔테로코커스 파시움(예를 들면, 반코마이신 내성(VRE) 엔테로코커스 파시움), 스타필로코커스 아우레우스(예를 들면, 메티실린 내성(MRSA) 스타필로코커스 아우레우스), 클로스트리듐 디피실, 악시네토박터 바우만니이(예를 들면, 다중 약물 내성(MDR) 악시네토박터), 슈도모나스 애루기노사(예를 들면, 다중 약물 내성(MDR) 슈도모나스 애루기노사, 예를 들면, 카바페넴 내성 슈도모나스 애루기노사), 장내세균과(예를 들면, 이. 콜라이, 클렙시엘라 뉴모니아 또는 엔테로박터 종, 예를 들면, 카바페넴 내성 장내세균과(CRE)), 네이세리아 고노로애아(예를 들면, 약물 내성 네이세리아 고노로애아), 살모넬라(예를 들면, 약물 내성 살모넬라), 시겔라(예를 들면, 약물 내성 시겔라), 확장된 스펙트럼 β -락타마제(ESBL)를 생성하는 세균, 또는 마이코박테리움 튜버클로시스(예를 들면, 약물 내성 마이코박테리움 튜버클로시스).

[0639] 한 실시양태에서, ADC는 표 7의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 모든)의 슈도모나스 애루기노사 균주에 결합할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, ADC는 표 7의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 모든)의 다중 약물 내성 슈도모나스 애루기노사 균주에 결합할 수 있다.

[0640] 한 실시양태에서, ADC는 LPS의 선형 또는 입체구조형 에피토프에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, ADC는 LPS의 코어 펜타사카라이드에 결합한다. 한 실시양태에서, ADC는 예를 들면, 본원에 기재된 옵소닌식균작용 어세이에 의해 측정될 때, 옵소닌식균작용 활성을 가진다.

[0641] 한 실시양태에서, ADC는 항균 웨타이드, 예를 들면, 본원에 기재된 항균 웨타이드, 예를 들면, 표 3, 6A 또는 6B, 또는 도 4, 15a, 15b 또는 36에 기재된 아미노산 서열을 가진 항균 웨타이드를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항균 웨타이드는 표 3, 6A 또는 6B, 또는 도 4, 15a, 15b 또는 36에 기재된 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열, 또는 이의 일부, 예를 들면, 이의 기능성 단편(예를 들면, N-말단 G 잔기들 중 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개 또는 4개 이상)의 G 잔기들이 누락되어 있음)을 포함하거나 이러한 아미노산 서열 또는 이의 일부로 구성된다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드는 서열번호 67 내지 80, 94 내지 102, 147 내지 156, 158, 159, 163, 164, 또는 246 내지 256 중 임의의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다. 한 실시양태에서, ADC는 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상)의 항균 웨타이드를 포함하고, 각각의 항균 웨타이드는 서열번호 67 내지 80, 94 내지 102, 147 내지 156, 158, 159, 163, 164, 또는 246 내지 256 중 임의의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 가진다. 한 실시양태에서, ADC는 4개 이상의 항균 웨타이드들을 포함하고, 각각의 항균 웨타이드는 서열번호 67 내지 80, 94 내지 102, 147 내지 156, 158, 159, 163, 164, 또는 246 내지 256 중 임의의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열을 가진다. 한 실시양태에서, ADC는 4개 이상의 항균 웨타이드들을 포함하고, 각각의 항균 웨타이드는 서열번호 67 내지 80, 94 내지 102, 147 내지 156, 158, 159, 163, 164, 또는 246 내지 256 중 임의의 아미노산 서열을 포함하거나 이러한 아미노산 서열로 구성된다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드는 카복스아미드 기(예를 들면, C-말단 카복스아미드 작용기)를 포함한다.

[0642] 한 실시양태에서, 항균 웨타이드는 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개 또는 40개 이상)의 D-아미노산을 포함한다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드에서 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%의 아미노산 잔기는 D-아미노산이다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드에서 모든 아미노산 잔기들은 D-아미노산이다.

[0643] 한 실시양태에서, 항균 웨타이드는 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개 또는 40개 이상)의 L-아미노산을 포함한다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드에서 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%의 아미노산 잔기는 L-아미노산이다. 한 실시양태에서, 항균 웨타이드에서 모든 아미노산 잔기들은 L-아미

노산이다.

[0644] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 하나 이상의 D-아미노산 및 하나 이상의 L-아미노산을 포함한다.

[0645] 한 실시양태에서, ADC는 상이한 속, 종, 아종 및/또는 균주의 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상의 세균(예를 들면, 그람 음성 세균)의 생존력을 억제할 수 있고/있거나 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 항체 분자는 장내세균과(예를 들면, 클렙시엘라, 엔테로박터, 시겔라, 에스케리키아, 살모넬라, 예르시니아 또는 시트로박터, 예를 들면, 범-내성 장내세균과)로부터의 상이한 종, 아종 및/또는 균주의 하나 이상의 세균, 슈도모나스로부터의 상이한 종, 아종 및/또는 균주의 하나 이상의 세균, 악시네토박터로부터의 상이한 종, 아종 및/또는 균주의 하나 이상의 세균, 또는 이들의 임의의 조합의 생존력을 억제할 수 있고/있거나 감소시킬 수 있다. 한 실시양태에서, ADC는 클렙시엘라 뉴모니아(예를 들면, 클렙시엘라 뉴모니아 아종 오자나, 클렙시엘라 뉴모니아 아종 뉴모니아 또는 클렙시엘라 뉴모니아 아종 리노스클로로마티스), 엔테로박터 칸세로게노우스, 엔테로박터 클로아카, 엔테로박터 호르마케이, 엔테로박터 아스부리아, 시겔라 보이디이, 시겔라 디센테리아, 시겔라 플렉스네리, 시겔라 소네이, 에스케리키아 콜라이(예를 들면, 에스케리키아 콜라이 ATCC 11775, 에스케리키아 콜라이 ATCC 25922, 에스케리키아 콜라이 ATCC 35401, 또는 에스케리키아 콜라이 ATCC 43895), 에스케리키아 페르구소니아, 살모넬라 콜레라수이스, 살모넬라 콜레라수이스 아종 인디카, 살모넬라 엔테리티디스, 살모넬라 비르초우, 살모넬라 파라티피 B, 살모넬라 티피뮤리움, 살모넬라 파라티피 A, 살모넬라 티피, 살모넬라 콜레라수이스 아종 아리조나, 살모넬라 콜레라수이스 아종 디아리조나, 살모넬라 콜레라수이스 아종 하우테나, 살모넬라 본고리, 시트로박터 세들라카이, 시트로박터 브라아카이, 시트로박터 웨르크마니아, 시트로박터 프레운디아, 시트로박터 영가, 시트로박터 아말로나티쿠스, 예르시니아 엔테로콜리티카, 예르시니아 프레데릭센니아, 예르시니아 페스티스, 예르시니아 슈도튜버클로시스, 또는 이들의 임의의 조합의 생존력을 억제할 수 있고/있거나 감소시킬 수 있다.

[0646] 한 실시양태에서, ADC는 하기 세균들 중 하나 이상의 세균의 생존력을 억제할 수 있고/있거나 감소시킬 수 있다: 엔테로코커스 파시움(예를 들면, 반코마이신 내성(VRE) 엔테로코커스 파시움), 스타필로코커스 아우레우스(예를 들면, 메티실린 내성(MRSA) 스타필로코커스 아우레우스), 클로스트리듐 디피실, 악시네토박터 바우만니아(예를 들면, 다중 약물 내성(MDR) 악시네토박터), 슈도모나스 애루기노사(예를 들면, 다중 약물 내성(MDR) 슈도모나스 애루기노사, 예를 들면, 카바페넴 내성 슈도모나스 애루기노사), 장내세균과(예를 들면, 이. 콜라이, 클렙시엘라 뉴모니아 또는 엔테로박터 종, 예를 들면, 카바페넴 내성 장내세균과(CRE)), 네이세리아 고노로애아(예를 들면, 약물 내성 네이세리아 고노로애아), 살모넬라(예를 들면, 약물 내성 살모넬라), 시겔라(예를 들면, 약물 내성 시겔라), 확장된 스펙트럼 β -락타마제(ESBL)를 생성하는 세균, 또는 마이코박테리움 튜버클로시스(예를 들면, 약물 내성 마이코박테리움 튜버클로시스).

[0647] 한 실시양태에서, ADC는 표 7의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 모든)의 슈도모나스 애루기노사 균주에 결합할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, ADC는 표 7의 하나 이상(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 모든)의 다중 약물 내성 슈도모나스 애루기노사 균주에 결합할 수 있다.

[0648] 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 본원에 기재된 ADC에 적합한 항균 펩타이드는 적어도 부분적으로 하기 성질들 중 1종 이상의 성질(예를 들면, 2종 또는 3종의 성질, 또는 모든 성질)을 기준으로 선택될 수 있다: 강한 세균 억제 활성, 강한 살균 활성, 낮은 적혈구(RBC) 용혈 활성, 또는 낮은 세포독성(예를 들면, 표적-이탈 독성). 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 본원에 기재된 세균 균주, 예를 들면, 에스케리키아 콜라이 ATCC 25922, 슈도모나스 애루기노사 ATCC 27853, 또는 둘 모두에 대한 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 미만, 예를 들면, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 또는 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 미만의 최소 억제 농도(MIC)를 가진다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 본원에 기재된 세균 균주, 예를 들면, 에스케리키아 콜라이 ATCC 25922, 슈도모나스 애루기노사 ATCC 27853, 또는 둘 모두에 대한 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 미만, 예를 들면, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 또는 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 미만의 최소 살균 농도(MBC)를 가진다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 낮은 용혈 활성을 가진다, 예를 들면, 각각 적혈구 용혈 어세이 및 MIC 어세이에 의해 측정될 때, 그람 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그람 음성 세균)에 대한 1 이상(예를 들면, 4:1, 8:1, 16:1, 24:1 또는 32:1 이상)의 PLC 대 MIC 비를 가진다. 한 실시양태에서, PLC는 50%의 적혈구 세포를 용해시키는 데 요구되거나 필요한 농도(예를 들면, 최소 농도)이다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 낮은 용혈 활성을 가진다, 예를 들면, 각각 적혈구 용혈 어세이 및 MIC 어세이에 의해 측정될 때, 그람 음성 세균(예를 들면, 본원에 기재된 그람 음성 세균)에 대한 4:1 초과(예를 들면, 4:1, 8:1, 16:1, 24:1 또는 32:1 초과)의 MLC 대 MIC 비를 가진다. 한 실시양태에서, MLC는 100%의 적혈구 세포를 용해시키는 데 요구되거나 필요한 농도(예를 들면, 최소 농도)이다.

- [0649] 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 α -나선 웹타이드이다. 한 실시양태에서, 항균 웹타이드는 교차결합된 2개 이상의 아미노산 잔기들을 가진다. 예를 들면, 항균 웹타이드에서 2개의 시스테인 잔기들은 교차결합될, 예를 들면, 화학적으로 교차결합될 수 있다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, 항균 웹타이드에서 2개 이상의 아미노산 잔기들의 교차결합은 α -나선 입체구조를 향상시킬 수 있고/있거나, 혈청 안정성을 향상시킬 수 있고/있거나, 항균 효능을 증가시킬 수 있다고 생각된다. 한 실시양태에서, 교차결합된 2개 이상의 아미노산 잔기들을 가진 항균 웹타이드는 예를 들면, 혈청에서 교차결합된 2개 이상의 아미노산 잔기들을 갖지 않은 동일한 항균 웹타이드보다 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배 또는 10배 더 안정하다. 한 실시양태에서, 교차결합된 2개 이상의 아미노산 잔기들을 가진 항균 웹타이드는 교차결합된 2개 이상의 아미노산 잔기들을 갖지 않은 동일한 항균 웹타이드보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 더 낮은 MIC를 가진다.
- [0650] 한 실시양태에서, ADC는 효소적 합성에 의해 생성된다. 예를 들면, ADC는 항체 분자(예를 들면, 태그부착된 항체 분자)의 발현, 웹타이드(예를 들면, 항균 웹타이드)의 화학적 합성, 및 웹타이드와 항체 분자의 효소적 라이제이션에 의해 생성될 수 있다. 한 실시양태에서, 90% 이상, 예를 들면, 92% 이상, 95% 이상, 97% 이상 또는 99% 이상의 반응 효율이 달성된다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 ADC를 정제하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 수율은 정제 후 60% 이상(예를 들면, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상)이다.
- [0651] 한 실시양태에서, ADC는 세균 표면에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, ADC는 분비된 소포체에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, ADC는 세균 표면 및 분비된 소포체 둘 다에 결합한다. 한 실시양태에서, 결합은 전자 현미경 관찰에 의해 검출된다. 한 실시양태에서, ADC는 제2 속, 종 또는 아종으로부터의 세균에의 결합에 비해 제1 속, 종 또는 아종으로부터의 세균에의 향상된 결합을 가진다. 한 실시양태에서, ADC는 슈도모나스 애루기노사 이외의 세균(예를 들면, 이. 콜라이 또는 클렙시엘라 종)에의 결합에 비해 슈도모나스 애루기노사에의 향상된 결합을 가진다.
- [0652] 한 실시양태에서, ADC는 a) 리포폴리사카라이드(LPS)에 결합하는 항체 분자; 및 b) 항균 웹타이드를 포함하고, 이때 상기 항체 분자는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역들(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)을 포함하는 VH, 및 3개의 경쇄 상보성 결정 영역들(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 VL을 포함하고, ADC 또는 항체 분자는
- [0653] (a) 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열번호 109, 145 또는 146 중 임의의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143 중 임의의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3, 또는
- [0654] (b) 서열번호 105의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; 서열번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3; 서열번호 110, 138, 140 또는 144 중 임의의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; 서열번호 111, 139, 141, 142 또는 143 중 임의의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 서열번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3
- [0655] 을 포함하고; 항균 웹타이드는
- [0656] (i) 서열번호 101의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열;
- [0657] (ii) 서열번호 147의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열;
- [0658] (iii) 서열번호 152의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열;
- [0659] (iv) 서열번호 153의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열;
- [0660] (v) 서열번호 154의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노산 잔기에 의해 상이하거나 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100% 상동성을 가진 아미노산 서열;
- [0661] (vi) 서열번호 156의 아미노산 서열과 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이하의 아미노

ADC는 (b) 및 (xvi)을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 (b) 및 (xvii)을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 (b) 및 (xviii)을 포함한다. 한 실시양태에서, ADC는 (b) 및 (xix)를 포함한다.

[0678] **부위 특이적 접합**

본원에 기재된 ADC는 부위 특이적 접합 방법에 의해 제조될 수 있다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, 부위 특이적 접합은 ADC를 제조하는 데 이용된 통상적인 접합 화학반응에 비해 일부 장점들을 제공할 수 있다고 생각된다. 예를 들면, 부위 특이적 페이로드 배치를 비롯한 부위 특이적 접합은 약물-대-항체 비 및 접합 부위에 대한 제어를 가능하게 하고, 이것은 ADC의 성질, 예를 들면, ADC의 약물동력학(PK), 배치 또는 효능에 영향을 미칠 수 있다. 추가로, 부위 특이적 접합에서 사용된 링커 조성도 ADC의 성질에 영향을 미칠 수 있다.

[0680] ADC를 제조하는 부위 특이적 접합 방법들은 예를 들면, 제어된 약물 적재, 단순화된 분석정보 및 개선된 치료 치수를 가진 균질한 생성물을 생성할 수 있다. 전형적으로, 이 방법들은 항체 골격의 정해진 위치에서 반응성 아미노산을 도입하고 이 아미노산의 독특한 화학적 또는 효소적 반응성을 이용하여 페이로드를 접합시킨다(예를 들면, 문헌(Junutula et al. Nat Biotechnol. 2008; 26(8):925-32); 문헌(Strop et al. Chem Biol. 2013; 20(2):161-7); 문헌(Axup et al. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2012; 109(40):16101-6); 문헌(Kung Sutherland et al. Blood. 2013; 122(8):1455-63)에 기재됨).

[0681] 예시적 부위 특이적 접합 방법은 예를 들면, 내용이 본원에 참고로 도입된 문헌(Drake et al. Bioconjug Chem. 2014; 25(7):1331-41), 미국 특허 제9,238,878호 및 국제 특허출원 공보 제WO 2010/096394호에도 기재되어 있다. 예를 들면, 단백질을 부위 선택적으로 변형시키는 화학효소적 방법은 천연 생성 포르밀글리신 생성 효소(FGE)를 사용하여 포르밀글리신(fGly) 잔기를 단백질 골격 내로 도입할 수 있다. fGly의 알데하이드 측쇄와 선택적으로 반응하여 단백질과 안정한 C-C 결합을 형성하도록 링커를 디자인할 수 있다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 예를 들면, 제어된 화학양론 및 깨끗한 분석정보를 이용하여 부위 특이적으로 접합된 ADC를 생성할 수 있고, 이것은 원하는 효능 및 감소된 독성을 가진 ADC의 디자인을 가능하게 한다고 생각된다.

[0682] 본원에 기재된 바와 같이, 한 실시양태에서, 부위 특이적 ADC 생성은 비천연 아미노산인 포르밀글리신(fGly)을 항체 서열 내로 도입하는 것에 기반을 둔다. 예를 들면, fGly를 도입하기 위해, 표준 문자생물학 클로닝 기법(Rabuka et al. Nat Protoc. 2012; 7(6):1052-67)을 이용하여 짧은 컨센서스 서열(예를 들면, CXPXR, 이때 X는 전형적으로 세린, 쓰레오닌, 알라닌 또는 글리신임)을 항체 중쇄 또는 경쇄의 원하는 위치, 예를 들면, 보존된 영역에 삽입할 수 있다. 컨센서스 서열은 항체 분자의 다양한 위치들, 예를 들면, 중쇄(예를 들면, CH1, CH2 또는 CH3, 또는 C-말단), 경쇄(예를 들면, 불변 영역 또는 C-말단), 또는 둘 모두에 삽입될 수 있다. 복수의 컨센서스 서열들(예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상의 동일한, 유사한 또는 상이한 컨센서스 서열들)이 항체 분자에 삽입될 수 있다.

[0683] 태그부착된 항체 분자는 포르밀글리신 생성 효소(FGE)를 공-발현하는 세포에서 제조합적으로 생성될 수 있다. FGE는 태그 내의 시스테인을 fGly 잔기로 공-번역적으로 전환시켜, 알데하이드 태그를 가진 항체 분자가 발현될 수 있게 한다(Carison et al. J Biol Chem. 2008; 283(29):20117-25). 상기 태그의 알데하이드 작용기는 바이오오르토고날(bioorthogonal) 접합을 위한 화학적 핸들로서 작용할 수 있다(Sletten et al. Angew Chem Int Ed Engl. 2009; 48(38):6974-98). 한 실시양태에서, 하이드라지노-이소-프테트-스펜글러(HIPS) 라이케이션을 이용하여 페이로드와 fGly를 연결하여, 약물 페이로드(예를 들면, 항균 웹타이드)와 항체 분자 사이의 안정한 공유 C-C 결합을 형성한다(Agarwal et al. Bioconjug Chem. 2013; 24(6):846-51). 이 C-C 결합은 전형적으로, 예를 들면, 순환 및 FcRn 재활용 동안 ADC가 우연히 만나는 생리학적으로 관련된 공격(예를 들면, 프로테아제, 낮은 pH 또는 환원 시약)에 대한 안정성을 가진다. 예시적 접합 방법 및 관련 화학반응은 도 26에 기재되어 있다.

[0684] 본원의 개시는 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항체 분자) 및 공유결합된 항균 웹타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 웹타이드)를 포함하는 ADC를 제공하고, 이때 상기 항체 분자는 변형된 설파타제 모티프를 포함한다. 본 개시는 항균 웹타이드에 공유적으로 및 부위 특이적으로 커플링되어 약물 함유 스카폴드를 제공할 수 있는 알데하이드 태그부착된 항체 분자도 제공한다. 본원에 기재된 ADC는 본원에 기재된 방법에 따라 세균 감염(예를 들면, 그람 음성 세균, 예를 들면, 슈도모나스 애루기노사와 관련된 감염) 또는 관련 장애를 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 ADC 또는 알데하이드 태그부착된 항체 분자를 생성하는 방법도 본원에 기재되어 있다.

[0685] 알데하이드 태그

전형적으로, 알데하이드 태그는 포르밀글리신(FGly)을 함유하도록 포르밀글리신 생성 효소(FGE)에 의해 전환될 수 있는, 설파타제 모티프로부터 유래한 임의의 아미노산 서열에 기반을 둘 수 있다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, FGE의 작용은 서열 특이적 방식으로 유도된다, 예를 들면, FGE는 설파타제 모티프에서 작용하고 이 설파타제 모티프는 항체 분자의 임의의 영역 내에 위치할 수 있다고 생각된다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프의 FGE 매개 전환은 부위 특이적이다, 예를 들면, FGE는 설파타제 모티프의 아미노산 서열에 작용한다. 또 다른 실시양태에서, 설파타제 모티프에 작용하는 FGE의 능력은 서열 환경 독립적이다, 예를 들면, 설파타제 모티프의 시스테인/세린을 전환시키는 FGE의 능력은 설파타제 모티프가 항체 분자에서 제시되는 서열 환경과 무관하다.

[0687] 알데하이드 태그의 최소 설파타제 모티프는 길이가 전형적으로 6개 이하의 아미노산 잔기, 전형적으로 길이가 약 5개 또는 6개의 아미노산 잔기이다. 알데하이드 태그는 5개 또는 6개의 잔기의 최소 설파타제 모티프를 포함할 수 있거나, 더 길 수 있고 하나 이상의 추가 아미노산 잔기에 의해 상기 모티프의 N-말단 및/또는 C-말단 측면에서 플랭킹될 수 있는 최소 설파타제 모티프를 포함할 수 있다. 예를 들면, 5개 또는 6개의 아미노산 잔기의 알데하이드 태그뿐만 아니라, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개 이상의 아미노산 잔기의 보다 더 긴 아미노산 서열도 사용될 수 있다.

[0688] 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, (예를 들면, N-말단 또는 C-말단에) 삽입되거나, 결실되거나, 치환되거나(대체되거나) 추가되는 아미노산 잔기의 수를 최소화함으로써 항체 분자의 천연 아미노산 서열의 변형 정도를 최소화하는 것이 바람직하다고 생각된다. 한 실시양태에서, 알데하이드 태그는 항체 분자의 아미노산 서열의 16개, 15개, 14개, 13개, 12개, 11개, 10개, 9개, 8개 또는 7개 미만의 아미노산 잔기의 변형(삽입, 추가, 결실, 치환/대체)을 요구한다.

[0689] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 알데하이드 태그에 유용한 설파타제 모티프는 하기 식을 가진다:

[0690] $X_1Z_1X_2Z_2X_3Z_3$ (I)

[0691] 상기 식에서,

[0692] Z_1 은 ((C/S)로도 표시될 수 있는) 시스테인 또는 세린이고;

[0693] Z_2 는 ((P/A)로도 표시될 수 있는) 프롤린 또는 알라닌 잔기이고;

[0694] Z_3 은 염기성 아미노산이고, 아르기닌(R), 라이신(K) 또는 히스티딘(H), 통상적으로 라이신), 또는 지방족 아미노산(알라닌(A), 글리신(G), 류신(L), 발린(V), 이소류신(I) 또는 프롤린(P)), 통상적으로 A, G, L, V 또는 I 일 수 있고;

[0695] X_1 은 존재하거나 부재하고, 존재할 때, 통상적으로 지방족 아미노산, 황 함유 아미노산 또는 극성 비하전된 아미노산(예를 들면, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 아미노산), 통상적으로 L, M, V, S 또는 T, 보다 통상적으로 L, M, S 또는 V일 수 있지만, 임의의 아미노산일 수 있되, 설파타제 모티프가 항체 쇄의 N-말단에 존재할 때, X_1 이 존재하고;

[0696] X_2 및 X_3 은 통상적으로 지방족 아미노산, 극성 비하전된 아미노산 또는 황 함유 아미노산(예를 들면, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 아미노산), 통상적으로 S, T, A, V, G 또는 C, 보다 통상적으로 S, T, A, V 또는 G일 수 있지만, 독립적으로 임의의 아미노산일 수 있다.

[0697] 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 하기 식을 가진다:

[0698] $X_1Z_1X_2Z_2X_3R$ (Ia)

[0699] 전형적으로, 설파타제 모티프에 대한 FGE의 작용 후, Z_1 은 산화되어 2-포르밀글리신(FGly) 잔기를 생성한다. FGE 매개 전환 및 항균 펩타이드의 반응성 파트너와의 반응 후, 상기 식에서 Z_1 에서의 FGly 위치는 항균 펩타이드에 공유결합된다. 한 실시양태에서, 반응성 파트너는 α -친핵체, 예를 들면, 아미노옥시 또는 하이드라자이드기이고, 예를 들면, 옥심 또는 하이드라존 결합을 통한 항체 분자와 항균 펩타이드의 결합을 제공한다. 한 실시양태에서, 항체 분자와 항균 펩타이드는 재조합 융합 단백질 기술에 기반을 둔 다른 약물 접합체에서 발견될 수

있는 바와 같이 아미드 결합을 통해 연결되지 않는다.

[0700] 한 실시양태에서, 알데하이드 태그는 항체 쇄의 N-말단 이외의 위치에 존재하고, 상기 식의 X_1 은 항체 분자의 천연 아미노산 서열의 아미노산 잔기에 의해 제공된다. 한 실시양태에서, 항체 분자 쇄의 N-말단 이외의 위치에 존재할 때, 설파타제 모티프는 하기 식을 가진다:

[0701] $(C/S)X_1(P/A)X_2Z_3$ (II)

[0702] 상기 식에서, X_1 및 X_2 는 전형적으로 지방족 아미노산, 극성 비하전된 아미노산 또는 황 함유 아미노산(예를 들면, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 아미노산), 전형적으로 S, T, A, V 또는 C, 보다 전형적으로 S, T, A 또는 V이지만, 독립적으로 임의의 아미노산이다. 식 II에서 Z_3 은 상기 정의된 바와 같다.

[0703] 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 하기 식을 가진다:

[0704] $(C/S)X_1(P/A)X_2R$ (IIa)

[0705] 설파타제 모티프는 예를 들면, 알데하이드 태그가 설파타제 모티프 및 "보조 모티프" 둘 다를 포함하도록 서열의 N-말단 및 C-말단 중 하나 또는 둘 모두에서 추가 잔기를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 (예를 들면, 상기 식에서 아르기닌 잔기 다음에) C-말단에서 하기 아미노산 서열의 인접 잔기들 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 모든 7개의 잔기들을 임의적 보조 모티프를 포함한다: AALLTGR(서열번호 170), SQLLTGR(서열번호 171), AAFMTGR(서열번호 172), AAFLTGR(서열번호 173), SAFLTGR(서열번호 174), ASILTGK(서열번호 175), VSFLTGR(서열번호 176), ASLLTGL(서열번호 177), ASILITG(서열번호 178), VSFLTGR(서열번호 176), SAIMTGR(서열번호 179), SAIVTGR(서열번호 180), TNLWRG(서열번호 181), TNLWRGQ(서열번호 182), TNLCAAS(서열번호 183), VSLWTGK(서열번호 184), SMLLTG(서열번호 185), SMLLTGN(서열번호 186), SMLLTGT(서열번호 187), ASFMAGQ(서열번호 188), ASLLTGL(서열번호 177)(예를 들면, 문헌(Dierks et al. (1999) EMBO J 18(8): 2084-2091) 참조) 또는 GSLFTGR(서열번호 189). 한 실시양태에서, 알데하이드 태그는 포스포네이트 모노에스테르 하이드롤라제에서 천연 아미노산 서열로서 존재할 수 있는 아미노산 서열 CGPSR(M/A)S(서열번호 190) 또는 CGPSR(M/A)(서열번호 191)을 함유하지 않는다.

[0706] 알데하이드 태그의 설파타제 모티프는 전형적으로 선택된 FGE에 의해 전환될 수 있도록 선택된다. 한 실시양태에서, FGE는 알데하이드 태그부착된 항체 분자가 발현되는 숙주 세포에 존재한다. 또 다른 실시양태에서, FGE는 세포 부재 방법에서 알데하이드 태그부착된 항체 분자와 접촉된다.

[0707] 전형적으로, 진핵 FGE에 의한 전환에 민감한 설파타제 모티프는 시스테인 및 프롤린을 함유하고(예를 들면, 상기 식 I에서 Z_1 및 Z_2 에서 각각 시스테인 및 프롤린(예를 들면, $X_1CX_2PX_3R$); 상기 식 II에서 CX_1PX_2R), "SUMF1형" FGE에 의해 변형된다(예를 들면, 문헌(Cosma et al. Cell 2003, 113, (4), 445-56); 및 문헌(Dierks et al. Cell 2003, 113, (4), 435-44)에 기재됨). 원핵 FGE에 의한 전환에 민감한 설파타제 모티프는 설파타제 모티프에서 시스테인 또는 세린, 및 프롤린을 함유하고(예를 들면, 상기 식 I에서 각각 Z_1 에서 시스테인 또는 세린 및 Z_2 에서 프롤린(예를 들면, $X_1(C/S)X_2PX_3R$); 상기 식 II에서 $(C/S)X_1PX_2R$), 각각 "SUMF1형" FGE 또는 "AtsB형" FGE에 의해 변형된다(예를 들면, 문헌(Szameit et al. J Biol Chem 1999, 274, (22), 15375-81)에 기재됨). 원핵 FGE에 의한 전환에 민감한 다른 설파타제 모티프는 설파타제 모티프에서 시스테인 또는 세린, 및 프롤린 또는 알라닌을 함유하고(예를 들면, 각각 Z_1 에서 시스테인 또는 세린, 및 Z_2 에서 프롤린 또는 알라닌, 예를 들면, SX_1AX_2R ; $X_1CX_2PX_3Z_3$; $X_1SX_2PX_2Z_3$; $X_1CX_2AX_3Z_3$; $X_1SX_2AX_3Z_3$; $CX_1PX_2Z_3$; $SX_1PX_2Z_3$; $CX_1AX_2Z_3$; $SX_1AX_2Z_3$ (상기 식 I에서); $CX_1PX_2Z_3$ (상기 식 II에서); $X_1CX_2PX_3R$; $X_1SX_2PX_2R$; $X_1CX_2AX_3R$; $X_1SX_2AX_3R$ (상기 식 Ia에서); CX_1PX_2R ; SX_1PX_2R ; CX_1AX_2R ; SX_1AX_2R (상기 식 IIa에서)), 예를 들면, 문헌(Berteau et al. J. Biol. Chem. 2006; 281:22464-22470)에 기재된 바와 같이, 변형에 민감하고, 예를 들면, 퍼미큐테스(*Firmicutes*)(예를 들면, 클로스트리듐 퍼프링겐스(*Clostridium perfringens*))의 FGE에 의해 변형될 수 있다.

[0708] 한 실시양태에서, FGE는 진핵 FGE(예를 들면, 포유동물 FGE, 예를 들면, 인간 FGE)이고, 설파타제 모티프는 하기 식을 가진다:

[0709] $X_1CX_2PX_3Z_3$ (III)

- [0710] 상기 식에서,
- [0711] X_1 은 존재하거나 부재하고, 존재할 때, 전형적으로 지방족 아미노산, 황 함유 아미노산 또는 극성 비하전된 아미노산(예를 들면, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 아미노산), 전형적으로 L, M, S 또는 V이지만, 임의의 아미노산이되, 설파타제 모티프가 항체 분자 쇄의 N-말단에 존재할 때, X_1 이 존재하고;
- [0712] X_2 및 X_3 은 전형적으로 지방족 아미노산, 황 함유 아미노산 또는 극성 비하전된 아미노산(예를 들면, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 아미노산), 전형적으로 S, T, A, V, G 또는 C, 보다 통상적으로 S, T, A, V 또는 G이지만, 독립적으로 임의의 아미노산이고;
- [0713] Z_3 은 염기성 아미노산(아르기닌(R) 이외의 아미노산일 수 있고, 라이신(K) 또는 히스티딘(H), 통상적으로 라이신일 수 있음), 또는 지방족 아미노산(알라닌(A), 글리신(G), 류신(L), 발린(V), 이소류신(I) 또는 프롤린(P), 통상적으로 A, G, L, V 또는 I)이고, Z_3 은 식 IIIa에서 아르기닌(R)이다.
- [0714] 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 하기 식을 가진다:
- [0715] $X_1CX_2PX_3R$ (IIIa)
- [0716] 예를 들면, 예시적 설파타제 모티프는 LCTPSR(서열번호 169), MCTPSR(서열번호 192), VCTPSR(서열번호 193), LCSPSR(서열번호 194), LCAPSR(서열번호 195), LCVPSR(서열번호 196), LCGPSR(서열번호 197), ICTPAR(서열번호 198), LCTPSK(서열번호 199), MCTPSK(서열번호 200), VCTPSK(서열번호 201), LCSPSK(서열번호 202), LCAPSK(서열번호 203), LCVPSK(서열번호 204), LCGPSK(서열번호 205), LCTPSA(서열번호 206), ICTPAA(서열번호 207), MCTPSA(서열번호 208), VCTPSA(서열번호 209), LCSPSA(서열번호 210), LCAPSA(서열번호 211), LCVPSA(서열번호 212) 및 LCGPSA(서열번호 213)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.
- [0717] 하기 보다 더 상세히 기재된 바와 같이, 전환된 알데하이드 태그부착된 항체 분자는 관심 있는 모이어티의 반응성 파트너와 반응하여, 관심 있는 모이어티와 전환된 알데하이드 태그부착된 항체 분자의 FGly 잔기 사이의 접합, 및 변형된 폴리펩타이드(예를 들면, 본원에 기재된 ADC)의 생성을 제공한다. 변형된 알데하이드 태그를 가진 변형된 항체 분자는 전형적으로 하기 식을 가진 변형된 설파타제를 포함하는 것으로써 기재된다:
- [0718] $X_1(FGly')X_2Z_2X_3Z_3$ (I')
- [0719] 상기 식에서,
- [0720] $FGly'$ 은 공유부착된 모이어티(예를 들면, 본원에 기재된 항균 펩타이드)를 가진 포르밀글리신 잔기이고;
- [0721] Z_2 는 ((P/A)로 표시될 수도 있는) 프롤린 또는 알라닌 잔기이고;
- [0722] 식 I'에서 Z_3 은 염기성 아미노산이고, (식 Ia'에서와 같이) 아르기닌(R), 라이신(K) 또는 히스티딘(H), 통상적으로 라이신, 또는 지방족 아미노산(알라닌(A), 글리신(G), 류신(L), 발린(V), 이소류신(I) 또는 프롤린(P), 통상적으로 A, G, L, V 또는 I)일 수 있고;
- [0723] X_1 은 존재하거나 부재하고, 존재할 때, 전형적으로 지방족 아미노산, 황 함유 아미노산 또는 극성 비하전된 아미노산(예를 들면, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 아미노산), 전형적으로 L, M, V, S 또는 T, 보다 전형적으로 L, M 또는 V이지만, 임의의 아미노산이되, 설파타제 모티프가 항체 쇄의 N-말단에 존재할 때, X_1 이 존재하고;
- [0724] X_2 및 X_3 은 전형적으로 지방족 아미노산, 황 함유 아미노산 또는 극성 비하전된 아미노산(예를 들면, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 아미노산), 전형적으로 S, T, A, V, G 또는 C, 보다 전형적으로 S, T, A, V 또는 G이지만, 독립적으로 임의의 아미노산이다.
- [0725] 한 실시양태에서, 변형된 설파타제 모티프는 하기 식을 가진다:
- [0726] $X_1(FGly')X_2Z_2X_3R$ (Ia')
- [0727] 예시적 전환된 설파타제 모티프는 L(FGly)TPSR(서열번호 214), M(FGly)TPSR(서열번호 215), V(FGly)TPSR(서열번호 216), L(FGly)SPSR(서열번호 217), L(FGly)APSR(서열번호 218), L(FGly)VPSR(서열번호 219),

L(FG1y)GPSR(서열번호 220), I(FG1y)TPAR(서열번호 221), L(FG1y)TPSK(서열번호 222), M(FG1y)TPSK(서열번호 223), V(FG1y)TPSK(서열번호 224), L(FG1y)SPSK(서열번호 225), L(FG1y)APSK(서열번호 226), L(FG1y)VPSK(서열번호 227), L(FG1y)GPSK(서열번호 228), L(FG1y)TPSA(서열번호 229), M(FG1y)TPSA(서열번호 230), V(FG1y)TPSA(서열번호 231), L(FG1y)SPSA(서열번호 232), L(FG1y)APSA(서열번호 233), L(FG1y)VPSA(서열번호 234) 및 L(FG1y)GPSA(서열번호 235)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0728] FG1y 잔기의 알데하이드와의 반응을 통해 항균 웨타이드에 공유커플링되는 예시적 항체 분자는 상기 아미노산 서열을 갖되, 변형되지 않은 FG1y 대신에 변형된 FG1y(상기 식에서 FG1y'로 표시됨)을 가진 항체 분자를 포함할 수 있다.

알데하이드 태그를 함유하기 위한 항체 분자의 변형

[0729] 알데하이드 태그는 (예를 들면, 천연 아미노산 서열 내에서 5개 또는 6개의 아미노산 잔기 삽입을 제공하기 위한) 삽입 및/또는 (예를 들면, 항체 쇄의 N-말단 또는 C-말단에서의) 추가에 의해 항체 분자(예를 들면, 항체 중쇄 또는 경쇄, 또는 이의 단편)에 제공될 수 있다. 알데하이드 태그는 알데하이드 태그의 인접 아미노산 서열에 의한 항체 분자의 천연 아미노산 잔기의 완전한 또는 부분적 치환에 의해 제공될 수도 있다. 예를 들면, 5개 또는 6개 아미노산 잔기의 이종 알데하이드 태그는 천연 아미노산 서열의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 아미노산 잔기를 알데하이드 태그의 상응하는 아미노산 잔기로 대체함으로써 항체 분자에 제공될 수 있다.

[0730] 하나 이상의 알데하이드 태그를 포함하기 위한 항체 분자의 변형은 재조합 분자 유전학 기법을 이용하여, 예를 들면, 원하는 알데하이드 태그부착된 폴리펩타이드를 코딩하는 핵산을 생성함으로써 달성될 수 있다. 대안적으로, 알데하이드 태그는 비-재조합 기법, 예를 들면, 천연 화학적 라이게이션 또는 슈도-천연 화학적 라이게이션을 이용하여, 예를 들면, 알데하이드 태그를 폴리펩타이드의 C-말단에 추가함으로써 추가될 수 있다(예를 들면, 미국 특허 제6,184,344호, 제6,307,018호, 제6,451,543호 및 제6,570,040호; 및 문헌(Rush et al. (Jan. 5, 2006) Org Lett. 8(1):131-4)에 기재됨).

[0731] 알데하이드 태그는 항체 분자 내의 임의의 적합한 위치에 위치할 수 있다. 한 실시양태에서, 알데하이드 태그의 부위는 FGE에 의한 전환 및 FG1y에서의 후속 변형을 위해 접근될 수 있거나, (예를 들면, 폴리펩타이드를 변성 시킴으로써) 접근 가능해질 수 있다. 항체 분자는 복수의 알데하이드 태그들, 예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상의 알데하이드 태그들을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 복수의 알데하이드 태그들 중 적어도 2개(예를 들면, 모든)의 알데하이드 태그들이 동일하다. 또 다른 실시양태에서, 복수의 알데하이드 태그들 중 적어도 하나의 알데하이드 태그는 복수의 알데하이드 태그들 중 또 다른 알데하이드 태그와 상이하다.

다수의 알데하이드 태그들을 함유하는 항체 분자

[0732] 복수의 알데하이드 태그들은 예를 들면, 태그를 항체 분자의 표면 위에 분포시키기 위해 알데하이드 태그부착된 항체 분자에 위치할 수 있다.

[0733] 한 실시양태에서, 알데하이드 태그들은 항체 분자에 천연적으로 존재하는 아미노산 잔기에 의해 항체 분자에서 떨어져 있다. 또 다른 실시양태에서, 알데하이드 태그들은 항체 분자에 대한 이종성 아미노산 서열을 가진 링커에 의해 떨어져 있다.

[0734] 한 실시양태에서, 알데하이드 태그는 2개, 3개 또는 4개 이상의 알데하이드 태그들의 콘카타머성 구축물로서 알데하이드 태그부착된 항체 분자에 제공되고, 이로써 발현 구축물은 변형된 항체 분자의 인접 서열에서 2개, 3개 또는 4개 이상의 설파타제 모티프들을 코딩하고, 이때 설파타제 모티프들은 링커에 의해 분리된다. 예를 들면, 링커는 알데하이드 태그들 사이에 유연성을 제공함으로써, 공유결합된 항균 웨타이드의 회전을 가능하게 하여, 예를 들면, ADC 표면에서의 생물학적 활성 항균 웨타이드의 제시를 향상시키도록 선택될 수 있다. 이러한 링커는 알데하이드 태그가 콘카타머로서 제공되지 않는 경우, 예를 들면, 알데하이드 태그가 항체 쇄의 C-말단 또는 N-말단에 위치하는 경우 사용될 수도 있다. 콘카타머로서 제공된 알데하이드 태그를 포함하는 알데하이드 태그는 항체 쇄의 C-말단 또는 이 말단의 근처, 항체 쇄의 N-말단 또는 이 말단의 근처, 및/또는 항체 분자의 하나 이상의 용매 접근 가능한 루프에 위치할 수 있다.

[0735] 링커는 예를 들면, 사용된 알데하이드 태그, 콘카타머에서의 알데하이드 태그의 수, 원하는 유연성 정도 또는 이들의 조합에 따라 선택될 수 있다. 링커의 길이는 상이할 수 있고, 예를 들면, 약 2개 내지 50개, 3개 내지 25개, 4개 내지 23개, 5개 내지 20개, 6개 내지 18개, 7개 내지 16개, 8개 내지 14개, 또는 9개 내지 12개 아

미노산일 수 있다. 예시적 유연성 링커는 글리신 중합체 (G_n), 글리신-세린 중합체(예를 들면, $(GS)_n$, $(GSGGS)_n$ (서열번호 236) 및 $(GGGS)_n$ (서열번호 237)을 포함하고, 이때 n 은 적어도 1의 정수임), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체 및 다른 유연성 링커, 예컨대, 쉐이커(shaker) 칼륨 채널을 위한 테더(tether)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 글리신 및 글리신-세린 중합체는 이 아미노산들 둘 다가 상대적으로 비구조화되어 있으므로 성분들 사이의 중성 테더로서 작용할 수 있기 때문에 관심을 끈다. 글리신 중합체는 글리신이 심지어 알라닌보다 상당히 더 phi-psi 공간에 접근하고 보다 더 긴 측쇄를 가진 잔기보다 훨씬 덜 제한되기 때문에 특히 관심을 끈다(문헌(Scheraga, Rev. Computational Chem. 11173-142 (1992)) 참조). 예시적 유연성 링커는 GGSGG(서열번호 238), GSGSG(서열번호 239), GSGGG(서열번호 240), GGGSG(서열번호 241) 또는 GSSSG(서열번호 242)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 다른 링커는 비-아미노산 결합으로 구성될 수 있다. 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 반복부(예를 들면, EG_2 , EG_3 , EG_4 또는 EG_6)는 PEG 반복부가 생체분자에의 비특이적 결합을 거의 갖지 않기 때문에 특히 관심을 끈다.

[0738] 링커를 함유하는 콘카타머성 알데하이드 태그 구축물은 일반식 $T_1-L_n-T_2$ 로 기재될 수 있고, 이때 T_1 및 T_2 는 본원에 기재된 바와 같이 동일하거나 상이한 알데하이드 태그이고(예를 들면, 식 I, I_a , I' , I_a' , II, II_a , III 및 III_a), L 은 링커 웨პ타이드이고, n 은 1 이상, 예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 이상의 정수이다. 링커를 함유하는 콘카타머성 알데하이드 태그의 예시적 아미노산 서열은 LCTPSRGGGLCTPSR(서열번호 243)이고, 이때 시스테인(C)은 FGE의 작용에 의해 FGly으로 변형되고, 반응성 파트너 함유 항균 웨პ타이드와 반응하여, 본원에 기재된 바와 같이 공유결합된 항균 웨პ타이드를 제공할 수 있다.

[0739] 알데하이드 태그(들)는 (예를 들면, 세포 부재 환경, 통상적으로 세포 부재 생리학적 환경에서) 폴딩될 때 그의 구조를 고려하여, 예를 들면, 폴딩된 항체 분자의 용매 접근 가능한 부위에서 알데하이드 태그를 제공하도록 항체 분자에 위치할 수 있다. 따라서, 용매 접근 가능한 알데하이드 태그는 FGly으로의 세린 또는 시스테인의 전환을 위해 FGE에 접근될 수 있고/있거나 항균 웨პ타이드와의 접합을 위해 반응성 파트너 시약에 접근될 수 있도록 폴딩된 비전환된 알데하이드 태그부착된 항체 분자에서 접근될 수 있다. 알데하이드 태그가 용매 접근 가능한 부위에 위치하는 경우, 단백질을 변성시킬 필요 없이 세포 부재 FGE 매개 전환 및 반응성 파트너와의 반응에 의한 모이어티를 사용한 변형을 수행할 수 있다. 용매 접근 가능한 부위는 숙주 세포에서 발현될 때 세포외 또는 세포내 세포 표면에서 노출된 폴리웨პ타이드 영역도 포함할 수 있다.

[0740] 따라서, 하나 이상의 알데하이드 태그는 예를 들면, 용매 접근 가능한 N-말단, 용매 접근 가능한 N-말단 영역, 용매 접근 가능한 C-말단, 용매 접근 가능한 C-말단 영역 및/또는 루프 구조로부터 독립적으로 선택된 부위에서 제공될 수 있다. 한 실시양태에서, 알데하이드 태그는 항체 쇄의 C-말단 이외의 부위에 위치한다. 한 실시양태에서, 2개 이상의 알데하이드 태그들은 중쇄, 예를 들면, CH1, CH2 또는 CH3 중 하나, 둘 또는 전부에 위치한다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 경쇄는 알데하이드 태그를 함유하지 않는다.

[0741] 한 실시양태에서, 알데하이드 태그 부위는 모 항체 분자에서 번역 후 변형되는 부위(예를 들면, 천연 생성 부위)에 위치한다. 예를 들면, 알데하이드 태그는 천연 항체 분자에서 글리코실화(예를 들면, N-글리코실화, O-글리코실화), 인산화, 황산화, 유비퀴틴화, 아실화, 메틸화, 프레닐화, 하이드록실화 또는 카복실화의 부위에 도입될 수 있다. 한 실시양태에서, 번역 후 변형 부위는 (예를 들면, 재조합 기법에 의해) 조작되고 항체 분자에 천연적으로 존재하지 않는다.

[0742] 한 실시양태에서, 알데하이드 태그부착된 항체 분자는 알데하이드 태그부착된 Fc 단편을 포함한다. 링커에 의해 분리된 2개의 알데하이드 태그들을 가진 알데하이드 태그 콘카타머를 함유하는 예시적 알데하이드 태그부착된 Fc 단편을 포함하는, 단일 알데하이드 태그를 가진 예시적 알데하이드 태그부착된 마우스 IgG1 Fc 단편 및 다수의 알데하이드 태그들을 가진 예시적 알데하이드 태그부착된 마우스 IgG1 Fc 단편은 미국 특허 제9,238,878호에 기재되어 있다.

포르밀글리신 생성 효소(FGE)

[0744] 포르밀글리신 생성 효소(FGE)는 설파타제 모티프에서 시스테인 또는 세린을 FGly으로 산화시키는 효소이다. 본원에서 사용된 바와 같이, FGE는 설파타제 모티프에서 시스테인(C)을 FGly으로 전환시키는 효소, 및 설파타제 모티프에서 세린(S)을 FGly으로 전환시키는 효소(AtsB형으로서도 공지되어 있음)를 포함한다.

[0745] 폴리웨პ타이드의 알데하이드 태그의 설파타제 모티프에서 시스테인 또는 세린을 FGly으로 전환시키는 것을 용이하게 하는 데 사용된 FGE는 알데하이드 태그에 존재하는 설파타제 모티프에 따라 선택될 수 있다. FGE는 알데하

이드 태그부착된 폴리펩타이드가 발현된 숙주 세포에 천연적으로 존재할 수 있거나, 숙주 세포를 유전적으로 변형시켜 적절한 FGE를 발현시킬 수 있다. 진핵 설파타제는 일반적으로 그의 설파타제 모티프에서 시스테인을 함유하고 "SUMF1형" FGE에 의해 변형된다(Cosma et al. Cell 2003, 113, (4), 445-56; Dierks et al. Cell 2003, 113, (4), 435-44). 원핵 설파타제는 일반적으로 그의 설파타제 모티프에서 시스테인 또는 세린을 함유하고 각각 "SUMF1형" FGE 또는 "AtsB형" FGE에 의해 변형된다(Szameit et al. J Biol Chem 1999, 274, (22), 15375-81). FGE는 마이코박테리움 튜버클로시스(예를 들면, 진뱅크 수탁번호 NP-215226(gi:15607852) 및 국제 특허출원 공보 제WO 2008/036350호), 및 척추동물 및 극피동물을 포함하는 후구동물에서 기재되어 있다(예를 들면, 문현(Pepe et al. Cell 2003; 113, 445-456); 문현(Dierks et al. (2003) Cell 113, 435-444); 및 문현(Cosma et al. Hum. Mutat. 2004; 23, 576-581)). 다수의 FGE들을 코딩하는 핵산들은 당분야에서 공지되어 있고 용이하게 입수될 수 있다(예를 들면, 문현(Preusser et al. J. Biol. Chem. 2005; 280(15):14900-10); 문현(Fang et al. J Biol. Chem. 2004; 79(15):14570-8); 문현(Landgrebe et al. Gene. 2003; 316:47-56); 문현(Dierks et al. FEBS Lett. 1998; 423(1):61-5); 문현(Dierks et al. Cell. 2003; 113(4):435-44); 문현(Cosma et al. Cell 2003; 113(4):445-56); 문현(Baenziger Cell 2003; 113(4):421-2 (review)); 문현(Dierks et al. Cell. 2005; 121(4):541-52); 문현(Roeser et al. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(1):81-6); 문현(Sardiello et al. Hum Mol. Genet. 2005; 14(21):3203-17); 진뱅크 수탁번호 NM182760; 국제 특허출원 공보 제WO 2004/072275호 및 제WO 2008/036350호). 한 실시양태에서, 설파타제 모티프는 인간 FGE와 함께 사용될 수 있다(예를 들면, 문현(Cosma et al. Cell 2003; 113, 445-56); 및 문현(Dierks et al. Cell 2003; 113, 435-44)에 기재된, 예를 들면, SUMF1형 FGE). 한 실시양태에서, 알데하이드 태그부착된 항체 분자는 FGE를 발현하는 인간 세포, 또는 인간 FGE를 발현하도록 유전적으로 변형된 숙주 세포, 전형적으로 포유동물 세포에서 발현된다. 세포 부재 방법을 이용하여 설파타제 모티프 함유 항체 분자를 전환시킬 때, 단리된 FGE를 사용할 수 있다.

[0746] 알데하이드 태그의 전환 및 변형 방법

[0747] 알데하이드 태그부착된 항체 분자에 존재하는 알데하이드 태그의 전환은 세포 기반 또는 세포 부재 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0748] 한 실시양태에서, 알데하이드 태그부착된 항체 분자의 알데하이드 태그의 전환은 적합한 FGE를 함유하는 세포에서 알데하이드 태그부착된 단백질의 발현에 의해 달성될 수 있다. 예를 들면, 알데하이드 태그의 시스테인 또는 세린의 전환은 숙주 세포에서 번역 동안 또는 후에 일어날 수 있다. 숙주 세포의 FGE는 숙주 세포에 내재할 수 있거나, 숙주 세포는 숙주 세포에 대한 이종성을 가진 적합한 FGE를 위한 재조합 숙주 세포일 수 있다. FGE 발현은 FGE 유전자에 내재하는 발현 시스템에 의해 제공될 수 있거나(예를 들면, 발현은 숙주 세포의 천연 FGE 유전자에 존재하는 프로모터 및 다른 제어 요소에 의해 제공되거나), FGE 코딩 서열이 이종 프로모터와 작동 가능하게 연결되어 항시성 또는 유도성 발현을 제공하는 재조합 발현 시스템에 의해 제공될 수 있다. 반응성 파트너 모이어티와 알데하이드 태그부착된 항체 분자의 접합을 달성하는 데 사용하기에 적합한 조건은 문현(Mahal et al. Science 1997; 276(5315):1125-8)에 기재된 조건과 유사하다.

[0749] 또 다른 실시양태에서, 알데하이드 태그부착된 항체 분자의 알데하이드 태그의 세포 부재 전환은 알데하이드 태그의 설파타제 모티프의 시스테인 또는 세린을 FGly으로 전환시키기에 적합한 조건 하에서 알데하이드 태그부착된 항체 분자를 FGE와 접촉시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들면, 알데하이드 태그부착된 폴리펩타이드를 코딩하는 핵산을 적합한 FGE의 존재 하에서 시험관내 전사/번역 시스템에서 발현시켜, 전환된 알데하이드 태그부착된 항체 분자의 생성을 제공할 수 있다.

[0750] 대안적으로, 단리된 전환되지 않은 알데하이드 태그부착된 항체 분자는 적합한 FGE를 결여하는 숙주 세포에서의 재조합 생성 후에 또는 합성 생성에 의해 단리될 수 있다. 그 다음, 알데하이드 태그 전환을 제공하기 위한 조건 하에서 상기 단리된 알데하이드 태그부착된 항체 분자를 적합한 FGE와 접촉시킨다. 당분야에서 공지되어 있는 방법(예를 들면, 열의 이용, pH의 조절, 카오트로프 물질(예를 들면, 우레아), 유기 용매(예를 들면, 탄화수소: 옥탄, 벤젠 또는 클로로포름)으로 알데하이드 태그부착된 항체 분자를 언폴딩시킬 수 있고 변성된 단백질을 적합한 FGE와 접촉시킬 수 있다. 그 다음, 적합한 조건 하에서 알데하이드 태그부착된 항체 분자를 리폴딩시킬 수 있다.

[0751] 유사하게, 알데하이드 태그부착된 항체 분자의 전환된 알데하이드 태그의 변형은 세포 기반 또는 세포 부재 방법에 의해 달성될 수 있다. 예를 들면, 전환된 알데하이드 태그부착된 항체 분자는 생성 공급원(예를 들면, 재조합 숙주 세포 생성, 합성 생성)으로부터 단리될 수 있고, 반응성 파트너의 모이어티와 알데하이드 택의 FGly의 접합을 제공하기에 적합한 조건 하에서 반응성 파트너 함유 항균 펩타이드와 접촉할 수 있다.

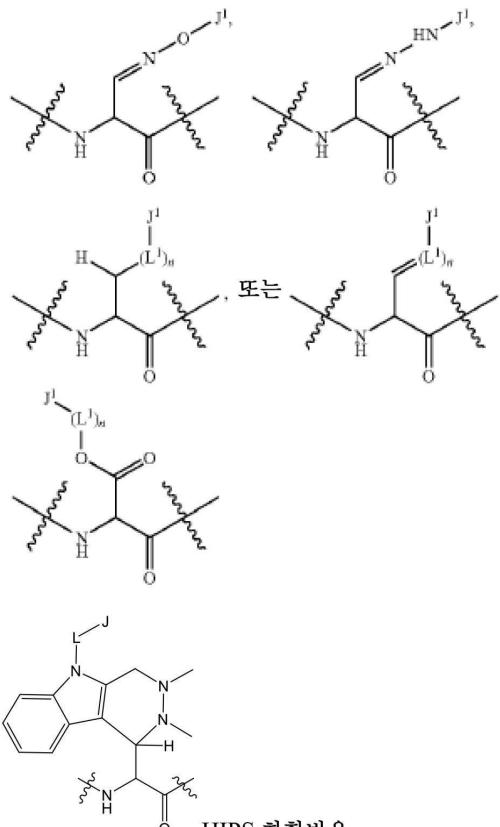
- [0752] **2-포르밀글리신파의 반응을 위해 반응성 파트너를 함유하도록 웹타이드를 변형시키는 방법**
- [0753] 알데하이드 태그부착된 항체 분자에 접합될 항균 웹타이드는 알데하이드 태그부착된 항체 분자의 FGly 잔기의 알데하이드와의 반응을 위해 반응성 파트너를 포함하도록 변형될 수 있다.
- [0754] 알데하이드 태그부착된 항체 변형 방법이 통상적인 화학적 공정과 함께 이용될 수 있기 때문에, 다양한 상업적으로 입수 가능한 시약들 중 임의의 시약을 사용하여 접합을 달성할 수 있다. 예를 들면, 관심 있는 다수의 모이어티들의 아미노옥시, 하이드라자이드, 하이라진 또는 티오세미카바자이드 유도체는 적합한 반응성 파트너이고, 용이하게 입수될 수 있거나 표준 화학적 방법을 이용함으로써 생성될 수 있다.
- [0755] 한 실시양태에서, 반응성 모이어티(예를 들면, 아미노옥시 또는 하이드라자이드)는 웹타이드의 N-말단 영역, N-말단, C-말단 영역, C-말단 또는 내부 위치에 위치할 수 있다. 예를 들면, 웹타이드는 Boc-보호된 전구체로부터 합성될 수 있다. 웹타이드의 아미노 기는 카복실산 기 및 옥시-N-Boc 기를 포함하는 화합물(예를 들면, 3-(2,5-디옥소피리딘-1-일옥시)프로판산)과 반응할 수 있다. 카복실산 기 및 옥시-N-보호기를 포함하는 화합물에 대한 다른 변경은 알킬렌 링커에서의 상이한 수의 탄소 및 알킬렌 링커의 치환기를 포함할 수 있다. 웹타이드의 아미노 기와, 카복실산 기 및 옥시-N-보호기를 포함하는 화합물 사이의 반응은 표준 웹타이드 커플링 화학반응을 통해 일어난다. 사용될 수 있는 웹타이드 커플링 시약의 예로는 DCC(디사이클로헥실카보디이미드), DIC(디이소프로필카보디이미드), 디-p-톨루오일카보디이미드, BDP(1-벤조트리아졸 디에틸포스페이트-1-사이클로헥실-3-(2-모르폴리닐에틸)카보디이미드), EDC(1-(3-디메틸아미노프로필-3-에틸-카보디이미드 하이드로클로라이드), 시아누릭 플루오라이드, 시아누릭 클로라이드, TFFFH(테트라메틸 플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트), DPPA(디페닐포스포라지데이트), BOP(벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), HBTU(0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트), TBTU(0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트), TSTU(0-(N-석신이미딜)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트), HATU(N-[(디메틸아미노)-1-H-1,2,3-트리아졸로[4,5,6]-피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드), BOP-C1(비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스파닉 클로라이드), PyBOP((1-H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)-트리스(피롤리디노)포스포늄 테트라플루오로포스페이트), BrOP(브로모트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), DEPBT(3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온) 및 PyBrOP(브로모트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트)가 있으나 이들로 한정되지 않는다.
- [0756] 아미노-옥시 작용기를 노출시키기 위한 탈보호를, N-보호기를 포함하는 웹타이드에 대해 수행할 수 있다. 예를 들면, N-옥시석신이미드 기의 탈보호는 고리형 아미드 기에 대한 표준 탈보호 조건에 따라 일어난다. 탈보호 조건은 문헌(Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al.)에서 발견될 수 있다. 일부 탈보호 조건들은 하이드라진 시약, 아미노 시약 또는 수소화붕소나트륨을 포함한다. 예를 들면, Boc 보호기의 탈보호는 TFA에 의해 일어날 수 있다. 탈보호를 위한 다른 시약은 하이드라진, 메틸하이드라진, 페닐하이드라진, 수소화붕소나트륨 및 메틸아민을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 생성물 및 중간체는 통상적인 수단, 예컨대, HPLC 정제에 의해 정제될 수 있다.
- [0757] 한 실시양태에서, 7 미만의 pH, 약 5.5, 약 6 또는 약 6.5의 pH에서 접합 반응을 수행한다. 살아있는 세포에 존재하는 알데하이드 태그부착된 항체 분자로 접합을 수행하는 경우, 조건은 생리학적으로 적합하도록 선택된다. 예를 들면, pH는 반응이 일어나게 하기에 충분한 시간 동안, 그러나 알데하이드 태그를 가진 세포에 의해 용인되는 시간(예를 들면, 약 30분 내지 1시간) 이내에 일시적으로 떨어질 수 있다. 세포 표면의 알데하이드 태그부착된 항체 분자의 변형을 수행하기 위한 생리학적 조건은 세포 표면 아자이드를 가진 세포의 변형에 있어서 케톤-아자이드 반응에서 사용된 조건과 유사할 수 있다(예를 들면, 미국 특허 제6,570,040호).
- [0758] **예시적 부위 특이적 ADC**
- [0759] 한 실시양태에서, 하나 이상의 공유결합된 항균 웹타이드로 ADC를 부위 특이적으로 장식한다. 반응성 파트너 함유 항균 웹타이드와 단백질의 알데하이드 태그의 반응의 부위 특이성은 다수의 화학적 접합 부위들을 가진 단백질이 생성되게 함으로써, 단백질당 원하는 웹타이드 페이로드 비를 가진 ADC의 생성을 위한 스카폴드를 제공한다. 한 실시양태에서, 알데하이드 태그부착된 단백질에서 알데하이드 태그의 상대적인 위치는 최종 ADC의 표면에서의 공유결합된 항균 웹타이드의 원하는 제시를 제공함으로써, 표시된 웹타이드 페이로드의 공간적 배향을 제어할 수 있도록 디자인될 수 있다.
- [0760] 한 실시양태에서, 항균 웹타이드를 항체 분자에 부착시키기 위한 알데하이드 태그의 화학적 변형의 부위 특이적

성질을 이용하여, 실질적으로 균질한 집단 ADC들을 포함하는 조성물을 제공할 수 있다. 이러한 ADC들은 약물 전달의 화학양론의 제어를 제공할 수 있다. 이러한 균질한 집단은 집단의 60% 이상, 예를 들면, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상의 ADC들이 동일한 항균 웹타이드 폐이로드 대 항체 분자 비를 가진 집단을 포함한다.

[0761] 한 실시양태에서, 본 개시의 ADC는 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항-LPS 항체 분자) 및 하나 이상의 공유결합된 항균 웹타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 웹타이드)를 포함하고, 이때 상기 항체 분자는 하기 식의 변형된 설파타제 모티프를 포함한다:

[0762] $X_1(FGly')X_2Z_2X_3Z_3$

[0763] 상기 식에서, $FGly'$ 는 하기 화학식을 가진다:



[0764]

[0765] 상기 화학식에서,

[0766]

J_1 은 공유결합된 항균 웹타이드이고;

[0767]

L_1 은 알킬렌, 치환된 알킬렌, 알케닐렌, 치환된 알케닐렌, 알키닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 치환된 아릴렌, 사이클로알킬렌, 치환된 사이클로알킬렌, 헤테로아릴렌, 치환된 헤�테로아릴렌, 헤�테로사이클렌, 치환된 헤�테로사이클렌, 아실, 아미도, 아실옥시, 우레타닐렌, 티오에스테르, 설포닐, 설폰아미드, 설포닐 에스테르, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, 및 치환된 아민으로부터 각각 독립적으로 선택된 2가 모이어티이고;

[0768]

n 은 0 내지 40으로부터 선택된 수이고;

[0769]

Z_2 는 프롤린 또는 알라닌 잔기이고;

[0770]

X_1 은 존재하거나 부재하고, 존재할 때, 임의의 아미노산이되, 설파타제 모티프가 폴리웹타이드의 N-말단에 존재할 때, X_1 이 존재하고;

[0771]

X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 임의의 아미노산이고;

- [0772] Z_3 은 염기성 아미노산이고,
- [0773] 항체 분자가 폴딩된 상태로 존재할 때 용매 접근 가능한 표면에서 공유결합된 약물을 제시한다. X_1 , X_2 , Z_2 , X_3 및 Z_3 은 상기 논의된 바와 같이 더 정의될 수 있다.
- [0774] 한 실시양태에서, ADC는 (예를 들면, 도 27에 기재된 바와 같이) HIPS 화학반응 라이케이션에 의해 형성된다.
- [0775] 한 실시양태에서, 알데하이드 태그부착된 단백질은 예를 들면, 단백질당 원하는 약물 페이로드 비를 가진 ADC의 생성을 위한 스카폴드를 제공하기 위해 다수의 화학적 접합 부위들을 제공하도록 디자인될 수 있다. 본 개시의 ADC는 전형적으로 공유결합된 항균 웨타이드를 가진 적어도 2개(예를 들면, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상)의 변형된 설파타제 모티프들을 포함한다. 본 개시의 ADC는 ADC에서 4개 이상, 5개 이상 또는 6개 이상의 공유결합된 항균 웨타이드들을 제공할 수 있다. 따라서, 본 개시의 ADC는 적어도 2:1, 적어도 3:1, 적어도 4:1, 적어도 5:1, 적어도 6:1, 적어도 7:1 또는 적어도 8:1의 웨타이드 페이로드 대 항체 분자 비를 가진 ADC를 포함한다.
- [0776] 알데하이드 태그부착된 항체 분자에서 알데하이드 태그의 상대적인 위치는 최종 ADC의 표면에서의 공유결합된 항균 웨타이드의 원하는 제시를 제공하도록 디자인될 수 있다. 이 특징은 최종 ADC의 표면에서 표시된 약물 페이로드의 공간적 배향을 제어할 수 있게 한다. 본원에 기재된 바와 같이 유연성 링커에 의해 분리된 콘카타머성 알데하이드 태그들을 포함할 수 있는, 다수의 알데하이드 태그들을 함유하는 ADC는 예를 들면, 더 큰 약물 페이로드:항체 분자 비, 및 ADC가 존재하는 생리학적 환경에의 약물의 향상된 제시를 제공할 수 있다. 한 실시양태에서, ADC는 예를 들면, 항체 분자의 골격에의 옥심 또는 하이드라존 결합을 통해 항체 분자에 공유결합된 항균 웨타이드로 "장식된" 변형된 항체 분자로서 기재될 수 있다.
- [0777] 예를 들면, 알데하이드 태그는 항체 쇄의 N-말단, 항체 쇄의 C-말단 및 항체 분자의 용매 접근 가능한 루프에서 ADC에 위치할 수 있다. 전술된 바와 같이, 알데하이드 태그는 임의적으로 링커, 예를 들면, 유연성 링커와 함께 제공될 수 있다. 다수의 알데하이드 태그들은 항체 분자 또는 항체 쇄의 특정 영역(들)에 위치할 수 있거나(예를 들면, 용매 접근 가능한 루프, N-말단 영역(N-말단을 포함함), C-말단 영역(C-말단을 포함함)에 제공될 수 있거나), 폴딩된 변형된 항체 분자의 용매 접근 가능한 표면적에 걸쳐 분포될 수 있다. 한 실시양태에서, 적어도 하나의 알데하이드 태그가 중쇄 불연 영역(예를 들면, CH1, CH2 또는 CH3 중 하나, 둘 또는 전부), 경쇄 불연 영역, 또는 둘 모두에 위치한다.
- [0778] 한 실시양태에서, 알데하이드 태그들은 최종 ADC가 공유결합된 항균 웨타이드들 사이의 상호작용을 피하기에 충분한 거리를 두고 떨어져 있는 공유결합된 항균 웨타이드들을 갖도록, 예를 들면, 상기 웨타이드들이 서로 접촉하지 않거나 그들 각각의 생물학적 활성을 다른 방식으로 방해하지 않도록 떨어져 있다.
- [0779] **ADC의 제조 방법**
- [0780] 원하는 웨타이드 페이로드 대 항체 분자 비를 가진 ADC를 제공하기 위해 FGly 함유 알데하이드 태그부착된 항체 분자를 반응성 파트너 함유 항균 웨타이드와 접합시키는 방법은 본 개시에 의해 제공된다.
- [0781] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 알데하이드 태그부착된 항체 분자의 FGly(들)에 대한 알데하이드(들)와 웨타이드(들)의 반응성 파트너 사이의 반응을 촉진하기에 적합한 조건 하에서 반응 혼합물에서 FGly 함유 알데하이드 태그부착된 항체 분자를 반응성 파트너 함유 항균 웨타이드(예를 들면, 아미노옥시 또는 하이드라자이드 함유 웨타이드)와 조합함으로써, 예를 들면, 옥심 결합, 하이드라자이드 결합, 또는 다른 알데하이드 특이적 화학반응, 예컨대, 환원성 아민화 또는 위티그(Wittig) 반응을 통해 항체 분자의 골격에 공유결합된 웨타이드를 가진 ADC의 반응 생성물을 생성하는 단계를 포함한다.
- [0782] 알데하이드 태그부착된 항체 분자의 생성 후, 당분야에서 이용될 수 있는 다양한 기법들 중 임의의 기법(예를 들면, 크로마토그래피, 예를 들면, HPLC, FPLC, 또는 면역친화성 정제)을 이용하여 상기 항체 분자를 단리한다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 약물과 접합시키기 전에 단리 및 정제를 용이하게 하기 위해 전형적으로 N-말단 또는 C-말단에 위치한 면역태그(예를 들면, His 태그, FLAG 태그)를 함유한다. 항균 웨타이드와 접합시키는 반응에서 사용하기 위한 FGly 함유 알데하이드 태그부착된 항체 분자는 변성된 형태로 제공될 수 있거나, 반응 혼합물에서 조합하기 전에 폴딩될 수 있다. 전형적으로, FGly 함유 알데하이드 태그부착된 항체 분자는 접합 반응 혼합물에서 폴딩된 형태로 제공된다. 알데하이드 태그부착된 항체 분자 및 함께 사용 가능한 FGE를 발현하는 세포로부터 수득되는 경우, FGly 함유 알데하이드 태그부착된 항체 분자는 세포로부터 또는, 분비되는 경우, 배양 상청액으로부터 폴딩된 형태로 단리될 수 있다. 필요한 경우, 단백질을 폴딩시키는 방법이 당분야에서 이용될

수 있고 본원에 기재된 방법에 용이하게 적용될 수 있다.

[0783] 한 실시양태에서, FGly 잔기를 가진 알데하이드 태그부착된 단백질이 단리된다. 한 실시양태에서, FGly 잔기를 가진 알데하이드 태그부착된 단백질이 정제된다. 한 실시양태에서, 알데하이드 태그부착된 단백질은 반응 혼합물(예를 들면, 완충된 용액)에서 반응성 파트너 함유 항균 펩타이드와 조합된다. 완충된 용액은 생리학적 또는 거의 생리학적 pH, 예를 들면, 약 5 내지 7의 pH, 전형적으로 약 6.5의 pH에 있을 수 있다. 한 실시양태에서, 반응성 파트너 함유 항균 펩타이드는 예를 들면, 반응의 완료를 유도하기 위해 FGly 함유 알데하이드 태그부착된 단백질의 알데하이드 모이어티보다 과량으로, 전형적으로 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배 또는 10배 이상 과량으로 반응 혼합물에 제공된다. 반응성 파트너 함유 항균 펩타이드를 반응 혼합물에 첨가한 후, 혼합물을 적합한 시간 및 온도 조건 하에서(예를 들면, 약 2시간 동안 실온에서) 교반한다. 생성된 ADC를 반응 혼합물로부터 단리하고 표준 기법(예를 들면, 크로마토그래피, 예를 들면, HPLC 또는 FPLC)을 이용하여 더 정제할 수 있다.

[0784] 대안적 ADC 라이케이션 방법

[0785] 본원에 기재된 ADC는 다수의 상이한 방법들에 의해 생성될 수 있다.

[0786] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 (예를 들면, 표면 노출된 라이신을 항체 반응성 기로서 사용하는) 라이신 접합에 의해 항체 분자에 커플링된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 항균 펩타이드의 활성화된 아미노산에 직접적으로 접합된다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자의 라이신은 티올 반응성 기로 전환되고, 티올 반응성 기를 가진 항체 분자는 티올화된 항균 펩타이드에 라이케이션된다. 또 다른 실시양태에서, 항체 분자의 라이신은 유리 티올로 전환되고, 유리 티올을 가진 항체 분자는 티올 반응성 항균 펩타이드에 라이케이션된다.

[0787] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 (예를 들면, HC-HC 또는 HC-LC을 연결하는 디설파이드를 사용함으로써) 쇄간 디설파이드에 의해 항체 분자에 커플링된다. 한 실시양태에서, 항체 분자의 쇄간 디설파이드는 환원되고, 환원된 쇄간 디설파이드를 가진 항체 분자는 티올 반응성 항균 펩타이드에 라이케이션된다.

[0788] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 비천연 아미노산(예를 들면, 알데하이드, 아자이드 또는 알킨으로 치환된 아미노산)을 사용함으로써 항체 분자에 커플링된다. 한 실시양태에서, 항체 분자는 클릭 화학반응을 이용함으로써 항균 펩타이드에 라이케이션된다(Kolb et al. Angew Chem Int Ed Engl. 2001; 40(11):2004-2021; Evans Australian Journal of Chemistry. 2007; 60(6): 384-395).

[0789] 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 생체분해성 중합체(예를 들면, 라이신 또는 티올)을 사용함으로써 항체 분자에 커플링된다. 한 실시양태에서, 항균 펩타이드는 생체분해성 중합체에 라이케이션되고, 상기 중합체는 항체 분자에 라이케이션된다.

[0790] 본원은 본원에 기재된 방법에 의해 제조된 ADC도 제공한다.

[0791] 후보의 평가

[0792] 본원에 기재된 ADC는 예를 들면, 1) 살균 활성, 2) 옵소닌식균작용 활성 및 3) 막 파괴를 포함하는 다수의 시험관내 어세이들을 이용함으로써 평가될 수 있다.

[0793] 이론에 의해 구속받고자 하는 것은 아니지만, 한 실시양태에서, 이중 작용 기작인 직접적인 사멸 및 옵소닌식균작용 활성(OPA)은 본원에 기재된 ADC가 정상 또는 호중구감소증 환자에서 작용할 수 있게 한다고 생각된다. 옵소닌성 항체는 전형적으로 세균 표면에 결합하여, 보체 및 식균 세포(예를 들면, 호중구)를 결집시킴으로써 작용하고, 그 후 상기 식균 세포는 세균을 삼킨다. 면역순상된 환자는 가장 높은 감염 위험에 있고, 종종 매우 낮은 수준의 식균 세포를 가진다. 직접적인 살균 작용 기작을 제공하는 항균 방법은 작용 기작으로서 옵소닌식균작용 또는 보체 매개 사멸에 초점을 맞추는 항체 기반 요법의 한계점들 중 일부를 극복할 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 ADC는 직접적인 신속 작용 살균 기능을 포함함으로써 여러 내성 기작들을 극복할 수 있다고 생각된다.

[0794] 살균 어세이: 슈도모나스 애루기노사의 2개의 잘 기재된 실험 균주들(PA14 및 PA01), 및 MDR 및 범-내성 균주를 포함하는, 슈도모나스 애루기노사의 3개 이상의 임상 균주들에 대한 ADC의 직접적인 사멸 활성을 측정할 수 있다. 이 어세이들은 보체 또는 이펙터 세포의 부재 하에서 수행된다. 이 어세이에서의 활성은 ADC의 고유 사멸 활성에 대한 통찰을 제공할 수 있다.

[0795] 옵소닌식균작용 어세이: 살균 활성 어세이에서 사용된 균주들과 동일한 슈도모나스 애루기노사 균주들에 대한

ADC의 사멸 활성을 측정할 수 있되, 이번에는 보체 및 새로 정제된 다형핵 백혈구의 존재 하에서 측정할 수 있다. 이 어세이에서의 활성은 호중구를 결집시키고 옵소닌식균작용을 통한 세균 사멸을 유도하는 ADC의 능력에 대한 정보를 제공할 수 있다.

[0796] 막 파괴: 살균 및 옵소닌식균작용 어세이에서 사용된 슈도모나스 애루기노사 균주와 동일한 균주에 대한 염료 방출/흡수 어세이를 수행할 수 있다. 세균 외막을 파괴하는 ADC의 능력을 측정한다. 이 어세이에서의 활성은 ADC의 분자 작용 기작에 대한 통찰을 제공할 수 있다.

후보의 평가: 옵소닌식균작용 어세이(OPA)

[0798] 본원에 기재된 항체 분자 및 항체 분자-약물 접합체(ADC)의 후보들은 옵소닌식균작용 어세이에 의해 그들의 옵소닌식균작용 활성에 대해, 예를 들면, 시험관내에서 평가될 수 있다.

[0799] 항체 매개 보체 의존적 옵소닌화에 대한 어세이는 예를 들면, 문헌(Hemachandra et al. Infect Immun. 2001; 69(4):2223-2229)에 기재되어 있다. 요약하건대, 인간 다형핵 백혈구(PMN)에 의한 흡수를 위해 세균을 옵소닌화하는 항체 분자 또는 ADC 후보의 능력은 유세포분석에 의해 측정될 수 있다. 세균을 생장시키고, 가열 사멸시키고, FITC 표지를 부착시킨다. 옵소닌화는 무감마글로불린혈증 환자로부터의 1% 인간 혈청을 보체 공급원으로서 사용하거나 사용하지 않으면서 표지부착된 세균을 항체 분자 또는 항체 분자-약물 접합체와 함께 항온처리함으로써 수행될 수 있다. 6% 텍스트란 및 0.2% 글루코스를 함유하는 PBS로 세균을 세척한 후, 0.1% 젤라틴을 가진 햄크스 밸런스트드(Hanks balanced) 염 용액에 재현탁한다. 건강한 성인 지원자의 정맥천자를 통해 말초 인간 혈액으로부터 PMN을 단리할 수 있다. PMN을 재현탁하여 10^7 개 세포/ml의 농도를 달성하고 세포 ml당 10 μ l의 N-포르밀-Met-Leu-Phe(FMLP; Peninsula Laboratories, 캘리포니아주 산 칼로스 소재)의 10^{-6} 희석물로 30분 동안 활성화시킨다. PMN을 각각의 옵소닌화된 세균 옵소닌화된 세균 샘플에 첨가하고 37°C에서 항온처리하고 차등 원심 분리로 유리 세균으로부터 분리하고 PBS에 재현탁한다. FACScan 및 CellQuest 소프트웨어(Becton Dickinson, 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재)를 이용하여 PMN의 단색 유세포분석을 수행할 수 있고, 식균작용을 각각의 샘플에 대한 10,000 PMN의 평균 형광의 상대적인 유닛으로 표현한다. 관찰된 옵소닌식균작용이 세균 사멸과 관련되어 있다는 것을 입증하기 위해, RPMI 배지(400 ml 최종 부피)에서 25,000 CFU의 살아있는 세균을 무감마글로불린혈증 인간 혈청, 다양한 농도의 항체 분자 또는 항체 분자-약물 접합체 및 전술된 바와 같이 수득된 10^6 개의 새로운 인간 PMN과 혼합하는 대안적 어세이를 이용할 수 있다. 90분 37°C 항온처리의 시작 및 종결 시 샘플을 수득한 후, 세균을 희석한 다음, 세균 수를 세기 위해 플레이팅한다.

[0800] 한 실시양태에서, 살균 활성 측정에 사용된 균주들과 동일한 슈도모나스 애루기노사 균주들에 대한 ADC의 사멸 활성을 측정할 수 있되, 이번에는 보체 및 새로 정제된 다형핵 백혈구의 존재 하에서 측정할 수 있다. 이 어세이에서의 활성은 호중구를 결집시키고 옵소닌식균작용을 통해 세균 사멸을 유도하는 ADC의 능력에 대한 정보를 제공할 수 있다.

[0801] 예시적 옵소닌식균작용 어세이는 실시예 1에도 기재되어 있다.

후보의 평가: 최소 억제 농도 측정

[0803] 최소 억제 농도(MIC)를 측정함으로써 본원에 기재된 항균 펩타이드 및 항체 분자-약물 접합체(ADC)의 후보들의 미생물 억제 활성을 예를 들면, 시험관내에서 평가할 수 있다.

[0804] 한 실시양태에서, MIC는 인간 혈청(예를 들면, 50% 인간 혈청)의 존재 하에서 측정되고, 종종 본원에서 hsMIC로서 지칭된다. 한 실시양태에서, MIC는 인산염 완충 식염수(PBS)의 존재 하에서 측정된다. 한 실시양태에서, MIC 또는 hsMIC는 ADC당 기준으로 측정된다. 한 실시양태에서, MIC 또는 hsMIC는 페이로드 또는 항균 펩타이드당 기준으로 측정된다. 한 실시양태에서, hsMIC 대 MIC의 비는 2 이하, 예를 들면, 1.5 또는 1 이하이다.

[0805] MIC를 측정하는 방법은 예를 들면, 문헌(Clinical and Laboratory Standards Institute. 2012. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, 9th ed. M07-A8, vol 29, no. 2 Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA)에도 기재되어 있다. 예를 들면, 96웰 마이크로타이터 플레이트에서 2배 연속 화합물 희석물들을 사용하여 CLSI 지침에 따라 MIC를 측정할 수 있다. 요약하건대, 모 플레이트 전체에 걸쳐 화합물을 물로 희석한 후, 2 μ l를 어세이 플레이트에 스텁핑하는데, 이때 시험될 각각의 균주에 대해 1개의 플레이트가 사용된다. 37°C의 한천 플레이트에서 세균 균주를 하룻밤 동안 하위배양한다. 하룻밤 배양된 플레이트를 사용하여 0.85% 식염수 중의 0.5 McFarland 배양물을

제조한다. 이 농축된 배양물을 생장 배지로 대략 5×10^5 개 세포/ml까지 1:200 희석한다. 모든 어세이 플레이트들은 웰당 100 μl 희석된 배양물을 제공받는다. 모든 플레이트들을 37°C에서 하룻밤 동안 놓아둔다. 18시간 후, 판유리 판독기 및 반사된 백열 광을 이용하여 플레이트를 판독한다. 일부 실시양태에서, MIC는 적어도 80%까지 생장을 억제하는 화합물의 최저 농도로서 정의될 수 있다. MIC 이상의 억제 농도를 가진 웰은 육안으로 판독할 때 생장이 없는 것처럼 보일 것이다.

[0806] 예시적 MIC 측정 방법은 실시예 2에도 기재되어 있다.

후보의 평가: 시험관내 사이토카인 방출 및 Fc 기능 연구

[0808] 사이토카인 방출을 자극하는 ADC의 능력을 시험관내 가용성 사이토카인 방출 어세이에서 평가할 수 있다. 예를 들면, 건강한 지원자로부터의 인간 전혈을 3개 농도의 항체 분자 및 적절한 대조군과 함께 37°C에서 24시간 동안 항온처리할 수 있다. 항온처리의 완료 시, 일군의 사이토카인들에 대해 샘플을 분석할 수 있다. 다른 시판되는 항체들에 비해 사이토카인 방출 프로파일에 영향을 미치지 않는다는 것이 이 연구를 위한 통과 기준으로서 사용될 수 있다.

[0809] 결합하고 이펙터 기능, 예컨대, 항체 의존적 세포 세포독성 및 보체 의존적 세포독성을 매개하는 항체 분자의 특징을 특징규명하여, 후보 ADC가 Fc γ 수용체 및 C1q에 대한 그의 정규 이소타입 결합 특징에 근거한 예측된 Fc 이펙터 기능을 가진다는 것을 확인할 수 있다.

동물 모델

[0811] 예를 들면, 다양한 동물 모델들을 사용하여 본원에 기재된 항체 분자, 항체 분자-약물 접합체(ADC) 및 항균 웨პ타이드를 생체내에서 평가할 수 있다. 예를 들면, 동물 모델을 사용하여, 세균 감염을 감소시키거나 억제하는데 있어서 본원에 기재된 항체 분자, 항세균 웨პ타이드 또는 항체 분자-약물 접합체의 효능을 시험할 수 있다. 동물 모델을 사용하여, 예를 들면, 부작용을 조사할 수도 있거나, 제자리에서 항체 분자, 항세균 웨პ타이드 또는 항체 분자-약물 접합체의 농도를 측정할 수도 있고, 제어된 조건 하에서 세균 감염과 세균 사이의 상관관계를 입증할 수도 있다.

[0812] 본원에 기재된 항체 분자, 항세균 웨პ타이드 또는 항체 분자-약물 접합체를 평가하는 데 사용될 수 있는 예시적 동물 모델은 기본 항균 스크리닝 모델(예를 들면, 문헌(Zak and O'Reilly, Antimicrob. Agents Chemother. 1991; 35(8): 1527-1531)에 기재됨); 일차 설치류 감염 모델(예를 들면, 문헌(Marra and Girard Curr. Protoc. Pharmacol. 2006; Chapter 13: Unit13A.4)에 기재됨); 생체외 모델(예를 들면, 문헌(Zak and O'Reilly, Antimicrob. Agents Chemother. 1991; 35(8): 1527-1531)에 기재됨); 모노파라미터 또는 식별 모델(예를 들면, 문헌(Zak and O'Reilly, Antimicrob. Agents Chemother. 1991; 35(8): 1527-1531)에 기재됨); 상처 치유에 대한 마우스 모델(예를 들면, 문헌(Samy et al. Methods Mol. Biol. 2011; 716: 245-265)에 기재됨); 세균 이동 및 콜로니화의 평가를 위한 토끼 모델(예를 들면, 문헌(Allan et al. J. Biomed. Biotechnol. 2012; 2012: 921617)에 기재됨)을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 항균 약물의 약물동력학-약물역학 모델링은 예를 들면, 문헌(Nielsen and Friberg Pharmacol. Rev. 2013; 65(3):1053-1090)에 기재되어 있다.

[0813] 본원에 기재된 항체 분자, 항세균 웨პ타이드 또는 항체 분자-약물 접합체를 평가하는 데 사용될 수 있는 예시적 유형의 동물은 마우스, 래트, 토끼, 기니 피그 및 원숭이를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 다양한 면역억제 방법들이 접종을 위한 세균의 병독성의 향상을 위해 이용될 수 있다. 예를 들면, 이 방법들은 (예를 들면, 방사선조사에 의한) 골수의 표적화, (예를 들면, 세포증식억제제를 사용한) 호중구의 표적화, (예를 들면, 뮤신 또는 뺑 효모를 사용한) 대식세포의 표적화, (예를 들면, 코브라 뱀독 인자를 사용한) 보체의 표적화, (예를 들면, 비장절제에 의한) 투프트신(tuftsin)의 표적화, (예를 들면, 항-Ig를 사용한) 면역글로불린의 표적화, (예를 들면, 흉선절제에 의한) T 림프구의 표적화, 또는 (예를 들면, 항체 또는 화학적 화합물을 사용한) 인터류킨의 표적화를 포함한다. 생체내 시험에서 항세균 활성에 영향을 미칠 수 있는 다른 고려사항은 예를 들면, 접종물 크기, 병독성, 생체내에서의 생장 또는 생성 시간, 치료 시기, 투여 방법, 약물동력학/약물역학, 및 생체내에서의 내성의 발생을 포함한다.

약학 조성물 및 키트

[0815] 일부 양태에서, 본 개시는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화된, 본원에 기재된 항체 분자, 항체 분자-약물 접합체(ADC) 또는 항균 웨პ타이드를 포함하는 조성물, 예를 들면, 약학적으로 허용 가능한 조성물을 제공한다.

[0816]

본원에서 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한 담체"는 생리학적으로 적합한 임의의 모든 용매들, 분산 매질들, 등장성 물질들 및 흡수 지연 물질들 등을 포함한다. 상기 담체는 (예를 들면, 주사 또는 주입에 의한) 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 직장, 척추, 경피 또는 표피 투여에 적합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물에서 약 5% 미만, 예를 들면, 약 4%, 3%, 2% 또는 1% 미만의 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드는 응집체로서 존재한다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물에서 적어도 약 95%, 예를 들면, 적어도 약 96%, 97%, 98%, 98.5%, 99%, 99.5% 또는 99.8% 이상의 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드는 단량체로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 응집체 또는 단량체의 수준은 크로마토그래피, 예를 들면, 고성능 크기 배제 크로마토그래피(HP-SEC)에 의해 측정된다.

[0817]

본원에 기재된 조성물은 다양한 형태들로 존재할 수 있다. 이들은 예를 들면, 액체 제형, 반고체 제형 및 고체 제형, 예컨대, 액체 용액(예를 들면, 주사 가능한 용액 및 주입 가능한 용액), 분산액 또는 혼탁액, 리포좀 및 콰약을 포함한다. 적합한 형태는 의도된 투여 방식 및 치료적 적용에 의존한다. 전형적인 적합한 조성물은 주사 가능한 또는 주입 가능한 용액의 형태로 존재한다. 한 적합한 투여 방식은 비경구(예를 들면, 정맥내, 피하, 복강내, 근육내)이다. 일부 실시양태에서, 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드는 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체, ADC 또는 항균 펩타이드는 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다.

[0818]

본원에서 사용된 어구 "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여된"은 통상적으로 주사에 의한, 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하고, 정맥내, 근육내, 등맥내, 척추강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

[0819]

치료 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건 하에서 멸균 상태이어야 하고 안정해야 한다. 상기 조성물은 용액, 마이크로에멀전, 분산액, 리포좀, 또는 높은 항체 농도에 적합한 다른 정돈된 구조로서 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 용액은 요구된 양의 활성 화합물(즉, 항체 또는 항체 일부)을 상기 나열된 성분들 중 하나 또는 이들의 조합과 함께 적절한 용매 내에 도입한 후, 요구될 때 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을, 기본 분산 매질 및 상기 나열된 성분들 중 요구된 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내에 도입함으로써 제조된다. 멸균 주사 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 활성 성분과 임의의 추가 요구된 성분을 가진 분말을 이의 미리 멸균 여과된 용액으로부터 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다. 용액의 적절한 유동성은 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅제의 사용, 분산액의 경우 요구된 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 주사 가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 물질, 예를 들면, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 달성될 수 있다.

[0820]

항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드는 다양한 방법들에 의해 투여될 수 있다. 여러 방법들이 당분야에서 공지되어 있고, 많은 치료, 예방 또는 진단 적용에 적절한 투여 경로/방식은 정맥내 주사 또는 주입이다. 예를 들면, 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드는 약 1 내지 100 mg/m², 바람직하게는 약 5 내지 50 mg/m², 약 7 내지 25 mg/m², 보다 바람직하게는 약 10 mg/m²의 용량에 도달하기 위해 10 mg/분 미만, 바람직하게는 5 mg/분 이하의 속도로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 숙련된 당업자가 인식할 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라 달라질 것이다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 신속한 방출로부터 상기 화합물을 보호할 담체를 사용함으로써, 예컨대, 임플란트, 경피 패치 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 비롯한 제어 방출 제형으로 제조될 수 있다. 생체분해성 및 생체적합성 중합체, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리젖산을 사용할 수 있다. 이러한 제형을 제조하는 많은 방법들은 특허를 받았거나 당분야에서 숙련된 자에게 일반적으로 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌(Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978)을 참조한다.

[0821]

일부 실시양태에서, 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드는 예를 들면, 불활성 희석제 또는 동화 가능한 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있다. 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드(및 원하는 경우 다른 성분)는 경질 또는 연질 외피 젤라틴 캡슐 내에 봉입될 수도 있거나, 정제로 압축될 수도 있거나, 대상체의 음식물 내에 직접적으로 도입될 수도 있다. 경구 치료적 투여를 위해, 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드는 부형제와 함께 도입될 수 있고 삼킬 수 있는 정제, 협죽 정제, 트로치, 캡슐, 엘리시르, 혼탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 비경구 투여 이외의 투여로 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드를 투여하기 위해, 화합물의 불활성화를 방지하는 물질로 화합물을 코팅하거나 화합물을 이러한 물질과 함께 공-투여할 필요가 있을 수 있다. 치료, 예

방 또는 진단 조성물은 의료 디바이스에 의해 투여될 수도 있고, 여러 디바이스들이 당분야에서 공지되어 있다.

[0822] 투약법은 원하는 반응(예를 들면, 치료, 예방 또는 진단 반응)을 제공하도록 조절된다. 예를 들면, 단일 블루스가 투여될 수 있거나, 여러 나누어진 용량이 시간의 경과에 따라 투여될 수 있거나, 용량이 치료 상황의 긴급성에 의해 표시될 때 비례적으로 감소될 수 있거나 증가될 수 있다. 투여의 용이함 및 용량의 균일성을 위해 비경구 조성물을 용량 유닛 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용된 용량 유닛 형태는 치료될 대상체를 위한 단위 용량으로서 맞추어진 물리적으로 분리된 유닛을 지칭하고; 각각의 유닛은 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정 양의 활성 화합물을 요구된 약학 담체와 함께 함유한다. 용량 유닛 형태에 대한 구체적인 요건은 (a) 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드의 독특한 특징 및 달성될 특정 치료, 예방 또는 진단 효과, 및 (b) 개체에서 민감성의 치료를 위해 이러한 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드를 배합하는 분야에 내재하는 한계에 의해 좌우되고 이러한 효과 및 한계에 직접적으로 의존한다.

[0823] 한 실시양태에서, ADC는 단회 용량으로서 대상체에게 투여된다. 본원에 기재된 예시적 ADC의 시험관내 연구는 심지어 혈청 또는 이팩터 세포의 부재 하에서 MDR 균주를 비롯한 슈도모나스 애루기노사에 대한 약 10 마이크로그램/ mL 이하의 신속한 살균 활성을 입증한다. 또한, 예시적 ADC를 사용한 생체내 연구는 호중구감소증 슈도모나스 애루기노사 폐 감염 모델에서 세균 카운트의 상당한 감소를 입증한다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, 본원에 기재된 ADC의 특이성 및 반감기(예를 들면, 대략 수일)는 항균 관리를 촉진하고 위 마이크로바이옴을 보존하고 내성 발생을 제한하면서, MDR/XDR 균주를 비롯한 슈도모나스 애루기노사에 대한, 예를 들면, 병원체 특이적 항세균제로서의 ADC의 단회 용량 투여를 가능하게 할 수 있다고 생각된다.

[0824] 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드의 치료, 예방 또는 진단 유효량에 대한 예시적 비한정적 범위는 0.1 내지 100 mg/kg, 예를 들면, 0.1 내지 50 mg/kg 또는 0.1 내지 20 mg/kg, 예를 들면, 약 1 내지 10 mg/kg, 1 내지 5 mg/kg, 5 내지 10 mg/kg, 또는 1 내지 3 mg/kg, 예를 들면, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg/kg이다. 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드는 약 1 내지 100 mg/mL^2 , 예를 들면, 약 5 내지 50 mg/mL^2 , 약 7 내지 25 mg/mL^2 , 예를 들면, 약 10 mg/mL^2 의 용량에 도달하기 위해 10 mg/분 미만, 예를 들면, 5 mg/분 이하의 속도로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 용량 값은 완화될 상태의 유형 및 중증도에 따라 달라질 수 있다는 것을 인식해야 한다. 임의의 특정 대상체를 위한 구체적인 투약법은 개체의 필요성 및 조성물을 투여하거나 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간이 경과되면서 조절되어야 하고, 본원에 기재된 용량 범위는 예시적인 것일 뿐이고 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 한정하기 위한 것이 아니라는 것도 이해해야 한다.

[0825] 본원의 약학 조성물은 "치료 유효량", "예방 유효량" 또는 "진단 유효량"의 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드를 포함할 수 있다.

[0826] "치료 유효량"은 필요한 시간 동안 필요한 용량에서 원하는 치료 결과를 달성하기에 효과적인 양을 지칭한다. 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드의 치료 유효량은 질환 상태, 개체의 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응을 불러일으키는 항체 또는 항체 일부의 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효량은 치료적으로 유리한 효과가 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드의 임의의 독성 또는 유해한 효과를 능가하는 양이기도 하다. "치료 유효 용량"은 전형적으로 측정 가능한 파라미터를 치료받지 않은 대상체에 비해 적어도 약 20%, 예를 들면, 적어도 약 40%, 적어도 약 60% 또는 적어도 약 80%까지 억제한다. 측정 가능한 파라미터는 예를 들면, 세균 존재량, 열, 두통, 근육 또는 관절 통증, 피부 발진, 출혈, 감소된 혈소판 수준 및 감소된 혈압일 수 있다. 세균 감염을 감소시키거나, 억제하거나 예방하는 데 있어서 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서 측정 가능한 파라미터를 억제하는 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드의 능력을 평가할 수 있다. 대안적으로, 예를 들면, 본원에 기재된 시험관내 어세이로 세균의 생존력을 억제하거나 감소시키는 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드의 능력을 조사함으로써 조성물의 이 성질을 평가할 수 있다.

[0827] "예방 유효량"은 필요한 시간 동안 필요한 용량에서 원하는 예방 결과를 달성하기에 효과적인 양을 지칭한다. 전형적으로, 예방 용량은 질환 전에 또는 질환의 초기 단계에서 대상체에 사용되기 때문에, 예방 유효량은 치료 유효량보다 더 적을 것이다.

[0828] "진단 유효량"은 필요한 시간 동안 필요한 용량에서 원하는 진단 결과를 달성하기에 효과적인 양을 지칭한다. 전형적으로, 진단 유효량은 세균 감염 또는 관련 장애가 시험관내에서, 생체외에서 또는 생체내에서 진단될 수 있는 양이다.

[0829] 본원에 기재된 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드를 포함하는 키트도 본 개시 내에 있다. 이 키트는 사용 설명서; 다른 시약, 예를 들면, 표지, 치료제, 또는 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드를 표지 또는 치료제에 키트에

이팅하거나 다른 방식으로 커플링시키는 데 유용한 물질, 또는 방사성보호 조성물; 투여를 위해 항체 분자, ADC 또는 항균 웨타이드를 준비하기 위한 디바이스 또는 다른 물질; 약학적으로 허용 가능한 담체; 및 대상체에게 투여하기 위한 디바이스 또는 다른 물질을 포함하는 하나 이상의 다른 요소를 포함할 수 있다.

[0830] 핵산

본 개시는 본원에 기재된 항체 분자(예를 들면, 항체 분자의 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역 및 CDR), 항체 분자-약물 접합체(예를 들면, 항체 분자-약물 접합체의 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역 및 CDR) 또는 항균 웨타이드를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산도 특징으로 한다.

예를 들면, 본 개시는 본원에 개시된 항체 분자들 중 하나 이상의 항체 분자로부터 선택된 항체 분자, 예를 들면, 표 1 또는 8의 항체 분자, 또는 항체 분자의 일부의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역, 예를 들면, 표 1 또는 8의 가변 영역을 코딩하는 각각 제1 핵산 및 제2 핵산을 특징으로 한다. 상기 핵산은 본원의 표의 아미노산 서열들 중 어느 한 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한 서열(예를 들면, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일한 서열, 또는 본원의 표에 표시된 서열과 3개, 6개, 15개, 30개 또는 45개 이하의 뉴클레오타이드에 의해 상이한 서열)을 포함할 수 있다.

일부 실시양태에서, 핵산은 본원의 표에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1개, 2개 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 상동한 서열(예를 들면, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일하고/하거나, 하나 이상의 치환, 예를 들면, 보존된 치환을 가진 서열)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 본원의 표에 기재된 아미노산 서열을 가진 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1개, 2개 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 상동한 서열(예를 들면, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일하고/하거나, 하나 이상의 치환, 예를 들면, 보존된 치환을 가진 서열)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 본원의 표에 기재된 아미노산 서열을 가진 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 상동한 서열(예를 들면, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일하고/하거나, 하나 이상의 치환, 예를 들면, 보존된 치환을 가진 서열)을 포함할 수 있다.

일부 실시양태에서, 핵산은 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 가진 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1개, 2개 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 상동한 서열(예를 들면, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일하고/하거나, 본원에 기재된 염격도 조건 하에서 혼성화할 수 있는 서열)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 가진 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1개, 2개 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 상동한 서열(예를 들면, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일하고/하거나, 본원에 기재된 염격도 조건 하에서 혼성화할 수 있는 서열)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 가진 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 상동한 서열(예를 들면, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일하고/하거나, 본원에 기재된 염격도 조건 하에서 혼성화할 수 있는 서열)을 포함할 수 있다.

일부 실시양태에서, 핵산은 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 상동한 서열(예를 들면, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일하고/하거나, 본원에 기재된 염격도 조건 하에서 혼성화할 수 있는 서열)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열의 일부 또는 이와 실질적으로 상동한 서열(예를 들면, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일하고/하거나, 본원에 기재된 염격도 조건 하에서 혼성화할 수 있는 서열)을 포함한다. 상기 일부는 예를 들면, 가변 영역(예를 들면, VH 또는 VL); 1개, 2개 또는 3개 이상의 CDR; 또는 1개, 2개, 3개 또는 4개 이상의 프레임워크 영역을 코딩할 수 있다.

일부 실시양태에서, 핵산은 표 3, 6A 또는 6B, 또는 도 4, 15a, 15b 또는 36에 기재된 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 상동한 서열(예를 들면, 이와 적어도 약 80%, 85%, 90% 또는 95% 이상 동일하고/하거나, 본원에 기재된 염격도 조건 하에서 혼성화할 수 있는 서열)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 표 3, 6A 또는 6B, 또는 도 4, 15a, 15b 또는 36에 기재된 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 일부 또는 이와 실질적으로 상동한 서열(예를 들면, 이와 적어도 약 80%, 85%, 90% 또는 95% 이상 동일하고/하거나, 본원에 기재된 염격도 조건 하에서 혼성화할 수 있는 서열)을 포함한다.

본원에 개시된 핵산은 테옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드, 또는 이들의 유사체를 포함한다. 폴

리뉴클레오타이드는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있고, 단일 가닥인 경우 코딩 가닥 또는 비-코딩(안티센스) 가닥일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대, 메틸화된 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 유사체를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비-뉴클레오타이드 성분에 의해 불연속될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 중합 후, 예컨대, 표지부착 성분과의 접합에 의해 더 변형될 수 있다. 핵산은 재조합 폴리뉴클레오타이드일 수 있거나, 자연에서 발견되지 않거나 비천연 정렬로 또 다른 폴리뉴클레오타이드에 연결되어 있는, 게놈, cDNA, 반합성 또는 합성 유래의 폴리뉴클레오타이드일 수 있다.

[0838] 일부 양태에서, 본원은 본원에 기재된 핵산을 함유하는 숙주 세포 및 벡터를 특징으로 한다. 상기 핵산은 이하에 더 상세히 기재된 바와 같이 동일한 숙주 세포 또는 별개의 숙주 세포에 존재하는 단일 벡터 또는 별개의 벡터에 존재할 수 있다.

벡터

[0840] 본원은 본원에 기재된 항체 분자, 항체 분자-약물 접합체(ADC) 또는 항균 웨타이드를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 벡터를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 벡터는 본원에 기재된 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 벡터는 본원에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 벡터는 바이러스, 플라스미드, 코스미드, 람다 파지 또는 효모 인공 염색체(YAC)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0841] 다수의 벡터 시스템들이 사용될 수 있다. 예를 들면, 한 부류의 벡터들은 동물 바이러스, 예를 들면, 소 파필로마 바이러스, 폴리오마 바이러스, 아데노바이러스, 백시니아 바이러스, 바콜로바이러스, 레트로바이러스(라우스 육종 바이러스, MMTV 또는 MOMLV) 또는 SV40 바이러스로부터 유래한 DNA 요소를 사용한다. 또 다른 부류의 벡터들은 RNA 바이러스, 예컨대, 셈리키 포레스트 바이러스, 이스턴 말 뇌염 바이러스 및 플라비바이러스로부터 유래한 RNA 요소를 사용한다.

[0842] 추가로, 그 자신의 염색체 내에 안정하게 삽입된 DNA를 가진 세포는 형질감염된 숙주 세포의 선택을 가능하게 하는 하나 이상의 마커를 도입함으로써 선택될 수 있다. 상기 마커는 예를 들면, 영양요구성 숙주에 대한 프로토트로피(prototropy), 살생물제 내성(예를 들면, 항생제), 또는 중금속, 예컨대, 구리에 대한 내성 등을 제공할 수 있다. 선택 마커 유전자는 발현될 DNA 서열에 직접적으로 연결될 수 있거나, 공형질전환에 의해 동일한 세포 내로 도입될 수 있다. 추가 요소도 mRNA의 최적 합성을 위해 요구될 수 있다. 이 요소는 스플라이스 신호뿐만 아니라, 전사 프로모터, 인핸서 및 종결 신호도 포함할 수 있다.

[0843] 일단 구축물을 함유하는 발현 벡터 또는 DNA 서열이 발현을 위해 준비되면, 발현 벡터를 적절한 숙주 세포 내로 형질감염시킬 수 있거나 도입할 수 있다. 다양한 기법들, 예를 들면, 원형질체 융합, 인산칼슘 침전, 전기천공, 레트로바이러스 형질도입, 바이러스 형질감염, 유전자 총, 지질 기반 형질감염 또는 다른 통상적인 기법을 이용하여 이를 달성할 수 있다. 원형질체 융합의 경우, 세포를 배지에서 생장시키고 적절한 활성에 대해 스크리닝한다.

[0844] 수득된 형질감염된 세포를 배양하고 생성된 항체 분자, 항세균 웨타이드 또는 항체 분자-약물 접합체를 회수하는 방법 및 조건은 당분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있고, 사용된 구체적인 발현 벡터 및 포유동물 숙주 세포에 따라 본 설명에 근거하여 변경될 수 있거나 최적화될 수 있다.

세포

[0845] 본 개시는 본원에 기재된 항체 분자, 항세균 웨타이드 또는 항체 분자-약물 접합체를 코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포도 제공한다. 예를 들면, 숙주 세포는 표 2의 핵산, 이와 실질적으로 상동한 서열(예를 들면, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일하고/하거나, 본원에 기재된 업격도 조건 하에서 혼성화할 수 있는 서열), 또는 상기 핵산들 중 한 핵산의 일부를 포함할 수 있다. 추가로, 숙주 세포는 표 1, 3, 6A, 6B 또는 8에 기재된 아미노산 서열, 이와 실질적으로 상동한 서열(예를 들면, 이와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 동일한 서열), 또는 상기 서열들 중 한 서열의 일부를 포함할 수 있다.

[0847] 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 항체 분자, ADC 또는 항균 웨타이드를 코딩하는 핵산을 포함하도록 유전적으로 조작된다.

[0848] 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 발현 카세트를 사용함으로써 유전적으로 조작된다. 어구 "발현 카세트"는 이러한 서열과 함께 사용될 수 있는 숙주에서 유전자의 발현에 영향을 미칠 수 있는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 이러한 카세트는 프로모터, 인트론을 갖거나 갖지 않은 오픈 리딩 프레임, 및 종결 신호를 포함할 수 있다. 발현에 영향을 미치는 데 필요하거나 도움을 주는 추가 인자, 예를 들면, 유도성 프로모터도 사용될 수 있다.

- [0849] 본 개시는 본원에 기재된 벡터를 포함하는 숙주 세포도 제공한다.
- [0850] 상기 세포는 진핵 세포, 세균 세포, 곤충 세포 또는 인간 세포일 수 있으나 이들로 한정되지 않는다. 적합한 진핵 세포는 Vero 세포, HeLa 세포, COS 세포, CHO 세포, HEK293 세포, BHK 세포 및 MDCKII 세포를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 적합한 곤충 세포는 Sf9 세포를 포함하나 이것으로 한정되지 않는다.
- [0851] **항체 분자, 항체 분자-약물 접합체 및 항균 펩타이드의 용도**
- [0852] 본원에 개시된 항체 분자, 항체 분자-약물 접합체(ADC) 또는 항균 펩타이드뿐만 아니라 본원에 개시된 약학 조성물도 시험관내, 생체외 및 생체내 치료, 예방 및/또는 진단 유용성을 가진다.
- [0853] 한 실시양태에서, 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드는 세균, 예를 들면, 그람 음성 세균의 생존력을 억제하거나 감소시킨다. 예를 들면, 세균, 예를 들면, 그람 음성 세균의 생존력을 억제하거나 감소시키기 위해 이 분자를 배양물, 시험관내 또는 생체외에서 세포에 투여할 수 있거나 대상체, 예를 들면, 인간 대상체, 예를 들면, 생체내에 투여할 수 있다. 따라서, 한 양태에서, 본 개시는 대상체에서 세균 감염을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 세균 감염이 치료되거나 예방되도록 본원에 기재된 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 예를 들면, 세균 감염을 치료하고/하거나, 예방하고/하거나 진단하거나, 세균 감염을 억제하거나 감소시키기 위해 이 항체 분자를 배양물, 예를 들면, 시험관내 또는 생체외에서 세포에 투여할 수 있거나 대상체, 예를 들면, 생체내에 투여할 수 있다.
- [0854] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 인간 및 비인간 동물을 포함하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 대상체, 예를 들면, 세균, 예를 들면, 질환 야기 세균, 예를 들면, 그람 음성 세균으로 감염되었거나 세균, 예를 들면, 질환 야기 세균, 예를 들면, 그람 음성 세균으로 감염될 위험을 가진 인간 환자이다. 용어 "비인간 동물"은 포유동물 및 비포유동물, 예컨대, 비인간 영장류를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 본원에 기재된 방법 및 조성물은 세균, 예를 들면, 질환 야기 세균, 예를 들면, 그람 음성 세균으로 감염된 인간 환자를 치료하기에 적합하다. 세균, 예를 들면, 질환 야기 세균, 예를 들면, 그람 음성 세균으로 감염된 환자는 세균에 노출되었으나 (적어도 일시적으로) 증상을 보이지 않는 환자, 세균 감염을 가진 환자, 또는 세균 감염과 관련된 장애를 가진 환자를 포함한다.
- [0855] **세균 감염을 치료하거나 예방하는 방법**
- [0856] 그람 음성 세균은 세균의 외막에서 리포풀리사카라이드(LPS)를 표시한다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체 분자, 항체 분자-약물 접합체(ADC) 또는 항균 펩타이드는 LPS에 결합함으로써 적어도 부분적으로 그람 음성 세균의 생존력을 억제할 수 있거나 감소시킬 수 있다.
- [0857] 본원에 기재된 항체 분자, ADC 및 항균 펩타이드는 세균 감염뿐만 아니라, 세균 감염과 관련된 장애, 상태 또는 증상을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다.
- [0858] 한 실시양태에서, 세균 감염은 하기 세균들 중 하나 이상의 세균에 의해 야기된다: 클렙시엘라 뉴모니아(예를 들면, 클렙시엘라 뉴모니아 아종 오자나, 클렙시엘라 뉴모니아 아종 뉴모니아 또는 클렙시엘라 뉴모니아 아종 리노스클레로마티스), 엔테로박ter 칸세로제노우스, 엔테로박ter 클로아카, 엔테로박ter 호르마케이, 엔테로박ter 아스부리아, 시겔라 보이디이, 시겔라 디센테리아, 시겔라 플렉스네리, 시겔라 소네이, 에스케리키아 콜라이(예를 들면, 에스케리키아 콜라이 ATCC 11775, 에스케리키아 콜라이 ATCC 25922, 에스케리키아 콜라이 ATCC 35401, 또는 에스케리키아 콜라이 ATCC 43895), 에스케리키아 페르구소니, 살모넬라 콜레라수이스, 살모넬라 콜레라수이스 아종 인디카, 살모넬라 엔테리티디스, 살모넬라 비르초우, 살모넬라 파라티피 B, 살모넬라 티피뮤리움, 살모넬라 파라티피 A, 살모넬라 티피, 살모넬라 콜레라수이스 아종 아리조나, 살모넬라 콜레라수이스 아종 디아리조나, 살모넬라 콜레라수이스 아종 하우테나, 살모넬라 본고리, 시트로박ter 세들라키이, 시트로박ter 브라아키이, 시트로박ter 웨르크마니이, 시트로박ter 프레운디이, 시트로박ter 영가, 시트로박ter 아말로나티쿠스, 예르시니아 엔테로콜리티카, 예르시니아 프레데릭센니이, 예르시니아 페스티스, 예르시니아 슈도튜버클로시스, 또는 이들의 임의의 조합.
- [0859] 한 실시양태에서, 세균 감염은 하기 세균들 중 하나 이상의 세균에 의해 야기된다: 엔테로코커스 파시움(예를 들면, 반코마이신 내성(VRE) 엔테로코커스 파시움), 스타필로코커스 아우레우스(예를 들면, 메티실린 내성(MRSA) 스타필로코커스 아우레우스), 클로스트리듐 디피실, 악시네토박ter 바우만니이(예를 들면, 다중 약물 내성(MDR) 악시네토박ter), 슈도모나스 애루기노사(예를 들면, 다중 약물 내성(MDR) 슈도모나스 애루기노사, 예를 들면, 카바페넴 내성 슈도모나스 애루기노사), 장내세균과(예를 들면, 이. 콜라이, 클렙시엘라 뉴모니아 또는

엔테로박터 종, 예를 들면, 카바페넴 내성 장내세균과(CRE), 네이세리아 고노로애아(예를 들면, 약물 내성 네이세리아 고노로애아), 살모넬라(예를 들면, 약물 내성 살모넬라), 시겔라(예를 들면, 약물 내성 시겔라), 확장된 스펙트럼 β -락타마제(ESBL)를 생성하는 세균, 또는 마이코박테리움 투버클로시스(예를 들면, 약물 내성 마이코박테리움 투버클로시스).

[0860] 세균 감염과 관련될 수 있는 예시적 장애 또는 상태는 폐렴(예를 들면, 지역사회 획득성 폐렴 및 병원 획득 폐렴), 요로 감염(UTI), 폐혈증, 뇌수막염, 설사(예를 들면, 여행자의 설사), 연조직 감염, 피부 감염, 균혈증, 호흡계 감염(예를 들면, 하부 호흡관 감염), 심내막염, 복강내 감염, 폐혈성 관절염, 골수염, CNS 감염, 안 감염, 담낭염, 담관염, 뇌수막염(예를 들면, 신생아 뇌수막염), 장티푸스, 식중독, 위장염, 장열, 세균성이질, 혈류 감염, 복강내 폐혈증, 뇌농양, 뇌수막염, 폐혈증(예를 들면, 신생아 폐혈증), 관절 감염, 골 감염, 위장 감염 또는 상처 감염을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0861] 본원에 기재된 일부 항체 분자, ADC 및 항균 웨بت아이드는 상이한 속, 종, 아종 및/또는 균주의 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 50개, 100개 또는 200개 이상의 세균(예를 들면, 그람 음성 세균)을 치료할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체 분자, ADC 또는 항균 웨بت아이드는 세균의 속, 종, 아종 및/또는 균주를 확인하기 위한 시험이 수행되지 않았을 때, 예를 들면, 감염된 세균 또는 질환 야기 세균의 유형이 알려져 있지 않을 수 있을 때 세균 감염으로 감염된 환자 또는 세균 감염으로 감염될 위험을 가진 환자에게 투여된다.

[0862] 항체 분자, ADC 또는 항균 웨بت아이드는 전형적으로 환자가 회복될 때까지 환자의 시스템에서 항체 분자, ADC 또는 항균 웨بت아이드의 치료 유효 수준을 유지하는 빈도로 투여된다. 예를 들면, 항체 분자, ADC 또는 항균 웨بت아이드는 적어도 약 1개, 2개, 5개, 10개, 20개, 30개 또는 40개의 항체 분자, ADC 또는 항균 웨بت아이드가 각각의 세균에 결합하기에 충분한 혈청 농도를 달성하는 빈도로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체 분자, ADC 또는 항균 웨بت아이드는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 투여된다.

[0863] 다양한 항체 분자들, ADC들 또는 항균 웨بت아이드들을 투여하는 방법은 당분야에서 공지되어 있고 이하에 기재되어 있다. 사용된 항체 분자, ADC 또는 항균 웨بت아이드의 적합한 용량은 대상체의 연령 및 체중, 및 사용된 구체적인 약물에 의존할 것이다.

[0864] 항체 분자 또는 항균 웨بت아이드는 그 자체로 사용될 수 있거나, 제2 물질, 예를 들면, 항세균성 물질, 독소 또는 단백질, 예를 들면, 제2 항세균(예를 들면, 항-LPS) 분자 또는 항균 웨بت아이드에 접합된 상태로 사용될 수 있다. 이 방법은 단독으로 또는 제2 물질에 접합된 상태로 상기 항체 분자 또는 항균 웨بت아이드를, 이러한 치료를 요구하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 상기 항체 분자는 다양한 치료제들, 예를 들면, 독소 또는 항바이러스 물질, 또는 이들의 혼합물을 전달하는 데 사용될 수 있다.

조합 요법

[0866] 항체 분자, 항체 분자-약물 접합체(ADC) 및 항균 웨بت아이드는 다른 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들면, 조합 요법은 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 항세균제(항생제 또는 다른 항세균 항체를 포함함), 백신, 또는 면역 반응을 향상시키는 물질과 함께 공-제형화되고/되거나 공-투여되는 항체 분자, ADC 또는 항균 웨بت아이드를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 항체 분자, 항세균 웨بت아이드 또는 항체 분자-약물 접합체는 다른 치료적 치료법, 예컨대, 정맥내 수화, 해열제(예컨대, 아세트아미노펜) 또는 수혈과 조합되어 투여된다. 이러한 조합 요법은 유리하게는 보다 낮은 용량의 투여되는 치료제를 사용함으로써, 다양한 단일요법들과 관련된 가능한 독성 또는 합병증을 피할 수 있다.

[0867] 본원에서 사용된 바와 같이, "조합되어" 투여된다는 것은 대상체가 세균 감염 또는 질환을 앓기 전 또는 앓는 과정 동안 2종(또는 더 많은 종류)의 상이한 치료를 대상체에게 전달한다는 것을 의미한다. 한 실시양태에서, 2종 이상의 치료는 예방을 위해, 예를 들면, 대상체가 세균, 예를 들면, 그람 음성 세균으로 감염되거나 이러한 세균을 갖는 것으로 진단받기 전에 전달된다. 또 다른 실시양태에서, 2종 이상의 치료는 대상체가 세균, 예를 들면, 그람 음성 세균으로 감염되었거나 이러한 세균을 갖는 것으로 진단받은 후에 전달된다. 일부 실시양태에서, 한 치료의 전달은 제2 치료의 전달이 시작될 때 여전히 일어나므로, 중첩이 있다. 이것은 종종 본원에서 "동시적인" 또는 "동시 전달"로서 지칭된다. 다른 실시양태에서, 한 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종결된다. 이들 중 어느 한 경우의 일부 실시양태에서, 치료는 조합된 투여로 인해 더 효과적이다. 예를 들면, 제2 치료가 더 효과적이거나, 예를 들면, 더 적은 제2 치료의 사용 시 동등한 효과가 확인되거나, 제2 치료가 제1 치료의 부재 하에서 제2 치료를 투여하였을 경우 확인된 정도보다 더 큰 정도로 증상을 감소시키거나,

제1 치료의 사용 시 유사한 상황이 확인된다. 일부 실시양태에서, 전달은 증상, 또는 세균 감염 또는 장애와 관련된 다른 파라미터의 감소가 다른 치료의 부재 하에서 전달된 한 치료의 사용 시 관찰된 감소보다 더 클 정도의 전달이다. 2종의 치료의 효과는 부분적으로 상가적일 수 있거나, 전체적으로 상가적일 수 있거나, 상가적 효과보다 더 클 수 있다. 전달은 전달된 제1 치료의 효과가 제2 치료를 전달할 때 여전히 검출될 수 있을 정도의 전달일 수 있다.

[0868]

일부 실시양태에서, 추가 항균제는 항생제이다. 예를 들면, 항생제는 베타-락탐 항생제(예를 들면, 페니실린, 세팔로스포린, 모노박탐 또는 카바페넴), 모노박탐, 카바페넴, 마크롤라이드, 린코사마이드, 스트렙토그라민, 아미노글리코사이드, 퀴놀론, 세로토닌, 테트라사이클린, 글리코펩타이드, 리포글리코펩타이드, 옥사졸리디논, 리파마이신, 폴리펩타이드 또는 투버악티노마이신일 수 있다. 예시적 항생제는 아미카신, 아목실린, 암피실린, 아지쓰로마이신, 아즈트레오남, 바캄피실린, 바시트라신, 발로플록사신, 베시플록사신, 카프레오마이신, 카베니실린, 세파세트릴(세프아세트릴), 세파클로메진, 세파클로르, 세파드록스일(세파드록실), 세팔렉신(세프알렉신), 세팔로글리신(세프알로글리신), 세팔로늄(세프알로늄), 세팔로람, 세팔로리딘(세프알로라딘), 세팔로틴(세프알로틴), 세파만돌, 세파파롤, 세파피린(세프아피린), 세파트리진, 세파자플루르, 세파제돈, 세파졸린(세프아졸린), 세프카넬, 세프카펜, 세프클리딘, 세프달록심, 세프디니르, 세프디토렌, 세페드롤르, 세펩피돈, 세페팜, 세페타메트, 세페트리졸, 세페비트릴, 세페심, 세플루프레남, 세프마틸렌, 세프메녹심, 세프메페듐, 세프메타졸, 세포디짐, 세포니시드, 세포페라존, 세포셀리스, 세포탁심, 세포테탄, 세포백신, 세폭사졸, 세폭시틴, 세포조프란, 세프피미졸, 세프피롬, 세프포독심, 세프프로질(세프프록실), 세프퀴哝, 세프라딘(세프라딘), 세프로틸, 세프록사딘, 세프수마이드, 세프타롤린, 세프타롤린(테플라로), 세프타지딘, 세프테람, 세프테졸, 세프티부텐, 세프티오푸르, 세프티올렌, 세프티옥사이드, 세프티족심, 세프토비프롤, 세프트리악손, 세푸라세팀, 세푸록심, 세푸조남, 클로람페니콜, 시프로플록사신, 클라리쓰로마이신, 클리나플록사신, 클린다마이신, 클록사실린, 사이클로세린, 데메클로사이클린, 디클록사실린, 디리쓰로마이신, 도리페넴, 독시사이클린, 에녹사신, 에르타페넴, 에리쓰로마이신, 플루클록사실린, 플루메퀸, 가티플록사신, 제미플록사신, 제미플록사신(파티브), 젠타미신, 그레파플록사신, 이미페넴, 이미페넴/실라스타틴, 카나마이신, 레보플록사신, 린코마이신, 리네졸리드, 로메플록사신, 마크로사이클릭스, 메로페넴, 메트로니다졸, 메즐로실린, 미노사이클린, 목시플록사신, 나디플록사신, 나프실린, 날리딕산, 네오마이신, 네틸미신, 니트로푸란토인, 노르플록사신, 오플록사신, 옥사실린, 옥솔린산, 옥시테트라사이클린, 파로모마이신, 파주플록사신, 폐플록사신, 페니실린 g, 페니실린 v, 피페미드산, 피페라실린, 피로미드산, 피밤피실린, 피브메실리남, 폴리믹신 b, 프리스티나마이신, 프롤리플록사신, 퀴누프리스틴/달포프리스틴, 리파부틴, 리팜핀, 리파펜틴, 로속사신, 록시쓰로마이신, 루플록사신, 시타플록사신, 스파르플록사신, 스트렙토마이신, 세파메티졸, 세파메톡사졸, 세파속사졸, 테이코플라닌, 텔라반신, 텔라반신(비바티브), 텔리쓰로마이신, 테마플록사신, 테트라사이클린, 티카실린, 티게사이클린, 티니다졸, 토브라마이신, 토수플록사신, 트리메토프림-설파메톡사졸, 트로바플록사신, 반코마이신, 비오마이신 또는 제오신을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0869]

일부 실시양태에서, 추가 항세균제는 백신이다. 백신은 예를 들면, 살아있는 세균, 약독화된 세균 또는 불활성화된 세균, 예를 들면, 탄저병 백신(예를 들면, BIOTHRAX[®]), DTaP 백신(예를 들면, DAPTACEL[®] 또는 INFANRIX[®]), DT 백신, 해모필루스 인플루엔자 b형(Hib) 백신(예를 들면, ACTHIB[®], HIBERIX[®] 또는 PEDVAXHIB[®]), 수막구균 백신(예를 들면, MENOMUNE[®], MENACTRA[®], MENVEO[®], TRUMENBA[®] 또는 BEXSERO[®]), 폐렴구균 백신(예를 들면, PNEUMOVAX[®] 23 또는 PREVNAR[®] 13), 파상풍/디프테리아 백신(예를 들면, DECAVAC[®] 또는 TENIVAC[®]), 파상풍/디프테리아/백일해 백신(예를 들면, BOOSTRIX[®] 또는 ADACEL[®]), 장티푸스 백신(예를 들면, TYPHIM VI[®] 또는 VIVOTIF[®]), DTaP/소아마비 백신(예를 들면, KINRIX[®]), DTaP/B형 간염/소아마비 백신(예를 들면, PEDIARIX[®]), DTaP/소아마비/해모필루스 인플루엔자 b형 백신(예를 들면, PENTACEL[®]), 해모필루스 인플루엔자 b형/B형 간염 백신(예를 들면, COMVAX[®]), 및 해모필루스 인플루엔자 b형/수막구균 백신(예를 들면, MENHIBRIX[®])일 수 있다.

[0870]

일부 실시양태에서, 추가 항바이러스제는 제2 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드, 예를 들면, 제1 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드와 상이한 항체 분자, ADC 또는 항균 펩타이드이다. 조합되어 사용될 수 있는 예시적 항체 분자는 표 1 또는 8에 나열된 항체 분자들의 임의의 조합을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0871]

일부 실시양태에서, 추가 항세균제는 항균(예를 들면, 항세균) 펩타이드이다. 예시적 항균 펩타이드는 펙시가난(pexiganan) 아세테이트(MSI 78), 오미가난(omiganan)(MX-226/MBI-226 또는 CLS001), 이세가난(i seganan)(IB-

367), hLF1-11, XOMA 629, PAC-113, CZEN-002, IMX942, OP-145, 그렐린(Ghrelin), PMX-30063, 델미타이드(delmitide)(RDP58), 플렉타신(plectasin) 및 HB1345를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0872] 일부 실시양태에서, 추가 항세균제는 내성 변형제이다. 예시적 내성 변형제는 유출 억제제(예를 들면, Phe-Arg- β -나프틸아미드) 및 베타-락타마제 억제제(예를 들면, 클라불란산 또는 설박탐)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

진단 방법

[0873] 일부 양태에서, 본 개시는 시험관내(예를 들면, 생물학적 샘플, 예컨대, 혈액 샘플) 또는 생체내(예를 들면, 대상체에서의 생체내 영상화)에서 세균의 존재를 검출하는 진단 방법을 제공한다. 상기 방법은 (i) 샘플을 본원에 기재된 항체 분자 또는 항체 분자-약물 접합체(ADC)와 접촉시키거나, 상기 항체 분자 또는 ADC를 대상체에게 투여하는 단계; (임의적으로) (ii) 기준 샘플, 예를 들면, 대조군 샘플(예를 들면, 대조군 생물학적 샘플, 예컨대, 혈장 또는 혈액) 또는 대조군 대상체를 본원에 기재된 항체 분자 또는 ADC와 접촉시키는 단계; 및 (iii) 상기 항체 분자 또는 ADC와 상기 샘플 또는 대상체, 또는 상기 대조군 샘플 또는 대상체 사이의 복합체 형성을 검출하는 단계를 포함하고, 이때 상기 대조군 샘플 또는 대상체에 비해 상기 샘플 또는 대상체에서의 상기 복합체의 형성의 변화, 예를 들면, 통계학적으로 유의미한 변화는 세균이 상기 샘플에 존재한다는 것을 표시한다. 결합된 항체 또는 결합되지 않은 항체의 검출을 용이하게 하기 위해 상기 항체 분자 또는 ADC를 검출 가능한 물질로 직접적으로 또는 간접적으로 표지부착할 수 있다. 적합한 검출 가능한 물질은 앞서 기재되어 있고 아래에 더 상세히 기재되어 있는 다양한 효소들, 보결분자단들, 형광 물질들, 발광 물질들 및 방사성 물질들을 포함한다.

[0874] 세균을 검출하는 데 사용된 샘플을 지칭할 때, 용어 "샘플"은 세포, 세포 용해물, 세포의 단백질 또는 막 추출물, 체액, 예컨대, 혈액 또는 조직 샘플을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0875] 항체 분자 또는 ADC와 세균 또는 리포폴리사카라이드 사이의 복합체 형성은 세균 또는 리포폴리사카라이드에 결합된 항체 분자 또는 항체 분자-약물 접합체, 또는 결합되지 않은 항체 분자 또는 ADC를 측정하거나 가시화함으로써 검출될 수 있다. 임의의 적합한 검출 어세이가 이용될 수 있고, 통상적인 검출 어세이는 효소-연결된 면역 흡착 어세이(ELISA), 형광-활성화된 세포 분류(FACS) 어세이, 방사성면역어세이(RIA) 또는 조직 면역조직화학을 포함한다. 항체 분자 또는 ADC의 표지부착에 대한 대안으로서, 검출 가능한 물질로 표지부착된 표준물 및 표지부착되지 않은 항체 분자 또는 ADC를 사용하는 경쟁 면역어세이로 샘플에서 세균 또는 리포폴리사카라이드의 존재를 어세이할 수 있다. 이 어세이에서, 생물학적 샘플, 표지부착된 표준물 및 항체 분자 또는 ADC를 조합하고 표지부착되지 않은 결합 분자에 결합된 표지부착된 표준물의 양을 측정한다. 샘플 중의 세균 또는 리포폴리사카라이드의 양은 항체 분자 또는 ADC에 결합된 표지부착된 표준물의 양에 반비례한다.

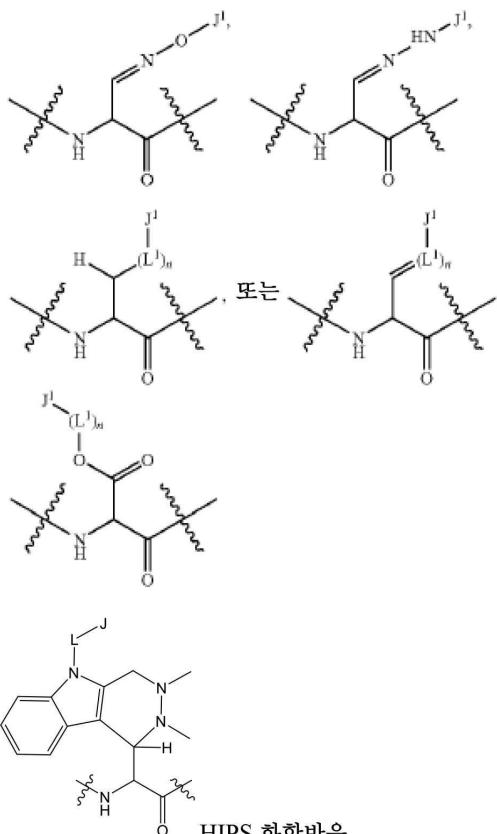
[0876] 추가 양태 및 실시양태는 하기 넘버링된 단락들에서 제공된다.

[0877] 1. 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항-LPS 항체 분자) 및 공유결합된 항균 펩타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 펩타이드)를 포함하는 항체 분자-약물 접합체(ADC)로서, 상기 항체 분자가 변형된 설파타제 모티프를 포함하는 것인 ADC.

[0878] 2. 단락 1에 있어서, 변형된 설파타제 모티프는 하기 식을 갖는 것인 ADC:

[0879] $X_1(FGly')X_2Z_2X_3Z_3$

[0881] 상기 식에서, FGly'는 하기 화학식을 갖고:



[0882]

[0883] 상기 화학식에서, J₁은 공유결합된 항균 펩타이드이고;

[0884]

L₁은 각각 알킬렌, 치환된 알킬렌, 알케닐렌, 치환된 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 치환된 아릴렌, 사이클로알킬렌, 치환된 사이클로알킬렌, 헤테로아릴렌, 치환된 헤테로아릴렌, 헤테로사이클렌, 치환된 헤테로사이클렌, 아실, 아미도, 아실옥시, 우레타닐렌, 티오에스테르, 설포닐, 설폰아미드, 설포닐 에스테르, -O-, -S-, -NH-, 및 치환된 아민으로부터 독립적으로 선택된 2가 모이어티이고;

[0885]

n은 0 내지 40으로부터 선택된 수이고;

[0886]

Z₂는 프롤린 또는 알라닌 잔기이고;

[0887]

X₁은 존재하거나 부재하고, 존재할 때, 임의의 아미노산이되, 설파타제 모티프가 폴리펩타이드의 N-말단에 존재할 때, X₁이 존재하고;

[0888]

X₂ 및 X₃은 각각 독립적으로 임의의 아미노산이고;

[0889]

Z₃은 염기성 아미노산이다.

[0890]

3. 단락 1 또는 2에 있어서, 항체 분자는 폴딩된 상태로 존재할 때 공유결합된 항균 펩타이드를 용매 접근 가능한 표면 위에 제시하는 것인 ADC.

[0891]

4. 단락 1 내지 3 중 어느 한 단락에 있어서, 변형된 설파타제 모티프는 이종의 변형된 설파타제 모티프인 ADC.

[0892]

5. 단락 1 내지 4 중 어느 한 단락에 있어서, 변형된 설파타제 모티프는 12개 이하(예를 들면, 11개 이하, 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하 또는 6개 이하)의 아미노산 잔기들을 포함하거나 이 아미노산 잔기들로 구성된 것인 ADC.

[0893]

6. 단락 1 내지 5 중 어느 한 단락에 있어서, 변형된 설파타제 모티프는 항체 분자 쇄의 N-말단, 항체 분자 쇄의 C-말단, 또는 항체 분자의 용매 접근 가능한 루프에서 ADC에 위치하는 것인 ADC.

- [0894] 7. 단락 1 내지 6 중 어느 한 단락에 있어서, 변형된 설파타제 모티프는 항체 분자의 중쇄(또는 이의 단편)에 위치하는 것인 ADC.
- [0895] 8. 단락 1 내지 7 중 어느 한 단락에 있어서, 변형된 설파타제 모티프는 중쇄의 불변 영역(예를 들면, CH1, CH2 또는 CH3), 예를 들면, 중쇄 불변 영역의 말단(예를 들면, C-말단)에 위치하는 것인 ADC.
- [0896] 9. 단락 1 내지 8 중 어느 한 단락에 있어서, 변형된 설파타제 모티프는 항체 분자의 경쇄(또는 이의 단편)에 위치하는 것인 ADC.
- [0897] 10. 단락 1 내지 9 중 어느 한 단락에 있어서, 변형된 설파타제 모티프는 경쇄의 불변 영역, 예를 들면, 경쇄 불변 영역의 말단(예를 들면, C-말단)에 위치하는 것인 ADC.
- [0898] 11. 단락 1 내지 10 중 어느 한 단락에 있어서, 복수의 변형된 설파타제 모티프들, 예를 들면, 2개 이상(예를 들면, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상)의 변형된 설파타제 모티프들을 포함하는 ADC.
- [0899] 12. 단락 11에 있어서, 변형된 설파타제 모티프는 항체 분자의 중쇄(또는 이의 단편), 경쇄(또는 이의 단편), 또는 둘 모두에 위치하는 것인 ADC.
- [0900] 13. 단락 11 또는 12에 있어서, 변형된 설파타제 모티프는 중쇄의 불변 영역(예를 들면, CH1, CH2 또는 CH3 중 하나 이상), 경쇄의 불변 영역, 또는 둘 모두에 위치하는 것인 ADC.
- [0901] 14. 단락 11 내지 13 중 어느 한 단락에 있어서, 변형된 설파타제 모티프를 각각 포함하는 2개 이상의 중쇄들을 포함하는 ADC.
- [0902] 15. 단락 11 내지 14 중 어느 한 단락에 있어서, 변형된 설파타제 모티프를 각각 포함하는 2개 이상의 경쇄들을 포함하는 ADC.
- [0903] 16. 단락 1 내지 15 중 어느 한 단락에 있어서, Z_3 은 아르기닌(R)인 ADC.
- [0904] 17. 단락 1 내지 16 중 어느 한 단락에 있어서, 존재할 때 X_1 , X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 지방족 아미노산, 황 함유 아미노산 또는 극성 비하전된 아미노산인 ADC.
- [0905] 18. 단락 1 내지 17 중 어느 한 단락에 있어서, 존재할 때 X_1 은 L, M, V, S 또는 T인 ADC. 한 실시양태에서, X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 S, T, A, V, G 또는 C이다.
- [0906] 19. 하기 식의 아미노산 서열을 가진 설파타제 모티프를 포함하는 알데하이드 태그부착된 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항-LPS 항체 분자):
- [0907] $X_1Z_1X_2Z_2X_3Z_3$
- [0908] 상기 식에서,
- [0909] Z_1 은 시스테인, 세린 또는 2-포르밀글리신 잔기이고;
- [0910] Z_2 는 프롤린 또는 알라닌 잔기이고;
- [0911] X_1 은 존재하거나 부재하고, 존재할 때, 임의의 아미노산이되, 이종 설파타제 모티프가 알데하이드 태그부착된 폴리펩타이드의 N-말단에 있을 때, X_1 이 존재하고;
- [0912] X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 임의의 아미노산이고;
- [0913] Z_3 은 염기성 아미노산이다.
- [0914] 20. 단락 19에 있어서, 폴딩된 상태로 존재할 때 공유결합된 항균 펩타이드를 용매 접근 가능한 표면 위에 제시 할 수 있는 항체 분자.
- [0915] 21. 단락 19 또는 20에 있어서, 설파타제 모티프는 이종 설파타제 모티프, 및/또는 비변형된 설파타제 모티프 또는 변형된 설파타제 모티프인 항체 분자.
- [0916] 22. 단락 19 내지 21 중 어느 한 단락에 있어서, 설파타제 모티프는 12개 이하(예를 들면, 11개 이하, 10개 이

하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하 또는 6개 이하)의 아미노산 잔기들을 포함하거나 이 아미노산 잔기들로 구성된 것인 항체 분자.

[0917] 23. 단락 19 내지 22 중 어느 한 단락에 있어서, 설파타제 모티프는 항체 분자 쇄의 N-말단, 항체 분자 쇄의 C-말단, 또는 항체 분자의 용매 접근 가능한 루프에서 ADC에 위치하는 것인 항체 분자.

[0918] 24. 단락 19 내지 23 중 어느 한 단락에 있어서, 설파타제 모티프는 항체 분자의 중쇄(또는 이의 단편)에 위치하는 것인 항체 분자.

[0919] 25. 단락 19 내지 24 중 어느 한 단락에 있어서, 설파타제 모티프는 중쇄의 불변 영역(예를 들면, CH1, CH2 또는 CH3), 예를 들면, 중쇄 불변 영역의 말단(예를 들면, C-말단)에 위치하는 것인 항체 분자.

[0920] 26. 단락 19 내지 25 중 어느 한 단락에 있어서, 설파타제 모티프는 항체 분자의 경쇄(또는 이의 단편)에 위치하는 것인 항체 분자.

[0921] 27. 단락 19 내지 26 중 어느 한 단락에 있어서, 설파타제 모티프는 경쇄의 불변 영역, 예를 들면, 경쇄 불변 영역의 말단(예를 들면, C-말단)에 위치하는 것인 항체 분자.

[0922] 28. 단락 19 내지 27 중 어느 한 단락에 있어서, ADC는 복수의 설파타제 모티프들, 예를 들면, 2개 이상(예를 들면, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 이상)의 변형된 설파타제 모티프들을 포함하는 것인 항체 분자.

[0923] 29. 단락 28에 있어서, 설파타제 모티프는 항체 분자의 중쇄(또는 이의 단편), 경쇄(또는 이의 단편), 또는 둘 모두에 위치하는 것인 항체 분자.

[0924] 30. 단락 28 또는 29에 있어서, 설파타제 모티프는 중쇄의 불변 영역(예를 들면, CH1, CH2 또는 CH3 중 하나 이상), 경쇄의 불변 영역, 또는 둘 모두에 위치하는 것인 항체 분자.

[0925] 31. 단락 28 내지 30 중 어느 한 단락에 있어서, 설파타제 모티프를 각각 포함하는 2개 이상의 중쇄들을 포함하는 항체 분자.

[0926] 32. 단락 28 내지 31 중 어느 한 단락에 있어서, 변형된 설파타제 모티프를 각각 포함하는 2개 이상의 경쇄들을 포함하는 항체 분자.

[0927] 33. 단락 19 내지 32 중 어느 한 단락에 있어서, Z_3 은 아르기닌(R)인 항체 분자.

[0928] 34. 단락 19 내지 33 중 어느 한 단락에 있어서, 존재할 때 X_1 , X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 지방족 아미노산, 황 함유 아미노산 또는 극성 비하전된 아미노산인 항체 분자.

[0929] 35. 단락 19 내지 34 중 어느 한 단락에 있어서, 존재할 때 X_1 은 L, M, V, S 또는 T인 항체 분자. 한 실시양태에서, X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 S, T, A, V, G 또는 C이다.

[0930] 36. 항체 분자의 알데하이드와 항균 웨타이드의 반응성 기 사이의 반응이 일어나게 하는 조건 하에서 알데하이드 태그부착된 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 알데하이드 태그부착된 항-LPS 항체 분자)를 항균 웨타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 웨타이드)와 접촉시킴으로써, ADC를 생성하는 단계를 포함하는 ADC의 제조 방법.

[0931] 37. 단락 36에 있어서, 알데하이드 태그부착된 항체 분자는 2-포르밀-글리신 잔기(예를 들면, Z_1 에서 FGly')를 포함하는 것인 방법.

[0932] 38. 단락 36 또는 37에 있어서, 항균 웨타이드는 아미노옥시 또는 하이드라자이드 반응성 기를 포함하는 것인 방법.

[0933] 39. 단락 36 내지 38 중 어느 한 단락에 있어서, 반응 혼합물에서 알데하이드 태그부착된 항체 분자와 항균 웨타이드를 조합하는 단계를 포함하는 방법.

[0934] 40. 단락 36 내지 39 중 어느 한 단락에 있어서, 항균 웨타이드 대 항체 분자의 원하는 비, 예를 들면, 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1 또는 8:1 이상의 비를 제공하기에 충분한 양으로 항균 웨타이드를 항체 분자와 접촉시키거나 반응 혼합물에 제공하는 것인 방법.

[0935] 41. 단락 36 내지 40 중 어느 한 단락에 있어서, 알데하이드 태그부착된 항체 분자와 항균 웨타이드를 하이드라

지노-이소-핀테트-스펜글러(HIPS) 라이케이션으로 커플링시키는 것인 방법.

- [0936] 42. 단락 36 내지 40 중 어느 한 단락에 있어서, 알데하이드 태그부착된 항체 분자와 항균 웨타이드를, 옥심 및 하이드라자이드를 사용한 접합과 후속되는 환원으로 커플링시키는 것인 방법.
- [0937] 43. 단락 36 내지 42 중 어느 한 단락에 있어서, 예를 들면, 반응 혼합물로부터 ADC를 단리(예를 들면, 정제)하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0938] 44. 단락 36 내지 43 중 어느 한 단락에 있어서, 알데하이드 태그부착된 항체 분자를 항균 웨타이드와 접촉시키기 전에(예를 들면, 알데하이드 태그부착된 항체 분자를 반응 혼합물에서 항균 웨타이드와 조합하기 전에) 알데하이드 태그부착된 항체 분자를 풀딩시키는 것인 방법.
- [0939] 45. 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항-LPS 항체 분자) 및 공유결합된 항균 웨타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 웨타이드)를 포함하는 ADC, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물(예를 들면, 약학 조성물)로서, 상기 항체 분자가 본원에 기재된 변형된 설파타제 모티프를 포함하는 것인 조성물.
- [0940] 46. 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항-LPS 항체 분자) 및 항균 웨타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 웨타이드)를 포함하는 ADC, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 반응 혼합물로서, 상기 항체 분자가 본원에 기재된 설파타제 모티프(예를 들면, 변형된 설파타제 모티프)를 포함하는 것인 반응 혼합물.
- [0941] 47. ADC, 또는 ADC를 포함하는 약학 조성물을, 세균 감염 또는 관련 장애의 치료 또는 예방에 효과적인 양으로 이러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 세균 감염 또는 관련 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 ADC가 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항-LPS 항체 분자) 및 공유결합된 항균 웨타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 웨타이드)를 포함하고 상기 항체 분자가 본원에 기재된 변형된 설파타제 모티프를 포함하는 것인 방법.
- [0942] 48. 단락 47에 있어서, 세균 감염은 그람 음성 세균과 관련된 것인 방법.
- [0943] 49. 단락 47 또는 48에 있어서, 세균 감염은 슈도모나스 감염인 방법.
- [0944] 50. 단락 47 내지 49 중 어느 한 단락에 있어서, 세균 감염은 슈도모나스 애루기노사와 관련된 것인 방법.
- [0945] 51. 본원에 기재된 알데하이드 태그부착된 항-LPS 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오파이드 서열을 포함하는 핵산.
- [0946] 52. 본원에 기재된 에피토프에 결합하는 항-LPS 항체 분자 또는 ADC로서, 변형된 설파타제 모티프(예를 들면, 본원에 기재된 변형된 설파타제 모티프)를 포함하는 항-LPS 항체 분자 또는 ADC.
- [0947] 53. 단락 51에 있어서, 슈도모나스 애루기노사의 코어 LPS 내의 과다인산화된 HepI 잔기에 결합하는 항체 분자 또는 ADC.
- [0948] 54. 항-LPS 항체 분자(예를 들면, 본원에 기재된 항-LPS 항체 분자) 및 공유결합된 항균 웨타이드(예를 들면, 본원에 기재된 항균 웨타이드)를 포함하는 ADC로서, 상기 항균 웨타이드가
- [0949] (a) 라이신 접합(예를 들면, 표면 노출된 라이신을 항체 반응성 기로서 사용함);
- [0950] (b) 쇄간 디설파이드(예를 들면, HC-HC 또는 HC-LC를 연결하는 디설파이드를 사용함);
- [0951] (c) 비천연 아미노산(예를 들면, 알데하이드, 아자이드 또는 알킨으로 치환된 아미노산); 또는
- [0952] (d) 생체분해성 중합체(예를 들면, 라이신 또는 티올)
- [0953] 를 통해 항체 분자에 커플링된 것인 ADC.
- [0954] 55. 단락 54에 있어서, 항균 웨타이드는 (a)를 통해 항체 분자에 커플링되고, 항체 분자는 항균 웨타이드의 활성화된 아미노산에 직접적으로 접합된 것인 ADC.
- [0955] 56. 단락 54에 있어서, 항균 웨타이드는 (a)를 통해 항체 분자에 커플링되고, 항체 분자의 라이신은 티올 반응성 기로 전환되고, 티올 반응성 기를 가진 항체 분자는 티올화된 항균 웨타이드에 라이케이션된 것인 ADC.
- [0956] 57. 단락 54에 있어서, 항균 웨타이드는 (a)를 통해 항체 분자에 커플링되고, 항체 분자의 라이신은 유리 티올로 전환되고, 유리 티올을 가진 항체 분자는 티올 반응성 항균 웨타이드에 라이케이션된 것인 ADC.
- [0957] 58. 단락 54에 있어서, 항균 웨타이드는 (b)를 통해 항체 분자에 커플링되고, 항체 분자의 쇄간 디설파이드는

환원되고, 환원된 쇄간 디설파이드를 가진 항체 분자는 티올 반응성 항균 펩타이드에 라이게이션된 것인 ADC.

[0958] 59. 단락 54에 있어서, 항균 펩타이드는 (c)를 통해 항체 분자에 커플링되고, 항체 분자는 클릭 화학반응을 이용함으로써 항균 펩타이드에 라이게이션된 것인 ADC.

[0959] 60. 단락 54에 있어서, 항균 펩타이드는 (d)를 통해 항체 분자에 커플링되고, 항균 펩타이드는 생체분해성 중합체에 라이게이션되고, 상기 중합체는 항체 분자에 라이게이션된 것인 ADC.

[0960] 61. 단락 54 내지 60 중 어느 한 단락의 ADC를 포함하는 조성물(예를 들면, 약학 조성물).

[0961] 62. 세균 감염 또는 관련 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 세균 감염 또는 관련 장애를 치료하거나 예방하기에 효과적인 양으로 단락 54 내지 60 중 어느 한 단락의 ADC 또는 단락 61의 약학 조성물을, 이러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

실시예

실시예 1: 옵소닌식균작용 어세이(OPA)에 의한 후보 항체 분자의 시험관내 평가

[0964] 다수의 그람 음성 세균들에 대한 옵소닌식균작용 사멸 활성에 대해 후보 항체 분자를 시험관내에서 평가하였다. 옵소닌식균작용 어세이(OPA)는 보체 및 호중구의 존재 하에서 항체 분자가 세균을 옵소닌화하는 능력을 평가한다. 세균의 옵소닌화는 항체가 생체내에서 세균을 사멸시키는 것으로 확인된 주요 경로이다. 이 어세이에서의 활성은 항체 분자의 선택 및 생체내에서의 추가 평가를 위한 전제조건이다.

[0965] 요약하건대, 하기 어세이 성분들을 사용하였다:

[0966] 보체(C'): 특정 세균 시험 균주로 흡착시킨 정상 인간 혈청

[0967] 호중구: 건강한 성인 기증자로부터의 새로운 인간 혈액

[0968] 세균: 이. 콜라이 ATCC 균주 25922

[0969] 양성 대조군: 시험된 각각의 세균에 대한 옵소닌성 다중클론 IgG(pAb)

[0970] 스크리닝: OPA를 위해 $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 항체 분자를 스크리닝하였다.

[0971] 정상 인간 혈청으로부터의 세균 특이적 항체 분자를 흡착시켜 보체 시약을 준비하였다. 요약하건대, 약 10^9 CFU 세균을 혈청(10 ml)에 혼탁하고 혼합하면서 30분 동안 얼음 위에서 항온처리하였다. 샘플을 원심분리하였고, 혈청을 끓기고 10^9 CFU 세균에 재현탁하였다. 이것을 혼합하면서 추가 30분 동안 얼음 위에서 항온처리하였다. 혈청/보체를 원심분리로 회수하고 $0.22 \mu\text{M}$ 필터를 통한 여과로 멸균하였다.

[0972] 다형핵 세포(PMN)를 단일 기증자로부터 준비하였다. 새로운 인간 혈액을 동등한 부피의 HISTOPAQUE[®]와 혼합하고 37°C 에서 1시간 동안 항온처리하였다. 상부 층을 모았고, 세포를 5분 동안 250g에서 원심분리로 젤렛화하였다. 남은 적혈구를 10분 동안 실온에서 항온처리함으로써 1% NH_4Cl 으로 용해시켰다. 세포를 세척하고 MEM에 재현탁하였다. 세포 생존력을 트립판 블루로 측정하고 5×10^6 개 세포/ ml 의 최종 농도로 혼탁하였다.

[0973] 양이온 조절된 뮀러 힌تون 브로쓰(Mueller Hinton Broth; MHB)의 6 ml 튜브를 0.1 의 600 nM 흡광도까지 시딩하고 이. 콜라이 25922를 혈액 한천 플레이트에서 하룻밤 동안 생장시킴으로써 세균을 준비하였다. 세포를 중간-로그기($A_{600 \text{ nm}} = 0.6-1.0$)까지 생장시킨 후, 0.9% 식염수로 $A_{600 \text{ nm}} = 0.2$ 까지 희석하였다. 이것은 대략 $1 \times 10^8 \text{ cfu}/\text{ml}$ 의 배양물을 제공하였다. 상기 배양물을 최소 필수 배지(MEM)로 1:100 희석하여 $1 \times 10^6 \text{ cfu}/\text{ml}$ 의 배양물을 수득하였다. 이것은 OPA에서 사용된 세균 혼탁액이었다. 요구된 배양물 흡광도는 세균 균주들 사이에 상이하였다.

[0974] 어세이의 각각의 실시는 다수의 대조군들 및 시험 제품들을 함유하였다. 세균 이외에, 어세이 균은 C' 단독, PMN + C', PMN + 가열 불활성화된 C', PMN + C' + 비특이적 mAb; PMN + C' + 양성 대조군 pAb, C' + 양성 대조군 pAb, PMN + C' + 시험 제품 mAb(희석 시리즈)로 분류되었다. OPA를 다음과 같이 수행하였다. 각각 100 μl 의 PMN 혼탁액, 세균 혼탁액, 항혈청 또는 항체, 및 보체를 400 μl 의 총 부피로 혼합하였다. T = 0에서 즉시 이 혼합물로부터 25 μl 샘플을 채취하였다. 90분 동안 37°C 에서 회전 빙침대에서 항온처리한 후, T = 90분에서 샘플을 다시 채취하였다. 샘플을 225 μl TSB + 0.05% Tween으로 1:10 희석하여 백혈구 세포를 용해시켰다(대안적 용

해 사포닌). 샘플을 이중 TSA 플레이트 위에 플레이팅하고(각각 $100 \mu\ell$) 37°C 에서 하룻밤 동안 항온처리하였다. 제제가 $1 \times 10^6 \text{ CFU}/\text{mL}$ 이었고 0.4 mL 의 최종 부피로 $0.1 \text{ mL}/\text{튜브}$ 가 있었기 때문에, $250,000 \text{ CFU}/\text{mL}$ 이 있었을 것이다. 이것의 1:100의 플레이팅은 플레이트당 용이하게 카운팅될 수 있는 250 CFU를 이중으로 제공할 것이다. 1 로그 하락은 플레이트당 25 CFU일 것이다. 각각의 세균 종에 대해 온도를 조절하여 보다 더 우수한 해상도를 수득하였다. 플레이트를 카운팅하였다. $T = 0$ 에 비해 $T = 90$ 분에서의 CFU의 수의 감소를 계산하였고 사멸 퍼센트로서 보고하였다. 적어도 1 로그 하락이 바람직할 것이다.

[0975] 이. 콜라이에 대한 항체 분자의 OPA 활성을 기준으로 항체 분자의 순위를 매겼다. 이. 콜라이에 대한 가장 높은 OPA 활성을 가진 항체 분자가 생체내 평가를 위해 선택될 것이다.

[0976] OPA 어세이를 수행하는 방법도 예를 들면, 전체로서 참고로 도입된 문헌(Hemachandra et al. Infect Immun. 2001; 69(4): 2223-2229)에 기재되어 있다.

[0977] 본원에 기재된 방법은 다수의 그람 음성 세균들에 대한 항체 분자-약물 접합체의 시험관내 옵소닌식균작용 사멸 활성을 평가하는 데 이용될 수도 있다.

실시예 2: 최소 억제 농도 어세이

[0979] CLSI에 의해 공개된 표준물 및 관례(문헌 M07-A9, M100-24)에 근거하여 최소 억제 농도(MIC) 어세이를 수행하였다. 이 어세이는 브로쓰 마이크로회석을 이용하여 여러 미생물 종들에 대한 시험 화합물의 최소 억제 농도를 측정하는 데 이용되었다. 상기 어세이는 풍부 브로쓰의 존재 하에서 화합물을 세균과 혼합하고 세균 생장이 적어도 80%까지 감소되는 화합물의 최소 농도를 측정한다. 상기 어세이는 큰 일군의 세균 균주들에 대하여 화합물을 동시에 시험할 수 있도록 96웰 플레이트/고처리율 포맷을 이용할 수 있다. 각각의 시험 균주에 대한 공개된 억제 표준물이 있고, CLSI 문서에서 공개된, 표준물에 대한 결과는 공개된 값의 2배 이내에 있어야 하고 후속 시험에서 2배보다 더 많이 변경되지 않아야 한다.

[0980] 절차는 다음과 같이 기재된다:

[0981] 1일째 날, 어세이에서 사용될 모든 균주들을 -80°C 저장으로부터 꺼내고 얼음 위에서 해동시키고 $10 \mu\ell$ 접종 루프를 이용하여 적절한 한천 플레이트에 하위배양하였다. 모든 플레이트들을 37°C 에서 하룻밤 동안 놓아두었다. 대안적으로, 균주는 새로운 하룻밤 한천 플레이트 또는 1주 미만 동안 냉장된 한천 플레이트로부터 하위배양될 수 있다.

[0982] 2일째 날, 상동성 및 적절한 콜로니 형태에 대해 모든 하룻밤 플레이트들을 조사하였다. $10 \mu\ell$ 접종 루프를 이용하여 모든 균주들을 적절한 한천 플레이트에 하위배양하였다. 모든 플레이트들을 37°C 에서 하룻밤 동안 놓아두었다.

[0983] 3일째 날, 상동성 및 적절한 콜로니 형태에 대해 모든 하룻밤 플레이트들을 조사하였다. 시험 화합물 및 표준물에 대한 모 플레이트를 준비하였다. 96웰 폴리프로필렌 플레이트에서, $40 \mu\ell$ 의 50배 농도의 화합물(원하는 최고 최종 어세이 농도의 50배)을 컬럼 1에 배치하였다(플레이트당 8개의 화합물). $20 \mu\ell$ 의 희석제를 컬럼 2 내지 12에 배치하였다. 컬럼 2 내지 11에서 $20 \mu\ell$ 를 플레이트 전체에 걸쳐 $20 \mu\ell$ 로 옮겼다(배가 희석). 컬럼 12를 생장 대조군으로서 사용하였다. 희석제는 화합물의 가용성에 따라 달라질 수 있다(통상의 희석제는 물, DMSO 및 0.1 N HCl이다).

[0984] 농도 범위도 화합물의 효능에 따라 변경될 수 있다. 전형적으로, $64 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 최고 최종 어세이 농도를 위해 $3.2 \text{ mg}/\text{mL}$ 의 화합물을 재현탁하였으나, $512 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 최고 최종 어세이 농도를 위해 $25.6 \text{ mg}/\text{mL}$ 의 덜 효과적인 화합물을 재현탁하였다. 대안적으로, $40 \mu\ell$ 의 희석되지 않은 스톡을 컬럼 1에서 사용하여 화합물을 어세이 플레이트에서 직접 희석하고 플레이트 컬럼 2 내지 11 전체에 걸쳐 $20 \mu\ell$ 를 $20 \mu\ell$ 로 옮기는 대안적 고농도 MIC 측정 프로토콜을 이용하여, 훨씬 더 높은 MIC를 가진 화합물, 또는 그 자신의 스톡이 낮은 출발 농도로 존재하는 화합물을 실시할 수 있다. 그 다음, 상기 어세이는 화합물 희석이 (1:50 대신에) 단지 1:5이도록 ($100 \mu\ell$ 와 대조적으로) $80 \mu\ell$ 의 배양된 배지를 첨가한다.

[0985] 딸 플레이트를 다음과 같이 준비하였다. 모 플레이트의 각각의 열로부터 $2 \mu\ell$ 를 딸 플레이트의 상용하는 열로 옮겨, 시험될 각각의 균주에 대해 1개의 딸 플레이트를 제조함으로써 모 플레이트로부터 딸 플레이트를 스템핑하였다.

[0986] 배양된 배지를 다음과 같이 준비하였다. 시험될 각각의 균주에 대해, McFarland 0.5와 동등한 배양물을 준비하

였다. 10 μl 접종 루프를 이용하여 하룻밤 한천 플레이트로부터의 세포를, 5 mL 의 0.85% 식염수를 함유하는 10 mL 파이렉스(Pyrex) 투브 내에 시딩하였다. 밀도측정기를 이용하여, 더 많은 세포 또는 식염수를 첨가함으로써 각각의 투브를 0.5 McFarland 유닛까지 조절하였다. 이 배양물은 대략 1×10^8 개 세포/ mL 을 함유할 것이다. 이 배양물을 적절한 배지로 1:200까지 희석하여, 세포 농도를 대략 5×10^5 개 세포/ mL 까지 감소시켰다. 이것의 예외는 1:2000까지 희석되어야 하는 칸디다 알비칸스(*C. albicans*)를 비롯한 효모의 균주이다. 각각의 플레이트를 웨들 100 μl (플레이트당 대략 10 mL)로 각각의 희석된 배양물로 시딩하였다. 모든 딸 플레이트들을 100 μl /웰의 적절한 배양물로 시딩하였다. 모든 플레이트들을 하룻밤 동안 37°C로 설정하였다.

[0987] 4일째 날, 시딩한 지 18시간 후 판유리 판독기 및 반사된 백열 광을 이용하여 모든 플레이트들을 판독하였다. 일부 실험에서, MIC는 생장을 적어도 80%까지 억제하는 화합물의 최저 농도로서 간주되었다. 웰은 육안으로 판독하였을 때 생장이 없는 것처럼 보일 것이고, 부분 벼튼조차도 판측 가능한 생장을 구성할 것이다. 예를 들면, 도 5에 나타낸 바와 같이, 이중 MIC는 3, 3, 2, 2, 6, 6, 2, 2로서 판독될 것이다.

[0988] 각각의 시험 균주에 대해, 상응하는 대조군 화합물은 예측된 값의 2배 이내에서 MIC를 가져야 한다. 대조군이 검증되면, 모든 시험 화합물들에 대한 값이 보고되었다.

[0989] 다양한 균주들에 대한 예시적 MIC 대조군 화합물 값은 표 4에 표시되어 있다.

[0990] [표 4]

예시적 MIC 대조군 화합물 값

균주 #	명칭	균주	MIC 대조군 화합물	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)
1	슈도모나스 애루기노사	ATCC 27853	시프로플록사신	0.25
2	이. 콜라이	ATCC 25922	시프로플록사신	0.25
3	스타필로코커스 아우레우스	ATCC 29213	시프로플록사신	0.5
4	이. 콜라이	ATCC 43745	시프로플록사신	0.25
5	클렙시엘라 뉴모니아	ATCC 700603	시프로플록사신	0.5
6	칸디다 알비칸스	ATCC 90028	암포테리신 B	4.0
7	슈도모나스 애루기노사	ATCC 39324	시프로플록사신	0.125
8	슈도모나스 애루기노사	ATCC 27313	시프로플록사신	0.125
9	슈도모나스 애루기노사	ATCC 15692	시프로플록사신	0.25
10	슈도모나스 애루기노사	ATCC 33350	시프로플록사신	0.125
11	슈도모나스 애루기노사	ATCC 25102	시프로플록사신	0.125
12	슈도모나스 애루기노사	12-4-4	시프로플록사신	0.125
13	슈도모나스 애루기노사	PA01	시프로플록사신	0.25
14	슈도모나스 애루기노사	PAK	시프로플록사신	0.125
15	스타필로코커스 아우레우스	MN8	시프로플록사신	0.25
16	악시네토박터 바우만니아	ATCC 17978	시프로플록사신	0.125
17	악시네토박터 바우만니아	ATCC 19606	시프로플록사신	0.5

[0991]

실시예 3: 항체 약물 접합체의 표적화된 시험관내 활성

[0992] 세균에 결합하고 세균을 억제하는 것에 대한 예시적 ADC(중쇄의 C-말단에서 융합된 웹타이드 2를 가진 항-슈도모나스 항체)의 효과를 조사하였다. 이 실시예에서, 세균 균주 ATCC 27853을 사용하였다. 예시적 ADC는 FACS에 의해 확인되었을 때 항체 단독과 유사한 세균 표면에의 결합을 나타내었다(데이터는 제시되어 있지 않음). 표 5에 나타낸 바와 같이, ADC는 웹타이드 단독에 비해 활성의 약 10배 향상을 보였다. ADC는 옵소닌식균작용 활성도 보유하였다. 추가로, 이 실험에서 그람 양성 세균의 사멸이 관찰되지 않았기 때문에, ADC는 그람 음성 병원체에 대한 특이성을 입증하였다.

[0994]

[표 5]

표적화된 시험관내 활성

샘플	MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)	MW(g/mol)	MIC(μM)	페이로드당 MIC(μM)
펩타이드 단독	16	3400	4.7	4.7
항체 단독	-	149000	-	N/A
ADC	77	162000	0.48	0.95

[0995]

실시예 4: 예시적 항체의 생성 및 시험

[0997]

WN1 222-5의 구조 안내된 조작(Di Padova et al., Infect Immun. 1993; 61(9):3863-3872)으로 예시적 항체 hWN01 및 hWNv1을 디자인하였다. 항체 hWN01 및 hWNv1은 LPS의 보존된 코어 글리칸을 표적화하고 인간 생식세포 주에 가까워지고 클렙시엘라 뉴모니아에의 결합을 개선하도록 조작되었다. 도 2에 나타낸 바와 같이, hWN01은 이. 콜라이에의 피코몰(pM) 결합 및 클렙시엘라 뉴모니아 균주에의 나노몰(nM) 결합을 보였다. 추가로, hWN01 및 hWNv1은 인간 생식세포주 서열에 가깝고 개선된 발현을 가진다.

[0998]

예시적 항체 2C7, 3D6, 3E7 및 3G1도 생성하였다. 항체 2C7, 3D6, 3E7 및 3G1과 대표적인 이. 콜라이, 클렙시엘라 뉴모니아 및 살모넬라 티피뮤리움 균주의 결합을 ELISA로 측정하였다. 결과는 도 7 내지 10에 표시되어 있다.

[0999]

실시예 5: 마우스 면역화 mAb A001-25를 조작하기 위한 신규 스카폴드

[1000]

LPS의 코어를 표적화하는 넓은 반응성 항체를 확인하기 위해, CD-1 마우스를 이. 콜라이 J5-OMP 백신($10 \mu\text{g}$) 및 힐토놀(Hiltonol) 보강제($10 \mu\text{g}$)로 면역화시켰다. 면역원-보강제 혼합물을 3주 동안 매주 마우스에게 복강내로 투약하였고, 이 시점에서 면역화된 마우스로부터의 혈청을 전체 세포 ELISA로 다수의 병원체들에 대한 그들의 역가에 대해 평가하였다. 융합을 위해 이. 콜라이 및 클렙시엘라 뉴모니아에 대한 가장 높은 역가를 가진 마우스를 선택하였다. 골수종 파트너 세포를 사용하여 비장 융합을 수행하였고 클론 발생을 위해 96웰 내에 시딩하였다. 2주 후, 이. 콜라이 J5 LPS를 인식하는 하이브리도마의 능력에 대해 하이브리도마를 스크리닝하였다. 전체 세포 ELISA에 의해 이. 콜라이, 클렙시엘라 뉴모니아 및 살모넬라 티피뮤리움에 결합하는 이러한 한 클론은 mAb A001-25이다. 이것은 LPS의 보존된 코어 글리칸을 표적화한다. 도 3에 나타낸 바와 같이, A001-25는 이. 콜라이 및 클렙시엘라 뉴모니아에의 강한 피코몰(pM) 결합을 가진다. 모델링된 구조에 기반을 둔 구조 평가는 친화성 향상을 위한 경로를 표시하였다.

[1001]

실시예 6: 캐스케이드 시험에 의한 예시적 항균 펩타이드들의 순위 매김

[1002]

후보 항균 펩타이드들을 세균에 대한 그들의 억제 활성 및 그들의 용혈 활성에 대해 시험하였다. 낮은 세포독성 또는 용혈 활성과 함께, 브로쓰, 마우스 및 인간 혈청에서 이. 콜라이 및 슈도모나스 둘 다에 대한 높은 사멸 활성을 가진 펩타이드를 선도 후보로서 우선순위를 매겼다. 결과는 표 6A에 표시되어 있다. 추가 분석을 위해 강한 억제 또는 살균 활성, 낮은 적혈구 용혈 및 낮은 표적-이탈 독성을 가진 항균 펩타이드를 선택하였다.

[1003]

[표 6A]

세균에 대한 예시적 항균 펩타이드의 억제 활성 및 용혈 활성

샘플	서열	서열 번호	MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$		PLC $\mu\text{g}/\text{ml}$
펩타이드 26	ALWKTLLKKVLKAAAK	67	4	8	64
펩타이드 119	RGLRRRLGRKIAHGVKKYGPVTVLRIIRIAG	68	4	2	128
펩타이드 109	GIGKFLKKAKKFGKAFVKILKK	69	4	8	128
펩타이드 30	ALWKTLLKKVLKAAAKGGGGSGGGGS	70	64	128	512
펩타이드 24	GIGKFLKKAKKFGKAFVKILKKGGGGSGGGGS	71	32	8	512
펩타이드 126	KKLLKWLKLLL	72	64	32	640
펩타이드 21	(MAL) - (EG3) - GIGKFLKKAKKFGKAFVKILKK	73	8	64	64
펩타이드 128	RLGNFFRKAKKKIGRGLKKIGQKIKDFLGNLVPRTES	74	16	8	128
펩타이드 23	GGGGSGGGGGSGIGKFLKKAKKFGKAFVKILKK	75	8	32	32
펩타이드 33	GLRKRLRKFRNKIKEKLKKIGQKIQGLLPKLA	76	8	8	32
펩타이드 29	GGGGSGGGGGSALWKTLLKKVLKAAAK	77	32	128	128
펩타이드 85	GWKKWFNRAKKVGKTVGGLAVDHYLG	78	64	256	256
펩타이드 70	GAFGNFLKGVAKKAGLKILSIAQCKLFGTC	79	4	8	8

[1004]

ADC 구축을 위해 예시적 AMP에 대한 구조-활성 관계를 조사하였다. 예를 들면, 사멸 활성, 용혈 수준 및 인간

혈청에서의 활성을 기준으로 후보 AMP를 선택하였다. 결과는 표 6B에 표시되어 있다. 평가를 위해 예시적 AMP인 P265, P271, GGG-옥타펩타민(Octapeptin), P293, P294, P295, P261 및 P297을 ADC로서 선택하였다.

[1006] [표 6B]

예시적 AMP에 대한 구조-활성 관계 샘플 (P=펩타이드)	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)						50% hsMIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			hsMIC/MIC	
	Pae 27853	Pae 39324	Eco 25922	Eco 43745	Sau 29213	Kpn 700603	8-혈 MLC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MLC /MIC	8-혈 PLC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	PLC/ MIC	Pae 27853 MIC
P265	32	16	32	8	>128	>128	128	>4	32	1	>128
P271	16	8	4	4	16	32	>128	>8	64	4	32
GGG-옥타펩타민	2	2	32	16	>128	>128	>128	>64	>128	64	2
P289	>128	32	128	64	64	>128	>128	ND	>128	ND	>128
P291	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	ND	32	<0.25	>128
P292	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	ND	128	<1	>128
P293	8	2	4	4	4	4	128	16	32	4	32
P294	64	2	4	2	4	8	>128	>2	>128	>2	64
P295	4	4	4	4	16	16	>128	>32	>128	>32	2
P296	4	2	4	4	16	32	>128	>32	128	32	1
P261	16	8	4	4	32	128	>128	>8	>128	>8	32
P297	4	2	4	2	32	128	>128	>32	>128	>32	8
세프타자민	1	1	0.25	0.25	4	32	16	16	8	8	1
시프로폴록사신	0.25	0.03	0.015	0.03	0.5	0.25	>1	>4	>1	>4	0.25

[1007] 표 6B에서, PBS의 존재 하에서 MIC를 측정하였고, 50% 인간 혈청의 존재 하에서 hsMIC를 측정하였고, 100% 적혈구 용해를 유발하는 농도(예를 들면, 최소 농도)로서 MLC를 측정하였고, 50% 적혈구 용해를 유발하는 농도(예를 들면, 최소 농도)로서 PLC를 측정하였다.

[1008]

표 6B에서, PBS의 존재 하에서 MIC를 측정하였고, 50% 인간 혈청의 존재 하에서 hsMIC를 측정하였고, 100% 적혈구 용해를 유발하는 농도(예를 들면, 최소 농도)로서 MLC를 측정하였고, 50% 적혈구 용해를 유발하는 농도(예를 들면, 최소 농도)로서 PLC를 측정하였다.

[1009]

Pae: 슈도모나스 애루기노사; Eco: 이. 콜라이; Sau: 사카로마이세스 아우레우스; Kpn: 클렙시엘라 뉴모니아

[1010]

2개의 예시적 펩타이드인 P295 및 P297을 더 비교하였다. 결과는 표 6C에 표시되어 있다.

[1011]

[표 6C]

P295 와 P297 의 비교

메트릭	P295	P297
MIC(슈도모나스 애루기노사 ATCC 27853)	1-4 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1-4 $\mu\text{g}/\text{mL}$
RBC 용혈*	16 $\mu\text{g}/\text{mL}$	>64 $\mu\text{g}/\text{mL}$
세포독성**	100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	>1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$

* 보고된 수는 부분적 용해 농도(PLC)이다.

** 세포독성은 293T 세포를 사용한 세포 생존력의 측정이다.

[1012]

실시예 7: 항균 웨타이드의 효능 및 안정성을 개선하기 위한 웨타이드 스테이플링

[1014]

이 실시예는 웨타이드 스테이플링이 예시적 α -나선 항균 웨타이드의 효능 및 안정성을 개선하였다는 것을 보여준다. 화학적 가교결합에 의한 웨타이드 스테이플링의 과정은 도 4에 예시되어 있다. 스테이플링 전 및 후 항균 웨타이드의 억제 활성을 측정하였다. 예시적 웨타이드에 대한 MIC는 160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 반면, 스테이플링된 웨타이드에 대한 MIC는 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 예시적 스테이플링 방법은 예를 들면, 문헌(Alexander et al. J. Am. Chem. Soc., 2013, 135 (16), 5946-5949)에 기재되어 있다.

[1015]

실시예 8: 소르타제 기반 라이게이션을 이용한 항체 약물 접합체의 생성

[1016]

소르타제 라이게이션은 소르타제 인식 서열과 소르타제 기증자 서열 사이에 천연 웨타이드 결합을 형성한다. 웨타이드 페이로드(들)를 항체 분자에 소르타제 라이게이션시켜 ADC를 생성하는 예시적 개략도는 도 37에 제시되어 있다.

[1017]

소르타제 A 웨타돌연변이체를 사용하여 웨타이드 GGGRGLRLGRKIAHGVKKYGPTVLRIIRIAG(서열번호 80)를, (GS)_nLPETGGG(서열번호 24)를 함유하는 항체 중쇄 및 P(G_nS)₂LPETGGSG(서열번호 26)를 함유하는 경쇄의 C-말단에 정량적으로 추가하는 것을 달성하였다(Chen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108 (28): 11399-11404). 서열 GGG는 소르타제 기증자 도메인이고, 서열 RGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRIIRIAG(서열번호 68)는 항균 웨타이드 도메인이다.

[1018]

대표적인 방법은 다음과 같이 기재된다. 150 mM NaCl 중의 1.5 mg/mL 항체, 50 mM Tris(pH 7.5), 10 mM CaCl₂, 소르타제 수용자 서열당 20 몰 당량의 소르타제 기증자 웨타이드, 및 75 몰 당량의 소르타제 수용자 서열당 1 몰 당량의 소르타제를 조합하였다. 반응물을 20시간 동안 25°C에서 항온처리하였고, 전환의 정도를 Q-TOF 질량 분광측정으로 모니터링하였다. Q-TOF에 의해 확인되었을 때, 반응물의 완전한 전환 시, 반응 혼합물을 PBS로 10 배 희석하고 단백질 A 컬럼에서 정제하였다. FPLC에 의해 정제된 구축물을 Q-TOF 및 겔 전기영동으로 더 특징규명하였다. 결과는 도 6에 표시되어 있다.

[1019]

소르타제 라이게이션도 다음과 같이 수행하였다. N-말단 GGG 소르타제 기증자 서열을 함유하는 웨타이드를, 소르타제 A 인식 서열 LPETGGG(서열번호 244)를 함유하는 항체 중쇄의 C-말단에 라이게이션시켰다. 라이게이션 전에 항체를 150 mM NaCl/50 mM Tris(pH 7.5)로 완충제 교환하였다. 1.5 mg/mL mAb(150 kDa), 10 mM CaCl₂ 및 5.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 소르타제 A(BPS Bioscience, (21.7 kDa))에서 몰 mAb당 20 몰 웨타이드를 사용하여 150 mM NaCl/50 mM Tris(pH 7.5)에서 최적화된 소르타제 라이게이션 조건을 수행하였다. 18시간 동안 어두운 곳에서 주위 온도에서 항온처리한 후, 샘플을 PBS로 10 mL 총 부피까지 희석하고 FPLC로 정제하였다. 10 mM DTT에서 15분 동안 65°C에서 5 μg 샘플을 가열함으로써 제조된 환원된 항체를 사용하여 Q-TOF 질량 분광측정으로 접합 효율을 측정하였다.

[1020]

실시예 9: 항체 약물 접합체의 선택성의 평가

[1021]

혼합 미생물 사멸 어세이를 이용하여 표적 세균에 대한 선택성에 대해 예시적 ADC를 평가하였다. 도 11a 내지 11d에 나타낸 바와 같이, 항체 단독, 웨타이드 단독, 또는 항체와 웨타이드의 조합과 비교될 때, 슈도모나스를 표적화하는 ADC의 사멸 활성은 이. 콜라이 및 클렙시엘라 종에 비해 슈도모나스에 대해 우세하였다.

[1022]

실시예 10: 다중 약물 내성 균주를 포함하는 슈도모나스 애루기노사에의 결합

[1023]

(mAb001을 포함하는) 예시적 ADC와, 다중 약물 내성 균주를 비롯한 슈도모나스 애루기노사의 결합을

시험하였다. 도 12 및 표 7에 나타낸 바와 같이, 예시적 ADC는 슈도모나스 애루기노사에의 강한 결합을 보였다. 예시적 ADC는 슈도모나스 애루기노사에 대해 매우 선택적이다(데이터는 제시되어 있지 않음). 결합은 LPS 코어 특이적이다.

[1024] [표 7]

슈도모나스 애루기노사에 대한 결합 결합력(EC50)

슈도모나스 애루기노사 균주	결합(pM)
BAA-2108*	53
BAA-2109*	73
BAA-2110*	68
BAA-2111*	53
BAA-2112*	104
BAA-2113*	58
BAA-2114*	56
33348	73
27316	72
33358	72
27853	113

* 균주는 다중 약물 내성 균주이다.

[1025] [1026] 실시예 11: 세균 표면에의 맞물림

(mAb001을 포함하는) 예시적 ADC와 세균 표면의 결합을 조사하였다. 면역골드 이차 표지부착을 이용한 전자 현미경 관찰로 결합을 가시화하였다. 도 13에 나타낸 바와 같이, 예시적 ADC는 세균 표면에 결합한다. 다른 표적에 비해 향상된 표면 결합이 관찰되었다.

[1027] [1028] 실시예 12: 항체 생체내 활성: 뮤린 급성 폐렴

[1029] 예시적 항-LPS 항체 분자(mAb001)의 생체내 활성을 뮤린 급성 폐렴 모델에서 시험하였다.

[1030] 마우스는 찰스 리버(Charles River)(영국 마제이트 소재)에 의해 공급되었고 특정 병원체 부재 마우스이었다. 사용된 마우스의 품종은 잘 특징규명된 이계교배된 뮤린 품종인 ICR(CD1 마우스에서도 공지되어 있음)이었다. 마우스(수컷)는 수령 시 11 내지 15 g이었고 적어도 7일 동안 순화되었다. 감염 4일 전 200 mg/kg 및 감염 1일 전 150 mg/kg의 사이클로포스포아미드를 복강내 주사로 사용하는 면역억제로 마우스를 호중구감소증 마우스로 만들었다. 면역억제 요법은 제1 주사의 투여 후 24시간에서 시작하여 연구 전체에 걸쳐 계속되는 호중구감소증을 유발한다. 생체내 연구를 위해 슈도모나스 애루기노사 균주 ATCC 27853을 사용하였다.

[1031] 면역억제제의 제2 용량 후 대략 24시간에서, 새로운 브로쓰로부터 준비되고 PBS에 의해 최적 농도까지 희석된 슈도모나스 애루기노사 ATCC 27853을 사용한 비내 점적으로 마우스를 감염시켰다. 감염을 위해, 약 15 ml/kg으로 전달된 IP 주사를 통해 케타민/자일라진(90 mg/kg 케타민/9 mg/kg 자일라진)으로 동물을 마취시켰다. 마취된 마우스를 비내 점적(콧구멍당 20 μ l, 콧구멍들 사이에 5분)으로 0.04 ml 접종물로 감염시켰고 감염 후 약 10분 동안 스트링 받침대 위에서 직립 자세를 유지시켰다. 접종물 농도는 6.67×10^5 CFU/ml(약 2.67×10^4 CFU/마우스 폐)이었다. 시험 제품의 스톡 용액을 PBS(둘베코의 인산염 완충 식염수)로 제조하였다. 재구성 후, 모든 시험 투약 용액들은 투약 기간의 지속 동안 반투명한 비-미립자 상태로 유지되었다.

[1032] 계획된 감염 시간 전 12시간에서 정맥내(IV) 경로로 시험 제품을 1회 투약하였다. 감염 후 2시간부터, 비교대상인 토브라마이신 및 폴리믹신 B를 각각 IV 경로 및 피하(SC) 경로로 하루에 3회(TID) 투약하였다. 모든 시험 제품 용량 및 비교대상에 대한 투약 부피는 10 ml/kg이었다.

[1033] 각각의 군은 8마리의 호중구감소증 동물들을 포함하였다. 슈도모나스 애루기노사 ATCC 27853의 비내 접종을 동물에게 제공하였다. 5 mg/kg 또는 45 mg/kg의 항체 분자를 정맥내로 투여하였다. 폴리믹신 B를 양성 대조군으로서 사용하였다. 폐에서 24시간 세균 존재량을 측정하였다. 도 14에 나타낸 바와 같이, 예시적 항체 분자는 2-로그 감소(CFU/g)를 보였다. 결과는 뮤린 급성 폐렴 모델에서 LPS 코어 표적화 항체의 생체내 효능을 입증하였다.

[1034] 실시예 13: 안정성 및 비특이적 결합에 대한 AMP 스테이플링의 효과

[1035] 예시적 항균 펩타이드를 사용하여 안정성 및 비특이적 결합(NSB)에 대한 스테이플링의 효과를 조사하였다. 도 15a 및 15b에 나타낸 바와 같이, T=0분 및 T=60분 혈청 측정 둘 다가 스테이플링되지 않은 버전에 비해 스테이플링된 AMP의 증가된 양을 보여준다. 이 데이터는 정량적이고 LS/MS에서 생성되었다. 증가는 스테이플링된 화합물에 의한 감소된 NSB에 기인하였다. 도 15c는 최적화되지 않은 페이로드와 최적화된 페이로드 사이의 차이를 보여준다. 혈청 안정성을 기준으로 페이로드를 선택할 수 있다. 감소된 비특이적 결합 및/또는 향상된 프로테아제 안정성을 가진 페이로드를 선택할 수 있다.

[1036] 혈청 안정성 샘플 생성을 다음과 같이 수행하였다. 정상 인간 혈청(NHS)(Sigma S-7023)을 해동시키고 물로 회석하고 10분 동안 13000 rpm에서 원심분리하였고, 상청액을 수조에서 37°C까지 가온하였다. 20 μl의 각각의 시험제품을 2.0 ml의 환저 마이크로퓨즈 투브 내에 넣었다. 2 ml의 회석된 NHS를 각각의 투브에 첨가하였고, 즉시 상기 투브를 볼텍싱하였고 200 μl를, 40 μl의 15% 트리클로로아세트산(TCA)을 가진 새로운 마이크로퓨즈 투브로 옮겼다. 시점들 사이에 37°C에서 어세이 투브를 회전 받침대에 놓아두었다. TCA 투브를 15분 동안 얼음 위에 놓아둔 후 10분 동안 13000 rpm에서 원심분리하였다. 각각의 투브로부터 상청액을 모았고 분석을 위해 -20°C에서 냉동시켰다. 샘플을 채취하고 6시간까지 다양한 시점들에서 프로세싱하였다. 예시적 방법은 문현(Nguyen et al. (2010) PLoS ONE 5(9): e12684)에도 개시되어 있다.

[1037] 실시예 14: 내독소 신호에 대한 항-LPS 항체의 효과

[1038] 내독소 신호 LPS의 검출 및 정량을 위해 세포 기반 비색 어세이를 이용하였다. 이 어세이는 포유동물 내독소 센서인 To11 유사 수용체(TLR) 4의 활성화에 기반을 둔다(Beutler et al. Curr Top Microbiol Immunol. 2002; 270:109-20). TLR4는 그램 음성 세균으로부터의 LPS를 인식하고 NF-κB를 활성화시킨다. LPS에 민감해지도록 조작된 세포, 예컨대, HEK-Blue™-4 세포(InvivoGen)는 인간 TLR4 및 NF-κB 유도성 분비된 배아 알칼리성 포스파타제(SEAP) 레포터 유전자를 안정하게 발현한다. LPS의 존재는 NF-κB의 활성화를 유발하는 HEK-Blue™-4 세포에 의해 검출될 수 있다. 색채 신호를 생성하는 SEAP 검출 배지인 QUANTI-Blue™(InvivoGen)를 사용하여, 620 nm에서 655 nm에서 NF-κB 활성화를 검출할 수 있다. 흡광도가 존재하는 내독소의 양에 정비례하기 때문에, HEK-Blue™ 내독소 표준물(InvivoGen)의 연속 회석물들을 사용함으로써 수득된 표준 곡선으로부터 내독소의 농도를 측정할 수 있다.

[1039] 도 16에 나타낸 바와 같이, 내독소 신호(슈도모나스-LPS)는 예시적 항-LPS 항체 분자인 mAb001의 존재 하에서 완전히 없어졌다. 음성 대조군(클로스트리듐 디피실 항-독소 항체, CDA1)은 내독소 신호에 대한 어떠한 효과도 보이지 않았다. 0.5 EU/ml의 슈도모나스-LPS를 이 연구에서 사용하였다.

[1040] 실시예 15: 항체 약물 접합체를 사용한 미생물 사멸 활성

[1041] 예시적 ADC의 미생물 사멸 활성을 시험하였다.

[1042] 미생물 사멸 어세이를 다음과 같이 수행하였다. 세균 세포를 37°C에서 한천 플레이트 위에서 하룻밤 동안 호기성 조건으로 생장시켰다. 하룻밤 플레이트를 사용하여, 250 ml 통기 플라스크 내의 생장 배지의 30 ml 배양물을 시딩하였다. 배양물을 150 rpm에서 진탕하면서 37°C에서 호기성 조건으로 생장시켰다. 생장을 A600 nm에서 모니터링하였고, 세균 세포를 중간-로그 생장기에서 회수하였다. 10 ml의 배양물을 10분 동안 4000 x G에서 펠렛화하였고 1% BSA를 함유하는 PBS로 1회 세척한 후 2 ml PBS + BSA에 재현탁하였다. 농축된 배양물을 사용하여, BSA를 함유하는 PBS의 6 ml 투브를 시딩함으로써 1×10^8 개 세포/ml의 농도를 제공하는 OD를 수득하였다. 배양물을, BSA를 함유하는 PBS로 1×10^4 개 세포/ml까지 회석하였다. 시험 제품을 PBS + 1% BSA로 회석하였고, 시험된 농도당 50 μl를 96웰 폴리프로필렌 마이크로타이터 플레이트에 적재하였다. 50 μl의 회석된 배양물을 모든 시험 웰들뿐만 아니라 화합물 부재 대조군 웰에도 첨가하였다. 플레이트를 진탕하고 37°C에서 90분 동안 정적 상태로 항온처리하였다. 각각의 어세이 웰로부터의 10 μl를 한천 플레이트 위에 페이팅하고 37°C에서 하룻밤 동안 항온처리하였다. 화합물 부재 대조군 웰에 대한 CFU에 비해 시험 웰에 대한 CFU로 퍼센트 사멸을 측정하였다.

[1043] 표 9에 나타낸 바와 같이, 다수의 예시적 ADC들은 10 μg/ml 미만의 농도에서 슈도모나스 애루기노사 균주에 대한 50% 사멸 활성을 보였다.

[1044]

[표 9]

예시적 ADC 의 미생물 사멸 활성

예시적 접합체	mAb	(서열번호 157)	(서열번호 157)	결합가	페이로드	50% 사멸 활성 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		링커-HC	링커-LC			Pae 27853	Pae 39324
1	mAb001	(GS)15	(GS)15	4 가	P271	25	6.3
2	mAb001	(GS)15	(GS)15	4 가	P293	25	12.5
3	mAb001	(GS)15	(GS)15	4 가	P294	6.3	3.1
4	mAb001	(GS)15	(GS)15	4 가	P295	6.3	0.8
5	mAb001	(GS)15	(GS)15	4 가	P297	1.6	0.4

[1045]

실시예 16: 다중 약물 내성 균주에 대한 미생물 사멸 활성

다중 약물 내성 슈도모나스 애루기노사 균주에 대한 예시적 화합물의 미생물 사멸 활성을 시험하였다.

미생물 사멸 어세이를 실시예 15에 기재된 바와 같이 수행하였다. 표 10에 나타낸 바와 같이, 예시적 ADC는 슈도모나스 애루기노사의 다중 약물 내성(MDR) 균주에 대한 미생물 사멸 활성을 보였다.

[1049]

[표 10]

MDR 균주에 대한 예시적 ADC 의 미생물 사멸 활성

화합물	mAb	50% 사멸 활성($\mu\text{g}/\text{mL}$)							
		링커-HC (서열번호 157)	링커-LC (서열번호 157)	결합가	페이로드	Pae 27853	BAA- 2110	BAA- 2114	BAA- 2108
mAb001	mAb001					>100	>100	>100	>100
P295	-				P295	0.3	0.6	0.14	0.6
P297	-				P297	0.04	0.28	0.07	0.28
mAb001- 접합체 1	mAb001	(GS)15	(GS)15	4 가	P295	12.5	12.5	6.3	6.3
mAb001- 접합체 2	mAb001	(GS)15	(GS)15	4 가	P297	3.1	6.3	3.1	3.1

[1050]

실시예 17: 항체 약물 접합체에 의한 세균의 선택적 사멸

상이한 세균들에 대한 예시적 화합물의 사멸 선택성을 시험하였다.

어세이에서 사용된 슈도모나스 균주들은 슈도모나스 애루기노사 27853(ATCC), 슈도모나스 애루기노사 39324(ATCC), 슈도모나스 애루기노사 PA01 (UMD)이었다. 어세이에서 사용된 이. 콜라이 균주들은 이. 콜라이 25922(ATCC) 및 이. 콜라이 43745(J5)(ATCC)이었다. 어세이에서 사용된 클렙시엘라 균주는 클렙시엘라 뉴모니아 700603(ATCC)이었다. 냉동된 스톡으로부터의 세균 세포를 한천 플레이트에서 생장시켰다. 모든 세균 균주들을 혈액 한천 플레이트(TSA + 5% 양 혈액)에서 생장시켰다. 모든 플레이트들을 37°C에서 하룻밤 동안 생장시켰다.

[1054]

하룻밤 플레이트를 사용하여, 10 mL 파이렉스튜브에서 6 mL 1X PBS 중의 0.5 McFarland 배양물을 확립하였다. 농축된 배양물(대략 1×10^8 개 세포/ mL)을 대략 1×10^4 개 세포/ mL 의 농도까지 PBS로 2 x 1:100 회석하였다(9.9 mL PBS 중의 0.1 mL 배양물). 멸균 "하키 스틱" 스프레더를 이용하여 10 μL 의 각각의 회석된 배양물을 혈액 한천 플레이트(BAP)에 플레이팅함으로써, 초기 농도를 측정하고 순도를 확인하고 균주 형태를 확립하였다. 그 다음, 1 mL 의 각각의 회석된 배양물을 충분한 PBS와 혼합하여, 부피를 10 mL 로 만들었다. 이 혼합된 배양물은 mL 당 대략 1×10^3 개 세포의 각각의 세균 균주를 가졌다. 25 μL 의 이 혼합된 배양물을 BAP에 플레이팅하여, 각각의 균주에 대한 $t = 0$ CFUs/ mL 을 확립하였다.

[1055]

시험될 항체, 항균 펩타이드(AMP) 및 항체 약물 접합체(ADC)를 1x PBS로 회석하였다. 회석은 2배 또는 4배 회석이었고, 각각의 화합물의 3개 또는 4개 농도를 시험하였다. 항체 및 접합체의 경우, 더 높은 회석 범위, 더 낮은 회석 범위 및 더 넓은 회석 범위가 사용되었지만, 어세이를 위한 전형적인 최종 어세이 농도는 100, 25, 6.25 및 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. 항균 펩타이드는 상응하는 접합체에서 확인된 펩타이드의 양에 대한 몰 당량으로 시험되었다(가장 통상적으로 4.4, 1.1, 0.28 및 0.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$). 모든 화합물들은 2.0 mL 환저 에펜도르프 튜브 내에 200 μL 의 최종 부피로 존재하였다. 화합물 부재 대조군 튜브도 포함되었다.

[1056]

상기 200 μL 의 혼합된 세균 배양물을 모든 어세이 튜브들에 첨가하였다. 튜브를 볼텍싱하였고, 50 μL 의 각각의

어세이 튜브를 별개의 BAP에 플레이팅하였다. 그 다음, 어세이 튜브를 37°C에서 회전 받침대에 놓아두었다. 시점들 사이에 37°C에서 튜브를 회전시키면서, 4시간에 걸쳐 1시간 또는 2시간 간격으로 플레이팅 절차를 반복하였다. 모든 플레이트들을 37°C에서 하룻밤 동안 놓아두었다.

- [1057] 요구된 총 플레이트 = (어세이 튜브의 수 x 시점의 수) + t = 0개 대조군(3-4)
- [1058] 다음날, 각각의 세균 균주의 CFU에 대해 모든 플레이트들을 카운팅하였다.
- [1059] 각각의 화합물에 대해, 각각의 시점에서 각각의 균주에 대한 퍼센트 사멸(화합물 부재 대조군에 비해 % CFU 감소)을 계산하였다. 데이터를 표로 작성하였고 % 사멸 대 시간으로서 그래프를 작성하였다.
- [1060] 도 17에 나타낸 바와 같이, 예시적 ADC는 슈도모나스를 선택적으로 사멸시켰고 신속한 사멸(1시간 이내)을 달성하였다.
- [1061] 실시예 18: 항체 약물 접합체 생체내 활성: 뮤린 급성 폐렴
- [1062] 뮤린 급성 폐렴 모델에서 예시적 ADC(mAb001-conj2)의 생체내 활성을 시험하였다.
- [1063] 마우스는 찰스 리버(영국 마게이트 소재)에 의해 공급되었고 특정 병원체 부재 마우스이었다. 사용된 마우스의 품종은 잘 특징규명된 이계교배된 뮤린 품종인 ICR(CD1 마우스에서도 공지되어 있음)이었다. 마우스(수컷)는 수령 시 11 내지 15 g이었고 적어도 7일 동안 순화되었다. 감염 4일 전 200 mg/kg 및 감염 1일 전 150 mg/kg의 사이클로포스포아미드를 복강내 주사로 사용하는 면역억제로 마우스를 호중구감소증 마우스로 만들었다. 면역억제 요법은 제1 주사의 투여 후 24시간에서 시작하여 연구 전체에 걸쳐 계속되는 호중구감소증을 유발한다. 생체내 연구를 위해 슈도모나스 애루기노사 균주 ATCC 27853을 사용하였다.
- [1064] 면역억제제의 제2 용량 후 대략 24시간에서, 새로운 브로쓰로부터 준비되고 PBS에 의해 최적 농도까지 희석된 슈도모나스 애루기노사 ATCC 27853을 사용한 비내 점적으로 마우스를 감염시켰다. 감염을 위해, 약 15 ml/kg으로 전달된 IP 주사를 통해 케타민/자일라진(90 mg/kg 케타민/9 mg/kg 자일라진)으로 동물을 마취시켰다. 마취된 마우스를 비내 점적(콧구멍당 20 μ l, 콧구멍들 사이에 5분)으로 0.04 ml 접종물로 감염시켰고 감염 후 약 10분 동안 스트링 받침대 위에서 직립 자세를 유지시켰다. 접종물 농도는 6.67×10^5 CFU/ml(약 2.67×10^4 CFU/마우스 폐)이었다. 시험 제품의 스톡 용액을 PBS(둘베코의 인산염 완충 식염수)로 제조하였다. 재구성 후, 모든 시험 투약 용액들은 투약 기간의 지속 동안 반투명한 비-미립자 상태로 유지되었다.
- [1065] 정맥내 투약을 위해, 계획된 감염 시간 전 12시간에서 IV 경로로 시험 제품을 1회 투약하였다. 감염 후 2시간부터, 비교대상인 토브라마이신 및 폴리믹신 B를 각각 IV 경로 및 SC 경로로 TID 투약하였다. 모든 시험 제품 용량 및 비교대상에 대한 투약 부피는 10 ml/kg이었다.
- [1066] 비내(IN) 투약을 위해, 시험 제품 및 비교대상 토브라마이신을 감염 후(공-투여의 경우 15분; 치료를 위해 2시간) 비내(IN)로 1회 투약하였다. 동물을 이소플루란으로 마취시켰다. 비내 점적(콧구멍당 20 μ l, 콧구멍들 사이에 5분)으로 0.04 ml 접종물을 마취된 마우스에게 투약하였고 투약 후 약 10분 동안 스트링 받침대 위에서 직립 자세를 유지시켰다.
- [1067] 감염 후 2시간에서, 펜토바르비톤 과다용량을 사용하여 전처리 대조군 동물을 인도적으로 안락사시켰다. 남은 동물들의 임상 상태를 모니터링하였고, 질환으로 쓰러진 동물들을 인도적으로 안락사시켰다. 대부분의 비히클 마우스들이 윤리적으로 동의된 종점에 있었을 때인 감염 후 약 23시간에서 연구를 종결하였다.
- [1068] 감염 후 23시간에서, 모든 남은 동물들의 임상 상태를 평가하였고 이들을 펜토바르비톤 과다용량으로 인도적으로 안락사시켰다. 동물 체중을 측정한 후, 폐를 분리하고 중량을 측정하였다. 프리셀리스 비드 비터(Precellys bead beater)를 이용하여 폐 샘플을 냉동 멸균 인산염 완충 식염수에서 균질화하였고; 균질화물을 슈도모나스 선택적 한천에서 정량적으로 배양하고 16시간 내지 24시간 동안 37°C에서 항온처리한 후, 콜로니를 카운팅하였다. 폐 내의 세균 존재량은 CFU/g를 기준으로 보고되었다. 상기 뮤린 모델은 문헌(Secher et al. PLoS One. 2013; 8(9):e73396)에도 기재되어 있다.
- [1069] 공-투여 연구 아암(arm)에서, 각각의 군은 6마리의 호중구감소증 동물들을 포함하였다. ADC 또는 항체 분자와 세균의 공-투여를 동물에게 제공하였다. 10 μ g 또는 200 μ g(mAb001-Conj2 = mAb001-P297 접합체)의 ADC(mAb001-Conj2)를 투여하였고, 200 μ g의 mAb001을 투여하였다. 폐 내의 24시간 세균 존재량을 측정하였다. 도 18a에 나타낸 바와 같이, 예시적 ADC는 세균과 함께 공-투여되었을 때 신속한 활성을 보였다. 활성은 토브라마이신에 필적할만하였다.

- [1070] 비내(IN) 연구 아암에서, 각각의 군은 6마리의 호중구감소증 동물들을 포함하였다. 슈도모나스 애루기노사 ATCC 27853의 비내 접종을 동물에게 제공하였다. 접종 후 2시간에서 10 μg 또는 200 μg 의 ADC(mAb001-Conj2)를 투여 하였다. 폐 내의 24시간 세균 존재량을 측정하였다. 도 18b에 나타낸 바와 같이, 예시적 ADC는 CFU/g의 약 21 \log_{10} 감소를 보였다.
- [1071] 슈도모나스 애루기노사의 마우스 급성 폐렴 모델 및 코 접종을 이용하여 추가 데이터를 수득하였다. 감염 전 12시간에서 2 mg/kg의 mAb001-(D)-P297을 정맥내로 투여하였다. 8시간 후, 폐 내의 세균 존재량을 측정하였다. 세균 존재량의 유의미한 감소(>90%)가 관찰되었다($P = 0.0047$).
- [1072] 실시예 19: 항체 약물 접합체의 생체이용률
- [1073] 예시적 ADC의 생체이용률을 마우스 모델에서 연구하였다. 6주령의 수컷 C57/BL6 마우스를 사용하였다. 각각의 군은 4마리의 마우스들을 포함하였다. 5 mg/kg의 mAb001 및 mAb001-P297을 정맥내 주사로 투약하였다. 투여 후 24시간 및 120시간에서 데이터를 수집하였다. 인간 IgG를 ELISA로 정량하였다.
- [1074] 도 19에 나타낸 바와 같이, mAb001 접합체의 생체이용률은 mAb001에 필적 할만하였다.
- [1075] 실시예 20: 코어 LPS 내의 인산화된 글리칸의 연구
- [1076] 인산화된 글리칸은 모든 슈도모나스 애루기노사 균주들에서 핵심 보존된 모티프를 대표한다. LPS를 PAC557 균주로부터 준비하였다. NMR 분석은 다수의 글리코형태들, 외부 코어 내의 가변 O-아세틸화, 및 과다인산화된 L, D-만노헵토스 유닛을 보여주었다.
- [1077] 실시예 21: 웹타이드 혈청 안정성에 대한 D-아미노산의 효과
- [1078] 인간 혈청에서 항균 웹타이드의 안정성에 대한 D-아미노산의 효과를 연구하였다. 예시적 항균 웹타이드 P297을 이 연구에서 사용하였다. P297은 α -나선 AMP의 카렐리시딘(Cathelicidin) 패밀리와 관련되어 있다. P297은 소수성 환경에서 α -나선을 형성하는데, 이것은 이차 구조 예측과 일치한다. 원편광 이색성(CD) 결과는 도 33에 표시되어 있다. 슈도모나스의 표면으로부터의 알파-나선은 막내로 삽입된다. (D)-P297은 모든 D-아미노산들을 함유하고 (L)-P297은 모든 L-아미노산들을 함유한다. (D)-P297은 우회전 나선을 형성하고 (L)-P297은 좌회전 나선을 형성한다. 남은 온전한 웹타이드의 퍼센트를 인간 혈청의 부재 하에서, 또는 2%, 5% 또는 10% 인간 혈청의 존재 하에서 60분에 걸쳐 측정하였다. 도 20 및 21에 나타낸 바와 같이, (L)-P297은 신속히 (그리고 일부 시험 조건들 하에서 완전히) 분해되었고, (D)-P297은 (L)-P297보다 상당히 더 안정하였다.
- [1079] 실시예 22: 에피토프 확인
- [1080] LPS-겔의 웨스턴 분석은 mAb001이 슈도모나스 애루기노사로부터의 저분자량 LPS 및 고분자량 LPS 둘 다에 결합한다는 것을 보여줌으로써, 표적 에피토프가 LPS의 코어 영역 내에 있고 심지어 긴 활면 LPS 쇄에서도 접근 가능하다는 것을 확인시켜주었다. mAb0001도 ELISA에서 슈도모나스 애루기노사 LPS에 강하게 결합하고 이. 콜라이 또는 클렙시엘라 뉴모니아 LPS에는 결합하지 않는다. 항체 결합 부위의 컴퓨터 모델링에 근거할 때, mAb001은 슈도모나스 애루기노사 코어 LPS의 고도로 인산화된 헵토스 영역을 특이적으로 표적화한다고 생각된다(도 22).
- [1081] 화학적으로 합성된 모노사카라이드를 사용한 결합 데이터는 mAb001과 과다인산화된 Hep I의 결합을 강력히 뒷받침한다.
- [1082] 결합 실험을 위해 mg 규모로 합성 글리칸을 준비하였다. 합성 글리칸의 구조는 도 23에 표시되어 있다. Octet 분석을 수행하여, mAb001과 합성 글리칸 사이의 결합을 조사하였다. 도 24에 나타낸 바와 같이, 보다 더 많이 인산화된 유사체에의 선택적 결합이 관찰되었다. 결합 친화성의 정량은 도 25에 나타나 있다.
- [1083] 요약하건대, mAb001은 하기 결합 친화성으로 합성 글리칸에 결합한다: 헵토스 2P >> 만노스 2P >>> 헵토스 1P, 만노스 1P, 헵토스, 만노스. 헵토스 2P 모노사카라이드에 대한 결보기 K_D 는 약 20 nM이다. 결과는 슈도모나스 애루기노사 LPS의 단일 모노사카라이드 성분에의 강한 결합을 보여준다. 합성 글리칸 헵토스 2P는 코어 LPS의 HepI 유닛과 상관관계를 가진다. HepI의 인산화의 변화는 슈도모나스 애루기노사를 생존 불가능하게 만든다. LPS 수송 기구에 결합하는 적절하게 인산화된 HepI은 외막 형성에 필수적이다 (DeLucia et al. MBio. 2011; 2(4). pii: e00142-11). 인산화는 슈도모나스 애루기노사에 걸쳐 고도로 보존되어 있고 돌연변이되어 내성을 야기할 가능성이 거의 없다. 과다인산화가 다른 그램 음성 세균들에 존재하지 않기 때문에, 상기 결과는 선택성을 암시한다.

[1084] 예피토프 확인을 위한 인 실리코, 화학반응 및 분석 방법들도 도 26에 기재되어 있다.

[1085] 실시예 23: 결합 및 내성의 폭

[1086] 전체 세포 ELISA를 수행하여 다양한 지리학적 지역들 및 다수의 신체 부위들로부터의 임상 단리물들에의 시험판 내 결합을 평가하였다. 예시적 항-LPS 항체 분자인 mAb001은 평가된 100개 초과의 임상 단리물들에 결합한다. 대조군 균주에 비해 배수 변화는 도 28에 표시되어 있다. 모든 결합은 어세이의 가변성 내에 있었다. 추가로, mAb001은 슈도모나스 애루기노사의 모든 O-형체들, 여러 LPS 돌연변이체 균주들 및 뮤코아이드 균주들에 결합하는 것으로 밝혀졌다.

[1087] 예시적 항균 펩타이드인 P297의 사용 시 슈도모나스 애루기노사 ATCC 27853에 대한 내성의 낮은 빈도(약 10^{-8} - 10^{-10})가 관찰되었다.

[1088] 내성률 측정의 요약은 표 11에 표시되어 있다. 표준 프로토콜의 이용 시, 2x MIC에서 P32(GIGKFLKKAKKFGKAFVKILKK-NH2(서열번호 245)(C-말단에서 카복스아미드)) 및 (L)-P297에 대한 내성률은 10^{-8} 내지 10^{-9} 범위 내에 있었고, 각각의 화합물에 대한 4x MIC 이상에서 생장이 관찰되지 않았다. 마이크로도팅 프로토콜의 이용 시, 시험된 모든 농도에서 P32, (L)-P297 및 (D)-P297에 대한 내성률은 10^{-7} 내지 10^{-9} 범위 내에 있었다. 이 내성률은 10^{-5} 내지 10^{-8} 범위 내의 공개된 내성률에 비해 유리한 것으로 간주된다. P297은 콜리스틴에 비해 동등한 또는 더 낮은 내성 발생을 가진다.

[1089] [표 11]

예시적 AMP에 대한 내성률 측정의 요약

		표준물	마이크로도팅
콜리스틴	2x	6.50E-08	1.08E-07
	4x	1.60E-09	2.10E-09
	8x	< 1.6E-09	< 1.1E-09
P32	2x	2.40E-08	1.08E-07
	4x	< 1.6E-09	9.59E-08
	8x	< 1.6E-09	8.02E-09
(L)-P297	2x	8.89E-09	6.72E-08
	4x	< 2.2E-10	3.76E-08
	8x	< 2.2E-10	1.47E-08
(D)-P297	2x		1.05E-07
	4x		6.84E-08
	8x		1.73E-08

[1090]

[1091] 실시예 24: 보존된 예피토프에의 결합

[1092] 예시적 항체 분자인 mAb001과 야생형 슈도모나스 애루기노사 균주 및 돌연변이체 슈도모나스 애루기노사 균주의 결합을 시험하였다. 도 31a에 나타낸 바와 같이, mAb001은 야생형 슈도모나스 애루기노사 균주 및 돌연변이체 슈도모나스 애루기노사 균주에 동등하게 결합한다. wapQ- 균주에의 결합은 슈도모나스 애루기노사의 최소한으로 보존된 LPS에 결합하는 mAb001의 능력을 보여준다. gaIU- 균주에의 결합은 가변적으로 인산화된 코어 LPS에 결합하는 mAb001의 능력을 보여준다. 돌연변이체 균주는 일반적으로 슈도모나스 애루기노사에 의해 사용된 일차 내성 기작을 나타낸다. 따라서, 결과는 mAb001에 대한 기존 내성의 결여를 확인시켜준다.

[1093] 예시적 ADC인 mAb001-P297과 야생형 슈도모나스 애루기노사 균주 및 돌연변이체 슈도모나스 애루기노사 균주의 결합을 시험하였다. 도 31b에 나타낸 바와 같이, ADC는 야생형 슈도모나스 애루기노사 균주 및 돌연변이체 슈도모나스 애루기노사 균주에 동등하게 결합한다. ADC(mAb001-P297)는 항체 분자(mAb001) 단독에 필적할만한 EC50 을 가진다. 결과는 ADC에의 페이로드의 존재가 표적에의 결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 시사한다.

[1094] 실시예 25: 약물 장래성의 평가

인간화된 mAb001은 높은 인간 스트링(string) 함량을 가짐으로써 인간 생식세포주에 가깝다. 예시적 인간화된 mAb001에 대한 결과는 표 12A에 표시되어 있다.

[표 12A]

예시적 항-LPS 항체 분자와 인간 생식세포주의 비교

	mAb001 VH	mAb001 VL
가장 가까운 인간 생식세포주	IGHV3-48*03	IGKV1-5*03
생식세포주에 대한 % 동일성	85.7%	84.7%
T20-점수*	81.8	83.1
인간 스트링 함량**	92.7%	87.8%

* T20-점수를 계산하는 방법은 예를 들면, 문헌(Gao *et al.* 2013 *BMC Biotechnology* 13:55)에 기재되어 있다.

** 인간 스트링 함량을 계산하는 방법은 예를 들면, 문헌(Apgar *et al.* 2016, *mAbs* 8, 1302-1318)에 기재되어 있다.

[1097]

인간화된 mAb001은 유리한 개발 가능성 특징도 가진다. 일시적 형질감염에서의 발현율은 >50 mg/ml이다. Fab Tm은 약 65°C이다. 이것은 SEC 프로파일에서 단일 피크로서 용출된다. 예시적 인간화된 mAb001에 대한 추가 결과는 표 12B에 표시되어 있다.

[1099]

[표 12B]

예시적 항-LPS 항체 분자의 개발 가능성 특징

개발 가능성 지수(Fv)*	39.8
응집 점수(Fv)**	47.2
분자 전하	12.17

*, ** 예를 들면, 문헌(Lauer *et al.*, 2012, *J Pharm Sci* 10, 102-115)에 기재된 디스커버리 스튜디오(Discovery

Studio) 프로그램(BIOVIA)을 이용하여 두 파라미터들을 계산하였다.

[1100]

도 32a 및 32b에 나타낸 바와 같이, 인간화된 mAb001은 옵소닌식균작용 활성(OPA) 및 보체 의존적 세포독성(CDC) 활성의 활성화를 위해 Fc γ RIIa 및 C1q와 맞물린다.

[1102]

[실시예 26: 웹타이드 활성에 대한 D-아미노산 및 L-아미노산의 효과]

예시적 AMP(P297)의 D-버전과 L-버전을 상이한 어세이들에 걸쳐 비교하였다. 결과는 표 13에 표시되어 있다.

(D)-P297은 (L)-P297과 매우 유사한 MIC 프로파일을 가진다. 이 웹타이드들은 슈도모나스 및 이. 콜라이에 대한 활성을 가지나, 사카로마이세스 아우레우스 또는 클렙시엘라 뉴모니아에 대한 높은 활성을 갖지 않는다. "손좌 표계(handedness)"와 관계없이 P297의 사용 시 독성이 관찰되지 않았다. 어느 화합물도 RBC에 대한 용혈 활성을 나타내지 않았다. 293T 세포에 대한 세포독성은 관찰되지 않았다.

[1105]

표 14에 나타낸 바와 같이, (D)-297은 혈청에서 슈도모나스 사멸 활성을 유지하였다. (D)-P297 및 이의 접합체는 인간 혈청에서 동등한 또는 향상된 사멸 활성을 보였다.

[1106]

[표 13]

샘플	MIC* ($\mu\text{g}/\text{mL}$)					용혈 MLC* ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	용혈 PLC* ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	PLC/ MIC
	Pac27853	Pac3924	Eco25922	Eco43745	Sau29213			
(L)-P297	4	4	4	4	64	>64	>16	>16
(D)-P297	2	2	2	2	32	16	>64	32
시프로폴록사신	0.125	0.03	0.125	0.125	1	0.25	>1	8
세프타자닙	1	2	1	1	16	32	>64	8

MIC = 최소 억제 농도; MLC = 절반 용해 농도; PLC = 부분적 용해 농도 – 엄의의 용혈이 관찰되는 농도

[1107]

[1108]

[표 14]

혈청에서 (D)-P297의 미생물 사멸 활성

MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$), 슈도모나스 애루기노사 27853			
혈청 공급원	0% 혈청	10% 혈청	50% 혈청
인간	8	0.125	0.125
인간, 공급원 2	8	0.5	0.25
래트	8	1	>32
마우스	8	16	>32
토끼	8	2	8

[1109]

실시예 27: 항생제와의 상승작용적 효과

[1110]

예시적 펩타이드인 (D)-P297은 슈도모나스 애루기노사에 대한 두 부류의 항생제들과 상승작용을 보였다. 도 34a에 나타낸 바와 같이, (D)-P297에 대한 50% MIC에서, 콜리스틴에 대한 MIC 값은 32배 낮아졌다. 도 34b에 나타낸 바와 같이, (D)-P297에 대한 50% MIC에서, 메로페넴에 대한 MIC 값은 16배 낮아졌다.

[1111]

실시예 28: 막 파괴 활성의 평가

[1112]

DOPE/DOPG 리포솜은 모델 세균 막을 대표한다. 도 35a에 나타낸 바와 같이, (D)-P297은 농도 및 시간 의존적 방식으로 지질 이중층을 파괴하였다.

[1113]

도 35b에 나타낸 바와 같이, (D)-P297 및 (L)-P297 둘 다가 단독으로 농도 및 시간 의존적 방식으로 칼세인 누출을 유도하였다. 결과는 키랄 성분, 예컨대, 막횡단 단백질과의 상호작용을 요구하지 않는 막 파괴의 기작을 시사한다. 접합은 항균 펩타이드의 일부 살균 성질들을 변경시켰다. mAb001의 표적화 기능은 슈도모나스 애루기노사에 대한 관찰된 ADC 활성에 중요할 수 있다.

[1114]

실시예 29: 펩타이드 촉적화

[1115]

페이로드의 생체물리학적 성질을 향상시키도록 (D)-P297의 유사체를 디자인하였다. 예시적 유사체는 도 36에 표시되어 있다.

[1116]

참고에 의한 도입

[1117]

본원에서 언급된 모든 공개문헌들, 특허들 및 수탁번호들은 각각의 개별 공개문헌 또는 특허가 구체적으로 및 개별적으로 참고로 도입된 것으로 표시된 것처럼 전체로서 본원에 참고로 도입된다.

[1118]

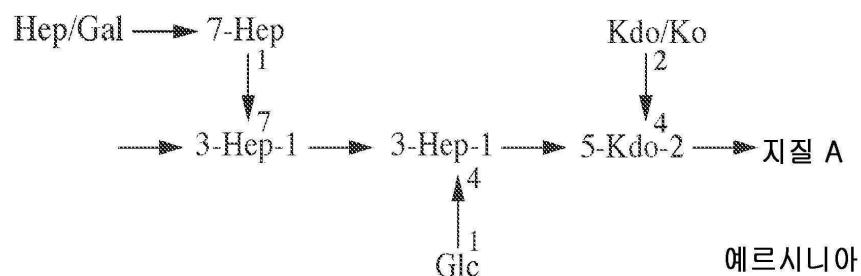
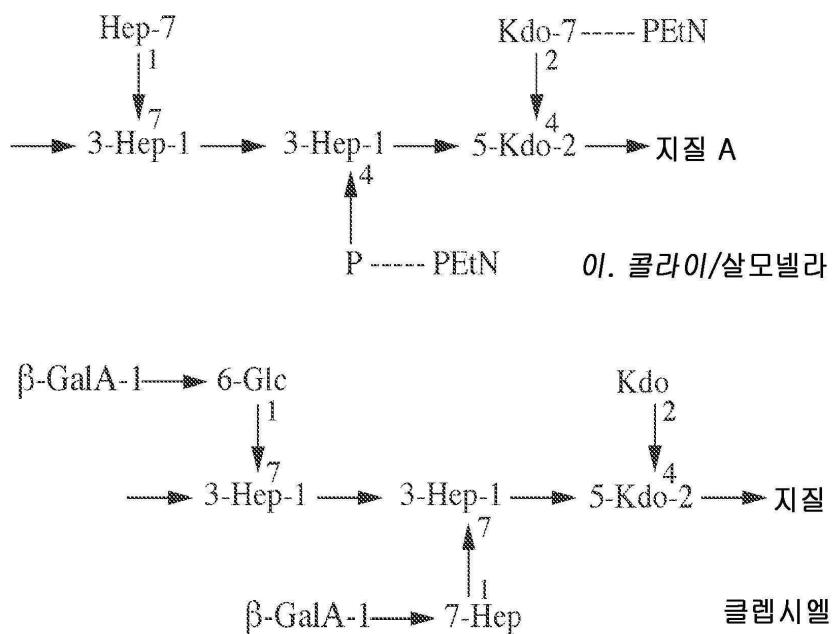
균등물

[1119]

본원의 조성물 및 방법의 특정 실시양태들이 논의되어 있지만, 상기 명세서는 예시하기 위한 것이고 제한하기 위한 것이 아니다. 본 발명의 많은 변경들은 본 명세서 및 하기 청구범위의 검토 시 당분야에서 숙련된 자에게 자명해질 것이다. 본 청구범위를 그의 전체 균등물 범위와 함께 참조하고 본 명세서를 이러한 변경과 함께 참조함으로써 본 발명의 전체 범위를 결정해야 한다.

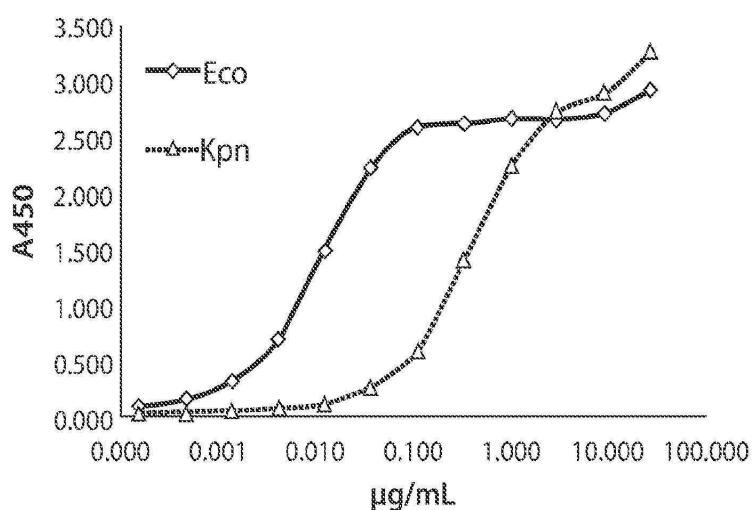
도면

도면1

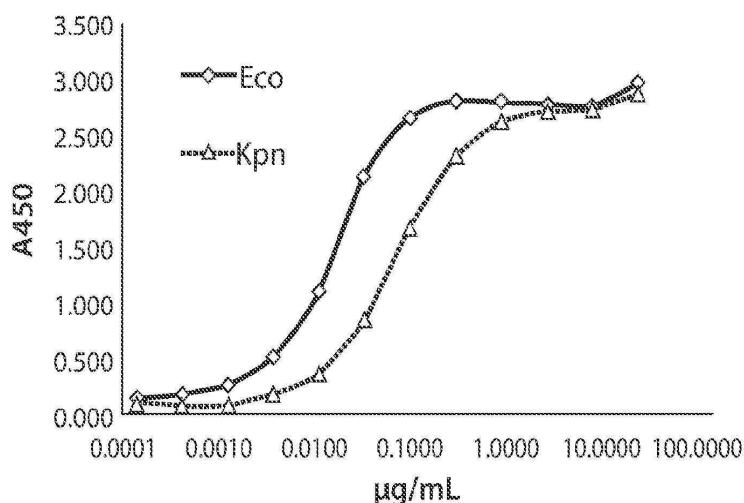


코어 펜타사카라이드 = $2 \times Kdo + 2 \times Hep \pm 1 \times Hep$

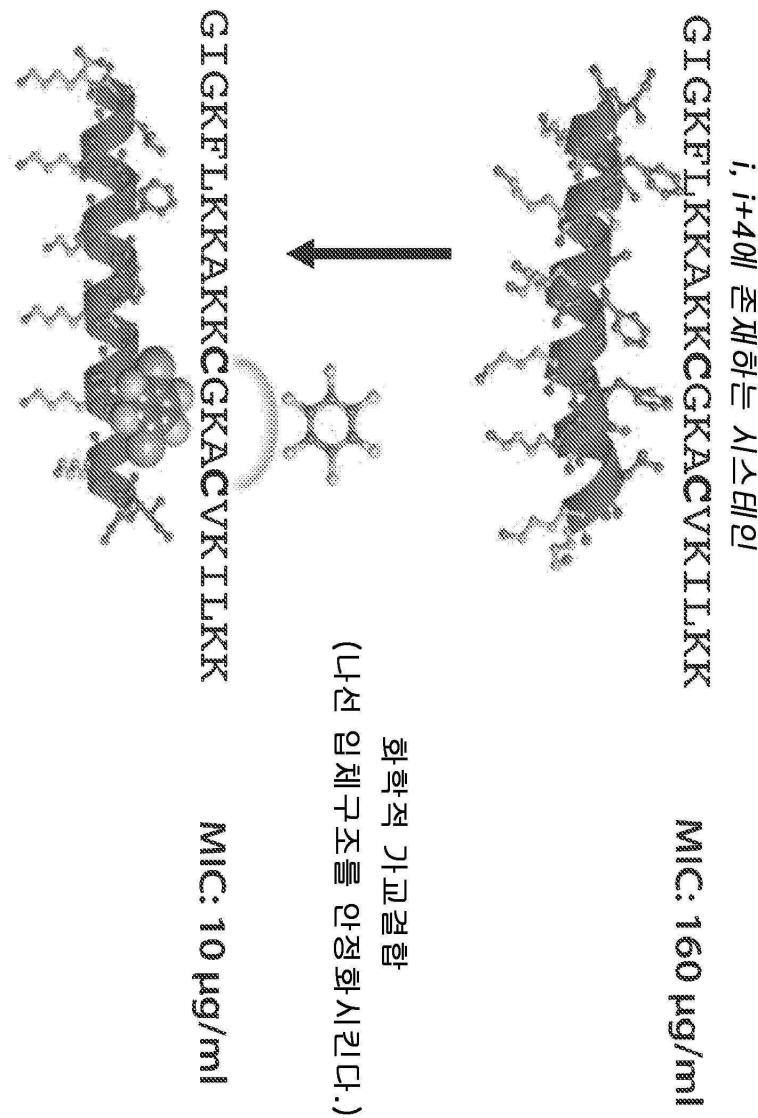
도면2



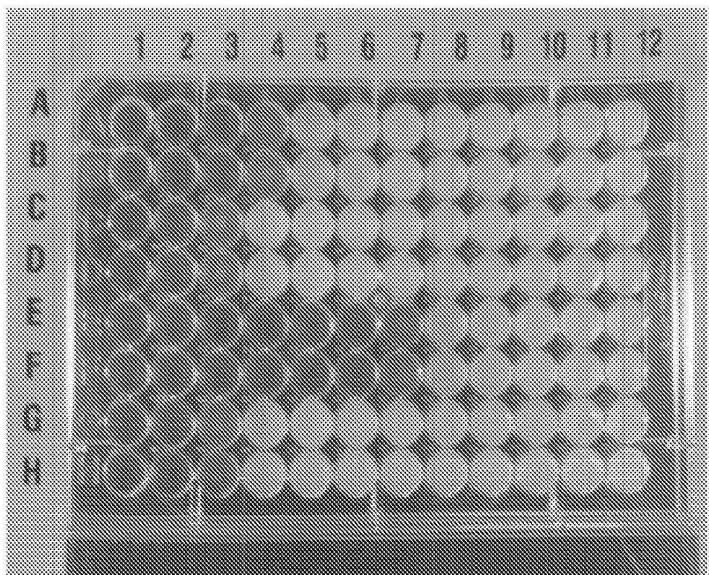
도면3



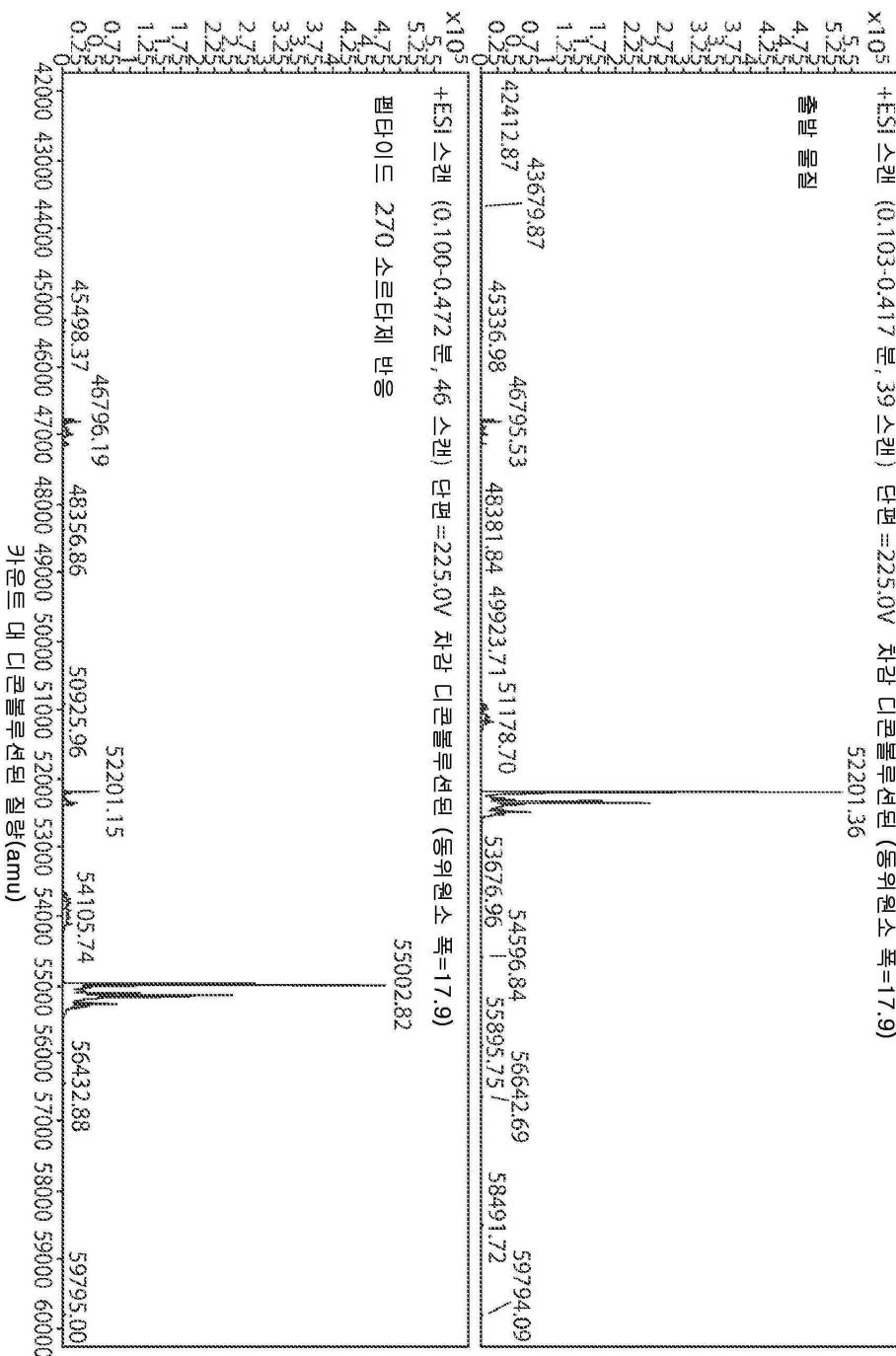
도면4



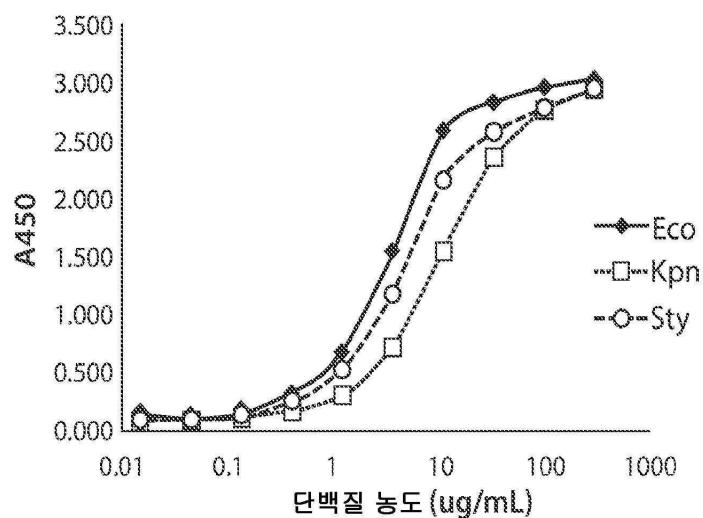
도면5



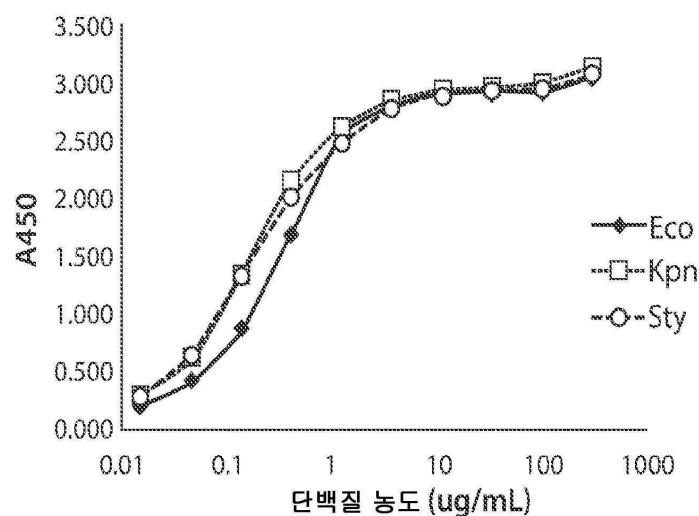
도면6



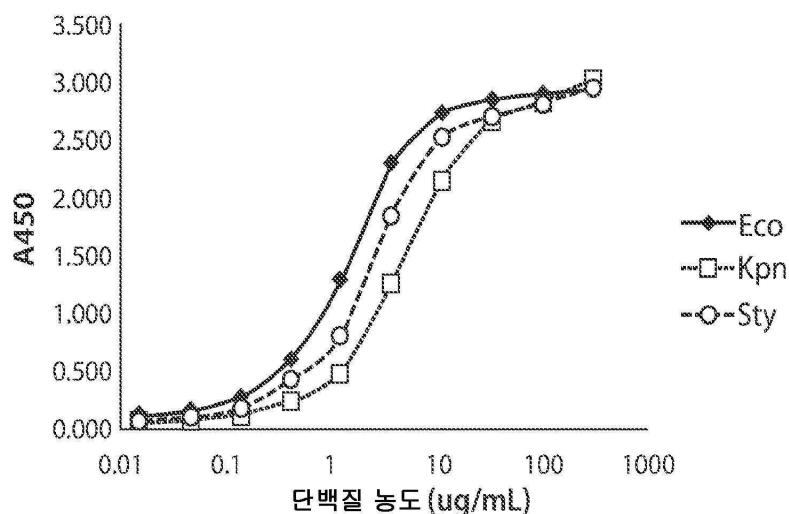
도면7



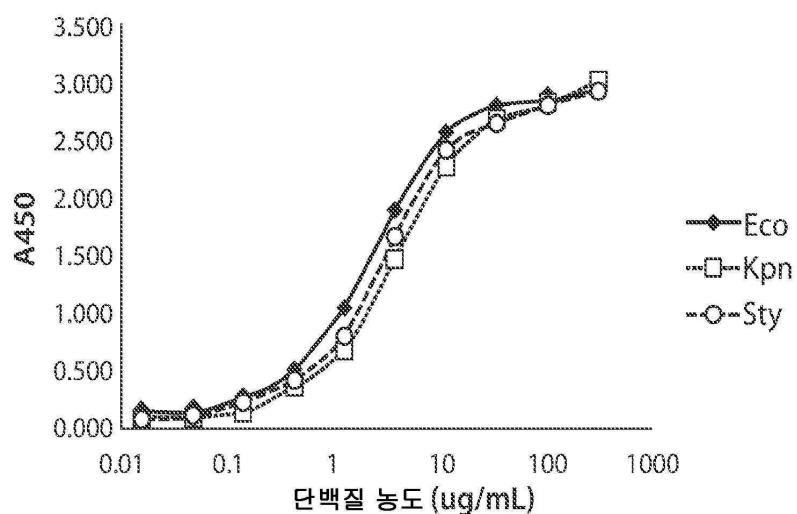
도면8



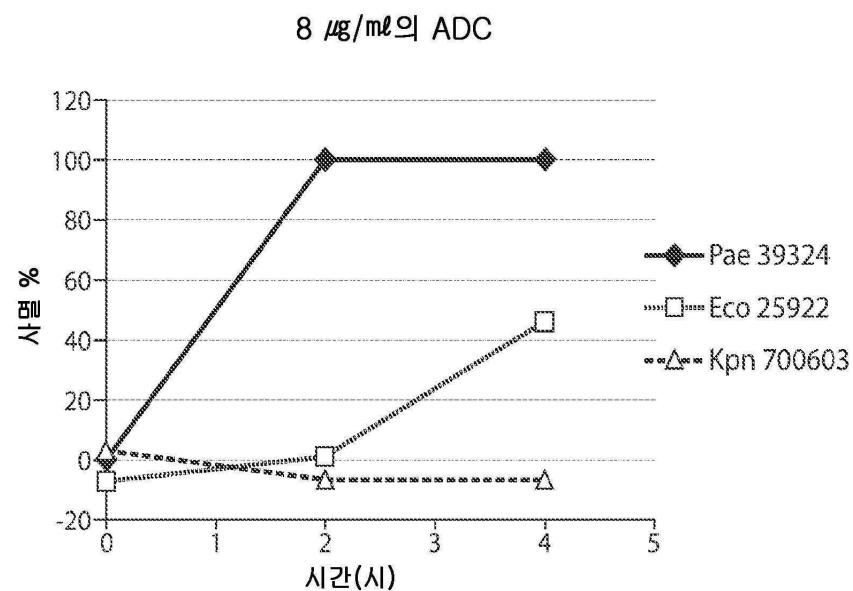
도면9



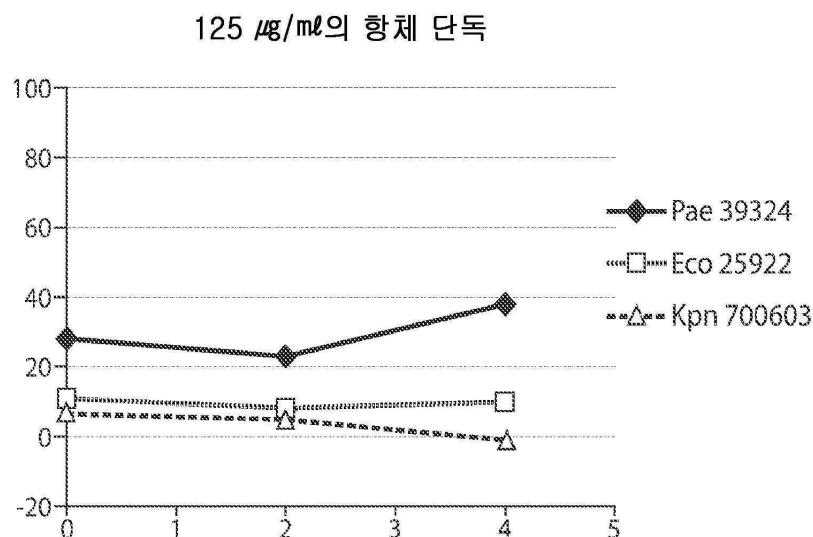
도면10



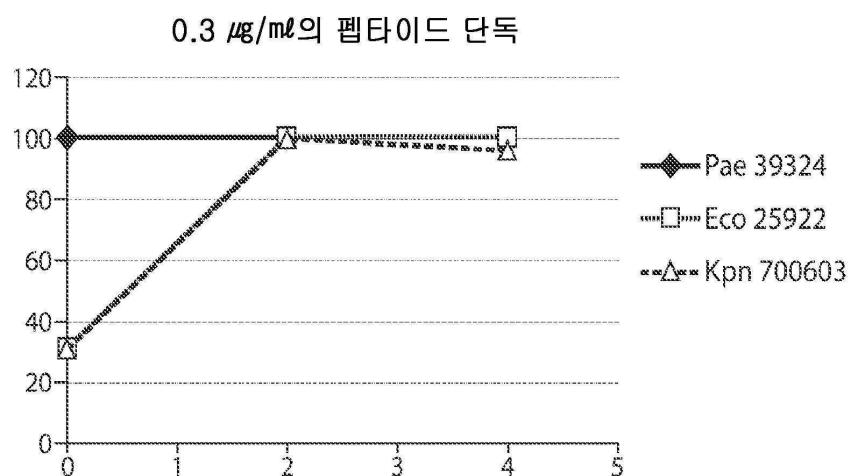
도면11a



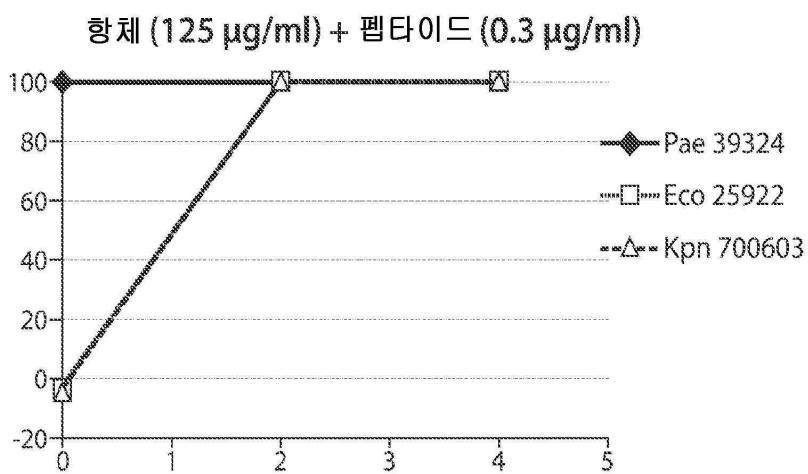
도면11b



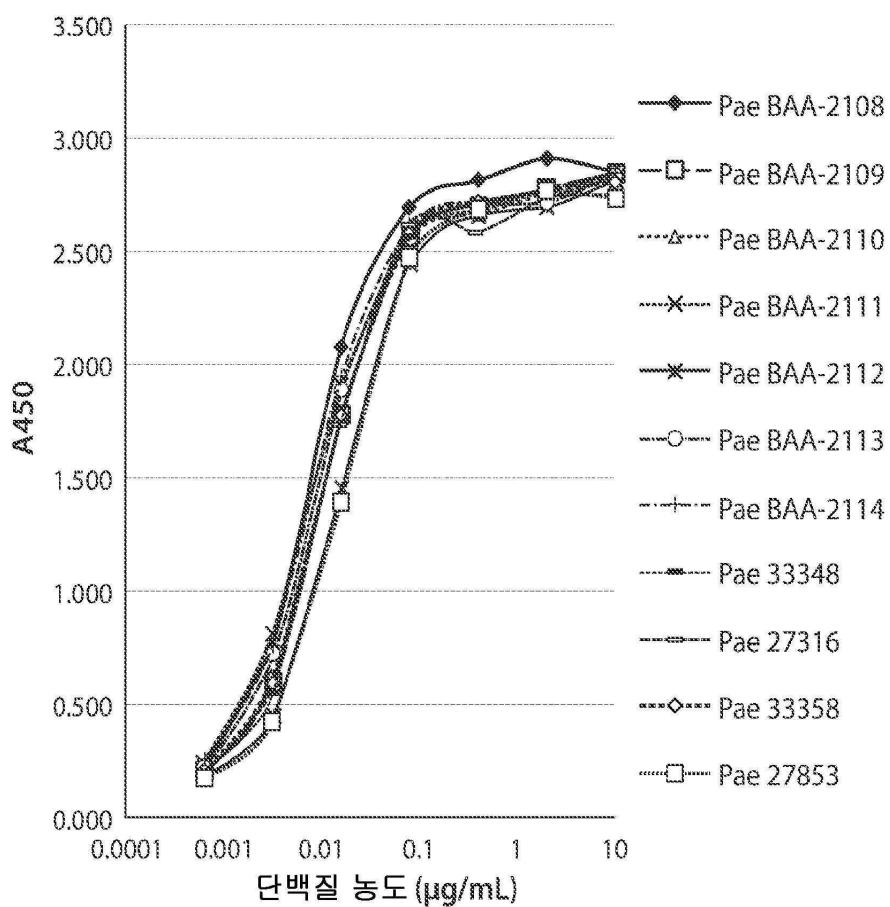
도면11c



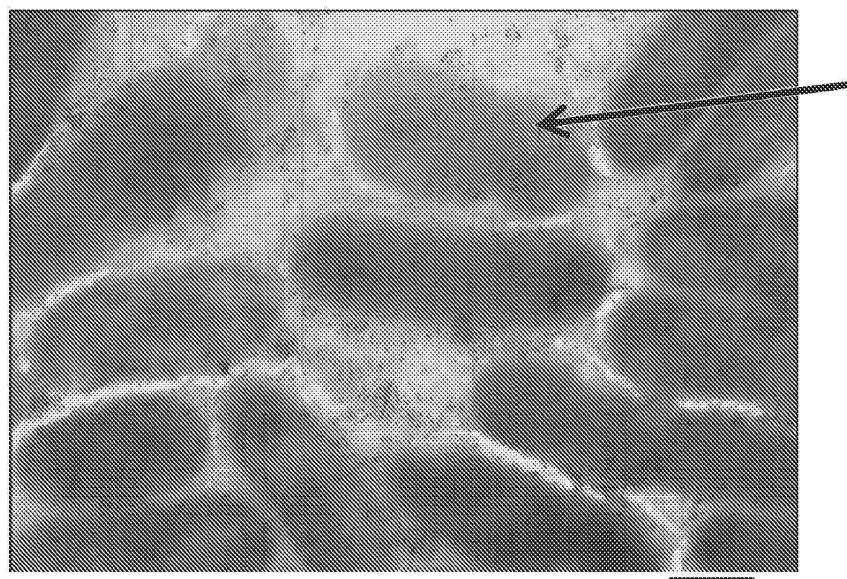
도면11d



도면12



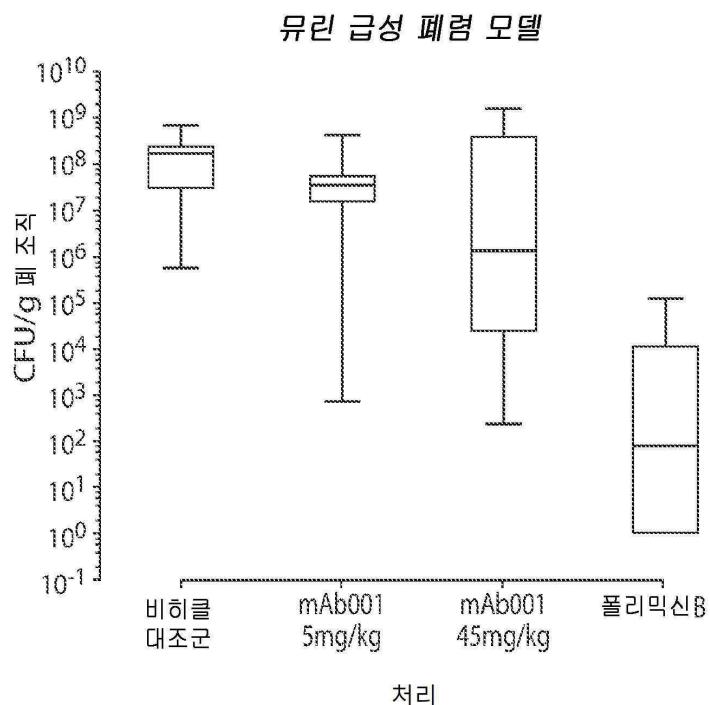
도면13



Tomas006.
A7
Cal: 0.001 micron/pix

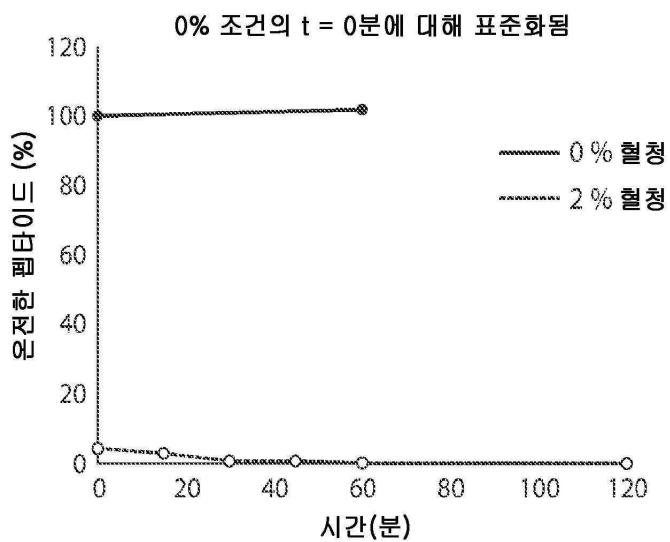
500 nm
MV=80.0kV
직접적인 배율: 1200x
AMT 카메라 시스템

도면14

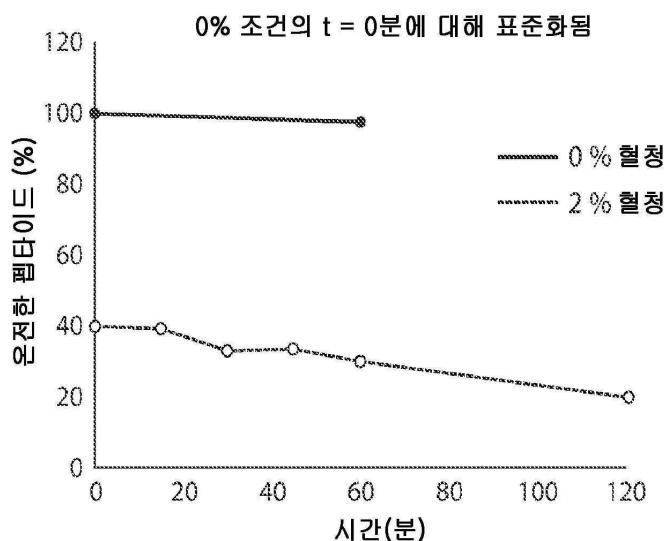
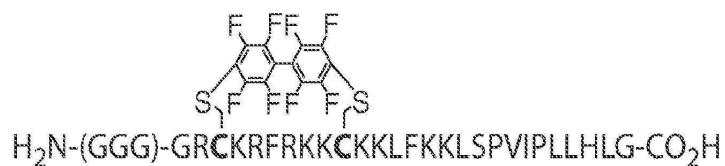


도면15a

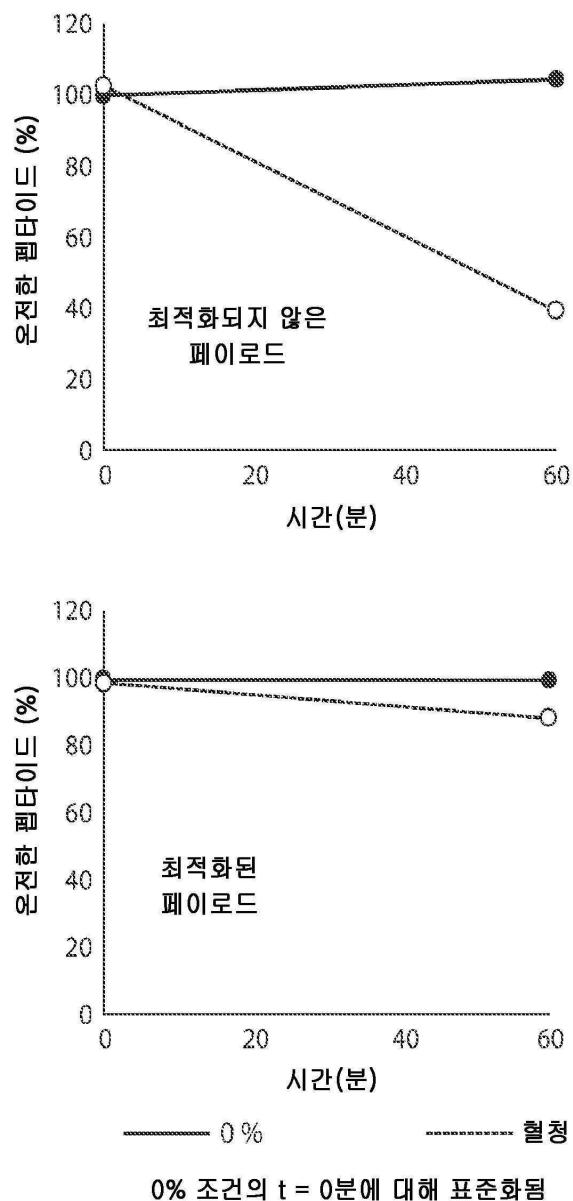
(GGG)-GRFKRFRKKFKKLFKKLSPVIPLLHLG



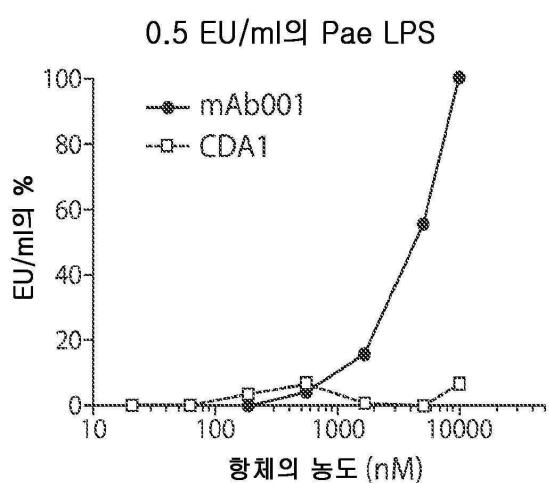
도면 15b



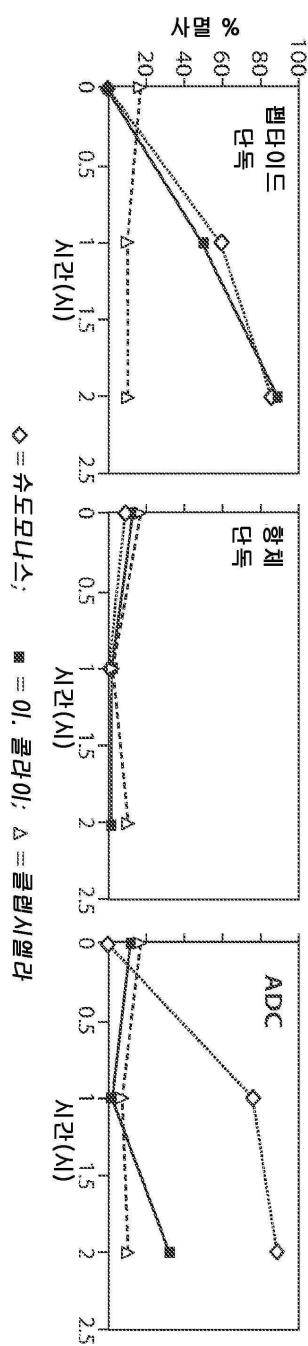
도면 15c



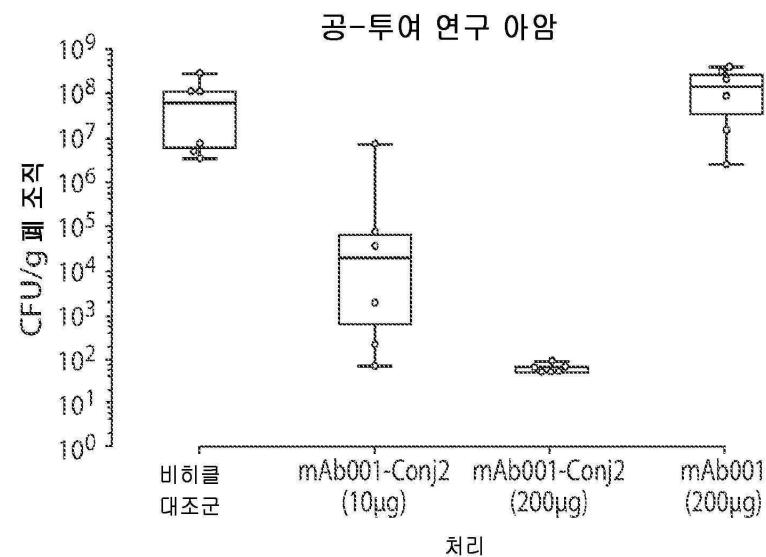
도면 16



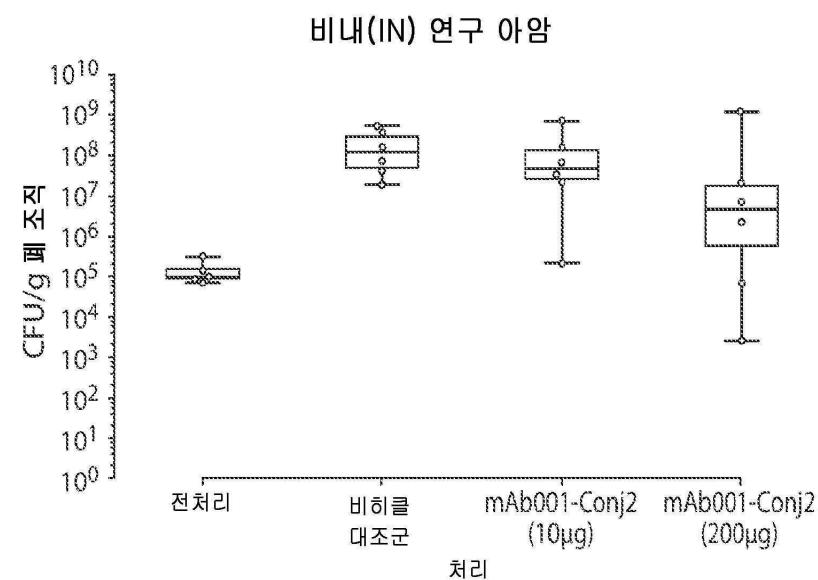
도면17



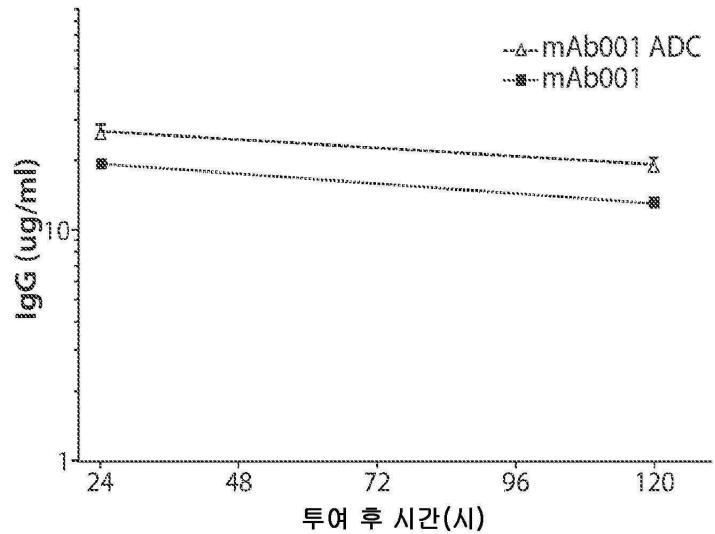
도면18a



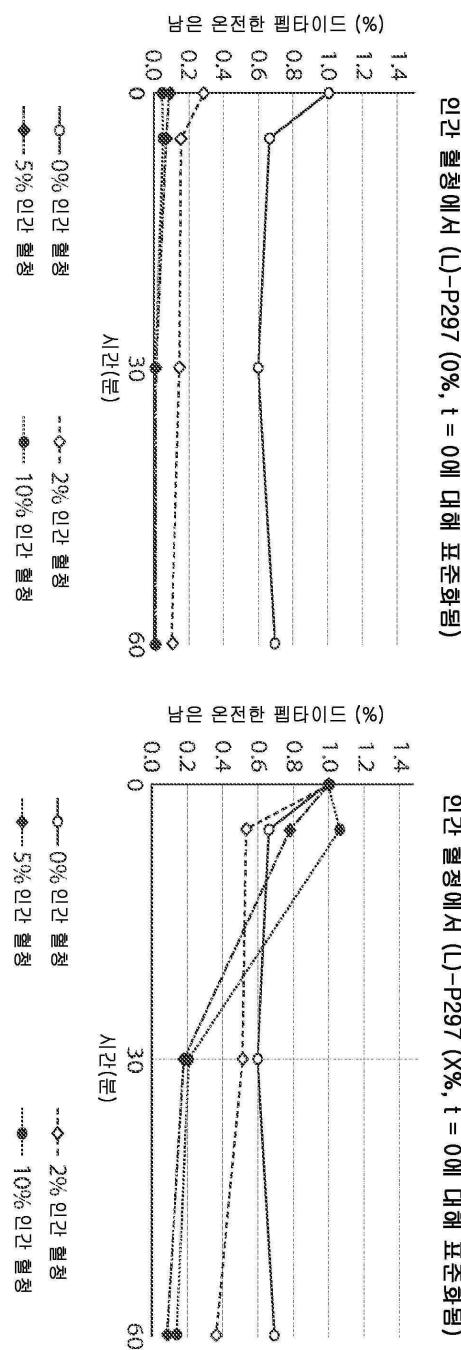
도면18b



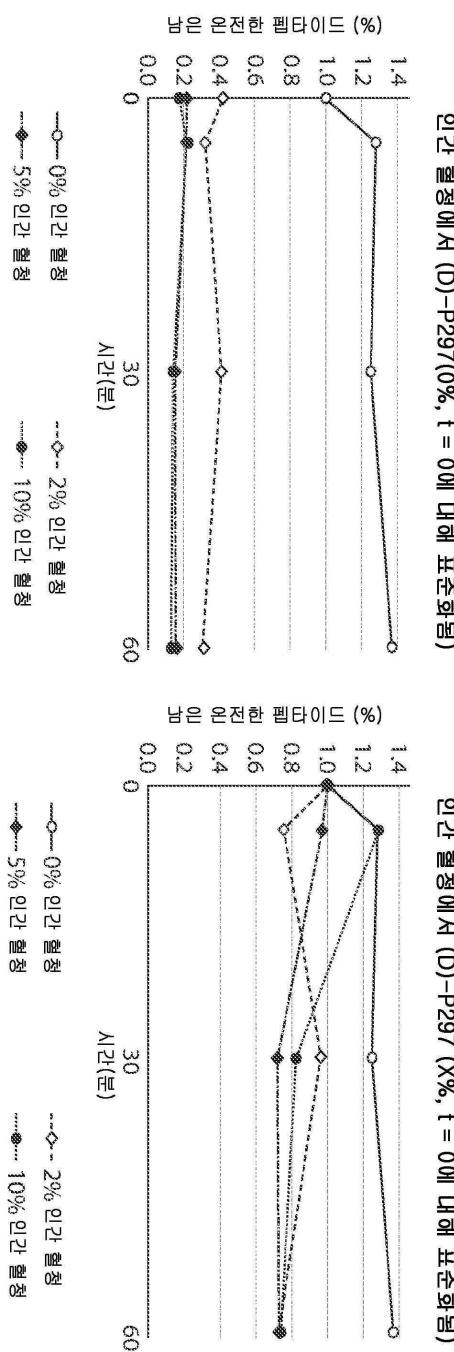
도면19



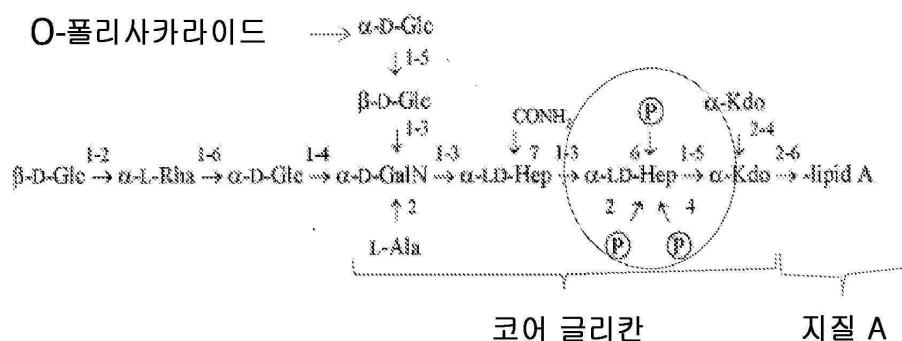
도면20



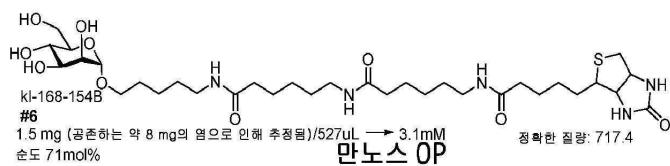
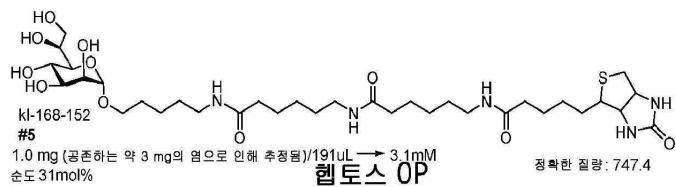
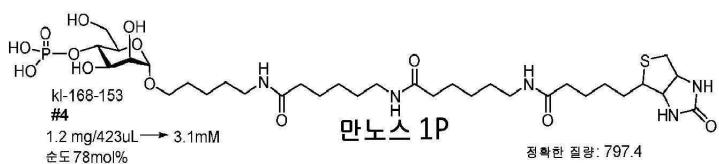
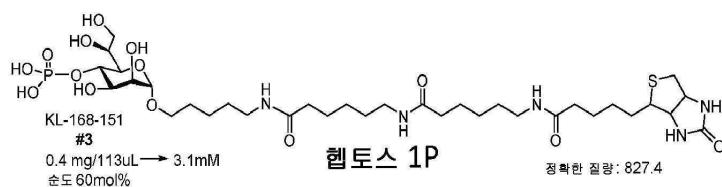
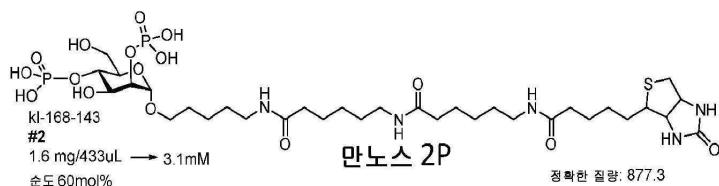
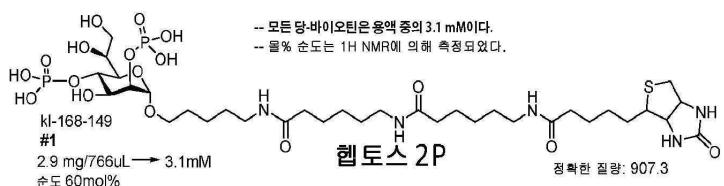
도면21



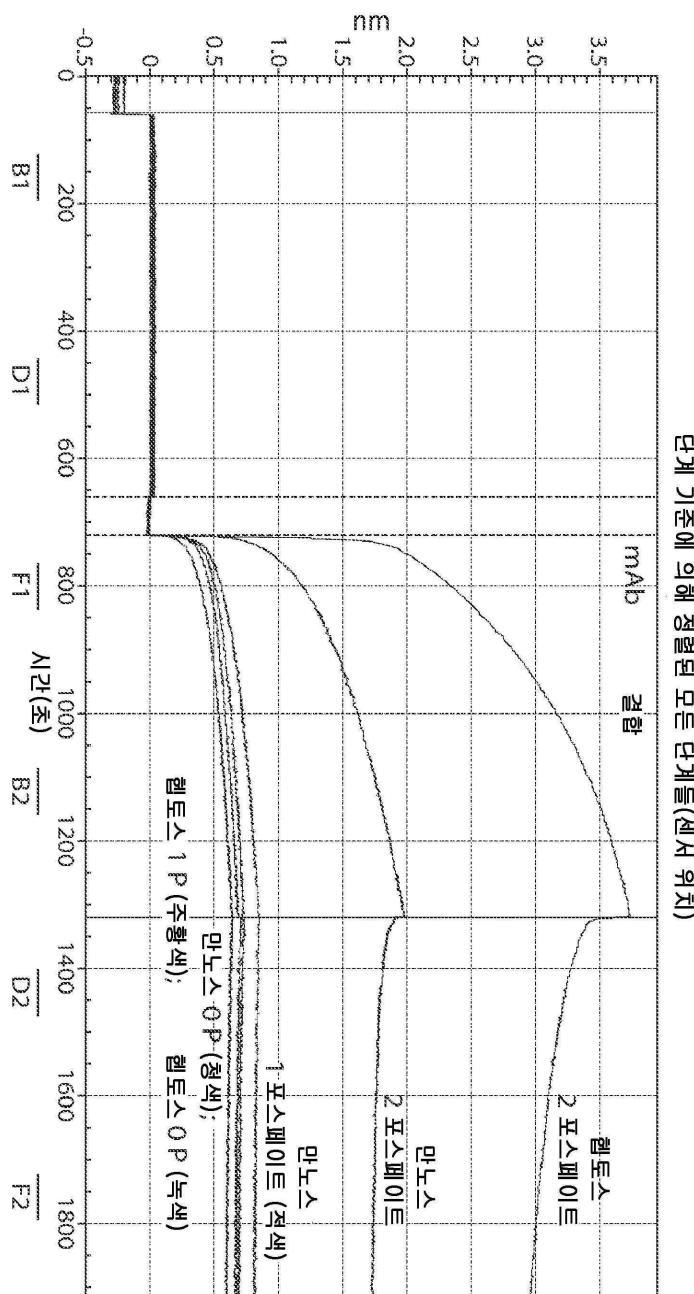
도면22



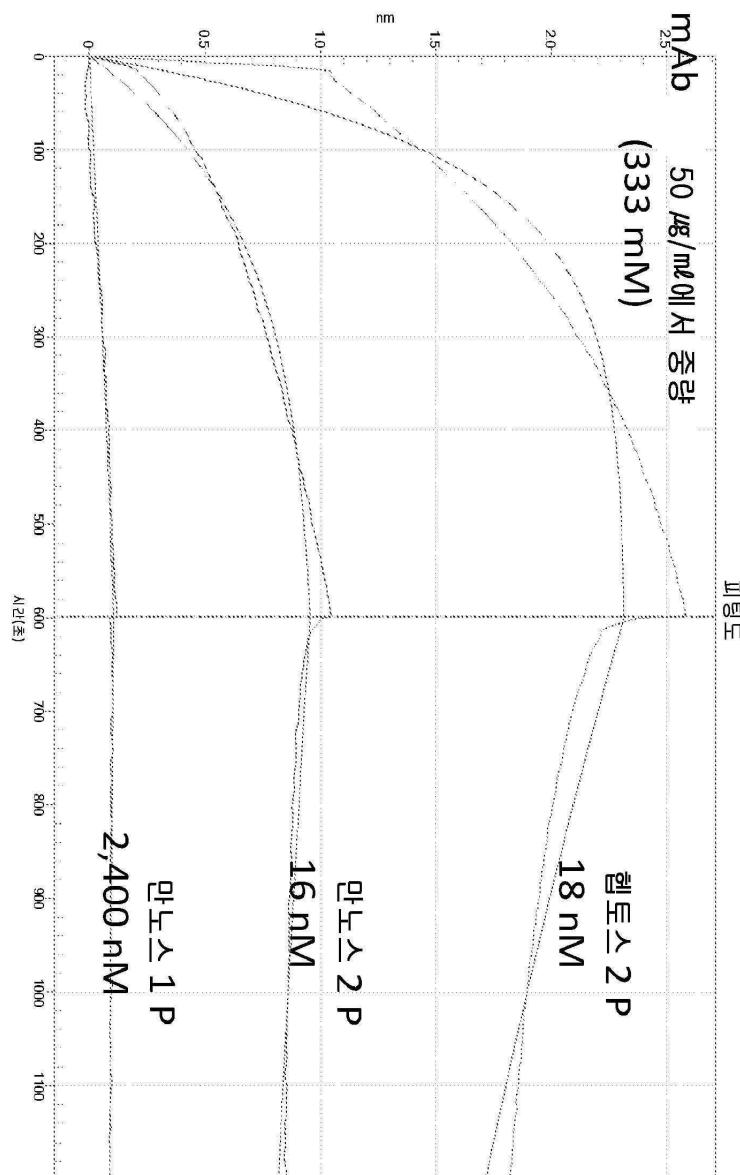
도면23



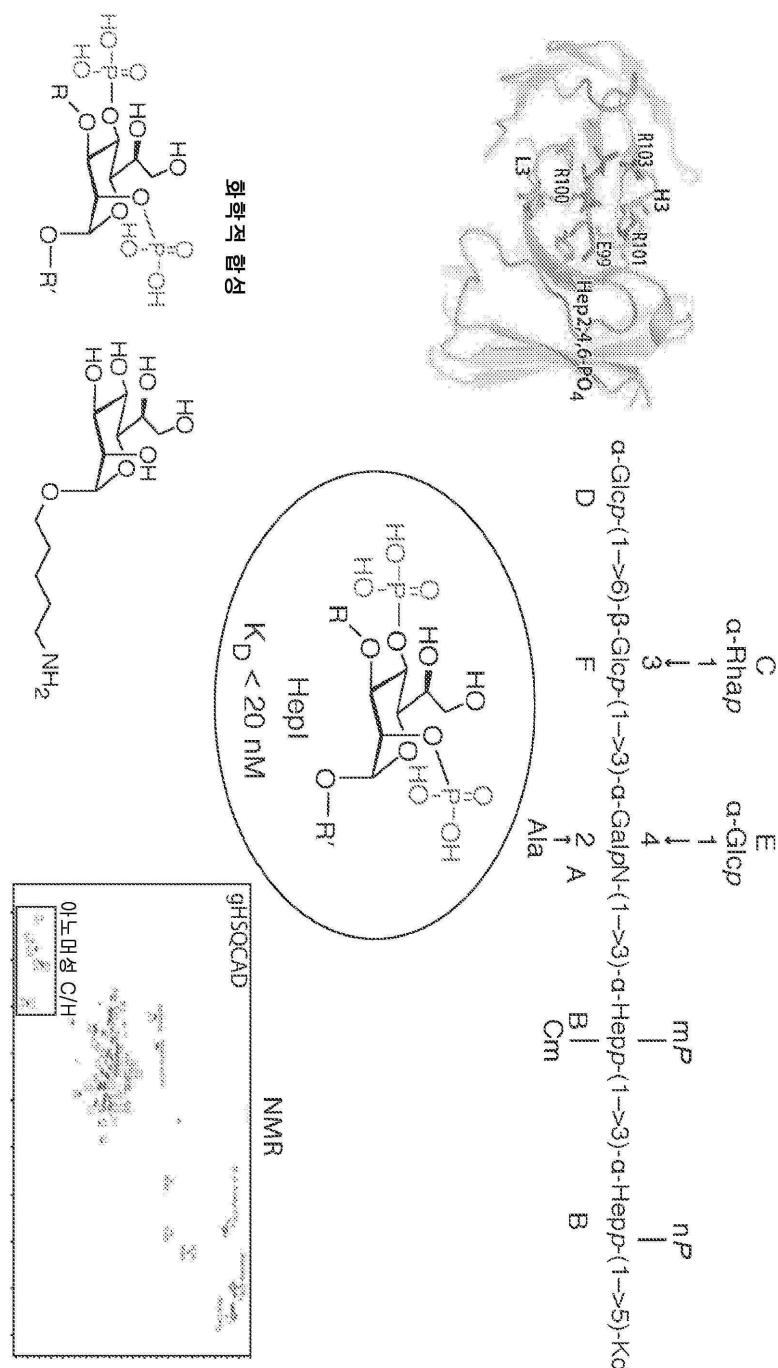
도면24



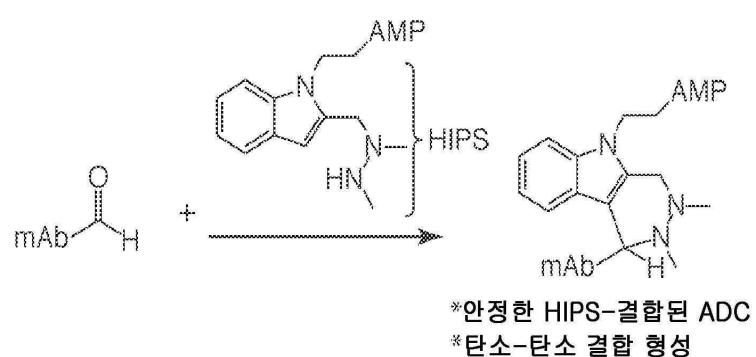
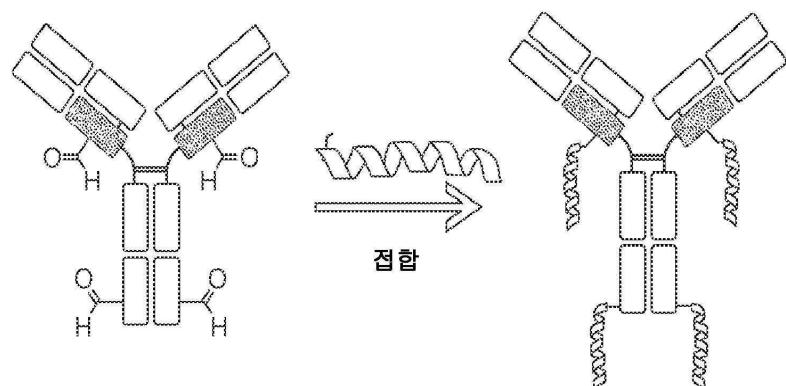
도면25



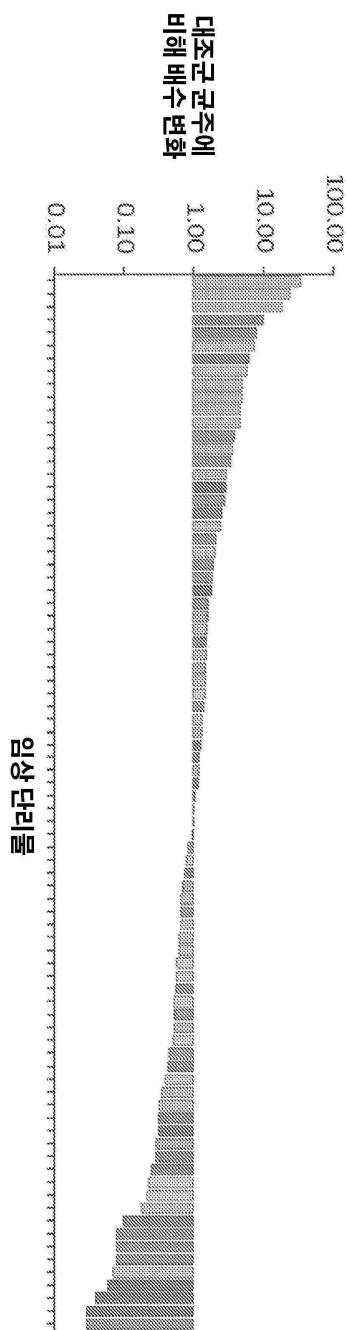
도면26



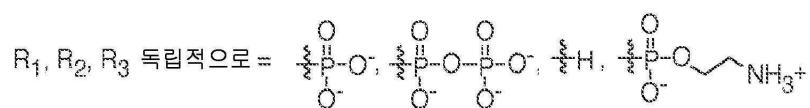
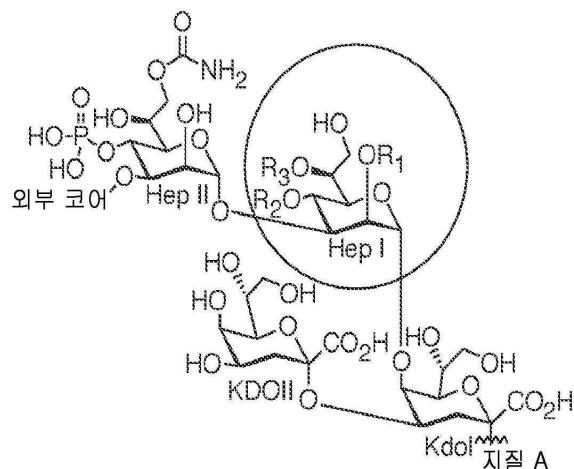
도면27



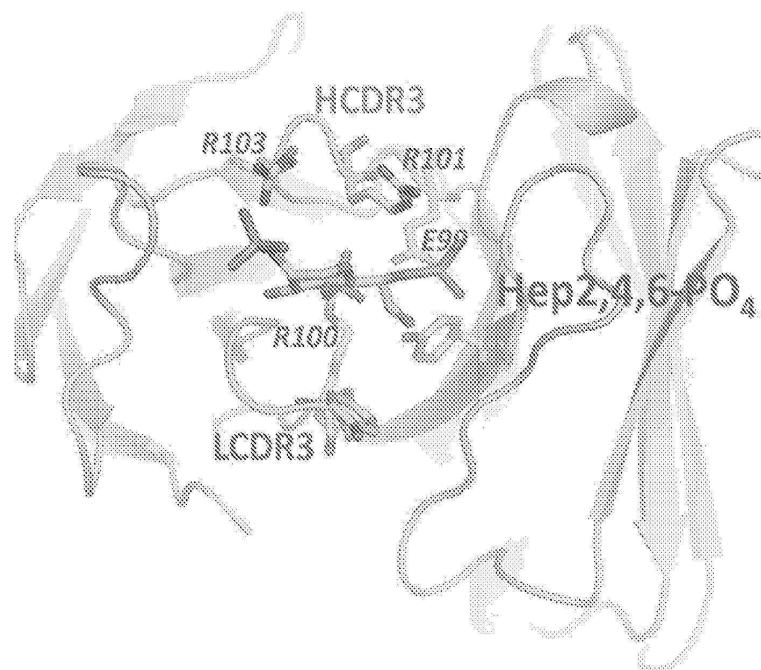
도면28



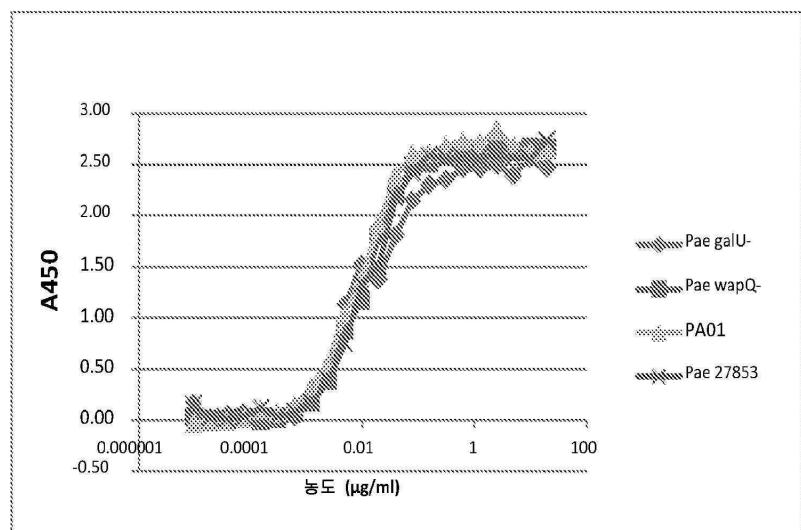
도면29



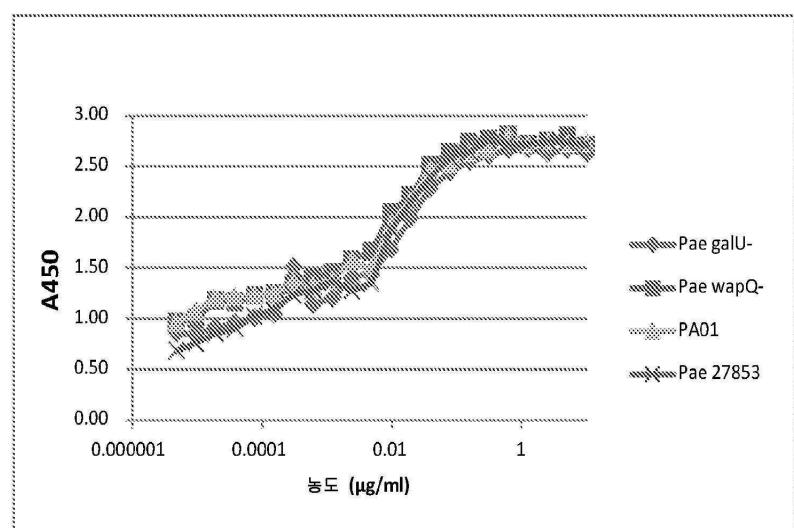
도면30



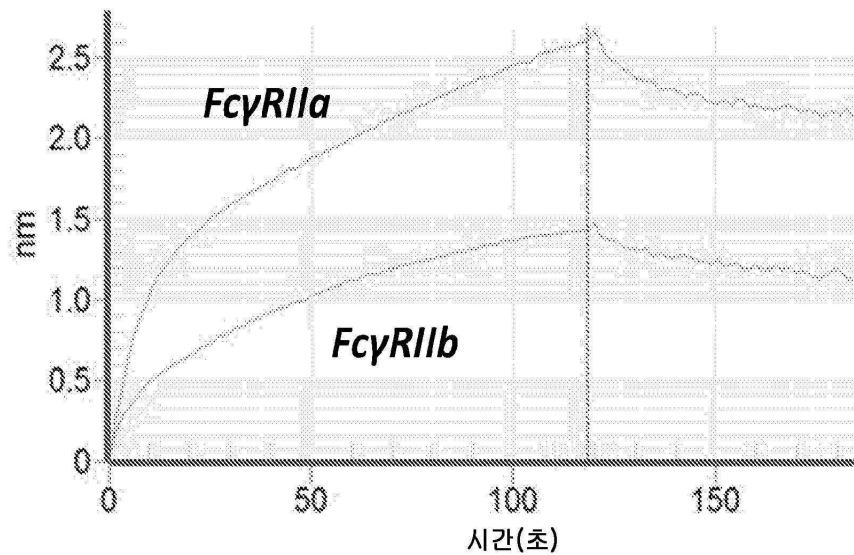
도면31a



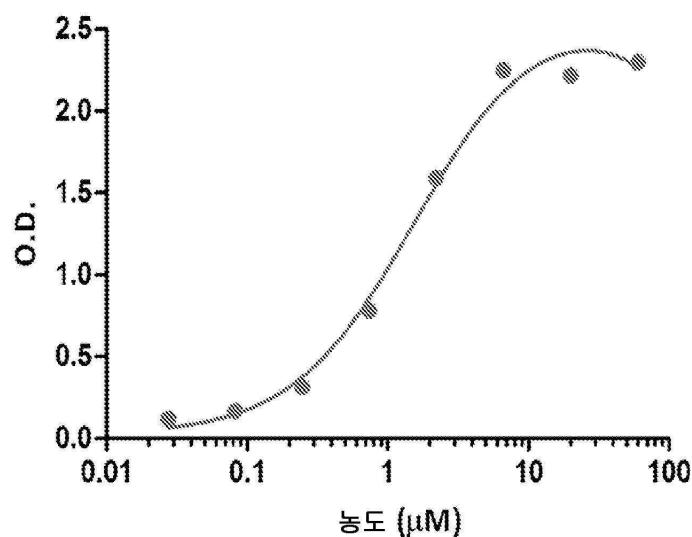
도면31b



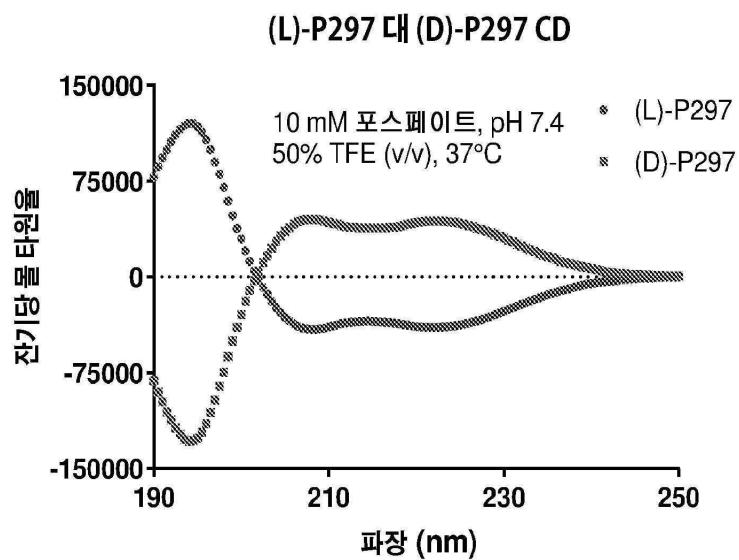
도면32a



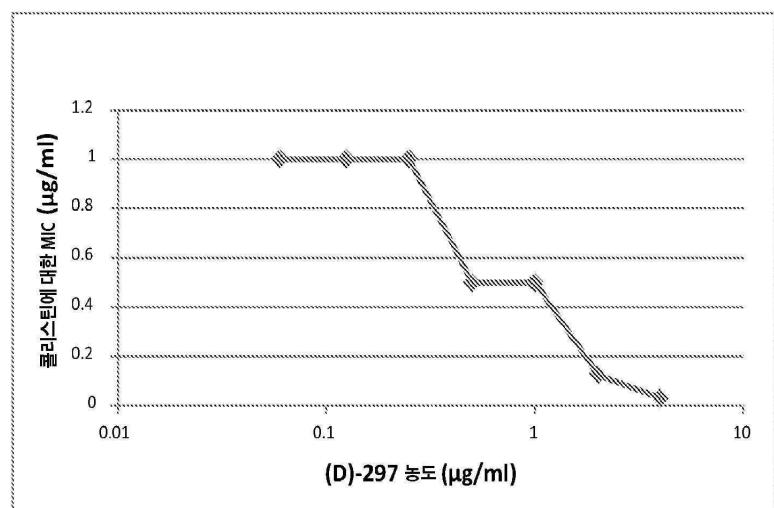
도면32b



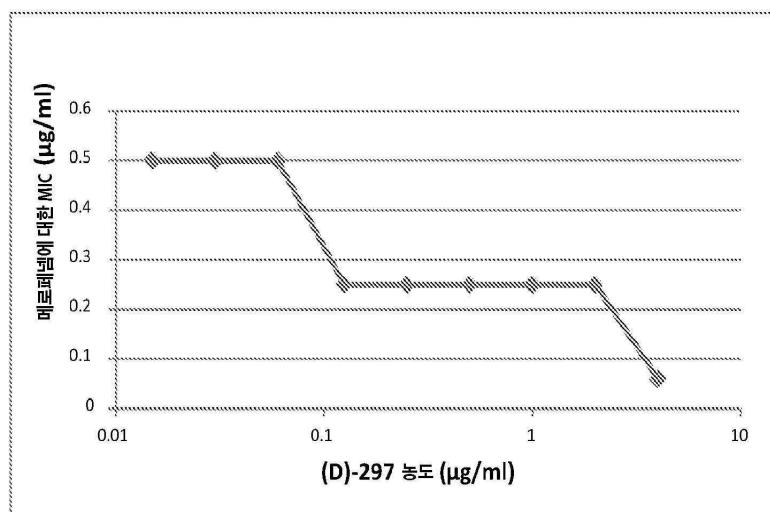
도면33



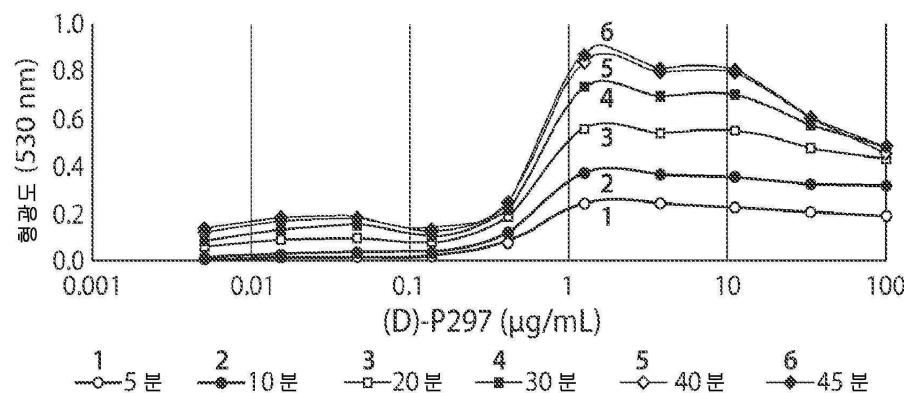
도면34a



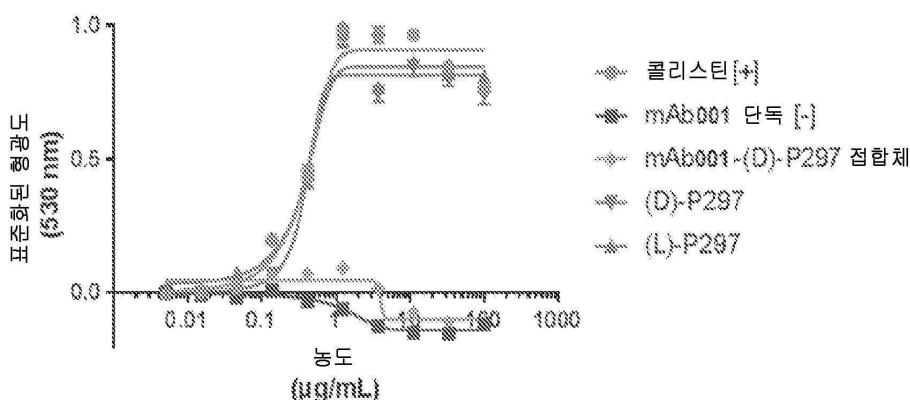
도면34b



도면35a



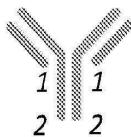
도면35b



도면36

군	디자인
D-P297	GGGKFFRKLKKSVKKRAKEFFKKPRVIGVSIPF
	GGGKFFRALKKSVAKRAKEFFKAPRVIIGVSIPF
	GGGKFFR T LKKSV T KRAKEFFK T PRVIGVSIPF
	GGGKFFR T LKKSVK T RRAKEFFK T PRVIGVSIPF
	GGGKFFAKLKKSVKKRAKEFFKKP A AVIGVSIPF
	GGGKFFAKLKKSVKKRAKEFFAKPRVIGVSIPF
	GGGKFFSKLKKSVKKRAKEFFSKPRVIGVSIPF
	GGGAFFAKLKKSVKKRAKEFFKKPRVIGVSIPF
	GGGKFFRKLKKSVKKRAKEFFAKP A AVIGVSIPF
	GGGKFFRKLKKSVKKRAKEFFKKPRVIGVSIPF
	GGGKFFRKLKKSVKKRAKEFFKKPRVIGVSIPF
	GGGKFFRKLKKSVKKRAKEFFKKPRVIGVSIPF

도면37

IgG₁ 출발 물질 "DAR4"1: κ 경쇄의 C-말단 "(GS)₁₅"[NRGEC]PGGGGSGS~~G~~SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSASLPETGGSG2: 중쇄의 C-말단 "(GS)₁₅"[PGK]GSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSASLPETGGSG

소르타제 A
(22 kDa αI. 콜라이 N-말단 His₆)

소르타제 A 기증자 서열
GGG...페이로드

소르타제 A 인식 서열LPXT(G)n....LPXTGGG... 페이로드 + (G)n

출발 물질

소르타제 A
트랜스펩타이드화

ADC 생성물

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> VISTERRA, INC.

<120> ANTIBODY MOLECULE-DRUG CONJUGATES AND USES THEREOF

<130> P2029-7016W0

<140><141><150> 62/492,641

<151> 2017-05-01

<150> 62/447,813

<151> 2017-01-18

<160> 261

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gly Ile Tyr Pro Tyr His Gly Ile Thr Lys Tyr Asn Arg Asn Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 2

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 2

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

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr			
20	25	30	
Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Gly Leu Ile Arg Asn Lys Arg Asn Gly Asp Thr Ala Glu Tyr Ser Ala			
50	55	60	
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser			
65	70	75	80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Arg Gly Tyr Thr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

<210> 3

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65	70	75	80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Arg Gly Tyr Thr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 4			
<211> 116			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			

<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"			
<400> 4			
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
20	25	30	
Trp Ile Thr Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe			

50	55	60	
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Gly Ser Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu			
100	105	110	
Thr Val Ser Ser			
115			
<210> 5			

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Pro Ser Asn Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 6

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 6

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

1 5 10 15

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

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

100 105 110
 Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 7
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 7
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Ala Arg Thr Arg Gln Leu Gly Leu Arg Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 8

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 8

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 10

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95
 Leu Glu Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

<210> 11

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 11

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

20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His

85 90 95
 Leu Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 12

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

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

100 105 110

<210> 13

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 13

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 14

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His

1 5

<210> 15

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 15

Tyr Pro Tyr His Gly Ile

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 16

Gly Gly Ser Arg Arg Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 17

Asp His Tyr Ile Asn

1 5

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 18

Gly Ile Tyr Pro Tyr His Gly Ile Thr Lys Tyr Asn Arg Asn Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 19

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 20

Arg Asn Lys Arg Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 21

Gln Gly Arg Gly Tyr Thr Leu Asp Tyr

1 5

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 22

Asp Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 23

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 23

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

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 24

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 24

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Leu Pro Glu Thr

1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 25

Arg Ala Lys Ala Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 26

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 26

Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Pro Glu Thr Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly

<210> 27

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 27

Asp Tyr Trp Met Thr

1 5

<210> 28

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 28

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

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 29

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 30

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 30

Tyr Pro Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 31

Gly Ser Tyr Ser Leu Asp Tyr

1 5

<210> 32

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 32

Ser Tyr Trp Ile Thr

1 5

<210> 33

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 33

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

1 5 10 15

Ser

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 34

Gly Phe Asn Ile Lys Asn Thr

1 5

<210> 35

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 35

Asp Pro Ala Asn Gly Asn

1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 36

Ser Asn Tyr His Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 37

Asn Thr Tyr Met His

1 5

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 38

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

1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 39

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr

1 5

<210> 40

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 40

Ser Tyr Asp Gly Ser

1 5

<210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 41

Trp Asn Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 42

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 42

Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn

1 5

<210> 43

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 43

Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn

1 5 10 15

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 44

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 45

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 45

Asn Pro Tyr Asn Gly Gly

1 5

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 46

Thr Arg Gln Leu Gly Leu Arg Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 47

<211> 5

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 47

Asp Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 48

Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 49

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 49

Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 50

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 51

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 52

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Ile Trp Leu Ser

1 5 10

<210

> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 53

Lys Ala Ser Asn Leu His Thr

1 5

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 54

Leu Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 55

<211> 16

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 55

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

1 5 10 15

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 56

Tyr Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 57

Met Gln Ser Leu Glu Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 58

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 58

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

1 5 10 15

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 59

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 60

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 61

<211> 17

<212> PRT

<

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 61

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

1 5 10 15

Ala

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 62

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 63

Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Trp Thr

1 5

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 64

Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 65

Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp

1 5

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 66

Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 67

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 67

Ala Leu Trp Lys Thr Leu Leu Lys Lys Val Leu Lys Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

<210> 68

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 68

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys

1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly

20 25

<210> 69

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 69

Gly Ile Gly Lys Phe Leu Lys Lys Ala Lys Lys Phe Gly Lys Ala Phe

1 5 10 15

Val Lys Ile Leu Lys Lys

20

<210> 70

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 70

Ala Leu Trp Lys Thr Leu Leu Lys Lys Val Leu Lys Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 71

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 71

Gly Ile Gly Lys Phe Leu Lys Ala Lys Lys Phe Gly Lys Ala Phe

1 5 10 15

Val Lys Ile Leu Lys Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 72

Lys Lys Leu Leu Lys Trp Leu Lys Lys Leu Leu

1 5 10

<210> 73

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 73

Gly Ile Gly Lys Phe Leu Lys Lys Ala Lys Lys Phe Gly Lys Ala Phe

1 5 10 15

Val Lys Ile Leu Lys Lys

20

<210> 74

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 74

Arg Leu Gly Asn Phe Phe Arg Lys Ala Lys Lys Ile Gly Arg Gly

1 5 10 15

Leu Lys Lys Ile Gly Gln Lys Ile Lys Asp Phe Leu Gly Asn Leu Val

20 25 30

Pro Arg Thr Glu Ser

35

<210> 75

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 75

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Gly Lys Phe Leu

1 5 10 15

Lys Lys Ala Lys Lys Phe Gly Lys Ala Phe Val Lys Ile Leu Lys Lys

20 25 30

<210> 76

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 76

Gly Leu Arg Lys Arg Leu Arg Lys Phe Arg Asn Lys Ile Lys Glu Lys

1 5 10 15

Leu Lys Lys Ile Gly Gln Lys Ile Gln Gly Leu Leu Pro Lys Leu Ala
20 25 30

<210> 77

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 77

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Leu Trp Lys Thr Leu

1 5 10 15

Leu Lys Lys Val Leu Lys Ala Ala Ala Lys
20 25

<210> 78

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 78

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

1 5 10 15

Gly Gly Leu Ala Val Asp His Tyr Leu Gly

20 25

<210> 79

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 79

Gly Ala Phe Gly Asn Phe Leu Lys Gly Val Ala Lys Lys Ala Gly Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 80

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 80

Gly Gly Gly Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly

1 5 10 15

Val Lys Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly

20 25 30

<210> 81

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 81

gagggtccagc tgcagcagtc tggacctgtg ctggtaagc ctgggcttc agtgaagatg	60
tcctgttaagg ctctggata cacattcaact gaccactata taaactgggt gaagcagagc	120
catgaaaga gccttgatg gatggaggatttacccctt accacgttat tactaagtac	180
aaccggattt tcaaggacaa ggccacattt gactgttaca agtcctccag cacagctac	240
atggagctca acagcctgac atctgaactc tctgcagttt attactgtgc aagcggggga	300

agtgcgggt acttcgatgt ctggggcaca gggaccacgg tcaccgtctc ctca	354
--	-----

<210> 82

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 82

gaagtgcagc tcgtgaaatc tggaggagga ctgtgcaac ctggagggttc cctgcgactg	60
tcgtgtgcgg catccggttt cacctttcc gactactaca tgacctgggt cagacaggcg	120
ccggggagg gactggatg ggtcggctt atccgcaaca agaggaacgg cgatactgct	180
gaatactcgcc agcgtgaa gggcggttc accatctcgaa gagatgacag caagaactcc	240

ctgtacctcc aatgaactc cctgaaaacc gaggacactg cggtgtacta ctgcggccgc	300
--	-----

cagggtcgcg gctacacgct ggactattgg ggccaggcgc ccctggtcac tgtgtcaagc	360
---	-----

<210> 83

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 83

gaagtgcagc tcgtgaaatc tggaggagga ctgtgcaac ctggagggttc cctgcgactg	60
tcgtgtgcgg catccggttt cacctttcc gactactggaa tgacctgggt cagacaggcg	120
ccggggagg gactggatg ggtcggctt atccgcccggc aggcgaacgg cgatactgct	180

gaatactcg ccagcgtgaa gggcggttc accatctcgagatgacag caagaactcc 240
 ctgtacccaaatgaaactc cctgaaaacc gaggacactg cggtgtacta ctgcgcggc 300
 cagggtcgcg gctacacgct ggactattgg ggccaggca ccctggcac tgtgtcaagc 360
 <210> 84
 <211> 348
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 84
 caggtccaaatgcagcagcc tggggcttagtggtaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggcta cacccaccatgactactggtaaacctggtaaaggcagg 120

 cctggacaag gccttgagtgttggagat atttacccgtgtgtactaactac 180
 aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgttagaca catcctccag cacagcctac 240
 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggcttattactgtgc aagaggtagc 300
 tactcccttactactgggg ccaaggcacc actctcacag tctccctca 348
 <210> 85
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 85
 gaggttcagc tgccatcgatctgtggcagag cttgtgaggc cagggccctc agtcaagttg 60

 tcctgcacag cttctggctt caacattaaa aacacctata tgcactgggt gaaggcagg 120
 cctgaacagg gcctggagtgttggaaagg attgtatccgtcgaaatggtaa tactaaatat 180
 gccccgaagt tccaggcggcaaa ggccactata actgcagaca catcctccaa cacagcctac 240
 ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgcacatcttattactgtgc tccttagtaac 300
 taccatgcta tggactactgggtcaagga acctcagtcacgtctccctca 351
 <210> 86
 <211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 86

gatgtacagc ttccaggagtc aggacctggc ctgcgtgaaac ctctctcagtc	60
acccgtctg tcactggcta ctccatcacc agtggttatt actggaaactg gatccggcag	120
tttccaggaa acaaactgga atggatggc tacataagct acgtatggtag caataactac	180
aaccatctc tcaaaaatcg aatctccatc actcggtgaca catctaagaa ccagttttc	240
ctgaagttga attctgtgac tactgaggac acageccacat attactgtgc aagatggaat	300
ggtaactact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a	351

<210> 87

<211>

360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 87

gagggtccagc tgcacacagtc tggacctgtg ctgggtgaaac ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgttaagg ctctggata cacattcaact gactactata tgaactgggt gaagcagagc	120
catggaaaga gccttgagtg gattggagtt attaattcctt acaacggtgg tactagctac	180
aaccagaagt tcaaggcCAA ggccacattg actgttgaca agtcctccag cacagcctac	240
atggagctca acagcctgac atctgaggac tctgcgtctt attactgtgc aagaaccaga	300

cagctcgggc tacgttggtt tgcttactgg ggccaaaggga ctctggcac tgtctctgca	360
---	-----

<210> 88

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 88

gatgttgta tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaaggctcc	60
atctcttgtca gatctagtca gagacttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacatgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctccctgatct acaaaggttc caaccgattt	180
tctgggtcc cagacagggtt cagtggcagt ggatcaggga cagattcac actcaagatc	240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttccg	300
tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa	336

<210> 89

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 89

gacatccaga tgactcagtc cccgtcctca gtctccgcat ccgtgggaga tcgcgtgacg	60
attacttgcc gggcgtcgca gaacatcaac atctggctgt cgtggatcca gcagaagccc	120
gggaaggctc cgaagctgct gatctacaag gcctcaaact tgcacaccgg cgtgcctcc	180
cgctttctg gttcgggctc cgggactgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaaccc	240
gaggacttcg ccacctatta ctgcctccaa ggacagtctt acccaagaac cttcggcgga	300
ggaaccaagg tcgaaatcaa a	321

<210> 90

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 90

gatatttgta tgactcaggc tgcaccctct gtaccgtca ctccctggaga gtcagttatcc	60
atctccctgca ggtcttagtaa gagttctgtc catagtaatg gcaacactta cttgtattgg	120

ttcctgcaga gcccaggcca gtctcctcg cgccgtatattatatgtc caaccttgcc	180	
tcaggagtcc cagacagggtt cagtggcaga gggtcaggaa ctgattcac actgagaatc	240	
agttagagtgg aggctgagga tgtgggttt tattactgtatgcaaaatctc	300	
ctcacgtcg gtgtggac caagctggag ctgaaa	336	
<210> 91		
<211> 336		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"		
<400> 91		
gatattgtga tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctctggaga gtcagtatcc	60	
atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg		120
ttcctgcaga gcccaggcca gtctcctcg ctccgtatattatgtc caaccttgcc	180	
tcaggagtcc cagacagggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgattcac actgagaatc	240	
agttagagtgg aggctgagga tgtgggttt tattactgtatgcaaaatctc	300	
tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa	336	
<210> 92		
<211> 336		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"		
<400> 92		
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctggctgtgt cagcaggaga gaaggtcact	60	
atgagctgca aatccagtca gagtctgctc aacagttagaa cccgaaagaa ctacttgct	120	
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctctt aaactgctga tctactggc atccactagg	180	
gaatctgggg tccctgatcg cttcacagggc agtggatctg ggacagattt cactctacc	240	
atcagcagtgc tgccaggctga agacctggca gtttattact gcaagcaatc ttataatctg	300	
tggacgttcg gtggggggc acagctggaa atcaaa	336	
<210> 93		

<211>

321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 93

gacattcaga tgaccaggc	tcctgcctcc cagtctgc	at cttgggaga aagtgtacc	60
atcacatgcc tggcaagtca	gaccatggt acatggtag	caatgtatca gcagaaacca	120
gggaaatctc ctcagtcct	gatttatgct gcaaccagct	tggcagatgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gtatggatc	tggcacaaaa ttttcttca	agatcagcag cttacaggct	240
gaagatttg taagttatta	ctgtcaacaa ctttacagta	ctccgtggac gttcggtgga	300

ggcaccaagc tggaaatcaa a	321
-------------------------	-----

<210> 94

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 94

Gly Ile Gly Lys His Val Gly Lys Ala Leu Lys Gly Leu Lys Gly Leu

1 5 10 15

Leu Lys Gly Leu Gly Glu Ser

20

<210> 95

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 95

Gly Arg Arg Lys Arg Lys Trp Leu Arg Arg Ile Gly Lys Gly Val Lys
 1 5 10 15
 Ile Ile Gly Gly Ala Ala Leu Asp His Leu
 20 25

<210> 96

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 96

Gly Gly Leu Arg Ser Leu Gly Arg Lys Ile Leu Arg Ala Trp Lys Lys

1 5 10 15

Tyr Gly Pro Gln Ala Thr Pro Ala Thr Arg Gln

20 25

<210> 97

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 97

Ile Lys Trp Lys Lys Leu Leu Arg Ala Ala Lys Arg Ile Leu

1 5 10

<210> 98

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 98

Ile Gly Lys Lys Trp Lys Arg Ile Val Lys Arg Ile Lys Lys Phe Leu
 1 5 10 15
 Arg Lys Leu

<210> 99

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 99

Ile Leu Gly Lys Ile Trp Lys Ile Lys Lys Leu Phe

1 5 10

<210> 100

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 100

Arg Leu Gly Asp Ile Leu Gln Lys Ala Arg Glu Lys Ile Glu Gly Gly

1 5 10 15

Leu Lys Lys Leu Val Gln Lys Ile Lys Asp Phe Phe Gly Lys Phe Ala

20 25 30

Pro Arg Thr Glu Ser

35

<210> 101

<211> 30

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 101

Gly Gly Gly Gly Arg Phe Lys Arg Phe Arg Lys Lys Phe Lys Lys Leu

1 5 10 15

Phe Lys Lys Leu Ser Pro Val Ile Pro Leu Leu His Leu Gly

20 25 30

<210> 102

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 102

Gly Arg Phe Lys Arg Phe Arg Lys Lys Phe Lys Lys Leu Phe Lys Lys

1 5 10 15

Leu Ser Pro Val Ile Pro Leu Leu His Leu Gly

20 25

<210> 103

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Ile
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Ile Arg Leu Arg Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 104

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 104

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His
 20 25 30

Gly Ile Ser Pro Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Lys Phe Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95

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

100 105 110

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 105

Glu Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 106

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 106

Ser Ser Asp Gly Asp Ser

1 5

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 107

Glu Ile Arg Leu Arg Gly Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 108

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 108

Asp Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 109

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 109

Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Ile Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 110

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 110

Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His Gly Ile Ser Pro Met His

1 5 10 15

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 111

Arg Ala Ser Asn Leu Lys Phe

1 5

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 112

Gln Gln Ser Asn Glu Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 113

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 113

gaagtgaagt tggtgaggc tggggagac ttggtaaac ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctgaatt cacttcagt gattatgcc tgcgggt tcggcagact 120

ccggcgaaga ggctggagt ggtcgatac attagtagt atgggtatag tacctactat 180

ccggacaata ttaaggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctatac 240

ctgcaaatga acagtctgag gtctgaggac acggccatgt attttgtgc aagagaaata 300

cggttaagg ggtacttcga tgtctgggc gcagggacca cggtcacgt ctcctca 357

<210> 114

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 114

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc	60
atatcctgca gagccagtga aagtgtttt ggtcatggca ttagtcctat gcactggtac	120
cagcagaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcattccaa cctaaaattt	180
gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattat	240
cctgtggagg ctgtatgttg tgcacacat tactgtcagc aaagtaatga atatcctgg	300
acgttcggtg gaggcaccaa gctggagatc aaa	333

<210> 115

<211

> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 115

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

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

Ala Arg Glu Ile Arg Leu Arg Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 116

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 116

Glu Val Lys 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 Glu Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Asn Ile

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 Met Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ile Arg Leu Arg Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 117

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 117

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Pro 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 Met Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ile Arg Leu Arg Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 118

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Gly Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Met Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ile Arg Leu Arg Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 119

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 119

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 Glu Ser Val Phe Gly His

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

<210> 120

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 120

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 121

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 121

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 Glu Ser Val Phe Gly His

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65	70	75	80
----	----	----	----

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

<210> 122

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 122

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95

Glu Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 123

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 123

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His
 20 25 30

Gly Ile Ser Pro Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Lys Phe Gly Ile Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95

Glu Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 124

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 124

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Lys Phe Gly Ile Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 125

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 125

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His

20 25 30

Gly Ile Ser Pro Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 126

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 126

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Lys Phe Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 127

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 127

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Phe Gly His

20 25 30

Gly Ile Ser Pro Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Lys Phe Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

<210> 128

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 128

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His

20 25 30

Gly Ile Ser Pro Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Ser Leu Lys Phe Gly Ile Pro Ala

50	55	60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn			
65	70	75	80

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

<210> 129

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 129

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly			
1	5	10	15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His			
20	25	30	

Gly Ile Ser Pro Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro			
35	40	45	

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Lys Ser Gly Ile Pro Ala			
50	55	60	

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

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

<210> 130

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 130

Asp 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 Glu Ser Val Phe Gly His

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 131

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 131

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Pro Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

<210> 132

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 132

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Phe Gly His

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Lys Ser Gly Ile Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 133

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 133

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Phe Gly His
20 25 30

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

35 40 45

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

<210> 134

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 134

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Phe Gly His

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Lys Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 135

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 135

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100	105	110
<210> 136		
<211> 111		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"		
<400> 136		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Phe Gly His		
20	25	30
Gly Ile Ser Pro Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro		
35	40	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser		
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
65	70	75
Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn		
85	90	95
Glu Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
100	105	110
<210> 137		
<211> 111		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"		
<400> 137		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly		

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Phe Gly His

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Lys Ser Gly Ile Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 138

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 138

Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His Ile Ser Pro Leu His

1 5 10 15

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 139

Arg Ala Ser Asn Arg Lys Thr

1 5

<210> 140

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 140

Arg Ala Ser Glu Ser Ile Phe Gly His Gly Ile Ser Pro Met His

1 5 10 15

<210> 141

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 141

Arg Ala Ser Ser Leu Lys Phe

1 5

<210> 142

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 142

Arg Ala Ser Asn Leu Lys Ser

1 5

<210> 143

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 143

Arg Ala Ser Asn Leu Lys Thr

1 5

<210> 144

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 144

Arg Ala Ser Glu Ser Ile Phe Gly His Gly Ile Ser Pro Leu His

1 5 10 15

<210> 145

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 145

Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Asn Ile Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 146

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 146

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

1 5 10 15

Gly

<210> 147

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 147

Gly Gly Gly Leu Leu Gly Asp Phe Phe Arg Lys Ser Lys Glu Lys Ile

1 5 10 15

Gly Lys Glu Phe Lys Arg Ile Val Gln Arg Ile Lys Asp Phe Leu Arg

20 25 30

Asn Leu Val Pro Arg Thr Glu Ser

35 40

<210> 148

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 148

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

1 5 10 15

Lys Lys Val Val Thr Thr Ala Lys Lys Pro Leu Ile Val

20 25

<210> 149

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 149

Gly Gly Gly Val Asn Trp Lys Lys Ile Leu Gly Lys Ile Ile Lys Val

1 5 10 15

Val Lys

<210> 150

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 150

Gly Gly Gly Thr Leu Ile Ser Trp Ile Lys Asn Lys Arg Lys Gln Arg

1 5 10 15

Pro Arg Val Ser Arg Arg Arg Arg Arg Gly Gly Arg Arg Arg Arg

20 25 30

<210> 151

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 151

Gly Gly Gly Gly Ile Gly Ala Ile Leu Lys Val Leu Ala Thr Gly Leu

1 5 10 15

Pro Thr Leu Ile Ser Trp Ile Lys Asn Lys Arg Lys Gln

20 25

<210> 152

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 152

Gly Gly Gly Gly Leu Arg Lys Arg Leu Arg Lys Phe Arg Asn Lys Ile

1 5 10 15

Lys Glu Lys Leu Lys Lys Ile Gly Gln Lys Ile Gln Gly Leu Leu Pro

20 25 30

Lys Leu Ala

35

<210> 153

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 153

Gly Gly Gly Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Ile

1 5 10 15

Lys Lys Tyr Gly Pro Thr Ile Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly

20 25 30

<210> 154

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 154

Gly Gly Gly Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly

1 5 10 15

Val Lys Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Lys Lys Tyr Gly

20 25 30

<210> 155

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 155

Gly Gly Gly Lys Arg Phe Lys Lys Phe Phe Lys Lys Leu Lys Asn Ser

1 5 10 15

Val Lys Lys Arg Ala Lys Lys Phe Phe Lys Lys Pro Arg Val Ile Gly

20 25 30

Val Ser Ile Pro Phe

35

<210> 156

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 156

Gly Gly Gly Lys Phe Phe Arg Lys Leu Lys Ser Val Lys Lys Arg

1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Phe Lys Lys Pro Arg Val Ile Gly Val Ser Ile Pro

20 25 30

Phe

<210> 157

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 157

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10 15

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

20 25 30

<210> 158

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 158

Gly Ile Gly Lys Phe Leu Lys Lys Ala Lys Lys Cys Gly Lys Ala Cys

1 5 10 15

Val Lys Ile Leu Lys Lys

20

<210> 159

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 159

Gly Gly Gly Arg Cys Lys Arg Phe Arg Lys Lys Cys Lys Lys Leu

1 5 10 15

Phe Lys Lys Leu Ser Pro Val Ile Pro Leu Leu His Leu Gly

20 25 30

<210> 160

<211> 5

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid

<400> 160

Leu Pro Xaa Thr Gly

1 5

<210> 161

<211> 5

<212> PRT

<213> Staphylococcus pyogenes

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid

<400> 161

Leu Pro Xaa Thr Ala

1 5

<210> 162

<211> 5

<212> PRT

<213> Staphylococcus sp.

<400> 162

Leu Pro Glu Thr Gly

1 5

<210> 163

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 163

Gly Gly Gly Gly Ile Gly Lys Phe Leu Lys Lys Ala Lys Lys Phe Gly

1 5 10 15

Lys Ala Phe Val Lys Ile Leu Lys Lys

20 25

<210> 164

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(6)

<223> Dab

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(11)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(10)

<223> Dab

<400> 164

Gly Gly Gly Xaa Xaa Xaa Leu Phe Xaa Xaa Leu

1 5 10

<210> 165

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> /replace="Val"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"

<400> 165

Tyr Ile Ser Ser Asp Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Asn Ile Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 166

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Ile"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223>

> /replace="Leu"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 166

Arg Ala Ser Glu Ser Val Phe Gly His Gly Ile Ser Pro Met His

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 167

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Arg"
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> /replace="Thr" or "Ser"

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(7)
 <223> /note="Variant residues given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"

<400> 167
 Arg Ala Ser Asn Leu Lys Phe
 1 5
 <210> 168
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Formylglycine
 <400> 168

Leu Xaa Thr Pro Ser Arg
 1 5

<210> 169
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 169

Leu Cys Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 170

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 170

Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg

1 5

<210> 171

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 171

Ser Gln Leu Leu Thr Gly Arg

1 5

<210> 172

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 172

Ala Ala Phe Met Thr Gly Arg

1 5

<210> 173

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 173

Ala Ala Phe Leu Thr Gly Arg

1 5

<210> 174

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 174

Ser Ala Phe Leu Thr Gly Arg

1 5

<210> 175

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 175

Ala Ser Ile Leu Thr Gly Lys

1 5

<210> 176

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 176

Val Ser Phe Leu Thr Gly Arg

1 5

<210> 177

<211

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 177

Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu

1 5

<210> 178

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 178

Ala Ser Ile Leu Ile Thr Gly

1 5

<210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 179

Ser Ala Ile Met Thr Gly Arg

1 5

<210> 180

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 180

Ser Ala Ile Val Thr Gly Arg

1 5

<210> 181

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 181

Thr Asn Leu Trp Arg Gly

1 5

<210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 182

Thr Asn Leu Trp Arg Gly Gln

1 5

<210> 183

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 183

Thr Asn Leu Cys Ala Ala Ser

1 5

<210> 184

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 184

Val Ser Leu Trp Thr Gly Lys

1 5

<210> 185

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 185

Ser Met Leu Leu Thr Gly

1 5

<210> 186

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 186

Ser Met Leu Leu Thr Gly Asn

1 5

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 187

Ser Met Leu Leu Thr Gly Thr

1 5

<210> 188

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 188

Ala Ser Phe Met Ala Gly Gln

1 5

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 189

Gly Ser Leu Phe Thr Gly Arg

1 5

<210> 190

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Ala"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 190

Cys Gly Pro Ser Arg Met Ser

1 5

<210> 191

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><

221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Ala"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 191

Cys Gly Pro Ser Arg Met

1 5

<210> 192

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 192

Met Cys Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 193

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 193

Val Cys Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 194

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 194

Leu Cys Ser Pro Ser Arg

1 5

<210> 195

<211> 6

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 195

Leu Cys Ala Pro Ser Arg

1 5

<210> 196

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 196

Leu Cys Val Pro Ser Arg

1 5

<210> 197

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 197

Leu Cys Gly Pro Ser Arg

1 5

<210> 198

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 198

Ile Cys Thr Pro Ala Arg

1 5

<210> 199

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 199

Leu Cys Thr Pro Ser Lys

1 5

<210> 200

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 200

Met Cys Thr Pro Ser Lys

1 5

<210> 201

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 201

Val Cys Thr Pro Ser Lys

1 5

<210> 202

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 202

Leu Cys Ser Pro Ser Lys

1 5

<210> 203

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 203

Leu Cys Ala Pro Ser Lys

1 5

<210> 204

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 204

Leu Cys Val Pro Ser Lys

1 5

<210> 205

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 205

Leu Cys Gly Pro Ser Lys

1 5

<210> 206

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 206

Leu Cys Thr Pro Ser Ala

1 5

<210> 207

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 207

Ile Cys Thr Pro Ala Ala

1 5

<210> 208

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 208

Met Cys Thr Pro Ser Ala

1 5

<210> 209

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 209

Val Cys Thr Pro Ser Ala

1 5

<210> 210

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 210

Leu Cys Ser Pro Ser Ala

1 5

<210> 211

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 211

Leu Cys Ala Pro Ser Ala

1 5

<210> 212

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 212

Leu Cys Val Pro Ser Ala

1 5

<210> 213

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 213

Leu Cys Gly Pro Ser Ala

1 5

<210> 214

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 214

Leu Xaa Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 215

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 215

Met Xaa Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 216

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 216

Val Xaa Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 217

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 217

Leu Xaa Ser Pro Ser Arg

1 5

<210> 218

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 218

Leu Xaa Ala Pro Ser Arg

1 5

<210> 219

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 219

Leu Xaa Val Pro Ser Arg

1 5

<210> 220
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Formylglycine
<400> 220
Leu Xaa Gly Pro Ser Arg
1 5
<210> 221
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223>
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Formylglycine
<400> 221
Ile Xaa Thr Pro Ala Arg
1 5
<210> 222
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 222

Leu Xaa Thr Pro Ser Lys

1 5

<210> 223

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 223

Met Xaa Thr Pro Ser Lys

1 5

<210> 224

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 224

Val Xaa Thr Pro Ser Lys

1 5

<210> 225

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 225

Leu Xaa Ser Pro Ser Lys

1 5

<210> 226

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 226

Leu Xaa Ala Pro Ser Lys

1 5

<210> 227

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 227

Leu Xaa Val Pro Ser Lys

1 5

<210> 228

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 228

Leu Xaa Gly Pro Ser Lys

1 5

<210> 229

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 229

Leu Xaa Thr Pro Ser Ala

1 5

<210> 230

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 230

Met Xaa Thr Pro Ser Ala

1 5

<210> 231

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 231

Val Xaa Thr Pro Ser Ala

1 5

<210> 232

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 232

Leu Xaa Ser Pro Ser Ala

1 5

<210> 233

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 233

Leu Xaa Ala Pro Ser Ala

1 5

<210> 234

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 234

Leu Xaa Val Pro Ser Ala

1 5

<210> 235

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Formylglycine

<400> 235

Leu Xaa Gly Pro Ser Ala

1 5

<210> 236

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 236

Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 237

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 237

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 238

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 238

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 239

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 239

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 240

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 240

Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 241

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 241

Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 242

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 242

Gly Ser Ser Ser Gly

1 5

<210> 243

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 243

Leu Cys Thr Pro Ser Arg Gly Gly Gly Leu Cys Thr Pro Ser Arg

1 5 10 15

<210> 244

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
Sortase A recognition sequence"

<400> 244

Leu Pro Glu Thr Gly Gly

1 5

<210> 245

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 245

Gly Ile Gly Lys Phe Leu Lys Lys Ala Lys Lys Phe Gly Lys Ala Phe

1 5 10 15

Val Lys Ile Leu Lys Lys

20

<210> 246

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 246

Gly Gly Gly Lys Phe Phe Arg Ala Leu Lys Lys Ser Val Ala Lys Arg

1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Phe Lys Ala Pro Arg Val Ile Gly Val Ser Ile Pro

20

25

30

Phe

<210> 247

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 247

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe

<210> 248

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 248

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe

<210> 249

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 249

Gly Gly Gly Lys Phe Phe Ala Lys Leu Lys Lys Ser Val Lys Lys Arg

1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Phe Lys Lys Pro Ala Val Ile Gly Val Ser Ile Pro

20 25 30

Phe

<210> 250

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 250

Gly Gly Gly Lys Phe Phe Ala Lys Leu Lys Lys Ser Val Lys Lys Arg

1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Phe Ala Lys Pro Arg Val Ile Gly Val Ser Ile Pro

20 25 30

Phe

<210> 251

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 251

Gly Gly Gly Lys Phe Ser Lys Leu Lys Lys Ser Val Lys Lys Arg

1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Phe Ser Lys Pro Arg Val Ile Gly Val Ser Ile Pro

20 25 30

Phe

<210> 252

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 252

Gly Gly Gly Ala Phe Phe Ala Lys Leu Lys Lys Ser Val Lys Lys Arg
 1 5 10 15
 Ala Lys Glu Phe Phe Lys Lys Pro Arg Val Ile Gly Val Ser Ile Pro
 20 25 30

Phe

<210> 253

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 253

Gly Gly Gly Lys Phe Phe Arg Lys Leu Lys Lys Ser Val Lys Lys Arg
 1 5 10 15
 Ala Lys Glu Phe Phe Ala Lys Pro Ala Val Ile Gly Val Ser Ile Pro
 20 25 30

Phe

<210> 254

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 254

Gly Gly Gly Glu Glu Glu Ala Ala Gly Lys Phe Phe Arg Lys

1 5 10 15
 Leu Lys Lys Ser Val Lys Lys Arg Ala Lys Glu Phe Phe Lys Lys Pro
 20 25 30

Arg Val Ile Gly Val Ser Ile Pro Phe

35 40

<210> 255

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 255

Gly Gly Gly Lys Phe Phe Arg Lys Leu Lys Lys Ser Val Lys Lys Arg

1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Phe Lys Lys Pro Arg Val Ile Gly Val Ser Ile Pro

20 25 30

Phe Ala Ala Ala Gly Glu Glu Glu

35 40

<210> 256

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 256

Gly Gly Gly Lys Phe Phe Arg Lys Leu Lys Lys Ser Val Lys Lys Arg

1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Phe Lys Lys Pro Arg Val Ile Gly Val Ser Ile Pro

20 25 30

Phe Ala Ala Ala Gly Ala Val Glu Asp Leu Glu Asp

35 40

<210> 257

<211> 49

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 257

Asn Arg Gly Glu Cys Pro Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1	5	10	15
Ser Gly			
20	25	30	
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ala Ser Leu Pro Glu Thr Gly Ser			
35	40	45	
Gly			

<210> 258

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400>

> 258

Pro Gly Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1	5	10	15
Ser Gly			
20	25	30	
Ser Ala Ser Leu Pro Glu Thr Gly Ser Gly			
35	40		

<210> 259

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

6xHis tag"

<400> 259

His His His His His His

1 5

<210> 260

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Sortase A recognition sequence"

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid

<400> 260

Leu Pro Xaa Thr Gly

1 5

<210> 261

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Sortase A recognition sequence"

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid

<400> 261

Leu Pro Xaa Thr Gly Gly Gly

1 5