(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0069961
(43) 공개일자 2022년05월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *G01N 33/68* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7012176
(22) 출원일자(국제) 2020년09월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년04월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/050380
(87) 국제공개번호 WO 2021/050857
국제공개일자 2021년03월18일
(30) 우선권주장
62/900,118 2019년09월13일 미국(US)
62/936,913 2019년11월18일 미국(US)

(71) 출원인
메모리얼 슬로안 케터링 캔서 센터
미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275
트라이-인스티튜셔널 테라퓨틱스 디스커버리 인스티튜트 인코포레이티드
미국 뉴욕 10021 뉴욕 박스 300 이스트 69티에이치 스트리트 413
(뒷면에 계속)
(72) 발명자
다니얀 앤서니
미국 뉴욕주 10022 뉴욕 아파트먼트 12C 이스트 60번 스트리트 303
브렌트젠스 레니어 제이.
미국 뉴저지주 07078 쇼트 힐즈 올드 쇼트 힐즈 로드 140
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인태평양

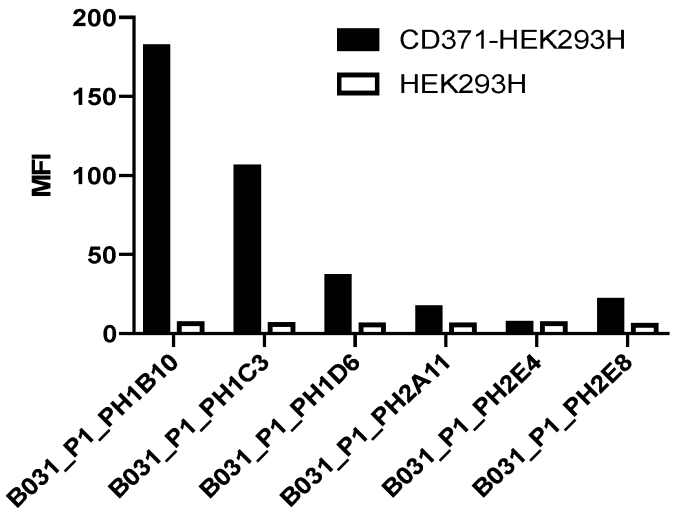
전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 **항-CD371 항체 및 그의 용도**

(57) 요 약

본 개시된 주제는 CD371에 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편 및 이러한 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 이용하는 방법을 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 또는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
G01N 33/6872 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
G01N 2333/70596 (2013.01)

(71) 출원인
슬로안-케테링인스티튜트퍼캔서리서치
미국, 뉴욕10065, 뉴욕, 요크애버뉴1275
메모리얼 하스피틀 포 캔서 앤드 얼라이드 디지즈스
미국 뉴욕주 10065 뉴욕 요크 애비뉴 1275

(72) 발명자
로렌즈 이보 씨.
미국 뉴욕주 10021 뉴욕 박스 300 이스트 69번 스트리트 413
폴 메리 앤
미국 뉴욕주 11106 아스토리아 아파트먼트 301 버넌 블러바드 31-01

명 세 서

청구범위

청구항 1

서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 또는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 2

서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 또는 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 3

(a) 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 또는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

(b) 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 또는 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;을 포함하는 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 4

중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서,

상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은

(a) 서열번호 1에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 2에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(b) 서열번호 3에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 4에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(c) 서열번호 5에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 6에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(d) 서열번호 7에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 8에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어

도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(e) 서열번호 9에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 10에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및

(f) 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 5

서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 또는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 6

서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 또는 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 7

(a) 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 또는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

(b) 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 또는 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;을 포함하는 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 8

청구항 1 내지 청구항 7 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 서열번호 1에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 2에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(b) 서열번호 3에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 4에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(c) 서열번호 5에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 6에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(d) 서열번호 7에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 8에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(e) 서열번호 9에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 10에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및

(f) 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 9

CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;을 포함하는 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서,

상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 CDR3 도메인은

(a) 서열번호 30에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 33에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(b) 서열번호 36에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 39에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(c) 서열번호 42에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 45에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(d) 서열번호 48에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 51에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(e) 서열번호 54에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 57에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; 및

(f) 서열번호 60에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 63에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;으로부터 선택되는 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 10

청구항 9에 있어서,

상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 CDR2 도메인은

(a) 서열번호 29에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 32에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

(b) 서열번호 35에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 38에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

(c) 서열번호 41에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 44에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

(d) 서열번호 47에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 50에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

(e) 서열번호 53에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 56에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

(f) 서열번호 59에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 62에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;로부터 선택되는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 11

청구항 9 또는 청구항 10에 있어서,

상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 CDR1 도메인은

(a) 서열번호 28에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 31에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

(b) 서열번호 34에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 37에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

(c) 서열번호 40에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 43에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

(d) 서열번호 46에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 49에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

(e) 서열번호 52에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 55에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 및

(f) 서열번호 58에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 61에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;로부터 선택되는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 12

청구항 9 내지 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CDR 서열 중 하나 이상은 최대 약 5개의 아미노산 치환을 갖는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 13

청구항 9 내지 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CDR 서열 중 하나 이상은 최대 약 3개의 아미노산 치환을 갖는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 14

(a) 서열번호 28에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 29에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 30에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(b) 서열번호 34에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 35에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 36에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(c) 서열번호 40에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 41에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 42에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(d) 서열번호 46에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 47에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 48에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(e) 서열번호 52에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 53에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 54에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 또는

(f) 서열번호 58에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 59에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 60에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR 3;을 포함하는 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 15

(a) 서열번호 31에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 32에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 33에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(b) 서열번호 37에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 38에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 38에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(c) 서열번호 43에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 44에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 45에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(d) 서열번호 49에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 50에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 51에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(e) 서열번호 55에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 56에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 57에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; 또는

(f) 서열번호 61에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 62에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 63에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR

3;을 포함하는 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 16

(a) 서열번호 28에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 29에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 30에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 31에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 32에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 33에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(b) 서열번호 34에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 35에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 36에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 37에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 38에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 39에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(c) 서열번호 40에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 41에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 42에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 43에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 44에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 45에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(d) 서열번호 46에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 47에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 48에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 49에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 50에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 51에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(e) 서열번호 52에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 53에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 54에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 55에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 56에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 57에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; 또는

(f) 서열번호 58에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 59에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 60에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 61에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 62에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 63에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;을 포함하는 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 17

청구항 1 내지 청구항 16 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열번호 15에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 단편을 포함하는 CD371에 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 18

청구항 1 내지 청구항 17 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 CD371에 대한 결합을 위해 교차-경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 19

청구항 1 내지 청구항 17 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 CD371 상의 동일한 에피토프에 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 20

청구항 1 내지 청구항 19 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체의 서열은 경쇄-중쇄 가변 배향(V_L-V_H)인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 21

청구항 1 내지 청구항 20 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 1×10^{-7} M 내지 약 1×10^{-8} M 또는 약 1×10^{-9} M 내지 약 1×10^{-8} M의 해리 상수(K_D)로 인간 CD371에 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 22

서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 또는 서열번호 21에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 23

청구항 1 내지 청구항 22에 있어서,

상기 항체는 인간 가변 영역 골격 영역을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 24

청구항 1 내지 청구항 23 중 어느 한 항에 있어서,

완전한 인간 또는 그의 항원-결합 단편인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 25

청구항 1 내지 청구항 23 중 어느 한 항에 있어서,

키메라 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 26

청구항 1 내지 청구항 23 중 어느 한 항에 있어서,

인간화 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 항체 또는 그의 항원-결합 부위.

청구항 27

청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체의 항원-결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 가변 단편(Fv), 또는 단일 사슬 가변 영역(scFv)인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 28

청구항 1 내지 청구항 27 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물.

청구항 29

청구항 28에 있어서,

약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물인 조성물.

청구항 30

치료제에 연결된 청구항 1 내지 청구항 27 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 면역접합체.

청구항 31

청구항 30에 있어서,

상기 치료제는 약물, 세포독소, 또는 방사성 동위원소인 면역접합체.

청구항 32

청구항 30 또는 청구항 31의 면역접합체를 포함하는 조성물.

청구항 33

청구항 32에 있어서,

약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물인 조성물.

청구항 34

제2 기능성 모이어티에 연결된 청구항 1 내지 청구항 27 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 양특이성 분자.

청구항 35

청구항 34에 있어서,

상기 제2 기능성 모이어티는 상기 항체 또는 항원 결합 그의 단편과 상이한 결합 특이성을 갖는 양특이성 분자.

청구항 36

청구항 34 또는 청구항 35의 양특이성 분자를 포함하는 조성물.

청구항 37

청구항 36에 있어서,

약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물인 조성물.

청구항 38

청구항 1 내지 청구항 27 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산.

청구항 39

청구항 38의 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터.

청구항 40

청구항 39의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 41

세포 또는 조직을 청구항 1 내지 청구항 27 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 접촉시키는 단계로서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 검출가능한 표지를 포함하고; 및

상기 세포 또는 조직과 연합된 검출가능한 표지의 양을 측정함으로써 상기 세포 또는 조직에 결합된 표지된 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양을 결정하는 단계;를 포함하는 전체 세포 또는 조직에서 CD371을 검출하기 위한 방법으로서,

상기 결합된 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양은 상기 세포 또는 조직에서 CD371의 양을 시사하는 방법.

청구항 42

청구항 1 내지 청구항 27 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 청구항 30 또는 청구항 31의 면역접합체, 청구항 34 또는 청구항 35의 양특이성 분자, 또는 청구항 28, 청구항 29, 청구항 32, 청구항 33, 청구항 36, 및 청구항 37 중 어느 한 항의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 부담을 감소시키는 방법.

청구항 43

청구항 42에 있어서,

상기 방법은 상기 대상체에서 종양 세포의 수를 감소시키고, 종양 크기를 감소시키고, 및/또는 종양을 근절하는

방법.

청구항 44

청구항 1 내지 청구항 27 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 청구항 30 또는 청구항 31의 면역접합체, 청구항 34 또는 청구항 35의 양특이성 분자, 또는 청구항 28, 청구항 29, 청구항 32, 청구항 33, 청구항 36, 및 청구항 37 중 어느 한 항의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 또는 신생물을 치료 및/또는 예방하는 방법.

청구항 45

청구항 1 내지 청구항 27 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 청구항 30 또는 청구항 31의 면역접합체, 청구항 34 또는 청구항 35의 양특이성 분자, 또는 청구항 28, 청구항 29, 청구항 32, 청구항 33, 청구항 36, 및 청구항 37 중 어느 한 항의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 종양 또는 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘이는 방법.

청구항 46

청구항 45에 있어서,

상기 방법은 상기 대상체에서 종양 부담을 감소시키거나 근절할 수 있는 방법.

청구항 47

청구항 42 내지 청구항 46 중 어느 한 항에 있어서,

상기 종양 또는 신생물은 급성 골수성 백혈병(AML), 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 교모세포종, 골수이형성 증후군(MDS), 및 만성 골수성 백혈병(CML)으로부터 선택되는 방법.

청구항 48

청구항 42 내지 청구항 47 중 어느 한 항에 있어서,

상기 종양 또는 신생물은 AML인 방법.

청구항 49

청구항 42 내지 청구항 48 중 어느 한 항에 있어서;

상기 대상체는 인간인 방법.

청구항 50

청구항 1 내지 청구항 27 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는, 대상체에서 종양 부담을 감소시키고, 대상체에서 종양 또는 신생물을 치료 및/또는 예방하고, 및/또는 종양 또는 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘이기 위한 키트.

청구항 51

청구항 50에 있어서,

상기 키트는 대상체에서 종양 또는 신생물을 치료 및/또는 예방하고, 및/또는 종양 또는 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘이기 위하여 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 이용하기 위한 기록된 설명서를 추가로 포함하는 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 교차-참조**

[0002] 본 출원은 그 내용 전체가 인용에 의해 본 명세서에 통합되고 각각에 대한 우선권이 주장되는 2019년 9월 13일자로 출원된 미국 가출원 제62/900,118호 및 2019년 11월 18일자로 출원된 미국 가출원 제62/936,913호에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] **서열목록**

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 ASCII 포맷으로 제출되고, 그 전체가 인용에 의해 통합되는 서열목록을 포함한다. 2020년 9월 11일자로 생성된 상기 ASCII 사본은 그 명칭이 0727341146_ST25이고, 크기가 58,682 바이트이다.

[0005] **1. 발명의 분야**

[0006] 본 개시된 주제는 CD371에 결합하는 항체, 및 이러한 항체의 이용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] **2. 발명의 배경**

[0008] CD371(CEC12A)은 DCAL-2, MICL 또는 CLL-1로도 알려져 있으며, 30 kD의 C-타입 렉틴(lectin) 막통과 당단백질이다. 이것은 단핵구, 과립구, 자연 살해(NK) 세포, 및 호염기구 상에 발현된다. CD371은 Src 상동성 포스파타아제(phosphatase) SHP-1 및 SHP-2를 그 인산화된 세포질 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프(ITIM)로 모집하는 면역억제성 수용체이다(Sancho et al., *Annu Rev. Immunol* (2012); 30:491-529; Yan et al., Front Immunol (2015);6:408; Lahoud et al., *J Immunol* (2011);187:842). CD371은 자가면역 및 염증성 질환을 제어하는 음성 조절성 요산 결정(일나트륨 유레이트, MSU) 수용체로 연관되어 왔다(Neumann et al., *Immunity* (2014);40:389-99). CD371은 과립구 및 단핵구 기능의 음성 조절자(regulator)이다(Marshall et al., *J Biol Chem* (2004);279(15):14792-802; Pye et al., *Eur J Immunol* (2008);38(4):1157-63). CD371의 비정상적 발현은 급성 골수성 백혈병(AML) 및 골수이형성 증후군(MDS)에서 보고되어 왔다(Sadonik et al., *Blood* (2016);128:4234; Toft-Petersen et al., *Br J Haematol* (2016);175(3):393-41). 최근의 연구는 CD371이 급성 골수성 백혈병(AML)의 92%에서 발현되고, 과립구-대식세포 전구세포(GMP) 상에는 없음을 보여준다(Bakker et al., *Cancer Res.* (2004);64(22):8443-50). CD371은 또한 무한정 스스로 새롭게 하는 능력을 갖고 CD371의 특징적 표현형을 갖는 많은 미분화(blast) 딸세포를 생산하는 백혈병 줄기 세포(LSC) 상에 발현되어서, 백혈병 재발의 가장 중요한 원인 중 하나로 작용한다(Siveen et al., *Mol Cancer* (2017);16:13; Yoshida et al., *Cancer Sci* (2016);107:5-11). 질환에서 CD371에 대한 현저한 역할을 고려할 때, CD371에 결합하는 항체 및 이러한 제제를 이용하는 방법이 요망된다.

발명의 내용

[0009] **3. 발명의 요약**

[0010] 본 개시된 주제는 CD371에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 및 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 이용하는 방법을 제공한다.

[0011] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 또는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0012] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 또는 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0013] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 또는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 또는 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 적어도 약 100% 상동성 또

는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0014] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은

[0015] (a) 서열번호 1에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 2에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0016] (b) 서열번호 3에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 4에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0017] (c) 서열번호 5에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 6에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0018] (d) 서열번호 7에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 8에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0019] (e) 서열번호 9에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 10에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및

[0020] (f) 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0021] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 또는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 또는 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0022] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 또는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 또는 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;을 포함한다.

[0023] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은

[0024] (a) 서열번호 1에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 2에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0025] (b) 서열번호 3에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 4에 나타낸 아미노산 서열을

포함하는 경쇄 가변 영역;

[0026] (c) 서열번호 5에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 6에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0027] (d) 서열번호 7에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 8에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0028] (e) 서열번호 9에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 10에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및

[0029] (f) 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0030] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역;을 포함하고, 여기서 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 CDR3 도메인은

[0031] (a) 서열번호 30에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 33에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0032] (b) 서열번호 36에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 39에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0033] (c) 서열번호 42에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 45에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0034] (d) 서열번호 48에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 51에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0035] (e) 서열번호 54에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 57에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; 및

[0036] (f) 서열번호 60에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 서열번호 63에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0037] 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 부위의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 CDR2 도메인은

[0038] (a) 서열번호 29에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 32에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0039] (b) 서열번호 35에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 38에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0040] (c) 서열번호 41에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 44에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0041] (d) 서열번호 47에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 50에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;

[0042] (e) 서열번호 53에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 56에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

[0043] (f) 서열번호 59에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 62에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2;로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0044] 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 부위의 항-CD371 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 CDR1 도메인은

[0045] (a) 서열번호 28에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호

31에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0046] (b) 서열번호 34에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 37에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0047] (c) 서열번호 40에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 43에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0048] (d) 서열번호 46에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 49에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0049] (e) 서열번호 52에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 55에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 및

[0050] (f) 서열번호 58에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 서열번호 61에 나타낸 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0051] 소정 구현예에서, 상기 CDR 서열 중 하나 이상은 최대 약 5개의 아미노산 치환을 갖는다. 소정 구현예에서, 상기 CDR 서열 중 하나 이상은 최대 약 3개의 아미노산 치환을 갖는다.

[0052] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은

[0053] (a) 서열번호 28에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 29에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 30에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0054] (b) 서열번호 34에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 35에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 36에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0055] (c) 서열번호 40에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 41에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 42에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0056] (d) 서열번호 46에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 47에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 48에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0057] (e) 서열번호 52에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 53에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 54에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3, 또는

[0058] (f) 서열번호 58에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 59에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 60에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;을 포함한다.

[0059] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은

[0060] (a) 서열번호 31에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 32에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 33에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0061] (b) 서열번호 37에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 38에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 39에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0062] (c) 서열번호 43에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 44에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 45에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0063] (d) 서열번호 49에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 50에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 51에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0064] (e) 서열번호 55에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 56에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 57에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3, 또는

[0065] (f) 서열번호 61에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 62에 나타낸 아미노산 서

열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 63에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;을 포함한다.

[0066] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은

[0067] (a) 서열번호 28에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 29에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 30에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 31에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 32에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 33에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0068] (b) 서열번호 34에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 35에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 36에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 37에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 38에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 39에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0069] (c) 서열번호 40에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 41에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 42에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 43에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 44에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 45에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0070] (d) 서열번호 46에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 47에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 48에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 49에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 50에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 51에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0071] (e) 서열번호 52에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 53에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 54에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 55에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 56에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 57에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; 또는

[0072] (f) 서열번호 58에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 59에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 60에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 61에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 62에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 63에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;을 포함한다.

[0073] 본 개시된 주제는 임의의 상기 기술된 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 CD371에 대한 결합을 위해 교차-경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0074] 본 개시된 주제는 임의의 상기 기술된 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 CD371 상의 동일한 에피토프(epitope)에 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0075] 소정 구현예에서, 상기 항체의 서열은 경쇄-중쇄 가변 배향(orientation)(V_L-V_H)이다. 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 1×10^{-7} M 내지 약 1×10^{-8} M 또는 약 1×10^{-9} M 및 내지 1×10^{-8} M의 해리 상수(K_D)로 인간 CD371에 결합한다.

[0076] 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 또는 서열번호 21에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.

[0077] 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간 가변 영역 골격 영역(framework region)을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 완전한 인간 또는 그의 항원-결합 단편이다. 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 키메라(chimera) 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 부위는 인간화 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 소정 구현예에서, 상기 항체의 항원-결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 가변 단편(Fv) 또는 단일 사슬 가변 단편(scFv)이다.

[0078] 본 개시된 주제는 또한 치료제에 연결된 본 명세서에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 면역접

합체(immunoconjugate)를 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 치료제는 약물, 세포독소, 또는 방사성 동위원소이다.

[0079] 아울러, 본 개시된 주제는 제2 기능성 모이어티(moiety)에 연결된 본 명세서에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 양특이성(bispecific) 분자를 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 제2 기능성 모이어티는 상기 항체 또는 항원 결합 그의 단편과는 상이한 결합 특이성을 갖는다.

[0080] 본 개시된 주제는 또한 본 명세서에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 본 명세서에 개시된 면역접합체, 또는 본 명세서에 개시된 양특이성 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물이다.

[0081] 게다가, 본 개시된 주제는 본 명세서에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산, 이러한 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터, 및 이러한 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0082] 본 개시된 주제는 전체 세포 또는 조직에서 CD371을 검출하기 위한 방법을 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 방법은 세포 또는 조직을 본 명세서에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 접촉시키는 단계로서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 검출가능한 표지를 포함하고; 및 상기 세포 또는 조직과 연합된 검출가능한 표지(label)의 양을 측정함으로써 상기 세포 또는 조직에 결합된 표지된 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양을 결정하는 단계;를 포함하며, 여기서 상기 결합된 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양은 상기 세포 또는 조직에서 CD371의 양을 시사한다.

[0083] 아울러, 본 개시된 주제는 대상체에서 종양 부담(burden)을 치료하는 방법을 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에 본 명세서에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 그의 면역접합체, 그의 양특이성 분자, 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 방법은 종양 세포의 수를 감소시킨다. 소정 구현예에서, 상기 방법은 종양의 크기를 감소시킨다. 소정 구현예에서, 상기 방법은 대상체에서 종양을 근절한다. 소정 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0084] 아울러, 본 개시된 주제는 대상체에서 종양 또는 신생물을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에 본 명세서에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 그의 면역접합체, 그의 양특이성 분자, 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 종양을 근절한다. 소정 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0085] 게다가, 본 개시된 주제는 종양 또는 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘이는 방법을 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에 본 명세서에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 그의 면역접합체, 그의 양특이성 분자, 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 종양을 근절한다. 소정 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0086] 게다가, 본 개시된 주제는 종양 또는 신생물을 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에 본 명세서에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 그의 면역접합체, 그의 양특이성 분자, 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0087] 소정 구현예에서, 상기 종양 또는 신생물은 급성 골수성 백혈병(AML), 다발성 골수종, 비-호지킨(Non-Hodgkin) 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 교모세포종, 골수이형성 증후군(MDS), 및 만성 골수성 백혈병(CML)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정 구현예에서, 상기 종양은 AML이다.

[0088] 아울러, 본 개시된 주제는 본 명세서에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 그의 면역접합체, 그의 양특이성 분자, 또는 조성물을 포함하는, 대상체에서 종양 부담을 치료하고, 종양 또는 신생물을 치료 및/또는 예방하고, 및/또는 종양 또는 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘이기 위한 키트를 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 키트는 대상체에서 종양 부담을 치료하고, 종양 또는 신생물을 치료 및/또는 예방하고, 및/또는 종양 또는 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘이기 위하여 본 명세서에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 그의 면역접합체, 그의 양특이성 분자, 또는 조성물을 이용하기 위한 기록된 설명서를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0089] **4. 도면의 간단한 설명**

예로서 제공될 뿐 본 발명을 기술된 특정 구현예로만 한정하기 위한 의도는 아닌 다음의 상세한 설명은 첨부되

는 도면과 함께 이해될 수 있다.

도 1은 인간 CD371로 형질감염된 HEK293H 세포에 대한 항-CD371 단일클론 파지 제조물(monoclonal phage prep)의 결합을 도시한다.

도 2a 및 도 2b는 OCI 세포에 대한 인간 IgG1로서 포맷화된 1B10 및 1C3의 결합을 도시한다. 도 2a는 B10("1B10"으로 나타냄)을 보여준다. 도 2b는 C3(또는 "1C3"으로 나타냄)을 보여준다.

도 3은 인간 CD371을 발현하는 HEK293 세포에 대한 scFv-Fc 융합 단백질 및 scFv 단편의 결합을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0090] **5. 발명의 구현예의 상세한 설명**

[0091] 본 개시된 주제는 항-CD371 항체를 제공한다. 본 개시의 비제한적 구현예가 본 명세서 및 실시예에 의해 기술된다.

[0092] 개시의 명확성의 목적을 위해 그리고 제한하지 않으면서, 상세한 설명은 다음의 서브섹션(subsection)으로 나누어진다:

[0093] 5.1. 정의;

[0094] 5.2. CD371;

[0095] 5.3. 항-CD371 항체;

[0096] 5.4. 항체 또는 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산;

[0097] 5.5. 약학적 조성물 및 치료 방법;

[0098] 5.6. 키트; 및

[0099] 5.7. 검출 방법.

[0100] *5.1. 정의*

[0101] 이어지는 상세한 설명에서, 소정의 관례가 용어의 이용과 관련하여 이어질 것이다. 일반적으로, 본 명세서에서 사용되는 용어는 본 기술분야의 기술자에게 알려진 용어의 의미와 일치하게 해석되어야 하는 것을 의도한다.

[0102] "항원-결합 단백질"은 항원-결합 영역 또는 항원-결합 부위를 포함하는, 즉 이것이 결합하는 다른 분자에 강한 친화도를 갖는 단백질 또는 폴리펩티드이다. 항원-결합 단백질은 항체, 키메라 항원 수용체(CAR) 및 융합 단백질을 포괄한다.

[0103] 본 기술분야에 알려진 용어인 "항체" 및 "항체들"은 면역 시스템의 항원 결합 단백질을 나타낸다. 용어 "항체"는, 본 명세서에서 언급될 때, 항원-결합 영역을 갖는 전체, 전장(full length) 항체, 및 "항원-결합 부위" 또는 "항원-결합 영역"이 유지되는 임의의 그의 단편, 또는 그의 단일 사슬, 예를 들면, 단일 사슬 가변 단편(scFv)을 포함한다. 자연 발생형 "항체"는 디설파이드 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 당단백질이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 V_H로 약칭됨) 및 중쇄 불변(C_H) 영역을 포함한다. 상기 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 V_L로 약칭됨) 및 경쇄 불변 C_L 영역을 포함한다. 상기 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인, C_L을 포함한다. 상기 V_H 및 V_L 영역은 골격 영역(FR)으로 명명된, 보다 보존된 영역과 함께 배치되는, 상보성 결정 영역(CDR)으로 명명되는 고가변성 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L은 다음의 순서: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4로 아미노-말단부터 카복시-말단으로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다. 상기 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 상기 항체의 불변 영역은 면역 시스템의 다양한 세포(예컨대, 이펙터(effector) 세포) 및 전통적 보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0104] 용어 "인간 항체"는, 본 명세서에서 사용될 때, 상기 골격 및 CDR 영역 모두가 인간 생식계열(germline) 면역글로불린 서열러부터 유래되는 가변 영역을 갖는 항체를 포함하기 위한 의도이다. 아울러, 상기 항체가 분변 영역을 함유한다면, 상기 불변 영역도 또한 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된다. 본 개시된 주제의 인

간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예컨대, 시험관내 무작위 또는 위치-지정 돌연변이화 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입되는 돌연변이)를 포함할 수 있다.

[0105] 용어 "단일클론 항체"는, 본 명세서에서 사용될 때, 실질적으로 균일한 항체의 개체군(population)으로부터 수득된 항체를 나타내며, 즉 상기 개체군을 포함하는 개별 항체는, 예컨대 자연 발생형 돌연변이를 함유하거나 단일클론 항체 제조물을 생산하는 동안에 발생하는 잠재적인 변이체 항체를 제외하고는 동일하거나 및/또는 동일한 에피토프에 결합하고, 이러한 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다. 전형적으로 상이한 결정기(에피토프)를 지향하는 상이한 항체를 포함하는 다클론 항체 제조물과 대조적으로, 단일클론 항체 제조물의 각각의 단일클론 항체는 항원 상의 단일 결정기를 지향한다. 따라서, 수식어 "단일클론"은 실질적으로 균일한 항체의 개체군으로부터 수득될 때의 항체의 특징을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 이해되어서는 안된다. 예를 들면, 본 개시된 주제에 따라 사용되는 단일클론 항체는 하이브리도마(hybridoma) 방법, 재조합 DNA 방법, 파지-디스플레이 방법, 및 인간 면역글로불린 유전자좌(locus)의 전부 또는 일부를 함유하는 유전자이식(transgenic) 동물을 이용하는 방법을 비제한적으로 포함하는 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있으며, 단일클론 항체를 만들기 위한 이러한 방법 및 다른 예시적인 방법은 본 명세서에 기술되어 있다.

[0106] 용어 "재조합 인간 항체"는, 본 명세서에서 사용될 때, 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 모든 인간 항체, 예컨대 (a) 인간 면역글로불린 유전자에 대해 유전자이식 또는 염색체이식된 동물(예컨대, 마우스) 또는 이로부터 제조된 하이브리도마로부터 단리된 항체(아래에 추가로 기술됨), (b) 인간 항체를 발현하기 위해 형질전환된 숙주 세포, 예컨대 트랜스펙토마(transfectoma)로부터 단리된 항체, (c) 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 및 (d) 인간 면역글로불린 유전자 서열을 다른 DNA 서열로 스플라이싱하는 것을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 상기 골격 및 CDR 영역이 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 영역을 갖는다. 그러나, 소정 구현예에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이화(또는, 인간 Ig 서열에 대해 유전자이식된 동물이 사용될 때, 생체내 체세포 돌연변이화)를 거칠 수 있고, 따라서 상기 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은, 인간 생식계열 V_H 및 V_L 서열로부터 유래되고 이와 연관되지만, 생체내에서 인간 항체 생식계열 레퍼토리의 내부에 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0107] 용어 "인간화 항체"는 마우스와 같은 다른 포유류 종의 생식계열로부터 유래되는 CDR 서열이 인간 골격 서열 내로 이식된 항체를 나타내기 위한 의도이다. 부가적인 골격 영역의 변형이 상기 인간 골격 서열 내에 행해질 수 있다.

[0108] 용어 "키메라 항체"는 가변 영역 서열이 한 종으로부터 유래되고 불변 영역 서열이 다른 종으로부터 유래되는 항체, 예컨대 가변 영역 서열이 마우스 항체로부터 유래되고 불변 영역 서열이 인간 항체로부터 유래되는 항체를 나타내기 위한 의도이다.

[0109] 본 명세서에서 사용될 때, "CD371에 특이적으로 결합하는" 항체는 약 5×10^{-7} M 이하, 약 1×10^{-7} M 이하, 약 5×10^{-8} M 이하, 약 1×10^{-8} M 이하, 약 5×10^{-9} M 이하, 약 1×10^{-9} M 이하, 약 5×10^{-10} M 이하, 약 1×10^{-10} M 이하, 약 5×10^{-11} M 이하, 또는 약 1×10^{-11} M 이하의 해리 상수(K_d)로 CD371(예컨대, 인간 CD371)에 결합하는 항체를 나타내기 위한 의도이다.

[0110] 항원, 예컨대 CD371에 대한 결합을 위해 기준(reference) 항체와 "결합을 위해 경쟁하는 항체" 또는 "결합을 위해 교차-경쟁하는 항체"는 경쟁 분석법에서 항원(예컨대, CD371)에 대한 기준 항체의 결합을 50% 이상 차단하는 항체를 나타내고, 역으로 상기 기준 항체는 경쟁 분석법에서 항원(예컨대, CD371)에 대한 항체의 결합을 50% 이상 차단한다. 예시적인 경쟁 분석법은 ["Antibodies", Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY)]에 기술되어 있다.

[0111] 본 명세서에서 사용될 때, "이소형(isotype)"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 암호화된 항체의 부류(class)(예컨대, IgM 또는 IgG1)를 나타낸다.

[0112] 어구(phrase) "항원을 인식하는 항체" 및 "항원에 대해 특이적인 항체"는 본 명세서에서 용어 "항원(예컨대, CD371 폴리펩티드)에 특이적으로 결합하는 항체"와 상호교환적으로 사용된다.

[0113] 용어 항체의 "항원-결합 부위" 또는 "항원-결합 영역"은, 본 명세서에서 사용될 때, 항원에 결합하고 항체에 대

한 항원 특이성을 부여하는 항체의 영역 또는 부위를 나타낸다; 항원-결합 단백질, 예를 들면, 항체의 단편은 항원(예컨대, CD391 폴리펩티드)에 대해 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 항체의 하나 이상의 단편을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 나타나 있다. 용어 항체의 "항체 단편" 내에 포괄되는 항원-결합 단편의 예는 V_L, V_H, C_L 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가(monovalent) 단편인 Fab 단편; 힌지(hinge) 영역에서 이황화 브릿지(bridge)에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가(bivalent) 단편인 $F(ab)_2$ 단편; V_H 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 암(arm)의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편; V_H 도메인으로 이루어진 dAb 단편(Ward et al., *Nature* 1989;341:544-546); 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR);을 포함한다.

[0114] 아울러, 상기 Fv 단편의 2개의 도메인인 V_L 및 V_H는 별도의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 재조합 방법을 이용하여 상기 V_L 및 V_H 영역이 쌍을 이뤄 1가 분자를 형성하는 단일 단백질 사슬로서 만들어지게 할 수 있는 합성 링커(linker)에 의해 연결될 수 있다. 이것은 단일 사슬 Fv(scFv)로 알려져 있다; 예컨대, [Bird et al., *Science* (1988);242:423-426]; 및 [Huston et al., *Proc Natl Acad Sci* (1998);85:5879-5883]을 참조한다. 상기 항체 단편은 본 기술분야의 기술자에게 알려진 종래의 기술을 이용하여 수득되고, 상기 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 이용성에 대해 스크리닝된다.

[0115] "항체" 또는 "항원-결합 단백질"은 그 자연 환경의 성분으로부터 확인 및 분리 및/또는 회수된 것들이다. "합성 항체" 또는 "재조합 항체"는 일반적으로 본 기술분야의 기술자에게 알려진 재조합 기술을 이용하거나 펩티드 합성 기술을 이용하여 생성된다.

[0116] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "단일-사슬 가변 단편" 또는 "scFv"는 V_H::V_L 헤테로다이머를 형성하기 위해 공유결합된 면역글로불린(예컨대, 마우스 또는 인간)의 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L)의 가변 영역의 융합 단백질이다. 상기 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L)는 직접 연결되거나, V_H의 N-말단과 V_L의 C-말단, 또는 V_H의 C-말단과 V_L의 N-말단을 결합시키는 펩티드-암호화 링커(예컨대, 10, 15, 20, 25개 아미노산)에 의해 연결된다. 상기 링커는 보통 유연성(flexibility)을 위해 글리신이, 그리고 용해도를 위해 세린 또는 트레오닌이 풍부하다. 상기 링커는 상기 세포외 항원-결합 도메인의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 연결할 수 있다.

[0117] 링커의 비제한적 예는 그 전체가 인용에 의해 통합되는 예컨대 [Shen *et al., Anal Chem* (2008);80(6):1910-1917] 및 WO 2014/087010에 개시되어 있다. 소정 구현예에서, 상기 링커는 G4S 링커이다. 소정 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다:

[0118] GGGGSGGGGSGGGSGGGGS [서열번호 13]

[0119] 소정 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 서열번호 14에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다:

[0120] GGGGSGGGGSGGGGS [서열번호 14]

[0121] 소정 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 서열번호 64에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다:

[0122] GGGGSGGGGSGGGGSGGGSGGGGS [서열번호 64]

[0123] 소정 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 서열번호 65에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다:

[0124] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSGGGGS [서열번호 65]

[0125] 소정 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 서열번호 66에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다:

[0126] GGGGS [서열번호 66]

[0127] 소정 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 서열번호 67에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다:

[0128] GGGGSGGGGS [서열번호 67]

[0129] 불변 영역의 제거와 링커의 도입에도 불구하고, scFv 단백질은 본래의 면역글로불린의 특이성을 유지한다. 단일 사슬 Fv 폴리펩티드 항체는 [Huston, et al. *Proc. Nat. Acad. Sci.* USA, 1988;85:5879-5883]에 의해 기술된 것과 같은 V_H- 및 V_L-암호화 서열을 포함하는 핵산으로부터 발현될 수 있다. 또한, 미국 특허 제5,091,513호, 제5,132,405호 및 제4,956,778호; 및 미국 특허 공개 제20050196754호 및 제20050196754호를 참조한다. 억제 활성을 갖는 길항성(antagonistic) scFv가 기술되어 있다(예컨대, [Zhao et al., *Hyrbidoma* (Larchmt)

2008;27(6):455-51]; [Peter et al., *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012 August 12]; [Shieh et al., *J Imunol* 2009; 183(4):2277-85]; [Giomarelli et al., Thromb Haemost 2007;97(6):955-63]; [Fife eta., *J Clin Invst* 2006;116(8):2252-61]; [Brocks et al., *Immunotechnol*ogy 1997;3(3):173-84]; [Moosmayer et al., *Ther Immunol* 1995; 2(10:31-40) 참조). 자극 활성을 갖는 작용성 scFv가 기술되어 있다(예컨대, [Peter et al., *J Bioi Che*rn 2003; 25278(38):36740-7]; [Xie et al., *Nat Biotech* 1997; 15(8):768-71]; [Ledbetter et al., *Crit Rev Immunol* 1997; 17(5-6):427-55]; [Ho et al., *BioChim Biophys Acta* 2003; 1638(3):257-66] 참조).

[0130] 본 명세서에서 사용될 때, "F(ab)"는 항원에 결합하지만 1가이고 Fc 부위를 갖지 않는 항체 구조의 단편을 나타내며, 예를 들면, 효소 파파인(papain)에 의해 소화된 항체는 2개의 F(ab) 단편 및 Fc 단편(예컨대, 중쇄(H) 불변 영역; 항원에 결합하지 않는 Fc 영역)을 생성한다.

[0131] 본 명세서에서 사용될 때, "$F(ab')_2$"는 전체 IgG 항체의 펩신(pepsin) 소화에 의해 생성된 항체 단편을 나타내며, 여기서 상기 단편은 2개의 항원 결합(ab')(2가) 영역을 갖고, 여기서 각각의 (ab') 영역은 항원에 대한 결합을 위해 S-S 결합에 의해 연결된 중쇄(H) 및 경쇄(L)의 일부인 2개의 별도의 아미노산 사슬을 포함하며, 남아 있는 H 사슬 부위는 함께 연결된다. "$F(ab')_2$" 단편은 2개의 개별 Fab' 단편으로 나눠질 수 있다.

[0132] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "벡터"는 올바른 제어 요소와 연합될 때 복제할 수 있고 유전자 서열을 세포 내로 전달할 수 있는 임의의 유전자 요소, 예컨대 플라스미드(plasmid), 파지, 트랜스포존(transposon), 코스미드(cosmid), 염색체, 바이러스, 등을 나타낸다. 따라서, 상기 용어는 클로닝 및 발현 비히클(vehicle)뿐만 아니라 바이러스 벡터 및 플라스미드 벡터도 포함한다.

[0133] "CDR"은 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 고가변 영역인 항체의 상보성 결정 영역 아미노산 서열로 정의된다. 예컨대 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th U. S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)], 또는 IMGT 넘버링(numbering) 시스템[Lefranc, *The Immunologist* (1999);7:132-136; Lefranc *et al., Dev. Comp. Immunol*. (2003);27:55-77]을 참조한다. 용어 "고가변 영역" 또는 "HVR"은, 본 명세서에서 사용될 때, 서열에 있어서 고가변("상보성 결정 영역" 또는 "CDR")이거나, 및/또는 구조적으로 정의된 루프(고가변 루프)를 형성하거나, 및/또는 항원-접촉 잔기("항원 접촉부")를 함유하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역을 나타낸다. 일반적으로, 항체는 가변 영역에 3개의 중쇄 및 3개의 경쇄 CDR 또는 CDR 영역을 포함한다. CDR은 항원 또는 에피토프에 대한 항체의 결합을 위한 접촉 잔기의 대부분을 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 CDR은 상기 IMGT 넘버링 시스템에 따라 확인된다. 소정 구현예에서, 상기 CDR 영역은 [http://www.imgt.org/IMGT_vquest/input]에서 접근가능한 IMGT 넘버링 시스템을 이용해 확인된다.

[0134] 용어 "단리된"은 원래의 공급원 또는 주변으로부터 분리된 정도를 나타낸다.

[0135] "단리된 항체"는 그 자연 환경의 성분으로부터 분리된 것이다. 소정 구현예에서, 항체는, 예를 들면, 전기영동(예컨대, SDS-PAGE, 등전점 포커싱(IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예컨대, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 결정될 때 95% 또는 99% 이상의 순도로 정제된다. 항체 순도를 평가하기 위한 방법을 검토하기 위하여, 예컨대 [Flatman et al., *J. Chromatogr* (2007); *B* 848:79-87]을 참조한다.

[0136] "단리된 핵산"은 그 자연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 나타낸다. 단리된 핵산은 정상적으로 핵산 분자를 함유하는 세포에 함유되는 핵산 분자를 포함하지만, 상기 핵산 분자는 염색체외에(extrachromosomally) 또는 그 자연 염색체 위치와 상이한 염식체 위치에 존재한다.

[0137] (특이적 항체, 예컨대 항-KLB 항체에 대한 참조를 포함하는) "항체를 암호화하는 단리된 핵산"는 단일 벡터 분리 벡터 내의 핵산 분자(들), 및 숙주 세포에서 하나 이상의 위치에 존재하는 핵산 분자(들)를 포함하는, 항체 중쇄 및 경쇄(또는 그의 단편)를 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자를 나타낸다.

[0138] 용어 "벡터"는, 본 명세서에서 사용될 때, 이것에 연결되는 다른 핵산을 전파할 수 있는 핵산 분자를 나타낸다. 상기 용어는 자가-복제 핵산 구조로서의 벡터뿐만 아니라 이것이 도입되는 숙주 세포의 게놈 내로 통합된 벡터를 포함한다. 소정의 벡터는 여기에 작동가능하게 연결되는 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본 명세서에서 "발현 벡터"로 나타낸다.

[0139] "면역접합체"는 세포독성제를 비제한적으로 포함하는 하나 이상의 이종성 분자(들)에 접합된 항체이다.

[0140] "유효량"(또는, "치료적 유효량")은 치료시 유익한 또는 원하는 임상 결과에 영향을 미치기에 충분한 양이다.

유효량은 하나 이상의 용량으로 대상체에 투여될 수 있다. 치료의 측면에서, 유효량은 질환의 진행을 억제하거나, 완화하거나, 안정화하거나, 되돌리거나 늦추거나, 또는 달리 질환의 병리학적 결과를 감소시키기에 충분한 양이다. 상기 유효량은 일반적으로 사건별 기준에 따라 내과의사에 의해 결정되거나, 본 기술분야의 기술자의 기량 이내이다. 유효량을 달성하기 위한 적절한 복용량(dosage)을 결정할 때 몇 가지 인자가 전형적으로 고려된다. 상기 인자는 대상체의 연령, 성별 및 체중, 치료되는 증상, 증상의 중증도 및 투여되는 세포의 형태 및 효과적인 농도를 포함한다.

[0141] 본 명세서에서 "개체" 또는 "대상체"는 척추동물, 예컨대 인간 또는 비-인간 동물, 예를 들면, 포유동물이다. 포유동물은 인간, 영장류, 가축, 스포츠 동물, 설치류 및 반려동물을 비제한적으로 포함한다. 비-인간 동물 대상체의 비제한적 예는 마우스, 래트, 햄스터, 및 기니 피그와 같은 설치류; 토끼; 개; 고양이; 양; 돼지; 염소; 소; 말; 및 유인원 및 원숭이와 같은 비-인간 영장류를 포함한다.

[0142] 본 명세서에서 사용될 때, "치료"(및 "치료하다" 또는 "치료하는"과 같은 그의 문법적 변경)는 치료되는 개체의 질환 경과를 변경하려는 시도에서의 임상적 개입을 나타내며, 예방을 위해 또는 임상 병리 경과 동안 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는 질환의 발생 또는 재발의 방지, 증상의 경감, 질환의 임의의 직접적인 또는 간접적인 병리적 결과의 약화, 전이 방지, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 완화 또는 억제, 및 면제 또는 개선된 예후를 비제한적으로 포함한다. 소정 구현예에서, 본 개시된 주제의 항체는 질환의 발생을 지연시키거나, 질환, 예컨대 종양(급성 골수성 백혈병(AML))의 진행을 늦추기 위해 사용된다.

[0143] "신생물"은 세포 또는 조직의 병리학적 증식과 그 이후의 다른 조직 또는 기관으로의 이동 또는 침입에 의해 특정되는 질환을 의미한다. 신생물적 성장은 전형적으로 제어되지 않고 진행성이며, 정상 세포의 증식을 일으키지 않거나 이의 중단을 초래하는 조건 하에 일어난다.

[0144] 용어 "포함하다", 및 "포함하는"은 미국 특허법에서 이들에 대해 기술된 넓은 의미를 갖게 하기 위한 의도이며, "함유하다", "함유하는" 등을 의미할 수 있다.

[0145] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "약" 또는 "대략"은 본 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 때의 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 내임을 의미하며, 이는 부분적으로 그 값이 어떻게 측정 또는 결정되는지, 즉 측정 시스템의 한계에 의존할 것이다. 예를 들면, "약"은 본 기술분야에서의 실행에 따라 표준 편차 3 이내 또는 그 초과를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 주어진 값의 최대 20%까지, 바람직하게는 최대 10%까지, 보다 바람직하게는 최대 5%까지, 보다 더 바람직하게는 최대 1%까지의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 공정에 대하여, 상기 용어는 수치의 바람직하게는 5배 이내, 보다 바람직하게는 2배 이내의 크기의 차수(order)를 의미할 수 있다.

[0146] 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서에서 기술될 때, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비의 범위 또는 정수의 범위는 언급된 범위 이내의 임의의 정수의 값 및, 적절할 때, 그의 분수(예컨대, 정수의 1/10 및 1/100)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0147] 본 개시된 주제의 다른 측면은 다음의 개시에서 기술되며, 본 개시된 주제의 범위 이내이다.

[0148] *5.2. CD371*

[0149] CD371(CEC12A)은 DCAL-2, MICL 또는 CLL-1로도 알려져 있으며, 30 kD의 C-타입 렉틴 막통과 당단백질이다. 이것은 단핵구, 과립구, 자연 살해(NK) 세포, 및 호염기구 상에 발현된다. CD371은 Src 상동성 포스파타아제 SHP-1 및 SHP-2를 그 인산화된 세포질 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프(ITIM)로 모집하는 면역억제성 수용체이다(Sancho et al., *Annu Rev. Immunol* (2012); 30:491-529; Yan et al., Front Immunol (2015);6:408; Lahoud et al., *J Immunol* (2011);187:842). CD371은 자가면역 및 염증성 질환을 제어하는 음성 조절성 요산 결정(일나트륨 유레이트, MSU) 수용체로 연관되어 왔다(Neumann et al., *Immunity* (2014);40:389-99). CD371은 과립구 및 단핵구 기능의 음성 조절자이다(Marshall et al., *J Biol Chem* (2004);279(15):14792-802; Pye et al., *Eur J Immunol* (2008);38(4):1157-63).

[0150] 소정 구현예에서, CD371은 NCBI 참조 번호: NP_612210.4(서열번호 15)을 갖는 아미노산 서열, 또는 그의 단편을 포함하거나 이로 이루어지는 인간 CD371이다.

[0151] 서열번호 15는 아래에 제공된다:

[0152] MSEEVTYADL QFQNSSEMEK IPEIGKFGEK APPAPSHVWR PAALFLTLLC LLLLIGLGVL

[0153] ASMFHVTLKI EMKKMNKLQN ISEELQRNIS LQLMSNMNIS NKIRNLSTTL QTIATKLCRE

[0154] LYSKEQEHKC KPCPRRWIWH KDSCYFLSDD VQTWQESKMA CAAQNASLLK INNKNALEFI

[0155] KSQSRSYDYW LGLSPEEDST RGMRVDNIIN SSAWVIRNAP DLNNMYCGYI NRLYVQYYHC

[0156] TYKKRMICEK MANPVQLGST YFREA [서열번호 15]

[0157] 소정 구현예에서, 상기 CD371은 서열번호 15에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 단편과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%, 적어도 약 100% 동일성인 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0158] *5.3. 항-CD371 항체*

[0159] 본 개시된 주제의 항체는 항체의 특정 기능성 특징 또는 특성에 의해 특정된다. 예를 들면, 상기 항체는 CD371에 특이적으로 결합한다(예컨대, 인간 CD371에 결합함).

[0160] 소정 구현예에서, 본 개시된 항체 또는 항원-결합 단편은, 예를 들면 1×10^{-6} M 이하, 예컨대 약 1×10^{-7} M 이하, 약 1×10^{-8} M 이하, 약 1×10^{-9} M 이하, 약 1×10^{-10} M 이하, 또는 약 1×10^{-11} M 이하의 해리 상수(K_d)를 갖는 결합 친화도로 CD371(예컨대, 인간 CD371)에 결합한다. 소정 구현예에서, 본 개시된 항체 또는 항원-결합 단편은 약 1×10^{-8} M 내지 약 1×10^{-7} M의 K_d로 CD371(예컨대, 인간 CD371)에 결합한다. 소정 구현예에서, 본 개시된 항체 또는 항원-결합 단편은 약 1×10^{-9} M 내지 약 1×10^{-8} M의 K_d로 CD371(예컨대, 인간 CD371)에 결합한다. 소정 구현예에서, 본 개시된 항체 또는 항원-결합 단편은 약 1.5×10^{-8} M 이하의 K_d로 CD371(예컨대, 인간 CD371)에 결합한다. 소정 구현예에서, 본 개시된 항체 또는 항원-결합 단편은 약 1×10^{-8} M 이하의 K_d로 CD371(예컨대, 인간 CD371)에 결합한다. 소정 구현예에서, 본 개시된 항체 또는 항원-결합 단편은 약 1×10^{-8} M의 K_d로 CD371(예컨대, 인간 CD371)에 결합한다. 소정 구현예에서, 본 개시된 항체 또는 항원-결합 단편은 약 9×10^{-9} M의 K_d로 CD371(예컨대, 인간 CD371)에 결합한다.

[0161] 본 개시된 항체 또는 항원-결합 단편의 중쇄 및 경쇄는 전장일 수 있거나(예컨대, 항체는 적어도 하나의(예컨대, 1개 또는 2개) 완전한 중쇄, 및 적어도 하나의(예컨대, 1개 또는 2개) 완전한 경쇄를 포함할 수 있음), 항원-결합 부위(Fab, $F(ab')_2$, Fv 또는 단일 사슬 Fv 단편("scFv"))를 포함할 수 있다. 소정 구현예에서, 상기 항체 중쇄의 불변 영역은, 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, 및 IgE로부터 선택되고, 특히, 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로부터 선택된다. 소정 구현예에서, 상기 면역글로불린 이소형은 IgG1(예컨대, 인간 IgG1)이다. 소정 구현예에서, 상기 항체 경쇄 불변 영역은, 예컨대 카파 또는 람다, 특히 카파로부터 선택된다.

[0162] *5.3.1. 단일-사슬 가변 단편(scFv)*

[0163] 소정 구현예에서, 본 개시된 주제는 2가 단백질을 생성하기 위하여 scFv 서열이 하나 이상의 불변 도메인에 융합되어 인간 면역글로불린의 Fc 영역을 갖는 항체를 형성하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하며, 상기 항체의 전체적인 결합활성(avidity) 및 안정성을 증가시킨다. 게다가, 예를 들면, 항원 정량화 연구에 사용하고, 친화도 측정을 위해 항체를 고정하고, 치료제를 표적 운반하고, 면역 이펙터 세포를 이용해 Fc-매개성 세포독성을 테스트하고, 많은 다른 적용분야에 사용하기 위하여, 상기 Fc 부위는 형광 염료, 세포독소, 방사성동위원소 등을 비제한적으로 포함하는 다른 분자를 항체에 직접 접합시키는 것을 허용한다.

[0164] 여기서 제공되는 결과는 CD371 폴리펩티드(예컨대, 인간 CD371)를 표적화함에 있어서 본 개시된 항체 또는 항원-결합 단편의 특이성, 민감도 및 이용성을 강조한다.

[0165] 본 개시된 분자는 파지 디스플레이를 이용한 단일 사슬 가변 단편(scFv)의 확인 및 선별에 기반하며, 그 아미노산 서열은 관심있는 CD371 폴리펩티드에 대한 분자의 특이성을 부여하고, 개시된 모든 항원 결합 단백질의 기초를 형성한다. 따라서, 상기 scFv는, 예를 들면, 전장 항체, 그의 단편, 예컨대 Fab 및 $F(ab')_2$, 미니바디(minibody), scFv-Fc 융합물을 포함하는 융합 단백질, 다가(multivalent) 항체, 즉 동일한 항원 또는 상이한

항원에 대해 하나 이상의 특이성을 갖는 항체, 예를 들면, 양특이성 항체, 트리바디(tribody), 등을 포함하는 다양한 배열의 "항체" 분자를 디자인하기 위해 사용될 수 있다([Cuesta et al., Multivalent antibodies: when design surpasses evolution. Trends in Biotechnology 28:355-362 2010] 참조).

[0166] 소정 구현예에서, 상기 항원-결합 단백질은 전장 항체이고, 본 개시된 주제의 항체의 중쇄 및 경쇄는 전장일 수 있거나(예컨대, 항체는 적어도 1개, 또는 2개의 완전한 중쇄, 및 적어도 1개, 바람직하게는 2개의 완전한 경쇄를 포함할 수 있음), 또는 항원-결합 단편(Fab, $F(ab')_2$, Fv 또는 scFv)을 포함할 수 있다. 소정 구현예에서, 상기 항체 중쇄의 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, 및 IgE, 등으로부터 선택된다. 소정 구현예에서, 상기 면역글로불린 이소형은 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로부터 선택된다. 소정 구현예에서, 상기 면역글로불린 이소형은 IgG1(예컨대, 인간 IgG1)이다. 항체 이소형의 선택은 항체가 을이키도록 디자인되는 면역 이펙터 기능에 의존할 수 있다.

[0167] 재조합 면역글로불린을 구축함에 있어서, 다양한 면역글로불린 이소형의 불변 영역에 대한 적절한 아미노산 서열 및 넓은 배열의 항체를 생산하기 위한 방법은 본 기술분야의 기술자에게 알려져 있다.

[0168] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 표 1로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 1에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 2에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 scFv는 "B031_P1_PH1B10"로 표기된다("B10"으로도 나타냄).

[0169] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 1에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 2에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 28에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 29에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 30에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 서열번호 28-30은 표 1에 제공된다.

[0170] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 31에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 32에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 33에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 서열번호 31-33은 표 1에 제공된다.

[0171] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 28에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 29에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 30에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 31에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 32에 나타낸 아미노산 서열 또는 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 33에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0172] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 28에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 29에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 30에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 31에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 32에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 33에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0173] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 1에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H, 및 서열번호 2에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 V_H 및 V_L은 링커를 통해 연결된다. 소정 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.

[0174] 소정 구현예에서, 상기 가변 영역은 중쇄 가변 영역(V_H)이 N-말단에 위치되도록 차례로 연결된다. 소정 구현예에서, 상기 가변 영역은 N-말단으로부터 C-말단으로 V_H-V_L이 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 표 1에 제공되는 서열번호 68에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.

[0175] 소정 구현예에서, 경쇄 가변 영역(V_L)은 N-말단에 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 가변 영역은 N-말단으로부터 C-말단으로 V_L-V_H가 위치된다. 소정 구현예에서, 항-CD371 scFv는 서열번호 16에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다. 서열번호 16의 아미노산 서열을 암호화하는 예시적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 22에 나타나 있다. 서열번호 16 및 서열번호 22는 아래의 표 1에 제공된다.

표 1

[0176]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFSDYQ [서열번호 28]	IQGGGGST [서열번호 29]	AREMWRGDYYSGMDV [서열번호 30]
V_L	QSVLDSYNNENN [서열번호 31]	WAS [서열번호 32]	QQYTSEPIT [서열번호 33]
온전한 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYQMSWVRQAPGKGLEWVSGIQGGGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREMWRGDYYSGMDVWGQGTTVTVSS [서열번호 1]		
온전한 V_L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLDSYNNENNLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYTSEPITFGQGTKVEIK [서열번호 2]		
V_L-V_H scFv	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLDSYNNENNLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYTSEPITFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYQMSWVRQAPGKGLEWVSGIQGGGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREMWRGDYYSGMDVWGQGTTVTVSS [서열번호 16]		
V_L-V_H scFv에 대한 DNA	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGCGTGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCTATAACAATGAGAACAATTTAGCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATACCAGCGAACCTATCACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCGACTATCAGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCAGGCATTCAGGGTGGCGGTGGTAGCACATATTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGATGTGGCGTGGGGACTACTACTCCGGTATGGACGTCTGGGGCCAGGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA [서열번호 22]		
V_H-V_L scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYQMSWVRQAPGKGLEWVSGIQGGGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREMWRGDYYSGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLDSYNNENNLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYTSEPITFGQGTKVEIK [서열번호 68]		

[0177] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 3에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 4에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L과 함께, 선택적으로 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다. 서열번호 3 및 서열번호 4는 아래의 표 2에 제공된다. 소정 구현예에서, 상기 scFv는 "B031_P1_PH1C3"으로 표기된다("C3"으로도 나타냄).

[0178] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 표 2로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 3에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 4에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 3에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 4에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다.

[0179] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 34에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 35에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 36에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 서열번호 34-36은 표 2에 제공된다.

[0180] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 37에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 38에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 39에 나타낸 아미노산 서열또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 서열번호 37-39는 표 2에 제공된다.

[0181] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 34에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 35에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 36에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 37에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 38에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 39에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0182] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 34에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 35에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 36에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 37에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 38에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 39에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0183] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 3에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H, 및 서열번호 4에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 V_H 및 V_L은 링커를 통해 연결된다. 소정 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.

[0184] 소정 구현예에서, 중쇄 가변 영역(V_H)은 N-말단에 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 가변 N-말단으로부터 C-말단으로 V_H-V_L이 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371scFv는 표 2에 제공되는 서열번호 69에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.

[0185] 소정 구현예에서, 경쇄 가변 영역(V_L)은 N-말단에 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 가변 영역은 N-말단으로부터 C-말단으로 V_L-V_H가 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 17에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다. 서열번호 17의 아미노산 서열을 암호화하는 예시적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 23에 나타나 있다. 서열번호 17 및 서열번호 23은 아래의 표 2에 제공된다.

표 2

[0186]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFTSYA [서열번호 34]	IDGSGGGT [서열번호 35]	ARAYYDIL [서열번호 36]
V_L	QSVLSSYNNENN [서열번호 37]	AAS [서열번호 38]	QQYYSEPYT [서열번호 39]
온전한 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIDGSGGGTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYYDILTGYPVDGMDVWGQGTTVTVSS [서열번호 3]		
온전한 V_L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSYNNENNLAWYQQKPGQPPKLLIYAASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSEPYTFGQGTKVEIK [서열번호 4]		
V_L-V_H scFv	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSYNNENNLAWYQQKPGQPPKLLIYAASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSEPYTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIDGSGGGTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYYDILTGYPVDGMDVWGQGTTVTVSS [서열번호 17]		
V_L-V_H scFv에 대한 DNA	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGCGTGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAGCAGCTATAACAATGAGAACAATTTAGCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACGCCGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGCGAACCTTATACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTACCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCAGGCATTGACGGTAGCGGTGGTGGCACAAATTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCGTATTACGATATTTTGACTGGTTACCCCGTGGACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA [서열번호 23]		
V_H-V_L scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIDGSGGGTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYYDILTGYPVDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLSSYNNENNLAWYQQKPGQPPKLLIYAASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSEPYTFGQGTKVEIK [서열번호 69]		

[0187] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 5에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 6에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H와 함께, 선택적으로 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서

열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다. 서열번호 5 및 서열번호 6은 아래의 표 3에 제공된다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 "B031_P1_PH1D6"으로 표기된다("D6"으로도 나타냄).

[0188] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 표 3으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 5에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 6에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다.

[0189] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 5에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 6에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다.

[0190] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 40에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 41에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 42에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 서열번호 40-42는 표 3에 제공된다.

[0191] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 43에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 44에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 45에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 서열번호 43-45는 표 3에 제공된다.

[0192] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 40에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 41에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 42에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 43에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 44에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 45에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0193] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 40에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 41에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 42에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 43에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 44에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 45에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0194] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 5에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H, 및 서열번호 6에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 V_H 및 V_L은 링커를 통해 연결된다. 소정 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.

[0195] 소정 구현예에서, 중쇄 가변 영역(V_H)은 N-말단에 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 가변 영역은 N-말단으로부터 C-말단으로 V_H-V_L이 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 표 3에 제공되는 서열번호 70에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.

[0196] 소정 구현예에서, 경쇄 가변 영역(V_L)은 N-말단에 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 가변 영역은 N-말단으로부터 C-말단으로 V_L-V_H가 위치된다. 소정 구현예에서, 항-CD371 scFv는 서열번호 18에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다. 서열번호 18의 아미노산 서열을 암호화하는 예시적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 24에 나타나 있다. 서열번호 18 및 서열번호 24는 아래의 표 3에 제공된다.

표 3

[0197]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFTDYA [서열번호 40]	IDGSGGST [서열번호 41]	ALELGATTVY [서열번호 42]

V_L	QSVLRSSNNKNN [서열번호 43]	AAS [서열번호 44]	QQYYREPLT [서열번호 45]
온전한 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYAMSWVRQAPGKGLEWVSDIDGSGGSTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCALELGATTVYWGQGTLVTVSS [서열번호 5]		
온전한 V_L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLRSSNNKNNLAWYQQKPGQPPKLLIYAASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYREPLTFGQGTKVEIK [서열번호 6]		
V_L-V_H scFv	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLRSSNNKNNLAWYQQKPGQPPKLLIYAASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYREPLTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYAMSWVRQAPGKGLEWVSDIDGSGGSTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCALELGATTVYWGQGTLVTVSS [서열번호 18]		
V_L-V_H scFv에 대한 DNA	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGCGTGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTACGCAGCAGCAACAATAAAAACAATTTAGCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACGCCGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATCGCGAACCTCTGACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTACCGACTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCAGACATTGACGGTAGCGGTGGTAGCACAGACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCTAGAGCTGGGAGCTACTACCGTCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA [서열번호 24]		
V_H-V_L scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYAMSWVRQAPGKGLEWVSDIDGSGGSTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCALELGATTVYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLRSSNNKNNLAWYQQKPGQPPKLLIYAASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYREPLTFGQGTKVEIK [서열번호 70]		

[0198] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 7에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 8에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L과 함께, 선택적으로 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다. 서열번호 7 및 서열번호 8은 아래의 표 4에 제공된다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 "B031_P1_PH2A11"로 표기된다("A11"로도 나타냄).

[0199] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 표 4로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 14에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 7에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 8에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 서열번호 7 및 서열번호 8은 표 4에 제공된다.

[0200] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 46에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 47에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 48에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 서열번호 46-48은 표 4에 제공된다.

[0201] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 49에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 50에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 51에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 서열번호 49-51은 표 4에 제공된다.

[0202] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 46에 나타낸 아미노산 서열또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 47에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 48에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 49에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 50에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 51에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0203] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 46에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 47

에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 48에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 49에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 50에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 51에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0204] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 7에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H, 및 서열번호 8에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 V_H 및 V_L은 링커를 통해 연결된다. 소정 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.

[0205] 소정 구현예에서, 중쇄 가변 영역(V_H)은 N-말단에 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 가변 영역은 N-말단으로부터 C-말단으로 V_H-V_L이 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 CD371 scFv는 표 4에 제공되는 서열번호 71에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.

[0206] 소정 구현예에서, 경쇄 가변 영역(V_L)은 N-말단에 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 가변 영역은 N-말단으로부터 C-말단으로 V_L-V_H가 위치된다. 소정 구현예에서, scFv는 서열번호 19에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다. 서열번호 19의 아미노산 서열을 암호화하는 예시적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 25에 나타나 있다. 서열번호 19 및 서열번호 25는 아래의 표 4에 제공된다.

표 4

[0207]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFTSTQ [서열번호 46]	ISGYGGST [서열번호 47]	AKDTEVSGDAFDI [서열번호 48]
V_L	QSVDSSN [서열번호 49]	GAS [서열번호 50]	QQYRSWPIT [서열번호 51]
온전한 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTQMSWVRQAPGKGLEWVSEISGYGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDTEVSGDAFDIWGQGTMVTVSS [서열번호 7]		
온전한 V_L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVDSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYRSWPITFGQGTKVEIK [서열번호 8]		
V_L-V_H scFv	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVDSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYRSWPITFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTQMSWVRQAPGKGLEWVSEISGYGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDTEVSGDAFDIWGQGTMVTVSS [서열번호 19]		
V_L-V_H scFv에 대한 DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAACGTGCCACCCTCTCCTGCCGTGCCAGTCAGAGTGTTGACAGCAGCAATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCCGACTCCTCATCTATGGCGCATCTAGCCGTGCCACTGGTATCCCAGACCGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATCGCAGCTGGCCTATCACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTACCAGCACCCAGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCAGAGATTAGCGGTTATGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAAAGACACGGAGGTTTCGGGAGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA [서열번호 25]		
V_H-V_L scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTQMSWVRQAPGKGLEWVSEISGYGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDTEVSGDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVDSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYRSWPITFGQGTKVEIK [서열번호 71]		

[0208] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 9에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 10에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L과 함께, 선택적으로 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다. 서열번호 9 및 서열번호 10은 표 5에 제공된다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 "B031_P1_PH2E4"로 표기된다("E4"로도 나타냄). 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 표 5로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 9에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 10에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 9에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 10에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한

다.

[0209] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 52에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 53에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 54에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 서열번호 52-54는 표 5에 제공된다.

[0210] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 55에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 56에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 57에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 서열번호 55-57은 표 5에 제공된다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 52에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 53에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 54에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 55에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 56에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 57에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0211] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 52에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 53에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 54에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 55에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 56에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 57에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0212] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 9에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H, 및 서열번호 10에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 V_H 및 V_L은 링커를 통해 연결된다. 소정 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.

[0213] 소정 구현예에서, 중쇄 가변 영역(V_H)은 N-말단에 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 가변 영역은 N-말단으로부터 C-말단으로 V_H-V_L이 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 표 5에 제공되는 서열번호 72에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.

[0214] 소정 구현예에서, 경쇄 가변 영역(V_L)은 N-말단에 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 가변 영역은 N-말단으로부터 C-말단으로 V_L-V_H가 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 20에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다. 서열번호 20의 아미노산 서열을 암호화하는 예시적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 26에 나타나 있다. 서열번호 20 및 서열번호 26은 아래의 표 5에 제공된다.

표 5

[0215]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFTSYY [서열번호 52]	ISGSGDST [서열번호 53]	AREAGGDYDSGAFDI [서열번호 54]
V_L	QSVLYSGNNKNY [서열번호 55]	GAS [서열번호 56]	QQYDYAPFT [서열번호 57]
온전한 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYYMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGDSTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREAGGDYDSGAFDIWGQGTMVTVSS [서열번호 9]		
온전한 V_L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSGNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYDYAPFTFGQGTKVEIK [서열번호 10]		
V_L-V_H scFv	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSGNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYDYAPFTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYYMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGDSTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREAGGDYDSGAFDIWGQGTMVTVSS [서열번호 20]		

V_L-V_H scFv에 대한 DNA	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGCGTGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGT GTTTTATATAGCGGCAACAATAAAAACTATTTAGCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACGGC GCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATGACTATGCCCCTTTTACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATC AAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGG GGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTACCAGCTATTATATGAGCTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCAGGCATTAGCGGTAGCGGTGACAGCACAAGCTACGCAGACTCCGTG AAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGAGGCAGGTGGTGACTACGATAGTGGTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTC TCTTCA [서열번호 26]
V_H-V_L scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYYMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGDSTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAREAGGDYDSGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQ SVLYSGNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYDYAPFTFGQGTKVE IK [서열번호 72]

[0216] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L과 함께, 선택적으로 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 상이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다. 서열번호 11 및 서열번호 12는 아래의 표 6에 제공된다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 "B031_P1_PH2E8"로 표기된다("E8"로도 나타냄).

[0217] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 표 6으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H 및 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다.

[0218] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 58에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 59에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 및 서열번호 60에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 서열번호 58-60은 표 6에 제공된다.

[0219] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 61에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 62에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 63에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 서열번호 61-63은 표 6에 제공된다.

[0220] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 58에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 59에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 60에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 61에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 62에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 63에 나타낸 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0221] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 58에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 59에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 60에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 61에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 62에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR2, 및 서열번호 63에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0222] 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_H, 및 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 V_H 및 V_L은 링커를 통해 연결된다. 소정 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 13에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.

[0223] 소정 구현예에서, 중쇄 가변 영역(V_H)은 N-말단에 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 가변 영역은 N-말단으로부터 C-말단으로 V_H-V_L이 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 표 6에 제공되는 서열번호 73에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.

[0224] 소정 구현예에서, 경쇄 가변 영역(V_L)은 N-말단에 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 가변 영역은 N-말단으로부터 C-말단으로 V_L-V_H가 위치된다. 소정 구현예에서, 상기 항-CD371 scFv는 서열번호 21에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다. 서열번호 21의 아미노산 서열을 암호화하는 예시적인 뉴클레오티드 서열은 서열번호 27에 나타나 있다. 서열번호 21 및 서열번호 27은 아래의 표 6에 제공된다.

표 6

[0225]

CDR	1	2	3
V_H	GFTFSSYA [서열번호 58]	IDGEGGYT [서열번호 59]	AREGVDYDILTGYYPYGMDV [서열번호 60]
V_L	QSVLDSSNNKNY [서열번호 61]	DAS [서열번호 62]	QQGTSSPLT [서열번호 63]
온전한 V_H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSEIDGEGGYTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGVDYDILTGYYPYGMDVWGQGTTVTVSS [서열번호 11]		
온전한 V_L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLDSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYDASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQGTSSPLTFGQGTKVEIK [서열번호 12]		
V_L-V_H scFv	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLDSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYDASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQGTSSPLTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSEIDGEGGYTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGVDYDILTGYYPYGMDVWGQGTTVTVSS [서열번호 21]		
V_L-V_H scFv에 대한 DNA	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGCGTGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAGACAGCAGCAACAATAAAAACTATTTAGCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACGACGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAAGGCACCAGCAGCCCTCTGACGTTCGGCCAAGGTACCAAGGTGGAAATCAAAGGTGGTGGTGGTTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCAGAGATTGACGGTGAGGGTGGTTATACAAATTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGGTAGATTACGATATTTTGACTGGTTATTATCCTTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA [서열번호 27]		
V_H-V_L scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSEIDGEGGYTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGVDYDILTGYYPYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLDSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYDASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQGTSSPLTFGQGTKVEIK [서열번호 73]		

[0226] *5.3.2. 단일클론 항체*

[0227] 본 개시된 주제는 CD371(예컨대, 인간 CD371)에 특이적으로 결합하는 항체(예컨대, 인간 항체, 예컨대 인간 단일클론 항체)를 제공한다. 항-CD371 항체 B031_P1_PH1B10("B10"으로도 나타냄), B031_P1_PH1C3("C3"으로도 나타냄), B031_P1_PH1D6("D6"으로도 나타냄), B031_P1_PH2A11("A11"로도 나타냄), B031_P1_PH2E4("E4"로도 나타냄), 및 B031_P1_PH2E8("E8"로도 나타냄)의 V_H 아미노산 서열은 각각 서열번호 1, 3, 5, 7, 9, 및 11에 나타나 있다. 상기 B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8의V_L 아미노산 서열은 각각 서열번호 2, 4, 6, 8, 10, 및 12에 나타나 있다.

[0228] 각각의 B031_P1_PH1B10(B10), B031_P1_PH1C3(C3), B031_P1_PH1D6(D6), B031_P1_PH2A11(A11), B031_P1_PH2E4(E4), 및 B031_P1_PH2E8(E8) 항체가 CD371에 결합할 수 있다면, 상기 V_H 및 V 서열은 다른 항-CD371 결합 분자를 생성하기 위해 "혼합 및 정합(match)"될 수 있다. 이러한 "혼합 및 정합된" 항체의 CD371 결합은, 예를 들면, ELISA, 웨스턴 블롯(Western blot), RIA, 비아코어(Biacore) 분석을 포함하는 본 기술분야에 알려진 결합 분석법을 이용해 테스트될 수 있다. 바람직하게는, V_H 및 V_L 사슬이 혼합 및 정합될 때, 특정 V_H/V_L 쌍 유래의 V_H 서열은 구조적으로 유사한 V_H 서열로 교체된다. 마찬가지로, 특정 V_H/V_L 쌍 유래의 V_L 서열은 구조적으로 유사한 V_L 서열로 교체된다.

[0229] 소정 구현예에서, 본 개시된 주제는 (a) 서열번호 1, 3, 5, 7, 9, 및 11로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함

하는 중쇄 가변 영역(V_H); 및 (b) 서열번호 2, 4, 6, 8, 10, 및 12로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(V_L);을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 일부를 제공하며, 여기서 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 CD371, 예컨대 인간 CD371에 특이적으로 결합한다. 소정 구현예에서, 상기 V_H 및 V_L은

[0230] (a) 서열번호 1에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 2에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

[0231] (b) 서열번호 3에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 4에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0232] (c) 서열번호 5에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 6에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0233] (d) 서열번호 7에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 8에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역;

[0234] (e) 서열번호 9에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 10에 나타낸 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및

[0235] (f) 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 12에 나타낸 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;으로부터 선택된다.

[0236] 소정 구현예에서, 본 개시된 주제는 B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8의 중쇄 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0237] 상기 B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8의 V_H CDR1의 아미노산 서열은 각각 서열번호 28, 34, 40, 46, 52, 및 58에 나타나 있다. 상기 B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8 항체의 V_H CDR2의 아미노산 서열은 각각 서열번호 29, 35, 41, 47, 53, 및 59에 나타나 있다. 상기 B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8의 V_H CDR3의 아미노산 서열은 각각 서열번호 30, 36, 42, 48, 54, 및 60에 나타나 있다.

[0238] 상기 B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8의 V_L CDR1의 아미노산 서열은 각각 서열번호 31, 37, 43, 49, 55, 및 61에 나타나 있다. 상기 B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8의 V_L CDR2의 아미노산 서열은 각각 서열번호 32, 38, 44, 50, 56, 및 62에 나타나 있다. 상기 B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8의 V_L CDR3의 아미노산 서열은 각각 서열번호 33, 39, 45, 51, 57, 및 63에 나타나 있다. 상기 CDR 영역은 IMGT 시스템을 이용해 기술된다. 소정 구현예에서, 상기 CDR 영역은 [http://www.imgt.org/IMGT_vquest/input]에서 접근가능한 IMGT 넘버링 시스템을 이용해 기술된다.

[0239] 각각의 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 CD371에 결합할 수 있고 항원-결합 특이성이 주로 CDR1, CDR2, 및 CDR3 영역에 의해 제공된다면, 상기 V_H CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열 및 V_L CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열은 다른 항-CD371 결합 분자를 생성하기 위해 "혼합 및 정합"될 수 있다(즉, 상이한 항체 유래의 CDR은 혼합 및 정합될 수 있지만, 각각의 항체는 V_H CDR1, CDR2, 및 CDR3 및 V_L CDR1, CDR2, 및 CDR3를 함유해야 함). 이러한 "혼합 및 정합된" 항체의 CD371 결합은 상기 기술된 결합 분석법을 이용해 테스트될 수 있다. V_H CDR 서열이 혼합 및 정합될 때, 특정 V_H 서열 유래의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열은 구조적으로 유사한 CDR 서열(들)로 교체된다. 마찬가지로, V_L CDR 서열이 혼합 및 정합될 때, 특정 V_L 서열 유래의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열은 바람직하게는 구조적으로 유사한 CDR 서열(들)로 교체된다. 하나 이상의 V_H 및/또는 V_L CDR 영역 서열을 본 명세서에 개시된 B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 CDR 서열 유래의 구조적으로 유사한 서열로 치환함으로써 신규한 V_H 및 V_L 서열이 생성될 수 있음은 통상의 기술자에게 쉽게 자명할 것이다.

[0240] 소정 구현예에서, 본 개시된 주제는

[0241] (a) 서열번호 28, 34, 40, 46, 52, 및 58로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

[0242] (b) 서열번호 29, 35, 41, 47, 53, 및 59로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

[0243] (c) 서열번호 30, 36, 42, 48, 54, 및 60으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0244] (d) 서열번호 31, 37, 43, 49, 55, 및 61로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0245] (e) 서열번호 32, 38, 44, 50, 56, 및 62로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

[0246] (f) 서열번호 33, 39, 45, 51, 57, 및 63으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 일부를 제공한다.

[0247] 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은

[0248] (a) 서열번호 28에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

[0249] (b) 서열번호 29에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

[0250] (c) 서열번호 30에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0251] (d) 서열번호 31에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0252] (e) 서열번호 32에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

[0253] (f) 서열번호 33에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;을 포함한다.

[0254] 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 항원-결합 단편은

[0255] (a) 서열번호 34에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

[0256] (b) 서열번호 35에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

[0257] (c) 서열번호 36에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0258] (d) 서열번호 37에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0259] (e) 서열번호 38에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

[0260] (f) 서열번호 39에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;을 포함한다.

[0261] 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은

[0262] (a) 서열번호 40에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

[0263] (b) 서열번호 41에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

[0264] (c) 서열번호 42에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0265] (d) 서열번호 43에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0266] (e) 서열번호 44에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

[0267] (f) 서열번호 45에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;을 포함한다.

[0268] 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은

[0269] (a) 서열번호 46에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

[0270] (b) 서열번호 47에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

[0271] (c) 서열번호 48에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0272] (d) 서열번호 49에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0273] (e) 서열번호 50에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

[0274] (f) 서열번호 51에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;을 포함한다.

[0275] 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은

[0276] (a) 서열번호 52에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

[0277] (b) 서열번호 53에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

[0278] (c) 서열번호 54에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0279] (d) 서열번호 55에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0280] (e) 서열번호 56에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

[0281] (f) 서열번호 57에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;을 포함한다.

[0282] 소정 구현예에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은

[0283] (a) 서열번호 58에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1;

[0284] (b) 서열번호 59에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

[0285] (c) 서열번호 60에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

[0286] (d) 서열번호 61에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1;

[0287] (e) 서열번호 62에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및

[0288] (f) 서열번호 63에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;을 포함한다.

[0289] 본 명세서에 개시된 항-CD371 항체의 불변 영역/골격 영역은, 예를 들면, 아미노산 치환에 의해 변경되어 상기 항체의 특성을 변형(예컨대, 항원 결합 친화도, Fc 수용체 결합, 항체 탄수화물, 예를 들면, 글리코실화, 푸코실화 등, 시스테인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능, 이펙터 세포 기능, 보체(complement) 기능 또는 접합 부위의 도입 중 하나 이상을 증가 또는 감소)시킬 수 있다.

[0290] 소정 구현예에서, 본 개시된 항-CD371 항체는 완전한 인간 항체, 예컨대 B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8 중 어느 하나이다. 완전한 인간 mAb는, 인간에 투여될 때, 아나필락시스(anaphylaxis) 및 과민 반응을 포함하는 심각한 부작용을 유발한다.

[0291] 파지 디스플레이 라이브러리를 사용하면 매우 정의된 에피토프에 대해 특유적이고 드문 Ab에 대한 많은 수의 항체 레퍼토리를 선택하는 것이 가능하게 된다(파지 디스플레이에 대한 보다 상세한 내용은 [McCafferty et al., Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. Nature, 348: 552-554] 참조). 따라서, 종양 항원-유래 펩티드-MHC 복합체 분자에 매우 특이적인 인간 Fab 또는 단일 사슬 Fv(scFV) 단편의 신속한 확인이 가능하게 된다. 게다가, Fab 단편을 이용하여 전장 단일클론 항체(mAb)를 조작함으로써, 치료적 mAb를 개발하는데 보통 필요한 수개월의 시간 소모적인 작업을 우회하여 치료적 인간 mAb를 직접 생성하는 것이 가능하다. 본 개시된 주제는 암 치료법을 위하여, 예컨대 AML을 치료하기 위하여, 예를 들면, 인간 CD371 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 23에 나타낸 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드)를 인식하는 완전한 인간 mAb를 개발하는 것을 수반한다.

[0292] *5.3.3. 상동성 항체*

[0293] 소정 구현예에서, 본 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 본 명세서에 기술된 항체(예컨대, B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8 항체)의 아미노산 서열과 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하는중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 본 개시된 주제의 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 원하는 기능적 특성을 유지한다.

[0294] 예를 들면, 본 개시된 주제는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 일부를 제공하며, 여기서

[0295] (a) 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 또는 서열번호 11에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하고;

[0296] (b) 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 10, 또는 서열번호 12에 나타낸 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성 또는 동일성인 아미노산 서열을 포함하며; 및

[0297] 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 1×10^{-7} M 이하의 K_d 또는 1×10^{-8} M 이하의 K_d로 인간 CD371에 특이적으로 결합한다.

[0298] 소정 구현예에서, 상기 V_H 및/또는 V_L 아미노산 서열은 상기에 나타낸 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성 또는 동일성일 수 있다. 상기에 나타낸 서열의 V_H 및 V_L 영역과 높은(즉, 80% 이상) 상동성 또는 동일성을 갖는 V_H 및 V_L 영역을 갖는 항체는 돌연변이화(예컨대, 위치-지정 또는 PCR-매개성 돌연변이화)에 의해 수득될 수 있고, 이어서 본 명세서에 기술된 결합 분석법을 이용하여 유지되는 기능(즉, 결합 친화도)에 대하여 암호화된 변경된 항체를 테스트할 수 있다.

[0299] 본 명세세에서 사용될 때, 2개의 아미노산 서열 사이의 상동성 백분율은 2개의 서열 사이의 동일성 백분율과 동등하다. 2개 서열 사이의 동일성 또는 상동성 백분율은 2개 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수, 및 각각의 갭의 길이를 고려하여 서열들에 의해 공유된 동일한 위치의 수의 함수이다(즉, 상동성 백분율 = 동일한 위치의 수/위치들의 총 수 × 100). 서열들의 비교 및 2개 서열 사이의 동일성 백분율의 결정은 아래의 비제한적 예에서 기술된 것과 같은 수학적 알고리즘을 이용하여 달성될 수 있다.

[0300] 2개 아미노산 서열 사이의 상동성 또는 동일성 백분율은 PAM120 가중 잔기 표, 12의 갭 길이 페널티 및 4의 갭 페널티를 이용하여 ALIGN 프로그램(버전 2.0) 내로 통합된 [E. Meyers and W. Miller (*Comput Appl Biosci* (1988);14:11-17)]의 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다. 게다가, 2개 아미노산 서열 사이의 상동성 백분율은 Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스 중 하나, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 이용하여 GCG 소프트웨어 패키지([www.gcg.com]에서 이용가능함)에서 GAP 프로그램 내로 통합된 [Needleman and Wunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970))] 알고리즘을 이용해 결정될 수 있다.

[0301] 부가적으로 또는 대안적으로, 본 개시된 주제의 단백질 서열은, 예를 들면, 연관 서열을 확인하기 위하여 공공 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "문의 서열"로 추가로 사용될 수 있다. 이러한 검색은 [Altschul et al., *J Mol Biol* (1990);215:403-10]의 XBLAST 프로그램(버전 2.0)을 이용해 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은 본 발명의 항체 분자와 상동성인 아미노산 서열을 수득하기 위하여 XBLAST 프로그램을 이용하여 점수 = 50, 단어 길이 = 3으로 수행될 수 있다. 비교 목적으로 갭이 있는 정렬을 수득하기 위하여, [Altschul et al., *Nucleic Acids Res* (1997);25(17):3389-3402]에 기술된 것과 같이 Gapped BLAST가 사용될 수 있다. BLAST 및 Gapped BLAST 프로그램을 사용할 때, 해당 프로그램(예컨대, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트(default) 파라미터가 이용될 수 있다.

[0302] *5.3.4. 보존적 변형을 갖는 항체*

[0303] 소정 구현예에서, 본 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 상기 CDR 서열들 중 하나 이상은 본 명세서에 기술된 바람직한 항체(예컨대, B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8 항체), 또는 그의 보존적 변형에 기반하는 특정 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 항체는 본 개시된 주제의 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 원하는 기능적 특성을 유지한다. 본 개시된 주제는 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 일부를 제공하며, 여기서

[0304] (a) 상기 중쇄 가변 영역 CDR3 서열은 서열번호 30, 36, 42, 48, 54, 및 60의 아미노산 서열로부터 선택되는 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형을 포함하고;

[0305] (b) 상기 경쇄 가변 영역 CDR3 서열은 서열번호 33, 39, 45, 51, 57, 및 63의 아미노산 서열로부터 선택되는 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형을 포함하며; 및

[0306] 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 1×10^{-7} M 이하의 K_d 또는 1×10^{-8} M 이하의 K_d로 인간 CD371에 결합한다.

[0307] 소정 구현예에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR3 서열은 서열번호 30, 36, 42, 48, 54, 및 60의 아미노산 서열로부터 선택되는 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역 CDR3 서열은 서열번호 33,

39, 45, 51, 57, 및 63의 아미노산 서열로부터 선택되는 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형을 포함한다.

[0308] 소정 구현예에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR2 서열은 서열번호 29, 35, 41, 47, 53, 및 59의 아미노산 서열로부터 선택되는 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역 CDR2 서열은 서열번호 32, 38, 44, 50, 56, 및 62의 아미노산 서열로부터 선택되는 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형을 포함한다.

[0309] 소정 구현예에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1 서열은 서열번호 28, 34, 40, 46, 52, 및 58의 아미노산 서열로부터 선택되는 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형을 포함하고; 상기 경쇄 가변 영역 CDR1 서열은 서열번호 31, 37, 43, 49, 55, 및 61의 아미노산 서열로부터 선택되는 아미노산 서열, 및 그의 보존적 변형을 포함한다.

[0310] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "보존적 서열 변형"은 아미노산 서열을 함유하는 항체의 결합 특징에 현저하게 영향을 미치거나 변경하지 않는 아미노산 변형을 나타내기 위한 의도이다. 이러한 보존적 변형은 아미노산 치환, 부가 및 결실을 포함한다. 변형은 위치-지정 돌연변이화 및 PCR-매개성 돌연변이화와 같은 본 기술분야에 알려진 표준 기술에 의해 본 발명의 항체 내로 도입될 수 있다.

[0311] 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 교체되는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 본 기술분야에 정의되어 있다. 예시적인 보존적 아미노산 치환은 표 7에 나타나 있다. 아미노산 치환은 관심있는 항체 및, 예컨대 유지/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC을 위해 스크리닝되는 생성물 내로 도입될 수 있다. 소정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 서열, 예컨대 CDR 서열, V_H 서열 또는 V_L 서열은 변형 및/또는 치환된 아미노산 잔기를 최대 약 1개, 최대 약 2개, 최대 약 3개, 최대 약 4개, 최대 약 5개, 최대 약 6개, 최대 약 7개, 최대 약 8개, 최대 약 9개 또는 최대 약 10개 가질 수 있다.

표 7

[0312]

원래의 잔기	예시적인 보존적 아미노산 치환
Ala(A)	Val; Leu; Ile
Arg(R)	Lys; Gln; Asn
Asn(N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp(D)	Glu; Asn
Cys(C)	Ser; Ala
Gln(Q)	Asn; Glu
Glu(E)	Asp; Gln
Gly(G)	Ala
His(H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile(I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe
Leu(L)	Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys(K)	Arg; Gln; Asn
Met(M)	Leu; Phe; Ile
Phe(F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro(P)	Ala
Ser(S)	Thr
Thr(T)	Val; Ser
Trp(W)	Tyr; Phe
Tyr(Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val(V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala

[0313] 아미노산은 공통의 측쇄 특성에 따라 분류될 수 있다:

[0314] ● 소수성: Norleucine, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0315] ● 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0316] ● 산성: Asp, Glu;

[0317] ● 염기성: His, Lys, Arg;

[0318] ● 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro;

[0319] ● 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0320] 비-보존적 치환은 상기 부류들 중 하나의 구성원을 다른 부류로 교환하는 것을 수반할 것이다.

[0321] *5.3.5. 본 발명의 항-CD371항체와 CD371에 대한 결합을 위해 교차-경쟁하는 항-CD371 항체*

[0322] 본 개시된 주제는 CD371(예컨대, 인간 CD371)에 대한 결합을 위해 상기 개시된 임의의 항-CD371 항체와 교차-경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다. 예를 들면, 제한하지 않으면서, 상기 교차-경쟁하는 항체는 임의의 본 개시된 주제의 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 동일한 에피토프 영역, 예컨대 동일한 에피토프, 인접한 에피토프, 또는 중첩하여 결합할 수 있다. 소정 구현예에서, 교차-경쟁 연구를 위한 기준 항체 또는 그의 기준 항원-결합 단편은 본 명세서에 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예컨대 B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8 항체 중 임의의 것일 수 있다.

[0323] 이러한 교차-경쟁하는 항체는 표준 CD371 결합 분석법에서 본 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 어느 하나와 교차-경쟁하는 그 능력에 기반하여 확인될 수 있다. 예를 들면, 비아코어 분석, ELISA 분석법 또는 유세포분석이 본 개시된 주제의 항체와의 교차-경쟁을 실증하기 위해 사용될 수 있다. 테스트 항체가, 예를 들면, CD371(예컨대, 인간 CD371)에 대한 본 개시된 항-CD371 항체(예컨대, B10, C3, D6, A11, E4, 및 E8 항체) 중 어느 하나의 결합을 억제하는 능력은 상기 테스트 항체가 CD371(예컨대, 인간 CD371)에 대한 결합을 위해 본 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 어느 하나와 경쟁할 수 있고, 이에 따라 본 개시된 항- CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 어느 하나와 CD371(예컨대, 인간 CD371) 상의 동일한 에피토프 영역에 결합함을 실증한다. 소정 구현예에서, 상기 교차-경쟁하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 본 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편 중 어느 하나와 CD371(예컨대, 인간 CD371) 상의 동일한 에피토프에 결합한다.

[0324] *5.3.6. 항원에 대한 항체 결합의 특징분석*

[0325] 본 개시된 주제의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은, 예를 들면, 표준 ELISA에 의해 CD371에 대한 결합을 위해 테스트될 수 있다. 선택된 항-CD371 항체가 특유의 에피토프에 결합하는지 여부를 결정하기 위하여, 각각의 항체는 상업적으로 이용가능한 시약(Pierce, Rockford, IL)을 이용해 바이오틴화될 수 있다. 표지되지 않은 단일클론 항체 및 바이오틴화 단일클론 항체를 이용한 경쟁 연구는 상기 기술된 것과 같이 CD371-코팅된 ELISA 플레이트를 이용해 수행될 수 있다. 바이오틴화 mAb 결합은 스트렙트아비딘-알칼린 포스파타아제 프로브(probe)를 이용해 검출될 수 있다.

[0326] 정제된 항체의 이소형을 결정하기 위하여, 이소형 ELISA가 특정 이소형의 항체에 특이적인 시약을 이용해 수행될 수 있다. 항-CD371 인간 IgG는 웨스턴 블롯팅에 의하여 CD371 항원과의 재활성화에 대해 추가로 테스트될 수 있다.

[0327] 소정 구현예에서, 상기 K_d는 방사성표지된 항원 결합 분석법(RIA)에 의해 측정된다. 소정 구현예에서, RIA는 관심있는 항체 및 그의 항원의 Fab 버전을 이용해 수행된다. 예를 들면, 항원에 대한 Fab의 용액 결합 친화도는 표지되지 않은 항원 적정 시리즈의 존재 하에 최소 농도의 (^{125}I)-표지된 항원으로 Fab를 평형시키고, 이후 결합된 항원을 항-Fab 항체-코팅된 플레이트를 이용해 포획함으로써 측정된다(예컨대, [Chen et al., *J Mol Biol* (1999);293:865-881] 참조).

[0328] 소정 구현예에서, 상기 K_d는 비아코어® 표면 플라스몬 공명 분석법, 예를 들면, 비아코어®-2000 또는 비아코어®-3000(비아코어, Inc., Piscataway, NJ)을 이용하는 분석법을 이용해 측정된다.

[0329] *5.3.7. 면역접합체*

[0330] 본 개시된 주제는 치료 모이어티, 예컨대 세포독소, 약물(예컨대, 면역억제제) 또는 방사성독소에 접합된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다. 이러한 접합체는 본 명세서에서 "면역접합체"로 나타낸다. 하나 이상 세포독소를 포함하는면역접합체는 "면역독소"로 나타낸다. 세포독소 또는 세포독성제는 세포에 해로운(예컨대, 살상하는) 임의의 제제를 포함한다. 세포독소의 비제한적 예는 탁솔(예컨대, 리신, 디프테리아, 겔로닌), 사이토칼라신 B, 그라미시딘 D, 에티디움 브로마이드, 에메틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜키친, 독소루비신, 다우노루비신, 디히드록시 안트라신 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-데히드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 및 푸로마이신 및 그의 유사체 및 상동체를 포함한다. 치료제는 또한, 예를 들면, 칼레키아마이신, 아우

레아스타틴, 대사길항물질(예컨대, 메토트렉세이트, 6-메르캅토푸린, 6-티오구아닌, 시타라빈, 5-플루오로우라실 데카르바진), 알킬화제(예컨대, 메클로레타민, 티오에파 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴(BSNU) 및 로무스틴(CCNU), 시클로토스파미드, 부술판, 디브로모만니톨, 스트렙토조토신, 미토마이신 C, 및 시스-디클로로디아민 플라티눔(II)(DDP) 시스플라틴), 안트라사이클린(예컨대, 다우노루비신(이전명: 다우노마이신) 및 독소루비신), 항생제(예컨대, 닥티노마이신(이전명: 악티노마이신), 블레오마이신, 미트라마이신, 및 안트라마이신(AMC)), 저메틸화제(아자시티딘 및 데시타빈), 및 체세포분열 억제제(anti-mitotic agent)(예컨대, 빈크리스틴 및 빈블라스틴)를 포함한다.

[0331] 본 명세서에 개시된 항-CD371 항체에 접합될 수 있는 치료적 세포독소의 다른 예는 두오카르마이신, 칼리키아마이신, 메이탄신 및 아우리스타틴, 및 그의 유도체를 포함한다. 세포독소는 본 기술분야에 이용가능한 링커 기술을 이용하여 본 명세서에 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 접합될 수 있다. 항체에 세포독소를 접합시키기 위해 사용되는 링커 타입의 예는 히드라존, 티오에테르, 에스테르, 디설파이드 및 펩티드-함유 링커를 비제한적으로 포함한다. 링커는 리소좀 구획 내부의 낮은 pH에 의한 절단에 민감하거나 프로테아제, 예컨대 카텝신(예컨대, 카텝신 B, C, D)과 같이 종양 조직에서 우세하게 발현되는 프로테아제에 의한 절단에 민감하도록 선택될 수 있다. 항체에 치료제를 접합시키기 위한 세포독소의 타입, 링커 및 방법의 추가적인 논의를 위하여, [Saito, G. et al. (2003) Adv. Drug Deliv. Rev. 55:199-215]; [Trail, P.A. et al. (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337]; [Payne, G. (2003) Cancer Cell 3:207-212]; [Allen, T.M. (2002) Nat. Rev. Cancer 2:750-763]; [Pastan, I. and Kreitman, R. J. (2002) Curr. Opin. Investig. Drugs 3:1089-1091]; [Senter, P.D. and Springer, C.J. (2001) Adv. Drug Deliv. Rev. 53:247-264]도 또한 참조한다.

[0332] 본 개시된 주제의 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 또한 방사성 동위원소에 접합되어 방사성면역접합체로도 나타내는 세포독성 방사성약물을 생성할 수 있다. 진단적 또는 치료적으로 사용하기 위해 항체에 접합될 수 있는 방사성 동위원소의 비제한적 예는 ^{90}Y, ^{131}I, ^{225}Ac, ^{213}Bi, ^{223}Ra 및 ^{227}Th를 포함한다. 방사성면역접합체를 제조하기 위한 방법은 본 기술분야에 확립되어 있다. 방사성면역접합체의 예는 Zevalin™(IDEC Pharmaceuticals) 및 Bexxar™(Corixa Pharmaceuticals)을 포함하여 상업적으로 이용가능하며, 유사한 방법을 사용하여 본 발명의 항체를 이용하는 방사성면역접합체를 제조할 수 있다.

[0333] 본 개시된 주제의 항체 접합체는 해당 생물학적 반응을 변형하기 위해 사용될 수 있고, 약물 모이어티는 고전적인 화학 치료제에 한정되는 것으로 이해되어서는 안된다. 예를 들면, 상기 약물 모이어티는 원하는 생물학적 활성을 갖는 단백질 또는 폴리펩티드일 수 있다. 이러한 단백질은, 예를 들면, 아브린, 리신 A, 슈도모나스 외독소, 또는 디프테리아 독소와 같은 효소적으로 활성인 독소, 또는 그의 활성 단편; 종양 괴사 인자(TNF) 또는 인터페론-γ와 같은 단백질; 또는 예를 들면, 림포카인(lymphokine), 인터루킨(interleukin)-1(IL-1), 인터루킨-2(IL-2), 인터루킨-6(IL-6), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF), 또는 다른 성장 인자와 같은 생물학적 반응 변형체(modifier);를 포함할 수 있다.

[0334] 항체에 이러한 치료 모이어티를 접합시키기 위한 기술은 잘 알려져 있으며, 예컨대 [Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985)]; [Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987)]; [Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985)]; ["Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin et al. (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985)], 및 [Thorpe et al., "The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates", Immunol. Rev., 62:119-58 (1982)]]을 참조한다.

[0335] *5.3.8. 양특이성 분자*

[0336] 본 개시된 주제는 본 명세서에 개시된 항-CD371 항체, 또는 그의 단편을 포함하는 양특이성 분자를 제공한다. 본 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 다른 기능성 분자, 예컨대 다른 펩티드 또는 단백질(예컨대, 수용체에 대한 다른 항체 또는 리간드(ligand))에 유도체화되거나 연결되어 적어도 2개의 상이한 결합 부위 또는 표적 분자에 결합하는 양특이성 분자를 생성할 수 있다. 본 개시된 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 사실 하나 이상의 다른 기능성 분자에 유도체화되거나 연결되어 2개 이상의 상이한 결합 부위 및/또는 표적 분자에 결합하는 다중특이성 분자를 생성할 수 있다; 본 명세서에서 사용될 때, 이러한 다중특이성 분자는 또한 용어 "양특이

성 분자"에 의해 포괄되기 위한 의도이다. 양특이성 분자를 생성하기 위하여, 본 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (예컨대, 화학적 커플링(coupling), 유전자 융합, 비공유적 연합 또는 다른 것에 의해) 하나 이상의 다른 분자, 예컨대 다른 항체, 항체 단편, 펩티드 또는 결합 모방체에 기능적으로 연결되어 양특이성 분자가 생성될 수 있다.

[0337] 본 개시된 주제는 적어도 CD371에 대한 제1 결합 특이성 및 제2 표적 에피토프에 대한 제2 결합 특이성을 포함하는 양특이성 분자를 제공한다. 상기 제2 표적 에피토프는 CD371 에피토프, 또는 비-CD371 에피토프, 예컨대 상이한 항원일 수 있다. 소정 구현예에서, 상기 양특이성 분자는 다중특이성이고, 상기 분자는 제3 결합 특이성을 추가로 포함할 수 있다. 양특이성 항체의 제1 부위가 종양 세포 상의 항원에 결합하고, 예를 들면 양특이성 항체의 제2 부위가 인간 면역 이펙터 세포 표면의 항원을 인식하면, 상기 항체는 상기 인간 면역 이펙터 세포 상의 이펙터 항원에 특이적으로 결합함으로써 상기 이펙터 세포의 활성을 모집할 수 있다. 따라서, 소정 구현예에서, 양특이성 항체는 이펙터 세포, 예를 들면, T 세포 및 종양 세포 사이에 링크를 형성하고, 이로 인해 이펙터 기능을 향상시킬 수 있다. 소정 구현예에서, 본 개시의 양특이성 항체는 적어도 CD371에 대한 제1 결합 및 적어도 면역 세포에 대한 제2 결합을 포함한다.

[0338] 본 개시된 주제의 양특이성 분자는 본 기술분야에 알려진 방법을 이용하여 구성성분인 결합 특이체(specificity)를 접합시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들면, 상기 양특이성 분자의 각각의 결합 특이체가 별도로 생성된 후, 서로 접합될 수 있다. 결합 특이체가 단백질 또는 펩티드일 때, 다양한 커플링제 또는 가교결합제가 공유적 접합을 위해 사용될 수 있다. 가교결합제의 비제한적 예는 단백질 A, 카르보디이미드, N-숙신이미딜-S-아세틸-티오아세테이트(SATA), 5, 5'-디티오비스(2-니트로벤조산)(DTNB), o-페닐렌디말레이미드(oPDM), N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로포오네이트(SPDP), 및 설포숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실레이트(설포-SMCC)를 포함한다(예컨대, [Karpovsky et al. (1984) J. Exp. Med. 160:1686]; [Liu, MA et al. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648] 참조). 다른 방법은 [Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. No. 78, 118-132]; [Brennan et al. (1985) Science 229:81-83], 및 [Glennie et al. (1987) J. Immunol. 139: 2367-2375]에 기술된 것들을 포함한다. 접합화제는 모두 Pierce Chemical Co.(Rockford, IL)로부터 이용가능한 SATA 및 설포-SMCC일 수 있다.

[0339] 상기 결합 특이체가 항체일 때, 이것은 2개의 중쇄의 C-말단 힌지 영역의 설프히드릴 결합을 통해 접합될 수 있다. 소정 구현예에서, 상기 힌지 영역은 접합하기 이전에 홀수, 바람직하게는 1개의 설프히드릴 잔기를 함유하도록 변형된다.

[0340] 대안적으로, 양쪽 결합 특이체는 동일한 벡터에서 암호화 및 발현되고, 동일한 숙주 세포에서 조립될 수 있다. 상기 방법은 양특이성 분자가 mAb×mAb, mAb×Fab, Fab×$F(ab')_2$ 또는 리간드×Fab 융합 단백질인 경우에 특히 유용하다.

[0341] 그 특이적 표적에 대한 양특이성 분자의 결합은, 예를 들면, 효소-결합 면역흡착 분석법(ELISA), 방사면역분석법(RIA), FACS 분석, 생체분석법(예컨대, 성장 억제), 또는 웨스턴 블롯 분석법에 의해 확인될 수 있다. 각각의 상기 분석법은 일반적으로 관심있는 복합체에 특이적인 표지된 시약(예컨대, 항체, 또는 scFv)을 도입함으로써 특히 관심있는 단백질-항체 복합체의 존재를 검출한다. 대안적으로, 상기 복합체는 임의의 다양한 다른 면역분석법을 이용해 검출될 수 있다. 예를 들면, 상기 항체는 방사성 표지되어 방사면역분석법(RIA)에서 사용될 수 있다(예를 들면, 인용에 의해 본 명세서에 통합되는 [Weintraub, B., Principles of Radioimmunoassays, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, March, 1986] 참조). 상기 방사성 동위원소는 γ 카운터 또는 섬광(scintillation) 카운터의 사용과 같은 수단에 의해, 또는 자기방사법에 의해 검출될 수 있다.

[0342] *5.3.9. CD371 폴리펩티드에 대해 친화도가 높은 ScFv의 선별*

[0343] 다음 단계는 결합하지 않거나 낮은 결합 친화도로 결합하는 파지 디스플레이 라이브러리(예컨대, 인간 파지 디스플레이 라이브러리)에서 높은 결합 친화도로 관심있는 표적 항원(예컨대, CD371)에 결합하는 파지를 선별하는 것이다. 이것은 고형 지지체, 예를 들면, 비드(bead) 또는 포유동물 세포에 결합되어 있는 항원에 대한 파지의 반복적인 결합과, 이어서 결합되지 않은 파지의 제거 및 특이적으로 결합된 파지의 용출에 의해 달성될 수 있다. 소정 구현예에서, 항원(예컨대, CD371)은 표면(예컨대, 폴리스티렌 표면)에 고정되어 있다. 상기 파지 라이브러리는 세포, 비드 또는 다른 고형 지지체와 함께 인큐베이션되고, 결합되지 않은 파지는 세척에 의해 제거된다. 결합하는 클론은 선별 및 테스트된다.

[0344] 선별되면, 양성 scFv 클론은 유세포분석에 의해 세포 표면 상의 CD371(예컨대, 인간 CD371)에 대한 그 결합에 대해 테스트된다. 간략하게, 파지 클론은 CD371을 과발현하는 HEK293H 세포와 함께 인큐베이션된다. 상기 세포는 세척된 후, M13 코팅된 단백질 mAb와 함께 인큐베이션된다. 세포는 다시 세척되고, 유세포분석하기 전에 PE-표지된 항-마우스 Fab_2로 표지된다.

[0345] 다른 구현예에서, 상기 항-CD371 항체는 단백질 안정성, 항체 결합, 발현 레벨을 개선하거나 치료제의 접합을 위한 부위를 도입하기 위해 디자인된 하나 이상 골격 영역 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 이후, 상기 scFv는 본 기술분야의 기술자에게 알려진 방법에 따라 재조합 인간 단일클론 Ig를 생산하기 위해 사용된다.

[0346] *5.3.10. 선별된 ScFv 단편을 이용한 전장 mAb의 조작*

[0347] 파지 디스플레이 기술은 그 자체로 유용하거나, 완전한 항체, 항원 결합 단백질 또는 그의 항원 결합 단편을 제공하기 위해 추가로 개발될 수 있는 항원-특이적 scFv 및 Fab 단편의 신속한 선별 및 생산을 가능하게 한다. Fc 도메인을 갖는 완전한 mAb는 scFv 및 Fab 항체에 대해 다수의 이점을 갖는다. 먼저, 전장 Ab 만이 Fc 도메인을 통해 매개되는 CDC 및 ADCC와 같은 면역학적 기능을 발휘한다. 두번째로, 2가mAb는 1가 Fab Ab보다 더 강한 항원-결합 친화도를 제공한다. 세번째로, 혈장 반감기 및 신장 제거율(clearance)은 Fab 및 2가 mAb와 상이할 것이다. 각각의 특징적 특성 및 이점은 계획된 이펙터 전략에 부응될 수 있다. 네번째로, 2가 mAb는 scFv 및 Fab와 상이한 속도로 내재화되어서, 면역 기능 또는 캐리어 기능을 변경할 수 있다. 알파 방사체(emitter)는, 예를 들면, 표적을 살상하기 위해 내재화될 필요가 없지만, 많은 약물 및 독소는 면역 복합체의 내재화로부터 이익을 얻을 것이다. 따라서, 소정 구현예에서, CD371에 대해 특이적인 scFv 클론이 파지 디스플레이 라이브러리로부터 수득되었다면, 상기 scFv 단편을 이용한 전장 IgG mAb가 생산되었다.

[0348] 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에서 재조합 인간 단일클론 IgG를 생산하기 위하여, 전장 IgG mAb는 본 기술분야의 기술자에게 알려진 방법에 기반하여 조작될 수 있다(Tomomatsu et al., Production of human monoclonal antibodies against FceRIa by a method combining in vitro immunization with phage display. Biosci Biotechnol Biochem 73(7): 1465-1469 2009). 간략하게, 항체 가변 영역은 (예를 들면) 어울리는 람다 또는 카파 경쇄 불변 서열 및 IgG1 하위부류(subclass) Fc와 함께 포유동물 발현 벡터 내로 서브클로닝될 수 있다(Lidija P, et al. An integrated vector system for the eukaryotic expression of antibodies or their fragments after selection from phage display libraries. Gene 1997; 187(1): 9-18; Lisa JH, et al. Crystallographic structure of an intact lgG1 monoclonal antibody. Journal of Molecular Biology 1998; 275 (5): 861-872). 동적 결합 분석(Yasmina NA, et al. Probing the binding mechanism and affinity of tanezumab, a recombinant humanized anti-NGF monoclonal antibody, using a repertoire of biosensors. Protein Science 2008; 17(8): 1326-1335)을 사용하여 CD371에 대한 전장 IgG의 특이적 결합을 나노몰 범위의 K_d로 확인할 수 있다.

[0349] *5.4. 항체 또는 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산*

[0350] 본 개시된 주제는 본 명세서에 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산을 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 핵산은 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 또는 서열번호 27에 나타낸 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0351] 아울러, 본 개시된 핵산을 포함하는 벡터가 제공된다. 소정 구현예에서, 상기 벡터는 발현 벡터이다. 본 개시된 주제는 본 명세서에 개시된 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 추가로 제공한다.

[0352] *5.5. 약학적 조성물 및 치료 방법*

[0353] 본 개시된 주제는 본 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 본 개시된 면역접합체, 본 개시된 양특이성 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물이다.

[0354] 본 개시된 주제는 본 명세서에 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 면역접합체, 양특이성 항체, 및 조성물을 이용하는 다양한 방법을 제공한다. 예를 들면, 본 개시된 주제는 대상체에서 종양 부담을 감소시키는 방법을 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 면역접합체, 양특이성 항체, 또는 조성물 중 하나 이상을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 대상체에서 종양 세포의 수를 감소시키거나, 종양 크기를 감소시키거나, 및/또는 종양을 근절할 수 있다.

[0355] 본 개시된 주제는 또한 종양 또는 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘이는 방법을 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 방법은 본 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 면역접합체, 양특이성 항체, 또는 조성물 중 하나 이상을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 대상체에서 종양 부담을 감소 또는 근절할 수 있다.

[0356] 본 개시된 주제는 대상체에서 종양 또는 신생물을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법을 추가로 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 방법은 본 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 면역접합체, 양특이성 항체, 또는 조성물 중 하나 이상을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0357] 이러한 방법은 본 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 본 개시된 조성물(예컨대, 약학적 조성물)을 원하는 효과를 달성하기 위한 유효량으로 투여하는 단계를 포함하며, 기존의 증상을 억제하거나 재발을 방지한다. 치료의 경우, 투여되는 양은 원하는 효과를 생성하기에 효과적인 양이다. 유효량은 1회 또는 일련의 투여로 제공될 수 있다. 유효량은 볼루스(boulus)로, 또는 연속적 관류에 의해 제공될 수 있다.

[0358] 신생물 또는 종양의 비제한적 예는 급성 골수성 백혈병(AML), 다발성 골수종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 림프종(호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종), 교모세포종, 골수이형성 증후군(MDS), 및 만성 골수성 백혈병(CML), 뼈암, 장암, 간암, 피부암, 두경부암, 흑색종(피부 또는 안구내 악성 흑색종), 신장암(예컨대, 투명 세포 암종), 인후암, 전립선암(예컨대, 호르몬 난치성 전립선 선암종), 혈액암(예컨대, 백혈병, 림프종, 및 골수종), 자궁암, 직장암, 항문 영역의 암, 방광암, 뇌암, 위암, 고환암, 나팔관의 암, 자궁내막의 암종, 자궁경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 백혈병(예컨대, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 골수아구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 급성 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 소장의 암, 내분비 시스템의 암, 감상선의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 연조직 육종, 요도의 암, 음경의 암, 어린이의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광의 암, 신장 또는 요관의 암, 신우의 암종, 중추 신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추 축의 종양, 뇌간 교종(glioma), 뇌하수체 선종, 카포시(Kaposi) 육종, 표피모양(epidermoid) 암, 편평 세포 암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 것을 포함하는 환경적으로 유도된 암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 중쇄 질환, 및 고형 종양, 예컨대 육종 및 암종(예컨대, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 뼈형성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유윙(Ewing) 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 유두 선암종, 낭선암종, 수질 암종, 기관지 암종, 간세포암(hepatoma), 담관 암종, 융모암종, 정상피종, 배아 암종, 윌름(Wilm) 종양, 자궁경부암, 침샘암, 자궁암, 고환암, 방광 암종, 상피 암종, 교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청각 신경종, 핍지교종, 신경초종, 뇌수막종, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종)을 포함한다.

[0359] 적합한 종양 또는 신생물의 비제한적 예는 급성 골수성 백혈병(AML), 다발성 골수종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 교모세포종, 골수이형성 증후군(MDS), 및 만성 골수성 백혈병(CML)을 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 종양 또는 신생물은 AML이다.

[0360] 임의의 적합한 방법 또는 경로가 본 개시된 항-CD371 항체를 투여하고, 선택적으로 항신생물제를 공동-투여하기 위해 사용될 수 있다. 투여의 경로는 경구, 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 결절내(intranodal), 종양내, 뼈내, 척추강내, 흉강, 흉강내, 및 직접 투여를 비제한적으로 포함한다. 그러나, 본 개시된 주제는 임의의 특정한 방법 또는 투여의 경로에 한정되지 않음이 강조되어야 한다.

[0361] 본 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 수용체에 특이적으로 결합하고, 리간드-독소의 내재화에 이어서 독성의 치명적인 탑재물(payload)을 운반하는 접합체로서 투여될 수 있다.

[0362] 본 개시된 주제의 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약학적으로 허용가능한 담체를 부가적으로 포함하는 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 적합한 약학적으로 허용가능한 담체는, 예를 들면, 물, 식염수, 포스페이트 완충 식염수, 젝스트로오스, 글리세롤, 에탄올 등뿐만 아니라 이들의 조합 중 하나 이상을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 담체는 결합 단백질의 보관 수명 또는 효과를 향상시키는 습윤제, 에멀전화제, 보존제 또는 버퍼와 같은 보조 물질을 소량으로 추가로 포함할 수 있다. 주사를 위한 조성물은, 본 기술분야에 잘 알려진 것과 같이, 포유동물에 투여된 후 활성 성분의 신속한, 지속적인 또는 지연된 방출을 제공하기 위해 제형화될 수 있다.

[0363] 본 개시된 주제는 또한 항체 및 이를 암호화하는 핵산을 종양 또는 신생물(예컨대, AML)의 치료, 진단 및 예후

적 적용분야에 사용하는 것뿐만 아니라, 세포 및 조직에서 CD371을 검출하기 위한 연구 수단으로 사용하는 용도를 제공한다. 본 개시된 항체 및 핵산을 포함하는 약학적 조성물은 본 개시된 주제에 의해 포괄된다. 벡터화된 면역치료법에 의한 항체-기반 치료를 위하여 본 개시된 주제의 핵산을 포함하는 벡터는 또한 본 개시된 주제에 의해 고려된다. 벡터는 항체의 발현 및 분비를 가능하게 하는 발현 벡터뿐만 아니라, 키메라 항원 수용체와 같은 항원 결합 단백질의 세포 표면 발현을 지향하는 벡터를 포함한다.

[0364] 핵산을 포함하는 세포, 예를 들면 본 발명의 벡터로 형질감염된 세포는 또한 본 개시된 주제에 의해 포괄된다.

[0365] *5.6. 키트*

[0366] 본 개시된 주제는 종양 또는 신생물(예컨대, AML)을 치료 및/또는 예방하고, 종양 부담을 감소시키고, 및/또는 종양 또는 신생물(예컨대, AML)을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘이기 위한 키트를 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 키트는 본 명세서에 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 면역접합체, 양특이성 항체, 또는 조성물을 단위 투여 형태로 포함한다. 소정 구현예에서, 상기 키트는 치료용 또는 예방용 백신을 함유하는 멸균 용기를 포함한다; 이러한 용기는 박스, 앰풀, 병, 바이알, 튜브, 가방, 파우치, 블리스터-팩, 또는 본 기술분야에 알려진 다른 적합한 용기 형태일 수 있다. 이러한 용기는 플라스틱, 유리, 적층 종이, 금속 포일, 또는 약물을 보유하기에 적합한 다른 재료로 만들어질 수 있다.

[0367] 소정 구현예에서, 상기 키트는 본 명세서에 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 면역접합체, 양특이성 항체, 또는 조성물을 대상체에 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 상기 설명서는 일반적으로 종양 또는 신생물(예컨대, AML)을 치료 및/또는 예방하고, 종양 부담을 감소시키고, 및/또는 종양 또는 신생물(예컨대, AML)을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘이기 위하여 본 개시된 항-CD371 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 면역접합체, 양특이성 항체, 및 조성물을 사용하는 것에 대한 정보를 포함할 수 있다. 소정 구현예에서, 상기 설명서는 다음 중 적어도 하나를 포함한다: 치료제의 처방; 종양 또는 신생물(예컨대, AML)을 치료 및/또는 예방하기 위한 투여 일정 및 투여; 예방법; 주의문; 지시문; 금기문; 과복용 정보; 부작용; 동물 약리학; 임상 연구; 및/또는 참고문헌. 상기 설명서는 상기 용기(존재시) 상에 직접적으로, 또는 상기 용기에 적용된 라벨로서, 또는 상기 용기 내에 또는 이와 함께 공급된 별도의 시트, 팸플릿, 카드, 또는 폴더로서 인쇄될 수 있다.

[0368] *5.7. 검출 방법*

[0369] 본 개시된 주제는 전체 세포 또는 조직에서 CD371을 검출하기 위한 방법을 제공한다. 소정 구현예에서, 상기 방법은

[0370] a) 세포 또는 조직을 본 명세서에 개시된 항-CD371 항체 또는 항원-결합 단편과 접촉시키는 단계로서, 여기서 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 검출가능한 표지를 포함하고; 및

[0371] b) 상기 세포 또는 조직에 결합된 표지된 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양을 결정하는 단계;를 포함한다.

[0372] 소정 구현예에서, 단계 b)는 상기 세포 또는 조직과 연합된 검출가능한 표지의 양을 측정하는 것을 포함하며, 여기서 결합된 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양은 상기 세포 또는 조직 내의 CD371의 양을 시사한다.

[0373] 상기 세포 또는 조직은 임의의 정상, 건강한, 또는 암성 세포 및 조직을 포함하는 임의의 세포 또는 조직일 수 있다.

[0374] **6. 실시예**

[0375] 다음의 실시예는 본 기술분야의 통상의 기술자에게 본 개시된 주제의 항체, 양특이성 항체, 이를 포함하는 조성물을 제조 및 사용하는 방법과, 스크리닝, 및 치료하는 방법의 완전한 개시 및 기술을 제공하기 위해 제시되며, 본 발명자들이 본 개시된 주제인 것으로 간주하는 범위를 제한하기 위한 의도는 아니다. 상기에 제공되는 일반적인 설명을 고려하여 다양한 다른 구현예가 실해될 수 있음이 이해된다.

[0376] ***실시예 1 - 항-CD371 항체 및 scFv의 생성***

[0377] 세포외 도메인 및 아미노산 His 65-Ala 265에 해당하는 CD371(UniProt 접근 번호 Q5QGZ9)의 일부를 정제를 위한 폴리히스티딘 태그를 갖는 가용성 단백질로서 재조합적으로 생산하였다. 교차-종 재활성을 위한 항체를 스크리닝하기 위한 폴리히스티딘 태그를 갖는 뮤린(murine) CD371(Thr 67-Arg 267)의 세포외 도메인을 또한 생산하였다.

[0378] 표준 고상 파지 디스플레이 패닝(panning) 기술을 이용하여 사유적(proprietary) 나이브(naive) 절반-합성 scFv

파지 디스플레이 라이브러리를 항체에 대해 스크리닝하였다. 간략하게, 재조합 CD371을 폴리스티렌 표면에 고정하였고, 이어서 약 5% 우유를 이용해 차단하고, 상기 파지 라이브러리로 인큐베이션하였다. 세척한 후, 용출 및 파지 증폭 단계를 수행하여 각각의 라운드의 바이오패닝(biopanning)을 완료하였다. 후속 라운드에 대한 입력으로서 이전 라운드의 패닝으로부터의 증폭된 CD371 결합제-강화 파지 풀(pool)을 이용하여 3 라운드의 패닝을 완료하였다. CD371에 대한 높은 특이성을 보여주는 클론을 확인하기 위하여, 3번째 라운드의 패닝 유래의 단일 클론을 항-M13 파지 항체를 이용한 효소-결합 면역흡착 분석법(ELISA)에 의해 인간 CD371, 뮤린 CD371, 및 (비-특이적 대조군으로서) BSA에 대한 결합에 대해 분석하였다. CD371-특이적 결합을 보인단일클론 파지의 상등액만을 항체 시퀀싱을 위해 선별하였고, 그 결과 특유의 서열을 갖는 6개의 항체를 확인하였다(B10("1B10"으로도 나타냄), C3("1C3"으로도 나타냄), D6("1D6"으로도 나타냄), A11("2A11"로도 나타냄), E4("2E4"로도 나타냄), 및 E8("2E8"로도 나타냄)). 스크리닝된 어떤 항체도 CD371의 인간 및 마우스 상동체 모두에 대한 결합을 보이지 않았다.

[0379] 파지 패닝 캠페인으로부터 회수된 항체가 세포 표면의 그 자연형 입체구조(conformation)인 CD371에 결합할 수 있는지 여부를 테스트하기 위하여, CD371로 형질감염된 HEK293H 세포 및 야생형 HEK293H 세포에 대한 유세포분석에 의해 단일클론 파지 제조물을 또한 스크리닝하였다. 도 1은 상기 1B10, 1C3, 1D6, 2A11, 2E4, 및 2E8 항체의 결합 프로필을 도시한다.

[0380] ***실시예 2: CD371-발현 세포주에 대한 항체 결합***

[0381] 예비적 시험관내 기능성 특징분석에 기반하여, 2개의 mAb(1B10 및 1C3)를 인간 IgG1로 재포맷하였고, $CD371^+$ AML 세포주인 OCI 세포에 대한 결합을 위해 테스트하였다. 양쪽 mAb는 모두 도 2a 및 도 2b에 도시된 것과 같이 용량-의존적 결합을 실증하였다. 양쪽 배향(V_H-V_L 또는 V_L-V_H)으로 가변 도메인을 갖는 scFv-Fc 융합체를 포함하는 몇 가지 포맷으로 B10을 추가로 조작하였다. 상기 scFv-Fc 융합 구조체(construct)는 $CD371^+$ 세포에 대한 특이적 결합을 보여주었다(도 3 참조). 유사하게, B10 scFv의 경우 V_L-V_H 배향에서 세포에 대한 결합이 검출되었다. 그러나, V_H-V_L 배향에서 B10 scFv의 결합은 유세포분석에 의해 관찰되지 않았으며, 이는 친화도가 낮고, 이에 따라 2가 결합에 대한 필요성을 제시한다.

[0382] ***실시예 3: 용액에서 재조합 CD371에 대한 항체 결합***

[0383] 항-Fc 항체를 이용해 IgG 및 Fc 융합체를 포획하고, 피분석물로서 가용성 CD371를 이용함으로써, 생물층 간섭측정법(biolayer interferometry)에 의해 B10 변이체의 친화도 측정을 결정하였다. scFv 친화도 측정을 위하여, 바이오틴화 CD371을 스트렙트아비딘을 이용해 포획하였고, 가용성 scFv를 피분석물로 사용하였다. 표 8은 상이한 항체 포맷에 대한 해리 상수(K_D), 온-율(on-rate)(k_{on}) 및 오프-율(off-rate)(k_{off})을 보여준다. 유세포분석 결과와 일치하게, 온전한 IgG 및 scFv-Fc 융합체는 아마도 그 2가 상호작용으로 인해 scFv보다 더 강하게 결합하였고(표 8), 결합활성 효과를 야기하였다. V_H-V_L 배향에서 1B10 scFv의 약한 결합이 관찰되었지만, 해리 상수는 임의의 곡선 적합 방법에 의해 계산될 수 없었다.

표 8

[0384] 다양한 포맷에서 가용성 CD371에 대한 항체 B10의 결합 친화도

포맷	KD (nM)	K_{on} (1/Ms)	K_{off} (1/s)
IgG1	9.5	1.60×10^{5}	1.53×10^{-3}
V_L-V_H-Fc	7.0	2.95×10^{5}	2.06×10^{-3}
V_H-V_L-Fc	4.2	2.32×10^{5}	9.68×10^{-4}
V_L-V_H scFv	16	5.99×10^{5}	9.52×10^{-3}
V_H-V_L scFv	약한 결합	NA	NA

[0385] **본 개시된 주제의 구현예**

[0386] 전술한 설명으로부터, 다양한 용법 및 조건에 채택되도록 변경 및 변형이 본 개시된 주제에 행해질 수 있음이

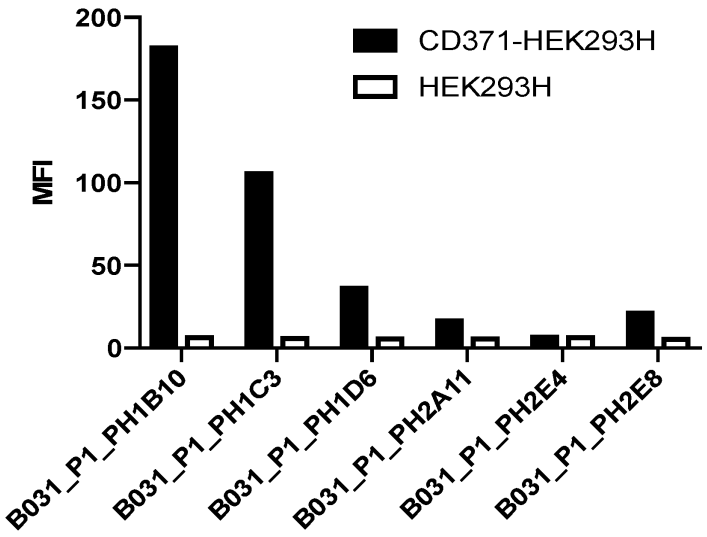
명확할 것이다. 이러한 구현예는 또한 다음의 청구항의 범위 이내이다.

[0387] 본 명세서에서 변수의 임의의 정의에서 요소들의 목록을 인용하는 것은 나열된 요소들의 임의의 단일 요소 또는 조합(또는 서브-조합)으로서의 상기 변수의 정의를 포함한다. 본 명세서에서 구현예를 인용하는 것은 임의의 단일 구현예 또는 임의의 다른 구현예 또는 그의 일부와의 조합으로서의 상기 구현예를 포함한다.

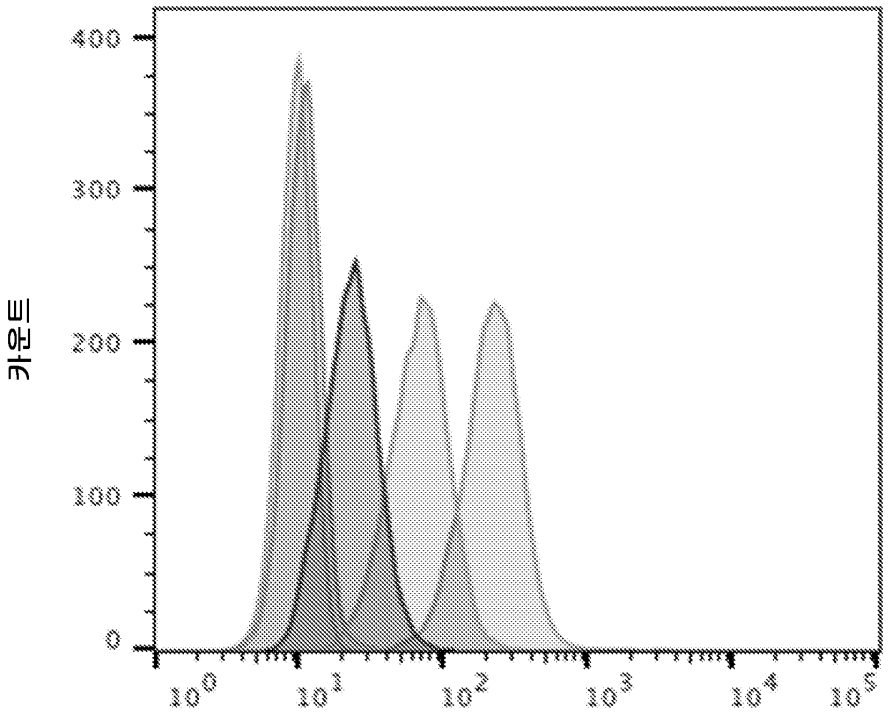
[0388] 본 명세서에서 인용된 모든 특허 및 공개문헌은 각각의 독립적 특허 및 공개문헌이 인용에 의해 통합되도록 구체적이고 개별적으로 표시되는 것과 동일한 정도로 인용에 의해 본 명세서에 통합된다.

도면

도면1

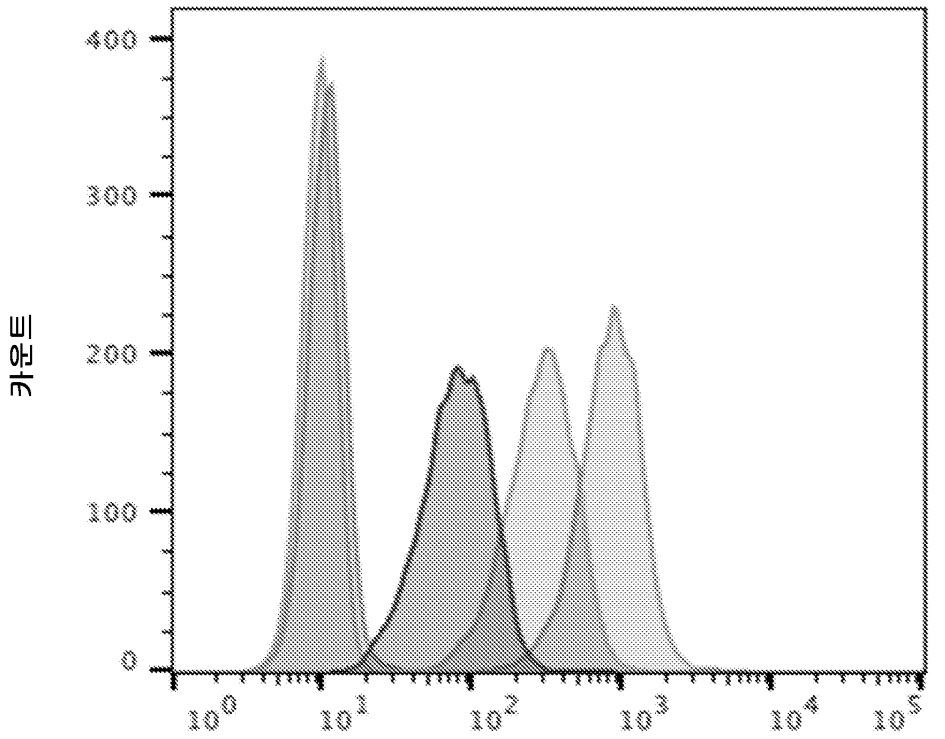


도면2a



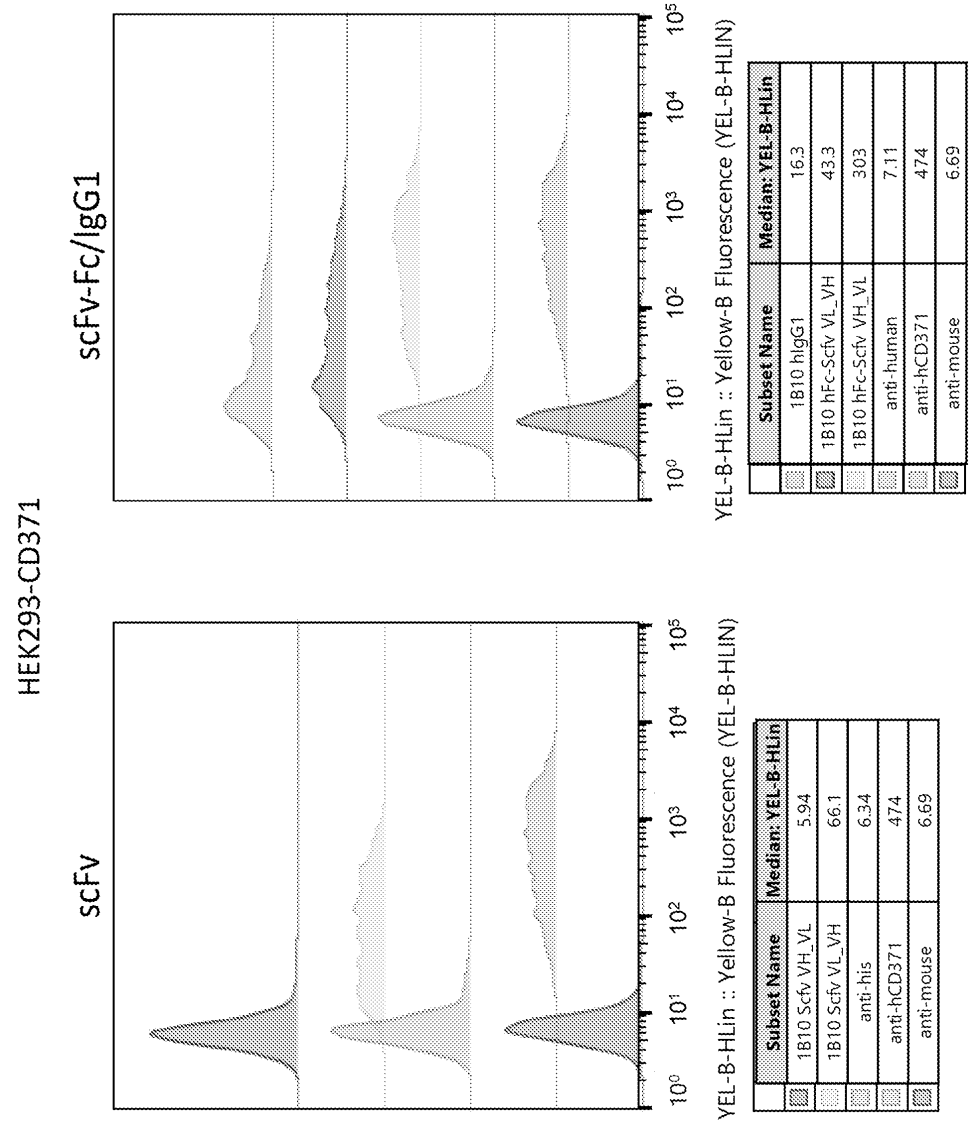
	Subset Name	Median : RED-R-HLin
	1810 huIgG1, 2 ug_ml	22.9
	1810 huIgG1, 10 ug_ml	67.8
	1810 huIgG1, 50 ug_ml	216
	2' only (a-human)	10.7
	OCI blocking huFc, Unstaining	9.47

도면2b

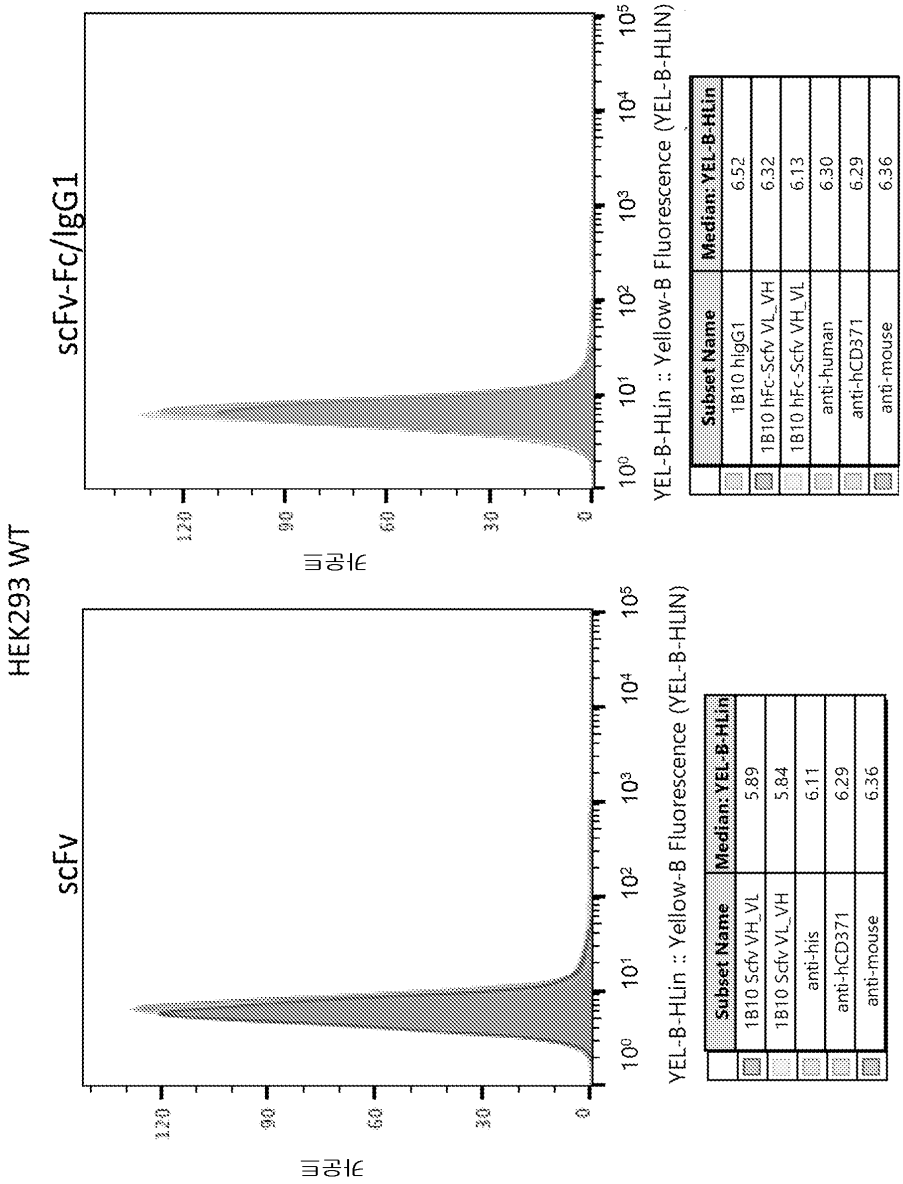


	Subset Name	Median : RED-R-HLin
	1C3 huIgG1, 2 ug_ml	78.7
	1C3 huIgG1, 10 ug_ml	290
	1C3 huIgG1, 50 ug_ml	827
	2' only (a-human)	10.7
	OCI blocking huFc, Unstaining	9.47

도면3a


HEK293-CD371
scFv
scFv-Fc/IgG1
YEL-B-HLin :: Yellow-B Fluorescence (YEL-B-HLIN)
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5
Subset Name | Median: YEL-B-HLin
1B10 Scfv VH_VL | 5.94
1B10 Scfv VL_VH | 66.1
anti-his | 6.34
anti-hCD371 | 474
anti-mouse | 6.69
1B10 hIgG1 | 16.3
1B10 hFc-Scfv VL_VH | 43.3
1B10 hFc-Scfv VH_VL | 303
anti-human | 7.11
anti-hCD371 | 474
anti-mouse | 6.69

도면3b



서 열 목 록

<110> MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER

<120> ANTI-CD371 ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> 2022-FPA-1359

<150> US 62/900,118

<151> 2019-09-13

<150> US 62/936,913

<151> 2019-11-18

<160> 73

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 1

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly 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

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

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

85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 2

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
20 25 30

Tyr Asn Asn Glu Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Thr Ser Glu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 3

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly 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 Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

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

85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Pro Val Asp Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 4

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 4

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Asn Asn Glu Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Glu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 5

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 5

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

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

85 90 95

Ala Leu Glu Leu Gly Ala Thr Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 6

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Arg Glu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 7

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 7

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly 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 Thr Ser Thr
20 25 30

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

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

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

Ala Lys Asp Thr Glu Val Ser Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 9

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly 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 Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Asp Tyr Asp Ser Gly Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 10

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 10

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Asp Tyr Ala Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 11

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 11

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly 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 Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Val Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Pro Tyr

100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 12

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 12

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

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

100 105 110

Lys Gly

<210> 13

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 13

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 14

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 15

<211> 265

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Ser Glu Glu Val Thr Tyr Ala Asp Leu Gln Phe Gln Asn Ser Ser

1 5 10 15

Glu Met Glu Lys Ile Pro Glu Ile Gly Lys Phe Gly Glu Lys Ala Pro

20 25 30

Pro Ala Pro Ser His Val Trp Arg Pro Ala Ala Leu Phe Leu Thr Leu

35 40 45

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

50 55 60

His Val Thr Leu Lys Ile Glu Met Lys Lys Met Asn Lys Leu Gln Asn

65 70 75 80

Ile Ser Glu Glu Leu Gln Arg Asn Ile Ser Leu Gln Leu Met Ser Asn

85 90 95

Met Asn Ile Ser Asn Lys Ile Arg Asn Leu Ser Thr Thr Leu Gln Thr

100 105 110

Ile Ala Thr Lys Leu Cys Arg Glu Leu Tyr Ser Lys Glu Gln Glu His

115 120 125

Lys Cys Lys Pro Cys Pro Arg Arg Trp Ile Trp His Lys Asp Ser Cys

130 135 140

Tyr Phe Leu Ser Asp Asp Val Gln Thr Trp Gln Glu Ser Lys Met Ala

145 150 155 160

Cys Ala Ala Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Ile Asn Asn Lys Asn Ala

165 170 175

Leu Glu Phe Ile Lys Ser Gln Ser Arg Ser Tyr Asp Tyr Trp Leu Gly

180 185 190

Leu Ser Pro Glu Glu Asp Ser Thr Arg Gly Met Arg Val Asp Asn Ile

195 200 205

Ile Asn Ser Ser Ala Trp Val Ile Arg Asn Ala Pro Asp Leu Asn Asn

210 215 220

Met Tyr Cys Gly Tyr Ile Asn Arg Leu Tyr Val Gln Tyr Tyr His Cys

225 230 235 240

Thr Tyr Lys Lys Arg Met Ile Cys Glu Lys Met Ala Asn Pro Val Gln

245 250 255

Leu Gly Ser Thr Tyr Phe Arg Glu Ala

260 265

<210> 16

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 16

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
20 25 30

Tyr Asn Asn Glu Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Thr Ser Glu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Asp Tyr Gln Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Gln Gly Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Met Trp Arg Gly Asp Tyr Tyr Ser Gly

225 230 235 240

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 17

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 17

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Ser Ser
20 25 30

Tyr Asn Asn Glu Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Glu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Thr Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Asp Gly Ser Gly Gly Gly Thr Asn Tyr

180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Pro

225 230 235 240

Val Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

245 250 255

Ser

<210> 18

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Arg Glu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

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

195 200 205
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Glu Leu Gly Ala Thr Thr Val Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 19
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 19
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Ser
20 25 30
Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Trp Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Thr Gln

145 150 155 160
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
165 170 175
Glu Ile Ser Gly Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Lys Asp Thr Glu Val Ser Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 20
<211> 254
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 20
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Asp Tyr Ala Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

145 150 155 160

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr

180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ala Gly Gly Asp Tyr Asp Ser Gly Ala

225 230 235 240

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 21

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 21

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Gly Thr Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Glu Ile Asp Gly Glu Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Val Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly

225 230 235 240

Tyr Tyr Pro Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

245 250 255

Val Ser Ser

<210> 22

<211> 762

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 22

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gcgtgccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctata acaatgagaa caatttagct 120

tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata taccagcgaa 300

cctatcacgt tcggccaagg taccaaggtg gaaatcaaag gtggtggtgg ttcaggtggt 360

ggtggttctg gcggcggctc cggtggtggt ggatccgagg tgcagctgtt ggagtctggg 420

ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg cgactctcct gtgcagcctc tggattcacc 480

tttagcgact atcagatgag ctgggtccgc caggctccag ggaaggggct ggagtgggtg 540

tcaggcattc agggtggcgg tggtagcaca tattacgcag actccgtgaa gggccggttc 600

accatctccc gtgacaattc caagaacacg ctgtatctgc aaatgaacag cctgcgtgcc 660

gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga gagatgtggc gtggggacta ctactccggt 720

atggacgtct ggggccaggg gaccacggtc accgtctcct ca 762

<210> 23

<211> 771

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 23

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gcgtgccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta agcagctata acaatgagaa caatttagct 120

tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttacgccgc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagcgaa 300

ccttatacgt tcggccaagg taccaaggtg gaaatcaaag gtggtggtgg ttcaggtggt 360

ggtggttctg gcggcggctc cggtggtggt ggatccgagg tgcagctgtt ggagtctggg 420

ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg cgactctcct gtgcagcctc tggattcacc 480

tttaccagct atgccatgag ctgggtccgc caggctccag ggaaggggct ggagtgggtg 540

tcaggcattg acggtagcgg tggtggcaca aattacgcag actccgtgaa gggccggttc 600

accatctccc gtgacaattc caagaacacg ctgtatctgc aaatgaacag cctgcgtgcc 660

gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga gcgtattacg atattttgac tggttacccc 720

gtggacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 771

<210> 24

<211> 747

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 24

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gcgtgccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta cgcagcagca acaataaaaa caatttagct 120

tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttacgccgc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatcgcgaa 300

cctctgacgt tcggccaagg taccaaggtg gaaatcaaag gtggtggtgg ttcaggtggt 360

ggtggttctg gcggcggctc cggtggtggt ggatccgagg tgcagctgtt ggagtctggg 420

ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg cgactctcct gtgcagcctc tggattcacc 480

tttaccgact atgccatgag ctgggtccgc caggctccag ggaaggggct ggagtgggtg 540

tcagacattg acggtagcgg tggtagcaca gactacgcag actccgtgaa gggccggttc 600

accatctccc gtgacaattc caagaacacg ctgtatctgc aaatgaacag cctgcgtgcc 660

gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgcta gagctgggag ctactaccgt ctactggggc 720

cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 747

<210> 25

<211> 741

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 25

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga acgtgccacc 60

ctctcctgcc gtgccagtca gagtgttgac agcagcaatt tagcctggta tcagcagaaa 120

cctggccagg ctccccgact cctcatctat ggcgcatcta gccgtgccac tggtatccca 180

gaccgtttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatcgca gctggcctat cacgttcggc 300

caaggtacca aggtggaaat caaaggtggt ggtggttcag gtggtggtgg ttctggcggc 360

ggctccggtg gtggtggatc cgaggtgcag ctgttggagt ctgggggagg cttggtacag 420

cctgggggggt ccctgcgact ctcctgtgca gcctctggat tcacctttac cagcacccag 480

atgagctggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtgtcaga gattagcggt 540

tatggtggta gcacatacta cgcagactcc gtgaagggcc ggttcaccat ctcccgtgac 600

aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg aacagcctgc gtgccgagga cacggctgtg 660

tattactgtg caaaagacac ggaggtttcg ggagatgctt ttgatatctg gggccaaggg 720

acaatggtca ccgtctcttc a 741

<210> 26

<211> 762

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 26

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gcgtgccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tatagcggca acaataaaaa ctatttagct 120

tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttacggcgc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata tgactatgcc 300

ccttttacgt tcggccaagg taccaaggtg gaaatcaaag gtggtggtgg ttcaggtggt 360

ggtggttctg gcggcggctc cggtggtggt ggatccgagg tgcagctgtt ggagtctggg 420

ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg cgactctcct gtgcagcctc tggattcacc 480

tttaccagct attatatgag ctgggtccgc caggctccag ggaaggggct ggagtgggtg 540

tcaggcatta gcggtagcgg tgacagcaca agctacgcag actccgtgaa gggccggttc 600

accatctccc gtgacaattc caagaacacg ctgtatctgc aaatgaacag cctgcgtgcc 660

gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga gaggcaggtg gtgactacga tagtggtgct 720

tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc accgtctctt ca 762

<210> 27

<211> 777

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400

> 27

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gcgtgccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagcagca acaataaaaa ctatttagct 120

tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttacgacgc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaagg caccagcagc 300

cctctgacgt tcggccaagg taccaaggtg gaaatcaaag gtggtggtgg ttcaggtggt 360

ggtggttctg gcggcggctc cggtggtggt ggatccgagg tgcagctgtt ggagtctggg 420

ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg cgactctcct gtgcagcctc tggattcacc 480

tttagcagct atgccatgag ctgggtccgc caggctccag ggaaggggct ggagtgggtg 540

tcagagattg acggtgaggg tggttataca aattacgcag actccgtgaa gggccggttc 600

accatctccc gtgacaattc caagaacacg ctgtatctgc aaatgaacag cctgcgtgcc 660

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga gaaggggtag attacgatat tttgactggt 720

tattatcctt acggtatgga cgtctggggc caagggacca cggtcaccgt ctcctca 777

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 28

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gln

1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 29

Ile Gln Gly Gly Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 30

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

1 5 10 15

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 31

Gln Ser Val Leu Asp Ser Tyr Asn Asn Glu Asn Asn

1 5 10

<210> 32

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 32

Trp Ala Ser

1

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 33

Gln Gln Tyr Thr Ser Glu Pro Ile Thr

1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 34

Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Ala

1 5

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 35

Ile Asp Gly Ser Gly Gly Gly Thr

1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 36

Ala Arg Ala Tyr Tyr Asp Ile Leu

1 5

<210> 37

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 37

Gln Ser Val Leu Ser Ser Tyr Asn Asn Glu Asn Asn

1 5 10

<210> 38

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 38

Ala Ala Ser

1

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 39

Gln Gln Tyr Tyr Ser Glu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 40

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Ala

1 5

<210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic polypeptide

<400> 41

Ile Asp Gly Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 42

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 42

Ala Leu Glu Leu Gly Ala Thr Thr Val Tyr

1 5 10

<210> 43

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 43

Gln Ser Val Leu Arg Ser Ser Asn Asn Lys Asn Asn

1 5 10

<210> 44

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 44

Ala Ala Ser

1

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 45

Gln Gln Tyr Tyr Arg Glu Pro Leu Thr

1 5

<210> 46

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 46

Gly Phe Thr Phe Thr Ser Thr Gln

1 5

<210> 47

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 47

Ile Ser Gly Tyr Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 48

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 48

Ala Lys Asp Thr Glu Val Ser Gly Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 49

Gln Ser Val Asp Ser Ser Asn

1 5

<210> 50

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 50

Gly Ala Ser

1

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 51

Gln Gln Tyr Arg Ser Trp Pro Ile Thr

1 5

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 52

Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 53

Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr

1 5

<210> 54

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 54

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Asp Tyr Asp Ser Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 55

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 55

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Gly Asn Asn Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 56

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 56

Gly Ala Ser

1

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 57

Gln Gln Tyr Asp Tyr Ala Pro Phe Thr

1 5

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 58

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 59

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 59

Ile Asp Gly Glu Gly Gly Tyr Thr

1 5

<210> 60

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 60

Ala Arg Glu Gly Val Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Pro Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 61

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 61

Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 62

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 62

Asp Ala Ser

1

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 63

Gln Gln Gly Thr Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 64

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 64

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20

<210> 65

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 65

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 66

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 66

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 67

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 68

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 68

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly 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

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

35 40 45

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
130 135 140

Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala

145 150 155 160

Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Tyr Asn Asn
165 170 175

Glu Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
180 185 190

Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
210 215 220

Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr Ser
225 230 235 240

Glu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 69

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 69

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly 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 Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

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

85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Pro Val Asp Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Asn Asn Glu Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

180 185 190

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

195 200 205

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

210 215 220

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

225 230 235 240

Tyr Tyr Ser Glu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

245 250 255

Lys

<210> 70

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 70

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

Ala Leu Glu Leu Gly Ala Thr Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys
145 150 155 160

Ser Ser Gln Ser Val Leu Arg Ser Ser Asn Asn Lys Asn Asn Leu Ala
165 170 175

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

180 185 190

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

245

<210> 71
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 71
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly 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 Thr Ser Thr
20 25 30
Gln Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
145 150 155 160
Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr
165 170 175
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
180 185 190

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

<210> 72
<211> 254
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223>
Synthetic polypeptide
<400> 72
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly 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 Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Asp Tyr Asp Ser Gly Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val

130 135 140
Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala
145 150 155 160
Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Gly Asn Asn
165 170 175
Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
180 185 190
Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
210 215 220
Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Tyr
225 230 235 240
Ala Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 73
<211> 259
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 73
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly 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 Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Glu Ile Asp Gly Glu Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
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 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Val Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Pro Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser

145 150 155 160
Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu
165 170 175
Asp Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
180 185 190
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
195 200 205
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
210 215 220

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
225 230 235 240
Gln Gln Gly Thr Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
245 250 255
Glu Ile Lys