(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0005809
(43) 공개일자 2024년01월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7041204
(22) 출원일자(국제) 2022년05월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년11월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/028189
(87) 국제공개번호 WO 2022/236134
국제공개일자 2022년11월10일
(30) 우선권주장
63/185,989 2021년05월07일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
서피스 온콜로지, 엘엘씨
미국 캘리포니아 (우편번호 94065) 레드우드 시티 트윈 돌핀 드라이브 333 스위트 600
(72) 발명자
오닐, 앨리슨
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8티에이치 플로어 서피스 온콜로지, 인크. 내
하쉬먼, 로렌
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8티에이치 플로어 서피스 온콜로지, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

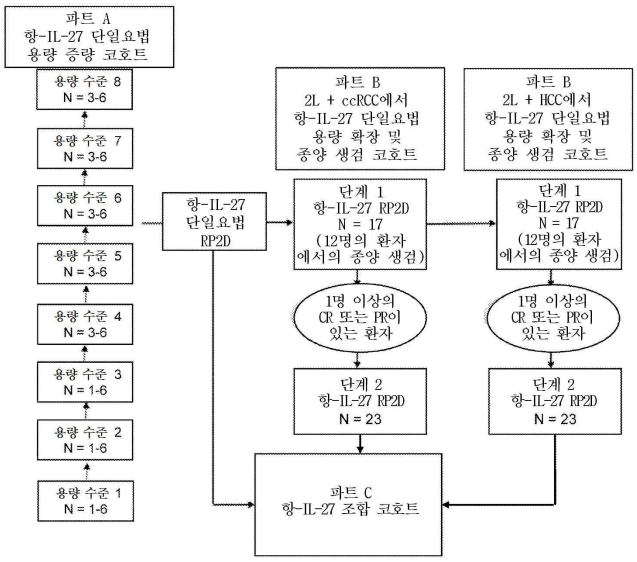
전체 청구항 수 : 총 82 항

(54) 발명의 명칭 **항-IL-27 항체 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 개시내용은 항-IL-27 항체 및 이의 항원-결합 부분에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 항체 또는 이의 항원-결합 부분을 적어도 약 0.003 ㎎/㎏ 내지 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여함으로써 암과 같은 질환의 하나 이상의 증상을 치료 또는 개선하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자
힐, 조나단
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8티에이치 플로어 서피스 온콜로지, 인크. 내
정, 주구
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8티에이치 플로어 서피스 온콜로지, 인크. 내
와이트, 케리
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8티에이치 플로어 서피스 온콜로지, 인크. 내
로스, 로버트
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8티에이치 플로어 서피스 온콜로지, 인크. 내
리, 벤저민
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 햄프셔 스트리트 50 8티에이치 플로어 서피스 온콜로지, 인크. 내

(30) 우선권주장
63/203,688 2021년07월28일 미국(US)
63/277,035 2021년11월08일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법으로서, 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 (i) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 37번 내지 56번 아미노산, (ii) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 142번 내지 164번 아미노산 또는 (iii) (i)과 (ii) 모두 중 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하고; 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.003 ㎎/㎏ 내지 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 2

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 (i) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 37번 내지 56번 아미노산, (ii) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 142번 내지 164번 아미노산 또는 (iii) (i)과 (ii) 모두 중 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하고; 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.003 ㎎/㎏ 내지 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.003 ㎎/㎏, 적어도 약 0.006 ㎎/㎏, 적어도 약 0.009 ㎎/㎏, 적어도 약 0.03 ㎎/㎏, 적어도 약 0.06 ㎎/㎏, 적어도 약 0.09 ㎎/㎏, 적어도 약 0.3 ㎎/㎏, 적어도 약 0.6 ㎎/㎏, 적어도 약 0.9 ㎎/㎏, 적어도 약 1.0 ㎎/㎏, 적어도 약 2 ㎎/㎏, 적어도 약 3 ㎎/㎏, 적어도 약 4 ㎎/㎏, 적어도 약 5 ㎎/㎏, 적어도 약 6 ㎎/㎏, 적어도 약 7 ㎎/㎏, 적어도 약 8 ㎎/㎏, 적어도 약 9 ㎎/㎏, 적어도 약 10 ㎎/㎏, 적어도 약 11 ㎎/㎏, 적어도 약 12 ㎎/㎏, 적어도 약 13 ㎎/㎏, 적어도 약 14 ㎎/㎏, 적어도 약 15 ㎎/㎏, 적어도 약 16 ㎎/㎏, 적어도 약 17 ㎎/㎏, 적어도 약 18 ㎎/㎏, 적어도 약 19 ㎎/㎏ 또는 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 8주마다 1회 또는 약 12주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 0.3 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 1 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 6 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 10 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 13 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 16 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제4항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 0.3 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제4항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 1 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제4항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제4항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 6 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제4항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 10 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제4항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 13 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제4항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 16 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제4항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 상기 대상체의 세포에서 IL-27-의존적 STAT1 및/또는 STAT3 인산화를 저해하거나 또는 감소시키는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 상기 대상체의 세포에서 CD161 발현의 저해를 저해하거나 또는 감소시키는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 상기 대상체의 세포에서 PD-L1 발현을 저해하거나 또는 감소시키는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 상기 대상체의 세포로부터 하나 이상의 사이토카인의 PD-1 매개성 분비를 유도하거나 또는 향상시키는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 상기 대상체의 세포에서 TIM-3의 발현을 변경하는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포는 종양 세포 또는 면역 세포인, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 또는 Glu164 중 하나 이상의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Asp146, Arg149 및/또는 Phe153을 포함하는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 His150 및/또는 Leu156을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Leu142 및/또는 Glu164를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Glu46, Val49, Ser50 및/또는 Leu162를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164로 이루어지거나 또는 이로 본질적으로 이루어진, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Leu53, Lys56, Asp143, Leu147, Arg152, Ala157, Gly159, Phe160 또는 Asn161 중 하나 이상의 아미노산을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Leu53, Lys56, Asp143, Arg145, Leu147, Arg152, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161 또는 Pro163 중 하나 이상의 아미노산을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162 및 Glu164로 이루어지거나 또는 이로 본질적으로 이루어진, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164로 이루어지거나 또는 이로 본질적으로 이루어진, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하되, (i) 경쇄 CDR1은 N-XXXXXXLFSSNXKXYXX-C로 이루어지고, 경쇄 CDR3은 N-XXXASAXXX-C로 이루어지고, 중쇄 CDR2는 N-XXSSSXSYXYXXXXXXX-C로 이루어지고, 중쇄 CDR3은 N-XXXXGRTSYTATXHNXXXX-C로 이루어지고, X는 임의의 아미노산인, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 121 또는 124에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함하는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 120 또는 123에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR2를 포함하는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119 또는 122에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR1을 포함하는, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 129 또는 132에

제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 128 또는 131에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR2를 포함하는, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 127 또는 130에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR1을 포함하는, 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은,

(a) 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 및 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3; 또는

(b) 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 및 서열번호 124에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3

을 포함하는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은,

(a) 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3; 또는

(b) 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3

을 포함하는, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 124에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하는, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아

미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 133에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 133에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 133에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는, 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 60

제2항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암), 육종, 고환암, 난소암, 췌장암, 유방암(예를 들어, 삼중-음성 유방암), 흑색종, 두경부암(예를 들어, 편평 두경부암), 결장직장암, 방광암, 자궁내막암, 전립선암, 갑상선암, 간세포 암종(hepatocellular carcinoma: HCC), 위암, 뇌암, 림프종(예를 들어, DL-BCL), 백혈병(예를 들어, AML), 신암(예를 들어, 신세포 암종(renal cell carcinoma: RCC), 예를 들어, 투명세포 RCC 및/또는 비-투명세포 RCC) 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 상기 항체 또는 이의 항원-결합 부분 이전에, 상기 항체 또는 이의

항원-결합 부분 이후에 또는 상기 항체 또는 이의 항원-결합 부분과 동시에 투여되는, 방법.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 화학요법, 표적화된 항암 요법, 종양 용해 약물, 세포독성제, 면역-기반 요법, 사이토카인, 외과적 절차, 방사선 절차, 공자극성 분자의 활성제, 저해성 분자의 저해제, 백신, 세포 면역요법, 생물학적 제제 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 64

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 PD-1 길항제, PD-L1 저해제, TIM-3 저해제, LAG-3 저해제, TIGIT 저해제, CD112R 저해제, TAM 저해제, STING 효능제, 4-1BB 효능제, 다중타이로신 카이네이스 저해제(예를 들어, VEGFR 저해제), 항-VEGF 차단 항체, CTLA-4 길항제, HIF2 길항제, TGFb 길항제, mTOR 저해제, 아데노신 경로 저해제(예를 들어, 항-CD73 항체, 항-CD39 항체, 항-A2AR 항체, 항-A2BR 또는 이들의 임의의 조합), 항-CCR8 항체, 사이토카인-기반 양생법(예를 들어, IL-2 또는 IFN-a), PARP 저해제 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 65

제61항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 PD-1 길항제를 포함하는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 PD-1 길항제는 PDR001, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591 및 AMP-224로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 PD-L1 저해제는 FAZ053, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙 및 BMS-936559로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 수니티닙(Sunitinib)(SUTENT®), 카보잔티닙(Cabozantinib)(CABOMETYX®), 악시티닙(Axitinib)(INLYTA®), 렌바티닙(Lenvatinib)(LENVIMA®), 에베롤리무스(Everolimus)(AFINITOR®), 베바시주맙(Bevacizumab)(AVASTIN®), 에파카도스타트(epacadostat), NKTR-214(CD-122-기반 효능제), 티보자닙(Tivozanib)(FOTIVDA®), 아벡시노스타트(abexinostat), 이필리무맙(Ipilimumab)(YERVOY®), 트레멜리무맙(tremelimumab), 파조파닙(Pazopanib)(VOTRIENT®), 소라페닙(Sorafenib)(NEXAVAR®), 템시롤리무스(Temsirolimus)(TORISEL®), 라무시루맙(Ramucirumab)(CYRAMZA®), 니라파립(niraparib), 사볼리티닙(savolitinib), 보롤라닙(vorolanib)(X-82), 레고라페닙(Regorafenib)(STIVARGO®), 도나페닙(Donafenib)(멀티카이네이스 저해제), 캄렐리주맙(Camrelizumab)(SHR-1210), 펙사스티모겐 데바시렙벡(pexastimogene devacirepvec)(JX-594), 라무시루맙(CYRAMZA®), 아파티닙(apatinib)(YN968D1), 캡슐화된 독소루비신(doxorubicin)(THERMODOX®), 티반티닙(Tivantinib)(ARQ197), ADI-PEG 20, 비니메티닙(binimetinib), 아파티닙 메실레이트, 닌테다닙, 리릴루맙(lirilumab), 니볼루맙(OPDIVO®), 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®), 아테졸리주맙(TECENTRIQ®), 아벨루맙(BAVENCIO®), 더발루맙(IMFIMZI®), 세미플리맙-rwlc(Cemiplimab-rwlc)(LIBTAYO®), 티슬레리주맙(tislelizumab) 및 스파르탈리주맙(spartalizumab)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 69

제64항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 TIM-3 저해제인, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 TIM-3 저해제는 MGB453 또는 TSR-022인, 방법.

청구항 71

제64항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 LAG-3 저해제인, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 LAG-3 저해제는 LAG525, BMS-986016 및 TSR-033으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 73

제64항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 TIGIT 저해제인, 방법.

청구항 74

제64항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 CD112R 저해제인, 방법.

청구항 75

제64항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 TAM(Axl, Mer, Tyro) 저해제인, 방법.

청구항 76

제64항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 4-1BB 효능제인, 방법.

청구항 77

제64항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 타이로신 카이네이스 저해제(Tyrosine Kinase Inhibitor: TKI)인, 방법.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 상기 대상체는 EBI3, IL-27, TNFα, MIP-1α(CCL3), IFNɣ, IL-10, IL-6 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 증가된 발현을 나타내되; 상기 하나 이상의 바이오마커의 증가된 발현은 투여 전 상기 하나 이상의 바이오마커의 발현에 상대적인, 방법.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 상기 대상체는 EBI3의 증가된 발현을 나타내되; 상기 EBI3의 증가된 발현은 투여 전 상기 EBI3 발현에 상대적인, 방법.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 상기 대상체는 에오탁신-1(CCL11), TARC(CCL17), VEGF-A, IL-7, IL-8, MCP-1, MCP-4 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 증가된 발현을 나타내되; 상기 하나 이상의 바이오마커의 증가된 발현은 투여 전 상기 하나 이상의 바이오마커의 발현에 상대적인, 방법.

청구항 81

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 상기 대상체는 에오탁신-1(CCL11)의 증가된 발현을 나타내되, 상기 에오탁신-1(CCL11)의 증가된 발현은 투여 전 상기 에오탁신-1(CCL11)의 발현에 상대적인, 방법.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 상기 대상체는 상기 투여 전 IFNɣ의 순환 수준에 비해 증가된 순환 수준의 IFNɣ를 나타내는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호참조**

[0002] 본 출원은 2021년 5월 7일자로 출원된 미국 특허 가출원 제US 63/185,989호; 2021년 7월 28일자로 출원된 제US 63/203,688호; 및 2021년 11월 8일자로 출원된 제US 63/277,035호에 대한 우선권 및 이익을 주장하며; 이들 기초출원 각각은 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0003] **EFS-웹을 통해 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조**

[0004] 전자적으로 제출된 서열 목록(이름: 4416_013PC03_Seqlisting_ST25.txt; 크기: 156,680 바이트; 및 생성일: 2022년 5월 6일)의 내용은 전체 내용이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0005] **기술 분야**

[0006] 본 개시내용은 일반적으로 IL-27 신호전달을 조절하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 개시내용은 IL-27에 결합하고 IL-27 신호전달을 조절하는 면역원성 조성물(예를 들어, 항체, 항체 단편 등)에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 최근 몇 년 동안, 면역계가 종양 형성 및 진행에 대한 중요한 장벽으로 작용한다는 것을 시사하는 일련의 증거가 증가하고 있다. 항-종양 가능성 또는 활성을 갖는 자연 발생적 T 세포가 암 환자에서 존재한다는 원리는 종양학에서 면역치료 접근법의 개발을 합리화하였다. T 세포, 대식세포 및 자연 살해 세포와 같은 면역 세포는 항-종양 활성을 나타내며 악성 종양의 발생 및 성장을 효과적으로 제어할 수 있다. 종양-특이적 또는 종양-관련 항원은 악성 종양을 인식하고 제거하기 위해 면역 세포를 유도할 수 있다(Chen & Mellman, (2013) *Immunity* 39(1):1-10). 종양-특이적 면역 반응의 존재에도 불구하고, 악성 종양은 종종 다양한 면역조절 메커니즘을 통해 면역 공격을 피하거나 회피하여 종양 발생 및 진행을 제어하는 데 실패한다(Motz & Coukos, (2013) *Immunity* 39(1):61-730). 실제로, 암의 새로운 특징은 이러한 면역조절 메커니즘의 이용과 항-종양 면역 반응의 비활성화로, 결과적으로 종양 회피 및 면역학적 살해로부터의 도피를 초래한다(Hanahan and Weinberg (2011) *Cell* 144(5):646-674).

[0008] IL-27은 2개의 서브유닛(EBI3 및 IL-27p28)으로 구성된 이종이량체 사이토카인이다. IL-27은 IL-12 및 IL-6 사이토카인 패밀리 둘 다와 구조적으로 관련이 있다. IL-27은 주로 STAT1 및 STAT3을 통해 신호전달을 매개하는 IL-27Rα(WSX1) 및 gp130 사슬로 이루어진 이종이량체 수용체에 결합하여 신호전달을 매개한다. 초기 보고서는 IL-27을 CD4+ T 세포 증식, T 헬퍼(Th)1 세포 분화 및 IFN-γ 생산을 지원하고 종종 IL-12와 함께 작용하는 면역-강화 사이토카인으로 특성화하였다. 후속 연구는 IL-27이 복잡한 면역조절 기능을 나타내어 생물학적 맥락 및 사용되는 실험적 모델에 따라 전염증성 또는 항-염증성 효과를 초래함을 보여주었다. IL-27은 인간 암 세포에서 다양한 면역-조절성 분자의 발현을 유도할 수 있으며, 이는 생체내 면역 반응의 국부적 교란을 지원할 수 있다(문헌[Fabbi et al., (2017) Mediators Inflamm 3958069. Published online 2017 Feb 1. doi:10.1155/2017/3958069] 및 본 명세서에 포함된 참고문헌).

[0009] 암 치료 및 관리에서 상당한 발전이 이루어지고 있음에도 불구하고, 암을 치료 및 관리하기 위한 새롭고 효과적인 요법에 대한 계속적인 요구가 있다.

발명의 내용

[0010] 본 개시내용의 일부 양태는 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법에 관한 것이며, 해당 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 (i) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 37번 내지 56번 아미노산, (ii) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 142번 내지 164번 아미노산 또는 (iii) (i)과 (ii) 모두 중 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하고; 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.003 ㎎/㎏ 내지 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0011] 본 개시내용의 일부 양태는 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 (i) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 37번 내지 56번 아미노산, (ii) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는

142번 내지 164번 아미노산 또는 (iii) (i)과 (ii) 모두 중 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하고; 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.003 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0012] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.003 mg/kg, 적어도 약 0.006 mg/kg, 적어도 약 0.009 mg/kg, 적어도 약 0.03 mg/kg, 적어도 약 0.06 mg/kg, 적어도 약 0.09 mg/kg, 적어도 약 0.3 mg/kg, 적어도 약 0.6 mg/kg, 적어도 약 0.9 mg/kg, 적어도 약 1.0 mg/kg, 적어도 약 2 mg/kg, 적어도 약 3 mg/kg, 적어도 약 4 mg/kg, 적어도 약 5 mg/kg, 적어도 약 6 mg/kg, 적어도 약 7 mg/kg, 적어도 약 8 mg/kg, 적어도 약 9 mg/kg, 적어도 약 10 mg/kg, 적어도 약 11 mg/kg, 적어도 약 12 mg/kg, 적어도 약 13 mg/kg, 적어도 약 14 mg/kg, 적어도 약 15 mg/kg, 적어도 약 16 mg/kg, 적어도 약 17 mg/kg, 적어도 약 18 mg/kg, 적어도 약 19 mg/kg 또는 적어도 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0013] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1회, 약 6주마다 1회, 약 8주마다 1회 또는 약 12주마다 1회 투여된다.

[0014] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 0.3 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 1 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 3 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 6 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 13 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0015] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 대상체의 세포에서 IL-27-의존적 STAT1 및/또는 STAT3 인산화를 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 대상체의 세포에서 CD161 발현의 저해를 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 대상체의 세포에서 PD-L1 발현을 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 대상체의 세포로부터 하나 이상의 사이토카인의 PD-1 매개성 분비를 유도하거나 또는 향상시킨다. 일부 양태에서, 항-IL-27 항체는 세포에서 TIM-3의 발현을 변경한다. 일부 양태에서, 세포는 종양 세포 또는 면역 세포이다.

[0016] 일부 양태에서, 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 또는 Glu164 중 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 일부 양태에서, 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Asp146, Arg149 및/또는 Phe153을 포함한다. 일부 양태에서, 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 His150 및/또는 Leu156을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Leu142 및/또는 Glu164를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Glu46, Val49, Ser50 및/또는 Leu162를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164로 이루어지거나 또는 이로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Leu53, Lys56, Asp143, Leu147, Arg152, Ala157, Gly159, Phe160 또는 Asn161 중 하나 이상의 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Leu53, Lys56, Asp143, Arg145, Leu147, Arg152, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161 또는 Pro163 중 하나 이상의 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162 및 Glu164로 이루어지거나 또는 이로 본질적으로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164로 이루어지거나 또는 이로 본질적으로 이루어진다.

[0017] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하되, (i) 경쇄 CDR1은 N-XXXXXXLFSSNXKXYXX-C로 이루어지고, 경쇄 CDR3은 N-XXXASAXXX-C로 이루어지고, 중쇄 CDR2는 N-XXSSSXSYXYXXXXXXX-C로 이루어지고, 중쇄 CDR3은 N-XXXXGRTSYTATXHNXXXX-C로 이루

어지고, 여기서 X는 임의의 아미노산이다.

[0018] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 121 또는 124에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 120 또는 123에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119 또는 122에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR1을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 129 또는 132에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 128 또는 131에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 127 또는 130에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR1을 포함한다.

[0019] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 (a) 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 및 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3; 또는 (b) 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 및 서열번호 124에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함한다.

[0020] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 (a) 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3; 또는 (b) 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다.

[0021] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다.

[0022] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 124에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다.

[0023] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 133에 제시된 아미노산과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 133에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 133에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0024] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0025] 일부 양태에서, 암은 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암), 육종, 고환암, 난소암, 췌장암, 유방암(예를 들어, 삼중-음성 유방암), 흑색종, 두경부암(예를 들어, 편평 두경부암), 결장직장암, 방광암, 자궁내막암, 전립선암, 갑상선암, 간세포 암종(hepatocellular carcinoma: HCC), 위암, 뇌암, 림프종(예를 들어, DL-BCL), 백혈병(예를 들어, AML), 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종(renal cell carcinoma: RCC), 예를 들어, 투명 세포 RCC 및

/또는 비-투명 세포 RCC) 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0026] 일부 양태에서, 방법은 추가적인 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 양태에서, 추가적인 치료제는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 전, 항체 또는 이의 항원-결합 부분 후 또는 항체 또는 이의 항원-결합 부분과 동시에 투여된다.

[0027] 일부 양태에서, 추가적인 치료제는 화학요법, 표적화된 항암 요법, 종양세포 용해성 약물, 세포독성제, 면역-기반 요법, 사이토카인, 외과적 절차, 방사선 절차, 공자극성 분자의 활성제, 저해성 분자의 저해제, 백신, 세포 면역요법, 생물학적 제제 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 추가적인 치료제는 PD-1 길항제, PD-L1 저해제, TIM-3 저해제, LAG-3 저해제, TIGIT 저해제, CD112R 저해제, TAM 저해제, STING 효능제, 4-1BB 효능제 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0028] 일부 양태에서, 추가적인 치료제는 PD-1 길항제를 포함한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PDR001, 니볼루맙(nivolumab), 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 피딜리주맙(pidilizumab), MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591 및 AMP-224로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, PD-L1 저해제는 FAZ053, 아테졸리주맙(Atezolizumab), 아벨루맙(Avelumab), 더발루맙(Durvalumab) 및 BMS-936559로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 추가적인 치료제는 수니티닙(Sunitinib)(SUTENT®), 카보잔티닙(Cabozantinib)(CABOMETYX®), 악시티닙(Axitinib)(INLYTA®), 렌바티닙(Lenvatinib)(LENVIMA®), 에베롤리무스(Everolimus)(AFINITOR®), 베바시주맙(Bevacizumab)(AVASTIN®), 에파카도스타트(epacadostat), NKTR-214(CD-122-기반 효능제), 티보자닙(Tivozanib)(FOTIVDA®), 아벡시노스타트(abexinostat), 이필리무맙(Ipilimumab)(YERVOY®), 트레멜리무맙(tremelimumab), 파조파닙(Pazopanib)(VOTRIENT®), 소라페닙(Sorafenib)(NEXAVAR®), 템시롤리무스(Temsirolimus)(TORISEL®), 라무시루맙(Ramucirumab)(CYRAMZA®), 니라파립(niraparib), 사볼리티닙(savolitinib), 보롤라닙(vorolanib)(X-82), 레고라페닙(Regorafenib)(STIVARGO®), 도나페닙(Donafenib)(멀티카이네이스 저해제), 캄렐리주맙(Camrelizumab)(SHR-1210), 펙사스티모겐 데바시렙벡(pexastimogene devacirepvec)(JX-594), 라무시루맙(CYRAMZA®), 아파티닙(apatinib)(YN968D1), 캡슐화된 독소루비신(doxorubicin)(THERMODOX®), 티반티닙(Tivantinib)(ARQ197), ADI-PEG 20, 비니메티닙(binimetinib), 아파티닙 메실레이트, 닌테다닙, 리릴루맙(lirilumab), 니볼루맙(OPDIVO®), 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®), 아테졸리주맙(TECENTRIQ®), 아벨루맙(BAVENCIO®), 더발루맙(IMFIMZI®), 세미플리맙-rwlc(Cemiplimab-rwlc)(LIBTAYO®), 티슬레리주맙(tislelizumab) 및 스파르탈리주맙(spartalizumab)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 추가적인 치료제는 TIM-3 저해제이다. 일부 양태에서, TIM-3 저해제는 MGB453 또는 TSR-022이다. 일부 양태에서, 추가적인 치료제는 LAG-3 저해제이다. 일부 양태에서, LAG-3 저해제는 LAG525, BMS-986016 및 TSR-033으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 추가적인 치료제는 TIGIT 저해제이다. 일부 양태에서, 추가적인 치료제는 CD112R 저해제이다. 일부 양태에서, 추가적인 치료제는 TAM(Axl, Mer, Tyro) 저해제이다. 일부 양태에서, 추가적인 치료제는 4-1BB 효능제이다. 일부 양태에서, 추가적인 치료제는 타이로신 카이네이스 저해제(Tyrosine Kinase Inhibitor: TKI)이다.

[0029] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 대상체는 EBI3, IL-27, TNFα, MIP-1α(CCL3), IFNɣ, IL-10, IL-6 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 증가된 발현을 나타내되; 하나 이상의 바이오마커의 증가된 발현은 투여 전 하나 이상의 바이오마커의 발현에 상대적이다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 대상체는 EBI3의 증가된 발현을 나타내되; EBI3의 증가된 발현은 투여 전 EBI3의 발현에 상대적이다.

[0030] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 대상체는 에오탁신-1(CCL11), TARC(CCL17), VEGF-A, IL-7, IL-8, MCP-1, MCP-4 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 증가된 발현을 나타내되; 하나 이상의 바이오마커의 증가된 발현은 투여 전 하나 이상의 바이오마커의 발현에 상대적이다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 대상체는 에오탁신-1(CCL11)의 증가된 발현을 나타내되, 에오탁신-1(CCL11)의 증가된 발현은 투여 전 에오탁신-1(CCL11)의 발현에 상대적이다.

[0031] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 대상체는 투여 전 IFNɣ의 순환 수준에 비해 IFNɣ의 증가된 순환 수준을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0032] **도 1a** 내지 **도 1c**는 항-IL-27 항체에 대한 1상 용량-증량 연구의 개략도이다. ccRCC = 투명 세포 신세포 암종; CR = 완전 관해; HCC = 간세포 암종; N = 숫자; PR = 부분 관해; pts = 환자, RP2D = 추천 2상 용량; 2L = 2차. 용량 수준 1 = 0.003 mg/kg; 용량 수준 2 = 0.03 mg/kg; 용량 수준 3 = 0.1 mg/kg; 용량 수준 4 = 0.3 mg/kg; 용량 수준 5 = 1.0 mg/kg; 용량 수준 6 = 3.0 mg/kg; 용량 수준 7 = 10.0 mg/kg; 용량 수준 8 = 20.0 mg/kg(도 1a).

도 2는 시작 용량에 따라 그룹화된 연구 시간 및 RECIST 반응을 보여주는 Swimmer 플롯이다.

도 3은 기준선으로부터 표적 병변의 최상의 변화 백분율을 나타내는 워터폴(waterfall) 플롯이다.

도 4는 0.03 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 및 10 mg/kg의 용량으로 투여된 항-IL-27 Ab1의 약동학의 그래픽 표현이다.

도 5a 내지 **도 5b**는 항-CD-3 항체를 사용하여 게이팅되고(**도 5a**) 항-pSTAT1 Y701 항체를 사용하여 분석된(**도 5b**) T 세포를 투여 전과 비교하여 그래프로 나타낸 것이다. **도 5c** 내지 **도 5d**는 최대 2 주기, 1일에 항-IL-27 Ab1의 0.1 mg/kg을 투여한 후(**도 5c**) 또는 1 mg/kg을 투여하기 전(**도 5d**) pSTAT1 저해를 나타내는 막대 그래프이다.

도 6a 내지 **도 6f**는 10 mg/kg으로 등록된 종격절, 폐 및 흉막에 전이된 평편세포 비소세포 폐암이 있는 64세 환자의 표적 병변(표적 병변 1, **도 6a** 내지 **도 6c**; 표적 병변 2, **도 6c** 내지 **도 6f**; 화살표)의 이미지이다. **도 6a** 및 **도 6d**는 기준선에서의 이미지이고, **도 6b** 및 **도 6e**는 8주에서의 이미지이고, **도 6c** 및 **도 6f**는 12주에서의 이미지이다.

도 7은 용량 증량 연구에 등록된 29명의 환자의 시작 용량에 따라 그룹화된 연구 시간 및 RECIST 반응을 나타내는 Swimmer 플롯이다. 연구 시간의 중앙값은 9주(1주 내지 71주 범위)였다.

도 8a 내지 **도 8b**는 시간 경과에 따른 표적 병변 변화를 보여준다. **도 8a**는 기준선으로부터 표적 병변의 최상의 변화 백분율을 나타내는 워터폴 플롯이다(n=27). **도 8b**는 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 표적 병변 변화를 나타내는 spider 플롯이다.

도 9a 내지 **도 9b**는 항-IL-27 Ab1 단일요법 용량 증량 반응의 그래픽 표현이다. **도 9a**는 표적 병변의 합에서 최상의 백분율 변화를 나타내는 워터폴 플롯이다. **도 9b**는 시간 경과에 따른 병변 변화를 나타내는 spider 플롯이다.

도 10a 내지 **도 10b**는 항-IL-27 Ab1 약동학 프로파일의 그래픽 표현이다. **도 10a**는 종양 유형에 관계없이 투여 양생법에 의한 1주기 항-IL-27 Ab1 PK를 보여준다. **도 10b**는 연구(혼합된 고형 종양)의 용량 증량 단계와 HCC 및 ccRCC 확장에서 단일요법으로서 4주마다 1회 제공될 때 항-IL-27 Ab1의 PK를 보여준다.

도 11a 내지 **도 11b**는 항-IL-27 Ab1 ccRCC 단일요법 용량 증량 반응의 그래픽 표현이다. **도 11a**는 표적 병변의 합에서 최상의 백분율 변화를 나타내는 워터폴 플롯이다. **도 11b**는 시간 경과에 따른 병변 변화를 나타내는 spider 플롯이다.

도 12a 내지 **도 12b**는 항-IL-27 Ab1 HCC 단일요법 반응의 그래픽 표현이다. **도 12a**는 표적 병변의 합에서 최상의 백분율 변화를 나타내는 워터폴 플롯이다. **도 12b**는 시간 경과에 따른 병변 변화를 나타내는 spider 플롯이다.

도 13a는 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 3.0 mg/kg의 항-IL-27 항체 투여 후 환자 혈액으로부터의 T 세포에서의 IL-27-의존적 pSTAT1 저해(y-축) 및 항-IL-27 항체 투여 후 항-IL-27 항체의 상응하는 혈청 수준(x-축)의 그래픽 표현이다. 수직 점선은 IL-27-의존적 pSTAT1 저해(0.7 μg/mℓ)의 90% 저해(IC_{90})를 초래하는 항-IL27 항체의 혈청 농도를 나타낸다. **도 13b** 내지 **도 13d**는 0.1 mg/kg(**도 13b**), 1.0 mg/kg(**도 13c**) 및 3.0 mg/kg(**도 13d**)의 항-IL-27 항체를 28일마다 1회 반복 투여 후 대상체의 혈청에서의 항-IL-27 항체의 약동학 분석을 보여준다. 대상체의 혈액으로부터의 T 세포에서의 pSTAT1의 IL-27-의존적 저해를 위한 IC_{90}을 달성하는 데 필요한 항-IL-27 항체의 혈청 수준은 **도 13b** 내지 **도 13d**에서 수평 점선으로 표시된다.

도 14a는 다양한 용량의 항-IL-27 Ab1의 투여 후 진행성 질환(progressive disease: PD), 안정 질환(stable disease: SD) 또는 부분 관해(PR)를 나타내는 환자에 대한 기준선에 대한 C1D1 투여 후 6시간 시점에서의 에오

탁신-1 배수-변화를 그래프로 나타낸 것이다. **도 14b**는 C1D1(투여 전 및 투여 후 6시간), C1D8, C2D1(투여 전 및 투여 후 6시간) 및 C3D1 시점에 걸쳐 기준선에 대한 에오탁신-1 배수-변화의 종단 분석의 그래픽 표현이다. 부분 관해를 나타내는 환자에 대한 데이터는 "PR"로 표기된다. 각 데이터 세트는 단일 환자를 나타낸다.

도 15는 항-IL-27 Ab1 단일요법 환자에 대한 다양한 방문, 시간 및 투여량 코호트에서의 기준선에 대한 IL-27 배수-변화 수준을 보여준다.

도 16은 10mg/kg 항-IL-27 Ab1 단일요법 환자에 대한 다양한 방문 및 시간에서의 기준선에 대한 순환 IFNɣ 배수-변화 수준을 보여준다.

도 17a 내지 **도 17f**는 항-IL-27 Ab1이 투여된 환자로부터 얻은 샘플에서 TARC(CCL17; **도 17a**), VEGF-A(**도 17b**), IL-7(**도 17c**), IL-8(**도 17d**), MCP-1(**도 17e**) 및 MCP-4(**도 17f**)의 기준선에 대한 배수-변화 발현의 그래픽 표현이다. **도 17g**는 **도 17a** 내지 **도 17f**에서 특징지어진 환자에 대한 표적 병변의 기준선으로부터의 퍼센트 변화를 보여주는 워터폴 플롯이다. 확인된 부분 관해(PR; 902-002) 환자 및 종양 감소를 나타내는 안정 질환(SD; 901-008) 환자에 해당하는 데이터가 표기되어 있다(**도 17a** 내지 **도 17g**).

도 18a 내지 **도 18b**는 도시된 바와 같이 항-IL-27 Ab1이 투여된 환자로부터 얻은 샘플에서의 IL-7, TARC(CCL17) 및 VEGF-A(**도 18a**) 및 IL-8, MCP-1 및 MCP-4(**도 18b**)의 종단 분석의 그래픽 표현이다. 확인된 부분 관해가 있는 환자(PR; 902-002) 및 안정 질환이 있지만 종양 감소를 나타내는 환자(SD; 901-008)에 해당하는 데이터가 표기되어 있다(**도 18a** 내지 **도 18b**).

도 19는 2명의 개체로부터의 IL-27-유도성 유전자 발현의 변화를 나타내는 산점도이다.

도 20a 내지 **도 20c**는 IL-27 이종이량체(**도 20a**), EBI3 단독(**도 20b**) 또는 IL-35(**도 20c**)와 접촉한 후 2명의 개체로부터의 유전자 발현의 변화를 나타내는 산점도이다.

도 21a 내지 **도 21b**는 CD4+ T 세포로부터의 IL-27 유전자 시그니처의 유전자 세트 농축 분석을 나타내는 volcano 플롯이다. **도 21a**는 인터페론 신호전달과 관련된 mRNA 시그니처의 농축을 강조 표시하고 있다(회색). **도 21b**는 홀마크 IFNα 시그니처 유전자를 강조 표시하고 있다(회색).

도 22a 내지 **도 22h**는 rhIL-27(100 ng/㎖)의 존재 또는 부재하에 시험관내에서 항-CD3(0.25 ㎍/㎖)로 자극된 PBMC의 단일 세포 RNA-시퀀싱 분석의 그래픽 표현이다. **도 22a**는 다양한 유형의 면역 세포의 클러스터링을 보여준다. **도 22b**는 많은 인터페론-자극된 유전자가 포함된 총 PBMC 집단에서 확인된 IL-27-매개성 유전자 발현 변화를 나타내는 volcano 플롯이다. **도 22c** 내지 **도 22h**는 NK 세포(**도 22c**), $CD4^+$ T 세포(**도 22d**), B 세포(**도 22e**), 단핵구(**도 22f**), $CD8^+$ T 세포(**도 22g**) 및 Treg 세포(**도 22h**)의 면역 세포 서브세트에서 IL-27 시그니처 유전자의 하향 조절 및 상향 조절을 나타내는 volcano 플롯이다.

도 23a 내지 **도 23b**는 4일 동안 다양한 사이토카인(100 ng/㎖; x-축)의 존재하에 항-CD3(0.25 ㎍/㎖) 및 항-PD-1(1 ㎍/㎖)의 존재하에 활성화된 풀링된 PBMC의 배양된 상청액에서 IL-17A(**도 23a**) 및 IFN-ɣ(**도 23b**)의 평가를 나타내는 막대 그래프이다.

도 24a는 IL27 발현의 단일-세포 RNA-seq 분석에 기초한 다양한 유형의 면역 세포의 클러스터링을 보여준다. **도 24b**는 여러 인터페론-자극된 유전자를 포함하며 IL27-음성 대식세포에 비해 IL27-양성 대식세포가 매우 풍부한 진행성 질환과 관련된 MF2 대식세포 유전자 시그니처를 보여주는 산점도이다. **도 24c** 내지 **도 24e**는 진행성 질환이 있는 환자로부터의 대식세포(**도 24c**); 정상 조직과 비교하여 전이성 및 원발성 종양으로부터의 대식세포(**도 24f**); 및 IV기 질환이 있는 환자로부터의 대식세포(**도 24e**)에서 IL27의 증가된 발현을 나타내는 그래픽 표현이다. **도 24f**는 시험관내 IL-27 자극된 단핵구-유래 대식세포의 MF2 시그니처 유전자(회색)를 나타내는 volcano 플롯이다. 도 24g 내지 도 24h는 폐 선암종(AdenoCa; **도 24g**) 및 평편세포 암종(SCC; **도 24h**)의 TME 내 대식세포의 양성 발현을 보여주는 조직 마이크로어레이 상의 IL-27에 대한 면역조직화학 이미지이다.

도 25a는 IL27 발현의 단일-세포 RNA-seq 분석에 기초한 종양 미세환경에서의 다양한 유형의 세포의 클러스터링을 보여준다. **도 25b**는 종양 세포와 비교하여 상이한 세포 집단에서의 IL27RA 발현의 violin 플롯이다. **도 25c**는 잔류 질환이 있거나 또는 치료 경험이 없는 환자로부터의 종양 세포와 비교하여 진행성 질환이 있는 환자로부터의 종양 세포에서의 IL27RA 발현의 violin 플롯이다.

도 26a는 NCI-H2228을 포함하는 다양한 폐암 세포주에 대한 암세포주 백과사전(Cancer Cell Line Encyclopedia: CCLE) 전반에 걸친 IL27RA mRNA 전사체 발현을 나타내는 막대 그래프이다. **도 26b** 내지 **도 26c**

는 IL-27 자극 후 NCI-H2228 폐암세포에서의 pSTAT1 수준(**도 26b**) 및 PDL1 발현(**도 26c**)을 나타내는 그래픽 표현이다. **도 26d**는 48시간 동안 IL-27의 존재 또는 부재하에 배양된 NCI-H228 세포의 마이크로어레이 프로파일링의 그래픽 표현이다. 여러 인터페론-반응성 유전자가 표시되어 있다(**도 26d**).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본 개시내용의 일부 양태는 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법에 관한 것이며, 해당 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 일부 양태는 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.003 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 (i) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 37번 내지 56번 아미노산, (ii) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 142번 내지 164번 아미노산 또는 (iii) (i)과 (ii) 모두 중 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0034] **I. 정의**

[0035] 특허청구범위 및 명세서에서 사용되는 용어는 달리 명시되지 않는 한 아래에 제시되는 바와 같이 정의된다.

[0036] 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는 문맥에서 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 참조를 포함한다는 점에 유의하여야 한다.

[0037] 본 명세서에서 사용되는 "약"은 당업자에 의해 이해될 것이며, 그것이 사용되는 맥락에 따라 어느 정도 달라질 것이다. 해당 용어가 사용되는 맥락에서 당업자에게 명확하지 않은 용어가 사용되는 경우, "약"은 특정 값의 최대 ±10%를 의미할 것이다.

[0038] 본 명세서에서 사용되는 용어 "효능제"는 본 명세서에 개시된 천연 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 촉진하거나, 유도시키거나, 증가시키고/시키거나 활성화하는 임의의 분자를 지칭한다. 적합한 효능제 분자는 구체적으로 효능제 항체 또는 항체 단편, 천연 폴리펩타이드의 단편 또는 아미노산 서열 변이체, 펩타이드 또는 단백질을 포함한다. 일부 양태에서, 효능제의 존재하에서 활성화는 용량-의존적 방식으로 관찰된다. 일부 양태에서, 측정된 신호(예를 들어, 생물학적 활성)는 비슷한 조건하에서 음성 대조군으로 측정된 신호보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100% 더 높다. 또한, 본 개시내용의 방법에 사용하기에 적합한 효능제를 확인하는 방법이 본 명세서에 개시된다. 예를 들어, 이러한 방법은 결합 검정, 예컨대, 효소-연결 면역-흡착 검정(enzyme-linked immuno-absorbent assay: ELISA), FORTE BIO® 시스템 및 방사면역검정(radioimmunoassay: RIA)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이들 검정은 관심 폴리펩타이드(예를 들어, 수용체 또는 리간드)에 결합하는 효능제의 능력을 결정하므로 폴리펩타이드의 활성을 촉진하거나, 증가시키거나 또는 활성화하는 효능제의 능력을 나타낸다. 효능제의 효능은 또한 폴리펩타이드의 기능을 활성화 또는 촉진하는 효능제의 능력과 같은 기능적 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 기능적 검정은 폴리펩타이드를 후보 효능제 분자와 접촉시키는 단계 및 일반적으로 폴리펩타이드와 관련된 하나 이상의 생물학적 활성의 검출 가능한 변화를 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 효능제의 효능은 일반적으로 이의 EC_{50} 값(효능제 반응의 50%를 활성화하는 데 필요한 농도)으로 정의된다. EC_{50} 값이 낮을수록 효능제의 효능은 더 커지고, 최대 생물학적 반응을 활성화하는 데 필요한 농도는 낮아진다.

[0039] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알라닌 스캐닝"은 주어진 단백질 또는 폴리펩타이드의 안정성 또는 기능(들)(예를 들어, 결합 친화성)에 대한 특정 야생형 잔기의 기여를 결정하기 위해 사용되는 기법을 지칭한다. 기법은 폴리펩타이드에서 야생형 잔기를 알라닌 잔기로 치환하는 것에 이어 알라닌-치환된 유도체 또는 돌연변이체 폴리펩타이드의 안정성 또는 기능(들)(예를 들어, 결합 친화성)을 평가하고, 야생형 폴리펩타이드와 비교하는 것을 포함한다. 폴리펩타이드에서 야생형 잔기를 알라닌으로 치환하는 기법은 당업계에 공지되어 있다.

[0040] 용어 "개선하는"은 예방, 중증도 또는 진행의 감소, 관해 또는 치료를 포함하는 질환 상태, 예를 들어, 암의 치료에서 임의의 치료학적으로 유익한 결과를 지칭한다.

[0041] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아미노산"은 자연 발생 및 합성 아미노산뿐만 아니라 자연 발생적 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 지칭한다. 자연 발생적 아미노산은 유전자 코드

에 의해 암호화되는 것들뿐만 아니라 추후 변형되는 아미노산, 예를 들어, 하이드록시프롤린, γ-카복시글루타메이트 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체는 자연 발생적 아미노산과 동일한 기본적 화학 구조를 갖는 화합물, 즉, 수소, 카복실기, 아미노기 및 R기에 결합된 탄소, 예를 들어, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 설폭사이드, 메티오닌 메틸 설포늄을 지칭한다. 이러한 유사체는 변형된 R기(예를 들어, 노르류신) 또는 변형된 펩타이드 골격을 갖지만, 자연 발생적 아미노산과 동일한 기본적 화학 구조를 유지한다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반적 화학 구조와는 상이한 구조를 갖지만, 자연 발생적 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 화학 화합물을 지칭한다.

[0042] 아미노산은 본 명세서에서 일반적으로 알려진 세 글자 기호 또는 IUPAC-IUB 생화학적 명명 위원회(IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission)에 의해 권장되는 한 글자 기호로 지칭될 수 있다. 마찬가지로, 뉴클레오타이드는 일반적으로 인정되는 한 문자 코드로 언급될 수 있다.

[0043] 본 명세서에서 사용되는 "아미노산 치환"은 미리 결정된 아미노산 서열(출발 폴리펩타이드의 아미노산 서열)에서 적어도 하나의 기존의 아미노산 잔기를 제2의 상이한 "대체" 아미노산 잔기로 대체하는 것을 지칭한다. "아미노산 삽입"은 적어도 하나의 추가적인 아미노산을 미리 결정된 아미노산 서열에 혼입시키는 것을 지칭한다. 삽입은 일반적으로 1개 또는 2개의 아미노산 잔기의 삽입으로 이루어질 것이지만, 더 큰 "펩타이드 삽입", 예를 들어, 약 3개 내지 약 5개, 또는 심지어 최대 약 10개, 15개 또는 20개의 아미노산 잔기의 삽입도 또한 이루어질 수 있다. 삽입된 잔기(들)는 위에 개시된 바와 같이 자연 발생적 또는 비-자연 발생적일 수 있다. "아미노산 결실"은 미리 결정된 아미노산 서열로부터 적어도 하나의 아미노산 잔기의 제거를 지칭한다.

[0044] 본 명세서에서 사용되는 용어 "양" 또는 "수준"은 가장 넓은 의미로 사용되며, 물질(예를 들어, 대사산물, 소분자, 단백질, mRNA, 마커)의 양, 농도 또는 존재비를 지칭한다. 대사산물 또는 소분자(예를 들어, 약물)를 언급할 때, 용어 "양", "수준" 및 "농도"는 일반적으로 상호교환적으로 사용되며, 일반적으로 생물학적 샘플에서 검출 가능한 양을 지칭한다. "상승된 수준" 또는 "증가된 수준"은 대조군 샘플, 예컨대, 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 앓고 있지 않은 개체 또는 개체들, 또는 내부 대조군에 비해 샘플 내 물질의 양, 농도 또는 존재비의 증가를 지칭한다. 일부 양태에서, 샘플 내 물질(예를 들어, 약물)의 상승된 수준은 당업계에 공지된 기법(예를 들어, HPLC)에 의해 결정되는 바와 같이 대조군 샘플 내 물질의 양에 비해 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 물질의 양의 증가를 지칭한다. "감소된 수준"은 대조군, 예컨대, 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 앓고 있지 않은 개체 또는 개체들, 또는 내부 대조군에 비해 개체에서 물질(예를 들어, 약물)의 양, 농도 또는 존재비의 감소를 지칭한다. 일부 양태에서, 감소된 수준은 검출 가능한 양, 농도 또는 존재비가 거의 없거나 또는 전혀 없다. 일부 양태에서, 샘플 내 물질(예를 들어, 약물)의 감소된 수준은 당업계에 공지된 기법(예를 들어, HPLC)에 의해 결정되는 바와 같이 대조군 샘플 내 물질의 양에 비해 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 물질의 양의 감소를 지칭한다.

[0045] 본 명세서에 기재된 것들과 같은 단백질, mRNA 또는 마커를 언급할 때, 일반적으로 용어 "발현의 수준" 또는 "발현 수준"은 상호교환적으로 사용되며, 일반적으로 생물학적 샘플에서 단백질, mRNA 또는 마커의 검출 가능한 양을 지칭한다. 일부 양태에서, 단백질, mRNA 또는 마커의 검출 가능한 양 또는 검출 가능한 수준은 본 명세서에 기재된 것과 같은 작용제에 대한 반응의 가능성과 관련이 있다. "발현"은 일반적으로 유전자 내에 포함된 정보가 세포에 존재하고 작동하는 구조(예를 들어, PD-L1과 같은 단백질 마커)로 전환되는 과정을 지칭한다. 따라서, 본 명세서에서 사용되는 "발현"은 폴리뉴클레오타이드로의 전사, 폴리펩타이드 또는 심지어 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드 변형으로의 번역(예를 들어, 폴리펩타이드의 번역후 변형)을 지칭한다. 전사된 폴리뉴클레오타이드, 번역된 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드 변형(예를 들어, 폴리펩타이드의 번역후 변형)의 단편은 또한 대안적 스플라이싱에 의해 생성된 전사체 또는 분해된 전사체로부터 유래되거나 또는, 예를 들어, 단백질 가수분해에 의한 폴리펩타이드의 번역후 과정으로부터 유래되는지 여부에 관계없이 발현된 것으로 간주되어야 한다. "발현된 유전자"는 mRNA로서 폴리뉴클레오타이드로 전사된 다음 폴리펩타이드로 번역되는 것, 및 또한 RNA로 전사되지만 폴리펩타이드로 번역되지 않은 것(예를 들어, 운반 및 리보솜 RNA)을 포함한다. "상승된 발현", "상승된 발현 수준" 또는 "상승된 수준"은 대조군 샘플, 예컨대, 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 앓고 있지 않은 개체 또는 개체들, 또는 내부 대조군에 비해 샘플 내 물질의 증가된 발현 또는 증가된 수준을 지칭한다. 일부 양태에서, 샘플 내 물질(예를 들어, PD-L1과 같은 단백질 마커)의 상승된 발현은 당업계에 공지된 기법(예를 들어, FACS)에 의해 결정되는 바와 같이 대조군 샘플 내 물질의 양에 비해 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 물질의 양의 증가를 지칭한다. "감소된 발현", "감소된 발현 수준" 또는 "감소된 수준"은 대조군, 예컨대, 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 앓고 있지 않은 개체 또는 개체들, 또는 내부 대조군에 비해 개체에서 물질(예를 들어, 단백질 마커)의 발현의 감소 또는 감소된 수준을 지칭한다. 일부 양태에서, 감소된 발현은 발현이 거의 없거나 또는 전혀 없는 것이다. 일부 양태에서, 샘플 내 물질(예를 들어, 단백질 마커)의 감소된 발현은 당업계에 공지된 기법(예를 들어, FACS)에 의해 결정되는 바와 같이 대조군 샘플 내 물질의 양에 비해 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 물질의 양의 감소를 지칭한다.

[0046] 본 명세서에서 사용되는 용어 "혈관신생(angiogenesis)" 또는 "신혈관 형성(neovascularization)"은 기존 혈관으로부터 새로운 혈관이 발생하는 과정을 지칭한다(Varner et al., (1999) *Angiogen.* 3:53-60; Mousa et al., (2000) *Angiogen. Stim. Inhib.* 35:42-44; Kim et al., (2000) *Amer. J. Path.* 156:1345-1362; Kim et al., (2000) *J. Biol. Chem.* 275:33920-33928; Kumar et al. (2000) *Angiogenesis: From Molecular to Integrative Pharm.* 169-180). 기존 혈관 또는 순환하는 내피 줄기 세포로부터의 내피 세포(Takahashi et al., (1995) *Nat. Med.* 5:434-438; Isner et al., (1999) J. Clin. Invest. 103:1231-1236)는 성장 인자 또는 호르몬 신호(cue) 또는 저산소 또는 허혈성 병태에 대한 반응으로 내강이 있는 구조로 이동, 증식 및 분화하도록 활성화되어 새로운 혈관을 형성한다. 암에서 발생하는 것과 같은 허혈 동안, 산소 공급 및 영양소의 전달을 증가시킬 필요는 분명하게 영향을 받은 조직에 의한 혈관형성 인자의 분비를 유도하며; 이러한 인자는 새로운 혈관 형성을 자극한다. 몇 가지 추가적인 용어가 혈관신생과 관련이 있다.

[0047] 본 명세서에서 사용되는 용어 "길항제"는 표적 분자의 저해제를 지칭하며, 본 명세서에서 용어 "저해제"와 동의어로 사용될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "길항제"는 본 명세서에 개시된 천연 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단, 저해 또는 중화하는 임의의 분자를 지칭한다. 적합한 길항제 분자는 구체적으로 길항제 항체 또는 항체 단편, 천연 폴리펩타이드의 단편 또는 아미노산 서열 변이체, 펩타이드 또는 단백질을 포함한다. 일부 양태에서, 길항제의 존재하에서 저해는 용량-의존적 방식으로 관찰된다. 일부 양태에서, 측정된 신호(예를 들어, 생물학적 활성)는 비슷한 조건하에서 음성 대조군으로 측정된 신호보다 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 100% 낮다. 또한, 본 개시내용의 방법에서 사용하기에 적합한 길항제를 확인하는 방법이 본 명세서에 개시된다. 예를 들어, 이들 방법은 결합 검정, 예컨대, 효소-연결 면역-흡착 검정(ELISA), ForteBio®시스템, 방사면역검정(RIA), 중규모 디스커버리 검정(Meso Scale Discovery assay)(예를 들어, 중규모 디스커버리 전기화학발광(Meso Scale Discovery electrochemiluminescence: MSD-ECL) 및 비드-기반 Luminex® 검정을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이들 검정은 관심 폴리펩타이드(예를 들어, 수용체 또는 리간드)에 결합하는 길항제의 능력을 결정하므로, 폴리펩타이드의 활성을 저해, 중화 또는 차단하는 길항제의 능력을 나타낸다. 길항제의 효능은 또한 폴리펩타이드 또는 효능제의 기능을 저해하는 길항제의 능력과 같은 기능적 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 기능적 검정은 폴리펩타이드를 후보 길항제 분자와 접촉시키는 것 및 일반적으로 폴리펩타이드와 관련된 하나 이상의 생물학적 활성의 검출 가능한 변화를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 길항제의 효능은 일반적으로 이의 IC_{50} 값(효능제 반응의 50%를 저해하는 데 필요한 농도)에 의해 정의된다. IC_{50} 값이 낮을수록 길항제의 효능은 커지고, 최대 생물학적 반응을 저해하는 데 필요한 농도는 낮아진다.

[0048] 본 명세서에서 사용되는 어구 "인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분"은, 예를 들어, 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상인 인간 IL-27 활성의 감소(decrease 또는 reduction)와 관련하여 인간 IL-27의 적어도 하나의 당업계에서 인정된 활성(예를 들어, IL-27 신호전달 또는 기타 IL-27-매개성 기능에 의해 매개되는 IL-27 생물학적 활성 및/또는 하류 경로(들))을 길항하는 항체를 지칭한다. IL-27 신호전달 또는 기타 IL-27-매개성 기능에 의해 매개되는 IL-27 생물학적 활성 및/또는 하류 경로(들)의 추가적인 예는 아래의 추가적인 상세한 설명 및 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항-IL-27 길항제 항체"(상호교환적으로 "항-IL-27 항체")는 IL-27에 특이적으로 결합하고, IL-27 신호전달 또는 다른 IL-27-매개성 기능에 의해 매개되는 IL-27 생물학적 활성 및/또는 하류 경로(들)를 저해하는 항체를 지칭한다. 항-IL-27 길항제 항체는 IL-27 신호전달 또는 기능에 의해 매개되는 하류 경로, 예컨대, 수용체 결합 및/또는 IL-27 또는 이의 대사산물에 대한 세포 반응의 유도를 포함하여 IL-27 생물학적 활성(예를 들어, 리간드 결합, 효소적 활성)을 차단, 길항, 억제, 저해 또는 감소시키는 항체를 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용에 의해 제공되는 항-IL-27 길항제 항체는 인간 IL-27에 결합하고, 이의 동족 또는

정상 수용체(예를 들어, IL-27 수용체) 또는 하나 이상의 수용체 서브유닛(예를 들어, gp130 및/또는 IL-27Rα(WSX1/TCCR로도 알려짐))에 대한 인간 IL-27의 결합을 방지, 차단 또는 저해한다. 일부 양태에서, 항-IL-27 길항제 항체는 gp130에 대한 인간 IL-27의 결합을 방지, 차단 또는 저해한다. 일부 양태에서, 항-IL-27 길항제 항체는 IL-27Rα에 대한 인간 IL-27의 결합을 방지, 차단 또는 저해한다. 일부 양태에서, 항-IL-27 길항제 항체는 IL-27 단량체의 이량체화를 방지, 차단 또는 저해한다. 일부 양태에서, 항-IL-27 항체는 EBI3 단량체에 특이적으로 결합하지 않는다. 일부 양태에서, 항-IL-27 항체는 IL-27p28 단량체에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항-IL-27 항체는 P28을 포함하는 비-연속 에피토프에 특이적으로 결합하지만, EBI3 단량체에는 결합하지 않는다. 일부 양태에서, 항-IL-27 항체는 세포에서 STAT1 및/또는 STAT3 인산화를 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항-IL-27 항체는 세포에서 CD161 발현의 저해를 저해하거나 또는 감소시킨다(예를 들어, 세포에서 CD161 발현의 IL-27 매개성 저해를 개선하거나 또는 완화시킴). 일부 양태에서, 항-IL-27 항체는 세포에서 PD-L1발현을 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항-IL-27은 세포로부터 하나 이상의 사이토카인의 PD-1-매개성 분비를 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항-IL-27 항체는 세포에서 TIM-3의 발현을 변경한다. 일부 양태에서, 항-IL-27 길항제 항체는 인간 IL-27에 결합하고, 항-종양 반응을 자극하거나 또는 향상시킨다. 일부 양태에서, 항-IL-27 길항제 항체는 15nM 이하의 친화성으로 인간 IL-27에 결합한다. 일부 양태에서, 항-IL-27 길항제 항체는 인간 IL-27에 결합하고, 야생형 또는 돌연변이체 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 야생형 또는 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 항-IL-27 길항제 항체의 예는 본 명세서에 제공된다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 2개의 경쇄 폴리펩타이드 및 2개의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 전체 항체를 지칭한다. 전체 항체는 IgM, IgG, IgA, IgD 및 IgE 항체를 비롯한 다양한 항체 아이소타입을 포함한다. 용어 "항체"는 다중클론 항체, 단일클론 항체, 키메라화 또는 키메라 항체, 인간화 항체, 영장류화 항체, 탈면역화 항체 및 완전 인간 항체를 포함한다. 항체는 임의의 다양한 종, 예를 들어, 인간, 비-인간 영장류(예를 들어, 오랑우탄, 개코원숭이 또는 침팬지), 말, 소, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이, 토끼, 기니피그, 저빌, 햄스터, 래트 및 마우스와 같은 포유동물에서 만들어지거나 또는 이로부터 유래될 수 있다. 항체는 정제되거나 또는 재조합 항체일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체 단편", "항원-결합 단편" 또는 유사한 용어는 표적 항원(예를 들어, IL-27)에 결합하는 능력을 보유하고, 표적 항원의 활성을 저해하는 항체의 단편을 지칭한다. 이러한 단편은, 예를 들어, 단일쇄 항체, 단일쇄 Fv 단편(scFv), Fd 단편, Fab 단편, Fab' 단편 또는 $F(ab')_2$ 단편을 포함한다. scFv 단편은 scFv가 유래되는 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 둘 다를 포함하는 단일 폴리펩타이드 사슬이다. 또한, 인트라바디, 미니바디, 트라이어바디 및 다이어바디가 또한 항체의 정의에 포함될 수 있으며, 본 명세서에 기재된 방법에서 사용하기에 적합하다. 예를 들어, 각각의 개시내용 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌[Todorovska et al., (2001) *J. Immunol. Methods* 248(1):47-66; Hudson and Kortt, (1999) *J. Immunol. Methods* 231(1):177-189; Poljak, (1994) *Structure* 2(12):1121-1123; Rondon and Marasco, (1997) *Annu. Rev. Microbiol.* 51:257-283]을 참조한다.

[0051] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체 단편"은 또한, 예를 들어, 낙타화 단일 도메인 항체와 같은 단일 도메인 항체를 포함한다. 예를 들어, 모두 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌[Muyldermans et al., (2001) *Trends Biochem. Sci.* 26:230-235; Nuttall et al., (2000) *Curr. Pharm. Biotech.* 1:253-263; Reichmann et al., (1999) *J. Immunol. Meth.* 231:25-38]; PCT 공개 WO 94/04678 및 WO 94/25591; 및 미국 특허 제6,005,079호를 참조한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 단일 도메인 항체가 형성되도록 변형된 2개의 VH 도메인을 포함하는 단일 도메인 항체를 제공한다.

[0052] 일부 양태에서, 항원-결합 단편은 중쇄 폴리펩타이드의 가변 영역 및 경쇄 폴리펩타이드의 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 항원-결합 단편은 항체의 경쇄 및 중쇄 폴리펩타이드의 CDR을 포함한다.

[0053] 용어 "항원 제시 세포" 또는 "APC"는 표면에 MHC와 복합체화된 외래 항원을 나타내는 세포이다. T 세포는 T 세포 수용체(T cell receptor: TCR)를 사용하여 이러한 복합체를 인식한다. APC의 예는 B 세포, 수지상 세포(dendritic cell: DC), 말초 혈액 단핵 세포(말초 혈액 단핵 cell: PBMC), 단핵구(예컨대, THP-1), B 림프아구성 세포(예컨대, C1R.A2, 1518 B-LCL) 및 단핵구-유래 수지상 세포(DC)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 APC는 식균작용 또는 수용체-매개성 세포내 섭취에 의해 항원을 내재화한다.

[0054] 용어 "항원 제시"는 APC가 항원을 포획하고 T 세포, 예를 들어, MHC-I 및/또는 MHC-II 접합체의 구성성분으로서 T 세포에 의한 항원 인식을 가능하게 하는 과정을 지칭한다.

[0055] 본 명세서에서 사용되는 용어 "세포자멸사"는 다세포 유기체(예를 들어, 인간)에서 발생하는 예정된 세포사의

과정을 지칭한다. 세포자멸사를 초래하는 고도로 조절된 생화학적 및 분자적 이벤트는 막 기포형성, 세포 부피 수축, 염색체 DNA 응축 및 단편화 및 mRNA 붕괴를 포함하여 세포에 관찰 가능하고 특징적인 형태학적 변화를 초래할 수 있다. 세포자멸사를 겪고 있는 T 세포를 포함하여 세포를 확인하는 일반적인 방법은 세포를 형광단-접합 단백질(아넥신 V)에 노출시키는 것이다. 아넥신 V는 일반적으로 세포자멸사의 과정을 겪고 있다는 초기 지표인 원형질막의 외부 리플릿(outer leaflet)에 있는 포스파티딜세린에 결합하는 능력에 의해 세포자멸 세포를 검출하는 데 사용된다.

[0056] 본 명세서에서 사용되는 용어 "B 세포"(대안적으로 "B 림프구")는 림프구 하위유형의 백혈구 유형을 지칭한다. B 세포는 항체를 분비함으로써 후천성 면역계의 체액성 면역 성분에서 기능한다. B 세포는 또한 항원을 제시하고 사이토카인을 분비한다. 다른 두 클래스의 림프구 T 세포 및 자연 살해 세포와는 달리 B 세포는 세포 막 상에 B 세포 수용체(B cell receptor: BCR)를 발현한다. BCR은 B 세포가 항체 반응을 개시할 때 특정 항원에 결합하도록 한다.

[0057] 본 명세서에서 사용되는 용어 "고정된 IL-27에 결합하는"은, 예를 들어, 세포의 표면에서 발현되거나 또는 고체 지지체에 부착된 IL-27에 결합하는 본 개시내용의 항체의 능력을 지칭한다.

[0058] 본 명세서에서 사용되는 용어 "이중특이성" 또는 "이중작용성 항체"는 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 하이브리드 항체를 지칭한다. 이중특이성 항체는 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함하는 다양한 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Songsivilai & Lachmann, (1990) *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321; Kostelny et al., (1992) *J. Immunol.* 148:1547-1553]을 참조한다.

[0059] 전통적으로, 이중특이성 항체의 재조합 생산은 2개의 면역글로불린 중쇄/경쇄 쌍의 동시-발현을 기반으로 하며, 2개의 중쇄/경쇄 쌍은 상이한 특이성을 갖는다(Milstein and Cuello, (1983) *Nature* 305:537-539). 목적하는 결합 특이성(항체-항원 조합 부위)을 갖는 항체 가변 도메인은 면역글로불린 불변 도메인 서열에 융합될 수 있다. 중쇄 가변 영역의 융합은 바람직하게는 힌지, CH2 및 CH3 영역의 적어도 일부를 포함하는 면역글로불린 중쇄 불변 도메인과의 융합이다. 이중특이성 항체를 생성하기 위한 현재 알려진 방법에 대한 추가 세부사항에 대해, 예를 들어, 문헌[Suresh et al., (1986) *Methods Enzymol.* 121:210; PCT 공개 WO 96/27011; Brennan et al., (1985) *Science* 229:81; Shalaby et al., *J. Exp. Med.* (1992) 175:217-225; Kostelny et al., (1992) *J. Immunol.* 148(5):1547-1553; Hollinger et al., (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448; Gruber et al., (1994) *J. Immunol.* 152:5368; 및 Tutt et al., (1991) *J. Immunol.* 147:60]을 참조한다. 이중특이성 항체는 또한 가교 또는 이종접합체 항체를 포함한다. 이종접합체 항체는 임의의 편리한 가교 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 적합한 가교제는 당업계에 잘 알려져 있으며, 다수의 가교 기법에 따라 미국 특허 제4,676,980호에 개시되어 있다.

[0060] 재조합 세포 배양으로부터 직접 이중특이성 항체 단편을 제조하고 단리하기 위한 다양한 기법이 또한 기재되어 있다. 예를 들어, 이중특이성 항체는 류신 지퍼를 사용하여 생산되었다. 예를 들어, 문헌[Kostelny et al. (1992) J Immunol 148(5):1547-1553]을 참조한다. Fos 및 Jun 단백질로부터의 류신 지퍼 펩타이드는 유전자 융합에 의해 2개의 상이한 항체의 Fab' 부분에 연결될 수 있다. 항체 동종이량체는 힌지 영역에서 환원되어 단량체를 형성한 다음, 재산화되어 항체 이종이량체를 형성할 수 있다. 이러한 방법은 또한 항체 동종이량체의 생산에 이용될 수 있다. 문헌[Hollinger et al. (1993) Proc Natl Acad Sci USA 90:6444-6448]에 기술되어 있는 "다이어바디" 기술은 이중특이성 항체 단편을 제조하는 것에 대한 대안적 메커니즘을 제공하였다. 단편은 동일한 사슬 상의 2개의 도메인 사이의 페어링을 허용하기에는 너무 짧은 링커에 의해 경쇄 가변 도메인(VL)에 연결되는 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함한다. 따라서, 하나의 단편의 VH 및 VL 도메인은 또 다른 단편의 상보적 VL 및 VH 도메인과 페어링함으로써 2개의 항원-결합 부위를 형성한다. 단일-사슬 Fv(scFv) 이량체를 사용하여 이중특이성 항체 단편을 제조하기 위한 또 다른 전략이 또한 보고되었다. 예를 들어, 문헌[Gruber et al. (1994) J Immunol 152:5368]을 참조한다. 대안적으로, 항체는, 예를 들어, 문헌[Zapata et al. (1995) Protein Eng. 8(10):1057-1062]에 기술되어 있는 바와 같은 "선형 항체"일 수 있다. 간략하게는, 이들 항체는 항원 결합 영역의 쌍을 형성하는 탠덤 Fd 세그먼트(VH-CH1-VH-CH1)의 쌍을 포함한다. 선형 항체는 이중특이성 또는 단일특이성일 수 있다.

[0061] 2개 이상의 원자가를 갖는 항체(예를 들어, 삼중특이성 항체)가 상정되며, 예를 들어, 문헌[Tutt et al. (1991) J Immunol 147:60]에 기술되어 있다.

[0062] 본 개시내용은 또한 문헌[Wu et al. (2007) Nat Biotechnol 25(11): 1290-1297]에 기술되어 있는 이중 가변 도메인 면역글로불린(dual variable domain immunoglobulin: DVD-Ig) 분자와 같은 다중-특이성 항체의 변이체 형

태를 포함한다. DVD-Ig 분자는 2개의 상이한 모 항체로부터의 2개의 상이한 경쇄 가변 도메인(VL)이 탠덤으로 직접 또는 재조합 DNA 기법에 의해 짧은 링커를 통해 연결되고, 이어서 경쇄 불변 도메인이 연결되도록 설계된다. 유사하게는, 중쇄는 탠덤으로 연결된 2개의 상이한 중쇄 가변 도메인(VH)에 이어서 불변 도메인 CH1 및 Fc 영역을 포함한다. 2개의 모 항체로부터 DVD-Ig 분자를 제조하는 방법은, 예를 들어, PCT 공개 WO 08/024188 및 WO 07/024715에 추가로 기술되어 있다. 일부 양태에서, 이중특이성 항체는 제2 특이성을 갖는 경쇄 가변 영역이 전체 항체의 중쇄 가변 영역에 융합된 Fab-인-탠덤 면역글로불린(Fab-in-Tandem immunoglobulin)이다. 이러한 항체는, 예를 들어, 국제특허 공개 WO 2015/103072에 기술되어 있다.

[0063] 본 명세서에서 사용되는 "암 항원" 또는 "종양 항원"은 (i) 종양-특이적 항원, (ii) 종양-관련 항원, (iii) 종양-특이적 항원을 발현하는 세포, (iv) 종양-관련 항원을 발현하는 세포, (v) 종양 상의 배아 항원, (vi) 자가 종양 세포, (vii) 종양-특이적 막 항원, (viii) 종양-관련 막 항원, (ix) 성장 인자 수용체, (x) 성장 인자 리간드 및 (xi) 암과 관련된 임의의 다른 유형의 항원 또는 항원-제시 세포 또는 물질을 지칭한다.

[0064] 본 명세서에서 사용되는 용어 "암-특이적 면역 반응"은 종양, 암 세포 또는 암 항원의 존재에 의해 유도되는 면역 반응을 지칭한다. 소정의 양태에서, 반응은 암 항원 특이적 림프구의 증식을 포함한다. 소정의 양태에서, 반응은 항체 및 T-세포 수용체의 발현 및 상향 조절과 림포카인, 케모카인 및 사이토카인의 형성 및 방출을 포함한다. 선천성 및 후천성 면역계 둘 다 종양, 암 세포 또는 암 항원에 대한 항원 반응을 개시하기 위해 상호작용한다. 소정의 양태에서, 암-특이적 면역 반응은 T 세포 반응이다.

[0065] 용어 "암종"은 당해 분야에서 인식되며, 호흡기계 암종, 위장계 암종, 비뇨생식계 암종, 고환 암종, 유방 암종, 전립선 암종, 내분비계 암종 및 흑색종을 포함하는 상피 또는 내분비 조직의 악성 종양을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 항-IL-27 항체는 신장 암종 또는 흑색종 또는 임의의 바이러스 질환을 포함하는 임의의 유형의 암이 있거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이의 발병 위험이 높을 수 있는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 예시적인 암종은 자궁, 폐, 전립선, 유방, 두경부, 결장 및 난소의 조직으로부터 형성되는 것을 포함한다. 용어는 또한 암종 및 육종 조직으로 구성된 악성 종양을 포함하는 암육종을 포함한다. "선암종"은 선상 조직으로부터 유래되는 암종 또는 종양 세포가 인식 가능한 선상 구조를 형성하는 암종을 지칭한다.

[0066] 본 명세서에서 사용되는 용어 "CD112R"은 폴리오바이러스 수용체-유사 단백질의 구성원을 지칭하며, 인간 T 세포에 대한 공동-저해성 수용체이다. CD112R은 T 세포와 NK 세포에 의해 주로 발현되는 저해성 수용체이며, 활성화 수용체 CD226과 CD112 결합에 대해 경쟁한다. CD112와 CD112R의 상호작용은 CD226보다 친화성이 높기 때문에 CD226 매개된 세포 활성화를 효과적으로 조절한다. CD112와의 상호작용을 차단하는 항-CD112R 길항제는 CD112와 CD226의 상호작용을 증가시켜 더 큰 면역 세포 활성화를 촉진하는 동시에 CD112R의 직접 하류에서 저해성 신호 전달을 제한한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "CD112R 저해제"는 CD112R의 생물학적 기능 또는 활성을 파괴, 차단 또는 저해하는 작용제를 지칭한다.

[0067] 본 명세서에서 사용되는 용어 "CD137"(대안적으로 "4-1BB")은 종양 괴사 인자(tumor necrosis factor: TNF) 수용체 슈퍼패밀리의 구성원을 지칭한다. 4-1BB는 주로 활성화된 T 세포에 대한 공동-자극 면역 관문 분자이다. CD137의 가교결합은 T 세포 증식, IL-2 분비, 생존 및 세포용해 활성을 향상시킨다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "4-1BB 효능제"는 4-1BB의 하나 이상의 기능을 자극, 유도 또는 증가시키는 작용제를 지칭한다. 예시적인 4-1BB 효능제는 T 세포를 자극하기 위해 이 4-1BB를 표적으로 하는 완전한 인간 IgG2 단일클론 항체인 유토밀루맙(Utomilumab)(PF-05082566)이다.

[0068] 본 명세서에서 사용되는 용어 "CD161"(대안적으로, 살해 세포 렉틴-유사 수용체 하위패밀리 B, 구성원 1(KLRB1); NK1.1 또는 NKR-P1A로 알려짐)은 C-유형 렉틴 슈퍼패밀리의 구성원을 지칭한다. CD161은 T 세포의 마커이며, CD161 발현은 다수의 상이한 암 유형에 대한 종양 미세환경으로의 T 세포 침윤과 관련이 있다. CD161은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌[Fergusson et al., (2014) Cell Reports 9(3):1075-1088]에 추가로 기술되어 있다.

[0069] 본 명세서에서 사용되는 용어 "IL-27" 또는 "인터류킨 27"은 IL-27 사이토카인을 지칭한다. IL-27은 IL-6/IL-12 사이토카인 패밀리와 관련이 있으며, 엡스타인-바 바이러스 유도 유전자 3(EBI3; IL-27 서브유닛 β 및 IL-27B로도 알려져 있음)으로 알려져 있는 제1 서브유닛 및 IL-27p28(IL30, IL-27 서브유닛 α 및 IL-27A로도 알려져 있음)로 알려져 있는 제2 서브유닛을 포함하는 이종이량체 사이토카인이다. IL-27은 주로 단핵구, 내피 세포 및 수지상 세포를 포함하는 활성화된 항원-제시 세포에 의해 합성된다(Jankowski et al. (2010) Arch Immunol. Ther. Exp. 58:417-425, Diakowski et al. (2013) Adv. Clin. Exp. Med. (2013) 22(5): 683-691). IL-27은 전염증성 효과를 가질 수 있지만, 많은 연구에서 면역억제제로서 IL-27의 중요한 역할을 시사한다(상기 문헌

[Shimizu et al. (2006) J. Immunol. 176:7317-7324, Hisada et al. (2004) Cancer Res. 64:1152-1156, Diakowski (2013)]). IL-27은 처음에는 Th1 반응의 개시를 촉진하는 인자로서 설명되었지만, 나중에 Th1 반응을 제한하고, Th2 및 Th17 세포 분화를 저해하고, Tr1 및 다른 T 조절성 세포 집단의 발달을 조절함으로써 주요 T-세포 억제 기능을 하는 것으로 밝혀졌다(Dietrich et al. (2014) J. Immunol. 192:5382-5389). 면역조절제로서의 역할 외에도, IL-27은 또한 혈관신생, 조혈 및 파골세포형성도 조절한다(Id.).

[0070] IL-27은 WSX1로 알려져 있는 제1 서브유닛(IL-27 수용체 서브유닛 α IL-27RA, T-세포 사이토카인 수용체 유형 1(T-Cell Cytokine Receptor Type 1: TCCR) 및 사이토카인 수용체-유사 1(T-Cell Cytokine Receptor Type 1: CRL1)로도 알려져 있음) 및 gp130으로 알려져 있는 제2 서브유닛(인터류킨-6 신호 변환기(Interleukin-6 Signal Transducer: IL6ST), 인터류킨-6 수용체 서브유닛 β(Interleukin-6 Receptor Subunit β: IL-6RB) 및 온코스타틴 M 수용체로도 알려져 있음)를 포함하는 이종이량체 유형 I 사이토카인 수용체(IL-27 수용체 또는 IL-27R)를 통해 신호를 전달한다. gp130은 또한 IL-6 패밀리 사이토카인에 대한 수용체 서브유닛이다(상기 문헌 [Liu et al. (2008) Scan. J. Immunol. 68:22-299, Diakowski (2013)]). IL-27R을 통한 IL-27 신호전달은 JAK-STAT 및 p38 MAPK 경로를 포함한 여러 신호전달 캐스케이드를 활성화한다.

[0071] EBI3은 또한 p28 또는 IL-27 이종이량체와 무관한 생물학적 기능을 갖는 것으로 여겨진다. 예를 들어, EBI3은 또한 이종이량체 사이토카인 IL-35를 형성하기 위해 p35와 상호작용하고(Yoshida et al. (2015) Annu. Rev Immunol. 33:417-43), p28 또는 IL-27의 상승하는 증가 없이 소정의 세포 유형에서 선택적으로 과발현되는 것으로 나타났다(Larousserie et al. (2005) Am. J. Pathol. 166(4):1217-28).

[0072] 예시적인 인간 EBI3 단백질의 아미노산 서열은 서열번호 1에 제공된다(NCBI 참조 서열: NP_005746.2; N-mtpqlllalvlwascppcsgrkgppaaltlprvqcrasrypiavdcswtlppapnstspvsfiatyrlgmaarghswpclqqtptstsctitdvqlfsmapyvlnvtavhpwgssssfvpfitehiikpdppegvrlsplaerqlqvqweppgswpfpeifslkywirykrqgaarfhrvgpieatsfilravrpraryyvqvaaqdltdygelsdwslpatatmslgk-C). 예시적인 인간 p28 단백질의 아미노산 서열은 서열번호 2에 제공된다(NCBI 참조 서열: NP_663634.2; N-mgqtagdlgwrlsllllplllvqagvwgfprppgrpqlslqelrreftvslhlarkllsevrgqahrfaeshlpgvnlyllplgeqlpdvsltfqawrrlsdperlcfisttlqpfhallgglgtqgrwtnmermqlwamrldlrdlqrhlrfqvlaagfnlpeeeeeeeeeeeeerkgllpgalgsalqgpaqvswpqllstyrllhslelvlsravrellllskaghsvwplgfptlspqp-C). 예시적인 인간 WSX1 단백질의 아미노산 서열은 서열번호 3에 제공된다(NCBI 참조 서열: NP_004834.1; N-mrggrgapfwlwplpklallpllwvlfqrtrpqgsagplqcygvgplgdlncsweplgdlgapselhlqsqkyrsnktqtvavaagrswvaipreqltmsdkllvwgtkagqplwppvfvnletqmkpnaprlgpdvdfseddpleatvhwapptwpshkvlicqfhyrrcqeaawtllepelktipltpveiqdlelatgykvygrcrmekeedlwgewspilsfqtppsapkdvwvsgnlcgtpggeeplllwkapgpcvqvsykvwfwvggrelspegitcccslipsgaewarvsavnatswepltnlslvcldsasaprsvavssiagstellvtwqpgpgeplehvvdwardgdpleklnwvrlppgnlsallpgnftvgvpyritvtavsasglasassvwgfreelaplvgptlwrlqdappgtpaiawgevprhqlrghlthytlcaqsgtspsvcmnvsgntqsvtlpdlpwgpcelwvtastiagqgppgpilrlhlpdntlrwkvlpgilflwglfllgcglslatsgrcyhlrhkvlprwvwekvpdpansssgqphmeqvpeaqplgdlpileveemepppvmessqpaqatapldsgyekhflptpeelgllgpprpqvla-C). 예시적인 인간 gp130 단백질의 아미노산 서열은 서열번호 4에 제공된다(NCBI 참조 서열: NP_002175.2; N-mltlqtwlvqalfiflttestgelldpcgyispespvvqlhsnftavcvlkekcmdyfhvnanyivwktnhftipkeqytiinrtassvtftdiasln iqltcniltfgqleqnvygitiisglppekpknlscivnegkkmrcewdggrethletnftlksewathkfadckakrdtptsctvdystvyfvnievwveaenalgkvtsdhinfdpvykvkpnpphnlsvinseelssilkltwtnpsiksviilkyniqyrtkdastwsqippedtastrssftvqdlkpfteyvfrircmkedgkgywsdwseeasgityedrpskapsfwykidpshtqgyrtvqlvwktlppfeangkildyevtltrwkshlqnytvnatkltvnltndrylatltvrnlvgksdaavltipacdfqathpvmdlkafpkdnmlwvewttpresvkkyilewcvlsdkapcitdwqqedgtvhrtylrgnlaeskcylitvtpvyadgpgspesikaylkqappskgptvrtkkvgkneavlewdqlpvdvqngfirnytifyrtiignetavnvdsshteytlssltsdtlymvrmaaytdeggkdgpeftfttpkfaqgeieaivvpvclaflttllgvlfcfnkrdlikkhiwpnvpdpskshiaqwsphtpprhnfnskdqmysdgnftdvsvveieandkkpfpedlksldlfkkekinteghssgiggsscmsssrpsisssdenessqntsstvqystvvhsgyrhqvpsvqvfsrsestqplldseerpedlqlvdhvdggdgilprqqyfkqncsqhesspdishferskqvssvneedfvrlkqqisdhisqscgsgqmkmfqevsaadafgpgtegqverfetvgmeaatdegmpksylpqtvrqggympq-C).

[0073] 동일한 에피토프에 대한 결합을 위해 경쟁하는 항원-결합 단백질(예를 들어, 면역글로불린, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 맥락에서 사용될 때, 본 명세서에서 사용되는 용어 "경쟁하다"는 검정(예를 들어, 경쟁적 결합 검정; 교차-차단 검정)에 의해 결정되는 바와 같이 항원-결합 단백질 간의 상호작용을 지칭하되, 테스트 항원-결합 단백질(예를 들어, 테스트 항체)은 공통 항원(예를 들어, IL-27 또는 이의 단편)에 대한 참조 항원-결합 단백질(예를 들어, 참조 항체)의 특이적 결합을 저해(예를 들어, 감소 또는 차단)한다.

[0074] 지정된 폴리펩타이드 또는 단백질로부터 "유래된" 폴리펩타이드 또는 아미노산 서열은 폴리펩타이드의 기원을 지칭한다. 바람직하게는, 특정 서열로부터 유래되는 폴리펩타이드 또는 아미노산 서열은 해당 서열 또는 이의 일부와 본질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖되, 부분은 적어도 10개 내지 20개의 아미노산, 바람직하게는 적어도 20개 내지 30개의 아미노산, 더 바람직하게는 적어도 30개 내지 50개의 아미노산으로 이루어지거나 또는 그렇지 않으면 당업자가 서열에 그 기원을 갖는 것으로 확인할 수 있다. 또 다른 펩타이드로부터 유래되는 폴리펩타이드는 출발 폴리펩타이드에 대해 하나 이상의 돌연변이, 예를 들어, 또 다른 아미노산 잔기로 치환되거나 또는 하나 이상의 아미노산 잔기 삽입 또는 결실을 갖는 하나 이상의 아미노산 잔기를 가질 수 있다.

[0075] 폴리펩타이드는 자연 발생적이 아닌 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이러한 변이체는 반드시 분자와 100% 미만의 서열 동일성 또는 유사성을 갖는다. 소정의 양태에서, 변이체는, 예를 들어, 변이체 분자의 길이에 걸쳐 출발 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 약 75% 내지 100% 미만의 아미노산 서열 동일성 또는 유사성, 더 바람직하게는 약 80% 내지 100% 미만, 더 바람직하게는 약 85% 내지 100% 미만, 더 바람직하게는 약 90% 내지 100% 미만(예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%) 및 가장 바람직하게는 약 95% 내지 100% 미만의 아미노산 서열을 가질 것이다.

[0076] 소정의 양태에서, 본 개시내용의 항체는 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된다. 본 개시내용의 뉴클레오타이드 서열은 클로닝, 유전자 요법, 단백질 발현 및 정제, 돌연변이 도입, 이를 필요로 하는 숙주의 DNA 백신 접종, 예를 들어, 수동 면역화를 위한 항체 생성, PCR, 프라이머 및 프로브 생성 등을 포함하는 다수의 적용에 유용할 수 있다.

[0077] 당업자는 본 명세서에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 항체는 천연 서열의 바람직한 활성은 유지하면서 이들이 유래되는 자연 발생적 또는 천연 서열과 서열이 달라지도록 변경될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, "비-필수" 아미노산 잔기에서 보존적 치환 또는 변화를 야기하는 뉴클레오타이드 또는 아미노산 치환을 생성할 수 있다. 돌연변이는 부위-지정 돌연변이 유발 및 PCR-매개성 돌연변이 유발과 같은 표준 기법에 의해 도입될 수 있다.

[0078] 본 명세서에 개시된 방법에 사용하기에 적합한 항체는 하나 이상의 아미노산 잔기, 예를 들어, 필수 또는 비-필수 아미노산 잔기에 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리가 염기성 측쇄(예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 타이로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지된 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 아이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 타이로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)을 포함하여 당업계에서 정의되었다. 따라서, 결합 폴리펩타이드의 비필수 아미노산 잔기는 바람직하게는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 또 다른 아미노산 잔기로 대체된다. 소정의 양태에서, 아미노산의 스트링은 측쇄 패밀리 구성원의 순서 및/또는 조성이 다른 구조적으로 유사한 스트링으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 소정의 양태에서, 돌연변이는 포화 돌연변이 유발에 의해서와 같이 코딩 서열의 전부 또는 일부를 따라 무작위로 도입될 수 있고, 생성된 돌연변이체는 본 개시내용의 결합 폴리펩타이드에 혼입되고 목적하는 표적에 결합하는 능력에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0079] 본 명세서에서 사용되는 용어 항원 "교차-제시"는 APC 상의 MHC 클래스 I 및 클래스 II 분자를 통한 T 세포에 대한 외인성 단백질 항원의 제시를 지칭한다.

[0080] 본 명세서에서 사용되는 용어 "교차-반응"은 다양한 종으로부터의 IL-27에 결합하는 본 개시내용의 항체의 능력을 지칭한다. 예를 들어, 인간 IL-27에 결합하는 본 개시내용의 항체는 또한 또 다른 종의 IL-27에 결합할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 교차-반응성은 결합 검정(예를 들어, SPR, ELISA)에서 정제된 항원과의 특이적 반응성을 검출하거나, 또는 IL-27을 생리학적으로 발현하는 세포에 결합시키거나 또는 그렇지 않으면 이와 기능적으로 상호작용시킴으로써 측정된다. 교차-반응성을 결정하는 방법은, 예를 들어, Biacore™ 2000 SPR 기기(비아코어 에이비(Biacore AB), 스웨덴 웁살라 소재) 또는 유세포 분석 기법을 사용하는 Biacore™ 표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance: SPR) 분석에 의한 본 명세서에 기재된 바와 같은 표준 결합 검정을 포함한다.

[0081] 본 명세서에서 사용되는 용어 "세포독성 T 림프구(CTL) 반응"은 세포독성 T 세포에 의해 유도되는 면역 반응을 지칭한다. CTL 반응은 주로 $CD8^+$ T 세포에 의해 매개된다.

[0082] 본 명세서에서 사용되는 용어 "수지상 세포" 또는 "DC"는 골수(bone marrow: BM)-유래 백혈구인 항원-제시 세포

의 유형을 지칭하며, 항원-제시 세포의 가장 강력한 유형이다. DC는 T 세포에 의해 인식되는 주요 조직적합성 복합체(major histocompatibility complex: MHC) 분자 상에 제시되는 펩타이드로 전환하는 포획 및 처리 항원이다. DC는, 예를 들어, 골수구성 및 형질세포양 DC와 같이 이종이며; 모든 DC가 미경험 T 세포에 대한 항원 흡수, 처리 및 제시가 가능하지만, DC 하위유형은 고유한 마커를 가지며, 위치, 이동 경로, 상세한 면역학적 기능 및 생성에 대한 감염 또는 염증성 자극에 대한 의존성이 다르다. 후천성 면역 반응이 발달하는 동안, DC의 표현형 및 기능은 내성, 기억 및 분극화된 T-헬퍼 1(Th1), Th2 및 Th17 분화를 시작하는 역할을 한다.

[0083] 본 명세서에서 사용되는 용어 "수지상 세포 활성화"는 미성숙 수지상 세포에서 성숙한 수지상 세포로의 전환을 지칭하며; 활성화된 수지상 세포는 전환 과정에서 성숙한 수지상 세포 및 수지상 세포를 포함하되, 공자극성 신호를 유도하는 CD80 및 CD86의 발현은 활성화 자극에 의해 상승된다. 성숙한 인간 수지상 세포는 CD40, CD80, CD86 및 HLA-클래스 II(예를 들어, HLA-DR)의 발현에 대해 양성인 세포이다. 미성숙한 수지상 세포는, 예를 들어, CD80 및 CD86으로 이루어진 군으로부터 선택되는 마커에 기초하여 성숙한 수지상 세포와 구별될 수 있다. 미성숙한 수지상 세포는 이들 마커에 대해 약하게 양성이고 바람직하게는 음성인 반면, 성숙한 수지상 세포는 양성이다. 성숙한 수지상 세포의 판별은 당업자에 의해 일상적으로 수행되며, 위에 기재된 각각의 마커 및 발현을 측정하는 방법도 또한 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0084] 본 명세서에서 사용되는 용어 "EC_{50}"은 최대 반응의 50%, 즉, 최대 반응과 기준선 사이의 중간인 시험관내 또는 생체내 검정에서 반응을 유도하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분의 농도를 지칭한다.

[0085] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유효 용량" 또는 "유효 투여량"은 목적하는 효과를 달성하거나 또는 적어도 부분적으로 달성하기에 충분한 양으로 정의된다. 용어 "치료학적 유효 용량"은 이미 질환을 앓고 있는 환자에서 질환 및 이의 합병증을 치료하거나 또는 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 정의된다. 이러한 사용에 효과적인 양은 치료되는 장애의 중증도 및 환자 자신의 면역계의 일반적인 상태에 따라 다를 것이다.

[0086] 본 명세서에서 사용되는 용어 "에피토프" 또는 "항원 결정기"는 면역글로불린 또는 항체가 특이적으로 결합하는 항원 상의 부위를 지칭한다. 용어 "에피토프 매핑"은 표적 단백질 항원에서 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 결합 부위 또는 에피토프를 확인하는 과정 또는 방법을 지칭한다. 에피토프 매핑 방법 및 기법이 본 명세서에 제공된다. 에피토프는 단백질의 3차 폴딩에 의해 나란히 놓이는 연속 아미노산 또는 비연속 아미노산 둘 다에 의해 형성될 수 있다. 연속 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 대한 노출에서 유지되는 반면, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매를 이용한 처리로 유실된다. 에피토프는 전형적으로 고유한 공간 형태에 적어도 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개의 아미노산을 포함한다. 예를 들어, 면역블로팅 및 면역침강 검정을 포함하는 주어진 항체(즉, 에피토프 매핑)에 의해 결합되는 에피토프를 결정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, IL-27로부터의 중첩 또는 연속 펩타이드는 주어진 항-IL-27 항체와의 반응성에 대해 테스트된다. 에피토프의 공간 형태를 결정하는 방법은 당해 분야의 기법 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 것들, 예를 들어, x-선 결정학 및 2차원 핵 자기 공명을 포함한다(예를 들어, 문헌[*Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology*, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)] 참조).

[0087] 또한, 본 명세서에 기재된 특정 항체에 의해 인식되는 에피토프의 전부 또는 일부(예를 들어, 동일하거나 또는 중첩되는 영역 또는 사이의 영역 또는 걸쳐있는 영역)를 포함하는 IL-27 상의 에피토프에 결합하는 항체가 본 개시내용에 포함된다.

[0088] 또한, 동일한 에피토프에 결합하는 항체 및/또는 본 명세서에 기재된 항체와 인간 IL-27에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항체가 본 개시내용에 포함된다. 동일한 에피토프를 인식하거나 또는 결합에 대해 경쟁하는 항체는 일상적인 기법을 사용하여 확인될 수 있다. 이러한 기법은, 예를 들어, 한 항체가 표적 항원에 대한 또 다른 항체의 결합을 차단하는 능력을 보여주는 면역검정, 즉, 경쟁적 결합 검정을 포함한다. 경쟁적 결합은 테스트 중인 면역글로불린이 IL-27과 같은 공통 항원에 대한 참조 항체의 특이적 결합을 저해하는 검정에서 결정된다. 수많은 유형의 경쟁적 결합 검정, 예를 들어, 고체상 직접 또는 간접 방사면역검정(radioimmunoassay: RIA), 고체상 직접 또는 간접 효소 면역검정(enzyme immunoassay: EIA), 샌드위치 경쟁 검정(문헌[Stahli *et al.*, *Methods in Enzymology* 9:242 (1983)] 참조); 고체상 직접 바이오틴-아비딘 EIA(문헌[Kirkland *et al.*, *J. Immunol.* 137:3614 (1986)] 참조); 고체상 직접 표지 검정, 고체상 직접 표지 샌드위치 검정(문헌[Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press (1988)] 참조); I-125 표지를 사용하는 고체상 직접 표지 RIA(문헌[Morel *et al.*, *Mol. Immunol.* 25(1):7 (1988)] 참조); 고체상 직접 바이오틴-아비딘 EIA(Cheung *et al.*, *Virology* 176:546 (1990)); 및 직접 표지 RIA(Moldenhauer *et al.*, *Scand. J. Immunol.*

32:77 (1990))가 알려져 있다. 전형적으로, 이러한 검정은 이러한 표지되지 않은 테스트 면역글로불린 및 표지된 참조 면역글로불린 중 하나를 포함하는 고체 표면 또는 세포에 결합된 정제된 항원의 사용을 포함한다. 경쟁적 저해는 테스트 면역글로불린의 존재하에 고체 표면 또는 세포에 결합된 표지의 양을 결정함으로써 측정된다. 일반적으로, 테스트 면역글로불린은 과량으로 존재한다. 일반적으로, 경쟁 항체가 과량으로 존재할 때, 이는 공통 항원에 대한 참조 항체의 특이적 결합을 적어도 50% 내지 55%, 55% 내지 60%, 60% 내지 65%, 65% 내지 70%, 70% 내지 75% 이상 저해할 것이다.

[0089] 다른 기법은, 예를 들어, 에피토프의 원자 분해능을 제공하는 항원:항체 복합체의 결정의 x-선 분석 및 항원:항체 상호작용의 형태 및 동역학을 연구하는 수소/중수소(H/D) 교환과 결합된 질량 분석법과 같은 에피토프 매핑 방법을 포함한다. 다른 방법은 항원 단편에 대한 항체의 결합 또는 항원 서열 내의 아미노산 잔기의 변형으로 인한 결합의 손실이 종종 에피토프 성분의 표시로 간주되는 항원의 돌연변이된 변이를 모니터링한다. 또한, 에피토프 매핑을 위한 컴퓨터 조합 방법도 또한 사용될 수 있다. 이러한 방법은 조합 파지 디스플레이 펩타이드 라이브러리로부터 특정한 짧은 펩타이드를 친화성으로 단리하는 관심 항체의 능력에 의존한다. 그런 다음, 펩타이드는 펩타이드 라이브러리를 스크리닝하는 데 사용되는 항체에 상응하는 에피토프의 정의를 위한 후보물질(lead)로 간주된다. 에피토프 매핑을 위해, 구조적 불연속 에피토프를 매핑하는 것으로 나타난 컴퓨터 알고리즘도 또한 개발되었다.

[0090] 본 명세서에서 사용되는 용어 "Fc-매개성 효과기 기능" 또는 "Fc 효과기 기능"은 항체의 주요 기능 및 목적 이외의 항체의 생물학적 활성을 지칭한다. 예를 들어, 치료적 불가지론(therapeutic agnostic) 항체의 효과기 기능은 표적 단백질 또는 경로의 활성화 이외의 생물학적 활성이다. 항체 효과 기능의 예는 C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개성 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC); 식균작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향 조절; Fc 수용체를 발현하는 혈소판의 활성화 부족; 및 B 세포 활성화를 포함한다. 많은 효과기 기능이 Fcɣ 수용체에 대한 Fc 결합으로 시작된다. 일부 양태에서, 종양 항원-표적화 항체는 효과기 기능, 예를 들어, ADCC 활성을 갖는다. 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 종양 항원-표적화 항체는 불변 영역의 비변형된 형태에 비해 증가된 효과기 기능(예를 들어, ADCC를 매개하는 증가된 능력)을 갖는 변이체 불변 영역을 포함한다.

[0091] 본 명세서에서 사용되는 용어 "Fc 수용체"는 항체의 Fc 영역에 의해 결합되는 면역 효과기 세포의 표면에서 발견되는 폴리펩타이드를 지칭한다. 일부 양태에서, Fc 수용체는 Fcɣ 수용체이다. Fcɣ 수용체 3개의 하위클래스, FcɣRI(CD64), FcɣRII(CD32) 및 FɣcRIII(CD16)이 있다. 4가지의 모든 IgG 아이소타입(IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)은 Fc 수용체 FcɣRI, FcɣRIIA 및 FcɣRIIIA에 결합하고 이를 활성화한다. FcɣRIIB는 저해성 수용체이므로, 이 수용체에 대한 항체 결합은 보체 및 세포 반응을 활성화하지 않는다. FcɣRI는 단량체 형태로 IgG에 결합하는 고친화성 수용체인 반면, FcɣRIIA 및 FcɣRIIA는 다량체 형태로만 IgG에 결합하는 저친화성 수용체이며, 약간 낮은 친화성을 갖는다. Fc 수용체 및/또는 C1q에 대한 항체의 결합은 Fc 영역 내의 특정 잔기 또는 도메인에 의해 좌우된다. 결합은 또한 항체의 힌지 영역 및 CH2 부분 내에 위치한 잔기에 의존한다. 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 항체의 효능 작용 및/또는 치료적 활성은 Fc 수용체(예를 들어, FcɣR)에 대한 Fc 영역의 결합에 의존한다. 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 항체의 효능 작용 및/또는 치료적 활성은 Fc 수용체(예를 들어, FcɣR)에 대한 Fc 영역의 결합에 의해 향상된다.

[0092] 본 개시내용에서 사용되는 소정의 Fc 수용체 서열의 목록은 아래 표 1B에 제시되어 있다.

[0093] 본 명세서에서 사용되는 용어 "글리코실화 패턴"은 단백질, 보다 구체적으로 면역글로불린 단백질에 공유적으로 부착된 탄수화물 단위의 패턴으로 정의된다. 당업자가 이종 항체의 글리코실화 패턴이 이식유전자의 CH 유전자가 유래된 종보다 비인간 트랜스제닉 동물의 종의 글리코실화의 상기 패턴과 더 유사한 것으로 인식할 때, 이종 항체의 글리코실화 패턴은 비인간 트랜스제닉 동물의 종에 의해 생성된 항체에서 자연적으로 발생하는 글리코실화 패턴과 실질적으로 유사한 것으로 특징지어질 수 있다.

[0094] 본 명세서에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열의 가변 및 불변 영역(존재하는 경우)을 갖는 항체를 포함한다. 본 개시내용의 인간 항체는 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이 유발 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌[Lonberg et al., (1994) *Nature* 368(6474): 856-859); Lonberg, (1994) *Handbook of Experimental Pharmacology* 113:49-101; Lonberg & Huszar, (1995) *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93, 및 Harding & Lonberg, (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546] 참조). 그러나, 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 또 다른 포유동물 종의 생식세포계열로부터 유

래되는 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체(즉, 인간화된 항체)를 포함하지 않는다.

[0095] 본 명세서에서 사용되는 용어 "이종 항체"는 이러한 항체를 생산하는 트랜스제닉 비-인간 유기체와 관련하여 정의된다. 이 용어는 트랜스제닉 비-인간 동물로 이루어지지 않은 유기체에서 발견되는 것과 상응하는 아미노산 서열 또는 암호화 핵산 서열을 갖는 항체를 지칭하며, 일반적으로 트랜스제닉 비-인간 동물 이외의 종으로부터 유래한다.

[0096] 용어 "면역 반응을 유도하는" 및 "면역 반응을 향상시키는"은 상호교환적으로 사용되며, 특정 항원에 대한 면역 반응(즉, 수동 또는 적응)의 자극을 지칭한다. CDC 또는 ADCC를 유도하는 것과 관련하여 사용되는 용어 "유도하다"는 특정 직접 세포 살해 메커니즘의 자극을 지칭한다.

[0097] 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역원성 세포 사멸"(대안적으로 "면역원성 세포자멸사"로도 알려짐)은 종양 세포로부터의 손상된-관련 분자 패턴(damaged-associated molecular pattern: DAMP) 분자(예를 들어, 아데노신 트라이포스페이트, ATP)의 사전-부검(pre-mortem) 발현 및 방출을 유도하여 종양 세포의 면역원성 및 면역원성 방식(예를 들어, 식균작용)의 종양 세포의 사멸을 증가시키는 하나 이상의 신호전달 경로의 활성화와 관련된 세포 사멸 양상을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역원성 세포 사멸-유도제"는 면역원성 세포 사멸 과정, 경로 또는 양상을 유도하는 화학적, 생물학적 또는 약리학적 작용제를 지칭한다.

[0098] 본 명세서에서 사용되는 용어 "저해하다", "감소시키다" 또는 "차단하다"(예를 들어, 세포에서 STAT1 및/또는 STAT3의 인간 IL-27-매개성 인산화의 저해 또는 감소를 지칭함)는 상호교환적으로 사용되며, 부분적 및 완전한 저해/차단 둘 다를 포함한다. IL-27의 저해/차단은 저해 또는 차단 없이 발생하는 정상 수준 또는 유형의 활성을 감소시키거나 변경한다. 저해 및 차단은 또한 항-IL-27 항체와 접촉하지 않은 IL-27과 비교하여 항-IL-27 항체와 접촉할 때 IL-27의 결합 친화성에서 임의의 측정 가능한 감소를 포함하는 것으로 의도되며, 예를 들어, 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%까지 IL-27의 결합을 저해한다.

[0099] 본 명세서에서 사용되는 용어 "혈관신생을 저해하는", "혈관신생을 줄이는", 및 "혈관신생을 감소시키는"은 조직에서의 혈관신생의 수준을 상응하는 대조군 조직에서의 양보다 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이하인 양으로 감소시키는 것을 지칭하며, 가장 바람직하게는 대조군 조직에서 관찰되는 것과 동일한 수준이다.

[0100] 본 명세서에서 사용되는 용어 "성장을 저해하는"(예를 들어, 세포에 관하여)은 세포의 성장에서의 임의의 측정 가능한 감소, 예를 들어, 세포의 성장의 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 100%까지의 저해를 포함하는 것으로 의도된다.

[0101] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "예방을 필요로 하는", "치료를 필요로 하는" 또는 "이를 필요로 하는" 대상체는 적절한 의료 종사자(예를 들어, 인간의 경우 의사, 간호사 또는 임상 간호사; 비-인간 포유동물의 경우 수의사)의 판단에 따라 주어진 치료(예컨대, 항-IL-27 항체를 포함하는 조성물을 이용한 치료)로부터 합리적으로 혜택을 받을 수 있는 대상체를 지칭한다.

[0102] 용어 "생체내"는 살아있는 유기체에서 일어나는 과정을 지칭한다.

[0103] 본 명세서에서 사용되는 용어 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭하도록 의도된다(예를 들어, 인간 IL-27에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 IL-27 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 그러나, 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 상이한 종의 다른 IL-27 단백질과 교차-반응성을 가질 수 있다. 그러나, 항체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 특정 결합 검정에서 인간 IL-27에 대한 특이적 결합을 계속해서 나타낸다. 또한, 단리된 항체는 전형적으로 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없다. 일부 양태에서, 상이한 IL-27 특이성을 갖는 "단리된" 항체의 조합은 잘-정의된 조성물로 조합된다.

[0104] 본 명세서에서 사용되는 용어 "단리된 핵산 분자"는 IL-27에 결합하는 항체 또는 항체 부분(예를 들어, V_H, V_L, CDR3)을 암호화하는 핵산을 지칭하고, 항체 또는 항체 부분을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열에 IL-27 이외의 항원에 결합하는 항체 또는 항체 부분을 암호화하는 다른 뉴클레오타이드 서열이 없으며 다른 서열이 자연적으로 인간 게놈 DNA의 핵산 옆에 있을 수 있는 핵산 분자를 지칭하도록 의도된다. 예를 들어, 표 1A에 제시된 서열로부터 선택되는 서열은 본 명세서에 기재된 항-IL-27 항체 단일클론 항체의 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L) 가변 영역을 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 상응한다.

[0105] 본 명세서에서 사용되는 "아이소타입"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 암호화되는 항체 클래스(예를 들어, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 인간 단일클론 항체는 IgG1 아이소타입의 것이다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 인간 단일클론 항체는 IgG2 아이소타입의 것이다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 인간 단일클론 항체는 IgG3 아이소타입의 것이다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 인간 단일클론 항체는 IgG4 아이소타입의 것이다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 항체 아이소타입(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE)의 확인은 당업계에서 일상적이며, 일반적으로 공지된 항체, 공개된 Fc 변이체 서열 및 보존된 서열과의 서열 정렬의 조합을 포함한다.

[0106] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아이소타입 전환"은 항체의 클래스 또는 아이소타입이 하나의 Ig 클래스에서 다른 Ig 클래스 중 하나로 변경되는 현상을 지칭한다.

[0107] 본 명세서에서 사용되는 용어 "KD" 또는 "K_D"는 항체와 항원 사이의 결합 반응의 평형 해리 상수를 지칭한다. K_D 값은 항체 오프-레이트 상수(kd) 대 항체 온-레이트 상수(ka)의 비의 수치적 표현이다. K_D 값은 항원에 대한 항체의 결합 친화성과 반비례한다. K_D 값이 작을수록 항원에 대한 항체의 친화성이 커진다. 친화성은 리간드에 대한 단일 분자의 결합 강도이고, 전형적으로 평형 해리 상수(K_D)에 의해 측정되고 보고되며, 이는 이분자 상호작용의 순서 강도를 평가하고 순위를 매기는 데 사용된다.

[0108] 본 명세서에서 사용되는 용어 "kd" 또는 "k_d"(대안적으로 "koff" 또는 "k_{off}")는 항체/항원 복합체로부터의 항체의 해리에 대한 오프-레이트 상수를 지칭하도록 의도된다. k_d 값은 초당 붕괴 또는 해리되는 복합체의 비율을 수치적 표현이며, sec^{-1}의 단위로 표시된다.

[0109] 본 명세서에서 사용되는 용어 "ka" 또는 "k_a"(대안적으로 "kon" 또는 "k_{on}")는 항체와 항원의 회합에 대한 온-레이트 상수를 지칭하는 것으로 의도된다. ka 값은 항체와 항원의 1 몰(1M) 용액에서 초당 형성되는 항체/항원 복합체의 수의 수치적 표현이며, $M^{-1}sec^{-1}$의 단위로 표시된다.

[0110] 본 명세서에서 사용되는 용어 "백혈구"는 감염성 유기체 및 외래 물질에 대해 신체를 방어하는 데 관여하는 백혈구의 유형을 지칭한다. 백혈구는 골수에서 생성된다. 5가지 주요 유형의 백혈구가 있으며, 다형핵 백혈구(호중구, 호산구, 호염기구) 및 단핵 백혈구(단핵구 및 림프구)의 2가지 주요 그룹으로 세분화된다.

[0111] 본 명세서에서 사용되는 용어 "림프구"는 신체의 면역 방어에 관여하는 백혈구 또는 백혈구의 유형을 지칭한다. 2가지 주요 유형의 림프구: B-세포 및 T-세포가 있다.

[0112] 본 명세서에서 사용되는 용어 "연결된", "융합된" 또는 "융합"은 상호교환적으로 사용된다. 이러한 용어는 화학적 접합 또는 재조합 수단을 포함하는 모든 수단에 의해 2개 이상의 요소 또는 성분 또는 도메인을 함께 연결하는 것을 지칭한다. 화학 접합의 방법(예를 들어, 이종이작용성 가교제를 사용)은 당업계에 공지되어 있다.

[0113] 본 명세서에서 사용되는 "국부 투여" 또는 "국부 전달"은 혈관계를 통한 의도된 표적 조직 또는 부위로의 조성물 또는 작용제의 수송에 의존하지 않는 전달을 지칭한다. 예를 들어, 조성물은 조성물 또는 작용제의 주사 또는 이식 또는 조성물 또는 작용제를 포함하는 장치의 주사 또는 이식에 의해 전달될 수 있다. 표적 조직 또는 부위의 부근에서 국부 투여 후, 조성물 또는 작용제, 또는 이의 하나 이상의 성분은 의도된 표적 조직 또는 부위로 확산될 수 있다.

[0114] 본 명세서에서 사용되는 "MHC 분자"는 2가지 유형의 분자, MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II를 지칭한다. MHC 클래스 I 분자는 특정 CD8+ T 세포에 항원을 제시하고, 및 MHC 클래스 II 분자는 특정 CD4+ T 세포에 항원을 제시한다. APC에 외인성으로 전달된 항원은 주로 MHC 클래스 II와의 회합을 위해 처리된다. 대조적으로, APC에 내인성으로 전달된 항원은 주로 MHC 클래스 I과의 회합을 위해 처리된다.

[0115] 본 명세서에서 사용되는 용어 "단일클론 항체"는 특정 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타내는 항체를 지칭한다. 따라서, 용어 "인간 단일클론 항체"는 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 및 선택적 불변 영역을 갖는 단일 결합 특이성을 나타내는 항체를 지칭한다. 일부 양태에서, 인간 단일클론 항체는 트랜스제닉 비-인간 동물, 예를 들어, 불멸화된 세포에 융합된 인간 중쇄 이식유전자 및 경쇄 이식유전자를 포함하는 게놈을 갖는 트랜스제닉 마우스로부터 얻어진 B 세포를 포함하는 하이브리도마에 의해 생성된다.

[0116] 본 명세서에서 사용되는 용어 "단핵구"는 백혈구의 유형을 지칭하며, 면역 반응을 수행하기 위해 대식세포 및 수지상 세포로 분화할 수 있다.

[0117] 본 명세서에서 사용되는 용어 "자연 살해(natural killer: NK) 세포"는 세포독성 림프구의 유형을 지칭한다. 이들은 소정의 종양 세포를 죽이고, 바이러스 및 다른 세포내 병원체에 대한 선천성 면역뿐만 아니라 항체-의존적 세포-매개성 세포독성(ADCC)에 중요한 역할을 하는 크고 일반적으로 과립형인 비-T, 비-B 림프구이다.

[0118] 하나의 대상에 적용되는 바와 같이 본 명세서에서 사용되는 용어 "자연 발생"은 대상이 자연에서 발견될 수 있다는 사실을 지칭한다. 예를 들어, 자연의 공급원으로부터 단리될 수 있고 실험실에서 인간에 의해 고의적으로 변형되지 않은 유기체(바이러스 포함)에 존재하는 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열은 자연 발생이다.

[0119] 본 명세서에서 사용되는 용어 "비전환된 아이소타입"은 아이소타입 전환이 일어나지 않았을 때 생성되는 중쇄의 동형 클래스를 지칭하고; 비전환된 아이소타입을 암호화하는 CH 유전자는 전형적으로 기능적으로 재배열된 VDJ 유전자의 바로 하류에 있는 첫 번째 CH 유전자이다. 아이소타입 전환은 고전적 또는 비-고전적 아이소타입 전환으로 분류되었다. 고전적 아이소타입 전환은 이식유전자에서 적어도 하나의 전환 서열 영역을 포함하는 재조합 이벤트에 의해 발생한다. 비-고전적 아이소타입 전환은, 예를 들어, 인간 σ_{μ}와 인간 $\sum_{\mu}$(δ-관련 결실) 사이의 상동 재조합에 의해 발생할 수 있다. 특히 이식유전자내 및/또는 염색체내 재조합과 같은 대안적 비-고전적 전환 메커니즘이 발생하여 아이소타입 전환을 달성할 수 있다.

[0120] 본 명세서에서 사용되는 용어 "핵산"은 단일-가닥 또는 이중-가닥 형태 중 하나의 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 및 이들의 중합체를 지칭한다. 구체적으로 제한되지 않는 한, 용어는 참조 핵산과 유사한 결합 특성을 갖고 자연 발생적 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오타이드의 공지된 유사체를 함유하는 핵산을 포함한다. 달리 표시되지 않는 한, 특정 핵산 서열은 또한 이의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어, 축퇴 코돈 치환) 및 상보적 서열뿐만 아니라 명백하게 표시된 서열을 함축적으로 포함한다. 구체적으로, 축퇴 코돈 치환은 하나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081, 1991; Ohtsuka et al., Biol. Chem. 260:2605-2608, 1985; 및 Cassol et al, 1992; Rossolini et al, Mol. Cell. Probes 8:91-98, 1994). 아르기닌 및 류신의 경우, 제2 염기의 변형도 또한 보존적일 수 있다. 용어 핵산은 유전자, 유전자에 의해 암호화되는 cDNA 및 mRNA와 상호교환적으로 사용된다.

[0121] 본 명세서에서 사용되는 폴리뉴클레오타이드는 비변형된 RNA 또는 DNA, 또는 변형된 RNA 또는 DNA일 수 있는 임의의 폴리리보뉴클레오타이드 또는 폴리데옥시리보뉴클레오타이드로 구성될 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 단일-가닥 및 이중-가닥 DNA, 단일-가닥과 이중-가닥 영역의 혼합물인 DNA, 단일-가닥 및 이중-가닥 RNA 및 단일-가닥과 이중-가닥 영역의 혼합물인 RNA, 단일-가닥 또는 보다 전형적으로, 이중-가닥 또는 단일-가닥과 이중-가닥 영역의 혼합물일 수 있는 DNA 및 RNA를 포함하는 하이브리드 분자로 구성될 수 있다. 또한, 폴리뉴클레오타이드는 RNA 또는 DNA, 또는 RNA와 DNA 둘 다를 포함하는 삼중-가닥 영역으로 구성될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한 안정성을 위해 또는 다른 이유로 변형된 하나 이상의 변형된 염기, 또는 DNA 또는 RNA 백본을 포함할 수 있다. "변형된" 염기는, 예를 들어, 트라이틸화된 염기 및 이노신과 같은 특이한 염기를 포함한다. 다양한 변형이 DNA 및 RNA에서 만들어질 수 있고; 따라서, "폴리뉴클레오타이드"는 화학적으로, 효소적으로 또는 대사적으로 변형된 형태를 포함한다.

[0122] 핵산은 또 다른 핵산 서열과 기능적 관계에 놓여 있을 때 "작동 가능하게 연결된다". 예를 들어, 프로모터 또는 인핸서가 서열의 전사에 영향을 주는 경우, 이는 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된다. 전사 조절성 서열과 관련하여, 작동 가능하게 연결된 것은 연결되는 DNA 서열이 인접하고, 2개의 단백질 코딩 영역을 연결하는 데 필요한 경우 인접하고 리딩 프레임에 있음을 의미한다. 전환 서열의 경우, 작동 가능하게 연결된 것은 서열이 전환 재조합에 영향을 미칠 수 있음을 나타낸다.

[0123] 본 명세서에서 사용되는 "비경구 투여", "비경구로 투여된" 및 다른 문법적으로 동등한 어구는 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식, 일반적으로 주사에 의한 투여 방식을 지칭하며, 제한 없이 정맥내, 비강내, 안내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 낭내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관경, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외, 대뇌내, 두개내, 경동맥내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0124] 본 명세서에서 사용되는 용어 "환자"는 예방적 또는 치료적 치료를 받는 인간 및 다른 포유동물 대상체를 포함한다.

[0125] 본 명세서에서 사용되는 용어 "PD-1 길항제"는 PD-1 신호전달 경로를 저해하거나 또는 그렇지 않으면 세포(예를 들어, 면역 세포)에서 PD-1 기능을 저해하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 지칭한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-1에 대한 PD-L1 및/또는 PD-1에 대한 PD-L2의 결합을 차단한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-1에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-L1에 특이적으로 결합한다.

[0126] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열의 맥락에서, 용어 "동일성 백분율"은 아래 기술된 서열 비교 알고리즘(예를 들어, BLASTP 및 BLASTN 또는 당업자가 사용할 수 있는 다른 알고리즘) 중 하나를 사용하거나 또는 육안 검사에 의해 측정된 바와 같이, 최대 관련성을 위해 비교되고 정렬되는 경우, 동일한 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기의 명시된 백분율을 갖는 2개 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다. 응용에 따라, "동일성 백분율"은 비교되는 서열의 영역, 예를 들어, 기능적 도메인 상에 존재할 수 있거나 또는 대안적으로 비교되는 2개의 서열의 전장에 존재할 수 있다. 서열 비교를 위해, 전형적으로 하나의 서열은 테스트 서열이 비교되는 참조 서열로서 작용한다. 서열 비교 알고리즘을 사용할 때, 테스트 및 참조 서열은 컴퓨터에 입력되고, 필요한 경우 하위서열 좌표가 지정되며, 서열 알고리즘 프로그램 매개변수가 지정된다. 그런 다음, 서열 비교 알고리즘은 지정된 프로그램 매개변수에 기초하여 참조 서열에 대한 테스트 서열(들)에 대한 서열 동일성 백분율을 계산한다.

[0127] 비교를 위한 서열의 최적 정렬은, 예를 들어, 문헌[Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)]의 국부 상동성 알고리즘에 의해, 문헌[Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)]의 상동성 정렬 알고리즘에 의해, 문헌[Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)]의 유사성 방법에 대한 조사에 의해, 알고리즘(위스콘신 제네틱스 소프트웨어 패키지(Wisconsin Genetics Software Package)(위스콘신주 매디슨 575 사이언스 드라이브 제네틱스 컴퓨터 그룹)에서의 GAP, BESTFIT, FASTA 및 TFASTA)의 컴퓨터 구현에 의해 또는 육안 검사(일반적으로 문헌[Ausubel et al.] 참조, 아래)에 의해 수행될 수 있다.

[0128] 서열 동일성 및 서열 유사성 백분율을 결정하기에 적합한 알고리즘의 한 예는 문헌[Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)]에 기술되어 있는 BLAST 알고리즘이다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 국립 생명공학 정보 센터(National Center for Biotechnology Information) 웹사이트를 통해 공개적으로 입수 가능하다.

[0129] 본 명세서에서 일반적으로 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직, 장기 및/또는 체액과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0130] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 생리학적으로 적합한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 지칭하며 이들을 포함한다. 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어, 산 부가염 또는 염 부가염을 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌[Berge et al. (1977) *J Pharm Sci* 66:1-19] 참조).

[0131] 본 명세서에서 사용되는 용어 "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 용어는 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생적 아미노산의 인공 화학적 모방체인 아미노산 중합체뿐만 아니라 자연 발생적 아미노산 중합체 및 비-자연 발생적 아미노산 중합체에 적용된다.

[0132] 병태와 관련하여 사용될 때, 본 명세서에서 사용되는 용어 "예방하는"은 조성물을 투여받지 않은 대상체에 비해 대상체에서 의학적 병태의 증상의 빈도를 감소시키거나 또는 증상의 발병을 지연시키는 조성물의 투여를 지칭한다.

[0133] 본 명세서에 기재된 임의의 단백질(항체 또는 단편)에 적용되는 본 명세서에서 사용되는 용어 "정제된" 또는 "단리된"은 자연적으로 생성되는 성분(예를 들어, 단백질 또는 다른 자연 발생적 생물학적 또는 유기 분자), 예를 들어, 단백질을 발현하는 원핵생물에서의 다른 단백질, 지질 및 핵산으로부터 분리 또는 정제되는 폴리펩타이드를 지칭한다. 전형적으로, 폴리펩타이드는 샘플 내 총 단백질의 중량 기준으로 적어도 60%(예를 들어, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97% 또는 99%)를 구성할 때 정제된 것이다.

[0134] 본 명세서에서 사용되는 용어 "예정세포사 단백질 1" 또는 "PD-1"은 CD28 패밀리에 속하는 면역-저해성 수용체인 예정세포사 단백질 1 폴리펩타이드를 지칭하며, 인간의 *PDCD1* 유전자에 의해 암호화된다. PD-1에 대한 대안적인 명칭 또는 동의어는 PDCD1, PD1, CD279 및 SLEB2를 포함한다. PD-1은 생체내에서 이전에 활성화된 T 세포, B 세포 및 골수구성 세포에서 주로 발현되고, 2개의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2에 결합한다. 본 명세서에서 사용

되는 용어 "PD-1"은 인간 PD-1(hPD-1), hPD-1의 변이체, 아이소형 및 종 상동체, 및 hPD-1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 GenBank 등록 번호 AAC51773에서 찾을 수 있다.

[0135] 본 명세서에서 사용되는 용어 "예정사 리간드-1" 또는 "PD-L1"은 PD-1에 대한 결합시 T 세포 활성화 및 사이토카인 분비를 하향 조절하는 PD-1(다른 하나는 PD-L2임)에 대한 2개의 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나이다. PD-L1에 대한 대안적 명칭 및 동의어는 PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 및 B7-H를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "PD-L1"은 인간 PD-L1(hPD-L1), hPD-L1의 변이체, 아이소형 및 종 상동체, 및 hPD-L1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 GenBank 등록 번호 Q9NZQ7에서 찾을 수 있다.

[0136] PD-1은 TCR 신호를 음성으로 조절하는 면역-저해성 단백질로 알려져 있다(Ishida, Y. et al. (1992) EMBO J. 11:3887-3895; Blank, C. et al. (Epub 2006 Dec. 29) Immunol. Immunother. 56(5):739-745). PD-1과 PD-L1 간의 상호작용은 면역 관문으로 작용할 수 있으며, 이는 T-세포 수용체 매개성 증식을 감소시킬 수 있다(Dong et al. (2003) J. Mol. Med. 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100). 면역 억제는 PD-L1 또는 PD-L2와 PD-1의 국부 상호작용을 저해함으로써 역전될 수 있고; PD-1과 PD-L2의 상호작용도 차단되면 효과가 상가된다(Iwai et al. (2002) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66).

[0137] 몇몇 암의 경우, 종양 생존 및 증식은 종양-매개성 면역 관문 조절에 의해 유지된다. 이러한 조절은 항암 면역계 기능의 붕괴를 초래할 수 있다. 예를 들어, 최근 연구는 종양 세포에 의한 PD-L1 또는 PD-L2와 같은 면역 관문 수용체 리간드의 발현이 특히 T 세포를 억제함으로써 종양 미세환경에서 면역계 활성을 하향 조절하고 암 면역 회피를 촉진할 수 있음을 나타내었다. PD-L1은 다양한 인간 암에 의해 풍부하게 발현된다(Dong et al., (2002) Nat Med 8:787-789). PD-L1, PD-1에 대한 수용체는 림프구(예를 들어, 활성화된 T 세포)에서 발현되며, 일반적으로 특히 T 세포를 억제함으로써 면역계를 하향 조절하고 자기-관용(self-tolerance)을 촉진하는 데 관여한다. 그러나, T 세포에서 발현된 PD-1 수용체가 종양 세포의 동족 PD-L1 리간드에 결합하는 경우, 그 결과로 인해 발생한 T 세포 억제는 종양에 대한 손상된 면역 반응(예를 들어, 종양 침윤 림프구의 감소 또는 암 세포에 의한 면역 회피의 확립)에 기여한다.

[0138] 예를 들어, 난소, 신장, 결장직장, 췌장, 간 암 및 흑색종의 대량의 샘플 세트에서, PD-L1 발현은 후속 치료와 상관없이 불량한 예후예측 및 감소된 전체 생존과 상관관계가 있는 것으로 나타났다(예를 들어, 문헌[Dong et al., (2002) Nat Med 8(8):793-800; Yang et al., (2008) Invest Ophthalmol Vis Sci 49(6):2518-2525; Ghebeh et al., (2006) Neoplasia 8:190-198; Hamanishi et al., (2007) Proc Nat Acad Sci USA 104:3360-3365; Thompson et al., (2006) Clin Genitourin Cancer 5:206-211; Nomi et al., (2005) Clin Cancer Res 11:2947-2953; Inman et al., (2007) Cancer 109:1499-1505; Shimauchi et al., (2007) Int J Cancer 121:2585-2590; Gao et al., (2009) Clin Cancer Res 15:971-979; Nakanishi et al., (2007) Cancer Immunol Immunother 56:1173-1182; Hino et al., (2010) Cancer 116(7):1757-1766] 참조). 유사하게는, 종양 림프구에서 PD-1 발현은 유방암(Kitano et al., (2017) ESMO Open 2(2):e000150) 및 흑색종(Kleffel et al., (2015) Cell 162(6):1242-1256)에서 기능장애 T 세포를 표시하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, PD-1/PD-L1/PD-L2 신호 전달 축의 기능에 영향을 미치고/치거나 PD-1과 PD-L1 및/또는 PD-L2 간의 상호작용을 방해하는 것과 같은 PD-1 길항제가 개발되었으며, 이는 면역 세포-종양 세포 상호작용의 조절을 통해 기능하는 신규한 클래스의 항-종양 저해제를 나타낸다.

[0139] 본 명세서에서 사용되는 용어 "재배열된" V 세그먼트가 각각 완전한 V_H 또는 V_L 도메인을 본질적으로 암호화하는 입체형태에서 D-J 또는 J 세그먼트에 바로 인접하여 위치하는 중쇄 또는 경쇄 면역글로불린 유전자좌의 배열을 지칭한다. 재배열된 면역글로불린 유전자 유전자좌는 생식세포계열 DNA와 비교하여 확인될 수 있고; 재배열된 유전자좌는 적어도 하나의 재조합된 7량체/9량체 상동성 요소를 가질 것이다.

[0140] 본 명세서에서 사용되는 용어 "재조합 숙주 세포"(또는 간단히 "숙주 세포")는 재조합 발현 벡터가 도입된 세포를 지칭하도록 의도된다. 이러한 용어는 특정 대상체 세포뿐만 아니라 이러한 세포의 자손을 또한 지칭하는 것으로 의도됨을 이해하여야 한다. 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 후속 세대에서 소정의 변형이 발생할 수 있기 때문에, 이러한 자손은 실제로 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만 여전히 본 명세서에서 사용되는 용어 "숙주 세포"의 범위 내에 포함된다.

[0141] 본 명세서에서 사용되는 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 모든 인간 항체, 예컨대, (a) 인간 면역글로불린 유전자에 대해 트랜스제닉 또는 트랜스염색체성인 동물(예를 들어, 마

우스)로부터 단리된 항체 또는 이로부터 제조된 하이브리도마, (b) 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포, 예를 들어, 트랜스펙토마(transfectoma)로부터 단리된 항체, (c) 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 및 (d) 인간 면역글로불린 유전자 서열을 다른 DNA 서열에 스플라이싱하는 것을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 특정 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열이 생식세포계열 유전자에 의해 암호화되는 가변 및 불변 영역을 포함하지만, 예를 들어, 항체 성숙 동안 발생하는 후속 재배열 및 돌연변이를 포함한다. 당업계에 공지되어 있는 바와 같이(예를 들어, 문헌[Lonberg (2005) Nature Biotech. 23(9):1117-1125] 참조), 가변 영역은 외래 항원에 특이적인 항체를 형성하도록 재배열하는 다양한 유전자에 의해 암호화되는 항원 결합 도메인을 포함한다. 재배열 이외에, 가변 영역은 외래 항원에 대한 항체의 친화성을 증가시키기 위해 다중 단일 아미노산 변화(체세포 돌연변이 또는 초돌연변이로 지칭됨)에 의해 추가로 변형될 수 있다. 불변 영역은 항원에 대한 추가 반응(즉, 아이소타입 전환)으로 변경될 것이다. 따라서, 항원에 반응하여 경쇄 및 중쇄 면역글로불린 폴리펩타이드를 암호화하는 재배열되고 체세포 돌연변이된 핵산 분자는 원래의 핵산 분자와 서열 동일성을 갖지 않을 수 있지만, 대신에 실질적으로 동일 또는 유사할 것이다(즉, 적어도 80%의 동일성을 가짐).

[0142] 본 명세서에서 사용되는 용어 "참조 항체"("참조 mAb"와 상호교환적으로 사용됨) 또는 "참조 항원-결합 단백질"은 IL-27의 특정 에피토프에 결합하며 그 자체와 하나 이상의 별개의 항체 사이의 관계를 확립하는 데 사용되는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭하되, 관계는 IL-27 상의 동일한 에피토프에 대한 참조 항체 및 하나 이상의 별개의 항체의 결합이다. 본 명세서에서 사용되는 용어는 경쟁자로서 본 명세서에 기재된 것과 같은 테스트 또는 검정(예를 들어, 경쟁적 결합 검정)에 유용한 항-IL-27 항체를 의미하되, 검정은 동일한 에피토프에 결합하는 하나 이상의 별개의 항체의 발견, 확인 또는 개발에 유용하다.

[0143] 본 명세서에서 사용되는 용어 "특이적 결합", "선택적 결합", "선택적으로 결합하다" 및 "특이적으로 결합하다"는 미리 결정된 항원 상의 에피토프에 결합하는 항체를 지칭한다. 전형적으로, 항체는 피분석물로서 재조합 인간 IL-27 및 리간드로서 항체를 사용하는 BIACORE 2000 기기에서 표면 플라스몬 공명(SPR) 기술에 의해 결정되는 바와 같이, 대략 10^{-6} M 미만, 예컨대, 대략 10^{-7}, 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만 또는 심지어 그보다 낮은 평형 해리 상수(K_D)로 결합하고, 미리 결정된 항원 또는 밀접하게-관련된 항원 이외의 비-특이적 항원(예를 들어, BSA, 카제인)에 대한 결합에 대한 친화성보다 적어도 2-배 더 큰 친화성으로 미리 결정된 항원에 결합한다. 소정의 양태에서, 미리 결정된 항원에 대한 결합이 미리 결정된 항원 또는 밀접하게-관련된 항원 이외의 비-특이적 항원(예를 들어, BSA, 카제인)에 대한 결합에 대한 항체의 친화성보다 적어도 2-배 더 큰 친화성으로 발생하는 경우 IL-27에 특이적으로 결합하는 항체는 피분석물로서 재조합 인간 IL-27 및 리간드로서 항체를 사용하는 BIACORE 2000 기기에서 표면 플라스몬 공명(SPR) 기술에 의해 결정될 때, 대략 100nM(10^{-7} M) 미만, 선택적으로 대략 50nM(5×10^{-8} M) 미만, 선택적으로 대략 15nM(1.5×10^{-8} M) 미만, 선택적으로 대략 10nM(10^{-8} M) 미만, 선택적으로 대략 5nM(5×10^{-9} M) 미만, 선택적으로 대략 1nM(10^{-9} M) 미만, 선택적으로 대략 0.1nM(10^{-10} M) 미만, 선택적으로 대략 0.01nM(10^{-11} M) 미만 또는 심지어 그보다 낮은 평형 해리 상수(K_D)로 결합한다. 어구 "항원을 인식하는 항체" 및 "항원에 특이적인 항체"는 본 명세서에서 용어 "항원에 특이적으로 결합하는 항체"와 상호교환적으로 사용된다.

[0144] 본 명세서에서 사용되는 용어 "STAT1 인산화"는 인간의 *STAT1* 유전자에 의해 암호화되는 전사 인자인, 전사 1의 신호 변환기 및 활성제(Signal Transducer and Activator of Transcription 1: STAT1) 폴리펩타이드의 인산화를 지칭한다. STAT 분자는 전사 인자로 작용하기 위해 핵으로 전위되는 동종- 또는 이종이량체를 형성함으로써 활성화 및 이량체화를 초래하는 수용체 관련 카이네이스에 의해 인산화된다. STAT1은 IL-27을 포함한 몇몇 리간드를 통한 신호전달에 반응하여 활성화(즉, 인산화)될 수 있다. IL-27R을 통한 IL-27 신호전달은 STAT1(pSTAT1)의 인산화를 초래한다. STAT1은 세포의 생존, 생존 능력 또는 병원체 반응과 관련된 유전자 발현에 핵심적인 역할을 한다. IL-27 신호전달의 결과로서 STAT1 인산화를 결정하는 방법은 인산화된 STAT1을 특이적으로 인식하는 항체로 표지된 세포의 유세포 분석을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다(예를 들어, 문헌[Tochizawa et al., (2006) J Immunol Methods 313(1-2):29-37] 참조).

[0145] 본 명세서에서 사용되는 용어 "STAT3 인산화"는 인간의 *STAT3* 유전자에 의해 암호화되는 전사 인자인, 전사 3의 신호 변환기 및 활성제(Signal Transducer and Activator of Transcription 3: STAT3) 폴리펩타이드의 인산화를 지칭한다. STAT3은 세포 자극에 반응하여 다양한 유전자의 발현을 매개하므로, 세포 성장 및 세포자멸사와 같은 많은 세포 과정에서 핵심적인 역할을 한다. IL-27 신호전달의 결과로서 STAT3 인산화를 결정하는 방법은

인산화된 STAT3을 특이적으로 인식하는 항체로 표지된 세포 또는 세포 추출물의 분석을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다(예를 들어, 문헌[Fursov et al., (2011) Assay Drug Dev Technol 9(4):420-429] 참조).

[0146] 본 명세서에서 사용되는 용어 "전환 서열"은 전환 재조합을 담당하는 DNA 서열을 지칭한다. 전형적으로 μ 전환 영역인 "전환 공여체" 서열은 전환 재조합 중에 결실되는 구성 영역의 5'(즉, 상류)일 것이다. "전환 수여체" 영역은 결실될 구성 영역과 대체 불변 영역(예를 들어, γ, ε 등)의 사이에 있을 것이다. 재조합이 항상 발생하는 특정 부위가 없기 때문에, 최종 유전자 서열은 전형적으로 이 구성에서 예측할 수 없을 것이다.

[0147] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 방법 및 조성물은 면역 장애가 있는 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 용어 "비-인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어, 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대, 비-인간 영장류, 양, 개, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다.

[0148] 핵산의 경우, 용어 "실질적인 상동성"은 최적으로 정렬되고 비교될 때, 적절한 뉴클레오타이드 삽입 또는 결실이 있는 2개의 핵산 또는 이의 지정된 서열이 뉴클레오타이드의 적어도 약 80%, 일반적으로 뉴클레오타이드의 적어도 약 90% 내지 95%, 보다 바람직하게는 적어도 약 98% 내지 99.5%에서 동일함을 나타낸다. 대안적으로, 세그먼트가 선택적 혼성화 조건하에 가닥의 상보체에 혼성화될 때 실질적인 상동성이 존재한다.

[0149] 2개의 서열 사이의 동일성 백분율은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입되어야 하는 갭의 수 및 각 갭의 길이를 고려하여 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다(즉, 상동성% = 동일한 위치의 수/위치의 총 수 ×100). 서열의 비교 및 2개의 서열 사이의 동일성 백분율의 결정은 아래의 비제한적인 예에 기재되어 있는 바와 같은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다.

[0150] 2개의 뉴클레오타이드 서열 사이의 동일성 백분율은 NWSgapdna.CMP 행렬 및 40, 50, 60, 70 또는 80의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중치를 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지(http://www.gcg.com에서 입수 가능함)의 GAP 프로그램을 사용하여 결정될 수 있다. 2개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이의 동일성 백분율은 또한 PAM120 가중치 잔기 표(weight residue table), 12의 갭 길이 패널티 및 4의 갭 패널티를 사용하여 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합되어 있는 E. Meyers 및 W. Miller(CABIOS, 4:11-17(1989))의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다. 또한, 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성 백분율은 Blossum 62 행렬 또는 PAM250 행렬, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중치를 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지(http://www.gcg.com에서 입수 가능함)의 GAP 프로그램에 통합되어 있는 Needleman 및 Wunsch(*J. Mol. Biol.* (48):444-453(1970)) 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0151] 본 개시내용의 핵산 및 단백질 서열은, 예를 들어, 관련 서열을 확인하기 위해 공개 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위해 "질의 서열"로서 추가로 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌[Altschul, *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램(버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다. BLAST 뉴클레오타이드 검색은 본 개시내용의 핵산 분자와 상동인 뉴클레오타이드 서열을 얻기 위해 NBLAST 프로그램, 점수 = 100, 단어 길이 = 12로 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은 본 개시내용의 단백질 분자와 상동인 아미노산 서열을 얻기 위해 XBLAST 프로그램, 점수 = 50, 단어 길이 = 3으로 수행될 수 있다. 비교 목적을 위한 갭 정렬을 얻기 위해, 문헌[Altschul *et al.*, (1997) *Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-3402]에 기술되어 있는 바와 같이 갭 BLAST가 이용될 수 있다. BLAST 및 갭 BLAST 프로그램을 이용할 때, 각 프로그램(예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 기본 매개변수가 사용될 수 있다. http://www.ncbi.nlm.nih.gov를 참조한다.

[0152] 핵산은 전체 세포, 세포 용해물, 또는 부분적으로 정제된 또는 실질적으로 순수한 형태로 존재할 수 있다. 핵산은 알칼리/SDS 치료, CsCl 밴딩, 칼럼 크로마토그래피, 아가로스 겔 전기영동 및 기타 당업계에 잘 알려진 것을 비롯한 표준 기법에 의해 다른 세포 성분 또는 기타 오염 물질, 예를 들어, 다른 세포 핵산 또는 단백질로부터 정제될 때 "단리"되거나 또는 "실질적으로 순수하게 된다". 문헌[F. Ausubel, *et al.*, ed. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)]을 참조한다.

[0153] 본 개시내용의 핵산 조성물은 종종 천연 서열(변형된 제한 부위 등은 제외)에 있지만, cDNA, 게놈 또는 이들의 혼합물로부터 유전자 서열을 제공하기 위한 표준 기법에 따라 돌연변이될 수 있다. 코딩 서열의 경우, 이러한 돌연변이는 목적하는 바와 같이 아미노산 서열에 영향을 미칠 수 있다. 특히, 천연 V, D, J, 불변, 스위치 및 본 명세서에 기재된 기타 이러한 서열과 실질적으로 상동이거나 또는 이로부터 유래되는 DNA 서열이 상정된다(여기서 "유래되는"은 서열이 동일하거나 또는 또 다른 서열로부터 변형됨을 나타냄).

[0154] 본 명세서에서 사용되는 용어 "STING"(대안적으로 TMEM173)은 직접적인 세포질 DNA 센서 및 어댑터 단백질 모두

로서 기능하는 단백질인 인터페론 유전자의 자극제를 지칭한다. 인간에서, STING은 *TMEM173* 유전자에 의해 암호화된다. STING은 선천성 면역에서 중요한 역할을 한다. STING은 세포가 바이러스, 마이코박테리아 및 세포내 기생충과 같은 세포내 병원체에 감염될 때 유형 I 인터페론 생성을 유도한다. STING에 의해 매개되는 유형 I 인터페론은 이를 분비하는 동일한 세포와 주변 세포에 결합하여 감염된 세포 및 주변 세포를 국부 감염으로부터 보호한다. STING에 대한 예시적인 아미노산 서열은 등록 번호 NP_001288667로 NCBI Genbank 데이터베이스에 의해 제공된다.

[0155] 용어 "T 세포"는 세포 표면 상의 T 세포 수용체의 존재에 의해 다른 백혈구와 구별될 수 있는 백혈구의 유형을 지칭한다. T_H1, T_H2, T_H3, T_H17, T_H9 및 T_{FH} 세포를 포함하는 T 헬퍼 세포(T_H 세포 또는 $CD4^+$ T 세포로도 알려짐) 및 하위유형, 세포독성 T 세포(T_C 세포, $CD8^+$ T 세포, 세포독성 T 림프구, T-살해 세포, 살해 T 세포로도 알려짐), 중심 기억 T 세포(T_{CM} 세포), 효과기 기억 T 세포(T_{EM} 및 T_{EMRA} 세포) 및 상주 기억 T 세포(T_{RM} 세포)를 포함하는 기억 T 세포 및 하위유형, $CD4^+$ $FOXP3^+$ T_{reg} 세포, $CD4^+FOXP3^-$ T_{reg} 세포, Tr1 세포, Th3 세포 및 $T_{reg}17$ 세포를 포함하는 조절성 T 세포(T_{reg} 세포 또는 억제 T 세포로도 알려짐) 및 하위유형, 자연 살해 T 세포(NKT 세포로도 알려짐), 점막 관련 불변 T 세포(MAIT) 및 $V\gamma9/V\delta2$ T 세포를 포함하는 감마 델타 T 세포($\gamma\delta$ T 세포)를 을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 T 세포의 여러 서브세트가 있다. 전술한 또는 언급되지 않은 T 세포 중 임의의 하나 이상은 본 개시내용의 사용 방법을 위한 표적 세포 유형일 수 있다.

[0156] 본 명세서에서 사용되는 용어 "T 세포-매개성 반응"은 효과기 T 세포(예를 들어, $CD8^+$ 세포) 및 헬퍼 T 세포(예를 들어, $CD4^+$ 세포)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 T 세포에 의해 매개되는 임의의 반응을 지칭한다. T 세포 매개성 반응은, 예를 들어, T 세포 세포독성 및 증식을 포함한다.

[0157] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료학적 유효량", 또는 "치료학적 유효 용량" 또는 본 명세서에서 사용되는 유사한 용어는 목적하는 생물학적 또는 의학적 반응(예를 들어, 암의 하나 이상의 증상의 개선)을 유도할 작용제(예를 들어, 항-IL-27 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 양을 의미하도록 의도된다.

[0158] 본 명세서에서 사용되는 용어 "TAM 수용체"는 TAM 수용체 단백질 타이로신 카이네이스(TYRO3, AXL 및 MER)를 지칭한다. TAM 수용체는 면역계 항상성의 조절에 관여한다. 암 환경에서, TAM 수용체는 종양 발달의 시작 및 진행을 제어하는 동시에 다양한 면역 세포의 관련 항-종양 반응을 제어하는 이중 조절 역할을 한다. TAM 수용체에 대한 추가 설명은 문헌[Paolino and Penninger (2016) Cancers 8(97): doi:10.3390/cancers8100097]에서 찾을 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "TAM 수용체 저해제" 또는 "TAM 저해제"는 TAM 수용체의 기능 또는 활성을 저해, 차단 또는 감소시키는 작용제를 지칭한다.

[0159] 본 명세서에서 사용되는 용어 "TIGIT" 또는 "Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T-세포 면역수용체"는 달리 표시되지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 TIGIT를 지칭한다. TIGIT는 또한 당업계에서 DKFZp667A205, FLJ39873, V-set 및 면역글로불린 도메인-함유 단백질 9, V-set 및 막관통 도메인-함유 단백질 3, VSIG9, VSTM3 및 WUCAM으로도 알려져 있다. 용어는 또한 TIGIT의 자연 발생적 변이체, 예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 TIGIT의 아미노산 서열은 UniProt 등록 번호 Q495A1에서 찾을 수 있다.

[0160] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 본 명세서에 기재된 치료적 또는 예방적 처치를 지칭한다. "치료" 방법은 장애 또는 재발성 장애의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 지연, 이의 중증도를 감소시키거나 또는 개선하기 위해, 또는 이러한 치료가 없을 때 예상되는 것 이상으로 대상체의 생존을 연장시키기 위해, 본 개시내용의 인간 항체를 이러한 치료를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 특정 항원에 대한 향상된 면역 반응을 필요로 하는 대상체 또는 궁극적으로 이러한 장애를 얻을 수 있는 대상체에게 투여하는 것을 이용한다.

[0161] 본 명세서에서 사용되는 용어 "종양 미세환경"(대안적으로 "암 미세환경"; 약어로 TME)은 주변 혈관뿐만 아니라 면역 세포, 섬유아세포, 골수-유래 염증성 세포 및 림프구를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 비-암성 세포를 포함하여 종양 또는 신생물이 존재하는 세포 환경 또는 환경을 지칭한다. 신호전달 분자 및 세포외 매트릭스도 또한 TME를 포함한다. 종양과 주변 미세환경은 밀접하게 관련되어 있으며 끊임없이 상호작용한다. 종양은 세포외 신호를 방출하고, 종양 혈관신생을 촉진하며, 말초 면역 관용을 유도함으로써 미세환경에 영향을 미칠 수 있

는 반면, 미세환경에서 면역 세포는 종양 세포의 성장 및 진화에 영향을 미칠 수 있다.

[0162] 본 명세서에서 사용되는 용어 "재배열되지 않은" 또는 "생식세포계열 배열"은 V 세그먼트가 D 또는 J 세그먼트에 바로 인접하도록 재조합되지 않은 배열을 지칭한다.

[0163] 본 명세서에서 사용되는 용어 "벡터"는 연결된 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하도록 의도된다. 벡터의 한 유형은 추가적인 DNA 세그먼트가 연결될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 지칭하는 "플라스미드"이다. 벡터의 또 다른 유형은 추가적인 DNA 세그먼트가 바이러스 게놈에 연결될 수 있는 바이러스 벡터이다. 소정의 벡터는 이들이 도입되는 숙주 세포에서 자체 복제할 수 있다(예를 들어, 세균 복제 기점을 갖는 세균 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터). 다른 벡터(예를 들어, 비-에피솜 포유동물 벡터)는 숙주 세포로 도입시 숙주 세포의 게놈에 통합되어 숙주 게놈과 함께 복제될 수 있다. 더욱이, 소정의 벡터는 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본 명세서에서 "재조합 발현 벡터"(또는 간단히 "발현 벡터")로 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기법에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드의 형태이다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "벡터"는 플라스미드가 가장 일반적으로 사용되는 벡터의 형태이므로 상호교환적으로 사용될 수 있다. 그러나, 본 개시내용은 동등한 기능을 하는 바이러스 벡터(예를 들어, 복제 결함성 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-관련 바이러스)와 같은 이러한 다른 형태의 발현 벡터를 포함하도록 의도된다.

[0164] 달리 정의되지 않으면, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술 분야에서 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 또한 현재 개시된 방법 및 조성물의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 아래에 기재되어 있다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고 문헌은 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0165] II. 개시내용의 방법

[0166] 본 개시내용의 일부 양태는 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법에 관한 것이며, 해당 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 일부 양태는 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 일부 양태는 세포에서 STAT1 및/또는 STAT3 인산화를 저해하거나 또는 감소시키는 방법에 관한 것이며, 해당 방법은 세포를 본 개시내용에 의해 제공된 단리된 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포에서 STAT1 및/또는 STAT3 인산화를 저해하거나 또는 감소시킨다. 본 개시내용의 일부 양태는 세포에서 CD161 발현의 저해를 저해하거나 또는 감소시키는 방법에 관한 것이며, 해당 방법은 세포를 본 개시내용에 의해 제공된 단리된 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포에서 CD161 발현의 저해를 저해하거나 또는 감소시킨다. 본 개시내용의 일부 양태는 세포에서 PD-L1 발현을 저해하거나 또는 감소시키는 방법에 관한 것이며, 해당 방법은 세포를 본 개시내용에 의해 제공된 단리된 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포에서 PD-L1 발현을 저해하거나 또는 감소시킨다. 본 개시내용의 일부 양태는 세포에서 TIM-3 발현을 변경하는 방법에 관한 것이며, 해당 방법은 세포를 본 개시내용에 의해 제공된 단리된 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 TIM-3 발현을 변경한다. 본 개시내용의 일부 양태는 세포로부터 하나 이상의 사이토카인의 분비를 유도하거나 또는 향상시키는 방법에 관한 것이며, 해당 방법은 세포를 본 개시내용에 의해 제공된 단리된 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포로부터 하나 이상의 사이토카인의 PD-1 매개성 분비를 유도하거나 또는 향상시킨다.

[0167] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.003 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 (i) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 37번 내지 56번 아미노산, (ii) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 142번 내지 164번 아미노산 또는 (iii) (i)과 (ii) 모두 중 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 치료 기간, 예를 들어, 28일, 56일 또는 84일 동안 pSTAT1 저해 수준의 IC90을 유지하기에 충분한 용량, 즉, 약 0.7 ㎍/㎖ 이상으로 투여된다.

[0168] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.006 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 0.009 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 0.01 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 0.03 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 0.06 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 0.09 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 0.1 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 0.3 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg,

적어도 약 0.6 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 0.9 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 1 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 1 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 3 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 6 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 10 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 13 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 13 mg/kg 내지 적어도 약 18 mg/kg, 적어도 약 13 mg/kg 내지 적어도 약 16 mg/kg, 적어도 약 16 mg/kg 내지 적어도 약 20 mg/kg, 적어도 약 16 mg/kg 내지 적어도 약 18 mg/kg, 적어도 약 3 mg/kg 내지 적어도 약 18 mg/kg, 적어도 약 6 mg/kg 내지 적어도 약 15 mg/kg, 적어도 약 13 mg/kg 내지 적어도 약 18 mg/kg 또는 적어도 약 10 mg/kg 내지 적어도 약 15 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.006 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 적어도 약 0.009 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 적어도 약 0.01 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 적어도 약 0.03 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 적어도 약 0.06 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 적어도 약 0.09 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 적어도 약 0.1 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 적어도 약 0.3 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 적어도 약 0.6 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 적어도 약 0.9 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 적어도 약 1 mg/kg 내지 적어도 약 10 mg/kg, 적어도 약 1 mg/kg 내지 적어도 약 9 mg/kg, 적어도 약 3 mg/kg 내지 적어도 약 9 mg/kg, 적어도 약 1 mg/kg 내지 적어도 약 6 mg/kg, 적어도 약 3 mg/kg 내지 적어도 약 6 mg/kg 또는 적어도 약 1 mg/kg 내지 적어도 약 3 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0169] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.003 mg/kg, 적어도 약 0.006 mg/kg, 적어도 약 0.009 mg/kg, 적어도 약 0.01 mg/kg, 적어도 약 0.03 mg/kg, 적어도 약 0.06 mg/kg, 적어도 약 0.09 mg/kg, 적어도 약 0.1 mg/kg, 적어도 약 0.3 mg/kg, 적어도 약 0.6 mg/kg, 적어도 약 0.9 mg/kg, 적어도 약 1.0 mg/kg, 적어도 약 2 mg/kg, 적어도 약 3 mg/kg, 적어도 약 4 mg/kg, 적어도 약 5 mg/kg, 적어도 약 6 mg/kg, 적어도 약 7 mg/kg, 적어도 약 8 mg/kg, 적어도 약 9 또는 적어도 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 11 mg/kg, 적어도 약 12 mg/kg, 적어도 약 13 mg/kg, 적어도 약 14 mg/kg, 적어도 약 15 mg/kg, 적어도 약 16 mg/kg, 적어도 약 17 mg/kg, 적어도 약 18 mg/kg, 적어도 약 19 또는 적어도 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.003 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.006 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.009 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.01 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.03 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.06 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.09 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.1 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.3 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.6 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.9 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 1.0 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 2 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 3 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 4 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 6 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 7 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 8 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 9 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 11 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 12 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 13 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 14 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 15 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 16 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 17 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 18 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 19 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0170] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 약 4주마다 1

회, 약 6주마다 1회, 약 8주마다 1회 또는 약 12주마다 1회 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 투여된다.

[0171] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 0.3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 1 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 2 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 5 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 6 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 7 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 8 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 9 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 10 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 11 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 12 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 13 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 14 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 15 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 16 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 17 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 18 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 19 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 매주 1회 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0172] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 0.3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 1 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 2 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 5 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 6 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 7 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 8 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 9 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 10 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 11 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 12 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 13 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 14 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 15 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 16 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 17 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 18 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 19 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 2주마다 1회 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다.

[0173] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 0.3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 1 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 2 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 4 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 5 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 6 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 7 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 8 ㎎/㎏의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 9 ㎎/㎏의 용량으로 투

여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 11 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 12 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 13 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 14 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 15 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 17 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 18 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 19 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 3주마다 1회 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0174] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 0.3 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 1 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 2 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 3 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 4 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 6 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 7 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 8 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 9 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 11 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 12 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 13 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 14 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 15 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 16 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 17 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 18 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 19 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 약 4주마다 1회 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0175] 본 개시내용의 소정의 양태는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 암은 카포시 육종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 골수아세포 전골수세포 골수단핵구 단핵구 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성(과립구) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 맨틀 세포 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 버킷 림프종 및 변연부 B 세포 림프종, 진성다혈구증 림프종, 호지킨 질환, 비-호지킨 질환, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 고체 종양, 육종 및 암종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 골육종, 척색종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 윤활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 육종, 결장직장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평 세포 암종, 기저세포 암종, 선암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 유두 선암종, 낭포선암종, 수질 암종, 기관지원성 암종, 신장 세포 암종(RCC), 간세포 암종(HCC), 간세포암, 담관 암종, 융모막암종, 정상피종, 배아 암종, 윌름스 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환 종양, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막종, 송과체종, 혈관모세포종, 청각 신경종, 희소돌기아교종, 수막종, 흑색종, 신경아세포종, 망막아세포종, 비인두 암종, 식도암종, 기저세포 암종, 담도암, 방광암, 골암, 뇌 및 중추 신경계(CNS) 암, 자궁경부암, 융모막 암종, 결장직장암, 결합조직암, 소화기암, 자궁내막암, 식도암, 눈암, 두경부암, 위암, 상피내 신생물, 신장 암, 후두암, 간 암, 폐암(소세포, 대세포), 흑색종, 신경아세포종; 구강암(예를 들어, 입술, 혀, 입 및 인두), 난소암, 췌장암, 망막아세포종, 횡문근육종, 직장암; 호흡기암, 육종, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암 및 비뇨기계암 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 암은 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암), 육종, 고환암, 난소암, 췌장암, 유방암(예를 들어, 삼중-음성 유방암), 흑색종, 두경부암(예를 들어, 편평 두경부암), 결장직장암, 방광암, 자궁내막암, 전립선암, 갑상선암, 간세포 암종, 위암, 뇌암, 림프종(예를 들어, DL-BCL),

백혈병(예를 들어, AML) 또는 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종, 예를 들어, 투명 세포 RCC 및/또는 비-투명 세포 RCC)으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 방법은 암에 대한 다른 요법과 함께 수행될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 방사선, 수술, 표적화된 또는 세포독성 화학요법, 화학방사선요법, 호르몬 요법, 면역요법, 유전자 요법, 세포 이식 요법, 정밀 의학, 게놈 편집 요법 또는 기타 약물요법과 동시에, 이전에 또는 이후에 대상체에게 투여될 수 있다.

[0176] 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 부분적으로 투여 경로에 의존하는 다양한 방법을 사용하여 대상체, 예를 들어, 인간 대상체에 투여될 수 있다. 경로는, 예를 들어, 정맥내 주사 또는 주입(IV), 피하 주사(SC), 복강내(IP) 주사, 근육내 주사(IM) 또는 척추강내 주사(IT)일 수 있다. 주사는 볼루스 또는 연속 주입일 수 있다.

[0177] 투여는, 예를 들어, 국부 주입, 주사에 의해 또는 이식에 의해 달성될 수 있다. 이식은 막, 예컨대, 실라스틱 막 또는 섬유를 포함하는 다공성, 비-다공성 또는 젤라틴성 물질일 수 있다. 이식은 대상체에 대한 조성물의 지속적 또는 주기적 방출을 위해 구성될 수 있다. 예를 들어, 이들 각각의 개시내용 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 미국 공개 제20080241223호; 미국 특허 제5,501,856호; 제4,863,457호; 및 제3,710,795호; EP488401; 및 EP 430539를 참조한다. 조성물은, 예를 들어, 확산성, 침식성 또는 대류성 시스템, 예를 들어, 삼투 펌프, 생분해성 이식물, 전기확산 시스템, 전기삼투 시스템, 증기압 펌프, 전해 펌프, 발포성 펌프, 압전 펌프, 침식-기반 시스템 또는 전기기계 시스템에 기반한 이식 가능한 장치에 의해 대상체에게 전달될 수 있다.

[0178] 일부 양태에서, 항-IL-27 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 국부 투여에 의해 대상체에게 치료학적으로 전달된다.

[0179] 소정의 양태에서, 투여 경로는, 예를 들어, 경구, 정맥내, 복강내, 대뇌내(실질내), 뇌실내, 근육내, 피하, 안구내, 동맥내, 문맥내 또는 병변내 경로에 의한 주사를 통해; 지속 방출 시스템 또는 이식 장치에 의한 공지된 방법과 부합한다. 소정의 양태에서, 조성물은 볼루스 주사에 의해, 또는 주입에 의해 연속적으로 또는 이식 장치에 의해 투여될 수 있다. 소정의 양태에서, 병용 요법의 개별 요소는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0180] 소정의 양태에서, 조성물은 막, 스폰지 또는 목적하는 분자가 흡수되거나 또는 캡슐화된 또 다른 적절한 물질의 이식을 통해 국부적으로 투여될 수 있다. 소정의 양태에서, 이식 장치가 사용되는 경우, 장치는 임의의 적합한 조직 또는 장기에 이식될 수 있고, 목적하는 분자의 전달은 확산, 시간-방출 볼루스 또는 연속 투여를 통해 이루어질 수 있다. 소정의 양태에서, 생체외 방식으로 항-IL-27 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 예에서, 환자로부터 제거된 세포, 조직 및/또는 장기는 항-IL-27 항체를 포함하는 약제학적 조성물에 노출된 후, 세포, 조직 및/또는 장기는 후속적으로 환자에게 다시 이식된다.

[0181] 소정의 양태에서, 항-IL-27 항체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 유전자 조작된 소정의 세포를 이식하여 폴리펩타이드를 발현 및 분비함으로써 전달될 수 있다. 소정의 양태에서, 이러한 세포는 동물 또는 인간 세포일 수 있고, 자가, 이종(heterologous) 또는 이종(xenogeneic)일 수 있다. 소정의 양태에서, 세포는 불멸화될 수 있다. 소정의 양태에서, 면역학적 반응의 가능성을 줄이기 위해, 세포는 주변 조직의 침윤을 피하기 위해 캡슐화될 수 있다. 소정의 양태에서, 캡슐화 물질은 전형적으로 단백질 산물(들)의 방출은 허용하지만 환자의 면역계 또는 주변 조직의 다른 유해한 요인에 의한 세포의 파괴를 방지하는 생체적합성, 반투과성 중합체 인클로저(enclosure) 또는 막이다.

[0182] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 대상체는 에오탁신-1(CCL11), TARC(CCL17), VEGF-A, IL-7, IL-8, MCP-1, MCP-4 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 증가된 발현을 나타내되; 하나 이상의 바이오마커의 증가된 발현은 투여 전 하나 이상의 바이오마커의 발현에 상대적이다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 대상체는 에오탁신-1(CCL11)의 증가된 발현을 나타내되, 에오탁신-1(CCL11)의 증가된 발현은 투여 전 에오탁신-1(CCL11)의 발현에 상대적이다.

[0183] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 대상체는 TARC(CCL17)의 증가된 발현을 나타내되, TARC(CCL17)의 증가된 발현은 투여 전 TARC(CCL17)의 발현에 상대적이다.

[0184] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 대상체는 VEGF-A의 증가된 발현을 나타내되, VEGF-A의 증가된 발현은 투여 전 VEGF-A의 발현에 상대적이다.

[0185] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 대상체는 IL-7의 증가된 발현을 나타내되, IL-7의 증가된 발현은 투여 전 IL-7의 발현에 상대적이다.

[0186] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 대상체는 IL-8의 증가된 발현을 나타내되, IL-8의 증가된 발현은 투여 전 IL-8의 발현에 상대적이다.

[0187] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 대상체는 MCP-1의 증가된 발현을 나타내되, MCP-1의 증가된 발현은 투여 전 MCP-1의 발현에 상대적이다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 투여한 후, 대상체는 MCP-4의 증가된 발현을 나타내되, MCP-4의 증가된 발현은 투여 전 MCP-4의 발현에 상대적이다.

[0188] A. 항-IL-27 항체 및 이의 항원 결합 부분

[0189] 본 개시내용의 소정의 양태는 IL-27p28에 특이적으로 결합하며 IL-27, 특히 인간 IL-27을 길항하는 항체 및 이의 항원 결합 부분을 투여하는 방법에 관한 것이다.

[0190] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 대상체의 세포에서 STAT1 및/또는 STAT3 인산화를 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 pSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)을 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 항체 또는 이의 항원 결합 부분(예를 들어, 본 명세서에 개시된 항-IL-27 항체)의 투여 전 pSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)에 비해 pSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)을 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 항체 또는 이의 항원 결합 부분(예를 들어, 본 명세서에 개시된 항-IL-27 항체)의 투여 전 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)에 비해 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)을 적어도 약 90%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 항체 또는 이의 항원 결합 부분(예를 들어, 본 명세서에 개시된 항-IL-27 항체)의 투여 전 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)에 비해 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)을 적어도 약 91%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 항체 또는 이의 항원 결합 부분(예를 들어, 본 명세서에 개시된 항-IL-27 항체)의 투여 전 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)에 비해 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)을 적어도 약 92%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 항체 또는 이의 항원 결합 부분(예를 들어, 본 명세서에 개시된 항-IL-27 항체)의 투여 전 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)에 비해 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)을 적어도 약 93%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 항체 또는 이의 항원 결합 부분(예를 들어, 본 명세서에 개시된 항-IL-27 항체)의 투여 전 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)에 비해 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)을 적어도 약 94%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 항체 또는 이의 항원 결합 부분(예를 들어, 본 명세서에 개시된 항-IL-27 항체)의 투여 전 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)에 비해 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)을 적어도 약 95%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 항체 또는 이의 항원 결합 부분(예를 들어, 본 명세서에 개시된 항-IL-27 항체)의 투여 전 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)에 비해 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)을 적어도 약 96%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 항체 또는 이의 항원 결합 부분(예를 들어, 본 명세서에 개시된 항-IL-27 항체)의 투여 전 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)에 비해 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)을 적어도 약 97%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 항체 또는 이의 항원 결합 부분(예를 들어, 본 명세서에 개시된 항-IL-27 항체)의 투여 전 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)에 비해 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)을 적어도 약 98%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 항체 또는 이의 항원 결합 부분(예를 들어, 본 명세서에 개시된 항-IL-27 항체)의 투여 전 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)에 비해 PSTAT1 신호전달(예를 들어, IL-27 매개성 pSTAT1 신호전달)을 적어도 약 99%까지 저해하거나 또는 감소시킨다.

[0191] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 대상체의 세포에서 CD161 발현의 저해를 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 대상체의 세포에서 PD-L1 발현을 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 대상체의 세포로부터 하나 이상의 사이토카인의 PD-1 매개성 분비를 유도하거나 또는 향상시킨다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 대상체의

세포에서 TIM-3 발현을 변경한다. 일부 양태에서, 세포는 종양 세포 또는 면역 세포이다.

[0192] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 인간 IL-27 또는 이의 항원 결합 부분에 특이적으로 결합하고 이를 길항하는 단리된 항체를 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 본 명세서에 개시된 에피토프에 특이적으로 결합하며 다음 특성 중 적어도 하나 이상을 나타낸다: (i) 15nM 이하의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 IL-27에 결합함; (ii) IL-27 수용체에 대한 IL-27의 결합을 차단함; (iii) 세포에서 STAT1 및/또는 STAT3 인산화를 저해하거나 또는 감소시킴; (iv) 세포에서 CD161 발현의 IL-27 매개성 저해를 저해하거나 또는 감소시킴; (v) 세포에서 IL-27 매개성 PD-L1 발현을 저해하거나 또는 감소시킴; (vi) 세포로부터 하나 이상의 사이토카인의 PD-1 매개성 분비를 유도하거나 또는 향상시킴; (vii) 세포에서 TIM-3 발현을 변경함; 그리고 (viii) (i) 내지 (vii)의 조합.

[0193] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 (i) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 37번 내지 56번 아미노산, (ii) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 142번 내지 164번 아미노산 또는 (iii) (i)과 (ii) 모두 중 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 단리된 항체는 인간 IL-27 또는 이의 항원 결합 부분을 길항하며 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp 143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 또는 Glu164 중 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0194] 본 개시내용의 일부 양태는 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 (i) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 37번 내지 56번 아미노산, (ii) 서열번호 2(IL-27p28)에 상응하는 142번 내지 164번 아미노산 또는 (iii) (i)과 (ii) 모두 중 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하고; 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 적어도 약 0.003 ㎎/㎏ 내지 적어도 약 10 ㎎/㎏의 용량으로 투여되고; 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 121 또는 124에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 121에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 124에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 120 또는 123에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 120에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 123에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119 또는 122에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR1을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR1을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 122에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 CDR1을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 129 또는 132에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 129에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 132에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 128 또는 131에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 128에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 131에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR2를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 127 또는 130에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR1을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 127에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR1을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 130에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 CDR1을 포함한다.

[0195] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 및 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 및 서열번호 124에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3을 포함한다.

[0196] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 132에 제

시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다.

[0197] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 0.003 ㎎/㎏ 내지 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 1 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 6 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 10 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 121에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 127에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 128에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다.

[0198] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 124에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 0.003 ㎎/㎏ 내지 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 124에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 0.003 ㎎/㎏ 내지 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 124에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 132에

제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 1 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 124에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 124에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 6 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 124에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 10 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 124에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열번호 123에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열번호 124에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3, 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함한다.

[0199] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0200] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 133에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 133에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0201] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 133에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 0.003 ㎎/㎏ 내지 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 133에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 1 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 133에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 133에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 6 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 133에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 10 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호

133에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 125에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 133에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0202] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0203] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0204] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0205] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 0.003 ㎎/㎏ 내지 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 1 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 6 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 10 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0206] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 0.003 ㎎/㎏ 내지 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 1 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 3 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 6 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 137에 제시

된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 10 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 방법은 인간 IL-27을 길항하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 적어도 약 20 ㎎/㎏의 용량으로 투여하는 단계를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0207] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 표 1A에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

표 1

[표 1A]

항-IL-27 항체

서열 번호	설명	서열
		항-IL-27 Ab2-A
9	HCDR1(IMGT)	GFTFSSYS
10	HCDR2(IMGT)	ISSSSSYI
11	HCDR3(IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
12	HCDR1(NT)	FTFSSYSMN
13	HCDR2(NT)	SISSSSSYIYYADSVKG
14	HCDR3(NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
15	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS
16	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTT ACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
17	LCDR1(IMGT)	QSVLFSSNNKNY
18	LCDR2(IMGT)	WAS
19	LCDR3(IMGT)	QQHASAPPT
20	LCDR1(NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
21	LCDR2(NT)	WASTRES
22	LCDR3(NT)	QQHASAPPT
23	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK
24	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC TGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGC ATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA A
25	중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA

[0208]

		LHNHYTQKSLSLSPGK
26	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTT ACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGC GAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAG CAAAAGCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGT GAAAGATTATTTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAG CGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT GCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTTGCAACGT GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGG AACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCC CGGCGCCGGAACTGCTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCC GCCGAAACCGAAAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGA AGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGA AGTGAAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAA CGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCT ATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCG CTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGC CAGCCGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGC GATGAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTG AAAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGC AACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGGTG CTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGACCG TGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCA GCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAGAAAA GCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA
27	경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
28	DNA 경쇄	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC TGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGC ATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA ACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCC GACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAA GTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTC ACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCC ACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTG

[0209]

[0210]

		TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		항-IL-27 Ab2-B
29	중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLG
30	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTT ACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGC TTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCC CGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGA AGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGG CGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAG TCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCT CCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACC ACAAGCCCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTA AGTACGGCCCTCCCTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCT GGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGG TACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC AGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAA AAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAA GTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAAT CAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCG ATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAG GAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		항-IL-27 Ab3-A
31	HCDR1(IMGT)	GFTFRSYG
32	HCDR2(IMGT)	ISSSSSYI
33	HCDR3(IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
34	HCDR1(NT)	FTFRSYGMN
35	HCDR2(NT)	SISSSSSYIYYADSVKG
36	HCDR3(NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP

[0211]

37	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS
38	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCCGGAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTT ACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
39	LCDR1(IMGT)	QSVLFSSNNKNY
40	LCDR2(IMGT)	WAS
41	LCDR3(IMGT)	QQHASAPPT
42	LCDR1(NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
43	LCDR2(NT)	WASTRES
44	LCDR3(NT)	QQHASAPPT
45	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK
46	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC TGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGC ATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA A
47	중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
48	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCCGGAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTT ACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGC GAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAG CAAAAGCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGT GAAAGATTATTTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAG

[0212]

		CGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT GCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTTGCAACGT GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGG AACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCC CGGCGCCGGAACTGCTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCC GCCGAAACCGAAAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGA AGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGA AGTGAAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAA CGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCT ATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCG CTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGC CAGCCGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGC GATGAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTG AAAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGC AACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGGTG CTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGACCG TGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCA GCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAGAAAA GCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA
49	경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
50	DNA 경쇄	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC TGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGC ATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA ACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCC GACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAA GTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTC ACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCC ACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		항-IL-27 Ab3-B
51	중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN

		HYTQKSLSLSLG
52	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCCGGAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTT ACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGC TTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCC CGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGA AGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGG CGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAG TCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCT CCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACC ACAAGCCCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTA AGTACGGCCCTCCCTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCT GGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGG TACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC AGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAA AAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAA GTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAAT CAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCG ATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAG GAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		항-IL-27 Ab4-A
53	HCDR1(IMGT)	GFTFSRTG
54	HCDR2(IMGT)	ISSSSSYI
55	HCDR3(IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
56	HCDR1(NT)	FTFSRTGMN
57	HCDR2(NT)	SISSSSSYIYYADSVKG
58	HCDR3(NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
59	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRTGMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS
60	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGGACTGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAATGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTT ACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
61	LCDR1(IMGT)	QSVLFSSNNKNY

[0213]

62	LCDR2(IMGT)	WAS
63	LCDR3(IMGT)	QQHASAPPT
64	LCDR1(NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
65	LCDR2(NT)	WASTRES
66	LCDR3(NT)	QQHASAPPT
67	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK
68	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC TGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGC ATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA A
69	중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRTGMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
70	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGGACTGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAATGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTT ACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGC GAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAG CAAAAGCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGT GAAAGATTATTTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAG CGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT GCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTTGCAACGT GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGG AACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCC CGGCGCCGGAACTGCTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCC GCCGAAACCGAAAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGA AGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGA AGTGAAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAA CGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCT ATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCG CTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGC

[0214]

[0215]

		CAGCCGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGC GATGAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTG AAAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGC AACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGGTG CTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGACCG TGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCA GCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAGAAAA GCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA
71	경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
72	DNA 경쇄	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC TGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGC ATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA ACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCC GACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAA GTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTC ACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCC ACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		항-IL-27 Ab4-B
73	중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRTGMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLG
74	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGGACTGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAATGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTT ACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGC TTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCC CGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGA AGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGG

[0216]

		CGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAG TCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCT CCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACC ACAAGCCCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTA AGTACGGCCCTCCCTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCT GGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGG TACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC AGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAA AAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAA GTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAAT CAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCG ATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAG GAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		항-IL-27 Ab5-A
75	HCDR1(IMGT)	GFTFSRYG
76	HCDR2(IMGT)	ISSSSAYI
77	HCDR3(IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
78	HCDR1(NT)	FTFSRYGMN
79	HCDR2(NT)	SISSSSAYILYADSVKG
80	HCDR3(NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
81	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSAYILYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS
82	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGGTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTGCTT ACATACTGTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
83	LCDR1(IMGT)	QSVLFSSNNKNY
84	LCDR2(IMGT)	WAS
85	LCDR3(IMGT)	QQHASAPPT
86	LCDR1(NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
87	LCDR2(NT)	WASTRES
88	LCDR3(NT)	QQHASAPPT
89	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK
90	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC TGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGC ATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG

		CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
91	중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSAYILYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
92	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGGTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTGCTT ACATACTGTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGC GAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAG CAAAAGCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGT GAAAGATTATTTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAG CGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT GCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTTGCAACGT GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGG AACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCC CGGCGCCGGAACTGCTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTCC GCCGAAACCGAAAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGA AGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGA AGTGAAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAA CGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCT ATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCG CTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGC CAGCCGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGC GATGAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTG AAAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGC AACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGGTG CTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGACCG TGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCA GCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAGAAAA GCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA
93	경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0217]

[0218]

94	DNA 경쇄	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC TGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGC ATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA ACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCC GACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAA GTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTC ACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCC ACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		항-IL-27 Ab5-B
95	중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYGMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSAYILYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLG
96	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCAGTAGGTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTGCTT ACATACTGTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGC TTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCC CGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGA AGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGG CGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAG TCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCT CCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACC ACAAGCCCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTA AGTACGGCCCTCCCTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCT GGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGG TACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC AGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAA AAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAA

[0219]

		GTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAAT CAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCG ATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAG GAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		항-IL-27 Ab6-A
97	HCDR1(IMGT)	GFTFASYG
98	HCDR2(IMGT)	ISSSSSYI
99	HCDR3(IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
100	HCDR1(NT)	FTFASYGMN
101	HCDR2(NT)	SISSSSSYIYYADSVKG
102	HCDR3(NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
103	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFASYGMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS
104	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCGCTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTTCTAGTAGTTA CATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGA TGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGTT CGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
105	LCDR1(IMGT)	QSVLFSSNNKNY
106	LCDR2(IMGT)	WAS
107	LCDR3(IMGT)	QQHASAPPT
108	LCDR1(NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
109	LCDR2(NT)	WASTRES
110	LCDR3(NT)	QQHASAPPT
111	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK
112	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC TGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGC ATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA A
113	중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFASYGMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE

		NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
114	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCGCTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTTCTAGTAGTTA CATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGA TGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGTT CGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGC GAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAG CAAAAGCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGT GAAAGATTATTTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAG CGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT GCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTTGCAACGT GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGG AACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCC CGGCGCCGGAACTGCTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCC GCCGAAACCGAAAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGA AGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGA AGTGAAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAA CGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCT ATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCG CTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGC CAGCCGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGC GATGAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTG AAAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGC AACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGGTG CTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGACCG TGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCA GCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAGAAAA GCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA
115	경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
116	DNA 경쇄	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC TGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGC ATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA ACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCC GACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAA GTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTC ACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCC

[0220]

		ACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		항-IL-27 Ab6-B
117	중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFASYGMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLG
118	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCGCTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTTCTAGTAGTTA CATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGA TGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGTT CGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGCT TCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCCC GGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGC GCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGT CCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCTC CTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCA CAAGCCCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAA GTACGGCCCTCCCTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTG GGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGT GGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCA GAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGC TGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACA AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAA AGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAAG TGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAATC AAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGA TATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAA CTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC TTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGG AAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		항-IL-27 Ab1-A
119	HCDR1(IMGT)	GFTFRSYG
120	HCDR2(IMGT)	ISSSGSYI
121	HCDR3(IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
122	HCDR1(NT)	FTFRSYGMN
123	HCDR2(NT)	GISSSGSYIYYADSVKG

[0221]

[0222]

124	HCDR3(NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
125	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAPGK GLEWVSGISSSGSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSS
126	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCCGTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGTGGTAGTT ACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
127	LCDR1(IMGT)	QSVLFSSNNKNY
128	LCDR2(IMGT)	WAS
129	LCDR3(IMGT)	QQHASAPPT
130	LCDR1(NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
131	LCDR2(NT)	WASTRES
132	LCDR3(NT)	QQHASAPPT
133	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK
134	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC TGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGC ATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA A
135	중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAPGK GLEWVSGISSSGSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
136	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCCGTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGTGGTAGTT ACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGC GAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAG CAAAAGCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGT

[0223]

		GAAAGATTATTTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAG CGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT GCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATTTGCAACGT GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGG AACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCCGTGCC CGGCGCCGGAACTGCTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCC GCCGAAACCGAAAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGA AGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATCCGGA AGTGAAATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAA CGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCACCT ATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCG CTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGC CAGCCGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGC GATGAACTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTG AAAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGC AACGGCCAGCCGGAAAACAACTATAAAACCACCCCGCCGGTG CTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACTGACCG TGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCA GCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAGAAAA GCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA
137	경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
138	DNA 경쇄	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC TGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTG TTTTATTCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGC ATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAG CGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA ACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCCTCC GACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAA GTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTC ACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCC ACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		항-IL-27 Ab1-B
139	중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMNWVRQAPGK GLEWVSGISSSGSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN

		YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLG
140	DNA 중쇄	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCT TCCGTAGCTATGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGTGGTAGTT ACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCT CCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAG ATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGT TCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGC TTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCC CGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGA AGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGG CGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAG TCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCT CCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACC ACAAGCCCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTA AGTACGGCCCTCCCTGCCCTTCCTGCCCTGCCCCTGAGTTCCT GGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGG TACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC AGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAA AAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAA GTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAAT CAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCG ATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAG GAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
141	FLAG	DYKDDDDK
142	6-HIS	HHHHHH
143	HA	YPYDVPDYA

[0224]

[0225] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 표 1B에 제시된 Fc 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄를 포함하되, 중쇄는 서열번호 5, 6, 7 또는 8에 제시된 서열과 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100%의 서열 동일성을 갖는 아미노산을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄를 포함하되, 중쇄는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄를 포함하되, 중쇄는 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄를 포함하되, 중쇄는 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄를 포함하되, 중쇄는 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[표 1B]

Fc 서열(=CH2+CH3)

명칭	별명	아미노산 서열
인간 IgG1	1.0	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK(서열번호 5)
인간 IgG4	4.0	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 6)
인간 IgG4(S228P)	4.1	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 7)
인간 IgG4(S228P / L235E)	4.2	ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 8)

[0226]

[0227] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Asp146 및 Arg149를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Asp146 및 Phe153을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Arg149 및 Phe153을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Asp146, Arg149 및/또는 Phe153을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Asp146, Arg149 및 Phe153을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Asp146, Arg149, His150 및 Phe153을 포함한다. 일부 양태에서, 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Asp146, Arg149, Phe153 및 Leu156을 포함한다. 일부 양태에서, 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Asp146, Arg149, His150, Phe153 및 Leu156을 포함한다.

[0228] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156 및 Glu164로부터 선택된 IL-27p28의 적어도 1개의개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156 및 Glu164를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 에피토프는 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Asp146, Arg149, His150, Phe153 및 Leu156을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156 및 Glu164를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0229] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Glu46, Val49, Ser50, Leu 142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156 및 Glu164로부터 선택된 IL-27p28의 적어도 1개의개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Glu46, Val49, Ser50, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156 및 Glu164의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu 142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164로부터 선택된 IL-27p28의 적어도 1개의개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의

Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0230] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164로 이루어지거나 또는 이로 본질적으로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0231] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164, 및 서열번호 2(IL-27p28)의 Leu53, Lys56, Asp143, Leu147, Arg152, Ala157, Gly159, Phe160 또는 Asn161로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 잔기를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0232] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164, 및 서열번호 2(IL-27p28)의 Leu53, Lys56, Asp143, Arg145, Leu147, Arg152, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161 또는 Pro163으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 잔기를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0233] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162 및 Glu164로 이루어지거나 또는 이로 본질적으로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0234] 일부 양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164로 이루어지거나 또는 이로 본질적으로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0235] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하고 인간 IL-27 또는 이의 항원 결합 부분을 길항하는 단리된 항체를 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 다음 특성 중 적어도 하나 이상을 나타낸다: (i) 15nM 이하의 평형 해리 상수(K_D)로 인간 IL-27에 결합함; (ii) IL-27 수용체에 대한 IL-27의 결합을 차단시킴; (iii) 세포에서 STAT1 및/또는 STAT3 인산화를 저해하거나 또는 감소시킴; (iv) 세포에서 CD161 발현의 저해를 저해하거나 또는 감소시킴; (v) 세포에서 PD-L1 발현을 저해하거나 또는 감소시킴; (vi) 세포로부터 하나 이상의 사이토카인의 PD-1 매개성 분비를 유도하거나 또는 향상시킴; (vii) 세포에서 TIM-3 발현을 변경함; 그리고 (viii) (i) 내지 (vii)의 조합.

[0236] 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 15nM 이하의 평형 해리 상수(K_D)로 서열번호 2(인간 IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산의 에피토프에 결합한다.

[0237] 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 재조합 인간 IL-27p28에 결합한다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 뮤린 IL-27p28에 결합한다.

[0238] 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포에서 STAT1 인산화를 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포에서 STAT3 인산화를 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포에서 STAT1 및 STAT3 인산화를 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT1 인산화에 비해 세포에서의 STAT1 인산화를 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT1 인산화에 비해 세포에서의 STAT1 인

산화를 적어도 약 50%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT1 인산화에 비해 세포에서의 STAT1 인산화를 적어도 약 60%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT1 인산화에 비해 세포에서의 STAT1 인산화를 적어도 약 70%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT1 인산화에 비해 세포에서의 STAT1 인산화를 적어도 약 75%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT1 인산화에 비해 세포에서의 STAT1 인산화를 적어도 약 80%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT1 인산화에 비해 세포에서의 STAT1 인산화를 적어도 약 85%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT1 인산화에 비해 세포에서의 STAT1 인산화를 적어도 약 90%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT1 인산화에 비해 세포에서의 STAT1 인산화를 적어도 약 95%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포에서 STAT1 인산화를 제거한다.

[0239] 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT3 인산화에 비해 세포에서의 STAT3 인산화를 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT3 인산화에 비해 세포에서의 STAT3 인산화를 적어도 약 50%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT3 인산화에 비해 세포에서의 STAT3 인산화를 적어도 약 60%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT3 인산화에 비해 세포에서의 STAT3 인산화를 적어도 약 70%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT3 인산화에 비해 세포에서의 STAT3 인산화를 적어도 약 75%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT3 인산화에 비해 세포에서의 STAT3 인산화를 적어도 약 80%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT3 인산화에 비해 세포에서의 STAT3 인산화를 적어도 약 85%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT3 인산화에 비해 세포에서의 STAT3 인산화를 적어도 약 90%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포를 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 접촉시키기 전 세포에서의 STAT3 인산화에 비해 세포에서의 STAT3 인산화를 적어도 약 95%까지 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포에서 STAT3 인산화를 제거한다.

[0240] 일부 양태에서, 세포는 면역 세포이다. 일부 양태에서, 세포는 암세포이다.

[0241] 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포에서 CD161 발현의 저해를 저해하거나 또는 감소시킨다(예를 들어, 세포에서 CD161 발현의 저해를 개선하거나 또는 완화시킴). 일부 양태에서, 세포는 면역 세포이다.

[0242] 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포에서 PD-L1 발현을 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, PD-L1 발현은 저해되거나 또는 감소된다. 일부 양태에서, TIM-3 발현은 변경된다. 일부 양태에서, PD-L1 발현 및 TIM-3 발현은 모두 변경된다. 일부 양태에서, 세포는 면역 세포이다. 일부 양태에서, 항체는 단일클론 항체이다.

[0243] 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 세포로부터 하나 이상의 사이토카인의 PD-1-매개성 분비를 저해하거나 또는 감소시킨다. 일부 양태에서, 하나 이상의 사이토카인은 TNFα이다. 일부 양태에서, 하나

이상의 사이토카인은 IL-6이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 사이토카인은 TNFα 및 IL-6이다. 일부 양태에서, 세포는 면역 세포이다.

[0244] 일부 양태에서, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1 IgA2, IgD 및 IgE 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 항체는 IgG1 항체 또는 IgG4 항체이다. 일부 양태에서, 항체는 야생형 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 야생형 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 돌연변이체 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체는 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 돌연변이체 IgG4 중쇄 불변 영역은 EU 넘버링에 따른 치환 S228P, L235E, L235A 또는 이들의 조합 중 어느 하나를 포함한다.

[0245] 일부 양태에서, 본 개시내용은 전술한 양태 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 부분과 실질적으로 동일한 IL-27 상의 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다.

[0246] 일부 양태에서, 본 개시내용은 전술한 양태 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 의해 결합된 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 잔기 중 적어도 하나에 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공한다.

[0247] 일부 양태에서, 본 개시내용은 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 의해 결합된 에피토프(서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164)의 돌연변이는 전술한 양태 중 어느 하나에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 부분 및 항체 또는 이의 항원 결합 부분 둘 다에 대한 결합을 저해, 감소 또는 차단한다.

[0248] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하되, 경쇄 CDR1은 N-XXXXXXLFSSNXKXYXX-C로 이루어진다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하되, 경쇄 CDR3은 N-XXXASAXXX-C로 이루어진다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하되, 중쇄 CDR2는 N-XXSSSSXSYXYXXXXXXX-C로 이루어진다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하되, 중쇄 CDR3은 N-XXXXGRTSYTATXHNXXXX-C로 이루어지고, 여기서 X는 임의의 아미노산이다.

[0249] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하되, 경쇄 CDR1은 N-XXXXXXLFSSNXKXYXX-C로 이루어지고, 경쇄 CDR3은 N-XXXASAXXX-C로 이루어진다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하되, 중쇄 CDR2는 N-XXSSSSXSYXYXXXXXXX-C로 이루어지고, 중쇄 CDR3은 N-XXXXGRTSYTATXHNXXXX-C로 이루어지며, 여기에서 X는 임의의 아미노산이다.

[0250] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하되, 경쇄 CDR1은 N-XXXXXXLFSSNXKXYXX-C로 이루어지고, 경쇄 CDR3은 N-XXXASAXXX-C로 이루어지며, 중쇄 CDR2는 N-XXSSSSXSYXYXXXXXXX-C로 이루어지고, 중쇄 CDR3은 N-XXXXGRTSYTATXHNXXXX-C로 이루어지며, 여기서 X는 임의의 아미노산이다.

[0251] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하지 않는다:

[0252] (i) 각각 서열번호 9, 10 및 11에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 17, 18 및 19에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0253] (ii) 각각 서열번호 31, 32 및 33에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 39, 40 및 41에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0254] (iii) 각각 서열번호 53, 54 및 55에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 61, 62 및 63에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0255] (iv) 각각 서열번호 75, 76 및 77에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 83, 84 및 85에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0256] (v) 각각 서열번호 97, 98 및 99에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 105, 106 및 107에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는

[0257] (vi) 서열번호 119, 120 및 121에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 127, 128 및 129에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.

[0258] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164를 포함하거나 또는 이로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하지 않는다:

[0259] (i) 각각 서열번호 9, 10 및 11에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 17, 18 및 19에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0260] (ii) 각각 서열번호 31, 32 및 33에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 39, 40 및 41에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0261] (iii) 각각 서열번호 53, 54 및 55에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 61, 62 및 63에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0262] (iv) 각각 서열번호 75, 76 및 77에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 83, 84 및 85에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0263] (v) 각각 서열번호 97, 98 및 99에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 105, 106 및 107에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는

[0264] (vi) 서열번호 119, 120 및 121에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 127, 128 및 129에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.

[0265] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164를 포함하거나 또는 이로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하지 않는다:

[0266] (i) 각각 서열번호 9, 10 및 11에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 17, 18 및 19에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0267] (ii) 각각 서열번호 31, 32 및 33에 제시된 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 39, 40 및 41에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0268] (iii) 각각 서열번호 53, 54 및 55에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 61, 62 및 63에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0269] (iv) 각각 서열번호 75, 76 및 77에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 83, 84 및 85에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0270] (v) 각각 서열번호 97, 98 및 99에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 105, 106 및 107에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는

[0271] (vi) 서열번호 119, 120 및 121에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 127, 128 및 129에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.

[0272] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159,

Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하지 않는다:

[0273] (i) 각각 서열번호 12, 13 및 14에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 20, 21 및 22에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0274] (ii) 각각 서열번호 34, 35 및 36에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 42, 43 및 44에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0275] (iii) 각각 서열번호 56, 57 및 58에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 64, 65 및 66에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0276] (iv) 각각 서열번호 78, 79 및 80에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 86, 88 및 89에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0277] (v) 각각 서열번호 100, 101 및 102에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 108, 109 및 110에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는

[0278] (vi) 각각 서열번호 122, 123 및 124에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 130, 131 및 132에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.

[0279] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164를 포함하거나 또는 이로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하지 않는다:

[0280] (i) 각각 서열번호 12, 13 및 14에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 20, 21 및 22에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0281] (ii) 각각 서열번호 34, 35 및 36에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 42, 43 및 44에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0282] (iii) 각각 서열번호 56, 57 및 58에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 64, 65 및 66에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0283] (iv) 각각 서열번호 78, 79 및 80에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 86, 88 및 89에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0284] (v) 각각 서열번호 100, 101 및 102에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 108, 109 및 110에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는

[0285] (vi) 각각 서열번호 122, 123 및 124에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 130, 131 및 132에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.

[0286] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164를 포함하거나 또는 이로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하지 않는다:

[0287] (i) 각각 서열번호 12, 13 및 14에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 20, 21 및 22에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0288] (ii) 각각 서열번호 34, 35 및 36에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 42, 43 및 44에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0289] (iii) 각각 서열번호 56, 57 및 58에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 64, 65 및 66에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0290] (iv) 각각 서열번호 78, 79 및 80에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 86, 88 및 89

에 제시된 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

[0291] (v) 각각 서열번호 100, 101 및 102에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 108, 109 및 110에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는

[0292] (vi) 각각 서열번호 122, 123 및 124에 제시되는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열, 및 각각 서열번호 130, 131 및 132에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.

[0293] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하고, 중쇄 CDR1은 N-GFTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]-C(서열번호 144)로 이루어지지 않고/않거나 중쇄 CDR2는 N-ISSS[S/G][S/A]YI-C(서열번호 146)로 이루어지지 않는다.

[0294] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164를 포함하거나 또는 이로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하고, 중쇄 CDR1은 N-GFTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]-C(서열번호 144)로 이루어지지 않고/않거나 중쇄 CDR2는 N-ISSS[S/G][S/A]YI-C(서열번호 146)로 이루어지지 않는다.

[0295] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164를 포함하거나 또는 이로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하고, 중쇄 CDR1은 N-GFTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]-C(서열번호 144)로 이루어지지 않고/않거나 중쇄 CDR2는 N-ISSS[S/G][S/A]YI-C(서열번호 146)로 이루어지지 않는다.

[0296] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하고, 중쇄 CDR1은 N-FTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]MN-C(서열번호 148)를 포함하지 않고/않거나 중쇄 CDR2는 N-[G/S]ISSS[S/G][S/A]YI[L/Y]YADSVKG-C(서열번호 149)를 포함하지 않는다.

[0297] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164를 포함하거나 또는 이로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하고, 중쇄 CDR1은 N-FTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]MN-C(서열번호 148)를 포함하지 않고/않거나 중쇄 CDR2는 N-[G/S]ISSS[S/G][S/A]YI[L/Y]YADSVKG-C(서열번호 149)를 포함하지 않는다.

[0298] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164를 포함하거나 또는 이로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 CDR1, 중쇄 CDR2, 중쇄 CDR3, 경쇄 CDR1, 경쇄 CDR2 및 경쇄 CDR3을 포함하고, 중쇄 CDR1은 N-FTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]MN-C(서열번호 148)를 포함하지 않고/않거나 중쇄 CDR2는 N-[G/S]ISSS[S/G][S/A]YI[L/Y]YADSVKG-C(서열번호 149)를 포함하지 않는다.

[0299] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하

는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 다음을 포함하지 않는다:

[0300] (i) N-GFTFXXXX-C(서열번호 145)로 이루어진 중쇄 CDR1, N-ISSSXXYI-C(서열번호 147)로 이루어진 중쇄 CDR2 및 서열번호 121에 제시되는 중쇄 CDR3 서열; 및 각각 서열번호 127, 128 및 129에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는

[0301] (ii) N-FTFXXXXMN-C(서열번호 150)로 이루어진 중쇄 CDR1, N-XISSSXXYIXYADSVKG-C(서열번호 151)로 이루어진 중쇄 CDR2 및 서열번호 124에 제시되는 중쇄 CDR3 서열; 및 각각 서열번호 130, 131 및 132에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.

[0302] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164를 포함하거나 또는 이로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 다음을 포함하지 않는다:

[0303] (i) N-GFTFXXXX-C(서열번호 145)로 이루어진 중쇄 CDR1, N-ISSSXXYI-C(서열번호 147)로 이루어진 중쇄 CDR2 및 서열번호 121에 제시되는 중쇄 CDR3 서열; 및 각각 서열번호 127, 128 및 129에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는

[0304] (ii) N-FTFXXXXMN-C(서열번호 150)로 이루어진 중쇄 CDR1, N-XISSSXXYIXYADSVKG-C(서열번호 151)로 이루어진 중쇄 CDR2 및 서열번호 124에 제시되는 중쇄 CDR3 서열; 및 각각 서열번호 130, 131 및 132에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.

[0305] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164를 포함하거나 또는 이로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 다음을 포함하지 않는다:

[0306] (i) N-GFTFXXXX-C(서열번호 145)로 이루어진 중쇄 CDR1, N-ISSSXXYI-C(서열번호 147)로 이루어진 중쇄 CDR2 및 서열번호 121에 제시되는 중쇄 CDR3 서열; 및 각각 서열번호 127, 128 및 129에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는

[0307] (ii) N-FTFXXXXMN-C(서열번호 150)로 이루어진 중쇄 CDR1, N-XISSSXXYIXYADSVKG-C(서열번호 151)로 이루어진 중쇄 CDR2 및 서열번호 124에 제시되는 중쇄 CDR3 서열; 및 각각 서열번호 130, 131 및 132에 제시되는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열.

[0308] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 다음을 포함하지 않는다: 각각 N-GFTFXXXX-C(서열번호 145)로 이루어진 중쇄 CDR1, N-IXXXXXXX-C(서열번호 152)로 이루어진 중쇄 CDR2 및 N-AR[X]$_{n=6-15}$DX-C(서열번호 153)로 이루어진 중쇄 CDR3 서열; 및 N-QS[X]$_{n=1-3}$SS[X]$_{n=0-4}$Y-C(서열번호 154)로 이루어진 경쇄 CDR1, N-XXS-C(서열번호 155)로 이루어진 경쇄 CDR2 및 N-QQXXXXP[X]$_{n=0-1}$T-C(서열번호 156)로 이루어진 경쇄 CDR3 서열.

[0309] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu142, Asp146, Arg149, His150, Phe153, Leu156, Leu162 및 Glu164를 포함하거나 또는 이로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 다음을 포함하지 않는다: 각각 N-GFTFXXXX-C(서열번호 145)로 이루어진 중쇄 CDR1, N-IXXXXXXX-C(서열번호 152)로 이루어진 중쇄 CDR2 및 N-AR[X]$_{n=6-15}$DX-C(서열번호 153)로 이루어진 중쇄 CDR3 서열; 및 N-QS[X]$_{n=1-3}$SS[X]$_{n=0-4}$Y-C(서열번호 154)로 이루어진 경쇄 CDR1, N-XXS-C(서열번호 155)로 이루어진 경쇄 CDR2 및 N-QQXXXXP[X]$_{n=0-1}$T-C(서열번호 156)로 이루어진 경쇄 CDR3 서열.

[0310] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159,

Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164를 포함하거나 또는 이로 이루어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 다음을 포함하지 않는다: 각각 N-GFTFXXXX-C(서열번호 145)로 이루어진 중쇄 CDR1, N-IXXXXXXX-C(서열번호 152)로 이루어진 중쇄 CDR2 및 N-AR[X]$_{n=6-15}$DX-C(서열번호 153)로 이루어진 중쇄 CDR3 서열; 및 N-QS[X]$_{n=1-3}$SS[X]$_{n=0-4}$Y-C(서열번호 154)로 이루어진 경쇄 CDR1, N-XXS-C(서열번호 155)로 이루어진 경쇄 CDR2 및 N-QQXXXXP[X]$_{n=0-1}$T-C(서열번호 156)로 이루어진 경쇄 CDR3 서열.

[0311] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IL-27을 길항하고, 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 서열번호 15, 37, 59, 81, 103 및 125로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하지 않으며; 경쇄 가변 영역은 서열번호 23, 45, 67, 89, 111 및 133으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하지 않는다.

[0312] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IL-27을 길항하고, 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열이 아니다:

[0313] (i) 각각 서열번호 15 및 65;

[0314] (ii) 각각 서열번호 37 및 45;

[0315] (iii) 각각 서열번호 59 및 67;

[0316] (iv) 각각 서열번호 81 및 89;

[0317] (v) 각각 서열번호 103 및 111; 및

[0318] (vi) 각각 서열번호 125 및 133.

[0319] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IL-27을 길항하고, 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄 가변 영역은 서열번호 15, 37, 59, 81, 103 및 125로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하지 않고; 경쇄 가변 영역은 서열번호 23, 45, 67, 89, 111 및 133으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하지 않는다.

[0320] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IL-27을 길항하고, 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하지 않는다:

[0321] (i) 각각 서열번호 15 및 65;

[0322] (ii) 각각 서열번호 37 및 45;

[0323] (iii) 각각 서열번호 59 및 67;

[0324] (iv) 각각 서열번호 81 및 89;

[0325] (v) 각각 서열번호 103 및 111; 및

[0326] (vi) 각각 서열번호 125 및 133.

[0327] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IL-27을 길항하고, 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 25,47, 69, 91, 113 및 135로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하지 않으며; 경쇄는 서열번호 20, 42, 71, 93 및 1115로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하지 않는다.

[0328] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IL-27을 길항하고, 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 25,47, 69, 91, 113 및 135로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하지 않으며; 경쇄는 서열번호 20, 42, 71, 93 및 115로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하지 않는다.

[0329] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IL-27을 길항하고, 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 29, 51, 73, 95, 117 및 139로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하지 않고; 경쇄는 서열번호 71, 49, 71, 93, 115 및 137로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하지 않는다.

[0330] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IL-27을 길항하고, 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄는 서열번호 29, 51, 73, 95, 117 및 139로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하지 않고; 경쇄는 서열번호 71, 49, 71, 93, 115 및 137로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하지 않는다.

[0331] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IL-27을 길항하고, 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄 및 경쇄는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하지 않는다:

[0332] (i) 각각 서열번호 25 및 27;

[0333] (ii) 각각 서열번호 47 및 49;

[0334] (iii) 각각 서열번호 69 및 71;

[0335] (iv) 각각 서열번호 91 및 93;

[0336] (v) 각각 서열번호 113 및 115; 및

[0337] (vi) 각각 서열번호 135 및 137.

[0338] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IL-27을 길항하고, 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄 및 경쇄는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어

도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하지 않는다:

[0339] (i) 각각 서열번호 25 및 27;

[0340] (ii) 각각 서열번호 47 및 49;

[0341] (iii) 각각 서열번호 69 및 71;

[0342] (iv) 각각 서열번호 91 및 93;

[0343] (v) 각각 서열번호 113 및 115; 및

[0344] (vi) 각각 서열번호 135 및 137.

[0345] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IL-27을 길항하고, 서열번호 2(IL-27p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄 및 경쇄는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하지 않는다:

[0346] (i) 각각 서열번호 29 및 27;

[0347] (ii) 각각 서열번호 51 및 49;

[0348] (iii) 각각 서열번호 73 및 72;

[0349] (iv) 각각 서열번호 95 및 93;

[0350] (v) 각각 서열번호 117 및 115; 및

[0351] (vi) 각각 서열번호 139 및 137.

[0352] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IL-27을 길항하고, 서열번호 2(IL27-p28)의 Gln37, Leu38, Glu42, Glu46, Val49, Ser50, Leu53, Lys56, Leu142, Asp143, Arg145, Asp146, Leu147, Arg149, His150, Arg152, Phe153, Leu156, Ala157, Gly159, Phe160, Asn161, Leu162, Pro163 및 Glu164의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 제공하되, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 중쇄 및 경쇄는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하지 않는다: (i) 각각 서열번호 29 및 27; (ii) 각각 서열번호 51 및 49; (iii) 각각 서열번호 73 및 72; (iv) 각각 서열번호 95 및 93; (v) 각각 서열번호 117 및 115; 및 (vi) 각각 서열번호 139 및 137.

[0353] **B. 약제학적 조성물 및 제형**

[0354] 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 유용한 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 약제학적 조성물에 존재한다. 이와 같이, 본 개시내용의 일부 양태는 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 방부제 및/또는 보조제와 함께 항-IL-27 항체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0355] 소정의 양태에서, 허용 가능한 제형 물질은 바람직하게는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이다. 소정의 양태에서, 제형 물질(들)은 피하 및/또는 I.V. 투여용이다. 소정의 양태에서, 약제학적 조성물은, 예를 들어, 조성물의 pH, 삼투압, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 무균성, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 흡착 또는 침투를 변형, 유지 또는 보존하기 위한 제형 물질을 포함할 수 있다. 소정의 양태에서, 적합한 제형 물질은 아미노산(예컨대, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신); 항균제; 항산화제(예컨대, 아스코르브산, 소듐 설파이트 또는 소듐 수소-설파이트); 완충액(예컨대, 보레이트, 바이카보네이트, Tris-HCl, 시트레이트, 포스페이트 또는 다른 유기산); 증량제(예컨대, 만니톨 또는 글리신); 킬레이트제(예컨대, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA)); 착화제(예컨대, 카페인, 폴리바이닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린); 충전제; 단당류; 이당류; 및 다른 탄수화물(예컨대, 글루코스, 만노스 또는 덱스트린); 단백질(예컨대, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제, 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체(예컨대, 폴리바이닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩타이드; 염-형성 반대이온(예컨대, 소듐); 보존제(예컨대, 벤잘코늄 클로라이드, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 수소 퍼옥사이드); 용매(예컨대, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리

콜); 당 알코올(예컨대, 만니톨 또는 소르비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 습윤제(예컨대, 플루로닉, PEG, 소르비탄 에스터, 폴리소르베이트, 예컨대, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 트라이톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 틸록사팔); 안정성 향상제(예컨대, 수크로스 또는 소르비톨); 장성 향상제(예컨대, 알칼리 금속 할라이드, 바람직하게는 소듐 또는 포타슘 클로라이드, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약제학적 보조제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995)). 소정의 양태에서, 제형은 PBS; 20mM NaOAC(pH 5.2), 50mM NaCl; 및/또는 10mM NAOAC(pH 5.2), 9% 수크로스를 포함한다. 소정의 양태에서, 최적의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 의도된 투여 경로, 전달 형식 및 목적하는 투여량에 따라 당업자에 의해 결정될 것이다. 예를 들어, 위의 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]을 참조한다. 소정의 양태에서, 이러한 조성물은 물리적 상태, 안정성, 생체내 방출 속도 및/또는 항-IL-27 항체의 생체내 제거 속도에 영향을 미칠 수 있다.

[0356] 소정의 양태에서, 약제학적 조성물의 1차 비히클 또는 담체는 사실상 수성 또는 비-수성일 수 있다. 예를 들어, 소정의 양태에서, 적합한 비히클 또는 담체는 주사용수, 생리 식염수 또는 인공 뇌척수액일 수 있으며, 가능하게는 비경구 투여를 위한 조성물에서 일반적인 다른 물질로 보충된다. 소정의 양태에서, 식염수는 등장성 포스페이트-완충 식염수를 포함한다. 소정의 양태에서, 중성 완충 식염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 식염수가 추가의 예시적인 비히클이다. 소정의 양태에서, 약제학적 조성물은 약 pH 7.0 내지 8.5의 Tris 완충액 또는 약 pH 4.0 내지 5.5의 아세테이트 완충액을 포함한다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 소르비톨 또는 적합한 대체물을 추가로 포함할 수 있다. 소정의 양태에서, 항-IL-27 항체를 포함하는 조성물은 목적하는 정도의 순도를 갖는 선택된 조성물을 선택적 제형화제(위의, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences])와 혼합함으로써 동결건조된 케이크 또는 수용액의 형태로 보관하기 위해 제조된다. 또한, 소정의 양태에서, 항-IL-27 항체를 포함하는 조성물은 수크로스와 같은 적절한 부형제를 사용하여 동결건조물로 제형화된다.

[0357] 소정의 양태에서, 약제학적 조성물은 비경구 전달을 위해 선택된다. 소정의 양태에서, 조성물은 흡입 또는 경구와 같은 소화관을 통한 전달을 위해 선택된다. 이러한 약제학적으로 허용 가능한 조성물의 제조는 당업자의 능력 내에 있다.

[0358] 소정의 양태에서, 제형 성분은 투여 부위에 허용 가능한 농도로 존재한다. 소정의 양태에서, 완충액은 생리학적 pH 또는 약간 더 낮은 pH, 전형적으로 약 5 내지 약 8의 pH 범위 내에서 조성물을 유지하기 위해 사용된다.

[0359] 소정의 양태에서, 비경구 투여가 상정되는 경우, 치료적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 비히클에 항-IL-27 항체를 포함하는 무발열원, 비경구로 허용 가능한 수용액의 형태이다. 소정의 양태에서, 비경구 주사를 위한 비히클은 항-IL-27 항체가 멸균 등장성 용액으로 제형화되어 적절하게 보존된 멸균 증류수이다. 소정의 양태에서, 제조는 데포 주사를 통해 전달될 수 있는 제품의 제어 또는 지연 방출을 제공할 수 있는 주사 가능한 마이크로스피어, 생분해성 입자, 중합체 화합물(예컨대, 폴리락트산 또는 폴리글리콜산), 비드 또는 리포솜과 같은 작용제를 이용한 목적하는 분자의 제형화를 포함한다. 소정의 양태에서, 하이알루론산이 또한 사용될 수 있다. 하이알루론산은, 존재하는 경우, 순환 지속 시간을 촉진하는 효과가 있다. 소정의 양태에서, 이식 가능한 약물 전달 장치가 목적하는 분자를 도입하기 위해 사용된다.

[0360] 소정의 양태에서, 약제학적 조성물은 흡입을 위해 제형화된다. 소정의 양태에서, 항-IL-27 항체는 흡입을 위한 건조 분말로 제형화된다. 소정의 양태에서, 항-IL-27 항체를 포함하는 흡입 용액은 에어로졸 전달을 위한 추진체와 함께 제형화된다. 소정의 양태에서, 용액은 분무된다. 폐 투여는 화학적으로 변형된 단백질의 폐 전달을 기술하고 있는 PCT 출원 PCT/US94/001875에 추가로 기술되어 있다.

[0361] 소정의 양태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 경구 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 경구로 투여된다. 소정의 양태에서, 이러한 방식으로 투여되는 항-IL-27 항체는 정제 및 캡슐과 같은 고체 투여 형태의 배합에 통상적으로 사용되는 담체와 함께 또는 담체 없이 제형화된다. 소정의 양태에서, 캡슐은 생체이용률이 최대화되고 전신적 분해가 최소화될 때 위장관의 위치에서 제형의 활성 부분을 방출하도록 설계된다. 소정의 양태에서, 항-IL-27 항체의 흡수를 촉진하기 위해 적어도 하나의 추가적인 작용제가 포함된다. 소정의 양태에서, 희석제, 향미제, 저융점 왁스, 식물성 오일, 윤활제, 현탁제, 정제 붕해제 및 결합제가 또한 사용된다.

[0362] 소정의 양태에서, 약제학적 조성물은 정제의 제조에 적합한 무독성 부형제와의 혼합물에 유효량의 항-IL-27 항체를 포함한다. 소정의 양태에서, 정제를 멸균수 또는 또 다른 적절한 비히클에 용해시킴으로써, 용액은 단위-투여 형태로 제조된다. 소정의 양태에서, 적합한 부형제는 비활성 희석제, 예컨대, 칼슘 카보네이트, 소듐 카보네이트 또는 바이카보네이트, 락토스 또는 칼슘 포스페이트; 또는 결합제, 예컨대, 전분, 젤라틴 또는

아카시아; 또는 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0363] 지속-전달 또는 제어-전달 제형에 항-IL-27 항체를 포함하는 제형을 포함하는 추가적인 약제학적 조성물은 당업자에게 명백할 것이다. 소정의 양태에서, 다양한 다른 지속- 또는 제어-전달 수단, 예컨대, 리포솜 담체, 생분해성 마이크로입자 또는 다공성 비드 및 데포 주사를 제형화하기 위한 기법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물의 전달을 위한 다공성 중합체 마이크로입자의 제어 방출을 기술하고 있는 PCT 출원 PCT/US93/00829를 참조한다. 소정의 양태에서, 지속-방출 제제는 성형품, 예를 들어, 필름 또는 마이크로캡슐의 형태의 반투과성 중합체 매트릭스를 포함할 수 있다. 지속 방출 매트릭스는 폴리에스터, 하이드로겔, 폴리락타이드(미국 특허 제3,773,919호 및 EP 058,481), L-글루탐산과 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체(Sidman et al., Biopolymers, 22:547-556 (1983)), 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트)(Langer et al., J. Biomed. Mater. Res., 15: 167-277 (1981) 및 Langer, Chem. Tech., 12:98- 105 (1982)), 에틸렌 바이닐 아세테이트(위의 문헌[Langer et al.]) 또는 폴리-D(-)-3-하이드록시뷰티르산(EP 133,988)을 포함할 수 있다. 소정의 양태에서, 지속 방출 조성물은 또한 당업계에 공지된 임의의 여러 방법에 의해 제조될 수 있는 리포솜을 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Eppstein et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688-3692 (1985)]; EP 036,676; EP 088,046 및 EP 143,949를 참조한다.

[0364] 생체내 투여를 위해 사용되는 약제학적 조성물은 전형적으로 멸균이다. 소정의 양태에서, 이는 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 달성된다. 소정의 양태에서, 조성물이 동결건조되는 경우, 이 방법을 사용하는 멸균은 동결건조 및 재구성 전 또는 후에 수행된다. 소정의 양태에서, 비경구 투여를 위한 조성물은 동결건조된 형태 또는 용액으로 보관된다. 소정의 양태에서, 비경구 조성물은 일반적으로 멸균 접근 포트가 있는 용기, 예를 들어, 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개가 있는 바이알에 넣어진다.

[0365] 소정의 양태에서, 약제학적 조성물이 일단 제형화되면, 이는 용액, 현탁액, 겔, 에멀션, 고체로서 또는 탈수된 또는 동결건조된 분말로서 멸균 바이알에 보관된다. 소정의 양태에서, 이러한 제형은 즉시 사용 가능한 형태 또는 투여 전 재구성되는(예를 들어, 동결건조된) 형태로 보관된다. 소정의 양태에서, 단일-용량 투여 단위를 생산하기 위한 키트가 제공된다. 소정의 양태에서, 키트는 건조된 단백질이 담긴 제1 용기 및 수성 제형이 담긴 제2 용기를 모두 포함한다. 소정의 양태에서, 단일 및 다중-챔버 사전-충전 주사기(예를 들어, 액체 주사기 및 리오주사기)를 포함하는 키트가 포함된다.

[0366] **C. 병용 요법**

[0367] 일부 양태에서, 본 개시내용에 의해 제공되는 항-IL-27 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하나 이상의 추가적인 치료제 또는 치료, 예를 들어, 암을 위한 또 다른 치료제 또는 치료와 조합될 수 있다. 예를 들어, 항-IL-27 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합하여 대상체(예를 들어, 인간 환자)에게 투여될 수 있되, 조합은 암이 있거나 또는 암이 발병할 위험이 있는 대상체에게 치료적 이점을 제공한다.

[0368] 일부 양태에서, 항-IL-27 항체 또는 이의 항원 결합 부분 및 하나 이상의 추가적인 치료제는 동일한 시간에(예를 들어, 동시에) 투여된다. 다른 양태에서, 항-IL-27 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 처음으로 투여되고, 하나 이상의 추가적인 치료제는 두 번째로(예를 들어, 순차적으로) 투여된다. 일부 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제가 처음으로 투여되고, 항-IL-27 항체는 두 번째로 투여된다.

[0369] 본 명세서에 기재된 항-IL-27 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이전에 또는 현재 투여된 요법을 대체하거나 또는 증대시킬 수 있다. 예를 들어, 항-IL-27 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 치료할 때, 하나 이상의 추가적인 치료제의 투여는 중단되거나 감소될 수 있고, 예를 들어, 더 낮은 수준으로 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 이전 요법의 투여가 유지될 수 있다. 일부 양태에서, 이전 요법은 항-IL-27 항체의 수준이 치료적 효과를 제공하기에 충분한 수준에 도달할 때까지 유지될 것이다.

[0370] 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 본 개시내용에 의해 제공되는 IL-27에 특이적으로 결합하고 이를 길항하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 하나 이상의 추가적인 치료제 또는 절차와 조합하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 제2 치료제 또는 절차는 화학요법, 표적화된 항암 요법, 종양세포 용해성 약물, 세포독성제, 면역-기반 요법, 사이토카인, 외과적 절차, 방사선 절차, 공자극성 분자의 활성제, 저해성 분자의 저해제, 백신 또는 세포 면역요법, 생물학적 제제 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0371] 일부 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 PD-1 길항제, TIM-3 저해제, LAG-3 저해제, TIGIT 저해제,

CD112R 저해제, TAM 저해제, STING 효능제, 4-1BB 효능제 또는 이들의 조합이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 CD39 길항제, CD73 길항제, CCR8 길항제 또는 이들의 조합이다. 일부 양태에서, 항-CD73은, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 미국 공개 제2019/0031766 A1호에 개시되어 있는 임의의 항-CD73 항체이다. 일부 양태에서, 항-CD39는, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 국제 공개 WO 2019/178269 A2에 개시되어 있는 임의의 항-CD39 항체이다.

[0372] 일부 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 PD-1 길항제이다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PDR001, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 티스렐리주맙, 짐베렐리맙, MEDI0680, REGN2810, TSR-042, PF-06801591 및 AMP-224로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 PD-L1 저해제이다. 일부 양태에서, PD-L1 저해제는 FAZ053, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙 및 BMS-936559로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 항-PD-1 항체의 하나 이상의 활성을 향상(예를 들어, 항-PD-1 항체에 노출된 세포로부터 PD-1-매개성 사이토카인 분비 향상; 항-PD-1 매개성 TNFα 분비 향상; 항-PD-1 매개성 IL-6 분비 향상)시키는 방법을 제공하며, 방법은 항-PD-1 항체와 동시에 또는 순차적으로, 세포를 본 개시내용에 의해 제공되는 항체 또는 이의 항원 결합 부분에 노출시켜 항-PD1 항체의 하나 이상의 활성을 향상시키는 단계를 포함한다.

[0373] 일부 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 수니티닙(Sutent®), 카보잔티닙(CABOMETYX®), 악시티닙(INLYTA®), 렌바티닙(LENVIMA®), 에베롤리무스(AFINITOR®), 베바시주맙(AVASTIN®), 에파카도스타트, NKTR-214(CD-122-기반 효능제), 티보자닙(FOTIVDA®), 아벡시노스타트, 이필리무맙(YERVOY®), 트레멜리무맙, 파조파닙(VOTRIENT®), 소라페닙(NEXAVAR®), 템시롤리무스(TORISEL®), 라무시루맙(CYRAMZA®), 니라파립, 사볼리티닙, 보롤라닙(X-82), 레고라페닙(STIVARGO®), 도나페닙(멀티카이네이스 저해제), 캄렐리주맙(SHR-1210), 펙사스티모겐 데바시렙벡(JX-594), 라무시루맙(CYRAMZA®), 아파티닙(YN968D1), 캡슐화된 독소루비신(THERMODOX®), 티반티닙(ARQ197), ADI-PEG 20, 비니메티닙, 아파티닙 메실레이트, 닌테다닙, 리릴루맙, 니볼루맙(OPDIVO®), 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®), 아테졸리주맙(TECENTRIQ®), 아벨루맙(BAVENCIO®), 더발루맙(IMFIMZI®), 세미플리맙-rwlc(LIBTAYO®), 티슬레리주맙 및/또는 스파르탈리주맙이다.

[0374] 일부 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 TIM-3 저해제이되, 선택적으로 TIM-3 저해제는 MGB453 또는 TSR-022이다.

[0375] 일부 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 LAG-3 저해제이되, 선택적으로 LAG-3 저해제는 LAG525, BMS-986016 및 TSR-033으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0376] 일부 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 TIGIT 저해제이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 CD112R 저해제이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 TAM(Axl, Mer, Tyro) 저해제이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 STING 효능제이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 4-1BB 효능제이다.

[0377] 일부 양태에서, 하나 이상의 추가적인 치료제는 타이로신 카이네이스 저해제, 아데노신 축을 표적으로 하는 작용제(예를 들어, CD39 길항제, CD73 길항제 또는 A2AR, A2BR 또는 이중 A2AR/A2BR 길항제), CCR8 길항제, CTLA4 길항제, VEG-F 저해제 또는 이들의 조합이다.

[0378] **1. 화학치료제와의 조합**

[0379] 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 IL-27에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 및 화학치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 조성물과의 조합 및/또는 공동-투여에 적합한 화학치료제는, 예를 들어: 탁솔(taxol), 사이토칼라신 B(cytochalasin B), 그라미시딘 D(gramicidin D), 에티듐 브로마이드(ethidium bromide), 에메틴(emetine), 미토마이신(mitomycin), 에토포시드(etoposide), 테노포시드(tenoposide), 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 콜히친(colchicin), 독소루비신, 다우노루비신(daunorubicin), 다이하이드록시안트란신다이온(dihydroxyanthrancindione), 미톡산트론(mitoxantrone), 미트라마이신(mithramycin), 악티노마이신 D(actinomycin D), 1-데하이드로테스토스테론(1-dehydrotestosterone), 글루코코르티코이드(glucocorticoids), 프로카인(procaine), 테트라카인(tetracaine), 리도카인(lidocaine), 프로프라놀롤(propranolol) 및 퓨로마이신(puromycin) 및 이들의 유사체 또는 상동체를

포함한다. 추가의 작용제는, 예를 들어, 항대사산물(예를 들어, 메토트렉세이트(methotrexate), 6-머캅토퓨린(6-mercaptopurine), 6-티오구아닌(6-thioguanine), 사이타라빈(cytarabine), 5-플루오로우라실 데카바진(5-fluorouracil decarbazine)), 알킬화제(예를 들어, 메클로레타민(mechlorethamine), 티오TEPA, 클로람부실(chlorambucil), 멜팔란(melphalan), 카무스틴(carmustine)(BSNU), 로무스틴(lomustine)(CCNU), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 부설판(busulfan), 다이브로모만니톨(dibromomannitol), 스트렙토조토신(streptozotocin), 미토마이신 C, 시스-다이클로르다이아민 플라티늄(II)(cis-dichlordiamine platinum(II): DDP), 프로카바진(procarbazine), 알트레타민(altretamine), 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 사트라플라틴(satraplatin) 또는 트라이플라틴 테트라나이트레이트(triplatin tetranitrate)), 안트라사이클린(예를 들어, 다우노루비신(이전에는 다우노마이신) 및 독소루비신), 항생제(예를 들어, 닥티노마이신(dactinomycin)(이전에는 악티노마이신), 블레오마이신(bleomycin), 미트라마이신 및 안트라마이신(anthramycin: AMC)) 및 항-유사분열제(예를 들어, 빈크리스틴 및 빈블라스틴) 및 테모졸로마이드(temozolomide)를 포함한다.

[0380] **2. PD-1/PD-L1 길항제와의 조합**

[0381] 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 IL-27에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 및 하나 이상의 PD-1 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 하나 이상의 PD-1 길항제는 인간 PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하고 PD-1/PD-L1 생물학적 활성 및/또는 하류 경로(들) 및/또는 인간 PD-1/PD-L1 신호전달 또는 다른 인간 PD-1/PD-L1-매개성 기능에 의해 매개되는 세포 처리를 저해한다.

[0382] 따라서, PD-1/PD-L1에 대한 수용체 결합 및/또는 세포 반응의 유발과 같은 PD-1/PD-L1 신호전달에 의해 매개되는 하류 경로 및/또는 세포 과정을 포함하는 PD-1/PD-L1 생물학적 활성을 직접적으로 또는 다른자리입체성으로(allosterically) 차단, 길항, 억제, 저해 또는 감소시키는 PD-1 길항제가 본 명세서에 제공된다. 또한, 세포 또는 대상체에 의해 생산된 인간 PD-1 또는 PD-L1의 양(quantity 또는 amount)을 감소시키는 PD-1 길항제가 본 명세서에 제공된다.

[0383] 일부 양태에서, 본 개시내용은 인간 PD-1에 결합하고, PD-1에 대한 PD-L1 결합을 방지, 저해 또는 감소시키는 PD-1 길항제를 제공한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1을 암호화하는 mRNA에 결합하고 번역을 방지한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1을 암호화하는 mRNA에 결합하고, 분해 및/또는 턴오버를 유발한다.

[0384] 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-1 신호전달 또는 기능을 저해한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1과 PD-L2 둘 다에 대한 PD-1의 결합을 차단한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-L1에 대한 PD-1의 결합을 차단한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-L2에 대한 PD-1의 결합을 차단한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-L1 및 PD-L2에 대한 PD-1의 결합을 차단한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-1에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-L1에 특이적으로 결합한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-L2에 특이적으로 결합한다.

[0385] 일부 양태에서, PD-1 길항제는 동족 리간드에 대한 PD-1의 결합을 저해한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-L1에 대한 PD-1의 결합, PD-L2에 대한 PD-1의 결합 또는 PD-L1과 PD-L2 둘 다에 대한 PD-1의 결합을 저해한다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 동족 리간드에 대한 PD-1의 결합을 저해하지 않는다.

[0386] 일부 양태에서, PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체(mAb) 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-L1에 결합하고 PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 저해하는 항체 또는 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1에 결합하고 PD-1에 대한 PD-L1의 결합을 저해하는 항체 또는 항원 결합 단편이다.

[0387] PD-1과 이의 리간드 PD-L1 및 PD-L2 중 하나 또는 이들 모두 사이의 상호작용을 저해하거나 또는 방해하는 여러 면역 관문 길항제가 임상 개발 중이거나 또는 현재 암을 치료하기 위해 임상의가 이용 가능하다.

[0388] 본 개시내용에 의해 제공되는 임의의 조성물, 방법 및 용도에서 PD-1 길항제를 포함할 수 있는 항-인간 PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 예는 다음을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: KEYTRUDA®(펨브롤리주맙, MK-3475, h409A11; US8952136, US8354509, US8900587 및 EP2170959 참조, 이들 모두 전문이 참조에 의해 본 명

세서에 원용되어 있음; Merck), OPDIVO®(니볼루맙, BMS-936558, MDX-1106, ONO-4538; US7595048, US8728474, US9073994, US9067999, EP1537878, US8008449, US8779105 및 EP2161336 참조, 이들 모두 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있음; Bristol Myers Squibb), MEDI0680(AMP-514), BGB-A317 및 BGB-108(BeiGene), 244C8 및 388D4(WO2016106159 참조, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있음; Enumeral Biomedical), PDR001(Novartis) 및 REGN2810(Regeneron). 따라서, 일부 양태에서 PD-1 길항제는 펨브롤리주맙이다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 니볼루맙이다. 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 IL-27에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 및 펨브롤리주맙을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 IL-27에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 및 니볼루맙을 투여하는 단계를 포함한다.

[0389] 본 개시내용에 의해 제공되는 임의의 조성물, 방법 및 용도에서 PD-1 길항제를 포함할 수 있는 항-인간 PD-L1 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 예는 다음을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: BAVENCIO®(아벨루맙, MSB0010718C, WO2013/79174 참조, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있음; Merck/Pfizer), IMFINZI®(더발루맙, MEDI4736), TECENTRIQ®(아테졸리주맙, MPDL3280A, RG7446; WO2010/077634 참조, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있음; Roche), MDX-1105(BMS-936559, 12A4; US7943743 및 WO2013/173223 참조, 이들 모두 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있음; Medarex/BMS) 및 FAZ053(Novartis). 따라서, 일부 양태에서 PD-1 길항제는 아벨루맙이다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 더발루맙이다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 아테졸리주맙이다.

[0390] 일부 양태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 면역접합체(immunoadhesin), 예를 들어, 면역글로불린 분자의 Fc 영역과 같은 불변 영역에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 융합 단백질이다. PD-1에 특이적으로 결합하는 면역접합 분자의 예는 WO2010/027827 및 WO2011/066342에 기술되어 있으며, 이들 모두 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다. 일부 양태에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 PD-L2-FC 융합 단백질인 AMP-224(B7-DCIg로도 알려져 있음)이다.

[0391] 당업자는 PD-1 또는 PD-L1에 결합하고 PD-1/PD-L1 신호전달 경로를 방해하는 임의의 PD-1 길항제가 본 명세서에 개시된 조성물, 방법 및 용도에 적합하다는 것을 이해할 것이다.

[0392] 일부 양태에서, PD-1/PD-L1 길항제는 소분자, 핵산, 펩타이드, 펩타이드 모방체, 단백질, 탄수화물, 탄수화물 유도체 또는 글리코폴리머이다. 예시적인 소분자 PD-1 저해제는 문헌[Zhan et al., (2016) Drug Discov Today 21(6):1027-1036]에 기술되어 있다.

[0393] **3. TIM-3 저해제와의 조합**

[0394] 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 IL-27에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 및 TIM-3 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. TIM-3 저해제는 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질 또는 올리고펩타이드일 수 있다. 일부 양태에서, TIM-3 저해제는 MGB453(Novartis), TSR-022(Tesaro) 또는 LY3321367(Eli Lilly)로부터 선택된다. 일부 양태에서, 항-IL-27 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 MGB453과 조합하여 투여된다. 일부 양태에서, 항-IL-27 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 TSR-022와 조합하여 투여된다.

[0395] **4. LAG-3 저해제와의 조합**

[0396] 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 IL-27에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 및 LAG-3 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, LAG-3 저해제는 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩타이드 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 일부 양태에서, LAG-3 저해제는 LAG525(Novartis), BMS-986016(Bristol-Myers Squibb), TSR-033(Tesaro), MK-4280(Merck & Co) 또는 REGN3767(Regeneron)로부터 선택된다.

[0397] **5. 기타 조합**

[0398] 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 IL-27에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 및 TIGIT 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 IL-27에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분 및 카이네이스 저해제(예를 들어, 타이로신 카이네이스 저해제(tyrosine kinase inhibitor: TKI))를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 IL-27에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 및 CD112R 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에

서, 본 명세서에 개시된 방법은 IL-27에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 및 TAM 수용체 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 IL-27에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 및 STING 효능제 및/또는 4-1BB 효능제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용에 의해 제공되는 항-IL-27 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 타이로신 카이네이스 저해제, 아데노신 축을 표적으로 하는 작용제(예를 들어, CD39 길항제, CD73 길항제 또는 A2AR, A2BR 또는 이중 A2AR/A2BR 길항제), CCR8 길항제, CTLA4 길항제, VEG-F 저해제 또는 이들의 조합과 조합(예를 들어, 조합으로 투여)된다.

[0399] 일부 양태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 IL-27에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분 및 세포 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 세포 요법은 변형된 면역 세포 요법을 포함한다. 일부 양태에서, 세포 요법은 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor: CAR) 변형된 면역 세포 요법, 예를 들어, CAR T 요법을 포함한다. 일부 양태에서, 세포 요법은 조작된 T 세포 수용체(TCR) 면역 세포 요법을 포함한다. 일부 양태에서, 세포 요법은 동종 종양 침윤 림프구(tumor infiltrating lymphocyte: TIL) 요법을 포함한다.

[0400] **III. 항-IL-27 항체 및 이의 항원-결합 단편을 생산하는 방법**

[0401] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 임의의 항-IL-27 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 생산하는 방법을 특징으로 한다. 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 항체를 제조하는 방법은 적절한 면역원으로 대상체(예를 들어, 비-인간 포유동물)를 면역화하는 단계를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 임의의 항체를 생성하기 위한 적합한 면역원은 본 명세서에 제시되어 있다. 예를 들어, IL-27p28에 결합하는 항체를 생성하기 위해, 당업자는 IL-27로 적합한 대상체(예를 들어, 비-인간 포유동물, 예컨대, 래트, 마우스, 저빌, 햄스터, 개, 고양이, 돼지, 염소, 말 또는 비-인간 영장류)를 면역화할 수 있다. 일부 양태에서, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 전장 인간 IL-27p28 단량체 폴리펩타이드는 면역원으로 사용된다.

[0402] 적합한 대상체(예를 들어, 비-인간 포유동물)는 포유동물에 의한 항체의 생산을 유도하기에 충분한 수회의 후속 부스터 면역화와 함께 적절한 항원으로 면역화될 수 있다. 면역원은 보조제와 함께 대상체(예를 들어, 비-인간 포유동물)에게 투여될 수 있다. 대상체에서 항체를 생성하는 데 유용한 보조제는 단백질 보조제; 세균 보조제, 예를 들어, 전체 세균(BCG, 코리네박테리움 파르붐(*Corynebacterium parvum*) 또는 살모넬라 민네소타(*Salmonella minnesota*)) 및 세포 벽 골격을 포함한 세균 성분, 트레할로스 다이마이콜레이트, 모노포스포릴 지질 A, 결핵균의 메탄올 추출 가능한 잔기(methanol extractable residue: MER), 완전 또는 불완전 프로인트 보조제; 바이러스 보조제; 화학 보조제, 예를 들어, 알루미늄 하이드록사이드 및 아이오도아세테이트 및 콜레스테릴 헤미석시네이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 면역 반응을 유도하는 방법에 사용될 수 있는 다른 보조제는, 예를 들어, 콜레라 독소 및 파라폭스바이러스 단백질을 포함한다. 또한, 문헌[Bieg et al. (1999) *Autoimmunity* 31(1):15-24]을 참조한다. 또한, 예를 들어, 문헌[Lodmell et al. (2000) *Vaccine* 18:1059-1066; Johnson et al. (1999) *J Med Chem* 42:4640-4649; Baldridge et al. (1999) *Methods* 19:103-107; 및 Gupta et al. (1995) *Vaccine* 13(14): 1263-1276]을 참조한다.

[0403] 일부 양태에서, 방법은 면역원에 결합하는 단일클론 항체를 분비하는 하이브리도마 세포주를 제조하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 실험실 마우스와 같은 적합한 포유동물이 위에 기재된 바와 같은 IL-27 폴리펩타이드로 면역화된다. 면역화된 포유동물의 항체-생산 세포(예를 들어, 비장의 B 세포)는 면역원의 적어도 1회의 부스터 면역화 후 2일 내지 4일에 단리된 다음, 적합한 골수종 세포주의 세포와 융합되기 전에 배양물에서 잠시 성장시킬 수 있다. 세포는 예를 들어, 백시니아 바이러스 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 융합 촉진제의 존재하에 융합될 수 있다. 융합에 의해 얻어진 하이브리드 세포가 클로닝되고, 목적하는 항체를 분비하는 세포 클론이 선택된다. 예를 들어, 적합한 면역원으로 면역화된 Balb/c 마우스의 비장 세포는 골수종 세포주 PAI 또는 골수종 세포주 Sp2/0-Ag 14의 세포와 융합될 수 있다. 융합 후, 세포는 정상 골수종 세포가 목적하는 하이브리도마 세포를 과도하게 증식시키는 것을 방지하기 위해 일정한 간격으로 선택 배지, 예를 들어, HAT 배지가 보충된 적합한 배양 배지에서 증식된다. 그런 다음, 얻어진 하이브리드 세포는 목적하는 항체, 예를 들어, 인간 IL-27에 결합하는 항체의 분비를 위해 스크리닝되고, 일부 양태에서, 당업자는, 예를 들어, 미국 특허 제6,300,064호(Knappik 등; 모포시스 아게(Morphosys AG)) 및 문헌[Schoonbroodt et al. (2005) *Nucleic Acids Res* 33(9):e81]에 기술되어 있는 바와 같이 비-면역 기반 라이브러리로부터 항-IL-27 항체를 확인할 수 있다.

[0404] 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 방법은, 예를 들어, 파지 디스플레이 기술, 세균 디스플레이, 효모 표면 디스플레이, 진핵생물 바이러스 디스플레이, 포유동물 세포 디스플레이 및 무세포(예를 들어, 리보솜 디스플레이) 항체 스크리닝 기법(예를 들어, 문헌[Etz et al. (2001) *J Bacteriol* 183:6924-6935; Cornelis (2000) *Curr*

Opin Biotechnol 11:450-454; Klemm et al. (2000) *Microbiology* 146:3025-3032; Kieke et al. (1997) *Protein Eng* 10:1303-1310; Yeung et al. (2002) *Biotechnol Prog* 18:212-220; Boder et al. (2000) *Methods Enzymology* 328:430-444; Grabherr et al. (2001) *Comb Chem High Throughput Screen* 4:185-192; Michael et al. (1995) *Gene Ther* 2:660-668; Pereboev et al. (2001) *J Virol* 75:7107-7113; Schaffitzel et al. (1999) *J Immunol Methods* 231:119-135; 및 Hanes et al. (2000) *Nat Biotechnol* 18:1287-1292] 참조)을 포함할 수 있거나 또는 이와 결합하여 사용될 수 있다.

[0405] 다양한 파지 디스플레이 방법을 사용하여 항체를 확인하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 파지 디스플레이 방법에서, 기능적 항체 도메인은 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 운반하는 파지 입자의 표면에 디스플레이된다. 이러한 파지는 Fab, Fv 또는 이황화-결합 안정화된 Fv 항체 단편과 같은 항체의 항원-결합 도메인을 디스플레이하는 데 이용될 수 있으며, 이는 레퍼토리 또는 조합 항체 라이브러리(예를 들어, 인간 또는 뮤린)로부터 발현된다. 이러한 방법에 사용되는 파지는 전형적으로 fd 및 M13과 같은 사상성 파지이다. 항원 결합 도메인은 임의의 파지 외피 단백질 pIII, pVIII 또는 pIX에 재조합적으로 융합된 단백질로서 발현된다. 예를 들어, 문헌[Shi et al. (2010) *JMB* 397:385-396] 참조한다. 본 명세서에 기재된 면역글로불린 또는 이의 단편을 제조하는 데 사용될 수 있는 파지 디스플레이 방법의 예는 문헌[Brinkman et al. (1995) *J Immunol Methods* 182:41-50; Ames et al. (1995) *J Immunol Methods* 184:177-186; Kettleborough et al. (1994) *Eur J Immunol* 24:952-958; Persic et al. (1997) *Gene* 187:9-18; Burton et al. (1994) *Advances in Immunology* 57:191-280]; 및 PCT 공개 WO 90/02809, WO 91/10737, WO 92/01047, WO 92/18619, WO 93/11236, WO 95/15982 및 WO 95/20401에 개시되어 있는 것을 포함한다. 적합한 방법은 또한, 예를 들어, 미국 특허 제5,698,426호; 제5,223,409호; 제5,403,484호; 제5,580,717호; 제5,427,908호; 제5,750,753호; 제5,821,047호; 제5,571,698호; 제5,427,908호; 제5,516,637호; 제5,780,225호; 제5,658,727호; 제5,733,743호 및 제5,969,108호에 기술되어 있다.

[0406] 일부 양태에서, 파지 디스플레이 항체 라이브러리는 면역화된 포유동물의 B세포로부터 수집된 mRNA를 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, B 세포를 포함하는 비장 세포 샘플은 위에 기재된 바와 같이 IL-27 폴리펩타이드로 면역화된 마우스로부터 단리될 수 있다. mRNA는 세포로부터 단리되고, 표준 분자 생물학 기법을 사용하여 cDNA로 전환될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Sambrook et al. (1989) "Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition," Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Harlow and Lane (1988), 상기; Benny K. C. Lo (2004), 상기; 및 Borrebaek (1995), 상기]을 참조한다. 면역글로불린의 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드의 가변 영역을 코딩하는 cDNA는 파지 디스플레이 라이브러리를 구축하는 데 사용된다. 이러한 라이브러리를 생성하는 방법은, 예를 들어, 문헌[Merz et al. (1995) *J Neurosci Methods* 62(1-2):213-9; Di Niro et al. (2005) *Biochem J* 388(Pt 3):889-894; 및 Engberg et al. (1995) *Methods Mol Biol* 51:355-376]에 기술되어 있다.

[0407] 일부 양태에서, 선택 및 스크리닝의 조합은, 예를 들어, 하이브리도마-유래 항체의 집단 또는 파지 디스플레이 항체 라이브러리로부터 관심 항체를 확인하는 데 사용될 수 있다. 적합한 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌[Hoogenboom (1997) *Trends in Biotechnology* 15:62-70; Brinkman et al. (1995), 상기; Ames et al. (1995), 상기; Kettleborough et al. (1994), 상기; Persic et al. (1997), 상기; 및 Burton et al. (1994), 상기]에 기술되어 있다. 예를 들어, 각각 박테리오파지 외피 단백질(예를 들어, M13 파지의 pIII, pVIII 또는 pIX)의 융합 단백질 및 상이한 항원-결합 영역을 암호화하는 복수의 파지미드 벡터는 표준 분자 생물학 기법을 사용하여 생성된 다음, 세균 집단(예를 들어, 대장균)에 도입된다. 세균에서 박테리오파지의 발현은, 일부 양태에서, 헬퍼 파지의 사용을 필요로 할 수 있다. 일부 양태에서, 헬퍼 파지는 필요하지 않다(예를 들어, 문헌[Chasteen et al., (2006) *Nucleic Acids Res* 34(21):e145] 참조). 세균으로부터 생성된 파지는 회수된 다음, 예를 들어, 고체 지지체에 결합된(고정된) 표적 항원에 접촉된다. 파지는 또한 용액 내 항원에 접촉될 수 있고, 복합체는 후속적으로 고체 지지체에 결합된다.

[0408] 위의 방법을 사용하여 스크리닝된 항체의 하위집단은 당업계에 공지된 임의의 면역학적 또는 생화학 기반 방법을 사용하여 특정 항원(예를 들어, 인간 IL-27p28)에 대한 특이성 및 결합 친화성에 대해 특성화될 수 있다. 예를 들어, IL-27p28에 대한 항체의 특이적 결합은, 예를 들어, 위에 기재된 바와 같은 ELISA 검정, SPR 검정, 면역침강 검정, 친화성 크로마토그래피 및 평형 투석과 같지만 이들로 제한되지 않는 면역학적 또는 생화학 기반 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 항체의 면역-특이적 결합 및 교차-반응성을 분석하는 데 사용될 수 있는 면역검정은 웨스턴 블롯, RIA, ELISA(효소 연결된 면역흡착 검정), "샌드위치" 면역검정, 면역침강 검정, 면역확산 검정, 응집 검정, 보체-고정 검정, 면역방사 검정, 형광 면역검정 및 단백질 A 면역검정과 같은 기법을 사용하

는 경쟁적 및 비-경쟁적 검정 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이러한 검정은 일상적이며 당업계에 잘 알려져 있다.

[0409] 선택된 CDR 아미노산 서열이 짧은 서열(예를 들어, 10개 내지 15개 미만의 아미노산 길이)인 양태에서, CDR을 암호화하는 핵산은, 예를 들어, 문헌[Shiraishi et al. (2007) *Nucleic Acids Symposium Series* 51(1):129-130] 및 미국 특허 제6,995,259호에 기술되어 있는 바와 같이 화학적으로 합성될 수 있다. 수여체 항체를 암호화하는 주어진 핵산 서열에 대해, CDR을 암호화하는 핵산 서열의 영역은 표준 분자 생물학 기법을 사용하여 화학적으로 합성된 핵산으로 대체될 수 있다. 화학적으로 합성된 핵산의 5' 및 3' 말단은 공여체 항체의 가변 영역을 암호화하는 핵산 내로 핵산을 클로닝하는 데 사용하기 위한 점착성 말단 제한 효소 부위를 포함하도록 합성될 수 있다.

[0410] 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 항-IL-27 항체는 상응하는 변경되지 않은 불변 영역에 비해 감소된(또는 전혀 없는) 효과기 기능을 갖는 변경된 중쇄 불변 영역을 포함한다. 항-IL-27 항체의 불변 영역을 포함하는 효과기 기능은 불변 또는 Fc 영역의 특성을 변경함으로써 조절될 수 있다. 변경된 효과기 기능은, 예를 들어, 다음 활성 중 하나 이상의 조절을 포함한다: 항체-의존적 세포 세포독성(ADCC), 보체-의존적 세포독성(CDC), 세포자멸사, 하나 이상의 Fc-수용체에 대한 결합 및 전-염증성 반응. 조절은 불변 영역의 변경되지 않은 형태의 활성과 비교하여 변경된 불변 영역을 포함하는 대상 항체에 의해 나타나는 효과기 기능 활성의 증가, 감소 또는 제거를 지칭한다. 특정 양태에서, 조절은 활성이 폐지되거나 또는 완전히 없는 상황을 포함한다.

[0411] 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 항-IL-27 항체는 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, IgG4 중쇄 불변 영역은 야생형 IgG4 중쇄 불변 영역이다. 또 다른 양태에서, IgG4 불변 영역은, 예를 들어, EU 넘버링(위의 문헌[Kabat, E.A., et al.])에 따른, 예를 들어, S228P 및 L235E 또는 L235A 중 하나 또는 두 개의 돌연변이를 포함한다. 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 항-IL-27 항체는 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일 양태에서, IgG1 중쇄 불변 영역은 야생형 IgG1 중쇄 불변 영역이다. 또 다른 양태에서, IgG1 중쇄 불변 영역은 돌연변이를 포함한다.

[0412] 변경된 FcR 결합 친화성 및/또는 ADCC 활성 및/또는 변경된 CDC 활성을 갖는 변경된 불변 영역은 불변 영역의 변경되지 않은 형태와 비교하여 향상 또는 감소된 FcR 결합 활성 및/또는 ADCC 활성 및/또는 CDC 활성을 갖는 폴리펩타이드이다. FcR에 대해 증가된 결합을 나타내는 변경된 불변 영역은 변경되지 않은 폴리펩타이드보다 더 큰 친화성으로 적어도 하나의 FcR에 결합한다. FcR에 대해 감소된 결합을 나타내는 변경된 불변 영역은 불변 영역의 변경되지 않은 형태보다 더 낮은 친화성으로 적어도 하나의 FcR에 결합한다. FcR에 대해 감소된 결합을 나타내는 이러한 변이체는 FcR에 대한 천연 서열 면역글로불린 불변 또는 Fc 영역의 결합 수준과 비교하여 FcR에 대해 인식할 수 있는 결합, 예를 들어, FcR에 대한 결합의 0% 내지 50%(예를 들어, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 미만)를 거의 또는 전혀 보유하지 않을 수 있다. 유사하게는, 조절된 ADCC 및/또는 CDC 활성을 나타내는 변경된 불변 영역은 변경되지 않은 불변 영역에 비해 증가된 또는 감소된 ADCC 및/또는 CDC 활성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에서, 변경된 불변 영역을 포함하는 항-IL-27 항체는 불변 영역의 변경되지 않은 형태의 ADCC 및/또는 CDC 활성의 대략 0% 내지 50%(예를 들어, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 미만)를 나타낼 수 있다. 감소된 ADCC 및/또는 CDC를 나타내는 변경된 불변 영역을 포함하는 본 명세서에 기재된 항-IL-27 항체는 ADCC 및/또는 CDC 활성이 감소되거나 또는 이를 전혀 나타내지 않을 수 있다.

[0413] 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 항-IL-27 항체는 효과기 기능이 감소되거나 또는 이를 전혀 나타내지 않는다. 일부 양태에서, 항-IL-27 항체는 하이브리드 불변 영역 또는 이의 일부, 예컨대, G2/G4 하이브리드 불변 영역을 포함한다(예를 들어, 문헌[Burton et al. (1992) *Adv Immun* 51:1-18; Canfield et al. (1991) *J Exp Med* 173:1483-1491; 및 Mueller et al. (1997) *Mol Immunol* 34(6):441-452] 참조). 상기를 참조한다.

[0414] 일부 양태에서, 항-IL-27 항체는 향상된 또는 감소된 보체 의존적 세포독성(CDC)을 나타내는 변경된 불변 영역을 포함할 수 있다. 조절된 CDC 활성은 항체의 Fc 영역에 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 도입함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,194,551호를 참조한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 시스테인 잔기(들)는 Fc 영역에 도입되어 이 영역에서 사슬간 이황화 결합 형성을 허용할 수 있다. 이렇게 생성된 동종이량체 항체는 개선 또는 감소된 내재화 능력 및/또는 증가 또는 감소된 보체-매개성 세포 살해를 가질 수 있

다. 예를 들어, 문헌[Caron et al. (1992) *J Exp Med* 176:1191-1195 및 Shopes (1992) *Immunol* 148:2918-2922]; PCT 공개 WO 99/51642 및 WO 94/29351; 문헌[Duncan and Winter (1988) *Nature* 322:738-40]; 및 미국 특허 제5,648,260호 및 제5,624,821호를 참조한다.

[0415] **A. 재조합 항체 발현 및 정제**

[0416] 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 분자 생물학 및 단백질 화학의 다양한 당업계에 공지된 기법을 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드 중 하나 또는 둘 다를 암호화하는 핵산이, 예를 들어, 프로모터 서열, 리보솜 결합 부위, 전사 시작 및 종결 서열, 번역 시작 및 종결 서열, 전사 종결 신호, 폴리아데닐화 신호 및 인핸서 또는 활성인자 서열을 포함하는 전사 및 번역 조절 서열을 포함하는 발현 벡터에 삽입될 수 있다. 조절성 서열은 프로모터와 전사 시작 및 종결 서열을 포함한다. 또한, 발현 벡터는 2종의 상이한 유기체, 예를 들어, 발현을 위한 포유동물 또는 곤충 세포 및 클로닝과 증폭을 위한 원핵생물 숙주에서 유지될 수 있도록 하나 이상의 복제 시스템을 포함할 수 있다.

[0417] 포유동물 세포에서 핵산으로부터 클로닝된 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드의 발현을 위해 여러 가능한 벡터 시스템이 이용 가능하다. 벡터의 한 부류는 목적하는 유전자 서열의 숙주 세포 게놈으로의 통합에 의존한다. 안정적으로 DNA가 통합된 세포는 대장균 gpt(Mulligan and Berg (1981) *Proc Natl Acad Sci USA* 78:2072) 또는 *Tn*5 neo(Southern and Berg (1982) *Mol Appl Genet* 1:327)와 같은 약물 저항성 유전자를 동시에 도입함으로써 선택될 수 있다. 선별 마커 유전자는 발현될 DNA 유전자 서열에 연결되거나 또는 동시-형질감염에 의해 동일한 세포에 도입될 수 있다(Wigler et al. (1979) *Cell* 16:77). 두 번째 부류의 벡터는 염색체외 플라스미드에 자율적으로 복제하는 능력을 부여하는 DNA 요소를 이용한다. 이러한 벡터는 소 유두종바이러스(Sarver et al. (1982) *Proc Natl Acad Sci USA*, 79:7147), 사이토메갈로바이러스, 폴리오마 바이러스(Deans et al. (1984) *Proc Natl Acad Sci USA* 81:1292) 또는 SV40 바이러스(Lusky and Botchan (1981) *Nature* 293:79)와 같은 동물 바이러스로부터 유래될 수 있다.

[0418] 발현 벡터는 핵산의 후속 발현에 적합한 방식으로 세포에 도입될 수 있다. 도입 방법은 주로 아래에서 논의되는 표적화된 세포 유형에 의해 결정된다. 예시적인 방법은 $CaPO_4$ 침전, 리포솜 융합, 양이온성 리포솜, 전기천공, 바이러스 감염, 덱스트란-매개성 형질감염, 폴리브렌-매개성 형질감염, 원형질체 융합 및 직접 미세주입을 포함한다.

[0419] 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 발현을 위한 적절한 숙주 세포는 효모, 세균, 곤충, 식물 및 포유동물 세포를 포함한다. 특히 관심 대상은 대장균과 같은 세균, 사카로마이세스 세레비시아에(*Saccharomyces cerevisiae*) 및 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*)와 같은 균류, SF9와 같은 곤충 세포, 포유동물 세포주(예를 들어, 인간 세포주)뿐만 아니라 초대 세포주(primary cell line)이다.

[0420] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 단편은 형질전환 동물(예를 들어, 형질전환 포유동물)에서 발현되고 이로부터 정제될 수 있다. 예를 들어, 항체는, 예를 들어, 문헌[Houdebine (2002) *Curr Opin Biotechnol* 13(6):625-629; van Kuik-Romeijn et al. (2000) *Transgenic Res* 9(2):155-159; 및 Pollock et al. (1999) *J Immunol Methods* 231(1-2):147-157]에 기술되어 있는 바와 같이 트랜스제닉 비-인간 포유동물(예를 들어, 설치류)에서 생성되고 우유로부터 단리될 수 있다.

[0421] 항체 및 이의 단편은 단백질을 발현하기에 충분한 조건 및 시간 동안 항체 또는 단편을 암호화하는 핵산을 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포를 배양함으로써 세포로부터 생산될 수 있다. 단백질 발현을 위한 이러한 조건은 발현 벡터 및 숙주 세포의 선택에 따라 달라질 것이고, 일상적인 실험을 통해 당업자에 의해 용이하게 확인될 것이다. 예를 들어, 대장균에서 발현된 항체는 봉입체에서 다시 접힐 수 있다(예를 들어, 문헌[Hou et al. (1998) *Cytokine* 10:319-30] 참조). 세균 발현 시스템 및 이의 사용 방법은 당업계에 잘 알려져 있다(문헌[Current Protocols in Molecular Biology, Wiley & Sons, and Molecular Cloning--A Laboratory Manual --3rd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (2001)] 참조). 코돈, 적합한 발현 벡터 및 적합한 숙주 세포의 선택은 여러 인자에 따라 달라질 것이며, 필요에 따라 쉽게 최적화될 수 있다. 본 명세서에 기재된 항체(또는 이의 단편)는 포유동물 세포에서 또는 효모, 바큘로바이러스 및 시험관내 발현 시스템을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다른 발현 시스템에서 발현될 수 있다(예를 들어, 문헌[Kaszubska et al. (2000) *Protein Expression and Purification* 18:213-220] 참조).

[0422] 발현 후, 항체 및 이의 단편은 단리될 수 있다. 항체 또는 이의 단편은 샘플에 존재하는 다른 성분에 따라 당업자에게 공지된 다양한 방식으로 단리 또는 정제될 수 있다. 표준 정제 방법은 이온 교환, 소수성, 친화성 및 역

상 HPLC 크로마토그래피를 포함한 전기영동, 분자, 면역학적 및 크로마토그래피 기법을 포함한다. 예를 들어, 항체는 표준 항-항체 칼럼(예를 들어, 단백질-A 또는 단백질-G 칼럼)을 사용하여 정제될 수 있다. 단백질 농도와 함께 한외여과 및 정용여과 기법도 또한 유용하다. 예를 들어, 문헌[Scopes (1994) "Protein Purification, 3rd edition," Springer-Verlag, New York City, New York]을 참조한다. 필요한 정제 정도는 목적하는 용도에 따라 다를 것이다. 일부 경우에, 발현된 항체 또는 이의 단편의 정제가 필요하지 않을 것이다.

[0423] 정제된 항체 또는 이의 단편의 수율 또는 순도를 결정하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 브래드포드 검정, UV 분광법, 뷰렛 단백질 검정, 로우리 단백질 검정, 아미도 검은색 단백질 검정, 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 질량 분석법(MS) 및 겔 전기영동 방법(예를 들어, 쿠마시 블루 또는 콜로이드 은 염색과 같은 단백질 염색을 사용)을 포함한다.

[0424] **B. 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 변형**

[0425] 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 발현 및 정제 후 변형될 수 있다. 변형은 공유적 또는 비-공유적 변형일 수 있다. 이러한 변형은, 예를 들어, 폴리펩타이드의 표적화된 아미노산 잔기를 선택된 측쇄 또는 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시킴으로써 항체 또는 단편에 도입될 수 있다. 변형에 적합한 부위는, 예를 들어, 항체 또는 단편의 구조적 분석 또는 아미노산 서열 분석을 포함하는 임의의 다양한 기준을 사용하여 선택될 수 있다.

[0426] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이종 모이어티에 접합될 수 있다. 이종 모이어티는, 예를 들어, 이종 폴리펩타이드, 치료제(예를 들어, 독소 또는 약물) 또는 방사성 표지, 효소적 표지, 형광 표지, 중금속 표지, 발광 표지 또는 친화성 태그, 예컨대, 바이오틴 또는 스트렙타비딘과 같지만 이들로 제한되지 않은 검출 가능한 표지일 수 있다. 항체 또는 단편을 정제하는 데 사용하기 위한 적합한 이종 폴리펩타이드는, 예를 들어, 항원 태그(FLAG(DYKDDDDK(서열번호 141)), 폴리히스티딘(6-His; HHHHHH(서열번호 142), 헤마글루티닌(HA; YPYDVPDYA(서열번호 143)), 글루타티온-S-트랜스퍼레이스(GST) 또는 말토스-결합 단백질(MBP)을 포함한다. 이종 폴리펩타이드는 또한 진단 또는 검출 가능한 마커로서 유용한 폴리펩타이드(예를 들어, 효소), 예를 들어, 루시퍼레이스, 형광 단백질(예를 들어, 녹색 형광 단백질(GFP)) 또는 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼레이스(CAT)를 포함한다. 적합한 방사성 표지는, 예를 들어, ^{32}P, ^{33}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S 및 ^{3}H를 포함한다. 적합한 형광 표지는 제한 없이 플루오레세인, 플루오레세인 아이소티오사이아네이트(FITC), 녹색 형광 단백질(GFP), DyLight™ 488, 피코에리트린(PE), 프로피듐 아이오다이드(PI), PerCP, PE-Alexa Fluor® 700, Cy5, 알로피코사이아닌 및 Cy7을 포함한다. 발광 표지는, 예를 들어, 임의의 다양한 발광 란타나이드(예를 들어, 유로퓸 또는 테르븀) 킬레이트를 포함한다. 예를 들어, 적합한 유로퓸 킬레이트는 다이에틸렌 트라이아민 펜타아세트산(DTPA) 또는 테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA)의 유로퓸 킬레이트를 포함한다. 효소적 표지는, 예를 들어, 알칼리 포스파테이스, CAT, 루시퍼레이스 및 서양고추냉이 퍼옥시데이스를 포함한다.

[0427] 2개의 단백질(예를 들어, 항체 및 이종 모이어티)은 임의의 다수의 공지된 화학 가교제를 사용하여 가교될 수 있다. 이러한 가교제의 예는 "방해된(hindered)" 이황화 결합을 포함하는 연결을 통해 2개의 아미노산 잔기를 연결하는 것이다. 이러한 연결에서, 가교 단위 내의 이황화 결합은, 예를 들어, 환원된 글루타티온 또는 효소 이황화 리덕테이스의 작용에 의해 환원으로부터 (이황화 결합의 양쪽에 있는 방해 그룹에 의해) 보호된다. 적합한 시약 중 하나인 4-석신이미딜옥시카보닐-α-메틸-α(2-피리딜다이티오) 톨루엔(SMPT)은 단백질 중 하나의 말단 라이신과 다른 하나의 말단 시스테인을 이용하여 두 단백질 사이에 연결을 형성한다. 각 단백질의 상이한 커플링 모이어티에 의해 가교되는 이종이작용성 시약도 또한 사용될 수 있다. 다른 유용한 가교제는 제한 없이 2개의 아미노기(예를 들어, N-5-아지도-2-나이트로벤조일옥시석신이미드), 2개의 설피드릴기(예를 들어, 1,4-비스-말레이미도뷰테인), 아미노기 및 설피드릴기(예를 들어, m-말레이미도벤조일-N-하이드록시석신이미드 에스터), 아미노기 및 카복실기(예를 들어, 4-[p-아지도살리실아미도]뷰틸아민) 및 아르기닌의 측쇄에 존재하는 아미노기 및 구아니디늄기(예를 들어, p-아지도페닐 글리옥살 모노하이드레이트)를 연결하는 시약을 포함한다.

[0428] 일부 양태에서, 방사성 표지는 항체의 아미노산 백본에 직접 접합될 수 있다. 대안적으로, 방사성 표지는 단백질 백본에 차례로 결합되는 더 큰 분자의 일부(예를 들어, 관련 단백질의 메타-아이오도페닐(mIP) 유도체를 형성하기 위해 유리 아미노기에 결합하는 메타-[^{125}I]아이오도페닐-N-하이드록시석신이미드의 ^{125}I([^{125}I]mIPNHS)) (예를 들어, 문헌[Rogers et al. (1997) *J Nucl Med* 38:1221-1229] 참조) 또는 킬레이트(예를 들어, DOTA 또는 DTPA에 대한)로서 포함될 수 있다. 방사성 표지 또는 이를 포함하는 더 큰 분자/킬레이트를 본 명세서에 기재된 항체 또는 항원-결합 단편에 접합시키는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 이러한 방법은 방사성 표지 또는 킬레

이트의 단백질에 대한 결합을 촉진하는 조건(예를 들어, pH, 염 농도 및/또는 온도)하에 단백질을 방사성 표지와 함께 인큐베이션하는 단계를 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제6,001,329호 참조).

[0429] 형광 표지(때로는 "형광단"으로도 지칭됨)를 단백질(예를 들어, 항체)에 접합시키는 방법은 단백질 화학 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 형광단은 형광단에 부착된 석신이미딜(NHS) 에스터 또는 테트라플루오로페닐(TFP) 에스터 모이어티를 사용하여 단백질의 유리 아미노기(예를 들어, 라이신) 또는 설피드릴기(예를 들어, 시스테인)에 접합될 수 있다. 일부 양태에서, 형광단은 설포-SMCC와 같은 이종이작용성 가교제 모이어티에 접합될 수 있다. 적합한 접합 방법은 항체 단백질 또는 이의 단편을 단백질에 대한 형광단의 결합을 용이하게 하는 조건하에서 형광단과 함께 인큐베이션하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Welch and Redvanly (2003) "Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications," John Wiley and Sons (ISBN 0471495603)]을 참조한다.

[0430] 일부 양태에서, 항체 또는 단편은 순환, 예를 들어, 혈액, 혈청 또는 기타 조직에서, 예를 들어, 항체의 안정화 및/또는 보호를 개선하는 모이어티로 변형될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 단편은, 예를 들어, 문헌[Lee et al. (1999) *Bioconjug Chem* 10(6): 973-8; Kinstler et al. (2002) *Advanced Drug Deliveries Reviews* 54:477-485; 및 Roberts et al. (2002) *Advanced Drug Delivery Reviews* 54:459-476]에 기술되어 있는 바와 같이 페길화되거나 또는 헤실화(프레지니우스 카비(Fresenius Kabi), 독일 소재; 예를 들어, 문헌[Pavisić et al. (2010) *Int J Pharm* 387(1-2):110-119] 참조)될 수 있다. 안정화 모이어티는 적어도 1.5배(예를 들어, 적어도 2배, 5배, 10배, 15배, 20배, 25배, 30배, 40배 또는 50배 이상)까지 항체(또는 단편)의 안정성 또는 보유를 개선할 수 있다.

[0431] 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 글리코실화될 수 있다. 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효소적 또는 화학적 처리를 받을 수 있거나, 또는 항체 또는 단편이 글리코실화가 감소되거나 없도록 세포로부터 생산될 수 있다. 글리코실화가 감소된 항체를 생산하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 미국 특허 제6,933,368호; 문헌[Wright et al. (1991) *EMBO J* 10(10):2717-2723; 및 Co et al. (1993) *Mol Immunol* 30:1361]에 기술되어 있다.

[0432] **적용**

[0433] 본 명세서에 기재된 조성물은 다수의 진단적 및 치료적 적용에 사용될 수 있다. 예를 들어, 검출 가능하게 표지된 항원-결합 분자가 샘플(예를 들어, 생물학적 샘플)에서 표적 항원의 존재 또는 양을 검출하기 위한 검정에 사용될 수 있다. 조성물은 표적 항원 기능의 저해를 연구하기 위한 시험관내 검정에 사용될 수 있다. 예를 들어, 조성물이 보체 단백질에 결합하여 이를 저해하는 일부 양태에서, 조성물은 보체 활성을 저해하거나 또는 그렇지 않으면 보체-관련 장애를 치료하는 데 유용한 추가적인 신규한 화합물을 확인하도록 설계된 검정에서 양성 대조군으로 사용될 수 있다. 예를 들어, IL-27-저해 조성물은 IL-27 생성을 감소시키거나 또는 폐지하는 추가적인 화합물(예를 들어, 소분자, 압타머 또는 항체)를 확인하기 위한 검정에서 양성 대조군으로 사용될 수 있다. 조성물은 또한 아래에 설명된 바와 같이 치료적 방법에 사용될 수 있다.

[0434] 일부 양태에서, 본 개시내용은 (i) 항체 분자와 IL-27의 상호작용이 발생하도록 허용하는 조건하에서 샘플 또는 대상체(및 선택적으로, 참조 샘플 또는 대상체)를 임의의 본 명세서에 기재된 항체와 접촉시키는 단계 및 (ii) 항체 분자와 샘플 또는 대상체(및 선택적으로, 참조 샘플 또는 대상체) 사이의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플 또는 대상체에서 IL-27을 검출하는 방법을 제공한다.

[0435] **키트**

[0436] 키트는 본 명세서에 개시된 바와 같은 항-IL-27 항체 및 사용 설명서를 포함할 수 있다. 키트는 적합한 용기에 항-IL-27 항체, 하나 이상의 대조군 및 다양한 완충액, 시약, 효소 및 당업계에 잘 알려져 있는 다른 표준 성분을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 항-IL-27 항체 또는 항원-결합 부분 및 대상체에서 면역 반응을 자극하거나 또는 대상체에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한 설명서, 선택적으로 본 명세서에 개시된 하나 이상의 추가적인 치료제 또는 절차와 조합하여 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0437] 용기는 적어도 하나의 바이알, 웰, 테스트 튜브, 플라스크, 병, 주사기 또는 항-IL-27 항체가 배치될 수 있고 및 일부 경우에, 적절하게 분취될 수 있는 다른 용기 수단을 포함할 수 있다. 추가적인 성분이 제공되는 경우, 키트는 이러한 성분이 배치될 수 있는 추가적인 용기를 포함할 수 있다. 키트는 또한 상업적 판매를 위해 밀폐

된 항-IL-27 항체를 담기 위한 수단 및 임의의 다른 시약 용기를 포함할 수 있다. 이러한 용기는 목적하는 바이알이 유지되는 주사 또는 취입 성형 플라스틱 용기를 포함할 수 있다. 용기 및/또는 키트는 사용 설명서 및/또는 경고가 포함된 라벨이 포함할 수 있다.

[0438] **실시예**

[0439] 본 개시내용이 이의 특정 양태를 참조하여 설명되었지만, 본 개시내용의 진정한 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 변경이 이루어질 수 있고 균등물이 대체될 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해되어야 한다. 또한, 특정 상황, 물질, 물질의 조성, 과정, 과정 단계 또는 단계들을 본 개시내용의 목적, 사상 및 범위에 적합화시키기 위해 많은 수정이 이루어질 수 있다. 이러한 모든 수정은 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0440] **실시예 1: CDR 서열 정렬**

[0441] 본 개시내용의 항-IL-27 항체의 다수의 하위-선택은 이의 CDR 영역에 걸쳐 서열 상동성을 공유하여 기능성을 유지하는 것으로 검증된 다양한 변이체 CDR 서열을 제공한다. 하기 컨센서스 CDR 서열이 본 개시내용에 의해 완전히 지지되고, 따라서 본 개시내용의 범위 내에 있다는 것이 본 명세서에서 명시적으로 상정된다.

[0442] 항-IL-27 Ab1, 항-IL-27 Ab3, 항-IL-27 Ab4, 항-IL-27 Ab5, 항-IL-27 Ab6 및 항-IL-27 Ab7 항체의 경우, 이들 각각의 항-IL-27 항체의 CDR 서열의 정렬은 가변 잔기에 의해 구분되는 광범위한 상동성을 나타내었다. 특히, 중쇄 CDR1 정렬은 하기의 가변 잔기를 나타내었다:

```
HCDR1 (IMGT)

CLUSTAL O(1.2.4) 다중 서열 정렬

1      GFTFRSYG      8      (서열번호: 119)
5      GFTFRSYG      8      (서열번호: 31)
4      GFTFASYG      8      (서열번호: 97)
2      GFTFSRTG      8      (서열번호: 53)
3      GFTFSRYG      8      (서열번호: 75)
6      GFTFSSYS      8      (서열번호: 9)
       ****
```

[0443]

[0444] 따라서, 이러한 상동 항체에 대한 컨센서스 중쇄 CDR1(IMGT) 서열은 N-GFTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]-C(서열번호 144)이므로, 컨센서스 중쇄 CDR1(IMGT) 서열로서 본 명세서에서 보다 일반적으로 상정되는 서열은 N-GFTFXXXX-C(서열번호 145)이고, 여기서 X는 임의의 아미노산 잔기이다.

[0445] 항-IL-27 Ab1, 항-IL-27 Ab3, 항-IL-27 Ab4, 항-IL-27 Ab5, 항-IL-27 Ab6 및 항-IL-27 Ab7 항체 중쇄 CDR2(IMGT) 서열의 정렬은 다음을 나타낸다:

```
HCDR2 (IMGT)

CLUSTAL O(1.2.4) 다중 서열 정렬

10     ISSSGSYI      8      (서열번호: 120)
11      ISSSSSYI     8      (서열번호: 98)
7       ISSSSSYI     8      (서열번호: 32)
9       ISSSSSYI     8      (서열번호:54)
8       ISSSSAYI     8      (서열번호: 76)
12      ISSSSSYI     8      (서열번호: 10)
        ****.:**
```

[0446]

[0447] 따라서, 이러한 상동 항체에 대한 컨센서스 중쇄 CDR2(IMGT) 서열은 N-ISSS[S/G][S/A]YI-C(서열번호 146)이므로, 컨센서스 중쇄 CDR2(IMGT) 서열로서 본 명세서에서 보다 일반적으로 상정되는 서열은 N-ISSSXXYI-C(서열번호 147)이고, 여기서 X는 임의의 아미노산 잔기이다.

[0448] 인간 CDR1(NT) 및 인간 CDR2(NT) 서열의 정렬은 또한 다음을 나타낸다:

```
HCDR1 (NT)
CLUSTAL O(1.2.4) 다중 서열 정렬


13      FTFRSYGMN  9      (서열번호: 34)
16      FTFRSYGMN  9      (서열번호: 122)
17      FTFASYGMN  9      (서열번호: 100)
14      FTFSRTGMN  9      (서열번호: 56)
15      FTFSRYGMN  9      (서열번호: 78)
18      FTFSSYSMN  9      (서열번호: 12)
        ***   ***
```

[0449]

```
HCDR2 (NT)
CLUSTAL O(1.2.4) 다중 서열 정렬


23      GISSSGSYIYYADSVKG 17     (서열번호: 123)
19      SISSSSSYIYYADSVKG 17     (서열번호: 35)
20      SISSSSSYIYYADSVKG 17     (서열번호: 57)
22      SISSSSSYIYYADSVKG 17     (서열번호: 101)
21      SISSSSAYILYADSVKG 17     (서열번호: 79)
24      SISSSSSYIYYADSVKG 17     (서열번호: 13)
        .****.:** *******
```

[0450]

[0451] 따라서, 이러한 상동 항체에 대한 컨센서스 중쇄 CDR1(NT) 및 CDR2(NT) 서열은 각각 N-FTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]MN-C(서열번호 148) 및 N-[G/S]ISSS[S/G][S/A]YI[L/Y]YADSVKG-C(서열번호 149)이다. 이러한 컨센서스 서열의 관점에서, 컨센서스 중쇄 CDR1(NT) 및 CDR2(NT) 서열 N-FTFXXXXMN-C(서열번호 150) 및 N-XISSSXXYIXYADSVKG-C(서열번호 151) 각각이 보다 일반적으로 본 명세서에서 상정되며, 여기서 X는 임의의 아미노산 잔기이다.

[0452] 중쇄 CDR3(IMGT 또는 NT) 및 경쇄 CDR CDR1(IMGT 또는 NT), CDR2(IMGT 또는 NT) 및 CDR3(IMGT 또는 NT)은 항-IL-27 Ab1, 항-IL-27 Ab3, 항-IL-27 Ab4, 항-IL-27 Ab5, 항-IL-27 Ab6 및 항-IL-27 Ab7 사이에서 완전히 보존되었다.

[0453] **실시예 2: 항-IL-27 항체의 생체내 투여**

[0454] 고형 종양의 치료에서 본 명세서에 개시된 항-IL-27 항체의 생체내 투여의 효과를 분석하기 위한 1상, 공개, FIH, 단일요법 용량-증량, 안전성 및 확장 연구가 진행 중이다. 파트 A는 연구의 항-IL-27 단일요법 용량-증량 부분으로 이루어지며, 진행성 고형 종양이 있는 대략 42명의 환자를 등록할 것이다. 이러한 용량 증량 파트에서는 용량 수준 1 내지 3에 대해 가속 단계(Accelerated Phase)(단일 환자)를 사용한 후, 용량 수준 4 내지 8에 대해 표준 단계(3+3)를 사용할 것이다.

[0455] 파트 B는 진행성 또는 전이성 ccRCC(조직학적 정의에서 임의의 명확한 세포 성분) 또는 HCC 환자를 적응증별 단일요법 확장 코호트에 등록하여 2-단계 설계를 사용하여 단일요법으로서 항-IL-27 항체의 안전성, 효능, 내약성, PK 및 약력학을 추가로 조사할 것이다. 각 확장 코호트의 1단계에는 대략 17명의 환자를 등록할 것이다. 1단계에서 17명의 환자 중 1명 이상이 확인된 방사선학적 반응(완전 관해[CR] 또는 부분 관해[PR])을 나타내면, 대략 23명의 추가적인 환자를 2단계에 등록할 것이다. 각 적응증별 코호트에서 대략 12명의 환자(대략 40 환자 중)는 생검이 가능한 연조직 전이 또는 원발성 종양이 있어야 할 것이다. 파트 B에 등록된 환자의 총 수는 대략 80명(각 확장 코호트에 대략 40명)일 것이다.

[0456] 연구 설계는 도 1에 제시되어 있다.

[0457] 항-IL-27 항체 단일요법의 시작 용량은 IV q4주로 제공되는 경우 0.003 mg/kg일 것이다. 후속 항-IL-27 항체 용량 수준은 수정될 수 있으며, 추가적인 용량 수준 및/또는 스케줄은 안전성 검토 위원회(Safety Review Committee: SRC)의 권고에 기초하여 조사될 수 있다.

표 2

단일요법 용량 증량을 위해 제안된 용량 수준.

용량 수준	항-IL-27 용량	환자 수
1(시작용량)	0.003 mg/kg	N = 1-6
2	0.03 mg/kg	N = 1-6
3	0.1 mg/kg	N = 1-6
4	0.3 mg/kg	N = 3-6
5	1.0 mg/kg	N = 3-6
6	3.0 mg/kg	N = 3-6
7	10.0 mg/kg	N = 3-6
8	20.0 mg/kg	N = 3-6

참고: 용량 수준의 증량은 안전성 검토 위원회(SRC)의 권고에 따라 용량 수준 8 완료 후에도 50% 용량 증가 이하로 계속될 수 있다.

[0458]

[0459] 단일요법 용량 증량은 가속 단계로 시작될 것이고, 이에 따라 각각 1명의 환자가 용량 수준 1 내지 3에 등록될 것이며, DLT 및 AE는 연구 치료의 첫 번째 주기 동안 모니터링될 것이다(주기는 1일부터 4주[28일]로 정의됨). 가속 단계의 환자가 첫 번째 주기 동안 DLT 또는 임의의 2등급 이상의 치료-관련 부작용을 경험한 경우, 용량 증량은 해당 용량 수준에서 표준 단계로 전환되었을 것이다. 가속 단계에서의 임의의 용량 수준이 표준 단계로 전환되는 경우, 모든 후속 용량 수준은 나머지 용량 증량에 대해 표준 단계에서 평가되었을 것이다. 용량 수준 1 내지 3에서는 DLT가 관찰되지 않았으므로, 가속 단계에서 표준 단계로의 전환이 필요하지 않았다.

[0460] 용량 수준 1(0.003 mg/kg)에서 2명 이상의 DLT가 발생하는 경우, 용량 수준 -1이 고려될 수 있다. 이 수준의 용량은 SRC와 논의될 것이다.

[0461] 가속 단계(용량 수준 1, 2 및 3) 동안 표준 단계로 전환되지 않는다고 가정하면, 용량 증량은 용량 수준 4(0.3 mg/kg)에서 전통적인 3+3 설계로 전환될 것이며, 이에 의해 3명의 환자가 해당 용량 수준으로 치료되고 연구 약물의 첫 번째 주기 동안 DLT에 대해 모니터링될 것이다. 처음 3명의 환자에서 DLT가 발생한 경우, 추가적인 3명의 환자가 해당 동일한 용량 수준으로 치료될 것이다. 이들 추가적인 3명의 환자에서 DLT가 발생하지 않는 경우(즉, 6명의 환자당 2명 이하의 DLT), 용량 증량은 다음 용량 수준으로 진행될 것이다.

[0462] 단일요법 용량 증량의 표준 단계에서, 일단 용량 수준이 인가되면(cleared) 다음 용량 수준의 등록이 시작되고, 최대 3명의 환자가 의뢰자의 재량에 따라 이전에 인가된 용량 수준에서 동시에 등록되고 치료될 수 있다. 이들 환자의 경우, ccRCC, HCC 환자 및/또는 종양 생검에 동의하는 환자에게 우선권이 주어질 것이다.

[0463] 용량 증량은 다음 중 하나가 발생할 때까지 단일요법에서 계속될 것이다: (i) 조사된 각 투여 스케줄에 대한 RP2D의 결정; 및 (ii) 해당되는 모든 데이터의 포괄적인 검토에 기초하여 용량 증량을 중단하라는 SRC의 권고.

[0464] RP2D는 항-IL-27 항체 단일요법에 대해 SRC에 의해 결정될 것이다. RP2D로 간주되기 위해서는 최소 6명의 환자가 특정 용량 수준 및 스케줄로 치료되어야 한다. RP2D는 누적 안전성, PK 및 약력학 데이터를 기반으로 할 것이다. 용량 수준에서 2명 이상의 환자가 DLT를 경험하는 경우(등록된 총 6명 중), 이러한 용량 수준은 RP2D보다 높다. SRC는 RP2D 결정을 최적화하기 위해 중간 용량 또는 대안적인 스케줄을 조사할 것을 권고할 수 있다.

[0465] 항-IL-27 항체는 q4주 스케줄에 따라 단일요법으로서 투여될 것이며; 1주기의 치료는 항-IL-27 항체의 1회 투여를 포함할 것이다. SRC는 연구 동안 항-IL-27 항체의 안전성, PK 및 약력학을 모니터링할 것이며, 투여 패러다임(예를 들어, 용량 수준 및/또는 스케줄)의 변경을 권고할 수 있다.

[0466] RP2D로 치료를 시작하지 않은 경우, 환자는 적어도 3주기 동안 현재 용량 수준을 투여받았고, 현재 용량 수준에서 1등급 초과의 독성이 보고되지 않았으며 용량 감량을 하지 않았다면, 환자는 더 높은 용량으로 용량을 증량하거나 또는 상이한 투여 스케줄로 변경할 수 있다. 임의의 수준에서 3등급 이상의 임의의 치료-관련 독성이 발생하는 경우, 임의의 환자에 대해 해당 수준에서 환자 내 용량 증량은 허용되지 않을 것이다. 환자는 이미 평가되었으며 항-IL-27 항체 단일요법에 대해 RP2D 또는 그 미만인 용량 수준에서만 용량을 증량하거나 대안적인 투여 스케줄로 이동할 수 있다. 위의 기준을 충족하는 한, 환자에서 증량될 수 있는 용량 수준(RP2D 미만인 경우)에는 제한이 없다. 이러한 환자에 대한 더 높은 용량의 첫 번째 주기 동안 발생하는 독성은 DLT로 간주되지 않을 것이다.

[0467] 용량-제한 독성은 첫 번째 치료 주기(28일) 동안 NCI-CTCAE 버전 5.0 이상을 사용하여 평가되거나 또는 연구의 파트 A 및 파트 C에 대해 정의될 것이다. 환자는 항-IL-27 항체의 처방된 용량의 적어도 50%를 투여받아야 하며, DLT를 평가할 수 있는 약물-관련 부작용 이외의 이유로 처음 28일(1주기) 동안 연구 요법을 중단하지 않아야 한다. DLT에 대해 평가할 수 없는 환자는 교체될 것이다.

[0468] 질환 진행, 병발성 질병 또는 병용 약물과 명확하게 관련이 있는 것으로 간주되는 독성(등급에 관계없이)은 DLT로 간주되지 않는다. 임상적 후유증이 없고, 72시간 내에 해결되며 치료가 필요하지 않은 3등급 또는 4등급 비-혈액학적 실험실 이상은 DLT로 간주되지 않는다.

[0469] 심각한 임상적 영향을 미치는 1주기 DLT 검토 기간 이후에 발생하는 독성은 용량 선택 평가에서 SRC에 의해 고려될 것이다. DLT를 경험한 환자는 더 낮은 용량으로 치료를 계속할 기회를 가질 수 있다.

[0470] 1주기 동안 임의의 소정의 독성의 발생은 시험자가 연구 치료와 가능한, 아마도 또는 확실히 관련이 있다고 평가하는 경우 DLT로 간주될 것이다.

[0471] **파트 B: 항-IL-27 항체 단일요법 확장**

[0472] 파트 B 단일요법 확장 코호트는 2-단계 설계를 사용하여 적응증별 코호트에서 ccRCC(조직학적 정의에서 임의의 명확한 세포 성분), HCC 및 비소세포 폐암(NSCLC) 환자의 RP2D에서 항-IL-27 항체 단일요법의 안전성, 효능, 내약성, PK 및 약력학을 평가할 것이다. 각 확장 코호트의 1단계에는 대략 17명의 환자를 등록할 것이다. 1단계에서 17명의 환자 중 1명 이상이 확인된 방사선학적 반응(CR 또는 PR)을 나타내면, 대략 23명의 추가적인 환자를 2단계에 등록할 것이다. 각 적응증별 코호트에서 대략 12명의 환자(대략 40명의 환자 중)는 생검이 가능한 연조직 전이 또는 원발성 종양이 있어야 할 것이다. 파트 B에 등록된 환자의 총 수는 대략 120명(각 확장 코호트에 대략 40명)일 것이다.

[0473] **포함 기준**

[0474] 모든 환자는 다음의 포함 기준을 충족시켜야 한다:

[0475] 1. 환자는 18세 이상이어야 한다.

[0476] 2. 표준 요법 동안 또는 후에 진행되었으며 이용 가능한 요법이 적절하지 않은(시험자의 판단에 따름) 국부 진행성 또는 전이성(IV기) 고형 종양.

[0477] 3. 진행성 또는 전이성 ccRCC, HCC 또는 NSCLC가 있는 파트 B의 환자는 고형 종양(RECIST) 1.1에서 반응 평가 기준에 따라 적어도 1개의 측정 가능한 병변이 있어야 한다.

[0478] 4. 파트 B의 HCC 환자는 다음 기준을 충족하는 변형된 RECIST(mRECIST)에 따라 적어도 1개의 측정 가능한 병변이 있어야 함. 병변(들)은 반복 측정에 적합하여야 한다.

[0479] • 간 표적 병변(들)은 적어도 1.0cm 이상이어야 한다(전형적인, 즉, 동맥기 조영증강 병변(arterial enhancing lesion)의 경우 이는 생존 가능한 종양이어야 하며, 비정형 병변의 경우 가장 긴 직경을 사용하여야 함).

[0480] • 간 이외의 표적 병변(들)은 다음을 포함할 수 있다:

[0481] - 단축에서 1.5cm 이상인 림프절(Lymph node: LN) 병변(간문 LN이 아닌 경우, 단축에서 적어도 2.0cm 이상이어야 함).

[0482] - 가장 긴 직경이 1.0cm 이상인 비-결절성 병변. 뼈 병변은 적격하지 않다.

[0483] • 이전에 방사선 또는 다른 형태의 국소 요법으로 치료된 병변은 표적 병변으로 사용될 질환 진행의 방사선학적 증거를 보여야 한다.

[0484] 5. HCC 환자는 절제 불가능한 질환, 바르셀로나 클리닉 간암[1] 단계 B(경동맥 화학색전술(transcatheter arterial chemoembolization)에 적격하지 않음) 또는 단계 C를 가지고 있어야 한다.

[0485] 6. ccRCC가 있는 파트 B의 환자의 경우, 가장 최근의 치료 양생법 중 또는 이후에 진행성 질환(PD)이 입증되었다. 이전의 치료 이력은 혈관 내피 성장 인자(vascular endothelial growth 인자: VEGF)-표적화 작용제 및 예정사 수용체-1(PD-1)/예정사-리간드 1(PD-L1) 면역 관문 저해제가 포함된 양생법(들)으로 치료 중 또는 후의 진행을 포함하여야 한다. VEGF-표적화 작용제 투여 시 증상이 진행되지 않았으나 독성 또는 불내증으로 인해 투여

가 중단된 환자는 허용된다.

[0486] 7. HCC가 있는 파트 B의 환자의 경우, 가장 최근의 치료 양생법 중 또는 후에 PD가 입증되었다. 이전의 치료 이력은 VEGF-표적화 작용제로 치료 중 또는 후의 진행을 포함하여야 한다. VEGF-표적화 작용제 투여 시 증상이 진행되지 않았으나 독성 또는 불내증으로 인해 투여가 중단된 환자는 허용된다.

[0487] 8. 종양 생검 서브세트에서 파트 B 환자의 경우에서만, 시험자의 의견에 따라 치료 전 및 치료 중 종양 생검을 할 수 있는 종양 조직이 있어야 하며, 프로토콜에 따라 치료 전 및 치료 중 생검을 받을 용의가 있어야 한다.

[0488] 9. 이전 항암 요법(화학요법, 생물학적 제제 또는 다른 연구용 약물)의 마지막 투여로부터 연구 약물 시작까지의 휴약 기간은 해당 약물의 반감기의 5배를 초과하거나 또는 21일 초과여야 한다(둘 중 더 짧은 것).

[0489] • 참고: 비-중추신경계 질환에 대한 완화적 방사선요법의 휴약 기간은 7일이다.

[0490] 10. 이전 항암 요법(탈모증 및 말초 신경병증 제외)에 따른 이차적 비면역 관련 AE가 NCI-CTCAE 버전 5.0 이상에 따라 1등급 미만으로 해결되거나 또는 이전 관문 저해제 요법에 이차적인 면역-관련 AE가 완전히 해결되었다.

[0491] • 참고: 이전 요법과 관련된 기타 임상적으로 안정적이거나\유의미하지 않은 AE가 있는 환자는 의뢰자와 논의가 있을 때까지 등록될 수 있다(예를 들어, 갑상선 조절 장애, 백반증, 무증상 아밀레이스/리페이스 상승, 인슐린 투여 1형 당뇨병, 2등급 미만의 조절된 발진, 안정적인 용량의 보충 시 2등급 미만의 전해질 이상).

[0492] 11. Cockcroft-Gault 공식에 따른 30 ㎖/분 이상의 혈청 크레아티닌 청소율 또는 2.0 × 정상 상한치(upper limit of normal: ULN) 미만의 혈청 크레아티닌.

[0493] 12. 1.5 × ULN 미만의 총 빌리루빈(길버트 증후군으로 인해 상승한 경우 3 × ULN 미만 및 HCC 환자 또는 알려진 간 전이가 있는 환자의 경우 2 × ULN 미만).

[0494] 13. 2.5 × ULN 미만의 아스파테이트 아미노트랜스퍼레이스/혈청 글루타민 옥살로아세트산 트랜스아미네이스(AST/SGOT) 및 알라닌 아미노트랜스퍼레이스(ALT/SGPT)(간 전이가 있거나 또는 HCC 환자의 경우 5 × ULN 미만).

[0495] 14. HCC 환자의 경우, 혈청 알부민이 2.8 g/dℓ 이상(28g/L 이상)인 차일드-푸(Child-Pugh) 클래스 A 또는 B7.

[0496] 15. $1.0\times10^{9}/\ell$ 이상의 절대 호중구 수(absolute neutrophil count: ANC), 9.0 g/dℓ 이상의 헤모글로빈 및 $100\times10^{9}/\ell$ 이상의 혈소판 수로 정의되는 적절한 혈액학적 기능. HCC 환자의 경우, 수혈 없이 $75\times10^{9}/\ell$ 이상의 혈소판 수.

[0497] 16. 미 동부 종양학협력그룹(Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG) 활동도 평가(performance status) 0 내지 1.

[0498] 17. 스크리닝 시 심초음파 또는 다중게이트 획득 스캔에 의해 측정된 경우 50% 이상의 박출률.

[0499] 18. 가임 여성(women of childbearing potential: WCBP)의 경우: 첫 번째 치료 전 1주 이내에 음성 혈청 β 인간 융모막 고나도트로핀 임신 테스트(WCBP는 외과적 불임수술을 받지 않았거나 또는 55세 초과의 여성의 경우 적어도 연속 12개월 동안 자연적으로 폐경기가 되지 않은 성적으로 성숙한 여성으로 정의됨).

[0500] 19. SRF388의 마지막 투여 후 75일을 포함하여 연구 치료 기간 동안 의학적으로 허용 가능한 산아 제한 방법을 사용하기 위한 외과적 불임 또는 폐경기가 아닌 남성 및 여성 환자의 의지; 남성 환자는 이 기간 동안 정자 기능을 삼가하여야 한다. 성적으로 활동적인 남성 및 경구 피임약을 사용하는 여성도 장벽 피임을 사용하여야 한다. 지속적으로 이성애 활동을 하지 않는 무정자증 남성 환자 및 WCBP는 피임 조건에서 면제된다. 그러나, 여성 환자는 여전히 이 부문에 기재된 바와 같이 임신 테스트를 받아야 한다.

[0501] 20. 연구 방문 스케줄 및 모든 프로토콜 요구사항을 준수할 수 있는 능력.

[0502] 21. 임의의 스크리닝 절차를 수행하기 전에 기관 검토 위원회/독립 윤리 위원회-승인 사전 동의서에 서명하고 날짜를 기재한다.

[0503] 22. NSCLC 환자는 조직학적으로 확인된 국부 진행성 및/또는 전이 IV기 NSCLC가 있어야 한다.

[0504] 23. NSCLC 환자는 가장 최근의 치료 양생법 동안 또는 후에 PD가 입증되어야 한다. 이전의 치료 이력은 (1) 항-PD-(L)1(질환에 유발 변형(driver alteration)이 없는 경우) 및 (2) 표적화 요법(환자가 유발 변형이 있는 질환이 있는 경우)으로 치료하는 동안 또는 후의 진행을 포함하여야 한다. 표적화제 투여 시 증상이 진행되지 않았으나 독성 또는 불내증으로 인해 투여가 중단된 환자는 허용된다.

[0505] 참고: 유발 변형이 있는 환자는 이전 항-PD-(L)1 요법을 받은 적이 있을 필요는 없다.

[0506] **제외 기준**

[0507] 환자는 임의의 다음 기준을 충족하는 경우에 연구로부터 제외된다:

[0508] 1. 이전에 항-IL-27 항체 또는 항-IL-27 표적화 요법을 받은 적이 있다.

[0509] 2. 신세포 암종(RCC), 비-투명세포 RCC 조직학이 있는 파트 B의 환자의 경우.

[0510] 3. IV기 질환에 대해 이전에 4회 초과의 전신 양생법을 받은 파트 B의 환자의 경우.

[0511] 4. HCC, 알려진 섬유층판 또는 혼합 간세포 담관암종 환자의 경우.

[0512] 5. HCC, 중등도 또는 중증의 복수가 있는 환자의 경우.

[0513] 6. 필요한 생검(해당되는 종양 생검 서브세트에 있는 경우에만)을 위해 일시적으로 안전하게 중단할 수 없는 장기 항응고 요법(예를 들어, 와파린, 에녹사파린)을 받고 있음.

[0514] 7. 임의의 단일클론 항체 요법 또는 연구 약물의 임의의 부형제에 대한 4등급 알레르기 또는 아나필락시스 반응의 병력.

[0515] 8. 스크리닝 전 4주 이내에 대수술을 받음.

[0516] 9. 증상이 있거나 또는 치료하지 않은 뇌 전이(연수막 전이 포함). 이전에 뇌 전이 치료를 받은 환자는 방사선 치료의 완료로부터 28일 이상 경과하여야 하며 추적관찰 영상에서 진행이 보이지 않아야 한다.

[0517] 10. 원발성 중추신경계 악성종양.

[0518] 11. SRF388의 첫 번째 투여 전 3개월 이하 이전에 자가 줄기세포 이식.

[0519] 12. 이전에 SRF388의 첫 번째 투여 후 6개월 이내에 동종 조혈 세포 이식 또는 이식편대숙주질환의 병력이 있거나 또는 현재 임상적 이식편대숙주질환이 있음.

[0520] 13. HIV에 감염된 것으로 알려져 있음.

[0521] 14. B형 간염 바이러스(HBV) 또는 C형 간염 바이러스(HCV)에 감염된 것으로 알려져 있음. 다음과 같은 예외가 허용된다:

[0522] • HCC 환자: 활동성이 제어된 HBV 또는 완전히 치료된 HCV 감염은 허용된다. 현지 치료 표준에 따라 항바이러스 요법이 계속되어야 한다.

[0523] - 활동성 HBV에 감염된 HCC 환자의 경우, 통제된 질환은 연구 기간 동안 항바이러스 치료를 계속할 의향이 있는 스크리닝 기간 동안 HBV DNA가 500 IU/㎖ 미만인 것으로 간주된다. 환자는 연구 시작 전 최소 14일 동안 항-HBV 치료(현지 치료 표준에 따라; 예를 들어, 엔테카비르)를 받아야 한다.

[0524] - HCV에 감염된 HCC 환자의 경우, 질환이 치유되었거나 또는 완전히 치료되어 더 이상 제어를 위한 항바이러스 요법이 필요하지 않은 것으로 간주되는 HCV만 허용된다.

[0525] - HCV와 HBV의 동시 감염은 허용되지 않는다. 동시 감염은 HCV RNA 양성 및 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 양성으로 정의된다. 그러나, HCV Ab+, B형 간염 코어 항체(HBcAb)+이지만 HBsAg 음성인 환자는 동시 감염된 것으로 간주되지 않으며 허용된다.

[0526] • HCV가 완치된 병력이 있는 임의의 고형 종양이 있는 환자는 허용된다.

[0527] 15. 스테로이드 또는 면역억제(예를 들어, 사이클로스포린) 요법이 필요한 활동성 자가면역 질환 또는 장기 스테로이드(즉, 10 mg/일 초과의 프레드니손 또는 이의 등가물) 또는 면역억제 요법이 필요한 의학적 병태.

[0528] • 참고: 국소, 비강내 또는 흡입용 코르티코스테로이드는 허용된다. 갑상선, 부신 또는 뇌하수체 부전(예를 들

어, 타이록신, 생리학적 코르티코스테로이드[10 ㎎/일 이하의 프레드니손 또는 이의 등가물] 또는 인슐린) 환자에게는 생리학적 대체가 허용된다. 자가면역 질환 병력이 있는 환자는 의료 관찰자와 논의한 후 적격할 수 있다.

[0529] 16. 스크리닝 시 조절되지 않는 전신 세균, 진균 또는 바이러스 감염이 진행중임.

[0530] • 참고: 통제된 감염을 위한 경구용 항생제는 허용된다. 다른 모든 포함/제외 기준이 충족되는 경우 항균제, 항진균제 또는 항바이러스제 예방요법을 받는 환자는 특별히 제외되지 않는다.

[0531] 17. 연구 약물의 첫 번째 투여 전 6주 이내에 약독화 생백신의 투여.

[0532] 18. 480ms를 초과하는 Fridericia 방법(QTcF)으로 보정된 기준선 QT 간격(QT 간격 corrected: QTc).

[0533] • 참고: QTc 판독값이 1 상승한 경우, 스크리닝 요구사항은 평균 3회 반복 ECG로 충족할 수 있다. 기준은 우각 또는 좌각 차단(right or left bundle branch)이 있는 환자에게는 적용되지 않는다.

[0534] 19. 임신 중이거나 또는 수유 중인 여성 환자.

[0535] 20. 스크리닝 전 2년 이내에 비흑색종 피부암, 저위험 국소 또는 완치된 전립선암, 관상피내암종 또는 자궁경부 상피내암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는 사망 위험이 미미한 악성 종양 이외의 다른 악성 종양.

[0536] 21. 스크리닝 전 6개월 이내에 약물 치료 또는 기계적 제어가 필요한 뇌졸중, 불안정 협심증, 심근경색 또는 심실 부정맥의 병력.

[0537] 22. 불안정하거나 또는 심각한 조절되지 않는 의학적 병태(예를 들어, 불안정한 심장 기능, 폐렴 및/또는 간질성 폐 질환을 비롯한 불안정한 폐 병태, 조절되지 않는 당뇨병, 증후성 누공) 또는 임의의 중요한 의학적 질병 또는 시험자의 판단에 따라 연구에 참여와 관련된 환자의 위험을 증가시킬 수 있는 비정상적인 실험실 소견.

[0538] 23. NSCLC 환자의 경우, 소세포 조직학의 임의의 성분.

[0539] **바이오마커 평가**

[0540] 분자 및 세포 수준에서 항-IL-27의 생물학적 효과를 조사할 뿐만 아니라 마커 및 면역 세포 집단의 변화가 노출 및 임상적 결과와 어떻게 관련될 수 있는지 평가하기 위해 바이오마커 분석을 위한 샘플을 수집할 것이다. 바이오마커 평가의 목표는 임상 시험을 위한 지원 데이터를 제공하는 것이다. 실제적 또는 전략적 이유(예를 들어, 부적절한 샘플 수, 분석을 방해하는 샘플 품질 문제 등)로 인해 수집 중지, 수행 안함 또는 분석 중단의 결정이 내려지는 상황이 있을 수 있다. 따라서, 샘플 수집 및/또는 분석은 의뢰자의 재량에 따라 생략될 수 있다.

[0541] 임의의 비정상적인 안전성 이벤트(즉, 항-IL-27 사용 환경에서 예상되는 것과 유형 및 중증도가 상이한 AE)가 발생하거나 또는 샘플이 손상된 것으로 확인된 시기에 추가적인 바이오마커 샘플이 필요할 수 있다(가능한 경우).

[0542] 다음 바이오마커 샘플이 분석될 수 있다: 면역표현형 분석 및 면역 모니터링을 위한 혈액(전혈 및 PBMC)(다양한 말초 혈액 면역 세포 집단에 대한 치료 효과를 모니터링하기 위해; 서브세트는 단핵구, 호중구, 골수-유래 억제 세포 및 T/NK/골수-세포 집단을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않음); 사이토카인/케모카인/가용성 인자에 대한 혈청(항-IL-27에 대한 반응 및/또는 저항성의 잠재적 예측 및 약력학적 바이오마커의 프로파일링을 위해; 암 및 면역학적 기능과 관련된 가용성 인자의 혈청 수준이 평가될 것임). 예는 EBI3, IL-27, TNFα, MIP-1α(CCL3), IFNɣ, IL-10 및 IL-6을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0543] **실시예 3: 항-IL-27 항체의 생체내 투여**

[0544] 표준 요법에 불응성인 진행성 고형 종양이 있는 환자를 항-IL-27 Ab1 단일요법의 예비 안전성을 확립하고 확장에 적합한 용량을 확인하기 위해 진행 중인 1상 용량-증량 연구(가속화된 단일 환자에 이어 표준 3+3)에 등록하였다(NCT04374877). 항-IL-27 항체를 각 4-주 주기의 제1일에 4주마다 정맥내로 투여하였다(도 1). 항-IL-27 Ab1 단일요법 확장(파트 B)은 Simon 2-단계 설계에서 진행성 ccRCC, HCC 및 NSCLC가 있는 환자를 등록하고 있으며, 항-IL-27 Ab1은 진행성 ccRCC 및 HCC가 있는 환자에서 펨브롤리주맙(파트 C)과 조합하여 탐색될 것이다(도 1a 내지 도 1c).

[0545] 용량 증량 구성요소인 파트 A에서, 1차 종점은 RP2D 결정의 전반적인 목표인 용량 제한 독성(DLT)의 비율, 안전성 및 내약성이었다. 주요 2차 종점에는 RECISTv 1.1 및 iRECIST(HCC의 경우, mRECIST)에 따른 시험자 검토,

약동학, 약력학적 평가(면역 세포 서브세트에서 인산화된 신호 변환인자 및 전사 활성인자-1(pSTAT1) 수준) 및 EBI3의 혈청 농도를 기반으로 한 객관적 반응률(객관적 response rate: ORR)을 포함시켰다. 반응 및 저항성의 잠재적인 바이오마커를 확인하기 위한 탐색적 분석을 계획하였다. 안전성 분석 세트에는 임의의 양의 연구 약물을 투여받은 모든 환자를 포함시켰다. 반응 평가 가능 분석 세트에는 적어도 1회 용량의 항-IL-27 Ab1을 투여받았으며 1회의 기준선 후(post-baseline) 반응 평가를 받았거나 또는 첫 번째 투여 6주(±2주) 이내에 연구 치료를 중단한 기준선에서 측정 가능한 질환이 있는 모든 환자를 포함시켰다. 1차 약력학적 마커의 경우, 신선한 전혈 샘플을 유세포 분석법으로 분석하여 pSTAT1의 저해를 모니터링하였다.

[0546] 예비 연구 결과

[0547] 연구의 파트 A인 용량 증량에서, 스물한(21) 명의 환자에게 0.003 mg/kg 내지 10 mg/kg 범위의 용량으로 항-IL-27 항체를 투여하였다. 평균 연령은 66세였으며, 67%가 여성이었고, ECOG PS는 0/1(29%/71%)이었다(표 3). 이전 요법의 중앙값 수는 2건(1건 내지 9건의 범위)이었고, 81%가 항-PD-L1을 경험하였다(n=17). 용량 수준에 전반에 걸쳐 관찰된 유일한 치료-관련 부작용은 낮은 등급의 피로(n=1, 8%), 메스꺼움(n=1, 8%) 및 과도한 타액 분비(n=1, 8%)였다. 10 mg/kg의 용량 수준에서 처음 4명의 환자를 포함하여 용량-제한 독성(DLT) 또는 3등급 이상의 관련 독성은 발생하지 않았다. 피로(n=2), 메스꺼움(n=1), 과도한 타액 분비(n=1), 기침(n=1) 및 갑상선 기능항진증(n=1)을 포함하여 모두 낮은 등급인 6건의 보고된 관련 TEAE가 있었다.

표 3

파트 A, 용량 증량 인구통계 및 기준선 특성(모든 환자, N = 21)

[0548]

평균 연령, 나이(범위)	66(46, 83)
성별, n(%) 남성 여성	 7(33%) 14(67%)
기준선에서의 Ecog PS, n(%) 0 1	 6(29%) 15(71%)
최초 진단 이후 평균 시간, 개월(범위), n=20	46(6, 234)
이전 전신 요법의 횟수, n(%) 1 2 3 ≥4	 3(14%) 4(19%) 2(10%) 12(57%)
이전 항-PD-1/항-PD-L1, n(%) 예 아니오	 17(81%) 4(19%)

[0549] 연구에 대한 평균 시간은 안전성 추적관찰 방문을 포함하여 첫 번째 투여로부터 마지막 방문까지의 날짜로 측정된 8주(1주 내지 50주 범위)이다(도 2). 5명의 환자가 연구에서 더 높은 용량으로 증량되었으며, 이는 용량 증가 시 레인 색상이 변하는 것으로 나타난다. 질환 평가는 제8주에 수행하였으며, 그 이후에는 12주마다 수행하였다. 18명의 평가 가능한 환자 중, 대략 40%가 질환 안정화 또는 부분 관해의 형태로 임상적 이익을 경험하였으며, 질환 안정화의 50%는 16주 이상 지속되었다. RECISTv 1.1에 의해 측정된 경우, 1명의 환자(6%)가 부분 관해를 나타내었고, 7명의 환자(39%)가 안정 질환을 나타내었으며, 10명의 환자(55%)가 진행성 질환을 나타내었다(도 3). 이전에 항-PD-1을 투여받은 1명의 RCC 환자는 안정 질환이 9개월을 초과하여 지속되었다. 특히, 10 mg/kg으로 치료받은 1명의 NSCLC 환자는 제8주에 첫 번째 반응 평가에서 분명한 빠른 부분 관해를 경험하였으며, 이는 제12주에 확인되었다.

[0550] 연구의 파트 A에서 0.03 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 및 10 mg/kg 용량의 항-IL-27 항체가 투여된 환자 샘플의 예비 PK 분석을 수행하였다. 항-IL-27 항체 PK는 선형이며, 추정 T1/2가 11.7(7.1 내지 18.8)일로 용량 비례적이다(도 4). 3주기에서 축적 및 정상 상태(steady state)에 도달하였다는 증거가 있다. 현재까지 항-약물 항체가 발생하였다는 증거는 없다.

[0551] 비임상 효능 모델에 기초하여, 목표 혈청 최저 약물 농도는 pSTAT1 신호전달 저해에 대한 IC90 20×보다 높다. 전혈에서 하류 pSTAT 신호전달의 저해는 1차 PD 마커의 역할을 하였으며, 본 발명자들은 완전한 pSTAT 1 저해가

0.3 mg/kg 이상에서 최저점까지 유지되었음을 관찰하였다(도 5a 내지 도 5d). 전혈에서 90% 초과의 pSTAT1 저해로 측정된 IL-27 신호전달 경로의 최대 저해는 0.3 mg/kg 이상에서 시작하여 달성되었다. 거의 완전한 경로 저해에 대한 Hepa 1-6 마우스 모델 및 생물학적 활성 용량을 예측하는 전임상 인간 등가 용량 모델링의 조합된 증거를 고려하여, 1 mg/kg에서 시작하는 RCC 및 HCC에 대한 추가적인 슬롯이 열렸다.

[0552] 특정 환자 중 1명은 종격절, 폐, 흉막 및 부신에 전이를 동반한 평편세포 NSCLC가 있는 64세 남성으로, 이 남성은 4주마다 1회 10 mg/kg의 항-IL-27 항체 Ab1을 정맥내로 투여받고 있다. 환자는 이전에 보조제 젬시타빈/시스플라틴, 1차 카보플라틴/nab-파클리탁셀/펨브롤리주맙(PD-L1 발현 10%) 및 2차 도세탁셀로 치료받았으나, 어떤 요법에도 반응이 없었으며 항-IL-27 항체 Ab1 시작 전에 점진적으로 증상이 나타났다. 이 환자는 화살표로 표시된 바와 같이 양쪽 종격동 결절 표적 병변에 2주기의 항-IL-27 항체 Ab1 투여 후 42% 종양 수축의 부분 관해를 경험하고 있으며, 호흡곤란이 크게 개선되었다(도 6a 내지 도 6f). 이러한 부분 관해는 3주기 후에 표적 병변이 66% 감소한 것으로 확인되었다(도 6a 내지 도 6f).

[0553] 항-IL-27 Ab1은 진행성 고형 종양 환자를 대상으로 현재까지 테스트된 모든 용량에서 내약성이 우수하였다. 항-IL-27 Ab1에 대한 혁신 신약 치료 연구를 통한 IL-27 경로 차단의 예비 결과는 화학요법 및 PD-1 차단을 포함한 3가지의 이전 양생법에 저항성을 나타낸 평편세포 NSCLC 환자에서 확인된 부분 관해를 포함하여 사전 치료를 많이 받은 환자에서도 단일-작용제 활성의 증거를 보여주며, 여러 환자가 질환 안정화를 경험하였다. PK는 선형이며, 투여 간격 전체에 걸쳐 유지되는 하류 IL-27-매개성 pSTAT1의 최대 표적 저해에 용량 비례적이다.

[0554] 혁신 신약 면역요법을 사용한 IL-27 경로 차단의 예비 결과는 HCC, RCC 및 NSCLC에서 초기의 초점을 계획한 면역 관문 경험이 없는 환자와 경험이 있는 환자 모두에서 단일요법, 및 표준 및 연구 양생법과 조합된 항-IL-27 Ab1의 추가 평가를 뒷받침한다.

[0555] 업데이트된 예비 연구 결과

[0556] 파트 A에서, 스물아홉(29)명의 환자에게 0.003 mg/kg 내지 20 mg/kg 범위의 용량으로 항-IL-27 항체를 투여하였다. 평균 연령은 64세였으며, 62%가 여성이었고, ECOG PS는 0/1(24%/76%)이었다(표 4). 환자의 62%는 이전 요법에서 3회 이상의 치료를 받았으며, 79%는 항-PD-(L)1을 경험하였다(n=23). 10% 이상의 용량 수준에서 관찰된 유일한 치료-관련 부작용은 낮은 등급의 피로였다(n=3). 임의의 용량 수준에서 용량-제한 독성(DLT), 3등급 이상의 관련 독성은 발생하지 않았다. 피로(n=3), 메스꺼움(n=2), 과도한 타액 분비(n=1), 기침(n=1) 및 갑상선 기능 항진증(n=1)을 포함하여 모두 낮은 등급인 6개의 관련 TEAE가 보고되었다.

표 4

파트 A, 용량 증량 인구통계 및 기준선 특성(모든 환자, N = 29)

[0557]

평균 연령, 나이(범위)	64(46, 83)
성별, n(%) 남성 여성	 11(38%) 18(62%)
기준선에서의 ECOG PS, n(%) 0 1	 7(24%) 22(76%)
최초 진단 이후 평균 시간, 개월(범위)	43(6, 234)
이전 전신 요법의 횟수, n(%) 1 2 3-4 ≥5	 7(24%) 4(14%) 7(24%) 11(38%)
이전 항-PD-1/항-PD-L1, n(%) 예 아니오	 23(79%) 6(21%)

[0558] 파트 A에 대한 평균 연구 시간은 안전성 추적관찰 방문을 포함하여 첫 번째 투여로부터 마지막 방문까지의 날짜로 측정한 경우 9주(1주 내지 71주)였다(도 7). 6명의 환자가 연구에서 더 높은 용량으로 증량되었으며, 이는 용량 증가 시 레인 색상의 변경으로 나타내었다. 질환 평가는 제8주에 수행되었으며, 그 이후에는 12주마다 수행하였다. 27명의 평가 가능 환자 중, 대략 40%가 질환 안정화 또는 부분 관해의 형태로 임상적 이익을 경험하

였으며, 질환 안정화의 28%는 16주 이상 지속되었다. RECISTv 1.1에 의해 측정된 경우, 1명의 환자(3.7%)가 확인된 부분 관해를 나타내었고, 10명의 환자(37%)가 안정 질환을 나타내었으며, 16명의 환자(59%)가 진행성 질환을 나타내었다(도 8a 내지 도 8b).

[0559] 이전에 항-PD-1을 투여받은 RCC, 맹장 선암종 및 충수 선암종이 있는 3명의 환자는 9개월 이상 장기적인 안정 질환을 보였다. 백금 및 탁세인 화학요법 및 PD-1 차단을 포함한 3가지 이전 요법에 주로 불응성이었던 NSCLC 환자 1명은 10 mg/kg으로 치료받았으며, 제8주의 첫 번째 반응 평가에서 분명한 빠른 부분 관해를 경험하였고, 이는 제12주에 확인되었다.

[0560] 연구의 파트 A에 등록된 ccRCC 환자 서브세트의 검토를 수행하였다. 파트 A의 29명의 환자 중, 7명은 ccRCC 환자였다. 대다수는 남성이었고(71%), 중간 위험군이었다(80%). 이러한 환자의 서브세트는 사전 치료를 많이 받았으며, 29%는 이전에 3차 내지 4차 요법을 받았고, 43%는 이전에 5차 이상의 요법을 받았다. 모두 이전에 PD-1 경로 차단을 받았다. 이들 7명의 환자 중, 43%(n=3)는 20주(범위: 20주 내지 32주) 이상 동안 질환 안정화를 경험하였다(도 9a 내지 도 9b).

[0561] 연구의 파트 A에서 0.03 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 및 20 mg/kg 용량의 항-IL-27 항체를 투여받은 환자 샘플의 후속 PK 분석을 수행하여, 항-IL-27 항체 PK는 선형이며 0.03 mg/kg 내지 20 mg/kg으로 용량 비례적임을 확인하였다. 최종 소실 반감기(terminal elimination half-life)는 6일 내지 13일 범위로 대략 10일로 추정되었다. 정상 상태는 4주기로 1.2의 누적 지수로 달성되었다. 단일요법으로서 10 mg/kg 항-IL27 항체로 치료된 ccRCC 또는 HCC 환자의 노출(Cmax 및 AUC)은 10 mg/kg 용량 증량 코호트에서 관찰된 것과 유사하였다(도 10a 내지 도 10b). 기존의 저역가 항-약물 항체(anti-drug antibody: ADA)는 63명의 환자 중 7명의 1주기 투여 전 샘플에서 확인되었으며; 치료 후 유의한 증가(4-배 초과의 역가 증가)는 없었다. 65명의 환자 중 2명에서 치료 개시 후 ADA가 발생하였다.

[0562] 4주마다 1회 10 mg/kg의 항-IL-27 항체 Ab1을 정맥내로 투여받은 64세 NSCLC 환자에서 확인된 부분 관해는 6주기 반응 평가에서 표적 병변이 74% 감소하는 수준까지 심화되었다.

[0563] 파트 B Simon 2 단계 연구는 객관적 반응의 1차 종점을 대상으로 진행되고 있다. 따라서, 현재까지 새로운 안전성 신호와 관련된 것은 확인되지 않았다.

[0564] 투명세포 RCC 코호트에서, 21명의 환자가 등록되었다. 집단의 대부분은 남성(91%)이었고, 국제 전이성 RCC 데이터베이스 컨소시엄 위험 스코어(International Metastatic RCC Database Consortium: "IDMC")에 따라 중간 위험(57%)이었으며, 폐(71%) 및 결절성(100%) 전이가 있었다. 거의 40%가 간(n=8) 및 뼈 질환(n=7)이 있었으며, 이는 일반적으로 더 나쁜 예후와 상관관계가 있다. 모든 환자는 이전에 VEGF 표적화 요법 및 PD-1 차단을 단독으로 또는 조합하여 받은 적이 있어야 하였다(표 5).

[0565] 열세(13)명의 환자를 시험자가 평가한 RECISTv 1.1 반응에 대해 평가할 수 있었다(도 11a 내지 도 11b). CR/PR+SD로 정의된 질환 통제율은 확인된 부분 관해가 있는 1명의 환자를 포함하여 31%였다. 진행성 질환은 71%에서 최상의 반응을 보였다. 부분 관해를 보인 환자는 45%의 표적 병변 종양 수축을 경험하였고, 이는 C6에서 확인되었으며, 환자는 9주기에서 연구를 계속하고 있다.

표 5

파트 B, ccRCC 인구통계 및 기준선 특성(모든 환자, N = 21)

평균 연령, 나이(범위)	61(42, 78)
성별, n(%) 남성 여성	 19(90.5%) 2(9.5%)
기준선에서의 ECOG PS, n(%) 0 1	 10(47.6%) 11(52.4%)
최초 진단 이후 평균 시간, 개월(범위)	55(26, 119)
이전 전신 요법의 횟수, n(%) 1 2 3-4	 0(0%) 5(23.8%) 16(76.2%)
이전 항-PD-1/항-PD-L1, n(%) 예 아니오	 21(100%) 0(0%)
IDMC(1명 이상의 환자의 데이터가 누락됨) 좋음 중간 나쁨	 4(19%) 12(57.1%) 2(9.5%)

[0566]

[0567] 치료-불응성 HCC 코호트에서, 17명의 환자가 단일요법 확장에 등록되었다. 이는 중앙값 무진행 생존율(progression free survival: PFS)이 7.2주인 진행성 치료 불응성 집단이었다(6.3, NE). 16명의 반응 평가가 가능한 환자 중, 31%(n=5)가 안정 질환을 경험하였고, 69%(n=11)는 RECISTv 1.1에 따른 최상의 반응으로 진행성 질환을 경험하였다(도 12a 내지 도 12b). 기본 인구 통계에 대한 조사는 등록된 인구의 진행된 특성을 강조한다: 53%는 이전에 3차 내지 4차의 요법을 받았고, 18%는 차일드 푸(Child Pugh) B7이었고, 77%는 BCLC 단계 C였고, 94%는 ECOG 1이었고, 59%는 AFP가 400 이상이었다. 단지 18%만이 이전에 PR을 경험하였고, 18%는 이전에 모든 차수의 요법에 대해 1차 치료 불응성이었다(표 6).

표 6

파트 B, HCC 인구통계 및 기준선 특성(모든 환자, N = 17)

평균 연령, 나이(범위)	64(39, 77)
성별, n(%) 남성 여성	 13(76.5%) 4(23.5%)
기준선에서의 ECOG PS, n(%) 0 1	 1(5.9%) 15(94.1%)
최초 진단 이후 평균 시간, 개월(범위)	27(1, 137)
이전 전신 요법의 횟수, n(%) 1 2 3-4 ≥5	 1(5.9%) 7(41.2%) 9(52.9%) 0(0%)
이전 항-PD-1/항-PD-L1, n(%) 예 아니오	 12(70.6%) 5(29.4%)

[0568]

[0569] **실시예 4: 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA)에 의한 인간 혈청 내 항-IL-27 항체의 결정**

[0570] 면역검정 방법을 사용하여 인간 혈청에서 항-IL-27 Ab1을 검출하였다. 샌드위치 ELISA에서, 미세역가 플레이트(96-웰 MaxiSorp 플레이트, Cat #439454)를 재조합 인간 IL-27(Peprotech, Lot# 1215589)로 코팅하고, 4℃에서 밤새 보관하였다. 플레이트를 세척하고, 실온에서 적어도 1시간 동안 차단하였다. 표준 및 품질 관리(QC)를 포

함한 샘플을 검정 완충액(인산-완충 식염수/tween(PBST) 중 1% 소 혈청 알부민, BSA)에 1:25의 최소 요구 희석(minimum required dilution: MRD)으로 희석한 다음, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 방치하였다. 항-IL-27 Ab1을 서양고추냉이 퍼옥시데이스(HRP)(Southern Biotech, Lot# G4015-Q168B)에 접합된 항-인간 IgG1 항체에 의해 검출하였다. KPL SureBlue™ 퍼옥시데이스를 HRP에 대한 기질로 사용하였다. 1N 염산으로 반응을 중지시켰다. 색상 강도는 항-IL-27 Ab1의 양에 비례한다.

[0571] **실시예 5: 인간 전혈에서 pSTAT 저해의 결정**

[0572] 항-IL-27 항체(항-IL-27 Ab1)를 투여한 환자로부터의 전혈 샘플을 검정에서 평가하여 STAT1의 IL-27-매개성 인산화를 측정하였다. 실온에서 밤새 배송된 EDTA 항응고된 인간 전혈을 이 검정에 사용하였다. 450㎕의 혈액을 3개의 15㎖ 원추형 튜브에 각각 분배하고, 37℃ 인큐베이터에서 30분 동안 가온시켰다. 항-IL-27 항체를 내독소 무포함 PBS(Teknova #P0300)에 1 ㎎/㎖로 희석하고, 10㎕을 하나의 튜브에 첨가하여 항체-첨가된 대조군의 역할을 하게 하였다. 비자극된 대조군 및 자극된 대조군을 위해 10㎕의 PBS만 다른 2개의 튜브에 첨가하였다. 튜브를 37℃ 인큐베이터에서 30분 동안 인큐베이션하였다.

[0573] 재조합 인간 IL-27(R&D Systems # 2526-IL)의 10㎍ 바이알에 100㎕ PBS + 0.1% BSA(10% BSA Sigma #A1595로 제조)를 첨가하여 100 ㎍/㎖로 재구성하였다. 내독소가 없는 PBS에 2 ㎍/㎖로 희석하여 재조합 hIL-27(rhIL-27)의 작업 스톡을 제조하였다. 30-분 인큐베이션 후, 항-IL-27 항체가 첨가되고 자극된 튜브에 50㎕의 2 ㎍/㎖ rhIL-27을 첨가하였다. 50㎕ PBS를 비자극된 튜브에 첨가하였다. 튜브를 혼합하고, 37℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다.

[0574] 30-분 인큐베이션 후, 세포를 고정하였다. Lyse/Fix 시약(BD #558049)을 멸균수(Hyclone #SH3052902)에 1:5로 희석하고, 수조에서 37℃로 가온시켰다. 5㎖의 희석된 Lyse/Fix 시약을 각 튜브에 첨가하고, 튜브를 뒤집어서 잘 혼합하였다. 튜브를 37℃에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 15-분 인큐베이션 후, 튜브를 실온에서 5분 동안 1500RPM으로 원심분리하고, 상청액을 디캔팅하여 버렸다. 5㎖의 내독소가 없는 PBS를 튜브당 첨가하고, 샘플을 위아래로 피펫팅하여 혼합하였다. 튜브를 실온에서 5분 동안 1500RPM으로 원심분리하고, 상청액을 조심스럽게 흡입하여 버렸다.

[0575] 튜브를 가볍게 두드려 세포 펠릿을 느슨하게 한 다음, 피펫팅하여 500㎕ Perm III(-20℃에서 보관)(BD #558050)에 재현탁시켰다. 튜브를 -20℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, BSA(BD #554657)가 포함된 1㎖의 염색 완충액을 첨가하고, 튜브를 실온에서 5분 동안 1500RPM으로 원심분리하였다. 상청액을 조심스럽게 흡입하여 버리고, 세포를 아래 표 7에 기재된 바와 같이 BSA가 포함된 염색 완충액에 제조된 100㎕ 염색 칵테일에 재현탁시켰다:

표 7

[0576]

BD 카탈로그#	항체	색상	희석
561811	CD3	FITC	1:20
562069	pSTAT1 Y701	PE	1:50

[0577] 튜브를 암실의 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 1시간 인큐베이션 후, BSA가 포함된 200㎕ 염색 완충액을 각 튜브에 첨가하고, 샘플을 실온에서 5분 동안 1500RPM으로 원심분리하였다. 상청액을 플레이트로부터 디캔팅에 의해 버리고, 세포를 유세포 분석법에 의한 분석을 위해 BSA가 포함된 300㎕ 염색 완충액에 재현탁시켰다.

[0578] 0.3 ㎎/㎏, 1 ㎎/㎏, 3 ㎎/㎏ 또는 10 ㎎/㎏의 항-IL-27 항체의 투여는 적어도 90%의 pSTAT1 신호전달 저해를 초래하였다(도 13a 내지 도 13d). 이러한 효과는 3 ㎎/㎏ 용량의 항-IL-27 항체가 투여된 대상체에서 가장 두드러졌다(도 13d). 4주마다 1회의 항-IL-27 항체의 반복 투여는 pSTAT 신호전달의 반복적인 감소를 보여주었다(도 13b 내지 도 13d).

[0579] **실시예 6: IL-27 신호전달은 암 진행과 관련된 면역조절 경로의 유형 1 인터페론-유사 유전자 발현 프로그램을 유도한다**

[0580] IL-27에 의해 유도된 유전자 발현 변화를 마이크로어레이 또는 단일 세포 RNA-시퀀싱에 의해 활성화된 인간 $CD4^+$ T 세포, 인간 PBMC 및 IL-27RA-발현 폐암 세포주 NCI-H2228에서 조사하였다. 생성된 IL-27 시그니처 유전

자를 NSCLC 환자로부터의 종양 미세환경의 단일 세포 RNA-seq 분석을 포함한 유전자 농축 분석에 의해 조사하였다.

[0581] IL-27은 여러 저해 수용체, 및 구아닐레이트-결합 단백질(guanylate-binding protein: GBP) 및 인터페론 조절 인자(interferon regulatory factor: IRF)와 같은 표준 인터페론 조절된 유전자를 포함하는 인간 면역 세포에서 강력한 유전자 발현 프로그램을 유도하였다. 유전자 세트 농축 분석(GSEA) 및 인터페론 시그니처 분석은 자가면역 질환 다발성 경화증과 관련된 염증을 조절하기 위해 치료적으로 사용되는 만성 바이러스 감염과 관련된 면역 억제를 유도하는 것으로 알려진 사이토카인인 인터페론-베타에 의해 조절되는 해당 유전자와 눈에 띄게 중첩됨을 보여주었다. 더욱이, 인터페론 조절된 경로는 최근 암의 면역 관문 차단에 대한 저항성의 메커니즘으로 등장하였다. 공개된 데이터세트에서의 IL-27 유전자 시그니처의 조사는 NSCLC 환자의 진행성 질환과 관련된 대식세포 집단의 농축을 보여주었다. IL-27-매개성 면역 조절의 많은 특성이 조혈 세포에 집중되어 있는 반면, IL-27RA는 진행성 질환이 있는 NSCLC 환자로부터의 종양 세포뿐만 아니라 IL-27이 PD-L1, IDO1 및 다른 표준 인터페론 조절된 유전자를 상향 조절할 수 있는 폐암 세포주에서도 발현된다.

[0582] 이러한 연구는 면역 및 암세포에서 IL-27 신호전달 이후에 관여하는 전사 네트워크를 밝히고, 인터페론-관련 면역 조절과의 유사성을 강조한다. IL-27의 차단은 면역 억제 및 관문 저항성과 관련된 유전자 전사 프로그램을 완화하는 신규한 치료 전략을 제공한다.

[0583] **실시예 7: 항-IL-27 Ab1 케모카인/사이토카인 멀티플렉스 검정**

[0584] 항-IL-27 Ab1 임상 시험(실시예 2 참조)에 등록된 환자로부터 다음과 같은 예정된 방문 및 시점에서 혈청 샘플을 수집하였다: C1D1 투여 전 및 투여 후 6시간; C1D8; C2D1 투여 전 및 투여 후 6시간; 및 C3D1 투여 전 및 모든 후속 치료 주기. 혈청 단백질 발현은 다음 4개의 패널에 걸쳐 Meso Scale Diagnostics(MSD; Rockville, MD, USA)로부터 상업적으로 이용 가능한 멀티플렉스 케모카인 및 사이토카인 키트를 사용하여 전기화학발광(electrochemiluminescence: ECL) 검출 검정을 기반으로 측정하였다: V-PLEX Plus 케모카인 패널 1(인간) 키트, V-PLEX Plus 전염증성 패널 1(인간 키트), V-PLEX Plus 사이토카인 패널 1(인간) 키트 및 V-PLEX PLUS TH17 패널 1(인간) 키트.

[0585] 기준선 수준(즉, C1D1 투여 전 샘플)에 대한 배수-변화에 대한 개별 순환 케모카인 및 사이토카인 측정을 항-IL-27 Ab1 단일요법에 대한 임상 반응 데이터와의 임의의 상관관계에 대해 검사하였다. 이 분석으로부터, 진행성 질환(PD) 또는 안정 질환(SD)이 있는 것으로 임상적으로 분류된 다른 환자에서 관찰된 배수 변화와 비교할 때 항-IL-27 Ab1 단일요법에 대한 확인된 부분 관해(PR)를 경험한 환자(902-002)에서 C1D1 투여 후 6-시간 시점에서의 에오탁신-1(CCL11) 수준에서 기준선에 비해 증가된 배수-변화가 관찰되었다(도 14a). 3주기를 통한 추가 종단 분석은 PD 및 SD가 있는 다른 환자와 비교할 때 PR이 있는 이 환자에서 에오탁신-1(CCL11)의 기준선 수준에 비해 지속적으로 증가된 배수 변화를 보여주었다(도 14b).

[0586] 각 SRF388 단일요법 용량 코호트(0.003 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 및 20 mg/kg)의 환자에서 기준선 수준(즉, C1D1 투여 전 샘플)에 대한 배수-변화에 대한 IL-27의 순환 수준을 검사하였다. 기준선 수준에 대한 IL-27 배수-변화는 대부분의 환자에서 상승하는 경향이 있지만 용량-의존적 현상인 것으로 보이지 않았다(도 15). 이러한 관찰은 베바시주맙을 비롯한 사이토카인에 대한 다른 치료 항체(Yang J.C. et al. 2003; NEJM; Bocci G. et al. 2004; Cancer Research) 및 VEGF의 순환 수준에 대한 이의 영향에 대해 설명되었으며, 이는 수용체-매개성 청소율 감소에 기인한다.

[0587] 항-IL-27 Ab1 단일요법 환자에서 기준선 수준(즉, C1D1 투여 전 샘플)에 대한 배수-변화에 대한 IFNγ의 순환 수준을 검사하였다. 기준선에 대한 IFNγ 배수-변화 수준은 항-IL-27 Ab1 작용 메커니즘과 일치하는 10 mg/kg 단일요법 코호트 환자의 많은 비율의 환자에서 증가하는 것으로 나타났다(도 16).

[0588] 추가적인 임상적 상관관계 분석은 여러 다른 케모카인 및 사이토카인과 TARC(CCL17; 도 17 A), VEGF-A(도 17b), IL-7(도 17c), IL-8(도 17d), MCP-1(도 17e) 및 MCP-4(도 17f)을 포함한 항-IL-27 Ab1 단일요법에 대한 반응과의 추가의 잠재적인 관계를 보여주었다. 에오탁신-1(CCL11)과 유사하게, 본 발명자들은 PD 및 SD RECIST v1.1 반응 카테고리에 있는 대다수의 환자와 비교할 때 PR 환자에서 일관되게 상승된 이 단백질 세트에서의 C1D1 투여 6-시간 후 기준선에 대한 배수 변화를 관찰하였다. 더욱이, 본 발명자들은 SD 환자 중 1명(901-008)도 나머지 PD 및 SD 환자와 비교할 때 6개의 이 단백질 세트에서 기준선 수준에 비해 유사하게 증가된 배수 변화를 나타내었다는 점에 주목하였다. 이 환자는 PR로 분류되기 위한 RECIST 반응 기준을 충족하지 못하였으나, 이 환자는 항-IL-27 Ab1 단일요법에 반응하여 입증 가능한 종양 수축을 경험하였다(도 17g). 3주기를 통해 이들 2명의

환자에서 이들 케모카인 및 사이토카인의 종단 분석은 기준선에 대한 이들 배수-변화 상승이 비록 시간이 지남에 따라 정도는 다양하기는 하지만 상대적으로 지속되는 것으로 나타났다(도 18a 내지 도 18b).

[0589] **실시예 8: IL-27 신호전달의 면역조절 영향의 분석**

[0590] IL-27은 2개의 서브유닛: p28 및 엡스타인-바 바이러스-유도성 유전자 3(Epstein-Barr virus-induced gene 3: EBI3)으로 이루어진 이종이량체 면역조절 사이토카인이다. IL-27은 당단백질 130(gp130) 및 IL-27 수용체 서브유닛 알파인 IL-27RA(WSX-1)로 구성된 이종이량체 수용체를 통해 신호를 전달하며, 이는 JAK-STAT 경로를 활성화하여 T 세포-매개성 면역의 지속기간 및 강도를 제한한다. JAK-STAT 경로를 통한 IL-27 신호전달은 면역조절 수용체 발현의 변화 및 전염증성 사이토카인 분비의 감소를 초래한다. 본 실시예는 유전자 발현 프로파일링에 의한 IL-27 신호전달의 면역조절 영향을 특성화한다.

[0591] IL-27 신호전달에 의해 조절된 유전자를 확인하기 위해, 건강한 공여자로부터 PBMC를 단리하고, 96-웰 플레이트에서 재조합 인간 IL-27(100 ng/㎖), 재조합 인간 EBI3(100 ng/㎖) 또는 재조합 인간 IL-25(100 ng/㎖)의 존재 및 부재하에 항-CD3 항체(0.25 ㎍/㎖, 클론 UCHT1)로 3일 동안 시험관내에서 자극하였다. 이 배양 기간 후, $CD4^+$ CD8 T 세포를 형광 활성화 세포 분류에 이어 RNA 정제 및 HuGene 1.0ST 어레이에 대한 혼성화 처리에 의해 단리하였다. 미가공 마이크로어레이 데이터를 정규화하고, 2명의 개별 공여자의 사이토카인 치료를 대조군 조건과 비교함으로써 차등적 유전자 발현을 결정하였다(도 19). IL-27 처리 후 증가된 발현을 보인 유전자를 유전자 세트 농축 분석(GSEA)에 사용하였다. 그런 다음, GSEA로부터의 여러 유전자 시그니처(예를 들어, 홀마크 IFNα 시그니처)를 사용하여 IL-27 시그니처와 유전자 발현의 중첩을 강조하였다.

[0592] CD4+ T 세포를 100 ng/㎖의 rhIL-27, rhEBI3 또는 rhIL-35 사이토카인으로 처리한 후 활성화된 PBMC 배양물로부터 단리하였다. EBI3 단독(도 20b)도 아니고 IL-35(도 20c)도 아닌 IL-27 이종이량체(도 20a)가 PBMC로부터의 인간 CD4+ T 세포의 강력한 유전자 발현 변화를 유도한다.

[0593] CD4+ T 세포로부터의 IL-27 유전자 시그니처의 유전자 세트 농축 분석은 인터페론 신호전달과 연관된 mRNA 시그니처의 농축을 보여준다(도 21a 내지 도 21b). 홀마크 IFNα 시그니처 유전자(표 8)는 도 21b에 강조되어 있다. IL-27은 이러한 조건에서 인터페론-γ(IFNγ) 전사체 또는 단백질의 발현을 증가시키지 않는다는 점에 유의한다.

표 8

인터페론 조절 유전자의 농축.

[0594]

유전자 세트 명칭	유전자 세트 내 유전자의 수(K)	중첩 유전자의 수(k)	k/K	p-값	FDR q-값
GSE13485_CTRL_VS_DAY7_YF17D_VACCINE_PBMC_DN	200	46	0.23	1.00E-82	1.04E-78
HALLMARK_INTERFERON_GAMMA_RESPONSE	200	44	0.22	5.61E-78	1.948-74
HALLMARK_INTERFERON_ALPHA_RESPONSE	97	37	0.3814	1.82E-75	3.76E-72
GSE13485_PRE_VS_POST_YF17D_VACCINATION_PBMC_DN	200	39	0.195	1.85E-66	2.738-63
GSE10325_CD4_TCELL_VS_LUPUS_CD4_TCELL_DN	200	37	0.185	5.38E-62	5.06E-59
HECKER_IFNB1_TARGETS	95	26	0.2737	3.09E-48	1.78E-45
BROWNE_INTERFERON_RESPONSIVE_GENES	68	24	0.3529	1.16E-47	6.33E-45
MOSERLE IFNA RESPONSE	31	20	0.6452	7.69E-47	3.98E-44

[0595] 인간 PBMC의 단일-세포 RNA-시퀀싱 분석으로 IL-27 자극 후 인터페론-자극된 유전자(ISG)의 상향 조절을 나타내는 여러 면역 세포 집단을 확인한다(도 22a). 건강한 공여자로부터 PBMC를 단리한 다음, 풀링하고, 재조합 인간 IL-27(100 ng/㎖)의 존재 또는 부재하에 항-CD3 항체(0.25 ㎍/㎖, 클론 UCHT1)로 16시간 동안 시험관내에서 자극하였다. 그런 다음, 세포를 처리하고(10× Genomics), RNA를 시퀀싱하고(Illumina, 캘리포니아주 샌디에고 소재), 데이터를 처리하고(Seurat), 후속적으로 시각화하고 분석하였다(BBrowser, BioTuring, 캘리포니아주 샌디에고 소재). 차등적 발현 모듈 내의 Venice 알고리즘을 사용하여 차등적 유전자 발현을 결정하였다. IL-27에 의한 유전자 발현 변화를 총 PBMC 및 NK 세포, CD4+ T 세포, B 세포, 단핵구, CD8+ T 세포 및 Treg 세포를 포함하는 정의된 세포 서브세트에서도 결정하였다. IL-27-매개성 유전자 발현 변화는 총 PBMC 집단에서 확인되었으며, 많은 인터페론-자극된 유전자가 포함되었다(도 22b). 또한, IL-27은 NK 세포(도 22c), 단핵구(도 22f),

CD4+ T 세포(도 22d), CD8+ T 세포(도 22g), B 세포(도 22e) 및 Treg 세포(도 22h)에서 ISG를 상향 조절한다.

[0596] IFNa2, IFNb1 및 IFNg로 자극된 PBMC로부터의 인터페론 유전자 발현 시그니처(Wadell et al. 2018)를 사용하여 실시예 2에 기술된 scRNA-seq PBMC 데이터 세트로부터 확인된 IL-27 유전자 시그니처와 비교하였다. IL-27 시그니처는 IFNb 자극된 유전자에 대해 풍부하였다. 표 9A 내지 표 9F의 값은 IL-27 자극된 대 대조군 조건에서 총 PBMC로부터의 차등적 유전자 발현을 나타낸다.

표 9

[표 9A]

공통 IFNα2, INFβ1 및 IFNγ 유전자

유전자 기호	로그2 (배수-변화)	-로그10 (FDR)
GBP1	0.761	254.34757
GBP2	0.756	239.99398
CD38	0.506	189.86262
STAT1	0.513	170.09093
PSMB9	0.452	143.37069
RGS1	0.456	122.82467
TNFSF10	0.53	103.62998
UBE2L6	0.451	98.20054
TAP1	0.451	95.66504
SOCS1	0.474	94.35918
AIM2	0.344	78.81771
OAS1	0.228	67.60822
SP100	0.317	64.70467
FAS	0.196	50.84631
IFI44	0.18	48.28002
STAT2	0.209	43.92146
LAP3	0.275	40.79373
CXCL10	0.564	32.29484
CXCL9	0.743	26.66933
APOL3	0.207	23.87797
OAS3	0.115	22.34989
IDO1	0.646	19.79276
JAK2	0.112	16.70246
SERPING1	0.155	13.51017
GCH1	0.1	12.66507

[0597]

[표 9B]

INFβ1 고유 유전자

유전자 기호	로그2 (배수-변화)	-로그10 (FDR)
PSMB8	0.33	39.0291
TAPBP	0.182	32.91509
IRF9	0.177	32.74853
NCF1	0.283	25.87378
USP15	0.175	23.59477
IRF4	0.193	21.39749
NBN	0.097	9.49568
CFLAR	0.102	9.45277
PDE4B	0.099	8.77495

[0598]

[표 9C]

IFNγ 고유 유전자

유전자 기호	로그2 (배수-변화)	-로그10 (FDR)
XRN1	0.462	135.99373
IRF8	0.306	28.03915

[0599]

[표 9D]

IFNα2 고유 유전자

유전자 기호	로그2 (배수-변화)	-로그10 (FDR)
IFI44L	0.567	222.48149

[0600]

[표 9E]

공통 INFβ1 및 IFNγ 유전자

유전자 기호	로그2 (배수-변화)	-로그10 (FDR)
IRF1	0.686	254.34757
TBX21	0.36	123.32113
RALB	0.09	17.76183
FCGR1A	0.162	14.95528

[0601]

[표 9F]

공통 IFNα2 및 INFβ1 유전자

유전자 기호	로그2 (배수-변화)	-로그10 (FDR)
ISG20	1.029	254.34757
ISG15	0.849	254.34757
IFI35	0.546	181.42095
MX1	0.606	171.79254
IFI6	0.585	138.02846
TRIM22	0.455	133.97689
BST2	0.516	133.83498
XAF1	0.487	131.1769
IFI16	0.488	110.10541
LY6E	0.437	84.82341
CD69	0.5	73.174
OAS2	0.267	67.99451
SAT1	0.319	62.81838
IRF7	0.255	60.96008
EIF2AK2	0.288	55.70977
NUB1	0.283	55.62552
MX2	0.179	45.90871
SP110	0.181	42.14114
PLSCR1	0.198	39.5995
IFITM3	0.304	37.3479
NMI	0.237	37.25722
LGALS3BP	0.146	33.17046
IFITM1	0.125	31.44208
ADAR	0.197	25.79626
KLF6	0.183	25.47153
DYNLT1	0.08	24.62869
LAG3	0.294	24.13571
MCL1	0.13	23.40519
RBCK1	0.202	23.25179
LAMP3	0.06	21.92573
TRIM21	0.123	20.70122
IRF2	0.155	19.3035
IFITM2	0.244	14.66585
GUK1	0.162	12.74087
PML	0.093	10.64515
IFIT5	0.067	9.6502

[0602]

[0603] 건강한 공여자로부터의 PBMC를 항-PD-1 항체(켐브롤리주맙, 1 ㎍/㎖) 및 다양한 사이토카인의 부재(대조군) 또는 존재하에 4일 동안 항-CD3 항체(0.25 ㎍/㎖)로 시험관내에서 자극하였다. 그런 다음, 상청액을 수집하고, MSD에 의해 IL-17A(도 23 A) 또는 IFN-g(도 23b)의 존재에 대해 테스트하였다. IL-27 및 IFNb 모두 항-PD-1 차단 후 사이토카인 생성을 저해하였다.

[0604] 진행성 질환이 있는 NSCLC 환자는 여러 ISG 및 IL-27을 발현하는 대식세포 집단의 농축을 보여준다. Maynard 등(NCBI BioProject #PRJNA591860, 이는 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용됨)으로부터의 그래픽 요약은 IDO1이 고발현된 대식세포 집단(MF2)을 강조하고 있으며, GBP5는 잔류 질환(RD) 및 치료 경험이 없는(TN) 환자에 비해 진행성 질환(PD)이 있는 환자에서 증가된 유병률을 보여준다. Maynard 등으로부터의 IL-27 전사체에 대한 단일 세포 RNA-seq 분석은 NSCLC 종양 미세환경에서의 다른 세포 유형에 비해 대식세포에서 두드러진 발현을 보여준다. MF2 시그니처로부터의 여러 유전자(녹색 하이라이트, Maynard et al. 표 S4)는 IL-27 음성 대식세포에 비해 IL-27 양성 대식세포에서 풍부하다. 진행성 질환이 있는 환자로부터의 대식세포는 RD 또는 TN 환자로부터의 대식세포에 비해 IL-27 전사체 발현이 더 많다. IL-27 전사체는 정상 폐 조직으로부터의 대식세포에 비해 원발성 종양 및 전이 부위로부터의 대식세포에서 증가된다. 대식세포의 IL-27 전사체는 IV기 질환이 있는 환자에서 증가된다. MF2 시그니처는 IL-27 배양된 대식세포 대 대조군 조건을 비교하는 독립적 유전자 발현 프로파일(Swaminathan et al 2013, GSE44955)에서도 강조되어 있다. 이 데이터는 대부분의 MF2 시그니처 유전자가 IL-

27에 의해 대식세포에서 상향 조절될 수 있음을 보여준다.

[0605] 단일-세포 RNA-seq 분석은 IL-27이 NSCLC 종양 미세환경(TME)의 대식세포에서 발현되고 진행성 질환과 관련된 대식세포 하위집단(MF2)에서 증가함을 보여준다(도 24a). 또한, MF2 시그니처는 IL27 대식세포에 비해 $IL27^{+}$ 대식세포가 매우 풍부하다(도 24b). IL-27은 진행성 질환이 있는 환자로부터의 대식세포(도 24c); 정상 조직과 비교하여 전이 및 원발성 종양으로부터의 대식세포(도 24D); 및 IV기 질환이 있는 환자로부터의 대식세포(도 24D)에서 증가된다. 또한, MF2 시그니처는 IL27에 의해 대식세포에서 상향 조절된다(도 24f, 회색 데이터 포인트).

[0606] IL-27-양성 대식세포를 면역조직화학(IHC)에 의해 폐 선암종(도 24g; AdenoCa) 및 폐 평편세포 암종(도 24h; SCC)의 종양 미세환경(TME)에서 검출하였다. NSCLC의 포르말린-고정되고 파라핀-포매된(FFPE) 조직 샘플에 대한 IHC는 US Biomax(메릴랜드주 더우드 소재)의 조직 마이크로어레이(TMA)를 10 마이크로g/㎖의 R&D Systems의 재조합 인간 IL-27(p28 및 EBI3)에 대한 친화성 정제된 염소 다클론 항체로 염색하여 수행하였다. 슬라이드를 파라핀 제거하고, 왁스 제거하고, 재수화시키고 Leica Bond RX 자동 염색기(Leica Biosystems, 독일, 베츨라어 소재)에서 염색하였다. 100℃에서 10분 동안 Bond 에피토프 복구 용액 2(EDTA, pH 9)로 항원 복구를 수행하였다. 슬라이드를 수동으로 탈수시키고, 커버를 벗기고, Aperio Versa 2000 스캐너를 사용하여 디지털 방식으로 스캔하였다.

[0607] Maynard 등으로부터의 IL27RA 전사체에 대한 단일 세포 RNA-seq 분석(NCBI BioProject #PRJNA591860)은 일부 종양 세포를 포함하는 NSCLC 종양 미세환경의 여러 세포 유형에서의 발현을 보여준다(도 25a). IL27RA 발현은 수지상 세포, T 세포 및 종양 세포에서의 더 높은 발현을 포함하여 NSCLC 종양 미세환경에서의 다양한 세포 유형에 걸쳐 관찰되었다(도 25b). 종양 조직의 경우, IL27RA의 발현은 잔류 질환이 있는 환자 또는 치료 경험이 없는 환자에 비해 진행성 질환이 있는 환자에서 더 높았다(도 25c).

[0608] 암세포주 백과사전(CCLE)으로부터의 데이터는 NCI-H2228을 비롯한 폐암 세포주에서의 IL27RA 전사체 발현을 보여준다(도 26a). 다양한 농도의 재조합 인간 IL-27을 사용하여 시험관내에서 NCI-H2228 세포를 배양하면 유세포분석법에 의한 STAT1 인산화(IL-27RA 신호전달의 하류) 및 PD-L1 발현의 용량 의존적 증가가 발생한다(도 26b 내지 도 26c). NCI-H2228 세포를 또한 재조합 인간 IL-27(100 ng/㎖)의 존재 또는 부재하에 48시간 동안 시험관내에서 배양한 후 RNA 정제 및 HuGene 1.0ST 어레이에 대한 혼성화를 위한 처리를 수행하였다. 미가공 마이크로어레이 데이터를 정규화하고, IL-27 처리(y-축)를 대조군 조건(x-축)과 비교하여 차등적 유전자 발현을 결정하였다(도 26d). IL-27은 IDO1 및 GBP5를 포함한 여러 ISG를 상향 조절하였다.

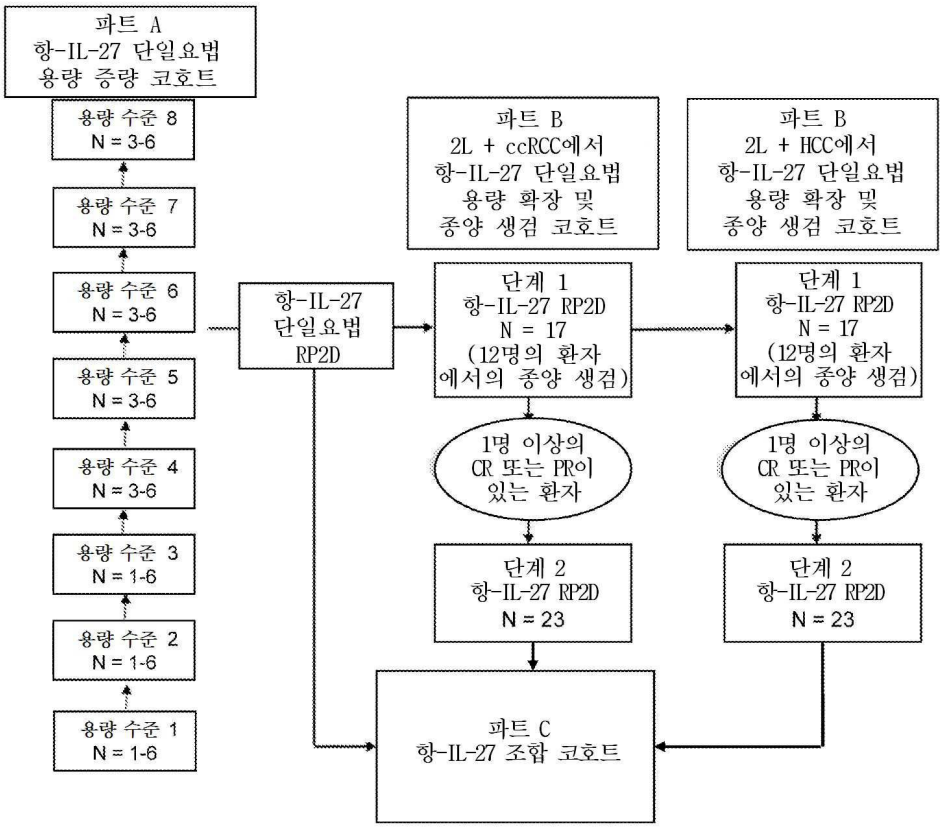
[0609] 이들 데이터는 여러 저해 수용체 및 구아닐레이트-결합 단백질 및 인터페론 조절 인자와 같은 표준 인터페론-조절된 유전자를 포함하는 인간 면역 세포에서 I1-27이 강력한 유전자 발현을 유도하였음을 보여준다. 유전자 세트 농축 분석 및 인터페론 시그니처 분석은 만성 바이러스 감염과 관련된 면역 억제를 유발하는 것으로 알려진 사이토카인인 인터페론-베타에 의해 조절되는 유전자와 눈에 띄게 중첩되는 것으로 나타났다. 인터페론-베타는 자가면역 질환인 다발성 경화증과 관련된 염증을 조절하기 위해 치료적으로 사용된다.

[0610] IL-27 및 IFNβ는 모두 PD-1 차단의 일부 면역 자극 특성에 대응할 수 있다. 인터페론-조절된 경로는 최근 암의 면역 관문 차단에 대한 저항성 메커니즘으로 등장하였다. 공개된 데이터세트에서 IL-27 유전자 시그니처의 조사는 NSCLC 환자의 진행성 질환과 관련된 대식세포 집단의 농축을 보여주었다. IL-27-매개성 면역 조절의 많은 특성이 조혈 세포에 집중되어 있는 반면, 진행성 질환이 있는 NSCLC 환자의 종양 세포에서의 IL-27RA 발현이 입증되었다. IL-27RA는 또한 IL-27이 PD-L1, IDO1 및 다른 표준 인터페론-조절된 유전자를 상향 조절할 수 있는 폐암 세포주에서도 발현된다.

[0611] 이러한 연구는 면역 세포 및 암세포에서 IL-27 신호전달 이후에 관여하는 전사 네트워크를 밝히고, 인터페론-관련 면역 조절과의 유사성을 강조한다.

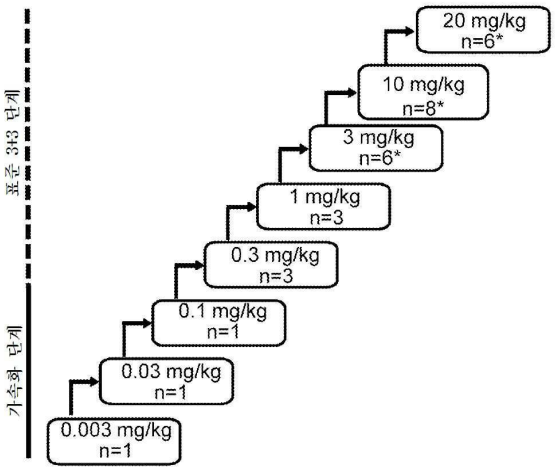
도면

도면1a

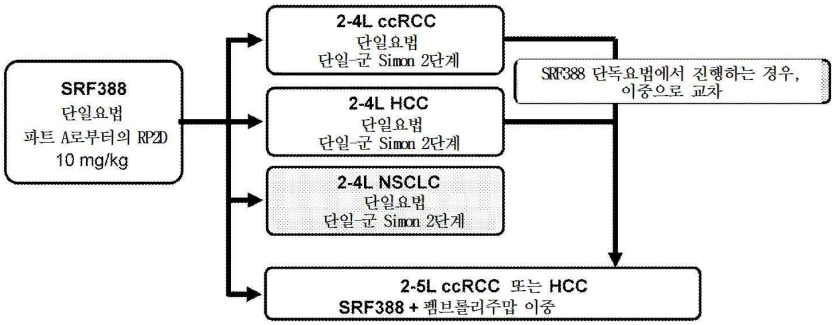

파트 A
항-IL-27 단일요법
용량 증량 코호트
용량 수준 8
N = 3-6
용량 수준 7
N = 3-6
용량 수준 6
N = 3-6
용량 수준 5
N = 3-6
용량 수준 4
N = 3-6
용량 수준 3
N = 1-6
용량 수준 2
N = 1-6
용량 수준 1
N = 1-6
항-IL-27
단일요법
RP2D
파트 B
2L + ccRCC에서
항-IL-27 단일요법
용량 확장 및
종양 생검 코호트
단계 1
항-IL-27 RP2D
N = 17
(12명의 환자
에서의 종양 생검)
1명 이상의
CR 또는 PR이
있는 환자
단계 2
항-IL-27 RP2D
N = 23
파트 B
2L + HCC에서
항-IL-27 단일요법
용량 확장 및
종양 생검 코호트
단계 1
항-IL-27 RP2D
N = 17
(12명의 환자
에서의 종양 생검)
1명 이상의
CR 또는 PR이
있는 환자
단계 2
항-IL-27 RP2D
N = 23
파트 C
항-IL-27 조합 코호트

도면1bc

b

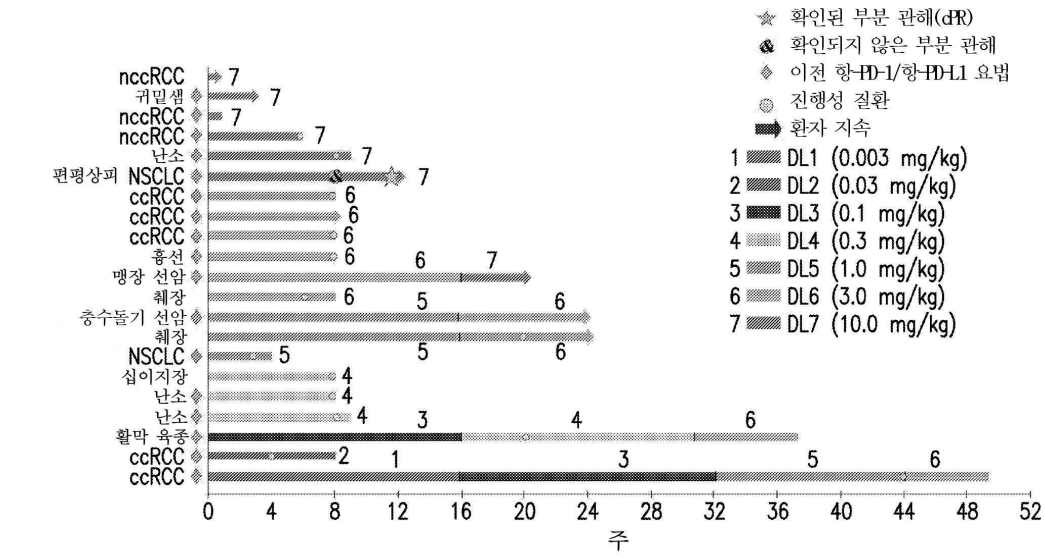


c



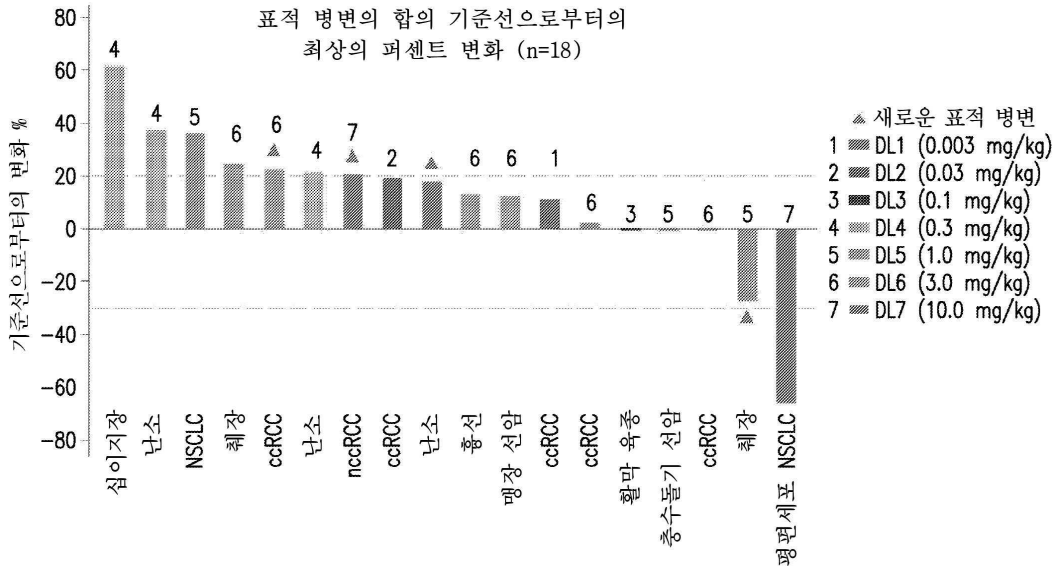
* 이 용량에서 경험을 증가시키는 코호트당 DLT, 추가적인 슬롯 없음

도면2

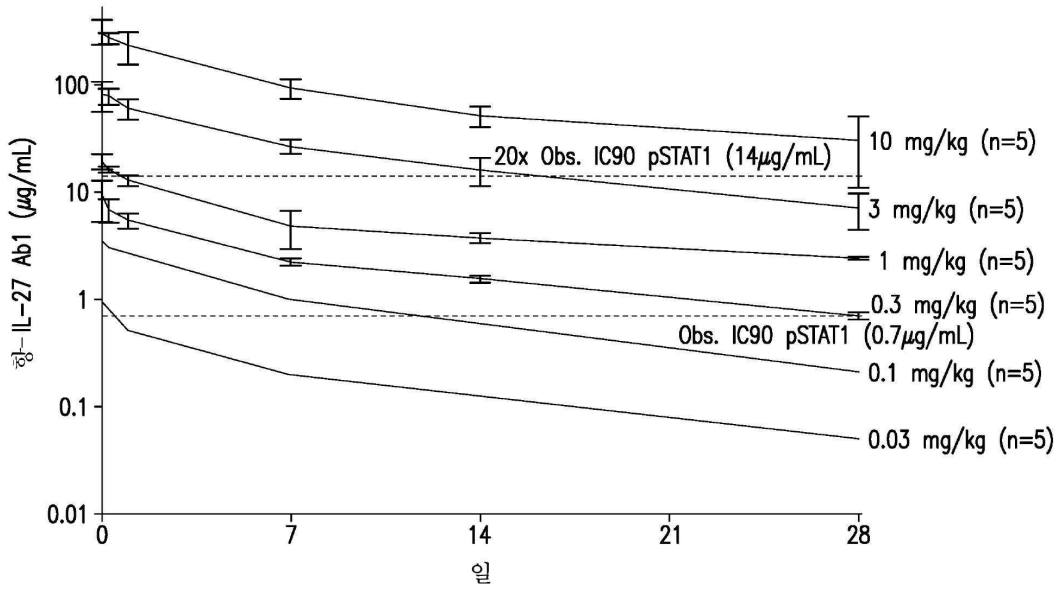


*2021년 4월 16일 데이터 스냅샷 이후 얻은 cPR 스캔 확인 데이터
nccRCC, 비-투명 세포 신세포 암종; NSCLC, 비소세포 폐암

도면3

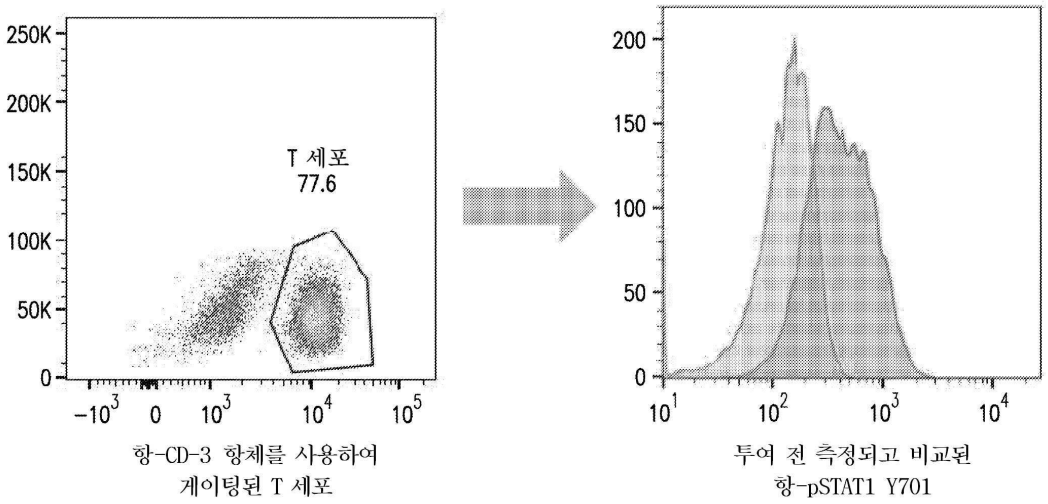


도면4



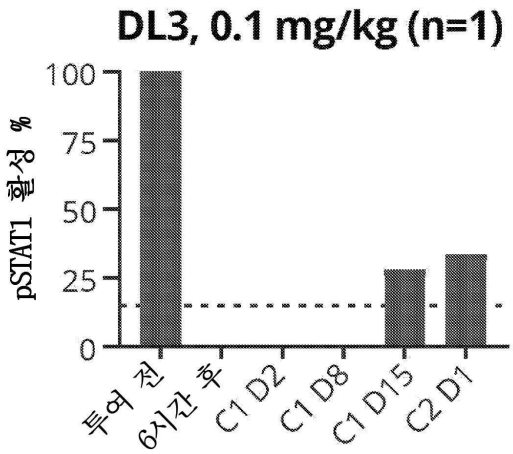
참고: DL1, 0.003 mg/kg은 1주기 동안 정량 수준 미만이었다.

도면5ab

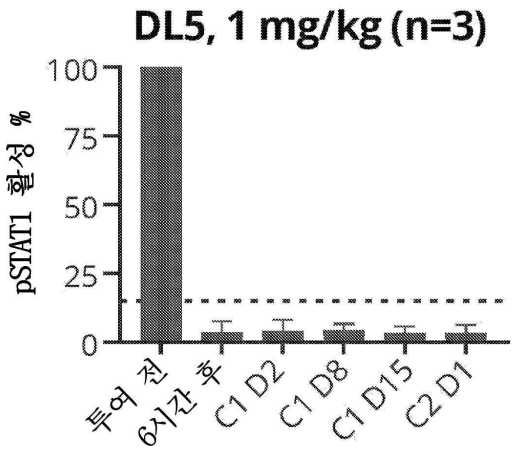


도면5cd

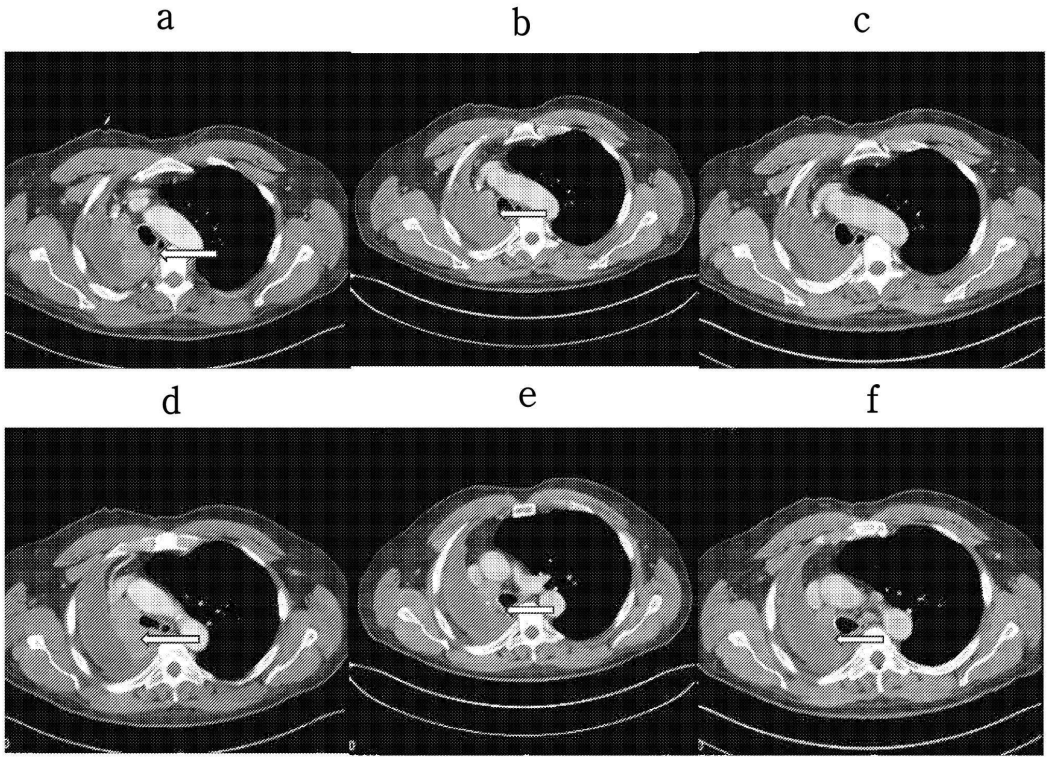
c


DL3, 0.1 mg/kg (n=1)
pSTAT1 활성 %
100
75
50
25
0
투여 전
6시간 후
C1 D2
C1 D8
C1 D15
C2 D1

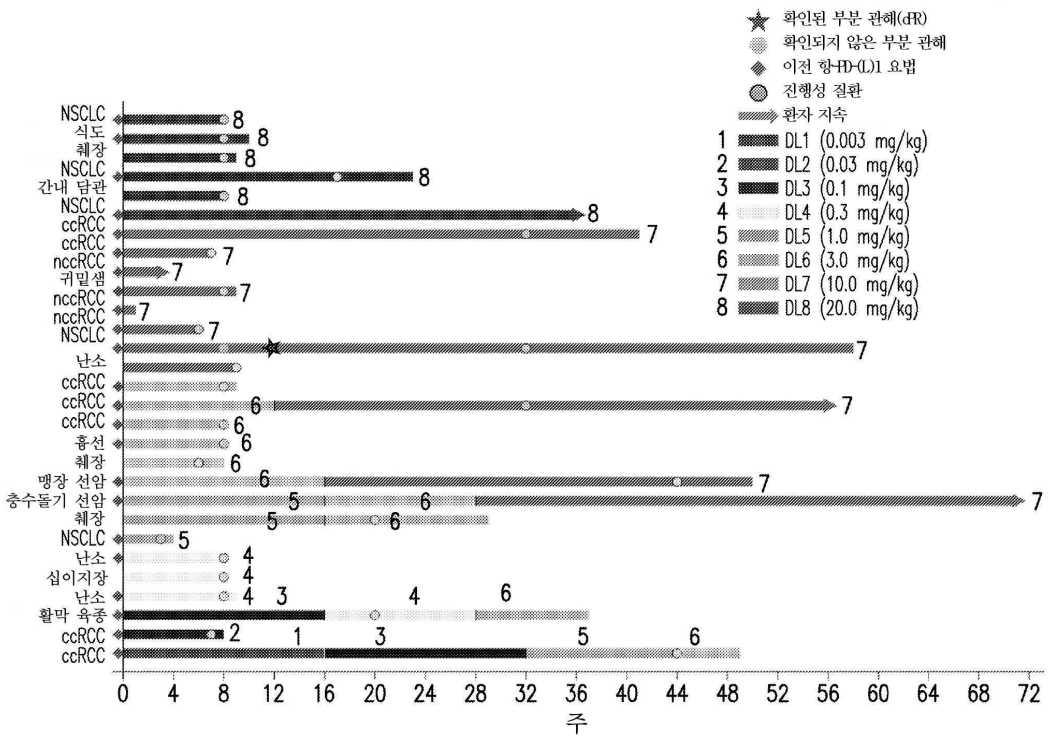
d


DL5, 1 mg/kg (n=3)
pSTAT1 활성 %
100
75
50
25
0
투여 전
6시간 후
C1 D2
C1 D8
C1 D15
C2 D1

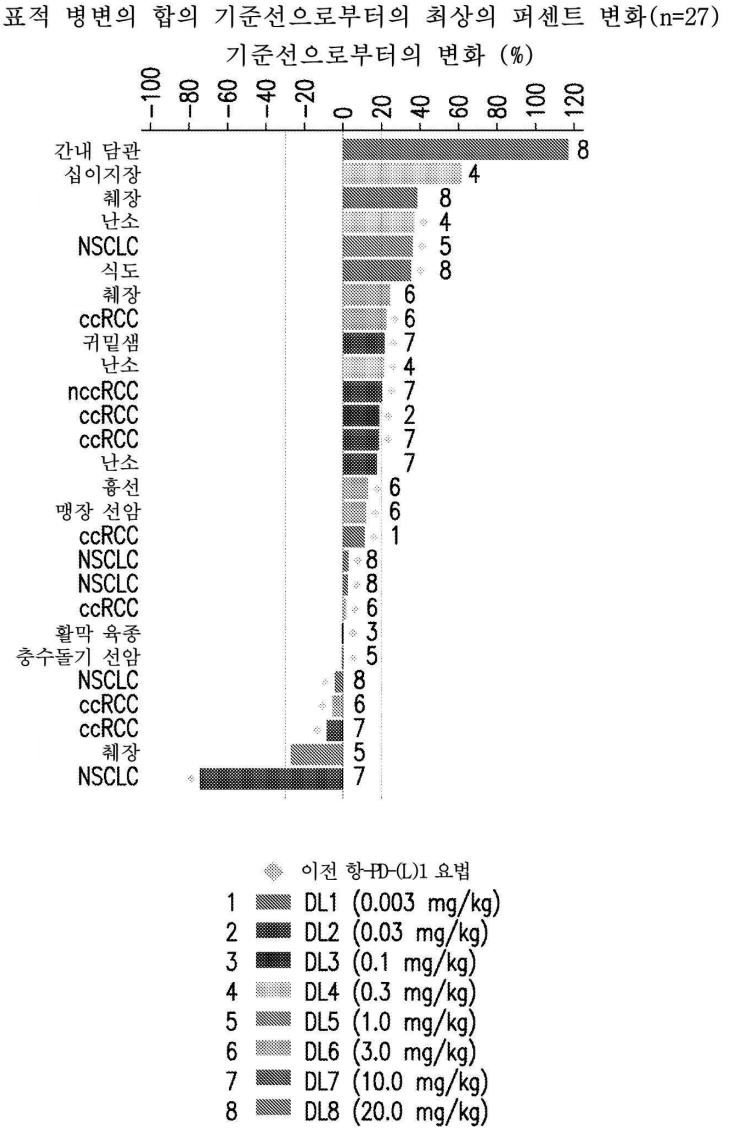
도면6


a
b
c
d
e
f

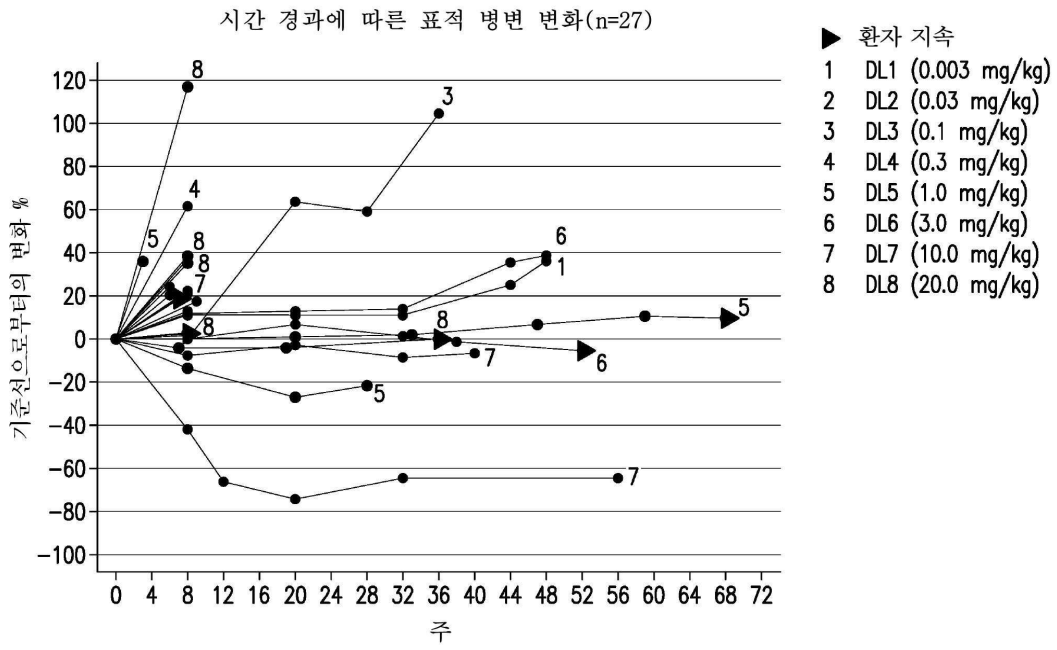
도면7


확인된 부분 관해(cPR)
확인되지 않은 부분 관해
이전 항-PD-(L)1 요법
진행성 질환
환자 지속
1 DL1 (0.003 mg/kg)
2 DL2 (0.03 mg/kg)
3 DL3 (0.1 mg/kg)
4 DL4 (0.3 mg/kg)
5 DL5 (1.0 mg/kg)
6 DL6 (3.0 mg/kg)
7 DL7 (10.0 mg/kg)
8 DL8 (20.0 mg/kg)
NSCLC
식도
췌장
NSCLC
간내 담관
NSCLC
ccRCC
ccRCC
nccRCC
귀밑샘
nccRCC
nccRCC
NSCLC
난소
ccRCC
ccRCC
ccRCC
흉선
췌장
맹장 선암
충수돌기 선암
췌장
NSCLC
난소
십이지장
난소
활막 육종
ccRCC
ccRCC
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72
주

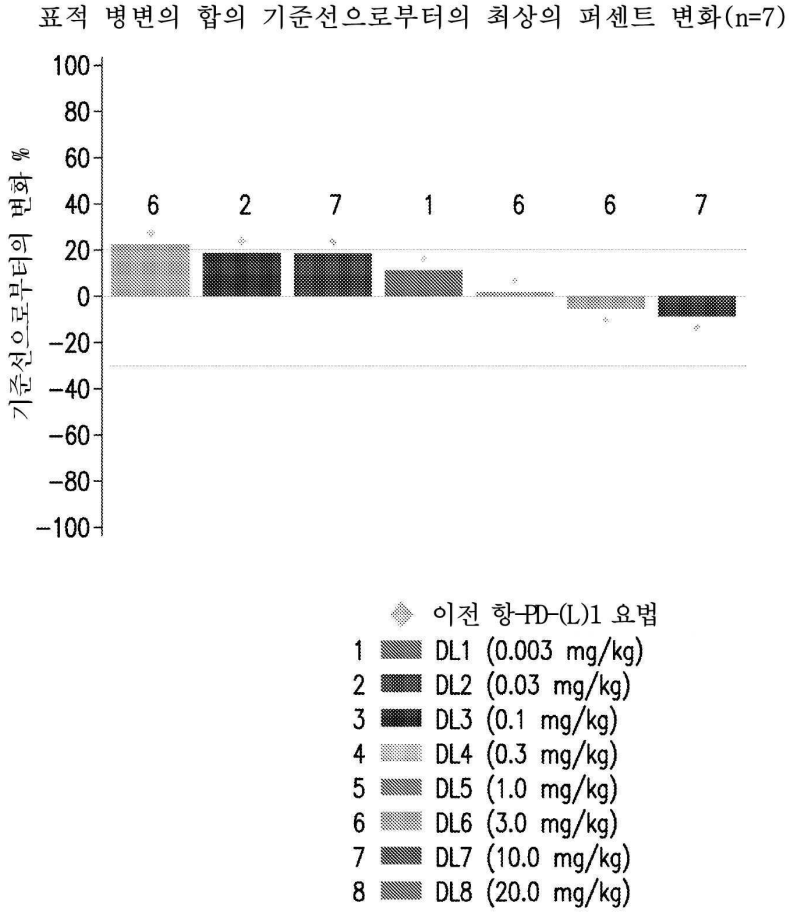
도면8a


표적 병변의 합의 기준선으로부터의 최상의 퍼센트 변화(n=27)
기준선으로부터의 변화 (%)
-100
-80
-60
-40
-20
0
20
40
60
80
100
120
간내 담관 8
심이지장 4
췌장 8
난소 4
NSCLC 5
식도 8
췌장 6
ccRCC 6
귀밑샘 7
난소 4
nccRCC 7
ccRCC 2
ccRCC 7
난소 7
흉선 6
맹장 선암 6
ccRCC 1
NSCLC 8
NSCLC 8
ccRCC 6
활막 육종 3
충수돌기 선암 5
NSCLC 8
ccRCC 6
ccRCC 7
췌장 5
NSCLC 7
이전 항-PD-(L)1 요법
1 DL1 (0.003 mg/kg)
2 DL2 (0.03 mg/kg)
3 DL3 (0.1 mg/kg)
4 DL4 (0.3 mg/kg)
5 DL5 (1.0 mg/kg)
6 DL6 (3.0 mg/kg)
7 DL7 (10.0 mg/kg)
8 DL8 (20.0 mg/kg)

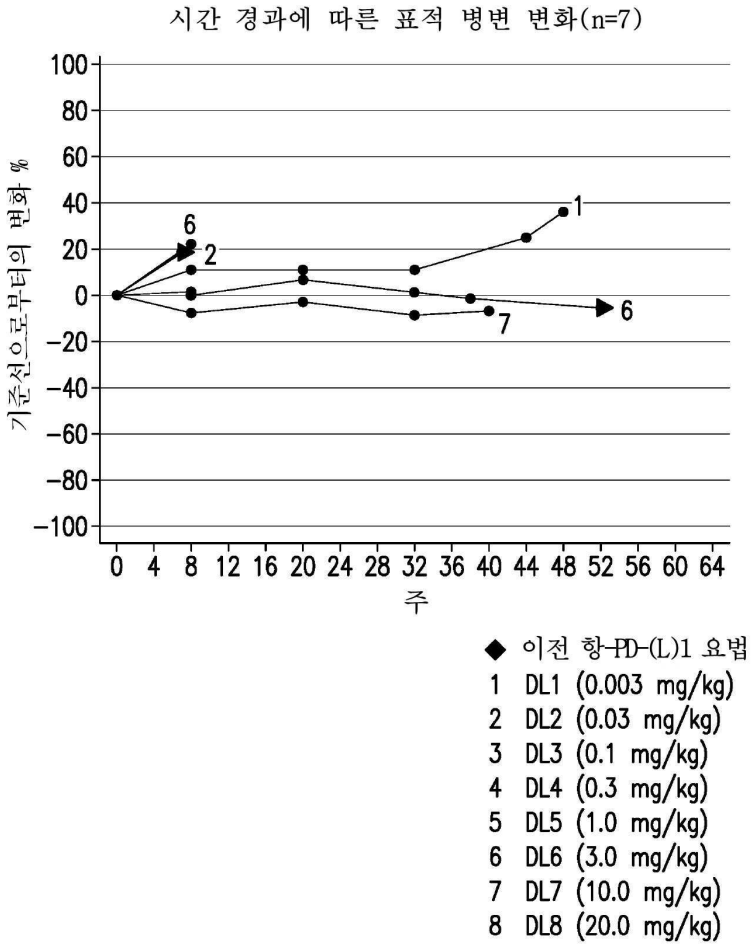
도면8b


시간 경과에 따른 표적 병변 변화(n=27)
기준선으로부터의 변화 %
주
환자 지속
1 DL1 (0.003 mg/kg)
2 DL2 (0.03 mg/kg)
3 DL3 (0.1 mg/kg)
4 DL4 (0.3 mg/kg)
5 DL5 (1.0 mg/kg)
6 DL6 (3.0 mg/kg)
7 DL7 (10.0 mg/kg)
8 DL8 (20.0 mg/kg)

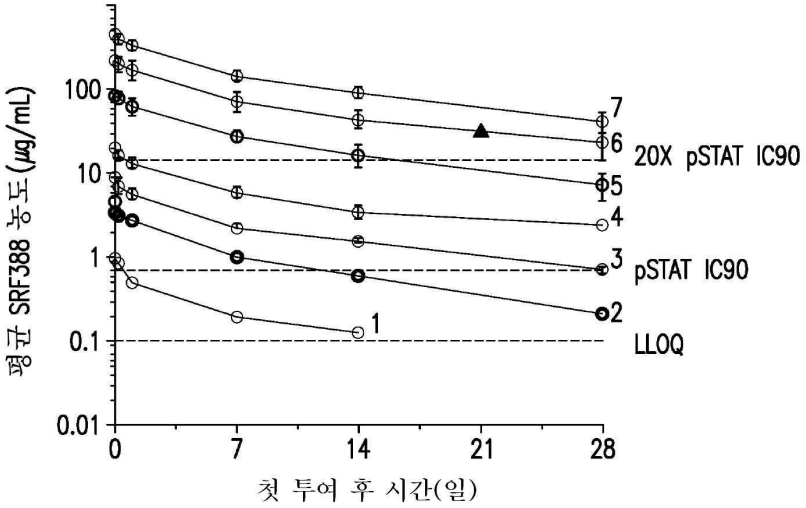
도면9a


표적 병변의 합의 기준선으로부터의 최상의 퍼센트 변화(n=7)
기준선으로부터의 변화 %
6 2 7 1 6 6 7
이전 항-PD-(L)1 요법
1 DL1 (0.003 mg/kg)
2 DL2 (0.03 mg/kg)
3 DL3 (0.1 mg/kg)
4 DL4 (0.3 mg/kg)
5 DL5 (1.0 mg/kg)
6 DL6 (3.0 mg/kg)
7 DL7 (10.0 mg/kg)
8 DL8 (20.0 mg/kg)

도면9b


시간 경과에 따른 표적 병변 변화(n=7)
기준선으로부터의 변화 %
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64
주
1
2
6
7
6
◆ 이전 항-PD-(L)1 요법
1 DL1 (0.003 mg/kg)
2 DL2 (0.03 mg/kg)
3 DL3 (0.1 mg/kg)
4 DL4 (0.3 mg/kg)
5 DL5 (1.0 mg/kg)
6 DL6 (3.0 mg/kg)
7 DL7 (10.0 mg/kg)
8 DL8 (20.0 mg/kg)

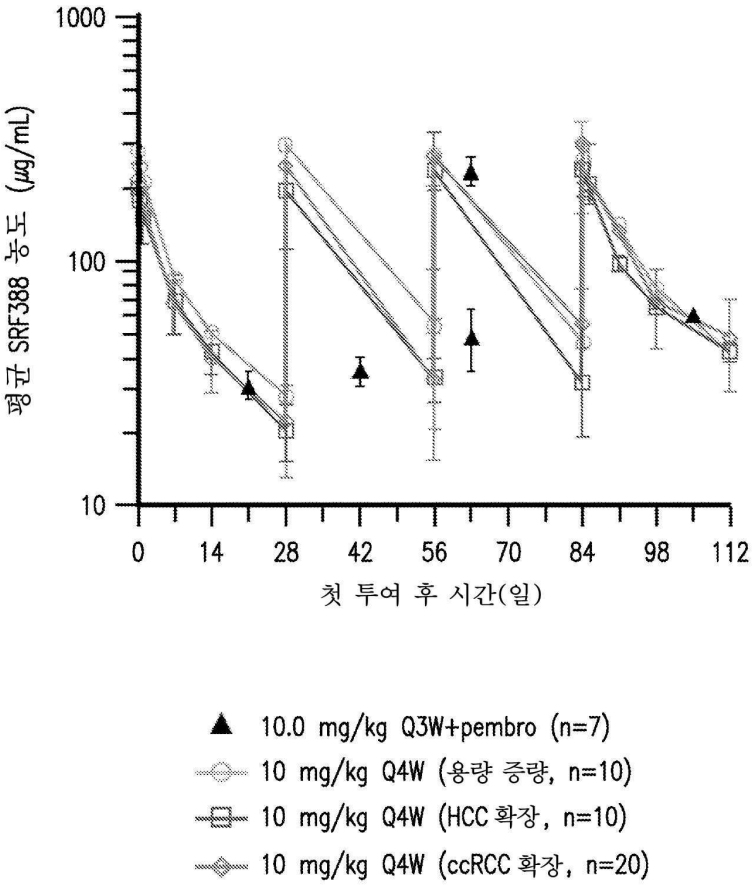
도면10a



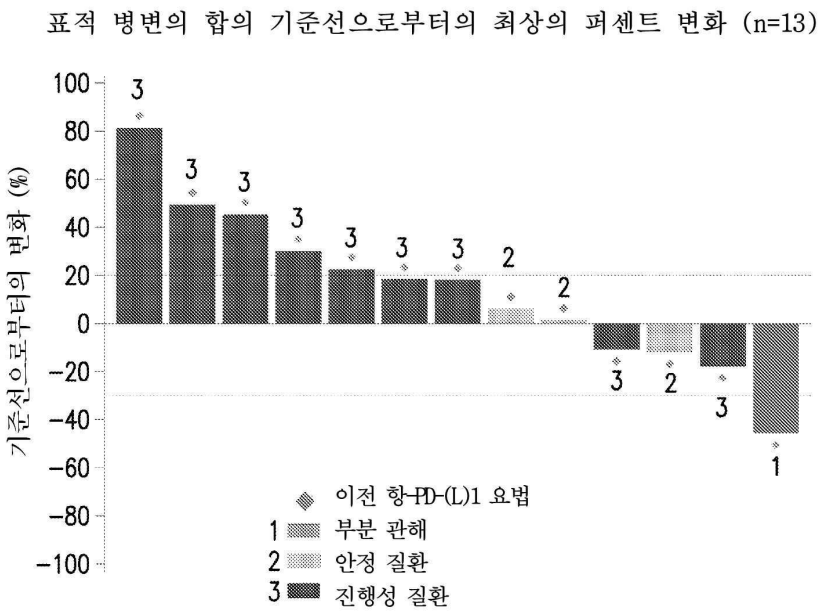
참고: 0.003 mg/kg 1주기 샘플은 정량 한계 미만임

1 —○— 0.03 mg/kg (n=1)
2 —●— 0.1 mg/kg (n=1)
3 —○— 0.3 mg/kg (n=3)
4 —○— 1.0 mg/kg (n=3)
5 —●— 3.0 mg/kg (n=6)
6 —○— 10.0 mg/kg (n=37)
7 —○— 20.0 mg/kg (n=6)
▲ 10.0 mg/kg Q3W+Pembro (n=7)

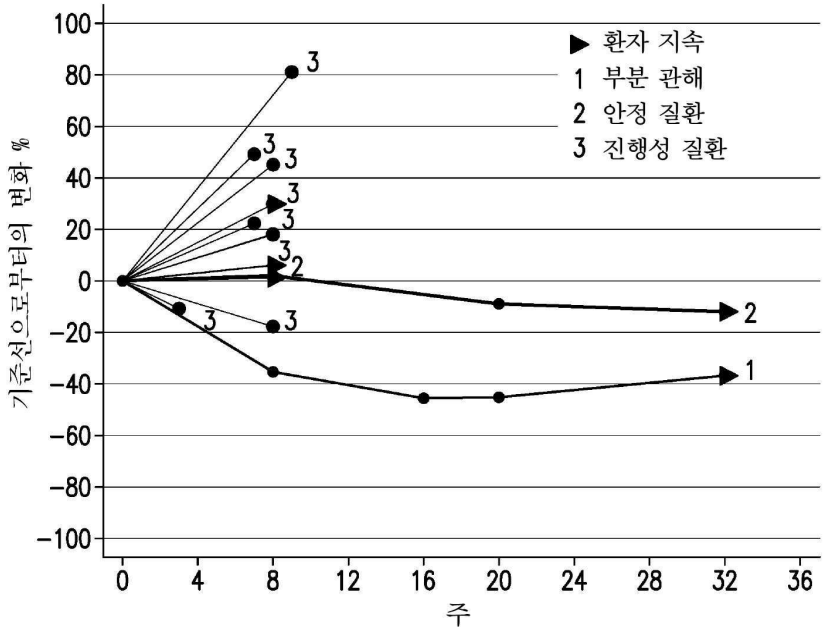
도면10b


1000
100
10
평균 SRF388 농도 (μg/mL)
0
14
28
42
56
70
84
98
112
첫 투여 후 시간(일)
10.0 mg/kg Q3W+pembro (n=7)
10 mg/kg Q4W (용량 증량, n=10)
10 mg/kg Q4W (HCC 확장, n=10)
10 mg/kg Q4W (ccRCC 확장, n=20)

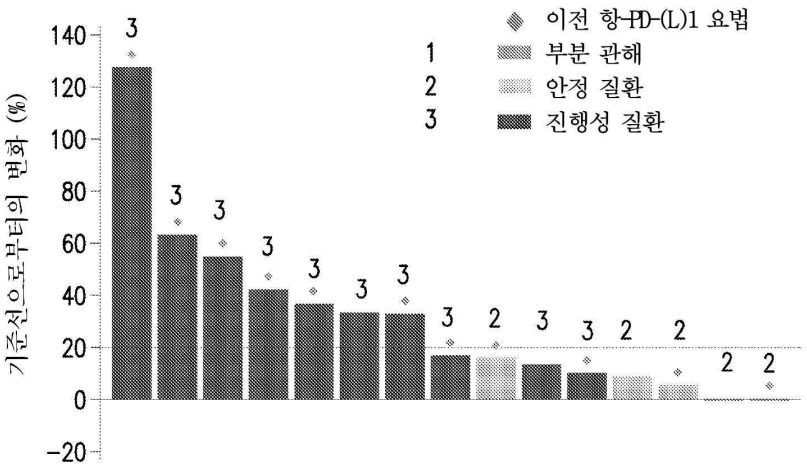
도면11a


표적 병변의 합의 기준선으로부터의 최상의 퍼센트 변화 (n=13)
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
기준선으로부터의 변화 (%)
이전 항-PD-(L)1 요법
1 부분 관해
2 안정 질환
3 진행성 질환

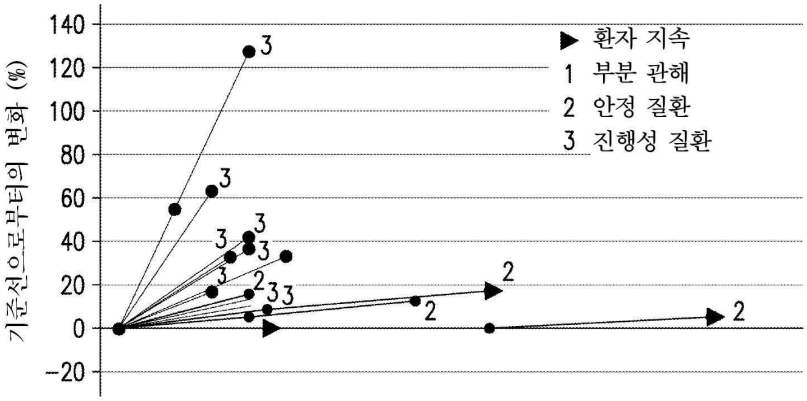
도면11b


100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
주
기준선으로부터의 변화 %
환자 지속
1 부분 관해
2 안정 질환
3 진행성 질환

도면12

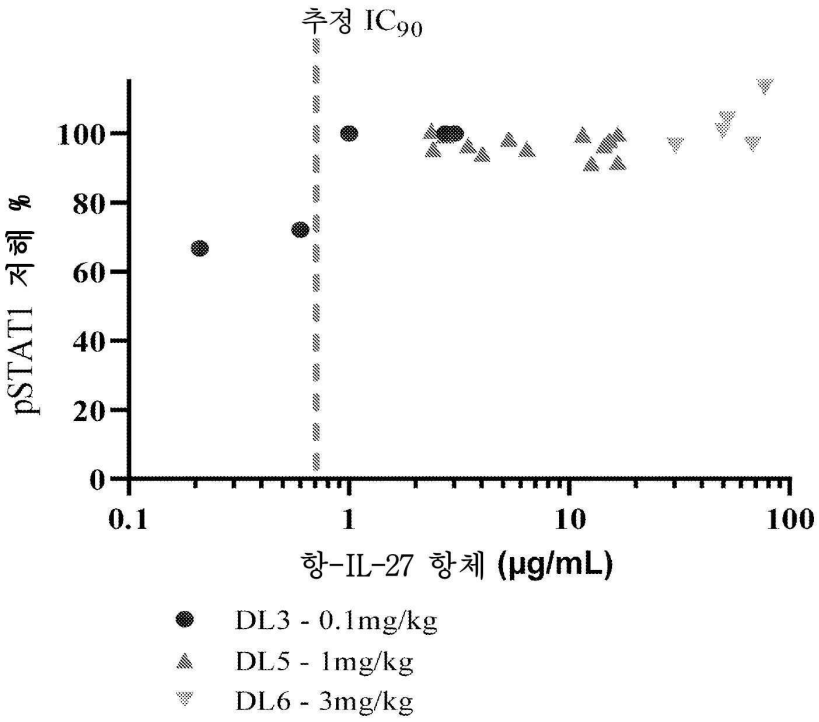

이전 항-PD-(L)1 요법
1 부분 관해
2 안정 질환
3 진행성 질환
기준선으로부터의 변화 (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
-20

a

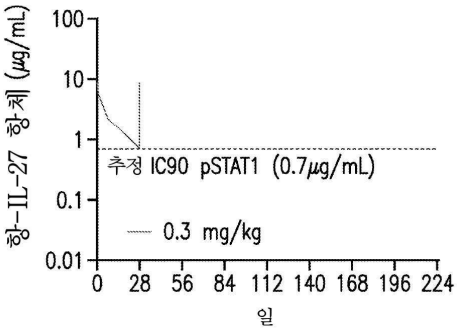

환자 지속
1 부분 관해
2 안정 질환
3 진행성 질환
기준선으로부터의 변화 (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
-20

b

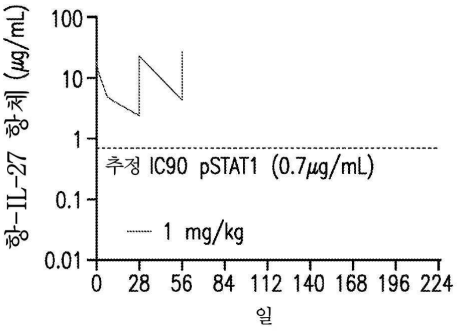
도면13a


추정 IC90
pSTAT1 저해 %
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
항-IL-27 항체 (μg/mL)
DL3 - 0.1mg/kg
DL5 - 1mg/kg
DL6 - 3mg/kg

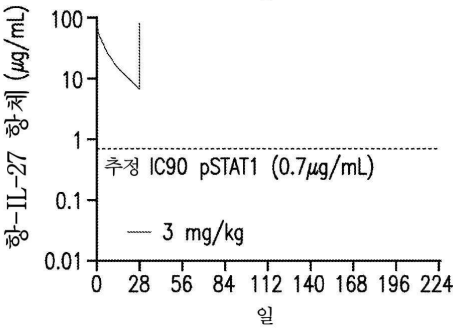
도면13bcd


항-IL-27 항체 (μg/mL)
100
10
1
0.1
0.01
추정 IC90 pSTAT1 (0.7μg/mL)
0.3 mg/kg
0 28 56 84 112 140 168 196 224
일

b

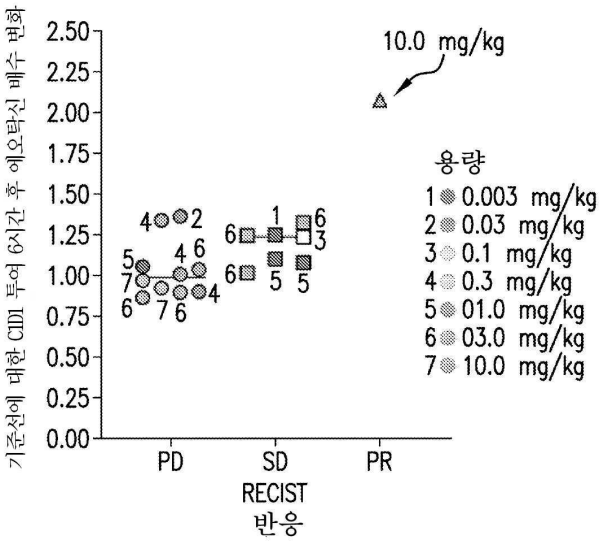

항-IL-27 항체 (μg/mL)
100
10
1
0.1
0.01
추정 IC90 pSTAT1 (0.7μg/mL)
1 mg/kg
0 28 56 84 112 140 168 196 224
일

c

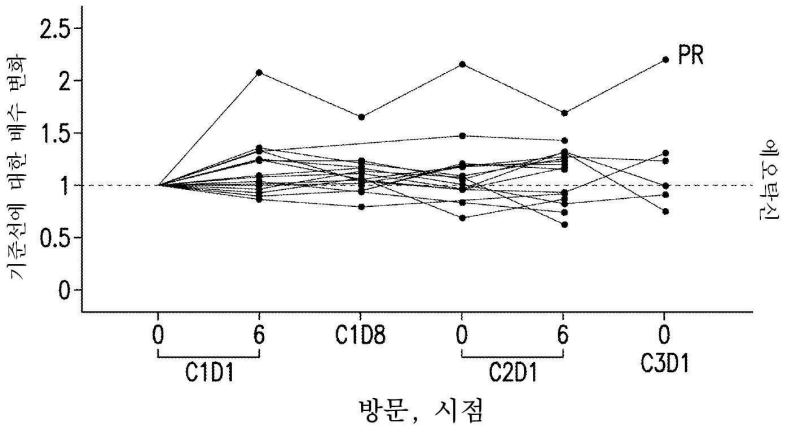

항-IL-27 항체 (μg/mL)
100
10
1
0.1
0.01
추정 IC90 pSTAT1 (0.7μg/mL)
3 mg/kg
0 28 56 84 112 140 168 196 224
일

d

도면14

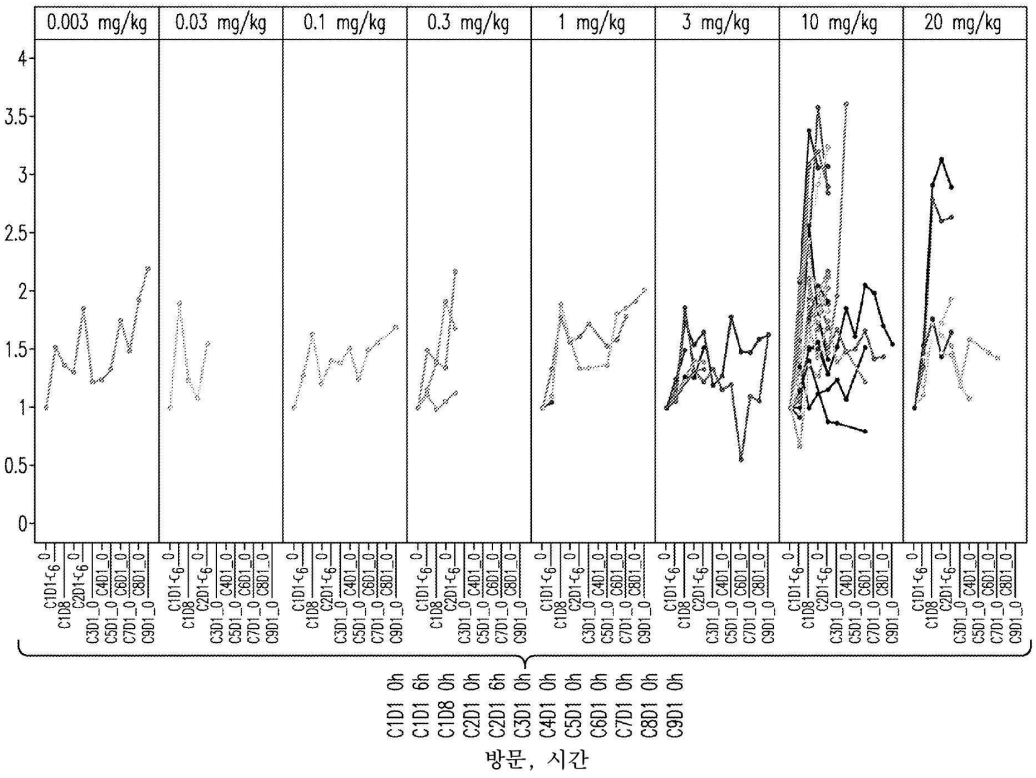

기준선에 대한 C1D1 투여 6시간 후 에오탁신 배수 변화
2.50
2.25
2.00
1.75
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
10.0 mg/kg
용량
1 0.003 mg/kg
2 0.03 mg/kg
3 0.1 mg/kg
4 0.3 mg/kg
5 01.0 mg/kg
6 03.0 mg/kg
7 10.0 mg/kg
PD
SD
PR
RECIST
반응

a

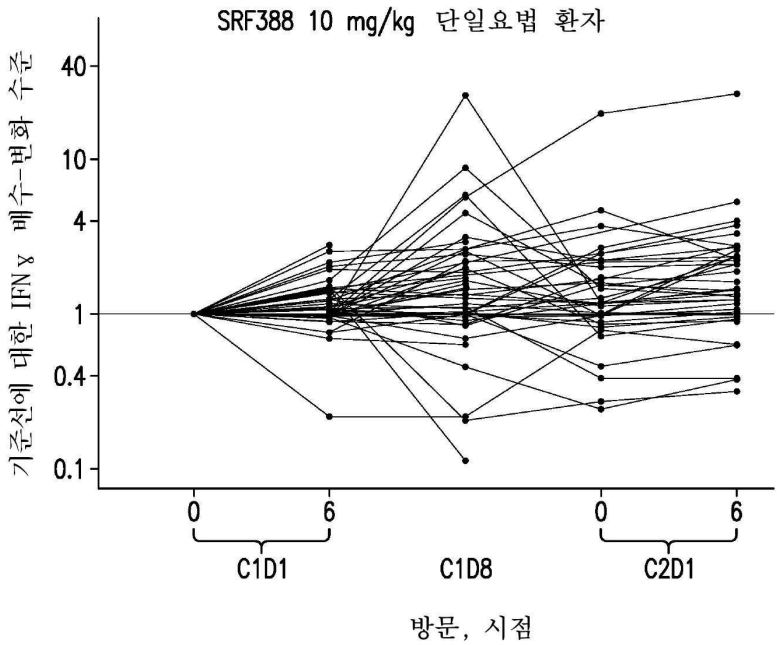

기준선에 대한 배수 변화
2.5
2
1.5
1
0.5
0
PR
에오탁신
0
6
C1D8
0
6
0
C1D1
C2D1
C3D1
방문, 시점

b

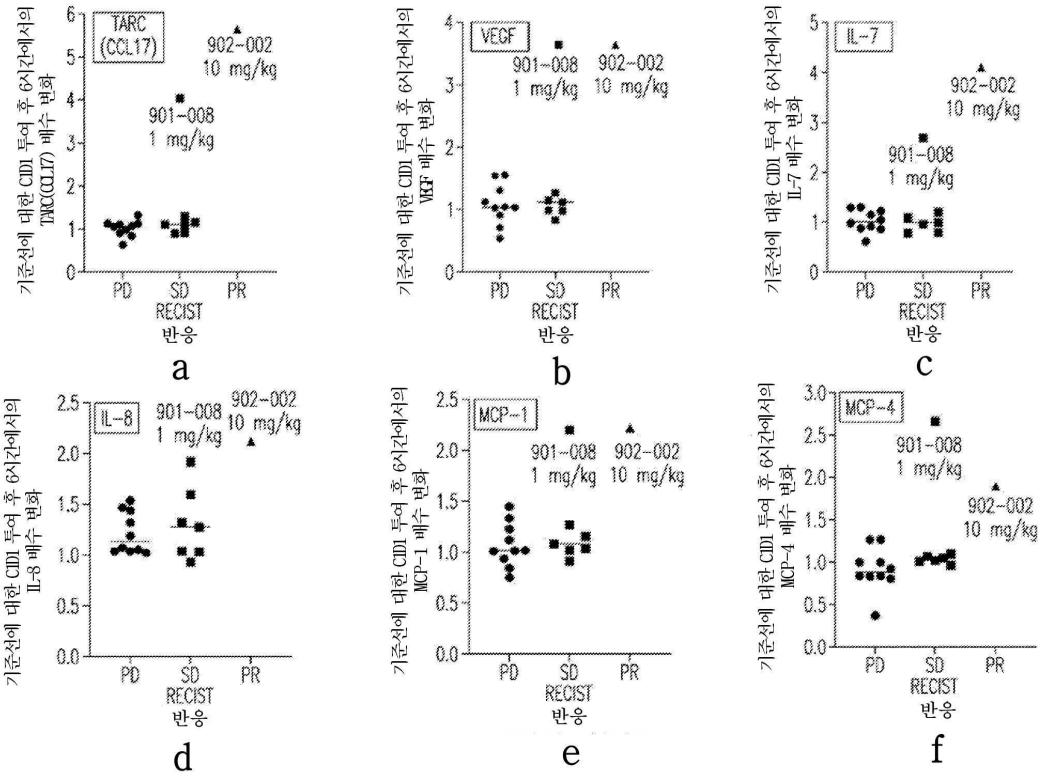
도면15


0.003 mg/kg
0.03 mg/kg
0.1 mg/kg
0.3 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg
10 mg/kg
20 mg/kg
C1D1 0h
C1D1 6h
C1D8 0h
C2D1 0h
C2D1 6h
C3D1 0h
C4D1 0h
C5D1 0h
C6D1 0h
C7D1 0h
C8D1 0h
C9D1 0h
방문, 시간

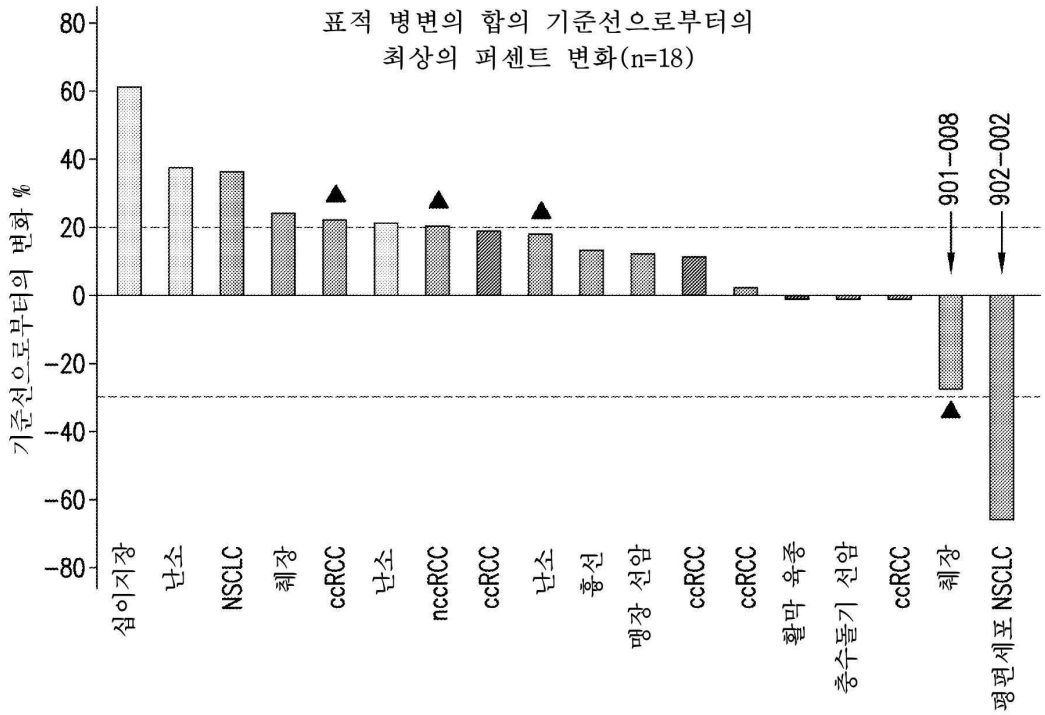
도면16


SRF388 10 mg/kg 단일요법 환자
기준선에 대한 IFNγ 배수-변화 수준
40
10
4
1
0.4
0.1
0
6
0
6
C1D1
C1D8
C2D1
방문, 시점

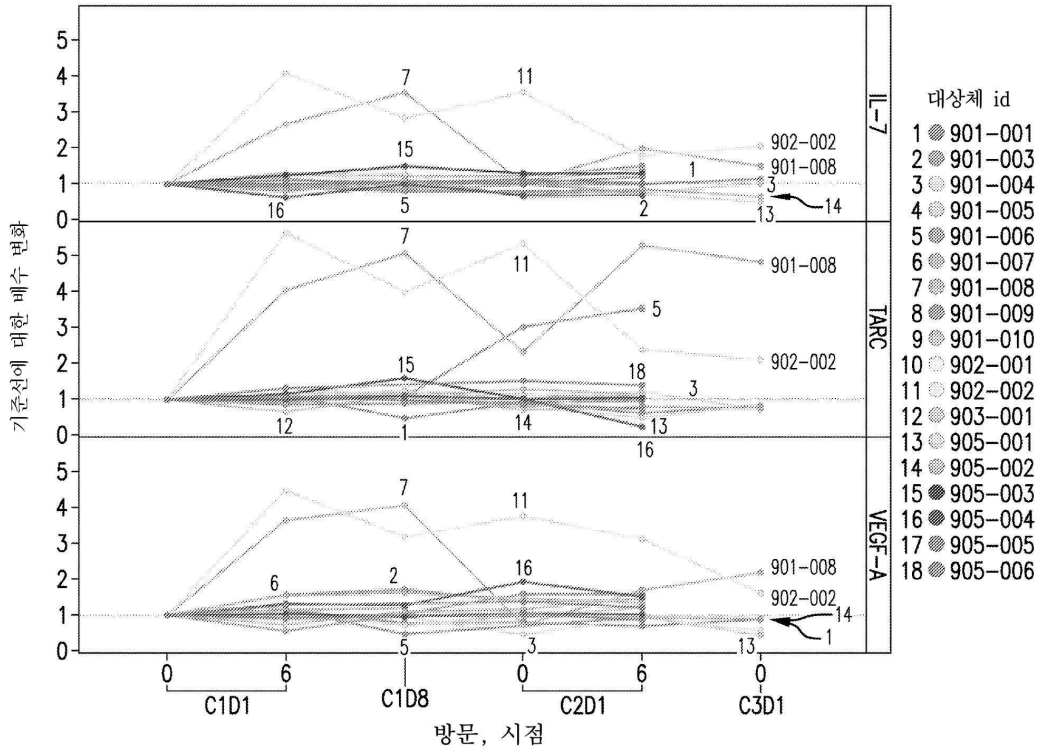
도면17af



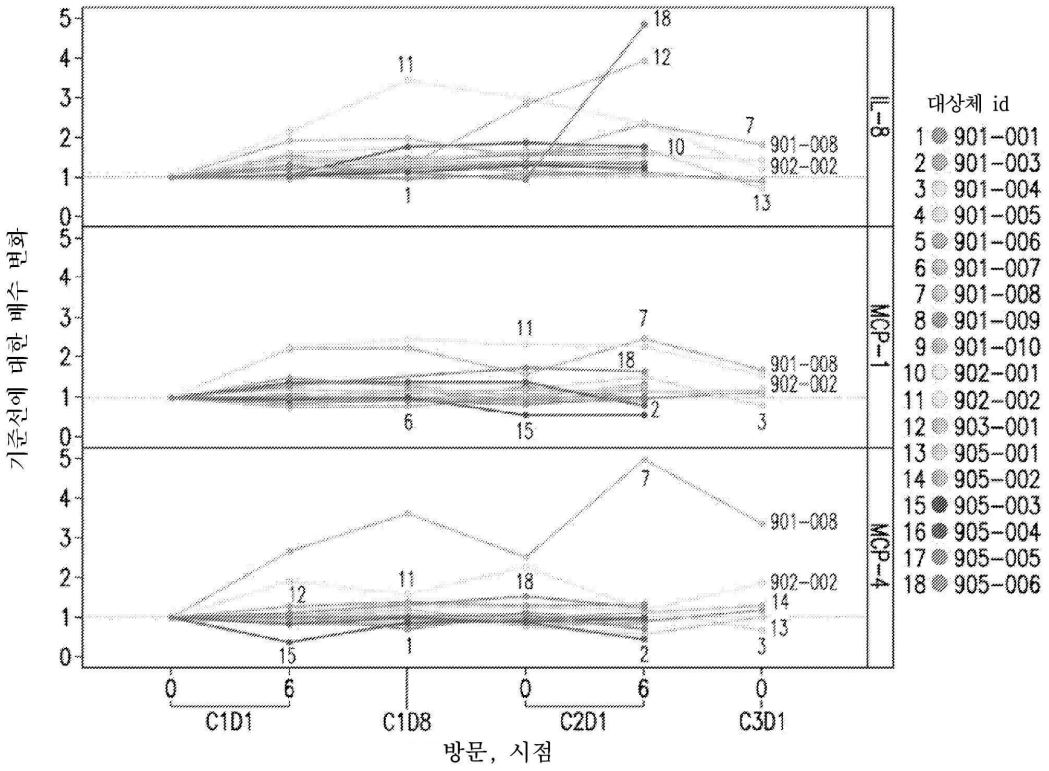
도면17g



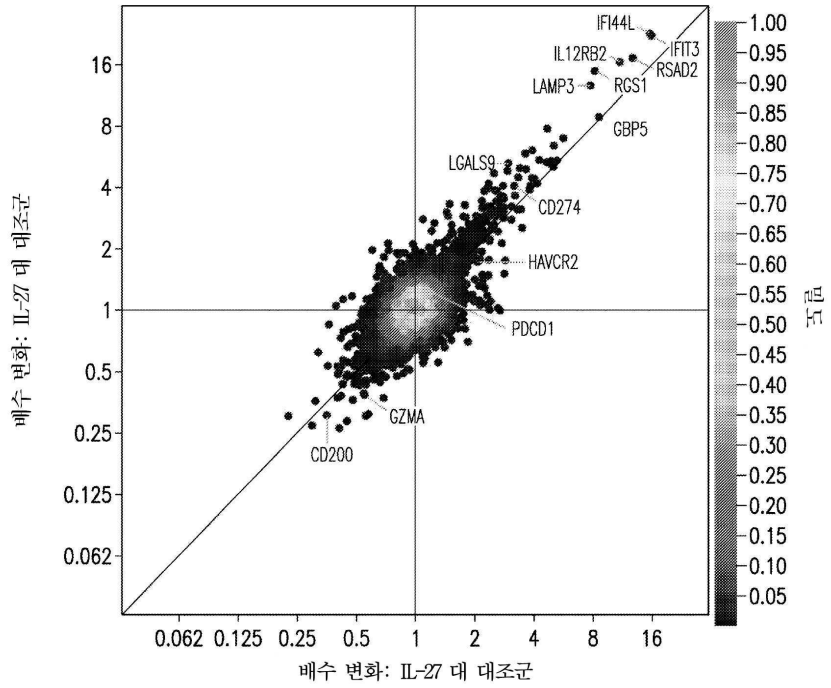
도면18a


IL-7
TARC
VEGF-A
기준선에 대한 배수 변화
방문, 시점
C1D1
C1D8
C2D1
C3D1
대상체 id
1 901-001
2 901-003
3 901-004
4 901-005
5 901-006
6 901-007
7 901-008
8 901-009
9 901-010
10 902-001
11 902-002
12 903-001
13 905-001
14 905-002
15 905-003
16 905-004
17 905-005
18 905-006

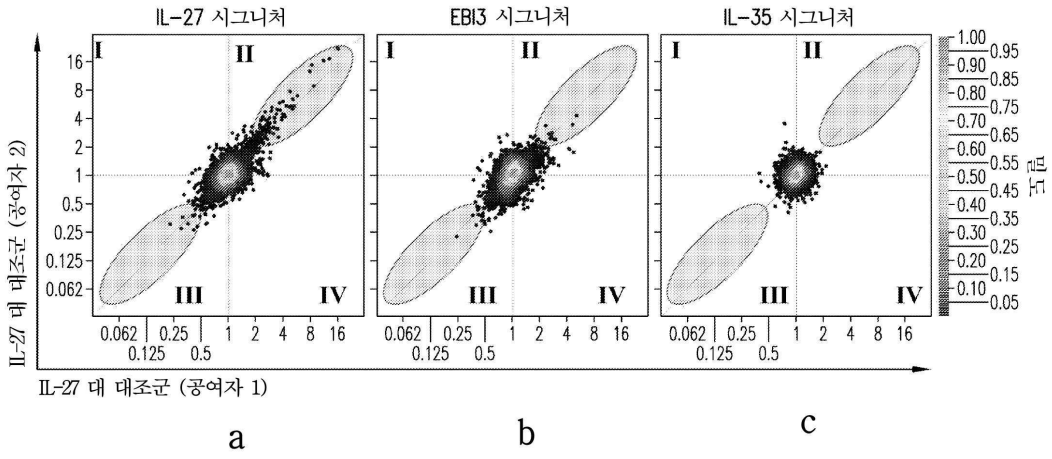
도면18b


IL-8
MCP-1
MCP-4
기준선에 대한 배수 변화
방문, 시점
C1D1
C1D8
C2D1
C3D1
대상체 id
1 901-001
2 901-003
3 901-004
4 901-005
5 901-006
6 901-007
7 901-008
8 901-009
9 901-010
10 902-001
11 902-002
12 903-001
13 905-001
14 905-002
15 905-003
16 905-004
17 905-005
18 905-006

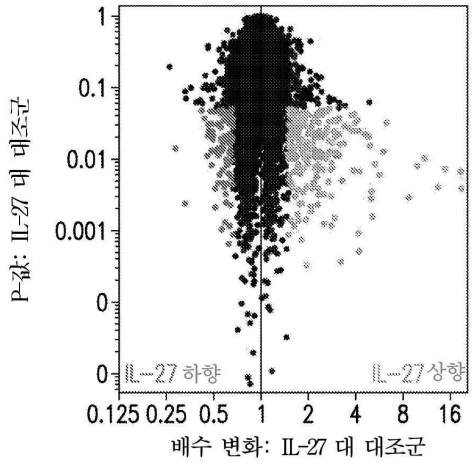
도면19


IFI44L
IFIT3
IL12RB2
RSAD2
LAMP3
RGS1
GBP5
LGALS9
CD274
HAVCR2
PDCD1
GZMA
CD200
배수 변화: IL-27 대 대조군
배수 변화: IL-27 대 대조군
0.062 0.125 0.25 0.5 1 2 4 8 16
1.00 0.95 0.90 0.85 0.80 0.75 0.70 0.65 0.60 0.55 0.50 0.45 0.40 0.35 0.30 0.25 0.20 0.15 0.10 0.05
농도

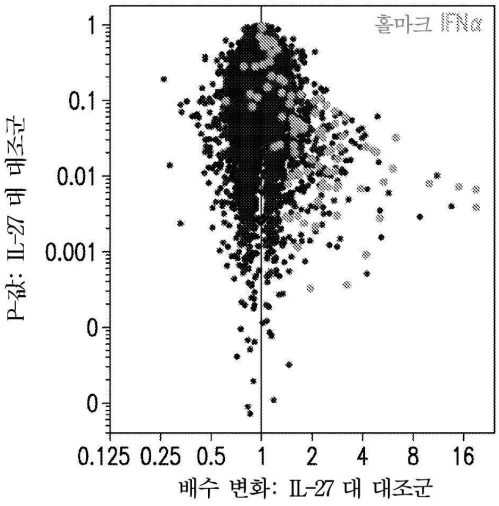
도면20


IL-27 시그니처
EBI3 시그니처
IL-35 시그니처
I
II
III
IV
IL-27 대 대조군 (공여자 2)
IL-27 대 대조군 (공여자 1)
0.062 0.125 0.25 0.5 1 2 4 8 16
농도
a
b
c

도면21

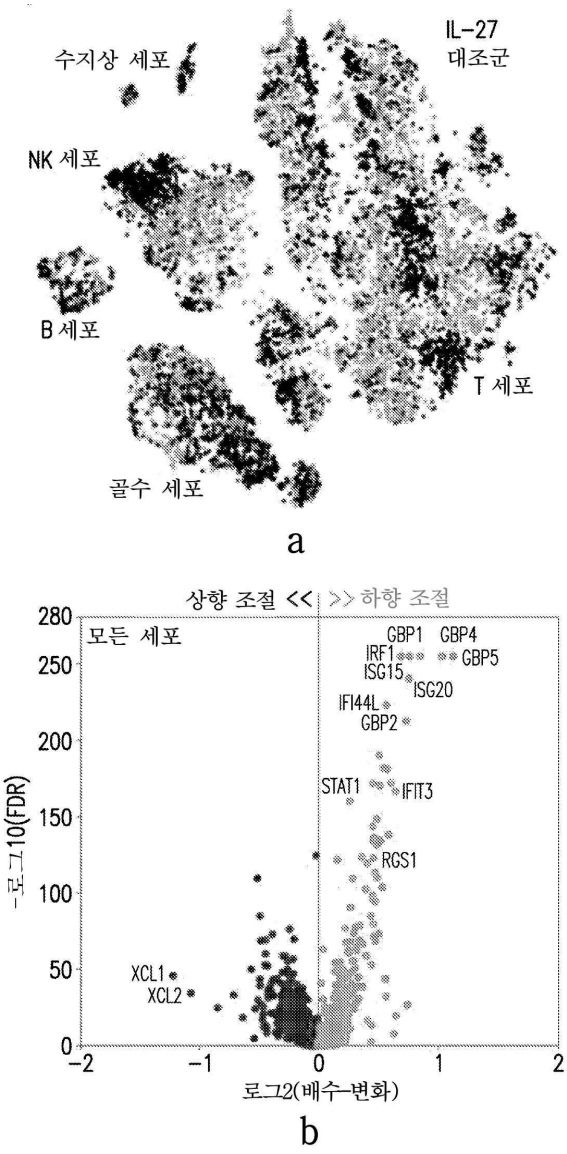

P-값: IL-27 대 대조군
1
0.1
0.01
0.001
0
0
IL-27 하향
IL-27 상향
0.125 0.25 0.5 1 2 4 8 16
배수 변화: IL-27 대 대조군

a

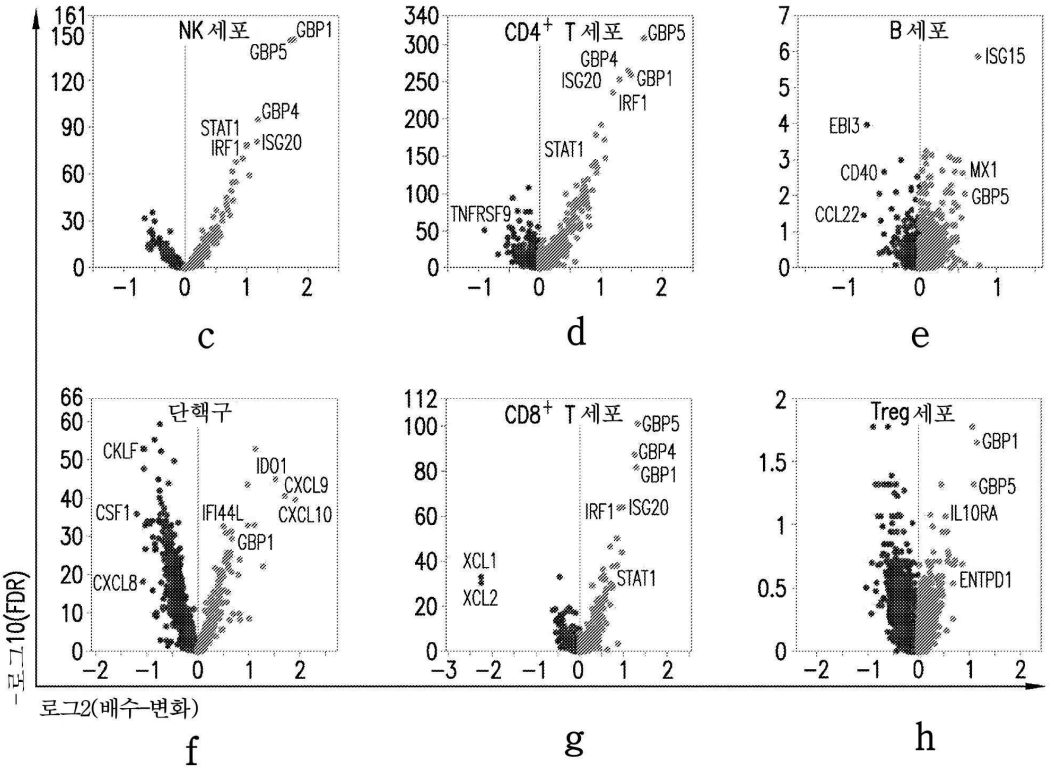

홀마크 IFNα
P-값: IL-27 대 대조군
1
0.1
0.01
0.001
0
0
0.125 0.25 0.5 1 2 4 8 16
배수 변화: IL-27 대 대조군

b

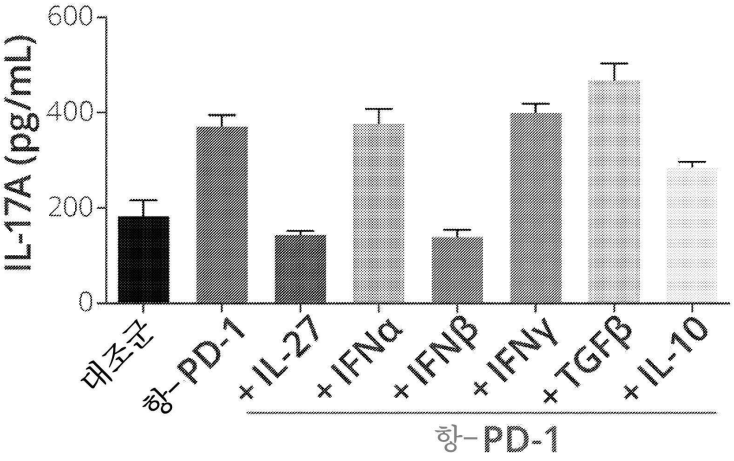
도면22ab


수지상 세포
IL-27
대조군
NK 세포
B 세포
T 세포
골수 세포
a
상향 조절 <<
>> 하향 조절
모든 세포
GBP1
GBP4
IRF1
GBP5
ISG15
ISG20
IFI44L
GBP2
STAT1
IFIT3
RGS1
XCL1
XCL2
-로그10(FDR)
로그2(배수-변화)
280
250
200
150
100
50
0
-2
-1
0
1
2
b

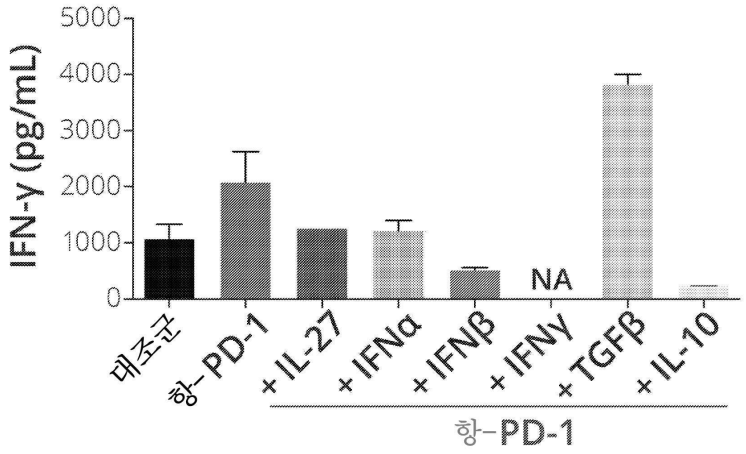
도면22ch



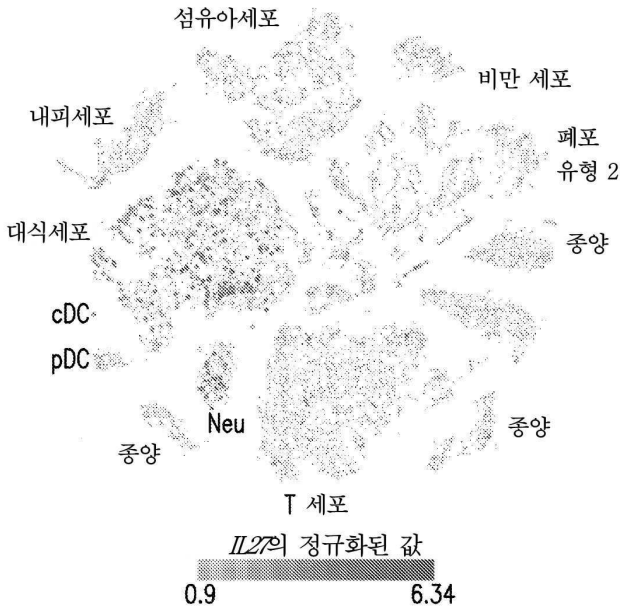
도면23a



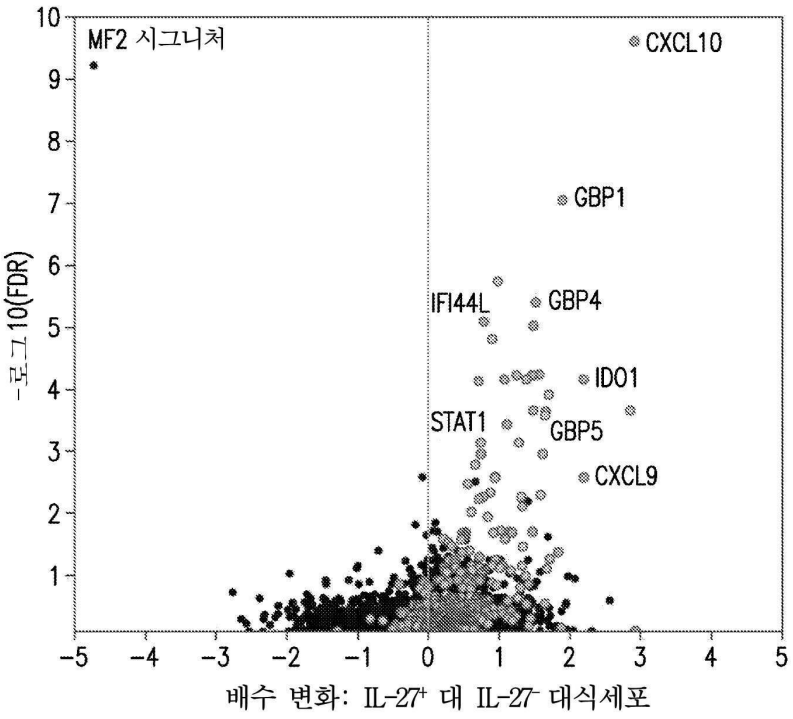
도면23b


IFN-γ (pg/mL)
5000
4000
3000
2000
1000
0
NA
대조군
항-PD-1
+IL-27
+IFNα
+IFNβ
+IFNγ
+TGFβ
+IL-10
항-PD-1

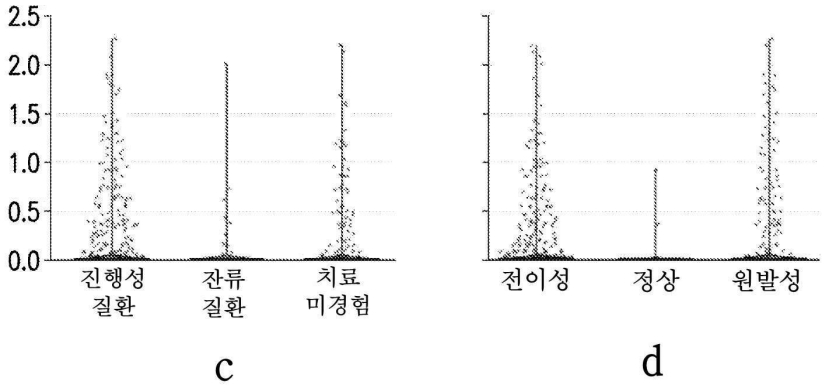
도면24a

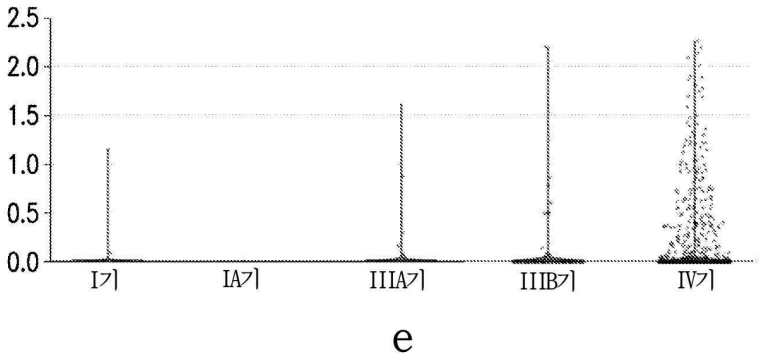

섬유아세포
비만 세포
내피세포
폐포
유형 2
대식세포
종양
cDC
pDC
Neu
종양
종양
T 세포
IL27의 정규화된 값
0.9
6.34

도면24b

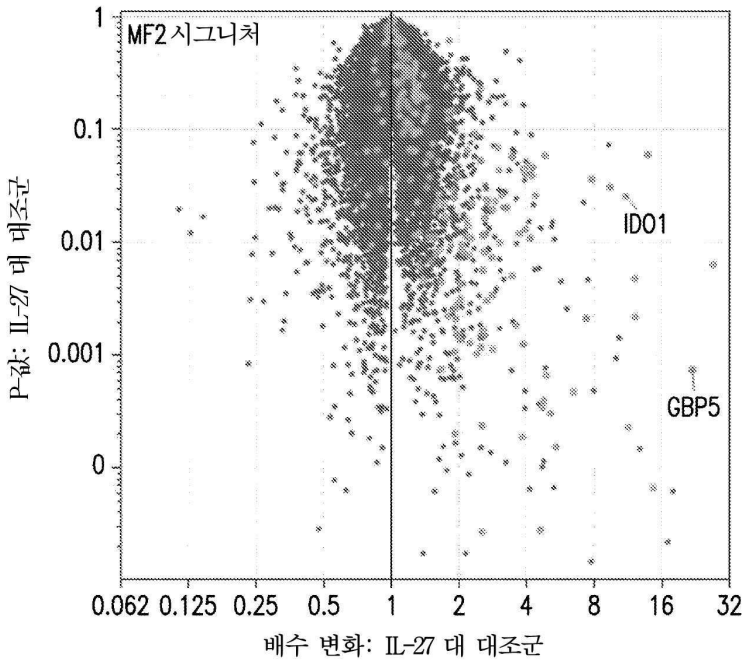

MF2 시그니처
CXCL10
GBP1
IFI44L
GBP4
IDO1
STAT1
GBP5
CXCL9
-로그10(FDR)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
-5
-4
-3
-2
-1
0
1
2
3
4
5
배수 변화: IL-27+ 대 IL-27- 대식세포

도면24ce

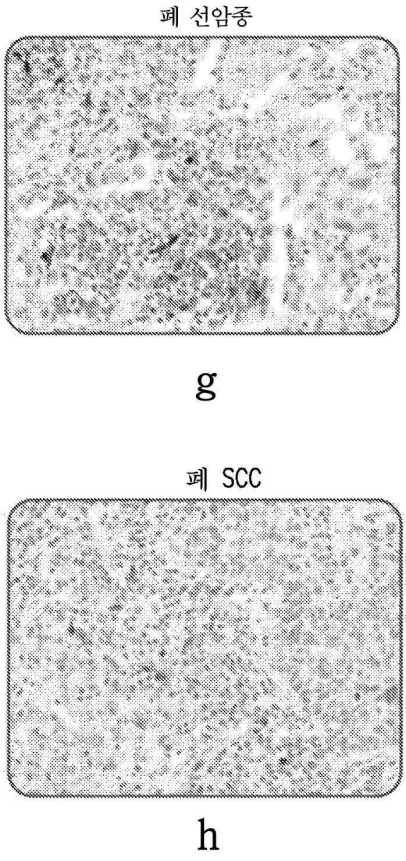




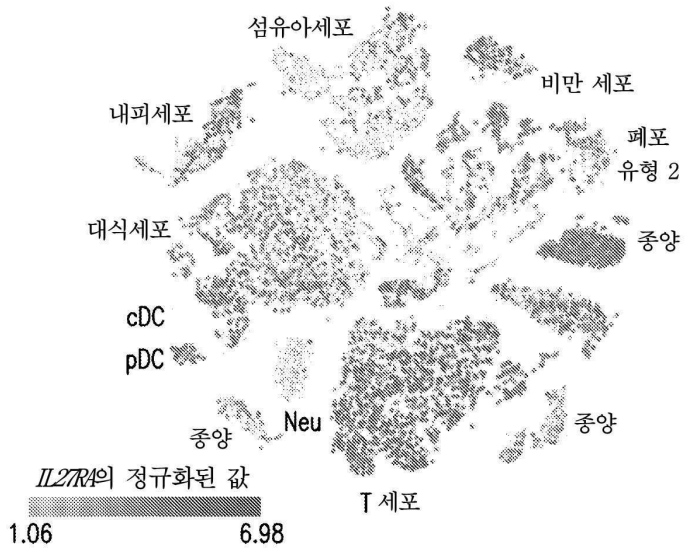
도면24f



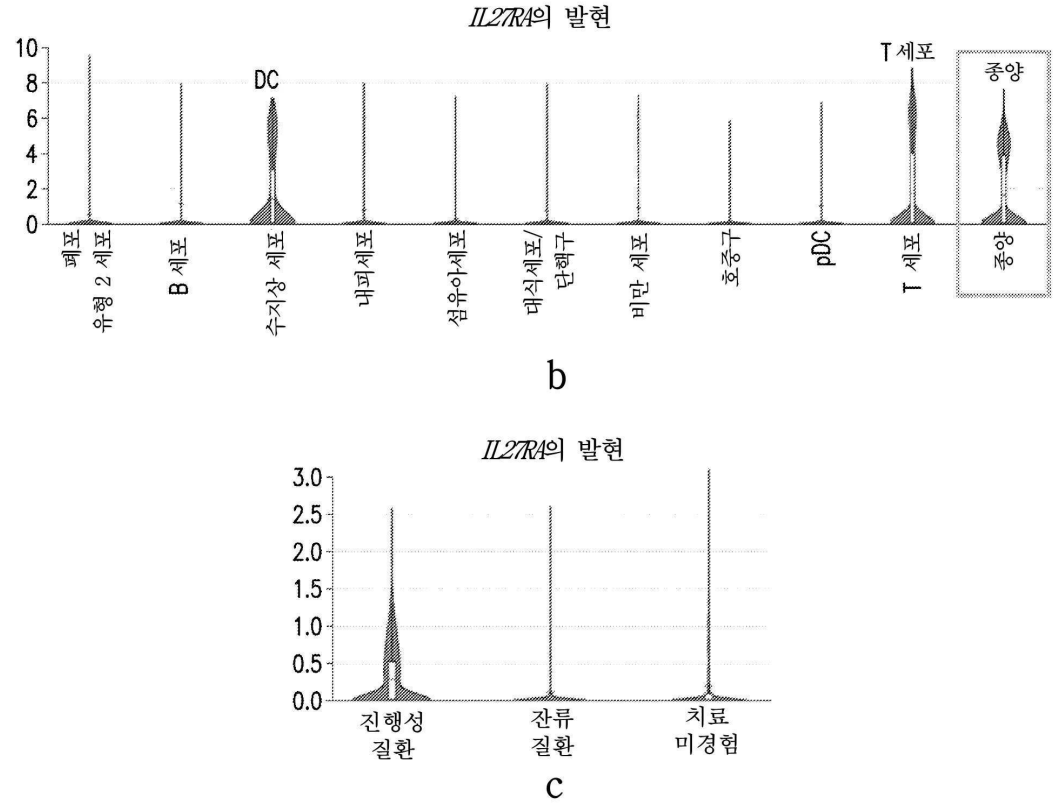
도면24gh



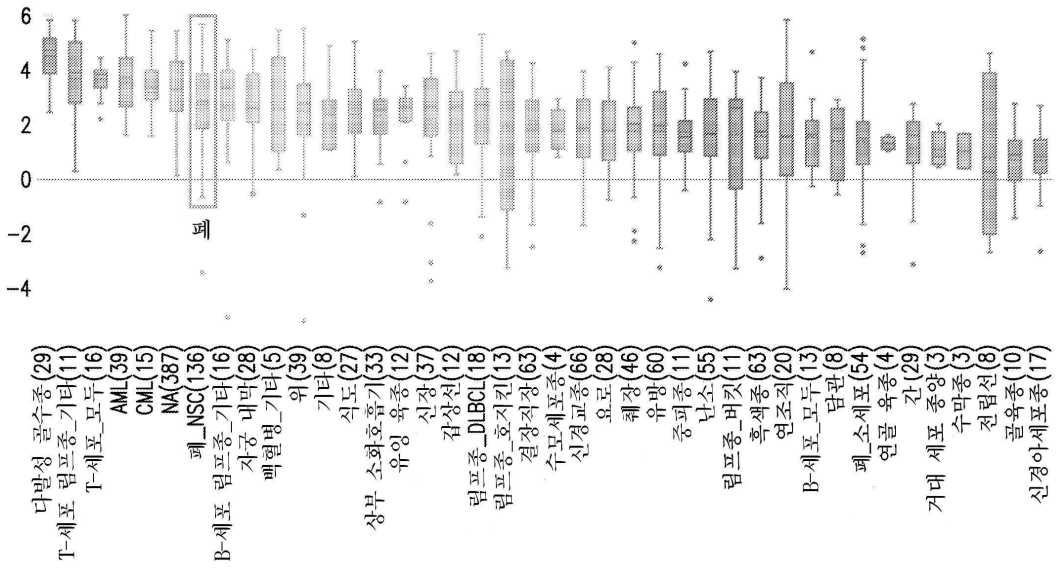
도면25a



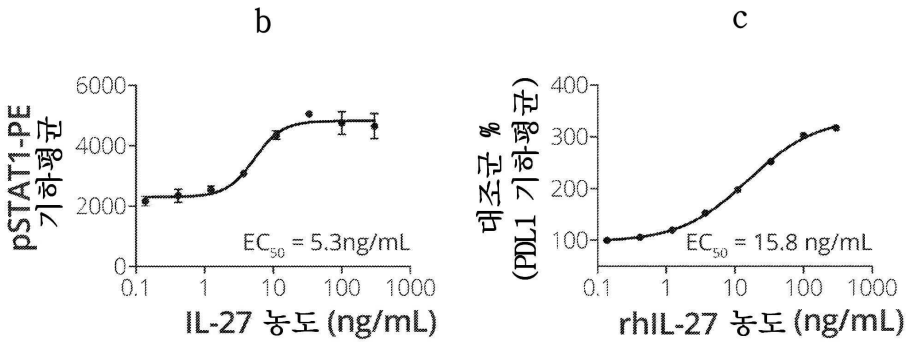
도면25bc



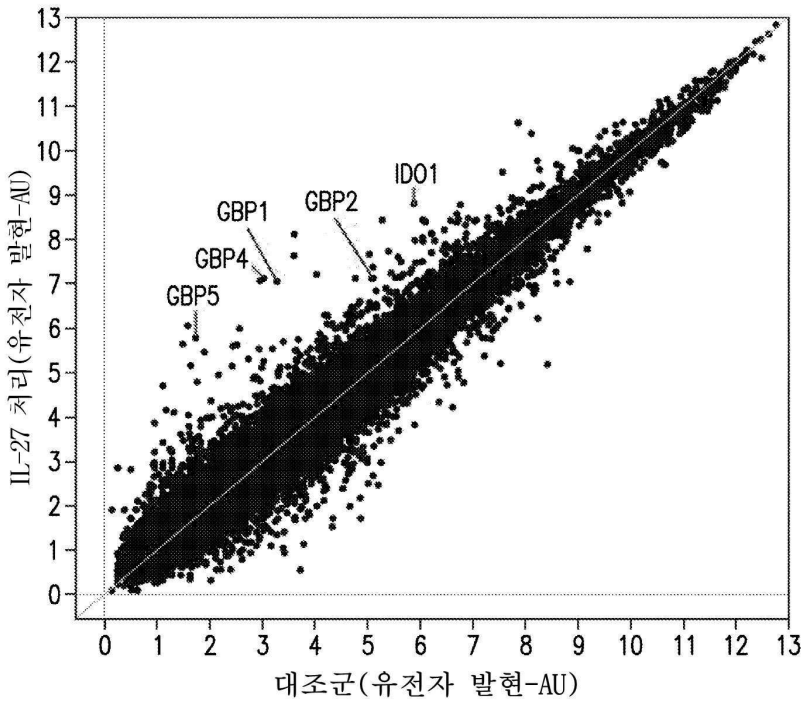
도면26a



도면26bc



도면26d



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> SURFACE ONCOLOGY, INC.

<120> ANTI-IL-27 ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> WO2022236134

<140> PCT/US2022/028189

<141> 2022-05-06

<150> US 63/185,989

<151> 2021-05-07

<150> US 63/203,688

<151> 2021-07-28

<150> US 63/277,035

<151> 2021-11-08

<160> 156

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human EBI3 protein

<400> 1

Met Thr Pro Gln Leu Leu Leu Ala Leu Val Leu Trp Ala Ser Cys Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Cys Arg Ala Ser Arg Tyr Pro Ile Ala Val Asp Cys Ser Trp

35 40 45

Thr Leu Pro Pro Ala Pro Asn Ser Thr Ser Pro Val Ser Phe Ile Ala

50 55 60

Thr Tyr Arg Leu Gly Met Ala Ala Arg Gly His Ser Trp Pro Cys Leu

65 70 75 80

Gln Gln Thr Pro Thr Ser Thr Ser Cys Thr Ile Thr Asp Val Gln Leu

85 90 95

Phe Ser Met Ala Pro Tyr Val Leu Asn Val Thr Ala Val His Pro Trp

100 105 110

Gly Ser Ser Ser Ser Phe Val Pro Phe Ile Thr Glu His Ile Ile Lys

115 120 125

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

130 135 140

Leu Gln Val Gln Trp Glu Pro Pro Gly Ser Trp Pro Phe Pro Glu Ile

145 150 155 160

Phe Ser Leu Lys Tyr Trp Ile Arg Tyr Lys Arg Gln Gly Ala Ala Arg

165 170 175

Phe His Arg Val Gly Pro Ile Glu Ala Thr Ser Phe Ile Leu Arg Ala

180 185 190

Val Arg Pro Arg Ala Arg Tyr Tyr Val Gln Val Ala Ala Gln Asp Leu

195 200 205

Thr Asp Tyr Gly Glu Leu Ser Asp Trp Ser Leu Pro Ala Thr Ala Thr

210 215 220

Met Ser Leu Gly Lys

225

<210> 2

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human p28 protein

<400> 2

Met Gly Gln Thr Ala Gly Asp Leu Gly Trp Arg Leu Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Pro Leu Leu Leu Val Gln Ala Gly Val Trp Gly Phe Pro Arg Pro

20 25 30

Pro Gly Arg Pro Gln Leu Ser Leu Gln Glu Leu Arg Arg Glu Phe Thr

35 40 45

Val Ser Leu His Leu Ala Arg Lys Leu Leu Ser Glu Val Arg Gly Gln

50 55 60

Ala His Arg Phe Ala Glu Ser His Leu Pro Gly Val Asn Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Leu Pro Leu Gly Glu Gln Leu Pro Asp Val Ser Leu Thr Phe Gln Ala

85 90 95

Trp Arg Arg Leu Ser Asp Pro Glu Arg Leu Cys Phe Ile Ser Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Trp Thr Asn Met Glu Arg Met Gln Leu Trp Ala Met Arg Leu Asp Leu

130 135 140

Arg Asp Leu Gln Arg His Leu Arg Phe Gln Val Leu Ala Ala Gly Phe

145 150 155 160

Asn Leu Pro Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu

165 170 175

Arg Lys Gly Leu Leu Pro Gly Ala Leu Gly Ser Ala Leu Gln Gly Pro

180 185 190

Ala Gln Val Ser Trp Pro Gln Leu Leu Ser Thr Tyr Arg Leu Leu His

195 200 205

Ser Leu Glu Leu Val Leu Ser Arg Ala Val Arg Glu Leu Leu Leu Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Gln Pro

<210> 3

<211> 636

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human WSX1

<400> 3

Met Arg Gly Gly Arg Gly Ala Pro Phe Trp Leu Trp Pro Leu Pro Lys

1 5 10 15

Leu Ala Leu Leu Pro Leu Leu Trp Val Leu Phe Gln Arg Thr Arg Pro

20 25 30

Gln Gly Ser Ala Gly Pro Leu Gln Cys Tyr Gly Val Gly Pro Leu Gly

35 40 45

Asp Leu Asn Cys Ser Trp Glu Pro Leu Gly Asp Leu Gly Ala Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Met Ser Asp Lys Leu Leu Val Trp Gly Thr Lys Ala Gly Gln

100 105 110

Pro Leu Trp Pro Pro Val Phe Val Asn Leu Glu Thr Gln Met Lys Pro

115 120 125

Asn Ala Pro Arg Leu Gly Pro Asp Val Asp Phe Ser Glu Asp Asp Pro

130 135 140

Leu Glu Ala Thr Val His Trp Ala Pro Pro Thr Trp Pro Ser His Lys

145 150 155 160

Val Leu Ile Cys Gln Phe His Tyr Arg Arg Cys Gln Glu Ala Ala Trp

165 170 175

Thr Leu Leu Glu Pro Glu Leu Lys Thr Ile Pro Leu Thr Pro Val Glu

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Asn Leu Cys Gly Thr Pro Gly Gly Glu Glu Pro Leu Leu Leu Trp Lys

245 250 255

Ala Pro Gly Pro Cys Val Gln Val Ser Tyr Lys Val Trp Phe Trp Val

260 265 270

Gly Gly Arg Glu Leu Ser Pro Glu Gly Ile Thr Cys Cys Cys Ser Leu

275 280 285

Ile Pro Ser Gly Ala Glu Trp Ala Arg Val Ser Ala Val Asn Ala Thr

290 295 300

Ser Trp Glu Pro Leu Thr Asn Leu Ser Leu Val Cys Leu Asp Ser Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

Leu Leu Val Thr Trp Gln Pro Gly Pro Gly Glu Pro Leu Glu His Val

340 345 350

Val Asp Trp Ala Arg Asp Gly Asp Pro Leu Glu Lys Leu Asn Trp Val

355 360 365

Arg Leu Pro Pro Gly Asn Leu Ser Ala Leu Leu Pro Gly Asn Phe Thr

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Ala Ser Ala Ser Ser Val Trp Gly Phe Arg Glu Glu Leu Ala Pro

405 410 415

Leu Val Gly Pro Thr Leu Trp Arg Leu Gln Asp Ala Pro Pro Gly Thr

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Cys Met Asn Val Ser Gly Asn Thr Gln Ser Val Thr Leu Pro Asp Leu

465 470 475 480

Pro Trp Gly Pro Cys Glu Leu Trp Val Thr Ala Ser Thr Ile Ala Gly

485 490 495

Gln Gly Pro Pro Gly Pro Ile Leu Arg Leu His Leu Pro Asp Asn Thr

500 505 510

Leu Arg Trp Lys Val Leu Pro Gly Ile Leu Phe Leu Trp Gly Leu Phe

515 520 525

Leu Leu Gly Cys Gly Leu Ser Leu Ala Thr Ser Gly Arg Cys Tyr His

530 535 540

Leu Arg His Lys Val Leu Pro Arg Trp Val Trp Glu Lys Val Pro Asp

545 550 555 560

Pro Ala Asn Ser Ser Ser Gly Gln Pro His Met Glu Gln Val Pro Glu

565 570 575

Ala Gln Pro Leu Gly Asp Leu Pro Ile Leu Glu Val Glu Glu Met Glu
580 585 590

Pro Pro Pro Val Met Glu Ser Ser Gln Pro Ala Gln Ala Thr Ala Pro

595 600 605

Leu Asp Ser Gly Tyr Glu Lys His Phe Leu Pro Thr Pro Glu Glu Leu
610 615 620

Gly Leu Leu Gly Pro Pro Arg Pro Gln Val Leu Ala
625 630 635

<210> 4

<211> 918

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human gp130 protein

<400> 4

Met Leu Thr Leu Gln Thr Trp Leu Val Gln Ala Leu Phe Ile Phe Leu
1 5 10 15

Thr Thr Glu Ser Thr Gly Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser
20 25 30

Pro Glu Ser Pro Val Val Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala Val Cys
35 40 45

Val Leu Lys Glu Lys Cys Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr
50 55 60

Ile Val Trp Lys Thr Asn His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Ile Asn Arg Thr Ala Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser
85 90 95

Leu Asn Ile Gln Leu Thr Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu
100 105 110

Gln Asn Val Tyr Gly Ile Thr Ile Ile Ser Gly Leu Pro Pro Glu Lys
115 120 125

Pro Lys Asn Leu Ser Cys Ile Val Asn Glu Gly Lys Lys Met Arg Cys

130 135 140

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

Ser Asp His Ile Asn Phe Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro
210 215 220
Pro His Asn Leu Ser Val Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu
225 230 235 240
Lys Leu Thr Trp Thr Asn Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys
245 250 255
Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile
260 265 270

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

Asp Pro Ser His Thr Gln Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Phe Glu Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val
355 360 365
Thr Leu Thr Arg Trp Lys Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala
370 375 380

Thr Lys Leu Thr Val Asn Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu
385 390 395 400

Thr Val Arg Asn Leu Val Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile
405 410 415

Pro Ala Cys Asp Phe Gln Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala
420 425 430

Phe Pro Lys Asp Asn Met Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu
435 440 445

Ser Val Lys Lys Tyr Ile Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala
450 455 460

Pro Cys Ile Thr Asp Trp Gln Gln Glu Asp Gly Thr Val His Arg Thr
465 470 475 480

Tyr Leu Arg Gly Asn Leu Ala Glu Ser Lys Cys Tyr Leu Ile Thr Val
485 490 495

Thr Pro Val Tyr Ala Asp Gly Pro Gly Ser Pro Glu Ser Ile Lys Ala
500 505 510

Tyr Leu Lys Gln Ala Pro Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys
515 520 525

Lys Val Gly Lys Asn Glu Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val
530 535 540

Asp Val Gln Asn Gly Phe Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr
545 550 555 560

Ile Ile Gly Asn Glu Thr Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu
565 570 575

Tyr Thr Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met
580 585 590

Ala Ala Tyr Thr Asp Glu Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe
595 600 605

Thr Thr Pro Lys Phe Ala Gln Gly Glu Ile Glu Ala Ile Val Val Pro
610 615 620

Val Cys Leu Ala Phe Leu Leu Thr Thr Leu Leu Gly Val Leu Phe Cys

625 630 635 640

Phe Asn Lys Arg Asp Leu Ile Lys Lys His Ile Trp Pro Asn Val Pro

645 650 655

Asp Pro Ser Lys Ser His Ile Ala Gln Trp Ser Pro His Thr Pro Pro

660 665 670

Arg His Asn Phe Asn Ser Lys Asp Gln Met Tyr Ser Asp Gly Asn Phe

675 680 685

Thr Asp Val Ser Val Val Glu Ile Glu Ala Asn Asp Lys Lys Pro Phe

690 695 700

Pro Glu Asp Leu Lys Ser Leu Asp Leu Phe Lys Lys Glu Lys Ile Asn

705 710 715 720

Thr Glu Gly His Ser Ser Gly Ile Gly Gly Ser Ser Cys Met Ser Ser

725 730 735

Ser Arg Pro Ser Ile Ser Ser Ser Asp Glu Asn Glu Ser Ser Gln Asn

740 745 750

Thr Ser Ser Thr Val Gln Tyr Ser Thr Val Val His Ser Gly Tyr Arg

755 760 765

His Gln Val Pro Ser Val Gln Val Phe Ser Arg Ser Glu Ser Thr Gln

770 775 780

Pro Leu Leu Asp Ser Glu Glu Arg Pro Glu Asp Leu Gln Leu Val Asp

785 790 795 800

His Val Asp Gly Gly Asp Gly Ile Leu Pro Arg Gln Gln Tyr Phe Lys

805 810 815

Gln Asn Cys Ser Gln His Glu Ser Ser Pro Asp Ile Ser His Phe Glu

820 825 830

Arg Ser Lys Gln Val Ser Ser Val Asn Glu Glu Asp Phe Val Arg Leu

835 840 845

Lys Gln Gln Ile Ser Asp His Ile Ser Gln Ser Cys Gly Ser Gly Gln

850 855 860

Met Lys Met Phe Gln Glu Val Ser Ala Ala Asp Ala Phe Gly Pro Gly

865 870 875 880

Thr Glu Gly Gln Val Glu Arg Phe Glu Thr Val Gly Met Glu Ala Ala
885 890 895
Thr Asp Glu Gly Met Pro Lys Ser Tyr Leu Pro Gln Thr Val Arg Gln
900 905 910

Gly Gly Tyr Met Pro Gln
915

<210> 5
<211> 232
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Human IgG1
<400> 5

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

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

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

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 6
<211> 229
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG4
<400> 6
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

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

115 120 125

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

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 7
<211> 229
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Human IgG4 (S228P)
<400> 7

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

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

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

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

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 8
<211> 229
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Human IgG4 (S228P / L235E)
<400> 8
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 9

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1

<400> 9

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser
1 5

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2

<400> 10

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile

1 5

<210> 11

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3

<400> 11

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1

<400> 12

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2

<400> 13

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 14

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain CDR3

<400> 14

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 15

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 16

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 16

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 17

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR1

<400> 17

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 18

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR2

<400> 18

Trp Ala Ser

1

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR3

<400> 19

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR1

<400> 20

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR2

<400> 21

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR3

<400> 22

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 23

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain

<400> 23

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 Phe 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 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

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 24

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Light Chain

<400> 24

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 25

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain

<400> 25

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

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

115 120 125

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

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

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

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

180 185 190

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

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

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

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 26

<211> 1368

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 26

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420

agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480

gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg 540

gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600

agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660

gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaacccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720

ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780

atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840

gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900

cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag 960

gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg 1020

attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg 1080

ccgccgagcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc 1140

ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat 1200

aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc 1260

gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcatgaagcg 1320

ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa 1368

<210> 27

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain

<400> 27

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 Phe 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 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

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

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

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 28

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Light Chain

<400> 28

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 29

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

115 120 125

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

180 185 190

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

245 250 255

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

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Gly

450

<210> 30

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 30

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggcccccttgc 420

tcccggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480

gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct 540

gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcctcc 600

agcctgggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660

gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccagc 1080

caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtcaaggg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctgtact ctcggctgac cgtggacaag 1260

tcccggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctgggc 1356

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain CDR1

<400> 31

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly

1 5

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2

<400> 32

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile

1 5

<210> 33

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain CDR3

<400> 33

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain CDR1

<400> 34

Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain CDR2

<400> 35

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 36

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain CDR3

<400> 36

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15
Phe Asp Pro

<210> 37

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain

<400> 37

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110
Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 38

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 38

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttccgg agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR1

<400> 39

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 40

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR2

<400> 40

Trp Ala Ser

1

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR3

<400> 41

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR1

<400> 42

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR2

<400> 43

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR3

<400> 44

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 45

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain

<400> 45

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 Phe 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 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
His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 46
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> DNA Light Chain
<400
> 46
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300
cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339
<210> 47
<211> 456
<212> PRT
<213>
Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain

<400> 47

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

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

115 120 125

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

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

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

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

180 185 190

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

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

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

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 48

<211> 1368

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 48

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttccgg agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420

agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480

gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg 540

gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600

agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660

gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaacccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720

ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780

atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840

gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900

cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag 960

gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg 1020

attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg 1080

ccgccgagcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc 1140

ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat 1200

aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc 1260

gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcatgaagcg 1320

ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa 1368

<210> 49

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain

<400> 49

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 Phe 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 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

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

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

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 50

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Light Chain

<400> 50

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 51

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110
Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

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

180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

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

305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Gly

450

<210> 52

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 52

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttccgg agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggccccttgc 420

tcccggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480

gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct 540

gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcctcc 600

agcctgggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660

gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccagc 1080

caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtcaaggg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctgtact ctcggctgac cgtggacaag 1260

tcccggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctgggc 1356

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1

<400> 53

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Thr Gly

1 5

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2

<400> 54

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile

1 5

<210> 55

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3

<400> 55

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1

<400> 56

Phe Thr Phe Ser Arg Thr Gly Met Asn

1 5

<210> 57

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2

<400> 57

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 58

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3

<400> 58

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 59

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain

<400> 59

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Thr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

<210> 60

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy chain

<400> 60

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggactggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 61

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1

<400> 61

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 62

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2

<400> 62

Trp Ala Ser

1

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3

<400> 63

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1

<400> 64

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2

<400> 65

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3

<400> 66

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 67

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain

<400> 67

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 Phe 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 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
His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 68
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> DNA Light chain
<400
> 68
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300
cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339
<210> 69
<211> 456
<212> PRT
<213>
Artificial Sequence
<220><223> Heavy Chain
<400> 69
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Thr
20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 70

<211> 1368

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 70

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggactggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420

agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480

gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg 540

gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600

agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660

gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaacccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720

ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780

atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840

gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900

cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag 960

gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg 1020

attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg 1080

ccgccgagcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc 1140

ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat 1200

aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc 1260

gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcatgaagcg 1320

ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa 1368

<210> 71

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain

<400> 71

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 Phe 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 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

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

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

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 72

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Light Chain

<400> 72

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 73

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain

<400> 73

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Thr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr

195 200 205

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

210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Gly

450

<210> 74

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 74

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggactggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggcccccttgc 420

tcccggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480

gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct 540

gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcctcc 600

agcctgggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660

gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccagc 1080

caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtcaaggg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctgtact ctcggctgac cgtggacaag 1260

tcccggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctgggc 1356

<210> 75

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1

<400> 75

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly

1 5

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2

<400> 76

Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile

1 5

<210> 77

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3

<400> 77

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1

<400> 78

Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2

<400> 79

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 80

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3

<400> 80

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 81

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain

<400> 81

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

<210> 82

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy chain

<400> 82

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggtatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtgctta catactgtac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 83

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1

<400> 83

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 84

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2

<400> 84

Trp Ala Ser

1

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3

<400> 85

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1

<400> 86

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR2

<400> 87

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3

<400> 88

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 89

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain

<400> 89

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 Phe 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 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

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 90
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> DNA Light Chain
<400
> 90
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300
cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339
<210> 91
<211> 456
<212> PRT
<213>
Artificial Sequence
<220><223> Heavy Chain
<400> 91
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

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

305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

325 330 335

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

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 92

<211> 1368

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 92

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggtatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtgctta catactgtac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420

agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480

gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg 540

gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600

agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660

gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaacccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720

ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780

atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840

gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900

cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag 960

gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg 1020

attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg 1080

ccgccgagcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc 1140

ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat 1200

aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc 1260

gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcatgaagcg 1320

ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa 1368

<210> 93

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain

<400> 93

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 Phe 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 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

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

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

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 94

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Light Chain

<400> 94

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 95

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy CHain

<400> 95

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr

195 200 205

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

210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Gly

450

<210> 96

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 96

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggtatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtgctta catactgtac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggcccccttgc 420

tcccggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480

gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct 540

gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcctcc 600

agcctgggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660

gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccagc 1080

caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtcaaggg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctgtact ctcggctgac cgtggacaag 1260

tcccggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctgggc 1356

<210> 97

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1

<400> 97

Gly Phe Thr Phe Ala Ser Tyr Gly

1 5

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2

<400> 98

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile

1 5

<210> 99

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3

<400> 99

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1

<400> 100

Phe Thr Phe Ala Ser Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 101

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2

<400> 101

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 102

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3

<400> 102

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 103

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 104

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 104

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcgct agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtt ctagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 105

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR1

<400> 105

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 106

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR2

<400> 106

Trp Ala Ser

1

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR3

<400> 107

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 108

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR1

<400> 108

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR2

<400> 109

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR3

<400> 110

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 111

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Light Chain

<400> 111

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 Phe 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 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

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 112

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Light Chain

<400

> 112

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 113

<211> 456

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 114

<211> 1368

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 114

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcgct agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtt ctagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420

agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480

gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg 540

gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600

agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660

gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaacccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720

ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780

atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840

gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900

cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag 960

gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg 1020

attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg 1080

ccgccgagcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc 1140

ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat 1200

aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc 1260

gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcatgaagcg 1320

ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa 1368

<210> 115

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain

<400> 115

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 Phe 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 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

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

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

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

195 200 205

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

<210> 116

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Light Chain

<400> 116

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 117

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain

<400> 117

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

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

115 120 125

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

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

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

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

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

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

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

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

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

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

435 440 445
Leu Ser Leu Gly
450
<210> 118

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 118

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcgct agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtt ctagtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggcccccttgc 420

tcccggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480

gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct 540

gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcctcc 600

agcctgggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660

gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccagc 1080

caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtcaaggg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctgtact ctcggctgac cgtggacaag 1260

tcccggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctgggc 1356

<210> 119

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1

<400> 119

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly

1 5

<210> 120

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2

<400> 120

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile

1 5

<210> 121

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3

<400> 121

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 122

<211> 9

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR1

<400> 122

Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 123

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR2

<400> 123

Gly Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 124

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3

<400> 124

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15
Phe Asp Pro

<210> 125

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain

<400> 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110
Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 126
<211> 378
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> DNA Heavy Chain
<400> 126

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttccgt agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtagta gtggtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300
ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360
ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 127
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light Chain CDR1
<400> 127
Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 128
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light Chain CDR2

<400> 128

Trp Ala Ser

1

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR3

<400> 129

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR1

<400> 130

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR2

<400> 131

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 132

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain CDR3

<400> 132

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 133

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Light Chain

<400> 133

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 Phe 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 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

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 134

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Light Chain

<400

> 134

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 135

<211> 456

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain

<400> 135

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 136

<211> 1368

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 136

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttccgt agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtagta gtggtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420

agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480

gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg 540

gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600

agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660

gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaacccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720

ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780

atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840

gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900

cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag 960

gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg 1020

attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg 1080

ccgccgagcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc 1140

ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat 1200

aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc 1260

gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcatgaagcg 1320

ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa 1368

<210> 137

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light Chain

<400> 137

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 Phe 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 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

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

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

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 138

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Light CHain

<400> 138

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480

cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 139

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain

<400> 139

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr

195 200 205

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

210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Gly

450

<210> 140

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA Heavy Chain

<400> 140

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttccgt agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtagta gtggtagtta catatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggcccccttgc 420

tcccggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480

gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct 540

gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgaccgt gccctcctcc 600

agcctgggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660

gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccagc 1080

caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtcaaggg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctgtact ctcggctgac cgtggacaag 1260

tcccggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctgggc 1356

<210> 141

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FLAG

<400> 141

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 142

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 6-HIS

<400> 142

His His His His His His

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic HA

<400> 143

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus heavy chain CDR1

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa can be Ser, Ala, or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Wherein Xaa can be Ser or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Wherein Xaa can be Thr or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa can be Gly or Ser

<400> 144

Gly Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 145

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus heavy chain CDR1

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 145

Gly Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 146

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus heavy chain CDR2

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa can be Ser or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Wherein Xaa can be Ser or Ala

<400> 146

Ile Ser Ser Ser Xaa Xaa Tyr Ile

1 5

<

210> 147

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus heavy chain CDR2

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 147

Ile Ser Ser Ser Xaa Xaa Tyr Ile

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus heavy chain CDR1

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Wherein Xaa can be Ser, Ala, or Arg

<220><221> misc_feature

<

222> (5)..(5)

<223> Wherein Xaa can be Ser or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Wherein Xaa can be Thr or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Wherein Xaa can be Gly or Ser

<400> 148

Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Met Asn

1 5

<210> 149

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus heavy chain CDR2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Wherein Xaa can be Gly or Ser

<220><221

> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Wherein Xaa can be Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Wherein Xaa can be Ser or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Wherein Xaa can be Leu or Tyr

<400> 149

Xaa Ile Ser Ser Ser Xaa Xaa Tyr Ile Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus heavy chain CDR1

<220

><221> misc_feature

<222> (4)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 150

Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Met Asn
1 5

<210> 151

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> consensus heavy chain CDR2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 151

Xaa Ile Ser Ser Ser Xaa Xaa Tyr Ile Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 152

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> heavy chain CDR2

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 152

Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 153

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain CDR3

<220><221> misc_Feature

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa can be any amino acid and can repeat between 6 and 15 times

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 153

Ala Arg Xaa Asp Xaa

1 5

<210> 154

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR1

<220><221> Misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Wherein Xaa can be any amino acid and repeat itself between 1 and 3 times

<220><221> Misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Wherein Xaa can be any amino acid and repeat itself between 0 and 4 times

<400> 154

Gln Ser Xaa Ser Ser Xaa Tyr

1 5

<210> 155

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> light chain CDR2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 155

Xaa Xaa Ser

1

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain CDR3

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Wherein Xaa can be any amino acid and repeat itself 0 to 1 times

<400> 156

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr

1 5