

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0135569
(43) 공개일자 2023년09월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/10 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/1018 (2013.01)
A61P 31/16 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7021213
- (22) 출원일자(국제) 2021년11월19일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년06월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/060123
- (87) 국제공개번호 WO 2022/109291
국제공개일자 2022년05월27일
- (30) 우선권주장
63/117,437 2020년11월23일 미국(US)
63/123,419 2020년12월09일 미국(US)

- (71) 출원인
비르 바이오테크놀로지, 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 94158 샌 프란시스코 스위트
500 일리노이 스트리트 499
후맙스 바이오메드 에스에이
스위스 체하-6500 벨린조나 비아 데이 가지니 3
- (72) 발명자
코르티, 다비드
스위스 벨린조나 6500 가지니 3 비아 데이
피주토, 마테오 사무엘
스위스 벨린조나 6500 가지니 3 비아 데이
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한성

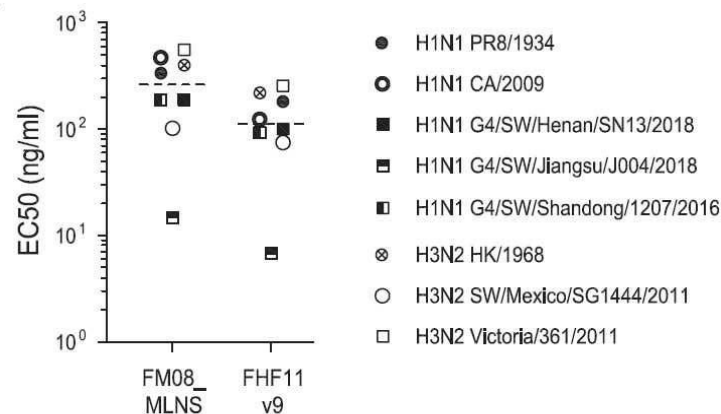
전체 청구항 수 : 총 113 항

(54) 발명의 명칭 인플루엔자 A 바이러스에 대한 항체

(57) 요약

본 발명은 인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있고 IAV 감염을 중화시킬 수 있는 항체 및 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 또한 항체 또는 항원 결합 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터, 항체 또는 항원 결합 단편을 발현할 수 있는 숙주 세포, 관련 조성물, 및 예를 들어, IAV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 본원에 개시된 조성물의 사용 방법이 제공된다.

대표도



IAV NP 염색에 의해 측정된 H1N1 및 H3N2에 대한
FHF11v9 vs FM08_MLNS의 중화 활성

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/52 (2013.01)
C07K 2317/72 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

자타, 파브리시아

스위스 벨린조나 6500 가지니 3 비아 데이

카메로니, 엘리자베타

스위스 벨린조나 6500 가지니 3 비아 데이

스넬, 기오르기

미국 캘리포니아주 94158 샌 프란시스코 스위트
500 일리노이 스트리트 499

명세서

청구범위

청구항 1

상보성 결정 영역(CDR)H1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서;

(i) CDRH1은 서열 번호 3, 32 또는 15 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1, 2 또는 3개의 산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;

(ii) CDRH2는 서열 번호 35, 4, 29, 16 및 42 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 1, 2 또는 3개의 산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;

(iii) CDRH3은 서열 번호 5 또는 17 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;

(iv) CDRL1은 서열 번호 9 또는 21 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;

(v) CDRL2는 서열 번호 10 또는 22 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;

(vi) CDRL3은 서열 번호 11 또는 23 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고,

여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는,

항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 숙주 세포의 세포 표면 및/또는 비리온 상의 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 시험관 내 감염 모델 및/또는 생체 내 동물 감염 모델 및/또는 인간에서 IAV 감염을 중화시킬 수 있고, 여기서 선택적으로, 시험관 내 감염 모델은 표적 세포 및 슈도바이러스 또는 표적 세포 및 생 바이러스를 포함하는, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 서열 번호의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편:

(i) 각각 32, 35, 5, 및 9-11;

(ii) 각각 3, 29, 5 및 9-11;

(iii) 각각 32, 4, 5 및 9-11;

(iv) 각각 3, 35, 5 및 9-11;

- (v) 각각 3-5 및 9-11;
- (vi) 각각 15-17 및 21-23; 또는
- (vii) 각각 15, 42, 17 및 21-23.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 서열 번호의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편:

- (i) 각각 3, 29, 5 및 9-11;
- (ii) 각각 3, 35, 17 및 9-11; 또는
- (iii) 각각 32, 35, 17, 및 9-11.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열에 대해 적어도 80%(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 이상) 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며, 여기서 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 또는 41에 대한 서열 변이가 각각 선택적으로 하나 이상의 프레임워크 영역에 포함되고/거나 서열 변이는 생식계열-암호화 아미노산에 대한 하나 이상의 치환을 포함하고/거나;

(ii) VL은 서열 번호 8 또는 20 어느 하나에 따른 아미노산 서열에 대해 적어도 80%(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 이상) 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며,

여기서 서열 번호 8 또는 20에 대한 서열 변이가 각각 선택적으로 하나 이상의 프레임워크 영역에 포함되고/거나 서열 변이는 생식계열-암호화 아미노산에 대한 하나 이상의 치환을 포함하는,

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나;

(ii) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 20의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진,

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, VH 및 VL은 다음 서열 번호에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항체 또는 항원 결합 단편:

- (i) 각각 37 및 8;
- (ii) 각각 26 및 8;
- (iii) 각각 28 및 8;
- (iv) 각각 31 및 8;
- (v) 각각 34 및 8;

- (vi) 각각 2 및 8;
- (vii) 각각 14 및 20;
- (viii) 각각 39 및 20; 또는
- (ix) 각각 41 및 20.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, VH 및 VL은 다음 서열 번호에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항체 또는 항원 결합 단편:

- (i) 각각 2 및 20;
- (ii) 각각 26 및 20;
- (iii) 각각 28 및 20;
- (iv) 각각 31 및 20;
- (v) 각각 34 및 20;
- (vi) 각각 37 및 20;
- (v) 각각 14 및 8;
- (vi) 각각 39 및 8; 또는
- (vii) 각각 41 및 8.

청구항 10

CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 32, 35 및 5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 9 내지 11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며,

상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 11

CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 3, 29, 및 5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 9-11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며,

상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 12

CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 32, 4, 및 5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 9-11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며,

상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 13

CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 3, 35, 및 5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 9-11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며,

상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 14

CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 3-5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 9-11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며,

상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 15

CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 15-17의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 21-23의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며,

상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 16

CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 15, 42, 및 17의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 21-23의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며,

상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 17

(1) 서열 번호 53의 아미노산 서열, 서열 번호 4, 29 및 35의 아미노산 서열 및 서열 번호 5 및 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH); 및

(2) 서열 번호 9-11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고,

인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 18

중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 여기서

(i) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나에 제시된 VH 아미노산 서열에 따른 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하고;

(ii) VL은 서열 번호 2에 제시된 VL 아미노산 서열에 따른 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하며;

인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 19

중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 여기서

(i) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나에 제시된 VH 아미노산 서열에 따른 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하고;

(ii) VL은 서열 번호 8에 제시된 VL 아미노산 서열에 따른 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하며;

인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, CDR은 IMGT 넘버링 시스템에 따른, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 21

제18항 또는 제19항에 있어서, CDR은 Kabat 넘버링 시스템에 따른, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 22

제18항 또는 제19항에 있어서, CDR은 Chothia 넘버링 시스템에 따른, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 23

제18항 또는 제19항에 있어서, CDR은 Aho 넘버링 시스템에 따른, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 24

제18항 또는 제19항에 있어서, CDR은 North 넘버링 시스템에 따른, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 25

제18항 또는 제19항에 있어서, CDR은 Martin 넘버링 시스템에 따른 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, VH는 *VH6-1*, *DH3-3* 및 *JH6*에 의해 암호화되거나 그로부터 유래되고 /거나 VL은 *VK3-20* 및 *JK3*에 의해 암호화되거나 그로부터 유래되는, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 27

중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 37의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 28

중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 26의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 29

중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 28의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 30

중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 31의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 31

중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 34의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 32

중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 2의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 33

중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 14의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 34

중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 39의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 35

중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 41의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) H1N1 IAV - 선택적으로, 상기 H1N1 IAV는 A/PR8/34를 포함함 -; 및/또는

(ii) H3N2 IAV - 선택적으로 H3N2 IAV는 A/Hong Kong/68을 포함함 -에 의한 감염을 예방 및/또는 약화시킬 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편의 투여 후 선택적으로 (i) 최대 15일 동안, 또는 (ii) 15일 이상 동안 IAV 감염을 갖는 대상체에서 체중 감소를 예방하거나 감소시킬 수 있으며, 여기서 체중 감소를 예방하거나 감소시키는 것은 IAV 감염을 갖는 비치료 참조 대상체에 대한 것인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, IAV 감염을 갖는 대상체에서 10% 초과와 체중 감소를 예방할 수 있으며, 여기서 체중 감소는 IAV 감염 직전 또는 초기 단계의 대상체의 체중을 참조하여 결정되는, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, IAV 감염이 있는 비치료 참조 대상체의 생존과 비교하여 IAV 감염이 있는 대상체 생존을 연장할 수 있는, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 마우스(예를 들어, tg32 마우스)에서 다음의 생체 내 반감기를 갖

는 항체 또는 항원 결합 단편:

- (i) 약 7일 내지 약 12.2일, 약 8일 내지 약 11일, 약 8.5일 내지 약 10.5일, 또는 약 9일 내지 약 10.5일의 범위;
- (ii) 8일 내지 11일, 또는 8.5일 내지 10.5일, 또는 9일 내지 10일의 범위;
- (iii) 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12.0, 12.1, 또는 12.2일;
- (iv) 약 9.5일 내지 약 12.5일, 약 10일 내지 11.5일의 범위;
- (v) 10일 내지 11일, 또는 10.5일 내지 11일의 범위;
- (vi) 10일 내지 11.5일, 또는 10.5일 내지 11일, 또는 10일 내지 11일의 범위; 및/또는
- (vii) 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12.0, 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 또는 12.5일.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, HA에 특이적으로 결합하고 비-HA 표적에는 결합하지 않거나 특이적으로 결합하지 않는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 IAV 아형 중 어느 하나 이상에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편: H1, H2, H3, H4, H5, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H17, 및 H18.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 IAV 감염을 예방하거나 약화시킬 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

- (i) H1N1 IAV - 여기서 선택적으로 H1N1 IAV는 A/California/07/2009, A/PR/8/34, 및 A/Solomon Islands/3/06 중 어느 하나 이상을 포함함 -; 및
- (ii) H3N2 IAV - 여기서 선택적으로 H3N2 IAV는 A/Aichi/2/68, A/Brisbane/10/07, 및 A/Hong Kong/68 중 어느 하나 이상을 포함함 -에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,

- (iii) 선택적으로 A/California/07/2009에 의한 H1N1 IAV 감염을 약 10^3 ng/mL 내지 약 10^4 ng/mL의 범위, 선택적으로 2,000 ng/mL 내지 6,000 ng/mL의 범위(예를 들어, 2,000, 2,500, 3,000, 3,500, 4,000, 4,500, 5,000, 5,500, 또는 6,000 ng/mL)의 IC₅₀으로 중화시킬 수 있고/거나;
 - (iv) 선택적으로 A/Aichi/2/68에 의한 H3N2 IAV 감염을 10^3 ng/mL 내지 10^4 ng/mL의 범위, 선택적으로 3,000 ng/mL 내지 10,000 ng/mL의 범위의 IC₅₀으로 중화할 수 있는,
- 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

- (i) 그룹 1 IAV - 여기서 선택적으로 그룹 1 IAV는 H5 IAV를 포함하거나 H5 IAV이고, 추가로 선택적으로 H5

IAV는 H5/VN/11/94 pp를 포함하거나 H5/VN/11/94 pp임 -; 및

(ii) 그룹 2 IAV - 여기서 선택적으로 그룹 2 IAV는 H7 IAV를 포함하거나 H7 IAV이고, 추가로 선택적으로 H7 IAV는 H7/IT/99 pp를 포함하거나 H7/IT/99 pp임 -에 의한 감염을 중화할 수 있고,

선택적으로 여기서 감염의 중화는 IAV로 위형화된 바이러스를 사용하여 결정되는,

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 47

제46항에 있어서,

(iii) 그룹 1 IAV, 선택적으로 H5/VN/11/94에 의한 감염을 약 1 ng/mL 내지 약 8 ng/mL의 범위(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 ng/mL)의 IC50로 중화할 수 있고;

(iv) 그룹 2 IAV, 선택적으로 H7/IT/99pp에 의한 감염을 약 10 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 IC50로 중화할 수 있는,

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로 F158 대립유전자인 인간 Fc γ RIIIa를 활성화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로 H131 대립유전자인 인간 Fc γ RIIa를 활성화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 활성화는 항체 또는 항원 결합 단편을 IAV로 감염된 표적 세포(예를 들어, A549 세포)와 인큐베이션(예를 들어 20시간)한 후 (i) (a) 인간 Fc γ RIIIa(선택적으로 F158 대립유전자), 및/또는 (b) 인간 Fc γ RIIa(선택적으로 H131 대립유전자) 및 (ii) 루시퍼라제 수용체와 같은 리포터를 암호화하는 서열에 작동가능하게 연결된 NFAT 발현 조절 서열을 포함하는 숙주 세포(선택적으로 Jurkat 세포)를 사용하여 결정되는, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 51

제50항에 있어서, 활성화는 항체 또는 항원 결합 단편을 다음:

(1) H1N1 IAV로 감염된 표적 세포 - 여기서 선택적으로 H1N1 IAV는 A/PR/8/34이고, 선택적으로 감염은 6의 감염 다중도(MOI)를 가짐 -; 및/또는

(2) H3N2 IAV로 감염된 표적 세포 - 여기서 선택적으로 H3N2 IAV는 A/Aichi/2/68이고, 선택적으로 감염은 18의 감염 다중도(MOI)를 가짐 -와 인큐베이션한 후 결정되는,

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 4.5 ng/mL 미만, 4.0 ng/mL 이하, 3.0 ng/mL 이하, 2.5 ng/mL 이하, 2.0 ng/mL 이하, 1.5 ng/mL 이하, 1.0 ng/mL 이하, 0.9 ng/mL 이하, 0.8 ng/mL 이하, 0.7 ng/mL 이하, 0.6 ng/mL 이하, 0.5 ng/mL 이하, 0.4 ng/mL 이하, 0.3 ng/mL 이하, 또는 0.2 ng/mL 이하의 IC50으로 H5 슈도바이러스에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 53

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.2 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지

약 2.5 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 2.0 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 1.5 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 1.0 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 0.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 2.0 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 1.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 1.0 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 2.0 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 1.5 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 2.0 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 2.5 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 2.5 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 2.5 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 2.5 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 3.0 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 3.0 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 3.0 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 3.5 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 3.5 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 4.0 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL 범위의 IC50으로 H5 슈도바이러스에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.6 ng/mL, 약 0.5 ng/mL, 약 0.4 ng/mL, 약 0.3 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL의 IC50으로 H5 슈도바이러스에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 0.7 ng/mL 이하, 0.6 ng/mL 이하, 0.5 ng/mL 이하, 0.4 ng/mL 이하, 0.3 ng/mL 이하, 또는 0.20 ng/mL 이하의 IC50으로 H5 슈도바이러스에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 약 850 ng/mL 내지 약 4,500 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,000 ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염; 및/또는

(ii) 약 300 ng/mL 내지 약 2,800 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 7,600 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염을 중화할 수 있는,

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 약 880 ng/mL 내지 약 1,120 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,050 ng/mL 내지 약 1,680 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염;

(ii) 약 300 ng/mL 내지 약 2,100 ng/mL 범위의 IC50 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 2,700 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염;

(iii) 약 1,100 ng/mL 내지 약 2,700 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,040 ng/mL 내지 약 4,540 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염;

(iv) 약 500 ng/mL 내지 약 2,420 ng/mL 범위의 IC50 및/또는 약 680 ng/mL 내지 약 4,570 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염;

(v) 약 1,030 ng/mL 내지 약 1,680 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,780 ng/mL 내지 약 4,760 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염;

(vi) 약 440 ng/mL 내지 약 2,540 ng/mL 범위의 IC50 및/또는 약 450 ng/mL 내지 약 4,250 ng/mL 범위의 IC90

으로 H3N2 IAV에 의한 감염;

(vii) 약 1,950 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 2,420 ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염; 및/또는

(viii) 약 880 ng/mL 내지 약 2,820 ng/mL 범위의 IC50 및/또는 약 1,170 ng/mL 내지 약 7,630 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염을 중화할 수 있는,

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 약 850 ng/mL 내지 약 2000 ng/mL(예를 들어, 약 880 ng/mL, 약 1,000 ng/mL, 약 1100 ng/mL, 약 2,000 ng/mL) 범위의 IC50, 및/또는 약 1050 ng/mL 내지 약 2,400 ng/mL(예를 들어, 약 1,050 ng/mL, 약 1850 ng/mL, 약 1,780 ng/mL, 약 2,400 ng/mL) 범위의 IC90으로 H1N1 A/PR/8/34 IAV에 의한 감염;

(ii) 약 1,100 ng/mL 내지 약 2,700 ng/mL(예를 들어, 약 1,100 ng/mL, 약 1,680 ng/mL, 약 1950 ng/mL, 약 2,700 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 1680 ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL(예를 들어, 약 1680 ng/mL, 약 4,500 ng/mL, 약 4700 ng/mL, 약 5,400 ng/mL) 범위의 IC90으로 H1N1 A/Solomon Islands/3/06 IAV에 의한 감염;

(iii) 약 2,100 ng/mL 내지 약 2,900 ng/mL(예를 들어, 약 2,100 ng/mL, 약 2,400 ng/mL, 약 2,500 ng/mL, 약 2,800 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 2,700 ng/mL 내지 약 7,600 ng/mL(예를 들어, 약 2,700 ng/mL, 약 4,200, 약 4,500 ng/mL, 약 7,600 ng/mL) 범위의 IC90으로 H3N2 A/Aichi/2/68 IAV에 의한 감염;

(iv) 약 300 ng/mL 내지 약 880 ng/mL(예를 들어, 약 300 ng/mL, 약 440 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 880 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 1,200 ng/mL(예를 들어, 약 350 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 680 ng/mL, 약 1,200 ng/mL) 범위의 IC90으로 H3N2 A/Brisbane/10/07 IAV에 의한 감염;

(v) 약 3,100 ng/mL 내지 약 4,500 ng/mL(예를 들어, 약 3,100 ng/mL, 약 3,600 ng/mL, 약 4,300 ng/mL, 약 4,500 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 1,200 ng/mL(예를 들어, 약 350 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 680 ng/mL, 약 1,200 ng/mL) 범위의 IC90으로 H1N1 A/CAL/09 IAV에 의한 감염; 및/또는

(vi) 약 2,000 ng/mL 내지 약 3,000 ng/mL(예를 들어, 약 2,000 ng/mL, 약 2,100 ng/mL, 약 2,200 ng/mL, 약 2,300 ng/mL, 약 2,400 ng/mL, 약 2,500 ng/mL, 약 2,600 ng/mL, 약 2,700 ng/mL, 약 2,800 ng/mL, 약 2,900 ng/mL, 약 3,000 ng/mL), 바람직하게는 약 2,100 ng/mL 내지 약 2,500 ng/mL 범위의 IC50으로 H3N2 A/HK/68 IAV에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 약 860 내지 약 920 ng/mL, 약 1,000 내지 약 1,060 ng/mL, 약 1,080 ng/mL 내지 약 1,140 ng/mL, 또는 약 1,970 ng/mL 내지 약 2,030 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,015 ng/mL 내지 약 1,075 ng/mL, 약 1,750 ng/mL 내지 약 1,810 ng/mL, 약 1,750 ng/mL 내지 약 1,830 ng/mL, 또는 약 2,390 ng/mL 내지 약 2,450 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 A/PR/8/34 IAV에 의한 감염;

(ii) 약 1,100 ng/mL 내지 약 2,700 ng/mL(예를 들어, 약 1,100 ng/mL, 약 1,680 ng/mL, 약 1950 ng/mL, 약 2,700 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 1680 ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL(예를 들어, 약 1680 ng/mL, 약 4,500 ng/mL, 약 4700 ng/mL, 약 5,400 ng/mL) 범위의 IC90으로 H1N1 A/Solomon Islands/3/06 IAV에 의한 감염;

(iii) 약 2,100 ng/mL 내지 약 2,900 ng/mL(예를 들어, 약 2,100 ng/mL, 약 2,400 ng/mL, 약 2,800 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 2,700 ng/mL 내지 약 7,600 ng/mL(예를 들어, 약 2,700 ng/mL, 약 4,200, 약 4,500 ng/mL, 약 7,600 ng/mL) 범위의 IC90으로 H3N2 A/Aichi/2/68 IAV에 의한 감염; 및/또는

(iv) 약 300 ng/mL 내지 약 880 ng/mL(예를 들어, 약 300 ng/mL, 약 440 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 88 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 1,200 ng/mL(예를 들어, 약 350 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 680 ng/mL, 약 1,200 ng/mL) 범위의 IC90으로 H3N3 A/Brisbane/10/07 IAV에 의한 감염을 중화할 수 있는,

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 H3N2 IAV 아형 중 어느 하나 이상에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편: A/Babol/36/2005; A/Hong Kong/CUHK31987/2011; A/Texas/50/2012; A/Wisconsin/67/2005; A/Netherlands/178/1995; A/Johannesburg/33/1994; A/Guangdong-Luohu/1256/2009; A/California/7/2004; A/Hanoi/EL134/2008; A/Wuhan/359/1995; A/Victoria/210/2009; A/Philippines/472/2002; A/Hanoi/EL201/2009; A/Victoria/210/2009; A/Missouri/09/2014; A/Perth/16/2009; A/Wyoming/03/2003; A/Moscow/10/1999; A/Sydney/5/1997; A/Nanchang/933/1995; A/Beijing/32/92; A/Aichi/2/1968; A/Brisbane/10/2007; 및 A/Switzerland /9715293/2013.

청구항 61

제60항에 있어서, 약 0.1 내지 약 6, 약 0.1 내지 약 5.5, 약 1 내지 약 5, 약 0.1 내지 약 4.5, 약 0.1 내지 약 4.0, 약 0.1 내지 약 3.5, 약 0.1 내지 약 3, 약 0.1 내지 약 2.5, 약 0.1 내지 약 2.0, 0.1 내지 약 1.5, 0.1 내지 약 1.0의 범위, 또는 약 1.9, 약 1.8, 약 1.7, 약 1.6, 약 1.5, 약 1.4, 약 1.3, 약 1.2, 약 1.1, 약 1.0, 약 0.9, 약 0.8, 약 0.7, 약 0.6, 약 0.5, 약 0.4, 약 0.3, 약 0.2, 또는 약 0.1 ng/mL의 logEC50(ng/mL)으로 하나 이상의 H3N2 IAV 아형(들)에 결합할 수 있으며, 여기서 결합은 ELISA에 의해 결정되는, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 (i) 내지 (iv) 중 하나 이상에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편:

(i) 선택적으로 다음 중 어느 하나 이상을 포함하는 H1 HA: A/England /195/2009; A/Brisbane/59/2007; A/Solomon Islands/3/2006; A/New Caledonia/20/99; A/Texas/36/1991; A/Taiwan/01/1986; A/New Jersey/8/1976; A/Albany/12/1951; A/Fort Monmouth/1/1947; A/New York/1/1918; A/Puerto Rico/8/34; 및 A/California/07/2009;

(ii) 선택적으로 A/Japan/305/1957을 포함하는 H2 HA;

(iii) 선택적으로 A/Vietnam/1194/2004를 포함하는 H5 HA; 및

(iv) 선택적으로 A/Hong Kong/1073/99를 포함하는 H9 HA.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 1.0E-12 M 미만, 1.0E-11 M 미만, 1.0E-10 M 미만, 1.0E-9 M 미만, 1.0E-8 M 미만, 1.0E-7 M 미만, 또는 1.0E-8M 이하, 1.0E-9M 이하, 1.0E-10 이하, 1.0E-11 이하, 또는 1.0E-12 이하의 KD로 H5 HA 및/또는 H7 HA에 결합(예를 들어, 생물층 간섭측정법(BLI)에 의해 결정됨)하는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 64

제63항에 있어서, 약 0.05 내지 약 1.5, 약 0.05 내지 약 1.4, 약 0.05 내지 약 1.3, 약 0.05 내지 약 1.2, 약 0.05 내지 약 1.1, 약 0.05 내지 약 1.0, 약 0.05 내지 약 0.9, 약 0.05 내지 약 0.8, 약 0.05 내지 약 0.7, 약 0.05 내지 약 0.6, 약 0.05 내지 약 0.5, 약 0.1 내지 약 1의 범위, 또는 약 1.3, 약 1.2, 약 1.1, 약 1.0, 약 0.9, 약 0.8, 약 0.7, 약 0.6, 약 0.5, 약 0.4, 약 0.3, 약 0.2, 약 0.1, 또는 약 0.05의 logEC50(ng/mL)으로 (i) 내지 (iv) 중 하나 이상에 결합할 수 있으며, 여기서 결합은 ELISA에 의해 결정되는 항체 또는 항원 결합 단편

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, IgG, IgA, IgM, IgE 또는 IgD 이소형인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로부터 선택되는 IgG 이소형인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 인간, 인간화 또는 키메라인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 항체, 모노클로날 항체, 정제된 항체, 단일쇄 항체, Fab, Fab', F(ab')₂, 또는 scFv와 같은 Fv를 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 다중특이성 항체 또는 항원 결합 단편인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 70

제69항에 있어서, 이중특이성 항체 또는 항원 결합 단편인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편을 추가로 포함하며, 선택적으로 상기 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편은 IgG1 이소형인, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 72

제71항에 있어서, Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편은

(i) 돌연변이를 포함하지 않는 참조(예를 들어, 동일한 이소형의 천연) Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 비교하여 항체 또는 항원 결합 단편의 생체 내 반감기를 연장시키는 돌연변이; 및/또는

(ii) 돌연변이를 포함하지 않는 참조 Fc 폴리펩티드와 비교하여 인간 Fc γ R(예를 들어, Fc γ RIIa 및/또는 Fc γ RIIIa)에 대한 결합 친화도를 증가시키는 돌연변이를 포함하는,

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 73

제72항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편의 생체 내 반감기를 연장시키는 돌연변이는 M428L; N434S; N434H; N434A; N434S; M252Y; S254T; T256E; T250Q; P257I; Q311I; D376V; T307A; E380A; 또는 이들의 임의의 조합을 포함하고, 여기서 Fc 아미노산 넘버링은 EU 넘버링 시스템에 따르는, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 74

제72항 또는 제73항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편의 생체 내 반감기를 연장시키는 돌연변이는

(i) M428L/N434S;

(ii) M252Y/S254T/T256E;

(iii) T250Q/M428L;

(iv) P257I/Q311I;

(v) P257I/N434H;

(vi) D376V/N434H;

(vii) T307A/E380A/N434A; 또는

(viii) (i) 내지 (vii)의 임의의 조합을 포함하는,

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 75

제72항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 생체 내 반감기를 연장시키는 돌연변이는 M428L/N434S를 포함하는, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 76

제72항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, Fc γ R에 대한 결합을 향상시키는 돌연변이는 S239D; I332E; A330L; G236A; 또는 이들의 조합을 포함하고, 여기서 Fc 아미노산 넘버링은 EU 넘버링 시스템에 따르는, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 77

제72항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, Fc γ R에 대한 결합을 향상시키는 돌연변이는

(i) S239D/I332E;

(ii) S239D/A330L/I332E;

(iii) G236A/S239D/I332E; 또는

(iv) 선택적으로 S239D를 포함하지 않고,

추가로 선택적으로 위치 239에 S를 포함하는 G236A/A330L/I332E를 포함하는,

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 글리코실화를 변경하는 돌연변이를 포함하고, 여기서 글리코실화를 변경하는 돌연변이는 N297A, N297Q 또는 N297G를 포함하고/거나;

(ii) 비글리코실화 및/또는 비푸코실화된,

항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 47 또는 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CH1-CH3을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 48에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CL을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 81

2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서

(i) 2개의 중쇄 각각은 (1) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 도메인(VH) 및 (2) 서열 번호 47 또는 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CH1-CH3을 포함하거나 이로 이루어지고;

(ii) 2개의 경쇄 각각은 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 도메인(VL), 및 (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CL을 포함하거나 이로 이루어진,

항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편을 암호화하거나, 항체 또는 항원 결합 단편의 VH, 중쇄, VL 및/또는 경쇄를 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 83

제82항에 있어서, 테옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA)을 포함하고, 여기서 RNA는 선택적으로 메신저 RNA(mRNA)를 포함하는, 폴리뉴클레오티드.

청구항 84

제82항 또는 제83항에 있어서, 변형된 뉴클레오티드, cap-1 구조, cap-2 구조, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 85

제84항에 있어서, 슈도우리딘, N6-메틸아데노신, 5-메틸시티딘, 2-티오우리딘, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 86

제85항에 있어서, 슈도우리딘은 N1-메틸슈도우리딘을 포함하는, 폴리뉴클레오티드.

청구항 87

제82항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주 세포에서의 발현을 위해 코돈 최적화된 폴리뉴클레오티드.

청구항 88

제87항에 있어서, 숙주 세포는 인간 세포를 포함하는, 폴리뉴클레오티드.

청구항 89

제82항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 1, 6, 7, 12, 25, 27, 30, 33, 36, 13, 18, 19, 24, 38, 및 40 중 어느 하나 이상에 따른 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 50%(예를 들어, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 이상) 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 90

제82항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 서열 번호 6의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드;

(ii) 서열 번호 25의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드;

(iii) 서열 번호 27의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드;

(iv) 서열 번호 30의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75%의 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드;

(v) 서열 번호 33의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로

이루어진 폴리뉴클레오티드;

(vi) 서열 번호 36의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드;

(vii) 서열 번호 18의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 24의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드;

(viii) 서열 번호 38의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 24의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드; 또는

(ix) 서열 번호 40의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 24의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드를 포함하는,

폴리뉴클레오티드.

청구항 91

제82항 내지 제90항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 재조합 벡터.

청구항 92

제82항 내지 제90항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 및/또는 제91항의 벡터를 포함하는 숙주 세포로서, 여기서 폴리뉴클레오티드는 숙주 세포에 대해 이중성이고 상기 숙주 세포는 암호화된 항체 또는 항원 결합 단편인, 숙주 세포.

청구항 93

제82항 내지 제90항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 및/또는 제91항의 벡터를 포함하는 단리된 인간 B 세포로서, 여기서 폴리뉴클레오티드는 인간 B 세포에 대해 이중성이고/이거나 인간 B 세포는 불멸화된, 단리된 인간 B 세포.

청구항 94

(i) 제1항 내지 제81항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편;

(ii) 제82항 내지 제90항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드;

(iii) 제91항의 재조합 벡터;

(iv) 제92항의 숙주 세포; 및/또는

(v) 제93항의 인간 B 세포, 및

약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물.

청구항 95

제94항에 있어서, 제1 항체 또는 항원 결합 단편 및 제2 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 각각의 제1 항체 또는 항원 결합 단편 및 제2 항체 또는 항원 결합 단편은 상이하고 각각 독립적으로 제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 것인, 조성물.

청구항 96

담체 분자에 캡슐화된 제82항 내지 제90항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 또는 제91항의 벡터를 포함하는 조성물로서, 여기서 담체 분자는 선택적으로 지질, 지질 유래 전달 비히클, 예컨대 리포솜, 고체 지질 나노입자, 유성 현탁액, 서브미크론 지질 에멀전, 지질 미세기포, 역지질 미셀, 와우 리포솜, 지질 미세소관, 지질 미세실린더, 지질 나노입자(LNP) 또는 나노스케일 플랫폼을 포함하는, 조성물.

청구항 97

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편의 제조 방법으로서, 제92항의 숙주 세포 또는 제93항의 인간 B 세포를 숙주 세포 또는 인간 B 세포가 항체 또는 항원 결합 단편을 발현하기에 충분한 시간 및 조건으로 배양하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편을 분리하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 99

대상체에서 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

- (i) 제1항 내지 제81항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편;
- (ii) 제82항 내지 제90항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드;
- (iii) 제91항의 재조합 벡터;
- (iv) 제92항의 숙주 세포;
- (v) 제93항의 인간 B 세포; 및/또는
- (vi) 제94항 내지 제96항 중 어느 한 항의 조성물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 100

인간 대상체에서 인플루엔자 감염을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에게 제82항 내지 제90항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제91항의 재조합 벡터, 또는 제96항의 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 폴리뉴클레오티드는 mRNA를 포함하는, 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 인플루엔자 감염은 IAV 감염을 포함하는, 방법.

청구항 102

제99항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 용량의 항체 또는 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 재조합 벡터, 숙주 세포 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 103

제99항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 2회 이상의 용량의 항체 또는 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 재조합 벡터, 숙주 세포 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 104

제99항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 재조합 벡터, 숙주 세포 또는 조성물의 용량을 연 1회, 선택적으로 인플루엔자 시즌에 앞서 또는 도중에 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 105

제99항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 재조합 벡터, 숙주 세포 또는 조성물의 용량을 연 2회 이상; 예를 들어 6개월마다 한 번 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 106

제99항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 재조

합 벡터, 숙주 세포, 또는 조성물을 근육내, 피하 또는 정맥내로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 107

제99항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 및/또는 예방은 노출 후 예방을 포함하는 방법.

청구항 108

제99항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 항바이러스제를 받았거나, 받고 있거나, 받을 예정인, 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 항바이러스제는 뉴라미니다제 억제제, 인플루엔자 폴리머라제 억제제, 또는 둘 모두를 포함하는, 방법.

청구항 110

제108항 또는 제109항에 있어서, 항바이러스제는 오셀타미비르, 자나미비르, 발록사비르, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 111

대상체에서 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제81항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편, 제82항 내지 제90항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제91항의 재조합 벡터, 제92항의 숙주 세포, 제93항의 인간 B 세포 및/또는 제94항 내지 제96항 중 어느 한 항의 조성물.

청구항 112

대상체에서 인플루엔자 바이러스 감염 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한, 제1항 내지 제81항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편, 제82항 내지 제90항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제91항의 재조합 벡터, 제92항의 숙주 세포, 제93항의 인간 B 세포 및/또는 제94항 내지 제96항 중 어느 한 항의 조성물.

청구항 113

인플루엔자 A 바이러스 감염의 시험관 내 진단 방법으로서,

- (i) 대상체로부터의 샘플을 제1항 내지 제81항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계; 및
- (ii) 항원 및 항체를 포함하거나 항원 및 항원 결합 단편을 포함하는 복합체를 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록에 관한 진술

[0002] 본 출원과 관련된 서열 목록은 종이 사본 대신 텍스트 형식으로 제공되며, 명세서에 참조로 포함된다. 서열 목록을 포함하는 텍스트 파일명은 9930585_411WO_SEQUENCE_LISTING.txt이다. 텍스트 파일은 44.4KB로서 2021년 11월 16일에 생성되었으며 EFS-Web을 통해 전자적으로 제출되었다.

배경 기술

[0003] 인플루엔자는 매년 발생하여 전 세계적으로 퍼지는 전염병으로, 매년 약 300만~500만 건의 심각한 질병이 발생하고 약 290,000~650,000명이 호흡기로 사망한다(WHO, Influenza (Seasonal) Fact sheet, November 6, 2018). 가장 흔한 증상은 다음과 같다: 갑작스러운 발열, 기침(보통 마른 기침), 두통, 근육통 및 관절통, 심한 권태감(몸이 좋지 않은 느낌), 인후염 및 콧물. 잠복기는 1일에서 4일 사이로 다양하지만 보통은 바이러스에 노출되고 약 2일 후에 증상이 시작된다. 인플루엔자의 합병증에는 폐렴, 부비동 감염, 천식이나 심부전, 패혈증 또는 만

성 기저 질환의 악화와 같은 이전 건강 문제의 악화가 포함될 수 있다.

[0004] 인플루엔자는 네거티브 센스, 단일 가닥, 분절 RNA 게놈을 포함하는 *Orthomyxoviridae* 과의 항원적 및 유전적으로 다양한 바이러스 그룹인 인플루엔자 바이러스에 의해 발생한다. 4가지 유형의 인플루엔자 바이러스(A, B, C 및 D) 중 3가지 유형(A, B 및 C)이 사람에게 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 인플루엔자 A형 바이러스가 전형적으로 가장 치명적인 인간 병원체이며 가장 심각한 질병을 유발한다.

[0005] 인플루엔자 A 바이러스는 존재하는 주요 표면 단백질의 여러 아형인 헤마글루티닌(HA) 및 뉴라미니다아제(NA)에 준해 분류할 수 있다. 헤마글루티닌("HA") 단백질에 의해 정의되는 적어도 18개의 인플루엔자 A 아형이 있다. HA는 두 그룹으로 분류할 수 있다. 그룹 1에는 H1, H2, H5, H6, H8, H9, H11, H12, H13, H16 및 H17 아형이 포함되고 그룹 2에는 H3, H4, H7, H10, H14 및 H15 아형이 포함된다. 모든 아형이 조류에서 발견되는 반면, 인간에게서는 주로 H1, H2 및 H3 아형이 질병을 유발한다. H5, H7 및 H9 아형은 인간에게 산발적인 심각한 감염을 일으키고 있으며 새로운 전염병을 일으킬 수 있다. 인플루엔자 A 바이러스는 지속적으로 진화하여 새로운 변이체를 생성하며, 이는 항원 드리프트라고 하는 현상이다. 결과적으로, 과거 바이러스에 대한 반응으로 생성된 항체는 새로운 표류 바이러스에 대해 제대로 보호하지 못하거나 보호하지 못할 수 있다. 결과적으로 출현할 것으로 예상되는 H1 및 H3 바이러스에 대한 새로운 백신을 매년 생산해야 하며, 이 과정은 비용이 매우 많이 들고 항상 효율적이지는 않다. H5 인플루엔자 백신 생산에도 동일하게 적용된다.

[0006] HA는 인플루엔자 A 바이러스의 주요 표면 단백질로, 감염이나 예방접종에 의해 유도되는 중화 항체의 1차 표적이다. 이론에 구애됨이 없이, HA는 상기도 세포 또는 적혈구와 같은 세포막 상에 시알산을 갖는 세포에 바이러스를 결합시키는 역할을 한다. 또한, HA는 바이러스 엔벨로프와 엔도솜 막의 융합을 매개하여 pH 감소 후 바이러스가 세포질로 빠져나가는 것을 촉진한다.

[0007] HA는 동중 삼합체 일체형 막 당단백질이다. HA 트리머는 3개의 동일한 모노머로 구성되며, 각각은 2개의 디설파이드 다리로 연결된 HA1 및 HA2 영역이 있는 온전한 HA0 단일 폴리펩티드 사슬로 구성된다. 각 HA2 영역은 α 나선형 코일-코일 구조를 채택하고, 주로 HA의 "줄기" 또는 "스토크" 영역을 형성하는 반면, HA1 영역은 α/β 구조가 혼합된 작은 구형 도메인(HA의 "헤드" 영역)이다. 구형 HA 헤드 영역은 시알산 수용체에 대한 결합을 매개하는 반면, HA 줄기는 낮은 pH에 의해 엔도솜에서 촉발되는 바이러스 막과 세포막 사이의 후속 융합을 매개한다. 면역 우성 HA 구형 헤드 도메인은 일관된 항원 드리프트를 겪는 별개의 항원 부위와 함께 높은 가소성을 갖지만, HA 줄기 영역은 아형 사이에서 상대적으로 보존된다. 현재의 인플루엔자 백신은 대부분 HA의 줄기 영역보다 빠르게 진화하는 면역우성 및 가변 HA 헤드 영역에 대한 면역 반응을 유도한다(Kirkpatrick E, Qiu X, Wilson PC, Bahl J, Krammer F. The influenza virus hemagglutinin head evolves faster than the stalk domain. Sci Rep. 2018 Jul 11;8(1):10432).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 따라서, 특정 인플루엔자 백신은 일반적으로 수 년 동안 보호를 제공하지 않으며 매년 인플루엔자 백신을 재개 발하는 것이 필요하다. 따라서, 특히 개선된 효능으로 인플루엔자 A 바이러스 감염을 광범위하게 중화시키는 방식이 필요하다.

도면의 간단한 설명

[0009] 도 1은 항-"HA"(헤마글루티닌) 줄기 모노클로날 항체 발견을 위한 작업 흐름도를 나타내며, 실시예 1에 더 상세히 설명되어 있다.

도 2는 HA-발현 포유동물 표적 세포를 사용하여 유세포 분석법에 의해 결정된 바와 같은, 인플루엔자 A 바이러스(IAV)-유래 헤마글루티닌(HA)에 대한 모노클로날 항체 "FHF11"(본원에서 "FHF11-WT"라고도 함; VH: 서열 번호 2; VL: 서열 번호 8) 및 "FHF12"(VH: 서열 번호 14; VL: 서열 번호 20)의 결합을 나타낸다. 비교 항체 "FM08"(VH: 서열 번호 43; VL: 서열 번호 44)도 시험하였다.

도 3A 및 3B는 Log EC50(ng/ml)으로 보고된, ELISA에 의해 측정된 그룹 I IAV 유래 H1, H2, H5 및 H9(도 3A) 및 그룹 II IAV 유래 H3(도 3B)에 대한 FHF11 및 FHF12의 결합을 나타낸다. 비교 항체인 FM08에 의한 결합도 측정하였다.

도 4는 포유동물 세포에서 발현된 A/Swine/Jiangsu/J004/2018인 H1N1 돼지 유라시아 조류 유사(EA) 균주로부터

의 HA에 대한 FHF11 및 FHF12의 결합을 유세포 분석법으로 측정된 것을 나타낸다. 50 $\mu\text{g/ml}$, 10 $\mu\text{g/ml}$, 2 $\mu\text{g/ml}$ 및 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 의 항체 농도에서 결합을 측정하였다. 모의 염색이 음성 대조군으로 표시된다. 비교 항체인 FM08에 의한 결합도 측정하였다.

도 5는 인간 상피 2형(HEP-2) 세포에 대해 시험한 FHF11 및 FHF12의 다중 반응성 결여를 나타낸다. 다중 반응 비교자 "FI6v3.11.18"이 양성 대조군으로 포함되었고 항-파라믹소바이러스 항체 "MPE8"이 음성 대조군으로 포함되었다.

도 6A 및 6B는 FHF11 및 FHF12에 의한 H1N1 및 H3N2 IAV 슈도바이러스의 시험관 내 중화를 나타낸다. 도 6A는 H1N1 A/California/07/2009의 중화를 나타낸다. 도 6B는 H3N2 A/Aichi/2/68의 중화를 나타낸다. 비교 항체 FM08 및 FY1에 대한 데이터도 표시된다.

도 7A 및 7B는 FHF11 및 FHF12에 의한 H5 및 H7 유사형 바이러스의 시험관 내 중화를 나타낸다. 비교 항체 FM08에 대한 데이터도 표시된다. 도 7A는 H5/VN/11/94 pp의 중화를 나타낸다. 도 7B는 H7/IT/99 pp의 중화를 나타낸다.

도 8A 및 8B는 실시예 1에 기술된 바와 같은 FHF11에 의한 (F158) Fc γ R1IIa 및 (V158) Fc γ R1IIa(도 8b) 변이체의 활성화를 나타낸다. FM08(Fc에 M428L 및 N434S("LS", 또한 본원에서 "MLNS"로 식별됨) 돌연변이 포함), 및 FY1(Fc에 G236R 및 L328R ("GRLR") 돌연변이 포함)를 비교자로 포함시켰다.

도 9A-9D는 HA와 상호작용하는 FM08(FHF11 및 FHF12와 동일한 VH6-1/DH3-3 유전자를 사용함)의 경쇄 및 중쇄 상보성 결정 영역(CDR)의 개략도를 제공한다. FM08 CDR과 인플루엔자 HA(도 9A), HA 융합 펩티드(도 9B), HA에서 소수성 그루브(도 9C) 및 HA Helix A(도 9D)와의 상호작용이 도시되어 있다.

도 10A-10B는 FHF11 및 이의 서열 조작 변이체에 관한 것이다. 도 10A는 FACS에 의해 측정된 바와 같이, 병원체 보유 동물에서 순환하는 바이러스로부터 유래된 상이한 HA 아형을 발현하는 포유동물 세포에 대한 FHF11-WT 및 15개의 FHF11 변이 항체(v1 내지 v15)의 결합을 요약한 것이다. 비교 항체 FM08에 대한 데이터도 표시된다. 2차 항체만으로 염색하고 모의 감염 세포의 전체 염색을 음성 대조군으로 포함시켰다. 도 10B는 지시된 FHF11 변이체를 생산하도록 만들어진 가변 영역(들)(도 FHF11-WT 대비)에서의 돌연변이를 요약한다.

도 11은 ELISA에 의해 측정된 인간 H3N2 IAV 아형의 패널로부터 유래된 HA에 대한 FHF11-WT (VH: 서열 번호 2; VL: 서열 번호 8), FHF11v3 (VH: 서열 번호 31; VL: 서열 번호 8), FHF11v6 (VH: 서열 번호 34; VL: 서열 번호 8), 및 FHF11v9 (VH: 서열 번호 37; VL: 서열 번호 8) 뿐만 아니라 비교 항체 FY1 및 FM08에 의한 결합을 나타낸다. 패널은 그래프 오른쪽에 표시된다. 각 항체에 대한 기하 평균 EC50 및 기하 평균 SD 팩터(factor) EC50이 도의 오른쪽 하단의 표에 나와 있다.

도 12는 인간 H1N1, H2N2, H5N1, 및 H9N2 IAV 아형의 패널로부터 유래된 HA에 대한 FHF11-WT, FHF11v3, FHF11v6, 및 FHF11v9 뿐만 아니라 비교 항체 FY1 및 FM08의 결합을 나타낸다. 패널은 그래프 오른쪽에 표시된다. 각 항체에 대한 기하 평균 EC50 및 기하 평균 SD 팩터 EC50이 도의 오른쪽 아래 표에 나와 있다.

도 13은 BLI(Bio-Layer Interferometry: 생물층 간섭계)에 의해 측정된 FHF11-WT, FHF11v3, FHF11v6, 및 FHF11v9 뿐만 아니라 비교 항체 FY1 및 FM08의 H5 HA("HA-5")에 대한 결합 동역학을 나타낸다. 해리는 kdis(1/s)로 보고되고, 결합은 kon(1/Ms)으로 보고되며, KD는 kdis/kon의 비율로부터 계산되었다.

도 14는 BLI에 의해 측정된 FHF11-WT, FHF11v3, FHF11v6, 및 FHF11v9 뿐만 아니라 비교 항체 FY1 및 FM08의 H7 HA("HA-7")에 대한 결합 동역학을 나타낸다. 해리는 kdis(1/s)로 보고되고, 결합은 kon(1/Ms)으로 보고되고, KD는 kdis/kon의 비율로부터 계산되었다.

도 15A는 증가하는 항체 농도에서 FHF11(도면에서 "FHF11 WT") 및 FHF11 WT로부터 생성된 15개의 변이 항체에 의한 H5 슈도바이러스의 시험관 내 중화를 나타낸다(도 15A). 도 15B는 FHF11(도면에서 "FHF11 WT") 및 FHF11 WT로부터 생성되고 12개의 변이 항체에 의한 IC50(ng/ml) 값으로 보고된 H5 슈도바이러스의 시험관 내 중화를 나타낸다. 도 15C는 FHF11-WT 및 추가 분석을 위해 선택된 3개의 변이 항체, 즉 FHF11v3, FHF11v6 및 FHF11v9에 대한 중화 데이터를 보여준다. 계산된 IC50 값(ng/mL)은 도 15A 및 15C의 오른쪽에 표시된다.

도 16A-16F는 FHF11-WT 및 변이 항체 FHF11v3, FHF11v6 및 FHF11v9에 의한 H1N1 및 H3N2 아형 H1N1 A/PR/8/34 (도 16A), H1N1 A/Solomon Isl 및 s/3/06 (도 16B), H1N1 A/California/2009 (도 16C), H3N2 A/Aichi/2/68 (도 16D), H3N2 A/Brisbane/10/07 (도 16E), 및 H3N2 A/Hong Kong/68 (도 16F)의 시험관 내 중화를 나타낸다. 비교 항체 FY1 및 FM08에 대한 데이터도 표시된다. 계산된 IC50 및 IC90 값(ng/mL)은 각 도의 그래프 아래에 표시된

다.

도 17A 및 17B는 FHF11v9에 의한 Fc γ RIIIa의 활성화를 나타낸다. 인플루엔자에 감염된 A549 세포와 접촉한 후 조작된 Jurkat 세포에서 NFAT 매개 루시퍼라제 리포터를 사용하여 활성화를 측정하였다. A549 세포를 H1N1(도 17A) 또는 H3N2(도 17B)로 사전 감염시켰다. 비교 항체 FM08_LS 및 FY1-GRLR에 대한 데이터도 표시된다.

도 18A 및 18B는 FHF11v9에 의한 Fc γ RIIIa의 활성화를 나타낸다. 인플루엔자에 감염된 A549 세포와 접촉 후 조작된 Jurkat 세포에서 NFAT 매개 루시퍼라제 리포터를 사용하여 활성화를 측정하였다. A549 세포를 H1N1(도 18A) 또는 H3N2(도 18B)로 사전 감염시켰다. 비교 항체 FM08_LS 및 FY1-GRLR에 대한 데이터도 표시된다.

도 19는 tg32 마우스에서 FHF11v9 ("FHF11v9-LS"), FHF12 ("FHF12-LS"), 및 FM08 ("FM08_LS") M428L/N434S Fc 변이체의 약동학적 특성을 나타낸다. 항체는 표시된 용량으로 투여되었다. 계산된 반감기 값은 박스로 식별된다.

도 20A-20D는 FHF11v9로 전처리 후 H1N1 A/Puerto Rico/8/34로 감염된 BALB/c 마우스에서 15일에 걸친 체중 측정치를 보여준다. 항체는 A/Puerto Rico/8/34의 LD90(90% 치사량) 감염 1일 전에 6 mg/kg(도 20A), 2 mg/kg(도 20B), 0.6 mg/kg(도 20C), 또는 0.2 mg/kg(도 20D)으로 투여되었다. 비히클 대조군을 받은 마우스의 체중도 측정하였다(각 도면에서 왼쪽 그래프).

도 21A-21D는 FHF11v9로 전처리 후 H3N2 A/Hong Kong/68로 감염된 BALB/c 마우스에서 15일에 걸친 체중 측정치를 보여준다. 항체는 H3N2 A/Hong Kong/68의 LD90(90% 치사량) 감염 1일 전에 6 mg/kg (도 21A), 2 mg/kg (도 21B), 0.6 mg/kg (도 21C), 또는 0.2 mg/kg (도 21D)으로 투여되었다. 비히클 대조군을 받은 마우스의 체중도 측정하였다(각 도면에서 왼쪽 그래프).

도 22A 및 22B는 표시된 용량으로 FHF11v9로 전처리한 후 H1N1 A/Puerto Rico/8/34 (도 22A) 또는 H3N2 A/Hong Kong/8/68 (도 22B)로 감염된 BALB/c 마우스의 15일에 걸친 생존율을 나타낸다. 비히클 대조군으로 전처리된 마우스의 생존율도 측정하였다.

도 23은 IAV 핵단백질 염색에 의해 측정된, FHF11v9 및 비교 항체 FM08_MLNS(일명 FM08_LS)에 의한 H1N1 및 H3N2 아형의 시험관 내 중화를 나타낸다.

도 24A 및 24B는 A/Puerto Rico/8/34 또는 A/Hong Kong/8/68로 감염된 Balb/c 마우스에서 FHF11v9(도 24A에서 "mAb-11") 및 비교 항체, FM08_MLNS(도 24A에서 "mAb-08")의 예방적 활성을 평가하기 위한 생체 내 연구의 설계를 나타낸다. 도 24A는 특히 연구에 사용된 투여량 및 바이러스 균주를 보여준다. 도 24B는 연구의 타임라인과 중점을 보여준다.

도 25는 FHF11v9 또는 비교 항체로 처리한 후 A/Puerto Rico/8/34(H1N1, 1왼쪽 그래프) 또는 A/Hong Kong/8/68(H3N2, 오른쪽 그래프)로 감염된 BALB/c 마우스에서 체중 감소의 곡선 아래 면적 분석으로부터의 혈청 내 IgG 농도와 비교한 음성 곡선 아래 면적 피크 값(μ g/ml의 EC50으로 보고됨)을 나타낸다.

도 26A 및 26B는 SCID tg32 마우스에서 FHF11v9 및 비교 항체 FM08_MLNS의 생체 내 약동학적 특성을 보여준다. 도 26A는 투여 후 30일에 걸친 시간 경과에 따른 항체 농도(μ g/ml로 보고됨)를 나타낸다. 도 26B의 표는 박스로 강조 표시된 계산된 반감기(일 단위로 보고됨)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

다양한 인플루엔자 A 바이러스(IAV)에 결합하여 감염을 강력하게 중화시킬 수 있는 항체 및 항원 결합 단편이 본원에서 제공된다. 또한 항체 및 항원 결합 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 숙주 세포 및 관련 조성물뿐만 아니라 대상체에서 IAV 감염을 치료(예를 들어, 감소, 지연, 제거 또는 예방)하고/거나 대상체에서 IAV 감염 치료용 약제의 제조를 위한 항체, 핵산, 벡터, 숙주 세포 및 관련 조성물의 사용 방법이 제공된다.

본 개시내용을 보다 상세하게 설명하기 전에, 본원에서 사용되는 특정 용어의 정의를 제공하는 것이 이를 이해하는 데 도움이 될 수 있다. 추가적인 정의가 본 개시내용 전반에 걸쳐 제시된다.

본 설명에서, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위, 또는 정수 범위는 달리 표시되지 않는 한 기재된 범위 내의 임의의 정수값 및 적절한 경우 이의 분수(예컨대, 정수의 10분의 1 및 100분의 1)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 물리적 특성, 예컨대 중합체 서브유닛, 크기 또는 두께와 관련하여 본원에 기재된 임의

의 수치 범위는, 달리 표시되지 않는 한, 기재된 범위 내의 임의의 정수를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 사용되는 "약"은 달리 표시되지 않는 한, 지정된 범위, 값 또는 구조로부터 $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$ 또는 $\pm 5\%$ 를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "하나"는 열거된 성분의 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 대안(예를 들어, "또는")의 사용은 대안 중 어느 하나, 모두 또는 이의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 용어 "포함한다", "갖는다" 및 "포함하다"는 동의적으로 사용되고, 이의 용어 및 변형체는 비제한적인 것으로 해석되도록 의도된다.

[0014] "선택적" 또는 "선택적으로"는 이후에 설명되는 요소, 구성 요소, 이벤트 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있으며, 설명은 요소, 구성 요소, 이벤트 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다.

[0015] 또한, 본원에 기술된 구조 및 서브유닛의 다양한 조합으로부터 유래된 개별 작제물 또는 작제물 그룹은 각각의 작제물 또는 작제물 그룹이 개별적으로 기재된 것과 동일한 정도로 본 출원에 개시되어 있는 것으로 이해하여야 한다. 따라서, 특정 구조 또는 특정 서브유닛의 선택은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0016] 용어 "본질적으로 이루어지는"은 "포함하는"과 동등하지 않고, 청구항의 명시된 물질 또는 단계, 또는 청구 대상의 기본 특성에 실질적으로 영향을 주지 않는 것을 지칭한다. 예를 들어, 단백질 도메인, 영역 또는 모듈(예를 들어, 결합 도메인) 또는 단백질은 도메인, 영역, 모듈 또는 단백질의 아미노산 서열이 조합해서 도메인, 영역, 모듈 또는 단백질 길이의 최대 20%(예를 들어, 최대 15%, 10%, 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1%)에 기여하고 도메인(들), 영역(들), 모듈(들) 또는 단백질의 활성화(예를 들어, 결합 단백질의 표적 결합 친화성)에 실질적으로 영향을 미치지 않는(즉, 50%를 초과하여 활성도를 감소하지 않는, 예컨대 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 또는 1% 이하) 연장, 결실, 돌연변이, 또는 이들의 조합(예를 들어, 아미노- 또는 카복시-말단 또는 도메인 사이의 아미노산)을 포함할 경우 특정한 아미노산 서열로 "본질적으로 이루어진다".

[0017] 본원에 사용된 "아미노산"은 자연 발생 및 합성 아미노산뿐만 아니라 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 지칭한다. 자연 발생 아미노산은 유전자 코드에 의해 암호화되는 아미노산뿐만 아니라 나중에 변형된 아미노산, 예를 들어 하이드록시프롤린, γ -카복시글루타메이트 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체는 자연 발생 아미노산과 동일한 기본적인 화학 구조, 즉 수소, 카복실기, 아미노기 및 R기와 결합한 α -탄소를 가지는 화합물, 예를 들어 호모세린, 노르류신, 메티오닌 설폭시드, 메티오닌 메틸 설포늄을 지칭한다. 이러한 유사체는 변형된 R기(예를 들어, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 백본을 가지지만, 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 보유한다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반적인 화학 구조와 다른 구조를 가지지만 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 화학적 화합물을 지칭한다.

[0018] 본원에 사용된 "돌연변이"는 각각 참조 또는 야생형 핵산 분자 또는 폴리펩티드 분자와 비교하여 핵산 분자 또는 폴리펩티드 분자의 서열에서의 변화를 지칭한다. 돌연변이는 뉴클레오티드(들) 또는 아미노산(들)의 치환, 삽입 또는 결실을 포함하여 몇 가지 상이한 유형의 서열 변화를 야기할 수 있다.

[0019] "보존적 치환"은 특정 단백질의 결합 특성에 유의적으로 영향을 주지 않거나 변경시키지 않는 아미노산 치환을 의미한다. 일반적으로, 보존적 치환은 치환된 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 보존적 치환은 다음 그룹 중 하나에서 발견되는 치환을 포함한다: 그룹 1: 알라닌(Ala 또는 A), 글리신(Gly 또는 G), 세린(Ser 또는 S), 트레오닌(Thr 또는 T); 그룹 2: 아스파르트산(Asp 또는 D), 글루탐산(Glu 또는 E); 그룹 3: 아스파라긴(Asn 또는 N), 글루타민(Gln 또는 Q); 그룹 4: 아르기닌(Arg 또는 R), 리신(Lys 또는 K), 히스티딘(His 또는 H); 그룹 5: 이소류신(Ile 또는 I), 류신(Leu 또는 L), 메티오닌(Met 또는 M), 발린(Val 또는 V); 및 그룹 6: 페닐알라닌(Phe 또는 F), 티로신(Tyr 또는 Y), 트립토판(Trp 또는 W). 부가적으로 또는 대안적으로, 아미노산은 유사한 기능, 화학적 구조 또는 조성(예를 들어, 산성, 염기성, 지방족, 방향족 또는 황 함유)에 의해 보존적 치환기 그룹들로 그룹화될 수 있다. 예를 들어, 지방족 그룹은 치환을 위해 Gly, Ala, Val, Leu 및 Ile을 포함할 수 있다. 다른 보존적 치환 그룹은 다음을 포함한다: 황 함유: Met 및 시스테인(Cys 또는 C); 산성: Asp, Glu, Asn 및 Gln; 작은 지방족, 비극성 또는 약간 극성인 잔기: Ala, Ser, Thr, Pro 및 Gly; 음으로 하전된 극성 잔기 및 이의 아미드: Asp, Asn, Glu 및 Gln; 양으로 하전된 극성 잔기: His, Arg 및 Lys; 큰 지방족, 비극성 잔기: Met, Leu, Ile, Val 및 Cys; 및 큰 방향족 잔기: Phe, Tyr 및 Trp. 추가 정보는 [Creighton (1984) Proteins, W.H. Freeman and Company]에서 찾을 수 있다.

[0020] 본원에서 사용된 "단백질" 또는 "폴리펩티드는 아미노산 잔기의 중합체를 지칭한다. 단백질은 자연 발생 아미노산 중합체뿐만 아니라 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공 화학 모방체인 아미노산 중합체 및 자연 발생 아미노산 중합체에 적용된다. 본 개시내용의 단백질, 펩티드 및 폴리펩티드의 변이체가

또한 고려된다. 특정 실시양태에서, 변이체 단백질, 펩티드 및 폴리펩티드는 본원에 기재된 바와 같은 정의된 또는 참조 아미노산 서열의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.9% 동일하다.

[0021] "핵산 분자" 또는 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "폴리핵산"은 천연 서브유닛(예를 들어, 퓨린 또는 피리미딘 염기) 또는 비천연 서브유닛(예를 들어, 모르폴린 고리)로 구성될 수 있는 공유 결합된 뉴클레오타이드를 포함하는 중합 화합물을 지칭한다. 퓨린 염기는 아데닌, 구아닌, 하이포잔틴 및 잔틴을 포함하고, 피리미딘 염기는 우라실, 티민 및 시토신을 포함한다. 핵산 분자는 mRNA, microRNA, siRNA, 바이러스 게놈 RNA 및 합성 RNA를 포함하는 폴리리보핵산(RNA)과 cDNA, 게놈 DNA 및 합성 DNA를 포함하는 폴리데옥시리보핵산(DNA, 데옥시리보핵산이라고도 함)을 포함하며 이들은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 단일 가닥일 경우, 핵산 분자는 암호화 가닥 또는 비-암호화 가닥(안티-센스 가닥)일 수 있다. 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자는 동일한 아미노산 서열을 암호화하는 모든 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 뉴클레오타이드 서열의 일부 버전은 또한 인트론(들)이 동시 또는 사후 전사 메커니즘을 통해 제거될 정도로 인트론(들)을 포함할 수 있다. 다른 말로 하면, 상이한 뉴클레오타이드 서열은 스플라이싱(splicing)에 의해, 또는 유전 코드의 중복 또는 축퇴의 결과로 동일한 아미노산 서열을 암호화할 수 있다.

[0022] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, cap-1 구조, cap-2 구조, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 슈도우리딘, N6-메틸아데닌신, 5-메틸시티딘, 2-티오우리딘, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 슈도우리딘은 N1-메틸슈도우리딘을 포함한다. 이들 특징은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 변형된 뉴클레오타이드 및 mRNA 특징이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Zhang *et al.* *Front. Immunol.*, DOI=10.3389/fimmu.2019.00594 (2019); Eyler *et al.* *PNAS* 116(46): 23068-23071; DOI: 10.1073/pnas.1821754116 (2019); Nance and Meier, *ACS Cent. Sci.* 2021, 7, 5, 748-756; doi.org/10.1021/acscentsci.1c00197 (2021), 및 van Hoecke and Roose, *J. Translational Med* 17:54 (2019); <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1804-8>]에서 검토되었다.

[0023] 본 개시내용의 핵산 분자의 변이체가 또한 고려된다. 변이체 핵산 분자는 약 65-68°C에서 0.015M 염화나트륨, 0.0015M 시트르산나트륨, 또는 약 42°C에서 0.015M 염화나트륨, 0.0015M 시트르산나트륨 및 50% 포름아미드의 엄격한 혼성화 조건하에서 폴리뉴클레오타이드로 혼성화되거나, 본원에 기술된 정의된 또는 참조 폴리뉴클레오타이드의 핵산 분자와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 및 바람직하게는 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.9% 동일하다. 핵산 분자 변이체는 표적 분자에 결합하는 것과 같이, 본원에 기술된 기능성을 갖는 이의 결합 도메인을 암호화하는 능력을 보유한다.

[0024] "서열 동일성 백분율"은 서열을 비교함으로써 결정된 바와 같은 2 이상의 서열 사이의 관계를 지칭한다. 서열 동일성을 결정하기 위한 바람직한 방법은 비교되는 서열간에 최상의 일치율을 제공하도록 설계된다. 예를 들어, 서열은 최적의 비교 목적을 위해 정렬된다(예를 들어, 최적 정렬을 위해 제1 및 제2 아미노산 또는 핵산 서열 중 하나 또는 둘 모두에 갭이 도입될 수 있음). 또한, 비-상동 서열은 비교 목적상 무시될 수 있다. 본원에서 언급된 서열 동일성 백분율은 달리 지시되지 않는 한 참조 서열의 길이에 걸쳐 계산된다. 서열 동일성과 유사성을 결정하는 방법은 공개적으로 사용 가능한 컴퓨터 프로그램에서 찾을 수 있다. 서열 정렬 및 동일성 백분율 계산은 BLAST 프로그램(예를 들어, BLAST 2.0, BLASTP, BLASTN 또는 BLASTX)을 사용하여 수행될 수 있다. BLAST 프로그램에서 사용되는 수학적 알고리즘은 Altschul *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402, 1997에서 찾을 수 있다. 본 개시내용의 맥락에서, 서열 분석 소프트웨어가 분석을 위해 사용되는 경우, 분석 결과는 참조된 프로그램의 "기본값(default value)"에 기초한 것으로 이해될 것이다. "기본값"은 처음 초기화될 때 소프트웨어와 함께 원래 로드되는 값 또는 매개 변수 세트를 의미한다.

[0025] 용어 "단리된"은 물질이 이의 본래의 환경(예를 들어, 천연 유래라면 천연 환경)으로부터 제거된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 존재하는 천연 유래 핵산 또는 폴리펩티드는 단리된 것이 아니지만, 천연 시스템에서 공동 존재하는 물질 중 일부 또는 모두로부터 분리된 동일한 핵산 또는 폴리펩티드는 단리된 것이다. 이러한 핵산은 벡터의 일부일 수 있고/있거나 이러한 핵산 또는 폴리펩티드는 조성물의 부분(예를 들어, 세포 용해물)일 수 있으며, 이러한 벡터 또는 조성물은 핵산 또는 폴리펩티드에 대한 천연 환경의 부분이 아니라는 점에서 여전히 단리된 것이다. "단리된"은 또한 일부 실시양태에서 인체 외부에 있는 항체, 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 숙주 세포, 또는 조성물을 기술할 수 있다.

[0026] 용어 "유전자"는 폴리펩티드 쇄를 생성하는데 관여하는 DNA 또는 RNA의 세그먼트를 의미하고; 특정 맥락에서, 이는 개별 암호화 세그먼트(엑손) 사이의 개재 서열(인트론)뿐만 아니라 암호화 영역(예를 들면, 5' 비번역 영

역(UTR) 및 3' UTR)에 선행 및 후행 영역을 포함한다.

[0027] "기능성 변이체"는 본 개시내용의 모 또는 참조 화합물과 구조적으로 유사하거나 실질적으로 구조적으로 유사한 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 지칭하지만, 조성이 다소 상이해(예를 들어, 하나의 염기, 원자 또는 작용기가 상이하거나, 추가되거나, 제거됨), 폴리펩티드 또는 암호화된 폴리펩티드가 적어도 50% 효율, 바람직하게는 모 폴리펩티드의 활성 수준의 적어도 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9% 또는 100%로 모 폴리펩티드의 적어도 하나의 기능을 수행할 수 있는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 달리 말하면, 본 개시내용의 폴리펩티드 또는 암호화된 폴리펩티드의 기능성 변이체는 기능성 변이체가 선택된 분석, 예컨대 결합 친화도를 측정하기 위한 분석(예를 들어, 결합 친화 상수(K_a) 또는 해리(K_D) 상수를 측정하는 Biacore® 또는 사랑체 염색)를 측정하기 위한 분석법에서 모 또는 참조 폴리펩티드와 비교하여 성능의 50% 이하의 감소를 나타내는 경우 "유사한 결합", "유사한 친화성" 또는 "유사한 활성"을 갖는다.

[0028] 본원에 사용된 "기능성 부분" 또는 "기능성 단편"은 모 또는 참조 화합물의 도메인, 부분 또는 단편만을 포함하는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 지칭하고, 폴리펩티드 또는 암호화된 폴리펩티드는 모 또는 참조 화합물의 도메인, 부분 또는 단편과 관련된 적어도 50% 활성을 유지하며, 바람직하게는 적어도 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9%, 또는 100% 수준의 모 폴리펩티드의 활성을 나타내거나 생물학적 이점(예: 효과기 기능)을 제공한다. 본 개시내용의 폴리펩티드 또는 암호화된 폴리펩티드의 "기능성 부분" 또는 "기능성 단편"은 기능성 부분 또는 단편이 선택된 분석에서 모 또는 참조 폴리펩티드와 비교하여 성능의 50% 이하(바람직하게는 친화성에 대해 모 또는 참조 폴리펩티드와 비교하여 20% 이하 또는 10% 이하, 또는 로그 차이 이하)의 감소를 나타내는 경우 "유사한 결합" 또는 "유사한 활성"을 갖는다.

[0029] 본원에서 사용된 용어 "조작된", "재조합" 또는 "비-천연"은 적어도 하나의 유전자 변형을 포함하거나 외인성 또는 이중성 핵산 분자의 도입에 의해 변형된 유기체, 미생물, 세포, 핵산 분자, 또는 벡터를 지칭하며, 여기서 변형 또는 변형은 유전 공학(즉, 인간 개입)에 의해 도입된다. 유전적 변형은 예를 들어, 기능성, RNA, 단백질, 융합 단백질 또는 효소를 암호화하는 발현가능한 핵산 분자, 또는 세포의 유전 물질의 다른 핵산 분자 첨가, 결실, 치환 또는 다른 기능성 파괴를 도입하는 변형을 포함한다. 추가의 변형은 예를 들어 변형이 폴리뉴클레오티드, 유전자 또는 오페론의 발현을 변경시키는 비-암호화 조절 영역을 포함한다.

[0030] 본원에 사용된 "이종" 또는 "비내인성" 또는 "외인성"은 숙주 세포 또는 대상에 고유하지 않은 임의의 유전자, 단백질, 화합물, 핵산 분자 또는 활성, 또는 변경된 숙주 세포 또는 대상에 고유한 임의의 유전자, 단백질, 화합물, 핵산 분자 또는 활성을 의미한다. 이종성, 비내인성 또는 외인성은 고유 및 변경된 유전자, 단백질, 화합물, 또는 핵산 분자 간에 구조, 활성 또는 둘 다가 다르도록 돌연변이되거나 다르게 변경된 유전자, 단백질, 화합물 또는 핵산 분자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 이종성, 비-내인성 또는 외인성 유전자, 단백질 또는 핵산 분자(예를 들어, 수용체, 리간드 등)는 숙주 세포 또는 대상에 대해 내인성이 아닐 수 있지만, 대신 이러한 유전자를 암호화하는 핵산, 단백질 또는 핵산 분자가 접합, 형질전환, 형질감염, 전기천공 등에 의해 숙주 세포에 첨가될 수 있으며, 여기서 첨가된 핵산 분자는 숙주 세포 게놈에 통합되거나 염색체 외 유전 물질로 존재할 수 있다(예를 들어, 플라스미드 또는 기타 자가 복제 벡터). 용어 "상동적" 또는 "상동성"은 숙주 세포, 종 또는 균주에서 발견되거나 유래된 유전자, 단백질, 화합물, 핵산 분자 또는 활성을 지칭한다. 예를 들어, 이종 또는 외인성 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드를 암호화하는 유전자는 천연 폴리뉴클레오티드 또는 유전자와 상동성일 수 있고 상동성 폴리펩티드 또는 활성을 암호화할 수 있지만, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 변경된 구조, 서열, 발현 수준 또는 이들의 조합을 가질 수 있다. 비내인성 폴리뉴클레오티드 또는 유전자뿐만 아니라 암호화된 폴리펩티드 또는 활성은 동일한 종, 상이한 종, 또는 이들의 조합으로부터 유래될 수 있다.

[0031] 특정 실시양태에서, 숙주 세포에 고유한 핵산 분자 또는 이의 일부는 그것이 변경되거나 돌연변이된 경우 숙주 세포에 대해 이종성인 것으로 간주될 것이며, 숙주 세포에 고유한 핵산 분자는 그것이 이종 발현 조절 서열로 변경되거나 숙주 세포 고유의 핵산 분자와 정상적으로 연관되지 않는 내인성 발현 조절 서열로 변경된 경우 이종성인 것으로 간주될 것이다. 또한, "이종"이라는 용어는 숙주 세포에 대해 상이하거나 변경되거나 내인성이 아닌 생물학적 활성을 지칭할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 복수의 이종 핵산 분자는 별개의 핵산 분자로서, 복수의 개별적으로 제어되는 유전자로서, 폴리시스트론 핵산 분자로서, 융합 단백질을 암호화하는 단일 핵산 분자 또는 이들의 임의의 조합으로서 숙주 세포에 도입될 수 있다.

[0032] 본원에 사용된 용어 "내인성" 또는 "천연"은 숙주 세포 또는 대상에 정상적으로 존재하는 폴리뉴클레오티드, 유전자, 단백질, 화합물, 분자 또는 활성을 지칭한다.

[0033] 본원에 사용된 용어 "발현"은 유전자와 같은 핵산 분자의 암호화 서열에 기초하여 폴리펩티드가 생성되는 과정

을 지칭한다. 이 과정은 전사, 전사 후 조절, 전사 후 변형, 번역, 번역 후 조절, 번역 후 변형, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 발현된 핵산 분자는 전형적으로 발현 조절 서열(예를 들어, 프로모터)에 작동 가능하게 연결된다.

[0034] 용어 "작동 가능하게 연결된"은 하나의 기능이 다른 것에 의해 영향을 받도록 단일 핵산 단편상에서의 2 개 이상의 핵산 분자의 결합을 지칭한다. 예를 들어, 프로모터는 암호화 서열의 발현에 영향을 미칠 수 있는 경우 암호화 서열과 작동 가능하게 연결된다(즉, 암호화 서열은 프로모터의 전사 제어하에 있음). "연결되지 않은"은 유전적 요소가 서로 밀접하게 연관되어 있지 않고 하나의 기능이 다른 하나에 영향을 미치지 않음을 의미한다.

[0035] 본원에 기술된 바와 같이, 복수의 이중 핵산 분자는 분리된 핵산 분자로서, 복수의 개별적으로 제어되는 유전자로서, 다시스트론성 핵산 분자로서, 융합 단백질을 암호화하는 단일 핵산 분자(예를 들어, 항체의 중쇄)로서, 또는 이들의 임의의 조합으로서 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 2종 이상의 이중 핵산 분자가 숙주 세포 내로 도입되는 경우, 2종 이상의 이중 핵산 분자가(예를 들어, 단일 벡터 상의) 단일 핵산 분자로서 도입되거나, 분리된 벡터 상에 단일 부위 또는 다수의 부위에서 숙주 염색체 내에 통합될 수 있거나, 또는 이들의 임의의 조합인 것으로 이해된다. 언급된 이중 핵산 분자 또는 단백질 활성의 수는 숙주 세포 내에 도입된 분리된 핵산 분자의 수가 아닌, 암호화 핵산 분자의 수 또는 단백질 활성 수를 지칭한다.

[0036] "작제물"이라는 용어는 재조합 핵산 분자를 함유하는 임의의 폴리뉴클레오티드(또는 문맥이 명확하게 지시하는 경우 본 개시내용의 융합 단백질)를 지칭한다. (폴리뉴클레오티드) 작제물은 벡터(예를 들어, 박테리아 벡터, 바이러스 벡터)에 존재할 수 있거나 또는 게놈에 통합될 수 있다. "벡터"는 또 다른 핵산 분자를 수송할 수 있는 핵산 분자이다. 벡터는, 예를 들어, 염색체, 비염색체, 반합성 또는 합성 핵산 분자를 포함할 수 있는 플라스미드, 코스미드, 바이러스, RNA 벡터 또는 선형 또는 환형 DNA 또는 RNA 분자일 수 있다. 본 개시내용의 벡터는 또한 트랜스포존 시스템을 포함한다(예를 들어, Sleeping Beauty, 예컨대 *Geurts et al., Mol. Ther.* 8:108, 2003; *Mates et al., Nat. Genet.* 41:753, 2009 참조). 예시적인 벡터는 자율 복제가 가능한 것(예피솜 벡터), 폴리뉴클레오티드를 세포 게놈에 전달할 수 있는 것(예를 들어, 바이러스 벡터), 연결된 핵산 분자를 발현할 수 있는 것(발현 벡터)이다.

[0037] 본원에서 사용되는, "발현 벡터" 또는 "벡터"는 적합한 숙주에서 핵산 분자의 발현을 수행할 수 있는 적합한 조절 서열에 작동 가능하게 연결된 핵산 분자를 함유하는 DNA 작제물을 지칭한다. 이러한 조절 서열은 전사를 수행하기 위한 프로모터, 이러한 전사를 제어하기 위한 선택적 오퍼레이터 서열, 적합한 mRNA 리보솜 결합 부위를 암호화하는 서열 및 전사 및 번역의 종결을 제어하는 서열을 포함한다. 벡터는 플라스미드, 파지 입자, 바이러스 또는 단순히 잠재적 게놈 삽입물일 수 있다. 일단 적합한 숙주로 형질전환되면, 벡터는 숙주 게놈과 독립적으로 복제하고 작용할 수 있거나, 또는 일부 경우, 게놈 자체에 통합될 수 있거나, 또는 벡터에 포함된 폴리뉴클레오티드를 벡터 서열없이 게놈에 전달할 수 있다. 본 명세서에서, "플라스미드", "발현 플라스미드", "바이러스" 및 "벡터"는 종종 상호 교환 가능하게 사용된다.

[0038] 핵산 분자를 세포에 삽입하는 것과 관련하여 "도입된"이라는 용어는 "형질감염", "형질전환" 또는 "형질도입"을 의미하고 진행 또는 원핵 세포 내로의 핵산 분자의 혼입에 대한 언급을 포함하며, 여기서 핵산 분자는 세포의 게놈(예를 들어, 염색체, 플라스미드, 색소체 또는 미토콘드리아 DNA)에 통합되거나, 자율 레플리콘으로 전환되거나, 일시적으로 발현될 수 있다(예를 들어, 형질감염된 mRNA).

[0039] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 벡터의 특정 요소에 작동가능하게 연결될 수 있다. 예를 들어, 결합된 암호화 서열의 발현 및 프로세싱을 수행하는 데 필요한 폴리뉴클레오티드 서열은 작동가능하게 연결될 수 있다. 발현 조절 서열은 적절한 전사 개시, 종결, 프로모터 및 인핸서 서열; 스플라이싱 및 폴리아데닐화 신호와 같은 효율적인 RNA 처리 신호; 세포질 mRNA를 안정화시키는 서열; 번역 효율을 향상시키는 서열(즉, Kozak 합의 서열); 단백질 안정성을 향상시키는 서열; 및 가능하게는 단백질 분비를 향상시키는 서열을 포함할 수 있다. 발현 조절 서열은, 관심 유전자 및 관심 유전자를 제어하기 위해 트랜스에서 또는 일정 거리에서 작용하는 발현 조절 서열과 인접한 경우 작동 가능하게 연결될 수 있다.

[0040] 특정 실시양태에서, 벡터는 플라스미드 벡터 또는 바이러스 벡터(예를 들어, 렌티바이러스 벡터 또는 γ -레트로바이러스 벡터)를 포함한다. 바이러스 벡터는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 파코바이러스(예를 들어, 아데노-연관 바이러스), 코로나바이러스, 음성 가닥 RNA 바이러스, 예컨대 오르토-믹소바이러스(예를 들어, 인플루엔자 바이러스), 라브도바이러스(예를 들어, 광견병 및 수포성 구내염 바이러스), 파라믹소바이러스(예를 들어, 홍역 및 센다이(Sendai)), 양성 가닥 RNA 바이러스, 예컨대 피코나바이러스 및 알파바이러스, 및 이중-가닥 DNA 바이러스(아데노바이러스, 헤르페스(예를 들어, 단순포진 바이러스 1형 및 2형, 엡스타인-바르 바이러스, 거대

세포바이러스) 및 폭스바이러스(예를 들어, 백시니아, 계두 및 카나리아두창)를 포함)를 포함한다. 다른 바이러스는, 예를 들어, 노워크 바이러스, 토가바이러스, 플라비바이러스, 레오바이러스, 파보바이러스, 헤파드나바이러스 및 간염 바이러스를 포함한다. 레트로바이러스의 예는 조류 백혈증-육종, 포유동물 C-형, B-형 바이러스, D 형 바이러스, HTLV-BLV 그룹, 렌티바이러스, 스푸마바이러스를 포함한다(Coffin, J. M., *Retroviridae: The viruses and their replication*, In *Fundamental Virology*, Third Edition, B. N. Fields *et al.*, Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996).

[0041] "레트로바이러스"는 역전사 효소를 사용하여 DNA로 역전사되고, 그 후 역전사된 DNA가 숙주 세포 계놈으로 통합되는 RNA 계놈을 갖는 바이러스이다. "감마레트로바이러스"는 레트로바이러스과(retroviridae family) 속을 지칭한다. 감마레트로바이러스의 예는 마우스 줄기 세포 바이러스, 무린 백혈병 바이러스, 고양이 백혈병 바이러스, 고양이 육종 바이러스 및 조류 세망내피증 바이러스를 포함한다.

[0042] 본원에 사용되는 "렌티바이러스 벡터"는 통합 또는 비통합일 수 있고, 상대적으로 거대한 패키징 능력을 가지며, 다양한 상이한 세포형을 형질도입할 수 있는, 유전자 전달을 위한 HIV-기반 렌티바이러스 벡터를 의미한다. 렌티바이러스 벡터는 보통 셋(패키징, 외피 및 전달) 이상의 플라스미드의 생산자 세포 내로의 일시적 형질감염 후에 생성된다. HIV와 같이, 렌티바이러스 벡터는 세포 표면 상에서 수용체와 바이러스 표면 당단백질의 상호작용을 통해 표적 세포에 진입한다. 진입 시, 바이러스 RNA는 바이러스 역전사효소 복합체에 의해 매개되는 역전사를 겪는다. 역전사 산물은 감염 세포의 DNA 내로의 바이러스 통합을 위한 기질인, 이중 가닥 선형 바이러스 DNA이다.

[0043] 특정 실시양태에서, 바이러스 벡터는 감마레트로바이러스, 예를 들어, 몰로니 무린 백혈병 바이러스(MLV) 유래 벡터일 수 있다. 다른 실시양태에서, 바이러스 벡터는 보다 복잡한 레트로바이러스-유래 벡터, 예를 들어, 렌티바이러스-유래 벡터일 수 있다. HIV-1 유래 벡터가 이 범주에 속한다. 다른 예는 HIV-2, FIV, 말 감염성 빈혈 바이러스, SIV 및 Maedi-Visna 바이러스(양 렌티바이러스)로부터 유래된 렌티바이러스 벡터를 포함한다. 이식유전자를 함유하는 바이러스 입자로 포유동물 숙주 세포를 형질도입하기 위해 레트로바이러스 및 렌티바이러스 바이러스 벡터 및 패키징 세포를 사용하는 방법은 당 업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 제8,119,772호; Walchli *et al.*, *PLoS One* 6:327930, 2011; Zhao *et al.*, *J. Immunol.* 174:4415, 2005; Engels *et al.*, *Hum. Gene Ther.* 14:1155, 2003; Frecha *et al.*, *Mol. Ther.* 18:1748, 2010; 및 Verhoeven *et al.*, *Methods Mol. Biol.* 506:97, 2009에 기재되어 있다. 레트로바이러스 및 렌티바이러스 벡터 작제물 및 발현 시스템 또한 상업적으로 이용 가능하다. DNA 바이러스 벡터, 예를 들어, 아데노 바이러스 기반 벡터 및 아데노 관련 바이러스(AAV) 기반 벡터; 애플 리콘 벡터, 복제 결함 HSV 및 약독화 HSV를 포함하는 단순 포진 바이러스(HSV)로부터 유래된 벡터를 포함하는 다른 바이러스 벡터가 또한 폴리뉴클레오티드 전달을 위해 사용될 수 있다(Krisky *et al.*, *Gene Ther.* 5:1517, 1998).

[0044] 본 개시내용의 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 기타 벡터는 바칼로바이러스 및 α -바이러스로부터 유래된 것(Jolly, D J. 1999. *Emerging Viral Vectors*. pp 209-40 in Friedmann T. ed. *The Development of Human Gene Therapy*. New York: Cold Spring Harbor Lab), 또는 플라스미드 벡터(예를 들어, 슬리핑 뷰티 또는 다른 트랜스포손 벡터)를 포함한다.

[0045] 바이러스 벡터 계놈이 별개의 전사체로서 숙주 세포에서 발현되는 복수의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 경우, 바이러스 벡터는 또한 2개 (또는 초과)의 전사체 사이에 추가적인 서열을 포함하여, 이시스트론성 또는 다시스트론성 발현이 가능할 수 있다. 바이러스 벡터에서 사용되는 이러한 서열의 예는 내부 리보솜 진입 부위(IRES), 퍼린 절단 부위(furin cleavage site), 바이러스 2A 펩티드 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0046] 대상체에게 직접 투여하기 위한 DNA 기반 항체 또는 항원 결합 단편-암호화 플라스미드 벡터를 포함하는 플라스미드 벡터가 본원에 추가로 기재되어 있다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "숙주"는 관심 폴리펩티드(예를 들어, 본 개시내용의 항체)를 생산하기 위해 이중 핵산 분자를 사용한 유전적 변형을 위해 표적화된 세포 또는 미생물을 지칭한다.

[0048] 숙주 세포는 벡터 또는 핵산의 혼입을 수용하거나, 단백질을 발현할 수 있는 임의의 개별 세포 또는 세포 배양물을 포함할 수 있다. 이 용어는 또한 유전적으로 또는 표현형적으로 동일하거나 상이한 간에 숙주 세포의 자손을 포함한다. 적합한 숙주 세포는 벡터에 의존할 수 있고 포유동물 세포, 동물 세포, 인간 세포, 원숭이 세포, 곤충 세포, 효모 세포 및 박테리아 세포를 포함할 수 있다. 이들 세포는 바이러스 벡터, 인간칼슘 침전을 통한 형질전환, DEAE-덱스트란, 전기천공, 미세주입 또는 기타 방법을 사용하여 벡터 또는 기타 물질을 통합하

도록 유도될 수 있다. 예를 들어, Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 2d ed. (Cold Spring Harbor Laboratory, 1989) 참조.

[0049] IAV 감염과 관련하여 "숙주"는 IAV에 감염된 세포 또는 대상체를 지칭한다.

[0050] 본원에 사용된 "항원" 또는 "Ag"는 면역 반응을 유발하는 면역원성 분자를 지칭한다. 이 면역 반응은 항체 생산, 특이 면역학적 적격 세포의 활성화, 보체의 활성화, 항체 의존성 세포독성 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 항원(면역원성 분자)은 예를 들어 펩티드, 당펩티드, 폴리펩티드, 당폴리펩티드, 폴리뉴클레오타이드, 다당류, 지질 등일 수 있다. 항원이 합성될 수 있거나, 재조합으로 생성될 수 있거나, 생물학적 샘플로부터 유래될 수 있다는 것은 자명하다. 하나 이상의 항원을 함유할 수 있는 예시적인 생물학적 샘플에는 조직 샘플, 대변 샘플, 세포, 생물학적 유체 또는 이들의 조합이 포함된다. 항원은 항원을 발현하도록 변형되거나 유전적으로 조작된 세포에 의해 생성될 수 있다. 항원은 또한 비리온에 존재하거나 IAV에 의해 감염된 세포의 표면에서 발현되거나 제시되는 것과 같이 IAV HA에 존재할 수도 있다.

[0051] 용어 "에피토프" 또는 "항원 에피토프"는 면역글로불린 또는 다른 결합 분자, 도메인 또는 단백질과 같은 동족 결합 분자에 의해 인식되고 특이적으로 결합되는 임의의 분자, 구조, 아미노산 서열, 또는 단백질 결정기를 포함한다. 에피토프 결정기는 일반적으로 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적 활성 표면 그룹을 포함하고 특정 3차원 구조적 특성과 특정 전하 특성을 가질 수 있다. 항원이 펩티드 또는 단백질이거나 이를 포함하는 경우, 에피토프는 연속적인 아미노산(예를 들어, 선형 에피토프)으로 구성될 수 있거나, 단백질 접힘(예를 들어, 불연속 또는 형태적 에피토프)에 의해 근접하게 되는 단백질의 상이한 부분 또는 영역으로부터의 아미노산, 또는 단백질 접힘과 관계없이 매우 근접한 비인접 아미노산으로 구성될 수 있다.

[0052] **항체, 항원 결합 단편 및 조성물**

[0053] 한 측면에서, 본 개시내용은 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고 IAV HA에 결합할 수 있는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0054] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 HA와 회합하거나 이와 연합하지만, 샘플에서 임의의 다른 분자 또는 성분과 유의하게 회합 또는 연합하지 않는다.

[0055] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 IAV HA에 특이적으로 결합한다. 본원에 사용된 "특이적으로 결합한다"는 항체 또는 항원 결합 단편이 샘플 내 임의의 다른 분자 또는 성분과 유의하게 회합 또는 통합되지 않고, 10^5 M^{-1} (이것은 이러한 회합 반응에 대한 오프-레이트 [k_{off}]에 대한 온-레이트 [k_{on}]의 비와 동일함) 이상의 친화도 또는 K_d (즉, $1/M$ 의 단위를 갖는 특정 결합 상호작용의 평형 결합 상수)로 항원에 회합 또는 통합하는 것을 지칭한다. 대안적으로, 친화도는 M 단위(예를 들어, 10^{-5} M 내지 10^{-13} M)로 특정 결합 상호작용의 평형 해리 상수(K_d)로 정의될 수 있다. 항체는 "고친화성" 항체 또는 "저친화성" 항체로 분류될 수 있다. "고친화성" 항체는 K_d 가 적어도 10^7 M^{-1} , 적어도 10^8 M^{-1} , 적어도 10^9 M^{-1} , 적어도 10^{10} M^{-1} , 적어도 10^{11} M^{-1} , 적어도 10^{12} M^{-1} , 또는 적어도 10^{13} M^{-1} 인 항체를 지칭한다. "저친화성" 항체는 K_d 가 10^7 M^{-1} 이하, 10^6 M^{-1} 이하, 10^5 M^{-1} 이하인 항체를 지칭한다. 대안적으로, 친화도는 M 단위(예를 들어, 10^{-5} M 내지 10^{-13} M)로 특정 결합 상호작용의 평형 해리 상수(K_d)로 정의될 수 있다.

[0056] 결합 도메인 또는 결합 단백질 친화도를 결정하는 것뿐만 아니라 특정 표적에 결합하는 본 개시내용의 항체를 식별하기 위한 다양한 검정, 예컨대, 웨스턴 블롯, ELISA(예를 들어, 직접, 간접 또는 샌드위치), 분석 초원심 분리, 분광법, 생물층 간섭계 및 표면 플라즈몬 공명(Biacore®) 분석이 공지되어 있다(예를 들어, Scatchard *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 51:660, 1949; Wilson, *Science* 295:2103, 2002; Wolff *et al.*, *Cancer Res.* 53:2560, 1993; 및 미국 특허 제5,283,173호, 5,468,614호, 또는 등가물 참조). 친화도 또는 겔보기 친화도 또는 상대 친화도를 평가하기 위한 분석도 알려져 있다.

[0057] 특정 예에서, 결합은 (예를 들어, 형질감염에 의해) 숙주 세포에서 IAV HA 항원을 재조합적으로 발현시키고 항체로 (예를 들어, 고정되거나 고정되고 투과된) 숙주 세포를 면역염색하고 유세포 분석법(예를 들어, ZE5 세포 분석기(BioRad®) 및 FlowJo 소프트웨어(TreeStar) 사용)에 의해 결합을 분석함으로써 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 양성 결합은 IAV HA-발현 세포 대 대조군(예를 들어, 모의) 세포의 항체에 의한 차등 염색에 의해

정의될 수 있다.

- [0058] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 생물층 간섭계를 사용하여 또는 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정시 HA 단백질에 결합한다.
- [0059] 본원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편의 특정 특성은 IC50 또는 EC50 값을 사용하여 기술될 수 있다. 특정 실시양태에서, IC50은 지시된 생물학적 또는 생화학적 기능, 활성 또는 반응의 최대 절반 억제를 초래하는 조성물(예를 들어, 항체)의 농도이다. 특정 실시양태에서, EC50은 검정에서 최대 반응의 절반을 제공하는 조성물의 농도이다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, IAV에 의한 감염을 중화시키는 본원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편의 능력을 설명하기 위해, IC50 및 EC50이 상호교환적으로 사용된다.
- [0060] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 IAV에 의한 감염을 중화할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "중화 항체"는 숙주에서 감염을 개시 및/또는 지속시키는 병원체의 능력을 중화, 즉 예방, 억제, 감소, 방해 또는 회피할 수 있는 항체이다. 용어 "중화 항체" 및 "중화하는 항체" 또는 "중화하는 항체들"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 시험관 내 감염 모델 및/또는 생체 내 동물 감염 모델 및/또는 인간에서 IAV 감염을 예방 및/또는 중화할 수 있다.
- [0061] 항체 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 이해하는 용어는 본원에서 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 당해 기술 분야에서 획득한 의미를 각각 부여한다. 예를 들어, 용어 "항체"는 디설파이드 결합에 의해 상호 연결된 적어도 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 온전한 항체뿐만 아니라 scFv, Fab 또는 Fab'2 단편과 같이 온전한 항체에 의해 인식되는 항원 표적 분자에 결합하는 능력을 갖거나 유지하는 온전한 항체의 임의의 항원 결합 부분 또는 단편을 의미한다. 따라서, 본원에서 "항체"라는 용어는 가장 넓은 의미로 사용되며 온전한 항체 및 단편 항원 결합(Fab) 단편, F(ab')2 단편, Fab' 단편, Fv 단편, 재조합 IgG(rIgG) 단편, 단일쇄 항체 단편, 예컨대 단일쇄 가변 단편(scFv) 및 단일 도메인 항체(예를 들어, sdAb, sdFv, 나노바디) 단편을 포함하는 이의 기능성(항원 결합) 항체 단편을 포함하는 폴리클로날 및 모노클로날 항체를 포함한다. 이 용어는 면역글로불린의 유전적으로 조작된 및/또는 달리 변형된 형태, 예를 들어 인트라바디, 랩타바디, 키메라 항체, 완전 인간 항체, 인간화 항체 및 이중접합체 항체, 다중특이성, 예를 들어 이중특이성 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 탠덤 디-scFv 및 탠덤 트리-scFv를 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, 용어 "항체"는 이의 기능성 항체 단편을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 상기 용어는 또한 IgG 및 이의 하위부류(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgM, IgE, IgA 및 IgD를 포함하는 임의의 부류 또는 하위부류의 항체를 포함하는 온전한 또는 전장 항체를 포함한다.
- [0062] 용어 "VL" 또는 "VL" 및 "VH" 또는 "VH"는 각각 항체 경쇄 및 항체 중쇄로부터의 가변 결합 영역을 지칭한다. 특정 실시양태에서, VL은 카파(κ) 부류(또한 본원에서 "VK")이다. 특정 실시양태에서, VL은 람다(λ) 부류이다. 가변 결합 영역은 "상보성 결정 영역"(CDR) 및 "프레임워크 영역"(FR)으로 알려진 불연속적이고 잘 정의된 하위 영역을 포함한다. "상보성 결정 영역" 및 "CDR"이라는 용어는 "초가변 영역" 또는 "HVR"과 동의어이며 일반적으로 함께 항원 특이성 및/또는 항체의 결합 친화성을 부여하며, 여기서 연속적인 CDR(즉, CDR1 및 CDR2, CDR2 및 CDR3)은 프레임워크 영역에 의해 1차 구조에서 서로 분리된 항체 가변 영역 내의 아미노산 서열을 나타낸다. 각 가변 영역에는 3개의 CDR이 있다(HCDR1, HCDR2, HCDR3; LCDR1, LCDR2, LCDR3; 각각 CDRH 및 CDRL로도 지칭됨). 특정 실시양태에서, 항체 VH는 하기와 같이 4개의 FR 및 3개의 CDR을 포함하고: FR1-HCDR1-FR2-HCDR2-FR3-HCDR3-FR4; 항체 VL은 하기와 같이 4개의 FR 및 3개의 CDR을 포함한다: FR1-LCDR1-FR2-LCDR2-FR3-LCDR3-FR4. 일반적으로, VH 및 VL은 함께 각각의 CDR을 통해 항원 결합 부위를 형성한다.
- [0063] 본원에 사용된 CDR의 "변이체"는 최대 1-3개의 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 또는 비보존적 치환), 결실, 또는 이들의 조합을 갖는 CDR 서열의 기능성 변이체를 지칭한다.
- [0064] CDR 및 프레임워크 영역의 넘버링은 Kabat, Chothia, EU, IMGT, Contact, North, Martin 및 Aho 넘버링 방식과 같은 임의의 공지된 방법 또는 방식에 따를 수 있다(예를 들어, Kabat *et al.*, "Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services, Public Health Service National Institutes of Health, 1991, 5th ed.; Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)); Lefranc *et al.*, *Dev. Comp. Immunol.* 27:55, 2003; Honegger and Plueckthun, *J. Mol. Bio.* 309:657-670 (2001); North *et al.* *J Mol Biol.* (2011) 406:228-56; doi:10.1016/j.jmb.2010.10.030; Abhinandan and Martin, *Mol Immunol.* (2008) 45:3832-9. 10.1016/j.molimm.2008.05.022 참조). 이들 참고문헌의 항체 및 CDR 넘버링 시스템은 본원에 참조로 포함된다. 등가 잔기 위치에 주석을 달 수 있고 항원 수용체 넘버링 및 수용체 분류(ANARCI) 소프트웨어

웨어 도구(2016, Bioinformatics 15:298-300)를 사용하여 서로 다른 분자를 비교할 수 있다. 따라서, 하나의 넘버링 방식에 따라 본원에 제공된 예시적인 가변 도메인(VH 또는 VL) 서열의 CDR의 식별은 상이한 넘버링 방식을 사용하여 결정된 동일한 가변 도메인의 CDR을 포함하는 항체를 배제하지 않는다.

- [0065] 특정 실시양태에서, Kabat, Chothia, EU, IMGT, Martin(Enhanced Chothia), Contact, North 및 Aho 넘버링 방법을 포함하는 알려진 CDR 넘버링 방법 중 임의의 것을 사용하여 결정되어, 서열 번호 2, 26, 28, 31, 34, 37, 14, 39 및 41 중 어느 하나에 따른 VH 서열 및 서열 번호 8 또는 20 중 어느 하나에 따른 VL 서열로부터의 CDR을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편이 제공된다. 특정 실시양태에서, CDR은 IMGT 넘버링 방법에 따른다. 특정 실시양태에서, CDR은 CCG(Chemical Computing Group)에 의해 개발된 항체 넘버링 방법에 따르고; 예를 들어, MOE(Molecular Operating Environment) 소프트웨어(www.chemcomp.com)를 사용한다. 특정 실시양태에서, CDR은 Kabat 넘버링 방법에 따른다.
- [0066] 일부 실시양태에서, CDR은 IMGT 넘버링 방법에 따른다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 상보성 결정 영역(CDR)H1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하고;
- [0067] (i) CDRH1은 서열 번호 3, 32 또는 15 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1, 2 또는 3개의 산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;
- [0068] (ii) CDRH2는 서열 번호 4, 29, 35, 16 또는 42 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 1, 2 또는 3개의 산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;
- [0069] (iii) CDRH3은 서열 번호 5 또는 17 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;
- [0070] (iv) CDRL1은 서열 번호 9 또는 21 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;
- [0071] (v) CDRL2는 서열 번호 10 또는 22 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;
- [0072] (vi) CDRL3은 서열 번호 11 또는 23 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고,
- [0073] 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 예를 들어 IAV HA가 숙주 세포의 세포 표면 및/또는 비리온에서 발현되는 경우 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 시험관 내 감염 모델 및/또는 생체 내 동물 감염 모델 및/또는 인간에서 IAV 감염을 중화시킬 수 있으며, 선택적으로 시험관 내 감염 모델은 표적 세포와 슈도바이러스 또는 표적 세포와 살아있는 바이러스를 포함한다.
- [0075] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하고, 여기서 각각의 CDR은 독립적으로 표 1 및/또는 표 2에 제공된 바와 같은 HA-특이적 항체의 상응하는 CDR로부터 선택된다. 즉, 표 1 및/또는 표 2에 제공된 HA-특이적 항체로부터의 CDR의 모든 조합이 고려된다.
- [0076] 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 여기서 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 (i) 각각 3-5 및 9-11; (ii) 각각 3, 29, 5 및 9-11; (iii) 각각 32, 4, 5 및 9-11; (iv) 각각 3, 35, 5 및 9-11; (v) 각각 32, 35, 5 및 9-11; (vi) 각각 15-17 및 21-23; 또는 (vii) 각각 15, 42, 17 및 21-23의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 여기서 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 (i) 각각 3, 29, 5 및 9-11;

(ii) 각각 3, 35, 17 및 9-11; 또는 (iii) 각각 32, 35, 17 및 9-11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0077] 일부 실시양태에서, (1) 서열 번호 53의 아미노산 서열, 서열 번호 4, 29 및 35의 아미노산 서열 및 서열 번호 5 및 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH); 및 (2) 서열 번호 9-11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.

[0078] 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 여기서 (i) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나에 제시된 VH 아미노산 서열에 따른 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하고; (ii) VL은 서열 번호 2에 제시된 VL 아미노산 서열에 따른 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있다.

[0079] 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 여기서 (i) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나에 제시된 VH 아미노산 서열에 따른 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하고; (ii) VL은 서열 번호 8에 제시된 VL 아미노산 서열에 따른 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되며, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있다. 추가 실시양태에서, CDR은 IMGT, Kabat, Chothia, AhHo 또는 North 넘버링 시스템에 따른다.

[0080] 용어 "CL"은 "면역글로불린 경쇄 불변 영역" 또는 "경쇄 불변 영역", 즉, 항체 경쇄로부터의 불변 영역을 지칭한다. "CH"라는 용어는 항체 이소형에 따라 CH1, CH2 및 CH3(IgA, IgD, IgG) 또는 CH1, CH2, CH3 및 CH4 도메인(IgE, IgM)으로 더 나눌 수 있는 "면역글로불린 중쇄 불변 영역" 또는 "중쇄 불변 영역"을 지칭한다. 항체 중쇄의 Fc 영역은 본원에 추가로 기재되어 있다. 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 CL, CH1, CH2, 및 CH3 중 어느 하나 이상을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 CL, CH1, CH2 및 CH3 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, CL은 서열 번호 48의 아미노산 서열에 대해 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, CH1-CH2-CH3은 서열 번호 47 또는 서열 번호 49의 아미노산 서열에 대해 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 포유동물 세포주에서의 생산은 항체 중쇄의 하나 이상의 C-말단 리신을 제거할 수 있음이 이해될 것이다(예를 들어, Liu *et al.* *mAbs* 6(5):1145-1154 (2014) 참조). 따라서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 C-말단 리신 잔기가 존재하거나 부재하는 중쇄, CH1-CH3, CH3, 또는 Fc 폴리펩티드를 포함할 수 있고; 다시 말해서, 중쇄, CH1-CH3, 또는 Fc 폴리펩티드의 C-말단 잔기가 리신이 아닌 실시양태, 및 리신이 C-말단 잔기인 실시양태를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 본 개시내용의 복수의 항체 및/또는 항원 결합 단편을 포함하며, 여기서 하나 이상의 항체 또는 항원 결합 단편은 중쇄, CH1-CH3, 또는 Fc 폴리펩티드의 C-말단에 리신 잔기를 포함하지 않으며, 여기서 하나 이상의 항체 또는 항원 결합 단편은 중쇄, CH1-CH3, 또는 Fc 폴리펩티드의 C-말단에 리신 잔기를 포함한다.

[0081] "Fab"(항원 결합 단편)은 항원에 결합하는 항체의 일부이며 쇠간 디설파이드 결합을 통해 경쇄에 연결된 중쇄의 가변 영역 및 CH1을 포함한다. 각 Fab 단편은 항원 결합과 관련하여 1가이고, 즉 단일 항원 결합 부위가 있다. 항체의 펩신 처리는 2가 항원 결합 활성을 갖고 여전히 항원을 가교할 수 있는 2개의 디설파이드 결합된 Fab 단편에 대략 상응하는 큰 단일 F(ab')₂ 단편을 생성한다. Fab와 F(ab')₂는 모두 "항원 결합 단편"의 예이다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 CH1 도메인의 카복시 말단에 추가적인 소수의 잔기를 갖는다는 점에서 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)이 유리 티올기를 보유하는 Fab'에 대한 본원의 명칭이다. F(ab')₂ 항체 단편은 원래 그들 사이에 힌지 시스테인이 있는 Fab' 단편의 쌍으로 생성되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링도 알려져 있다.

[0082] Fab 단편은 예를 들어 펩티드 링커에 의해 연결되어 본원에서 "scFab"로도 지칭되는 단일쇄 Fab를 형성할 수 있다. 이들 실시양태에서, 천연 Fab에 존재하는 쇠간 디설파이드 결합은 존재하지 않을 수 있고, 링커는 단일 폴리펩티드 쇠에서 Fab 단편을 연결하거나 결합시키도록 전체 또는 부분적으로 작용한다. 중쇄 유래 Fab 단편(예를 들어, VH + CH1 또는 "Fd"를 포함하거나 이로 이루어지거나 본질적으로 이루어짐) 및 경쇄 유래 Fab 단편(예를 들어, VL + CL을 포함하거나 이로 이루어지거나 본질적으로 이루어짐)은 scFab을 형성하기 위해 임의의 배열로 연결될 수 있다. 예를 들어, scFab는 (중쇄 Fab 단편 - 링커 - 경쇄 Fab 단편) 또는 (경쇄 Fab 단편 - 링커

- 중쇄 Fab 단편)에 따라 N-말단에서 C-말단 방향으로 배열될 수 있다. scFab에서 사용하기 위한 펩티드 링커 및 예시적인 링커 서열은 본원에서 더욱 상세하게 논의된다.

[0083] "Fv"는 완전한 항원 인식 및 항원 결합 부위를 포함하는 작은 항체 단편이다. 이 단편은 일반적으로 단단한 비 공유 결합의 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 영역 도메인의 이량체로 구성된다. 그러나, 단일 가변 도메인(또는 항원에 대해 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)도 항원을 인식하고 결합하는 능력이 있지만, 일반적으로 전체 결합 부위보다 친화도가 더 낮다.

[0084] "sFv" 또는 "scFv"로도 약칭되는 "단일쇄 Fv"는 단일 폴리펩티드 쇠에 연결된 V_H 및 V_L 항체 도메인을 포함하는 항체 단편이다. 일부 실시양태에서, scFv 폴리펩티드는 scFv가 항원 결합을 위해 원하는 구조를 유지하거나 형성할 수 있게 하는 V_H 및 V_L 도메인 사이에 배치되고 이를 연결하는 폴리펩티드 링커를 포함한다. 이러한 펩티드 링커는 당업계에 잘 알려진 표준 기술을 사용하여 융합 폴리펩티드에 통합될 수 있다. scFv에 대한 리뷰는 [Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994); Borrebaeck 1995, *infra*]를 참조한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 V_H 도메인, V_L 도메인, 및 V_H 도메인을 V_L 도메인에 연결하는 펩티드 링커를 포함하는 scFv를 포함한다. 특정 실시양태에서, scFv는 V_H-링커-V_L 배향 또는 V_L-링커-V_H 배향일 수 있는 펩티드 링커에 의해 V_L 도메인에 연결된 V_H 도메인을 포함한다. 본 개시내용의 임의의 scFv는 V_L 도메인의 C-말단이 짧은 펩티드 서열에 의해 V_H 도메인의 N-말단에 연결되도록 조작될 수 있거나, 또는 그 반대로 조작될 수 있다(즉, (N)V_L(C)-링커-(N)V_H(C) 또는 (N)V_H(C)-링커-(N)V_L(C)). 대안적으로, 일부 실시양태에서, 링커는 V_H 도메인, V_L 도메인, 또는 둘 다의 N-말단 부분 또는 끝에 연결될 수 있다.

[0085] 펩티드 링커 서열은 예를 들어 (1) 유연한 확장 형태를 채택하는 능력; (2) 제1 및 제2 폴리펩티드 및/또는 표적 분자 상의 기능성 에피토프와 상호작용할 수 있는 2차 구조의 채택 불능 또는 능력의 결여; 및/또는 (3) 폴리펩티드 및/또는 표적 분자와 반응할 수 있는 소수성 또는 하전된 잔기의 결여 또는 상대적 결여에 기초해 선택될 수 있다. 링커 디자인(예를 들어, 길이)에 관한 다른 고려 사항에는 V_H 및 V_L이 기능성 항원 결합 부위를 형성할 수 있는 형태 또는 형태의 범위가 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 펩티드 링커 서열은 예를 들어 Gly, Asn 및 Ser 잔기를 함유한다. Thr 및 Ala와 같은 다른 거의 중성의 아미노산도 링커 서열에 포함될 수 있다. 링커로서 유용하게 사용될 수 있는 다른 아미노산 서열은 Maratea et al., Gene 40:39 46 (1985); Murphy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:8258 8262 (1986); 미국 특허 제4,935,233호, 및 미국 특허 제4,751,180호에 기재된 것을 포함한다. 링커의 다른 예시적이고 비제한적인 예는 예를 들어 Glu-Gly-Lys-Ser-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Glu-Ser-Lys-Val-Asp(Chaudhary et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1066-1070(1990)) 및 Lys-Glu-Ser-Gly-Ser-Val-Ser-Ser-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Phe-Arg-Ser-Leu-Asp(Bird et al., Science 242:423-426(1988)) 및 단일 반복으로 존재하거나 1 내지 5회 또는 그 이상 반복되는 경우 펜타머 Gly-Gly-Gly-Gly-Ser를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 링커가 사용될 수 있고, 일반적으로 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 15 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100개의 아미노산 길이 또는 약 200개 미만 아미노산 길이가 사용될 수 있고, 바람직하게는 가요성 구조를 포함하고(링커에 의해 연결된 두 영역, 도메인, 모티프, 단편 또는 모듈 사이의 형태적 이동을 위한 유연성 및 공간을 제공할 수 있음), 바람직하게는 생물학적으로 불활성이고/ 또는 인간에서 면역원성의 위험이 낮은 것이다.

[0086] scFv는 V_H 및 V_L 서열의 임의의 조합 또는 본원에 개시된 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3 서열의 임의의 조합을 사용하여 작제될 수 있다.

[0087] 일부 실시양태에서, 예를 들어, 제1 및 제2 폴리펩티드가 기능성 도메인을 분리하고 입체 간섭을 방지하는 데 사용할 수 있는 비필수 N-말단 아미노산 영역을 가지는 경우 링커 서열은 필요하지 않다.

[0088] 항체 개발 동안, 생식계열 가변(V), 연결(J) 및 다양성(D) 유전자 좌의 DNA가 재배열될 수 있고 암호화 서열에서 뉴클레오티드의 삽입 및/또는 결실이 발생할 수 있다. 체세포 돌연변이는 생성된 서열에 의해 암호화될 수 있고, 상응하는 공지 생식계열 서열을 참조하여 식별될 수 있다. 일부 상황에서, 항체의 원하는 특성(예를 들어, IAV HA 항원에 대한 결합)에 중요하지 않거나, 항체에 바람직하지 않은 특성을 부여하거나(예를 들어, 항체가 투여된 대상체에서 면역원성 위험 증가), 또는 둘 모두인 체세포 돌연변이는 상응하는 생식계열-암호화 아미노산 또는 상이한 아미노산으로 대체되어 항체의 바람직한 특성이 개선되거나 유지되고 항체의 바람직하지 않은 특성이 감소되거나 폐지된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 모 항체 또는 항원 결합 단편과 비교하여 가변 영역에 적어도 하나 이상의 생식계열-암호화된 아미노산을 포함하되,

단, 모 항체 또는 항원 결합 단편은 하나 이상의 체세포 돌연변이를 포함한다. 본 개시내용의 예시적인 IAV HA 항체의 가변 영역 및 CDR 아미노산 서열은 본원의 표 1에 제공된다.

[0089] 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 산화, 탈아미드화 및/또는 이성질체화의 원하지 않는 위험을 제거하기 위한 아미노산 변형(예를 들어, 치환 돌연변이)을 포함한다.

[0090] 또한 본원에 개시된 ("모") 항체와 비교하여 가변 영역(예를 들어, VH, VL, 프레임워크 또는 CDR)에서 하나 이상의 아미노산 변경을 포함하는 변이 항체가 본원에 제공되며, 여기서 변이 항체는 IAV HA 항원에 결합할 수 있다.

[0091] 특정 실시양태에서, VH는 서열 번호 2, 26, 28, 31, 34, 37, 14, 39 및 41 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열에 대해 적어도 80%(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 이상) 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며, 여기서 서열 번호 2, 26, 28, 31, 34, 37, 14, 39 또는 41에 대한 서열 변이는 각각 선택적으로 하나 이상의 프레임워크 영역에 포함되고/거나 서열 변이는 생식계열-암호화 아미노산에 대한 하나 이상의 치환을 포함하고/거나; (ii) VL은 서열 번호 8 또는 20 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열에 대해 적어도 80%(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 이상) 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며, 여기서 서열 번호 8 또는 20에 대한 서열 변이는 각각 선택적으로 하나 이상의 프레임워크 영역에 포함되고/거나 서열 변이는 생식계열-암호화 아미노산에 대한 하나 이상의 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, (i) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나; 또는 (ii) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 20의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0092] 일부 실시양태에서, VH 및 VL은 서열 번호 (i) 각각 2 및 8; (ii) 각각 26 및 8; (iii) 각각 28 및 8; (iv) 각각 31 및 8; (v) 각각 34 및 8; (vi) 각각 37 및 8; (vii) 각각 14 및 20; (viii) 각각 39 및 20; 또는 (ix) 각각 41 및 20 ; 또는 (x) 각각 57 및 58에 따른 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 다른 실시양태에서, VH 및 VL은 서열 번호 (i) 각각 2 및 20; (ii) 각각 26 및 20; (iii) 각각 28 및 20; (iv) 각각 31 및 20; (v) 각각 34 및 20; (vi) 각각 37 및 20; (v) 각각 14 및 8; (vi) 각각 39 및 8; 또는 (vii) 각각 41 및 8에 대해 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0093] 일부 실시양태에서, VH는 *VH6-1*, *DH3-3* 및 *JH6*에 의해 암호화되거나 그로부터 유도되고/거나, VL은 *VK3-20* 및 *JK3*에 의해 암호화되거나 그로부터 유도된다.

[0094] 특정 실시양태에서, VH는 표 1 및/또는 표 2에 기재된 임의의 VH 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며, VL은 표 1 및/또는 표 2에 기재된 임의의 VL 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, VH 및 VL은 서열 번호 (i) 각각 2 및 8; (ii) 각각 26 및 8; (iii) 각각 28 및 8; (iv) 각각 31 및 8; (v) 각각 34 및 8; (vi) 각각 37 및 8; (vii) 각각 14 및 20; (viii) 각각 39 및 20; 또는 (ix) 각각 41 및 20에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 다른 실시양태에서, VH 및 VL은 (i) 각각 2 및 20; (ii) 각각 26 및 20; (iii) 각각 28 및 20; (iv) 각각 31 및 20; (v) 각각 34 및 20; (vi) 각각 37 및 20; (v) 각각 14 및 8; (vi) 각각 39 및 8; (vii) 각각 41 및 8; 또는 (viii) 각각 57 및 58에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0095] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 단일특이성(예를 들어, 단일 에피토프에 결합)이거나 다중특이성(예를 들어, 다중 에피토프 및/또는 표적 분자에 결합)이다. 항체 및 항원 결합 단편은 다양한 형식으로 작성될 수 있다. Spiess et al., Mol. Immunol. 67(2):95 (2015), 및 Brinkmann and Kontermann, mAbs 9(2):182-212 (2017) (항체 형식 및 이의 제조 방법은 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 예시적인 항체 형식은 예를 들어 이중특이성 T 세포 인게이지(BiTE), DART, 노브-인트루-홀(Knobs-Into-Holes: KIH) 어셈블리, scFv-CH3-KIH 어셈블리, KIH 공통 경쇄 항체, TandAb, 트리플바디, 트리바이(TriBi) 미니바디, Fab-scFv, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')₂-scFv₂, 4가 HCab, 인트라바디, CrossMab, 이중 작용 Fab(DAF)(two-in-one 또는 four-in-one), DutaMab, DT-IgG, 전하 쌍, Fab-암 교환, 시드바디, 트리오맵, LUZ-Y 어셈블리, Fcab, κ λ-바디, 직교 Fab, DVD-IgG(예를 들어, 미국 특허 제8,258,268호, 이 형식은 그 전체가 본원에 참조로 포함됨), IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-

IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, Zy바디(Zybody) 및 DVI-IgG(four-in-one), 및 소위 FIT-Ig(예를 들어, PCT 공개 번호 WO 2015/103072, 이 형식은 그 전체가 참조로 본원에 포함됨), 소위 WuxiBody 형식(예를 들어, PCT 공개 번호 WO 2019/057122, 이 형식은 전체가 참조로 본원에 포함됨) 및 소위 In-Elbow-Insert Ig 형식(IEI-Ig; 예를 들어, PCT 공개 번호 WO 2019/024979 및 WO 2019/025391, 이 형식은 그 전체가 참조로 본원에 포함됨)를 포함한다.

[0096] 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 2개 이상의 VH 도메인, 2개 이상의 VL 도메인, 또는 둘 모두 (즉, 2개 이상의 VH 도메인 및 2개 이상의 VL 도메인)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항원 결합 단편은 형식 (N-말단에서 C-말단 방향) VH-링커-VL-링커-VH-링커-VL을 포함하며, 여기서 2개의 VH 서열은 동일하거나 상이할 수 있고 2개의 VL 서열은 동일하거나 상이할 수 있다. 이러한 연결된 scFv는 주어진 표적에 결합하도록 배열된 VH 및 VL 도메인의 임의의 조합을 포함할 수 있고, 2개 이상의 VH 및/또는 2개 이상의 VL을 포함하는 형식에서 1개, 2개 또는 그 이상의 상이한 에피토프 또는 항원이 결합될 수 있다. 다중 항원 결합 도메인을 포함하는 형식은 임의의 조합 또는 배향으로 VH 및/또는 VL 서열을 포함할 수 있음이 이해될 것이다. 예를 들어, 항원 결합 단편은 VL-링커-VH-링커-VL-링커-VH, VH-링커-VL-링커-VL-링커-VH, 또는 VL-링커-VH-링커-VH-링커-VL 형식을 포함할 수 있다.

[0097] 본 개시내용의 단일특이성 또는 다중특이성 항체 또는 항원 결합 단편은 VH 및 VL 서열의 임의의 조합 및/또는 본원에 개시된 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3 서열의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 이중특이성 또는 다중특이성 항체 또는 항원 결합 단편은 일부 실시양태에서 본 개시내용의 1개, 2개 또는 그 이상의 항원 결합 도메인(예를 들어, VH 및 VL)을 포함할 수 있다. 동일하거나 상이한 HA 에피토프에 결합하는 2개 이상의 결합 도메인이 존재할 수 있고, 본원에 제공된 바와 같은 이중특이성 또는 다중특이성 항체 또는 항원 결합 단편은 일부 실시양태에서 추가의 HA-특이적 결합 도메인을 포함할 수 있고/거나, 함께 상이한 항원 또는 병원체에 결합하는 결합 도메인을 포함할 수 있다.

[0098] 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 다중특이성; 예를 들어, 이중특이성, 삼중특이성 등일 수 있다.

[0099] 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편을 포함한다. "Fc"는 디설파이드에 의해 함께 고정된 두 항체 H쇄의 카복시 말단 부분(즉, IgG의 CH2 및 CH3 도메인)을 포함한다. Fc는 2개의 Fc 폴리펩티드(즉, 2개의 CH2-CH3 폴리펩티드)로 구성된 이량체를 포함할 수 있다. 항체 "효과기 기능"은 항체의 Fc 영역(천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인할 수 있는 생물학적 활성을 말하며, 항체 이소형에 따라 변한다. 항체 효과기 기능의 예는 다음을 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존성 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC); 식세포 작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향 조절; 및 B 세포 활성화. 본원에서 논의된 바와 같이, Fc-함유 폴리펩티드(예를 들어, 본 개시의 항체)의 하나 이상의 기능성을 변형(예를 들어, 개선, 감소, 또는 절제)하기 위해 Fc 도메인에 변형(예를 들어, 아미노산 치환)이 이루어질 수 있다. 이러한 기능은 예를 들어 Fc 수용체(FcR) 결합, 항체 반감기 조절(예를 들어, FcRn에 대한 결합에 의함), ADCC 기능, 단백질 A 결합, 단백질 G 결합 및 보체 결합을 포함한다. Fc 기능을 변형(예를 들어, 개선, 감소 또는 제거)하는 아미노산 변형은 예를 들어 T250Q/M428L, M252Y/S254T/T256E, H433K/N434F, M428L/N434S, E233P/L234V/L235A/G236+A327G/A330S/P331S, E333A, S239D/A330L/I332E, P257I/Q311, K326W/E333S, S239D/I332E/G236A, N297Q, K322A, S228P, L235E+E318A/K320A/K322A, L234A/L235A (본원에서 "LALA"로도 지칭됨) 및 L234A/L235A/P329G 돌연변이를 포함하고, 이 돌연변이는 InvivoGen(2011)에 의해 공개된 "Engineered Fc Regions"에 요약되었고 주석이 달렸으며, invivogen.com/PDF/review/review-Engineered-Fc-Regions-invivogen.pdf?utm_source=review&utm_medium=pdf&utm_campaign=review&utm_content=Engineered-Fc-Regions에서 온라인으로 이용 가능한 상기 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0100] 예를 들어, 보체 캐스케이드를 활성화하기 위해 면역글로불린 분자(들)가 항원 표적에 부착될 때 C1q 단백질 복합체는 적어도 두 분자의 IgG1 또는 한 분자의 IgM에 결합할 수 있다(아미노산 잔기 318 내지 337을 포함하는 중쇄 영역이 보체 고정에 관여한다고 기재한 Ward, E. S., and Ghetie, V., *Ther. Immunol.* 2 (1995) 77-94). Burton, D. R., (*Mol. Immunol.* 22 (1985) 161-206)). Duncan, A. R. and Winter, G. (*Nature* 332 (1988) 738-740)는 부위 지정 돌연변이 유발을 사용하여 Glu318, Lys320 및 Lys322가 C1q에 대한 결합 부위를 형성한다고 보고하였다. C1q의 결합에서 Glu318, Lys320 및 Lys 322 잔기의 역할은 보체 매개 용해를 억제하는 이들 잔기를 함유하는 짧은 합성 펩티드의 능력에 의해 확인되었다.

- [0101] 예를 들어, FcR 결합은 조혈 세포를 포함하는 세포 상의 특수화된 세포 표면 수용체인 Fc 수용체(FcR)와 (항체의) Fc 부분의 상호작용에 의해 매개될 수 있다. Fc 수용체는 면역글로불린 슈퍼패밀리에 속하며 면역 복합체의 식세포 작용에 의한 항체 코팅 병원체의 제거와 항체 의존성세포 매개 세포독성을 통해 적혈구 및 해당 항체로 코팅된 다양한 기타 세포 표적(예를 들어, 종양 세포)의 용해를 매개하는 것으로 나타났다(ADCC; Van de Winkel, J. G., 및 Anderson, C. L., *J. Leukoc. Biol.* 49 (1991) 511-524). FcR은 면역글로불린 부류에 대한 특이성으로 정의된다. IgG 항체에 대한 Fc 수용체는 Fc γ R, IgE는 Fc ϵ R, IgA는 Fc α R 등으로 지칭되고, 신생아의 Fc 수용체는 FcRn으로 지칭된다. Fc 수용체 결합은 예를 들어 Ravetch, J. V., and Kinet, J. P., *Annu. Rev. Immunol.* 9 (1991) 457-492; Capel, P. J., et al., *Immunomethods* 4 (1994) 25-34; de Haas, M., et al., *J Lab. Clin. Med.* 126 (1995) 330-341; 및 Gessner, J. E., et al., *Ann. Hematol.* 76 (1998) 231-248에 기재되어 있다.
- [0102] 천연 IgG 항체(Fc γ R)의 Fc 도메인에 의한 수용체의 가교화는 식세포 작용, 항체 의존적 세포 독성 및 염증 매개체의 방출뿐만 아니라, 면역 복합체 제거 및 항체 생산 조절을 비롯한 다양한 효과기 기능을 촉발한다. 수용체(예를 들어, Fc γ R)의 가교를 제공하는 Fc 모이어티가 본원에서 고려된다. 인간에서, Fc γ R의 3가지 부류가 지금까지 특징되었다: (i) 단량체 IgG에 높은 친화도로 결합하고 대식세포, 단핵구, 호중구 및 호산구에서 발현되는 Fc γ RI(CD64); (ii) 복합 IgG에 중간 내지 낮은 친화도로 결합하고 특히 백혈구에서 널리 발현되며 항체 매개 면역의 중심 역할을 하는 것으로 여겨지며 Fc γ RIIA, Fc γ RIIB 및 Fc γ RIIC로 분류될 수 있고, 면역계에서 다른 기능을 수행하지만 IgG-Fc에 대해 유사한 낮은 친화도로 결합하며 이러한 수용체의 엑토도메인은 매우 상동성인 Fc γ RII(CD32); 및 (iii) 중간에서 낮은 친화도로 IgG에 결합하고 NK 세포, 대식세포, 호산구, 일부 단핵구 및 T 세포에서 발견되고 ADCC를 매개하는 것으로 여겨지는 Fc γ RIIIA; 및 호중구에서 고도로 발현되는 Fc γ RIIIB의 두 가지 형태로 발견되는 Fc γ RIII(CD16).
- [0103] Fc γ RIIA는 사멸에 관여하는 많은 세포(예를 들어, 대식세포, 단핵구, 호중구)에서 발견되며 사멸 과정을 활성화할 수 있는 것으로 보인다. Fc γ RIIB는 억제 과정에서 역할을 하는 것으로 보이며 B 세포, 대식세포, 비만 세포 및 호산구에서 발견된다. 중요하게도, 모든 Fc γ RIIB의 75%가 간에서 발견되는 것으로 나타났다(Ganesan, L. P. et al., 2012: "Fc γ Ib on liver sinusoidal endothelium clears small immune complexes," *Journal of Immunology* 189: 4981-4988). Fc γ RIIB는 LSEC라고 하는 간 정현과 내피에서 풍부하게 발현되며, 간의 쿠퍼 세포에서 LSEC는 작은 면역 복합체 제거의 주요 부위이다(Ganesan, L. P. et al., 2012: Fc γ RIIb on liver sinusoidal endothelium clears small immune complexes. *Journal of Immunology* 189: 4981-4988).
- [0104] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 Fc γ RIIb, 특히 Fc 영역, 예를 들어 IgG-유형 항체에 대한 결합을 위한 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편을 포함한다. 또한, [Chu, S. Y. et al., 2008: Inhibition of B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and Fc γ RIIb with Fc-engineered Antibody. *Molecular Immunology* 45, 3926-3933]에 의해 기술된 바와 같이, 돌연변이 S267E 및 L328F를 도입하여 Fc γ RIIB 결합을 향상시키기 위해 Fc 부분을 조작하는 것이 가능하다. 이에 따라 면역 복합체의 제거가 향상될 수 있다(Chu, S., et al., 2014: Accelerated Clearance of IgE In Chimpanzees Is Mediated By Xmab7195, An Fc-Engineered Antibody With Enhanced Affinity For Inhibitory Receptor Fc γ RIIB. *Am J Respir Crit, American Thoracic Society International Conference Abstracts*). 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 특히 [Chu, S. Y. et al., 2008: Inhibition of B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and Fc γ RIIb with Fc-engineered antibodies. *Molecular Immunology* 45, 3926-3933]에 기술된 바와 같이, 돌연변이 S267E 및 L328F를 가지는 조작된 FC 부분을 포함한다.
- [0105] B 세포에서 Fc γ RIIB는 추가 면역글로불린 생산을 억제하고 예를 들어 IgE 부류로의 이소형 전환을 억제하는 기능을 할 수 있다. 대식세포에서 Fc γ RIIB는 Fc γ RIIA를 통해 매개되는 식균작용을 억제하는 것으로 생각된다. 호산구 및 비만 세포에서 B형은 IgE가 별도의 수용체에 결합하여 이러한 세포의 활성화를 억제하는 데 도움이 될 수 있다.
- [0106] Fc γ RI 결합과 관련하여, E233-G236, P238, D265, N297, A327 및 P329 중 적어도 하나의 천연 IgG의 변형은 Fc γ RI에 대한 결합을 감소시킨다. 위치 233-236의 IgG2 잔기는 상응하는 위치 IgG1 및 IgG4로 치환되어 Fc γ RI에 대한 IgG1 및 IgG4의 결합을 10³배 감소시키고 항체 감수성 적혈구에 대한 인간 단핵구 반응을 제거한다(Armour, K. L., et al. *Eur. J. Immunol.* 29 (1999) 2613-2624).
- [0107] Fc γ RII 결합과 관련하여 Fc γ RIIA에 대한 감소된 결합이 예를 들어 E233-G236, P238, D265, N297, A327,

P329, D270, Q295, A327, R292 및 K414 중 적어도 하나의 IgG 돌연변이에 대해 발견된다.

- [0108] 인간 Fc γ R1IA의 두 가지 대립형질은 더 높은 친화도로 IgG1 Fc에 결합하는 "H131" 변이체와 더 낮은 친화도로 IgG1 Fc에 결합하는 "R131" 변이체이다. 예를 들어, Bruhns *et al.*, *Blood* 113:3716-3725 (2009) 참조.
- [0109] Fc γ R1II 결합과 관련하여, Fc γ R1IIA에 대한 감소된 결합이 예를 들어 E233-G236, P238, D265, N297, A327, P329, D270, Q295, A327, S239, E269, E293, Y296, V303, A327, K338 및 D376의 적어도 하나의 돌연변이에 대해 발견된다. Fc 수용체에 대한 인간 IgG1의 결합 부위 매핑, 상기 언급된 돌연변이 부위, 및 Fc γ R1 및 Fc γ R1IA에 대한 결합을 측정하는 방법은 Shields, R. L., *et al.*, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 6591-6604에 기재되어 있다.
- [0110] 인간 Fc γ R1IIA의 두 가지 대립형질은 IgG1 Fc에 더 낮은 친화도로 결합하는 "F158" 변이체와 더 높은 친화도로 IgG1 Fc에 결합하는 "V158" 변이체이다. 예를 들어, Bruhns *et al.*, *Blood* 113:3716-3725 (2009) 참조.
- [0111] Fc γ R1I에 대한 결합과 관련하여 천연 IgG Fc의 두 영역은 Fc γ R1I와 IgG 사이, 즉, (i) IgG Fc의 하부 힌지 부위, 특히 아미노산 잔기 L, L, G, G(234 - 237, EU 넘버링), 및 (ii) IgG Fc의 CH2 도메인의 인접 영역, 특히 예를 들어 P331 영역에서 하부 힌지 영역에 인접한 상부 CH2 도메인의 루프 및 가닥의 상호작용에 관여하는 것으로 보인다(Wines, B.D., *et al.*, *J. Immunol.* 2000; 164: 5313 - 5318). 또한 Fc γ R1은 IgG Fc의 동일한 부위에 결합하는 것으로 보이는 반면 FcRn과 단백질 A는 CH2-CH3 경계면에 있는 것으로 보이는 IgG Fc의 다른 부위에 결합한다(Wines, B.D., *et al.*, *J. Immunol.* 2000; 164: 5313 - 5318).
- [0112] (하나 이상의) Fc γ 수용체에 대한 본 개시내용의 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편의 결합 친화도를 증가시키는 (예를 들어, 참조 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편, 또는 돌연변이(들) 포함하지 않는 것에 비해) 돌연변이가 또한 고려된다. 예를 들어, Delillo and Ravetch, *Cell* 161(5):1035-1045 (2015) 및 Ahmed *et al.*, *J. Struct. Biol.* 194(1):78 (2016) 참조 - Fc 돌연변이 및 기술이 본원에 참고로 포함됨 -.
- [0113] 본원에 개시된 실시양태 중 임의의 것에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 G236A; S239D; A330L; 및 I332E로부터 선택된 돌연변이; 또는 이들 중 임의의 2개 이상을 포함하는 조합; 예를 들어, S239D/I332E; S239D/A330L/I332E; G236A/S239D/I332E; G236A/A330L/I332E(본원에서 "GAALIE"로도 지칭됨); 또는 G236A/S239D/A330L/I332E를 포함하는 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편은 S239D를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편은 위치 239에서 S를 포함한다(EU 넘버링).
- [0114] 특정 실시양태에서, Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편은 FcRn 결합에 관여하는 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편의 적어도 일부를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 특정 실시양태에서, Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편은 (예를 들어, 약 6.0의 pH에서) FcRn에 대한 결합 친화성을 개선하는(예를 들어, 그에 대한 결합을 향상시키는) 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하고, 이에 의해 일부 실시양태에서, Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편을 포함하는 분자의 생체 내 반감기가 (예를 들어, 참조 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편 또는 달리 동일하지만 변형(들)을 포함하지 않는 항체와 비교하여) 연장된다. 특정 실시양태에서, Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편은 IgG Fc를 포함하거나 이로부터 유래되고 반감기 연장 돌연변이는 다음 중 어느 하나 이상을 포함한다: M428L; N434S; N434H; N434A; N434S; M252Y; S254T; T256E; T250Q; P257I Q311I; D376V; T307A; E380A(EU 넘버링). 특정 실시양태에서, 반감기 연장 돌연변이는 M428L/N434S(본원에서 "MLNS"로도 지칭됨)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 반감기 연장 돌연변이는 M252Y/S254T/T256E를 포함한다. 특정 실시양태에서, 반감기 연장 돌연변이는 T250Q/M428L을 포함한다. 특정 실시양태에서, 반감기 연장 돌연변이는 P257I/Q311I를 포함한다. 특정 실시양태에서, 반감기 연장 돌연변이는 P257I/N434H를 포함한다. 특정 실시양태에서, 반감기 연장 돌연변이는 D376V/N434H를 포함한다. 특정 실시양태에서, 반감기 연장 돌연변이는 T307A/E380A/N434A를 포함한다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 치환 돌연변이 M428L/N434S를 포함하는 Fc 부분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 치환 돌연변이 G236A/A330L/I332E를 포함하는 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 G236A 돌연변이, A330L 돌연변이, 및 I332E 돌연변이(GAALIE)를 포함하고 S239D 돌연변이를 포함하지 않는 (예를 들어, IgG) Fc 부분을 포함한다 (예를 들어, 위치 239에서 천연 S를 포함한다). 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 치환 돌연변이: M428L/N434S 및 G236A/A330L/I332E를 포함하고 선택적으로 S239D를 포함하지 않는 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편을 포함한다(예를 들어, 239에서 S를 포함). 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 치환 돌연변이: M428L/N434S 및 G236A/S239D/A330L/I332E를 포함하는 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편을 포함한다.

- [0116] 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 글리코실화를 변경하는 돌연변이를 포함하고, 여기서 글리코실화를 변경하는 돌연변이는 N297A, N297Q 또는 N297G를 포함하고/하거나 항체 또는 항원 결합 단편은 부분적으로 또는 완전히 비글리코실화되고/거나 부분적으로 또는 완전히 비푸코실화된다. 숙주 세포주 및 부분적으로 또는 완전히 비글리코실화된 또는 부분적으로 또는 완전히 비푸코실화된 항체 및 항원 결합 단편을 제조하는 방법은 공지되어 있다(예를 들어, PCT 공개 번호 WO 2016/181357; Suzuki *et al. Clin. Cancer Res.* 13(6):1875-82 (2007); Huang *et al. MAbs* 6:1-12 (2018)).
- [0117] 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 검출가능한 수준의 항체 또는 항원 결합 단편이 대상체에서 발견될 수 없는 경우에도(즉, 항체 또는 항원 결합 단편이 투여 후 대상체로부터 제거된 경우) 대상체에서 생체 내에서 지속적인 보호를 유도할 수 있다. 이러한 보호는 본원에서 백신 효과로 지칭된다. 이론에 얽매이지 않고, 수지상 세포는 항체와 항원의 복합체를 내재화한 후 항원에 대한 내인성 면역 반응을 유도하거나 이에 기여할 수 있다고 믿어진다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 예를 들어, 항원에 대한 T 세포 면역을 유도할 수 있는 수지상 세포를 활성화할 수 있는 G236A, A330L 및 I332E를 포함하는 Fc에서의 돌연변이와 같은 하나 이상의 변형을 포함한다.
- [0118] 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 CH2(또는 이의 단편, CH3(또는 이의 단편), 또는 CH2 및 CH3을 포함하는 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 CH2, CH3, 또는 둘 모두는 임의의 이소형일 수 있고 각각 상응하는 야생형 CH2 또는 CH3과 비교하여 아미노산 치환 또는 다른 변형을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 Fc는 결합하여 이량체를 형성하는 2개의 CH2-CH3 폴리펩티드를 포함한다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 IgG1 항체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간 IgG1 항체는 카파 경쇄를 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간 IgG1 항체는 야생형 Fc를 포함한다. 특정 다른 실시양태에서, 인간 IgG1 항체는 Fc에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간 IgG1 항체는 Fc에 M428L 및 N434S 돌연변이를 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간 IgG1 항체는 Fc에 G236A, A330L 및 I332E 돌연변이를 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간 IgG1 항체는 Fc에 M428L, N434S, G236A, A330L 및 I332E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간 IgG1 항체는 야생형 IgG1 Fc에 비해 Fc에 어떤 다른 돌연변이도 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 인간 IgG1 항체는 서열 번호 37의 VH 아미노산 서열 및 서열 번호 8의 VL 아미노산 서열을 포함한다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 47 또는 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CH1-CH3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 결합 단편은 서열 번호 48에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CL을 포함한다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 (i) 중쇄는 (1) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 도메인(VH), 및 (2) 서열 번호 47 또는 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CH1-CH3을 포함하거나 이로 이루어지고; (ii) 경쇄는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 도메인(VL), 및 (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CL을 포함하거나 이로 이루어진 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하고, 여기서 (i) 2개의 중쇄 각각은 (1) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 도메인(VH) 및 (2) 서열 번호 47 또는 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CH1-CH3을 포함하거나 이로 이루어지고; (ii) 2개의 경쇄 각각은 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 도메인(VL), 및 (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CL을 포함하거나 이로 이루어진 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 서열 번호 50 또는 51의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 및 서열 번호 52를 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 각각 서열 번호 50 또는 51의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 2개의 중쇄, 및 각각 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 2개의 경쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하거나

이로 이루어진 중쇄, 및 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 각각 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 2개의 중쇄 및 각각 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 2개의 경쇄를 포함한다.

[0126] 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 모노클로날일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"(mAb)는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉, 집단을 포함하는 개별 항체는 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다(일부 경우에는 미량). 모노클로날 항체는 단일 항원 부위에 대해 매우 특이적이다. 또한, 상이한 에피토프에 대해 지시되는 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원의 단일 에피토프에 대해 지시된다. 모노클로날 항체는 특이성과 더불어 다른 항체에 오염되지 않은 상태로 합성될 수 있다는 장점이 있다. 용어 "모노클로날"은 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안된다. 예를 들어, 본 발명에 유용한 모노클로날 항체는 Kohler *et al.*, *Nature* 256:495 (1975)에 의해 최초로 기술된 하이브리도마 방법론에 의해 제조될 수 있거나, 또는 박테리아, 진핵 동물 또는 식물 세포에서 재조합 DNA 방법을 사용하여 제조될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호 참조). 모노클로날 항체는 또한 예를 들어, Clackson *et al.*, *Nature*, 352:624-628 (1991) 및 Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581-597 (1991)에 기재된 기술을 이용하여 파리 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 모노클로날 항체는 또한 PCT 공개 번호 WO 2004/076677 A2에 개시된 방법을 사용하여 얻을 수 있다.

[0127] 본 개시내용의 항체 및 항원 결합 단편은 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동이나,쇄(들)의 나머지 부분은 다른 종에서 유래하거나 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 "키메라 항체" 뿐만 아니라 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 그러한 항체의 단편을 포함한다(미국 특허 제 4,816,567호; 5,530,101호 및 7,498,415호; 및 Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984) 참조). 예를 들어, 키메라 항체는 인간 및 비인간 잔기를 포함할 수 있다. 또한, 키메라 항체는 수용자 항체 또는 도너 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 성능을 더욱 개선하기 위해 수행된다. 자세한 내용은 Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988); 및 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)를 참조한다. 키메라 항체는 또한 영장류화 항체 및 인간화 항체를 포함한다.

[0128] "인간화 항체"는 일반적으로 인간이 아닌 공급원으로부터 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는 인간 항체로 간주된다. 이러한 비인간 아미노산 잔기는 전형적으로 가변 도메인에서 취해진다. 인간화는 인간 항체의 상응하는 서열을 비인간 가변 서열로 치환함으로써 Winter와 동료들의 방법에 따라 수행될 수 있다(Jones *et al.*, *Nature*, 321:522-525 (1986); Reichmann *et al.*, *Nature*, 332:323-327 (1988); Verhoeyen *et al.*, *Science*, 239:1534-1536 (1988)). 따라서, 이러한 "인간화" 항체는 온전한 인간 가변 도메인보다 실질적으로 더 적은 양의 비-인간 종의 상응하는 서열로 치환된 키메라 항체(미국 특허 제4,816,567호; 5,530,101호 및 7,498,415호)이다. 일부 예에서, "인간화" 항체는 비-인간 세포 또는 동물에 의해 생성되고 인간 서열, 예를 들어 HC 도메인을 포함하는 항체이다.

[0129] "인간 항체"는 인간에 의해 생성되는 항체에 존재하는 서열(즉, 인간 항체-암호화 유전자에 의해 암호화되는 서열)만을 함유하는 항체이다. 그러나, 본원에 사용된 바와 같이, 인간 항체는 본원에 기재된 변형 및 변이 서열을 포함하여, 자연 발생 인간 항체(예를 들어, 인간으로부터 단리된 항체)에서 발견되지 않는 잔기 또는 변형을 포함할 수 있다. 이들은 전형적으로 항체 성능을 추가로 개선하거나 향상시키기 위해 만들어진다. 일부 경우에는 인간 항체가 형질전환 동물에 의해 생산된다. 예를 들어, 미국 특허 제5,770,429호; 6,596,541호 및 7,049,426호 참조.

[0130] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라, 인간화, 또는 인간이다.

[0131] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편을 기술하거나 특정화하기 위해 다양한 약동학("PK") 파라미터가 사용된다. PK 파라미터를 평가하기 위한 항체 혈청 농도의 수집에 관한 세부사항은 본원의 실시예와 관련하여 설명된다. 용어 " $t_{1/2}$ " 또는 "반감기"는 대상체에게 투여된 약학적 조성물에 포함된 항체 또는 항원 결합 단편의 소실 반감기를 의미한다. 용어 " C_{last} "는 일반적으로 최종 측정 가능한 혈장 농도를 의미한다(즉, 그에 뒤이어 물질은 혈장에서 측정 가능한 농도로 존재하지 않음).

[0132] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 (i) H1N1 IAV - 여기서 선택적으로 H1N1 IAV는

A/PR8/34를 포함함 -; 및/또는 (ii) H3N2 IAV - 여기서 선택적으로 H3N2 IAV는 A/Hong Kong/68을 포함함 -에 의한 감염을 예방 및/또는 약독화할 수 있다.

[0133] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편의 투여 후 선택적으로 (i) 최대 15일 동안, 또는 (ii) 15일 이상 동안 IAV 감염을 갖는 대상체에서 체중 감소를 예방하거나 감소시킬 수 있으며, 여기서 체중 감소를 예방하거나 감소시키는 것은 IAV 감염을 갖는 비치로 참조 대상체에 대한 것이다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 IAV 감염을 갖는 대상체에서 10% 초과와 체중 감소를 예방할 수 있으며, 여기서 체중 감소는 IAV 감염 직전 또는 초기 단계의 대상체의 체중을 참조하여 결정된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 IAV 감염이 있는 비치로 참조 대상의 생존과 비교하여 IAV 감염이 있는 대상체의 생존을 연장할 수 있다.

[0134] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 마우스 (예를 들어, tg32 마우스)에서 다음의 생체 내 반감기를 갖는다: (i) 약 7일 내지 약 12.2일, 약 8일 내지 약 11일, 약 8.5일 내지 약 10.5일, 또는 약 9일 내지 약 10.5일의 범위; (ii) 8일 내지 11일, 또는 8.5일 내지 10.5일, 또는 9일 내지 10일의 범위; (iii) 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12.0, 12.1, 또는 12.2일; (iv) 약 9.5일 내지 약 12.5일, 약 10일 내지 11.5일의 범위; (v) 10일 내지 11일, 또는 10.5일 내지 11일의 범위; (vi) 10일 내지 11.5일, 또는 10.5일 내지 11일, 또는 10일 내지 11일의 범위; 및/또는 (vii) 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12.0, 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 또는 12.5일.

[0135] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 HA에 특이적으로 결합하고 HA가 아닌 표적에는 결합하지 않거나 특이적으로 결합하지 않는다.

[0136] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 H1, H2, H3, H4, H5, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H17 및 H18 중 어느 하나 이상의 IAV 아형에 결합할 수 있다.

[0137] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 대상체의 IAV 감염을 예방하거나 약화시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 (i) H1N1 IAV - 여기서 선택적으로 H1N1 IAV는 A/California/07/2009, A/PR/8/34, 및 A/Solomon Islands/3/06 중 어느 하나 이상을 포함함 -; 및 (ii) H3N2 IAV - 여기서 선택적으로 H3N2 IAV는 A/Aichi/2/68, A/Brisbane/10/07, 및 A/Hong Kong/68 중 어느 하나 이상을 포함함 -를 포함한다.

[0138] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 (iii) 선택적으로 A/California/07/2009에 의한 H1N1 IAV 감염을 약 10^3 ng/mL 내지 약 10^4 ng/mL의 범위, 선택적으로 2,000 ng/mL 내지 6,000 ng/mL의 범위(예를 들어, 2,000, 2,500, 3,000, 3,500, 4,000, 4,500, 5,000, 5,500, 또는 6,000 ng/mL)의 IC50으로 중화시킬 수 있고/거나; (iv) 선택적으로 A/Aichi/2/68에 의한 H3N2 IAV 감염을 10^3 ng/mL 내지 10^4 ng/mL의 범위, 3,000 ng/mL 내지 10,000 ng/mL의 범위의 IC50으로 중화할 수 있다.

[0139] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 (i) 그룹 1 IAV - 여기서 선택적으로 그룹 1 IAV는 H5 IAV를 포함하거나 H5 IAV이고, 추가로 선택적으로 H5 IAV는 H5/VN/11/94 pp를 포함하거나 H5/VN/11/94 pp임 -; 및 (ii) 그룹 2 IAV - 여기서 선택적으로 그룹 2 IAV는 H7 IAV를 포함하거나 H7 IAV이고, 추가로 선택적으로 H7 IAV H7/IT/99 pp를 포함하거나 H7/IT/99 pp임 -에 의한 감염을 중화할 수 있고, 선택적으로 여기서 감염의 중화는 IAV로 위형화된 바이러스를 사용하여 결정된다.

[0140] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 (iii) 그룹 1 IAV, 선택적으로 H5/VN/11/94에 의한 감염을 약 1 ng/mL 내지 약 8 ng/mL의 범위(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 ng/mL)의 IC50로 중화할 수 있고; (iv) 그룹 2 IAV, 선택적으로 H7/IT/99pp에 의한 감염을 약 10 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 IC50로 중화할 수 있다.

[0141] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 선택적으로 F158 대립유전자인 인간 Fc γ RIIIa를 활성화할 수 있다.

[0142] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 선택적으로 H131 대립유전자인 인간 Fc γ RIIIa를 활성화할 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성화는 항체 또는 항원 결합 단편을 IAV로 감염된 표적 세포(예를 들

어, A549 세포)와 인큐베이션(예를 들어 20시간)한 후 (i) (a) 인간 $\text{Fc}\gamma\text{RIIIa}$ (선택적으로 F158 대립유전자), 및/또는 (b) 인간 $\text{Fc}\gamma\text{RIIIa}$ (선택적으로 H131 대립유전자) 및 (ii) 루시페라제 수용체와 같은 리포터를 암호화하는 서열에 작동가능하게 연결된 NFAT 발현 조절 서열을 포함하는 숙주 세포(선택적으로 Jurkat 세포)를 사용하여 결정된다.

[0143] 특정 실시양태에서, 활성화는 항체 또는 항원 결합 단편을 (1) H1N1 IAV로 감염된 표적 세포 - 여기서 선택적으로 H1N1 IAV는 A/PR/8/34이고, 선택적으로 감염은 6의 감염 다중도(MOI)를 가짐 -; 및/또는 (2) H3N2 IAV로 감염된 표적 세포 - 여기서 선택적으로 H3N2 IAV는 A/Aichi/2/68이고, 선택적으로 감염은 18의 감염 다중도(MOI)를 가짐 -와 인큐베이션한 후 결정된 바와 같다.

[0144] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 4.5 ng/mL 미만, 4.0 ng/mL 이하, 3.0 ng/mL 이하, 2.5 ng/mL 이하, 2.0 ng/mL 이하, 1.5 ng/mL 이하, 1.0 ng/mL 이하, 0.9 ng/mL 이하, 0.8 ng/mL 이하, 0.7 ng/mL 이하, 0.6 ng/mL 이하, 0.5 ng/mL 이하, 0.4 ng/mL 이하, 0.3 ng/mL 이하, 또는 0.2 ng/mL 이하의 IC50으로 H5 슈도바이러스에 의한 감염을 중화할 수 있다.

[0145] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 약 0.2 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 2.0 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 1.5 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 1.0 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 0.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 2.0 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 1.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 1.0 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 2.0 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 1.5 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 2.0 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 2.5 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 2.5 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 2.5 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 2.5 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 3.0 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 3.0 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 3.0 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 3.5 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 3.5 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 4.0 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL 범위의 IC50으로 H5 슈도바이러스에 의한 감염을 중화할 수 있다.

[0146] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 약 0.6 ng/mL, 약 0.5 ng/mL, 약 0.4 ng/mL, 약 0.3 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL의 IC50으로 H5 슈도바이러스에 의한 감염을 중화할 수 있다.

[0147] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 0.7 ng/mL 이하, 0.6 ng/mL 이하, 0.5 ng/mL 이하, 0.4 ng/mL 이하, 0.3 ng/mL 이하, 또는 0.20 ng/mL 이하의 IC50으로 H5 슈도바이러스에 의한 감염을 중화할 수 있다.

[0148] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 (i) 약 850 ng/mL 내지 약 4,500 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,000 ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염; 및/또는 (ii) 약 300 ng/mL 내지 약 2,800 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 7,600 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염을 중화할 수 있다.

[0149] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 (i) 약 880 ng/mL 내지 약 1,120 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,050 ng/mL 내지 약 1,680 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염; (ii) 약 300 ng/mL 내지 약 2,100 ng/mL 범위의 IC50 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 2,700 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염; (iii) 약 1,100 ng/mL 내지 약 2,700 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,040 ng/mL 내지 약 4,540 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염; (iv) 약 500 ng/mL 내지 약 2,420 ng/mL 범위의 IC50 및/또는 약 680 ng/mL 내지 약 4,570 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염; (v) 약 1,030 ng/mL 내지 약 1,680 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,780 ng/mL 내지 약 4,760 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염; (vi) 약 440 ng/mL 내지 약 2,540 ng/mL 범위의 IC50 및/또는 약 450 ng/mL 내지 약 4,250 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염; (vii) 약 1,950 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 2,420

ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염; 및/또는 (viii) 약 880 ng/mL 내지 약 2,820 ng/mL 범위의 IC50 및/또는 약 1,170 ng/mL 내지 약 7,630 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염을 중화할 수 있다.

[0150] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 (i) 약 850 ng/mL 내지 약 2000 ng/mL(예를 들어, 약 880 ng/mL, 약 1,000 ng/mL, 약 1100 ng/mL, 약 2,000 ng/mL) 범위의 IC50, 및/또는 약 1050 ng/mL 내지 약 2,400 ng/mL(예를 들어, 약 1,050 ng/mL, 약 1850 ng/mL, 약 1,780 ng/mL, 약 2,400 ng/mL) 범위의 IC90으로 H1N1 A/PR/8/34 IAV에 의한 감염; (ii) 약 1,100 ng/mL 내지 약 2,700 ng/mL(예를 들어, 약 1,100 ng/mL, 약 1,680 ng/mL, 약 1950 ng/mL, 약 2,700 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 1680 ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL(예를 들어, 약 1680 ng/mL, 약 4,500 ng/mL, 약 4700 ng/mL, 약 5,400 ng/mL) 범위의 IC90으로 H1N1 A/Solomon Islands/3/06 IAV에 의한 감염; (iii) 약 2,100 ng/mL 내지 약 2,900 ng/mL(예를 들어, 약 2,100 ng/mL, 약 2,400 ng/mL, 약 2,500 ng/mL, 약 2,800 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 2,700 ng/mL 내지 약 7,600 ng/mL(예를 들어, 약 2,700 ng/mL, 약 4,200, 약 4,500 ng/mL, 약 7,600 ng/mL) 범위의 IC90으로 H3N2 A/Aichi/2/68 IAV에 의한 감염; (iv) 약 300 ng/mL 내지 약 880 ng/mL(예를 들어, 약 300 ng/mL, 약 440 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 880 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 1,200 ng/mL(예를 들어, 약 350 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 680 ng/mL, 약 1,200 ng/mL) 범위의 IC90으로 H3N2 A/Brisbane/10/07 IAV에 의한 감염; (v) 약 3,100 ng/mL 내지 약 4,500 ng/mL(예를 들어, 약 3,100 ng/mL, 약 3,600 ng/mL, 약 4,300 ng/mL, 약 4,500 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 1,200 ng/mL(예를 들어, 약 350 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 680 ng/mL, 약 1,200 ng/mL) 범위의 IC90으로 H1N1 A/CAL/09 IAV에 의한 감염; 및/또는 (vi) 약 2,000 ng/mL 내지 약 3,000 ng/mL(예를 들어, 약 2,000 ng/mL, 약 2,100 ng/mL, 약 2,200 ng/mL, 약 2,300 ng/mL, 약 2,400 ng/mL, 약 2,500 ng/mL, 약 2,600 ng/mL, 약 2,700 ng/mL, 약 2,800 ng/mL, 약 2,900 ng/mL, 약 3,000 ng/mL), 바람직하게는 약 2,100 ng/mL 내지 약 2,500 ng/mL 범위의 IC50으로 H3N2 A/HK/68 IAV에 의한 감염을 중화할 수 있다.

[0151] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 (i) 약 860 내지 약 920 ng/mL, 약 1,000 내지 약 1,060 ng/mL, 약 1,080 ng/mL 내지 약 1,140 ng/mL, 또는 약 1,970 ng/mL 내지 약 2,030 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,015 ng/mL 내지 약 1,075 ng/mL, 약 1,750 ng/mL 내지 약 1,810 ng/mL, 약 1,750 ng/mL 내지 약 1,830 ng/mL, 또는 약 2,390 ng/mL 내지 약 2,450 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 A/PR/8/34 IAV에 의한 감염; (ii) 약 1,100 ng/mL 내지 약 2,700 ng/mL(예를 들어, 약 1,100 ng/mL, 약 1,680 ng/mL, 약 1950 ng/mL, 약 2,700 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 1680 ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL(예를 들어, 약 1680 ng/mL, 약 4,500 ng/mL, 약 4700 ng/mL, 약 5,400 ng/mL) 범위의 IC90으로 H1N1 A/Solomon Islands/3/06 IAV에 의한 감염; (iii) 약 2,100 ng/mL 내지 약 2,900 ng/mL(예를 들어, 약 2,100 ng/mL, 약 2,400 ng/mL, 약 2,800 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 2,700 ng/mL 내지 약 7,600 ng/mL(예를 들어, 약 2,700 ng/mL, 약 4,200, 약 4,500 ng/mL, 약 7,600 ng/mL) 범위의 IC90으로 H3N2 A/Aichi/2/68 IAV에 의한 감염; 및/또는 (iv) 약 300 ng/mL 내지 약 880 ng/mL(예를 들어, 약 300 ng/mL, 약 440 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 88 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 1,200 ng/mL(예를 들어, 약 350 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 680 ng/mL, 약 1,200 ng/mL) 범위의 IC90으로 H3N3 A/Brisbane/10/07 IAV에 의한 감염을 중화할 수 있다.

[0152] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 다음 H3N2 IAV 아형 중 어느 하나 이상에 결합할 수 있다: A/Babol/36/2005; A/Hong Kong/CUHK31987/2011; A/Texas/50/2012; A/Wisconsin/67/2005; A/Netherlands/178/1995; A/Johannesburg/33/1994; A/Guangdong-Luohu/1256/2009; A/California/7/2004; A/Hanoi/EL134/2008; A/Wuhan/359/1995; A/Victoria/210/2009; A/Philippines/472/2002; A/Hanoi/EL201/2009; A/Victoria/210/2009; A/Missouri/09/2014; A/Perth/16/2009; A/Wyoming/03/2003; A/Moscow/10/1999; A/Sydney/5/1997; A/Nanchang/933/1995; A/Beijing/32/92; A/Aichi/2/1968; A/Brisbane/10/2007; 및 A/Switzerland /9715293/2013.

[0153] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 약 0.1 내지 약 6, 약 0.1 내지 약 5.5, 약 1 내지 약 5, 약 0.1 내지 약 4.5, 약 0.1 내지 약 4.0, 약 0.1 내지 약 3.5, 약 0.1 내지 약 3, 약 0.1 내지 약 2.5, 약 0.1 내지 약 2.0, 0.1 내지 약 1.5, 0.1 내지 약 1.0의 범위, 또는 약 1.9, 약 1.8, 약 1.7, 약 1.6, 약 1.5, 약 1.4, 약 1.3, 약 1.2, 약 1.1, 약 1.0, 약 0.9, 약 0.8, 약 0.7, 약 0.6, 약 0.5, 약 0.4, 약 0.3, 약 0.2, 또는 약 0.1 ng/mL의 logEC50(ng/mL)으로 하나 이상의 H3N2 IAV 아형(들)에 결합할 수 있으며, 여기서 결합은 ELISA에 의해 결정된다.

[0154] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 (i)-(iv) 중 하나 이상에 결합할 수 있다: (i)

선택적으로 다음 중 어느 하나 이상을 포함하는 H1 HA: A/England /195/2009; A/Brisbane/59/2007; A/Solomon Islands/3/2006; A/New Caledonia/20/99; A/Texas/36/1991; A/Taiwan/01/1986; A/New Jersey/8/1976; A/Albany/12/1951; A/Fort Monmouth/1/1947; A/New York/1/1918; A/Puerto Rico/8/34; 및 A/California/07/2009; (ii) 선택적으로 A/Japan/305/1957을 포함하는 H2 HA; (iii) 선택적으로 A/Vietnam/1194/2004를 포함하는 H5 HA; 및 (iv) 선택적으로 A/Hong Kong/1073/99를 포함하는 H9 HA.

- [0155] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 $1.0\text{E}-12$ M 미만, $1.0\text{E}-11$ M 미만, $1.0\text{E}-10$ M 미만, $1.0\text{E}-9$ M 미만, $1.0\text{E}-8$ M 미만, $1.0\text{E}-7$ M 미만, 또는 $1.0\text{E}-8\text{M}$ 이하, $1.0\text{E}-9\text{M}$ 이하, $1.0\text{E}-10$ 이하, $1.0\text{E}-11$ 이하, 또는 $1.0\text{E}-12$ 이하의 KD로 H5 HA 및/또는 H7 HA에 결합한다(예를 들어, 생물층 간섭측정법(BLI)에 의해 결정됨).
- [0156] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 약 0.05 내지 약 1.5, 약 0.05 내지 약 1.4, 약 0.05 내지 약 1.3, 약 0.05 내지 약 1.2, 약 0.05 내지 약 1.1, 약 0.05 내지 약 1.0, 약 0.05 내지 약 0.9, 약 0.05 내지 약 0.8, 약 0.05 내지 약 0.7, 약 0.05 내지 약 0.6, 약 0.05 내지 약 0.5, 약 0.1 내지 약 1의 범위, 또는 약 1.3, 약 1.2, 약 1.1, 약 1.0, 약 0.9, 약 0.8, 약 0.7, 약 0.6, 약 0.5, 약 0.4, 약 0.3, 약 0.2, 약 0.1, 또는 약 0.05의 $\log\text{EC}_{50}(\text{ng/mL})$ 으로 (i)-(iv) 중 하나 이상에 결합할 수 있으며, 여기서 결합은 ELISA에 의해 결정된다.
- [0157] **폴리뉴클레오티드, 벡터 및 숙주 세포**
- [0158] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 이의 일부(예를 들어, CDR, VH, VL, 중쇄 또는 경쇄) 중 임의의 것을 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [0159] 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA)을 포함하고, 여기서 RNA는 선택적으로 메신저 RNA(mRNA)를 포함한다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드, cap-1 구조, cap-2 구조, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 슈도우리딘, N6-메틸아데닌신, 5-메틸시티딘, 2-티오우리딘, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 슈도우리딘은 N1-메틸슈도우리딘을 포함한다.
- [0161] 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 숙주 세포(예를 들어, 인간 세포 또는 CHO 세포)에서의 발현을 위해 코돈 최적화된다. 암호화 서열이 알려지거나 확인되면, 공지된 기술 및 도구, 예를 들어 GenScript® OptimumGene™ 도구를 사용하여 코돈 최적화를 수행할 수 있다; 또한 Scholten *et al.*, *Clin. Immunol.* 119:135, 2006 참조. 코돈 최적화된 서열은 부분적으로 코돈 최적화된 서열(즉, 하나 이상의 코돈이 숙주 세포에서의 발현을 위해 최적화됨) 및 완전히 코돈 최적화된 서열을 포함한다.
- [0162] 또한, 본 개시내용의 항체 및 항원 결합 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 예를 들어 유전자 코드의 축퇴성, 스플라이싱 등으로 인해 동일한 항체 또는 항원 결합 단편을 암호화하는 동안 상이한 뉴클레오티드 서열을 가질 수 있음이 인정될 것이다.
- [0163] 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 1, 6, 7, 12, 25, 27, 30, 33, 36, 13, 18, 19, 24, 38, 및 40 중 어느 하나 이상에 따른 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 50%(예를 들어, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 이상) 동일성을 가지는 폴리뉴클레오티드를 포함한다.
- [0164] 특정 실시양태에서, (i) 서열 번호 6의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드; (ii) 서열 번호 25의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드; (iii) 서열 번호 27의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도

도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드; (iv) 서열 번호 30의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드; (v) 서열 번호 33의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드; (vi) 서열 번호 36의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드; (vii) 서열 번호 18의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드 및 서열 번호 24의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드; (viii) 서열 번호 38의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드 및 서열 번호 24의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드; 또는 (ix) 서열 번호 40의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드 및 서열 번호 24의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 가지거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 제공된다.

- [0165] 일부 실시양태에서, 항체 중쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 54의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0166] 일부 실시양태에서, 항체 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 55의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 항체 중쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 54의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 이로 이루어지며, 항체 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 55의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0167] 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, RNA는 메신저 RNA(mRNA)를 포함한다.
- [0168] 벡터가 또한 제공되며, 여기서 벡터는 본원에 개시된 바와 같은 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, IAV HA에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드)를 포함하거나 함유한다. 벡터는 본원에 개시된 벡터 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 이의 일부를 암호화하는 DNA 플라스미드 작제물(예를 들어, 소위 "DMAb"; 예를 들어, Muthumani *et al.*, *J Infect Dis.*

214(3):369-378 (2016); Muthumani *et al.*, *Hum Vaccin Immunother* 9:2253-2262 (2013)); Flingai *et al.*, *Sci Rep.* 5:12616 (2015); 및 Elliott *et al.*, *NPJ Vaccines* 18 (2017) 참조, 항체-암호화 DNA 작제물 및 이의 투여를 포함하는 관련 사용 방법이 본원에 참고로 포함됨)을 포함하는 벡터가 제공된다. 특정 실시양태에서, DNA 플라스미드 작제물은 항체 또는 항원 결합 단편의 중쇄 및 경쇄(또는 VH 및 VL)를 암호화하는 단일 오픈 리딩 프레임 포함하며, 여기서 중쇄를 암호화하는 서열 및 경쇄를 암호화하는 서열은 선택적으로 프로테아제 절단 부위를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 자가-절단 펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치환체 성분은 단일 플라스미드에 포함된 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다. 다른 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편의 치환체 성분은 2개 이상의 플라스미드에 포함된 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다(예를 들어, 제1 플라스미드는 중쇄, VH 또는 VH+CH1을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 제2 플라스미드는 동족 경쇄, VL 또는 VL+CL을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다). 특정 실시양태에서, 단일 플라스미드는 본 개시내용의 2개 이상의 항체 또는 항원 결합 단편으로부터의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 예시적인 발현 벡터는 Invitrogen® 으로부터 입수가능한 pVax1이다. 본 개시내용의 DNA 플라스미드는 예를 들어 전기천공(예를 들어, 근육내 전기천공)에 의해, 또는 적절한 제형(예를 들어, 히알루로니다제)으로 대상체에게 전달될 수 있다.

[0169] 일부 실시양태에서, 대상체에게 항체 중쇄, VH 또는 Fd(VH + CH1)를 암호화하는 제1 폴리뉴클레오티드(예를 들어, mRNA)를 투여하고, 대상체에게 동족 항체 경쇄, VL 또는 VL+CL을 암호화하는 제2 폴리뉴클레오티드(예를 들어, mRNA)를 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0170] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오티드(예를 들어, mRNA)가 제공된다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오티드(예를 들어, mRNA)가 제공된다. 예를 들어 Li, JQ., Zhang, ZR., Zhang, HQ. *et al.* Intranasal delivery of replicating mRNA encoding neutralizing antibody against SARS-CoV-2 infection in mice. *Sig Transduct Target Ther* 6, 369 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00783-1> 참조 - 항체를 암호화하는 mRNA 구조, 벡터 및 관련 기술이 참조로 본원에 포함됨 -. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 알파바이러스 레플리콘 입자(VRP) 전달 시스템을 통해 대상체에게 전달된다. 일부 실시양태에서, 레플리콘은 2개의 서브게놈 프로모터를 포함하는 변형된 VEEV 레플리콘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 또는 레플리콘은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄(또는 VH 또는 VH+1) 및 경쇄(또는 VL 또는 VL+CL)를 동시에 번역할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 폴리뉴클레오티드 또는 레플리콘을 대상체에게 전달하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0171] 추가 측면에서, 본 개시내용은 또한 본 개시내용에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 발현하거나 본 개시내용에 따른 벡터 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나 함유하는 숙주 세포를 제공한다.

[0172] 이러한 세포의 예는 진핵 세포, 예를 들어, 효모 세포, 동물 세포, 곤충 세포, 식물 세포; 및 *E. coli*를 포함하는 원핵 세포를 포함하지만 이에만 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 세포는 인간 B 세포와 같은 포유동물 세포이다. 이러한 특정 실시양태에서, 세포는 포유동물 세포주, 예컨대 CHO 세포(예를 들어, DHFR-CHO 세포 (Urlaub *et al.*, *PNAS* 77:4216 (1980))), 인간 배아 신장 세포(예를 들어, HEK293T 세포), PER.C6 세포, YO 세포, Sp2/0 세포, NS0 세포, 인간 간 세포, 예를 들어 Hepa RG 세포, 골수종 세포 또는 하이브리도마 세포이다. 포유동물 숙주 세포주의 다른 예에는 마우스 세르톨리 세포(예를 들어, TM4 세포), SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 계통(COS-7), 아기 햄스터 신장 세포(BHK), 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(VERO-76), 원숭이 신장 세포(CV1), 인간 자궁경부암 세포(HELA), 인간 폐 세포(W138), 인간 간 세포(Hep G2), 개 신장 세포(MDCK, 버팔로 랫트 간 세포(BRL 3A), 마우스 유선 종양(MMT 060562), TRI 세포, MRC 5 세포, 및 FS4 세포가 포함된다. 항체 생산에 적합한 포유동물 숙주 세포주는 또한 예를 들어 Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255-268 (2003)에 기재된 것을 포함한다.

[0173] 특정 실시양태에서, 숙주 세포는 *E. coli*와 같은 원핵 세포이다. *E. coli*와 같은 원핵 세포에서 펩티드의 발현은 잘 확립되어 있다(예를 들어, Pluckthun, A. *Bio/Technology* 9:545-551 (1991) 참조). 예를 들어, 항체는 박테리아에서, 특히 글리코실화 시 생성될 수 있으며, Fc 효과기 기능은 필요하지 않다. 박테리아에서의 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현에 대해서는, 예를 들어, 미국 특허 제5,648,237호, 제5,789,199호 및 제5,840,523호를 참조한다.

[0174] 특정 실시양태에서, 세포는 발현 벡터를 갖는 본 설명에 따른 벡터로 형질감염될 수 있다. "형질감염"이라는 용

어는 DNA 또는 RNA(예를 들어, mRNA) 분자와 같은 핵산 분자를 진핵 세포와 같은 세포로 도입하는 것을 의미한다. 본 설명의 맥락에서, 용어 "형질감염"은 핵산 분자를 포유동물 세포를 비롯한 진핵 세포와 같은 세포 내로 도입하기 위해 당업자에게 공지된 임의의 방법을 포함한다. 이러한 방법은 예를 들어 전기천공, 리포펙션, 예를 들어, 양이온성 지질 및/또는 리포솜, 인산칼슘 침전, 나노입자 기반 트랜스펙션, 바이러스 기반 트랜스펙션, 또는 DEAE-덱스트란 또는 폴리에틸렌아민과 같은 양이온성 폴리머 기반 트랜스펙션 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, 도입은 비-바이러스성이다.

[0175] 또한, 본 개시내용의 숙주 세포는 예를 들어 본 개시내용에 따른 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 발현시키기 위해 본 개시내용에 따른 벡터로 안정적으로 또는 일시적으로 형질감염될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 세포는 본원에 기재된 바와 같은 벡터로 안정적으로 형질감염될 수 있다. 대안적으로, 세포는 본원에 개시된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편을 암호화하는 본 개시내용에 따른 벡터로 일시적으로 형질감염될 수 있다. 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 숙주 세포에 대해 이중성일 수 있다.

[0176] 따라서, 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편을 이중적으로 발현하는 재조합 숙주 세포를 제공한다. 예를 들어, 세포는 항체가 완전히 또는 부분적으로 수득된 종과 상이한 종일 수 있다(예를 들어, 인간 항체 또는 조작된 인간 항체를 발현하는 CHO 세포). 일부 실시양태에서, 숙주 세포의 세포형은 자연에서 항체 또는 항원 결합 단편을 발현하지 않는다. 게다가, 숙주 세포는 항체 또는 항원 결합 단편의 천연 상태(또는 천연 항체 또는 항원 결합 단편이 조작되거나 유래된 모 항체의 천연 상태)에서 존재하지 않는 항체 또는 항원 결합 단편 상에 번역 후 변형(PTM; 예를 들어 글리코실화 또는 푸코실화) 또는 그 결여를 부여할 수 있다. 이러한 PTM 또는 그 결여는 기능성 차이(예를 들어, 면역원성 감소)를 초래할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 바와 같은 숙주 세포에 의해 생성된 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편은 이의 천연 상태에서 항체(또는 모 항체)와 상이한 하나 이상의 번역 후 변형을 포함할 수 있다(예를 들어, 숙주 세포에 의해 생성된 인간 항체는 하나 이상의 번역후 변형을 포함할 수 있거나, 인간으로부터 단리되는 경우 및/또는 천연 인간 B 세포 또는 형질 세포에 의해 생성될 때 항체와 구별되도록 더 적은 번역후 변형(들)을 포함할 수 있다).

[0177] 본 개시내용의 결합 단백질 발현하는 데 유용한 곤충 세포는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 *Spodoptera frugiperda* Sf9 세포, *Trichoplusia ni* BTI-TN5B1-4 세포, 및 *Spodoptera frugiperda* SfSWT01 "MimicTM" 세포를 포함한다. 예를 들어, Palmberger *et al.*, *J. Biotechnol.* 153(3-4):160-166 (2011) 참조. 특히 *Spodoptera frugiperda* 세포의 형질감염을 위해 곤충 세포와 함께 사용될 수 있는 수많은 바큇로바이러스 균주가 확인되었다.

[0178] 사상균 또는 효모와 같은 진핵 미생물이 또한 단백질 암호화 벡터를 클로닝하거나 발현하기에 적합한 숙주이며, "인간화" 글리코실화 경로를 갖는 진균 및 효모 균주를 포함하여 부분적으로 또는 완전히 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체를 생성한다. Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004); Li *et al.*, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)을 참조한다.

[0179] 식물 세포가 또한 본 개시내용의 결합 단백질을 발현하기 위한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, PLANTIBODIESTM 기술(예를 들어, 미국 특허 제5,959,177호; 6,040,498호; 6,420,548호; 7,125,978호; 및 6,417,429호)은 항체 생산을 위해 형질전환 식물을 사용한다.

[0180] 특정 실시양태에서, 숙주 세포는 포유동물 세포를 포함한다. 특정 실시양태에서, 숙주 세포는 CHO 세포, HEK293 세포, PER.C6 세포, Y0 세포, Sp2/0 세포, NS0 세포, 인간 간 세포, 골수종 세포, 또는 하이브리도마 세포이다.

[0181] 관련 측면에서, 본 개시내용은 항체, 또는 항원 결합 단편을 생성하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 방법은 항체, 또는 항원 결합 단편을 생성하기에 충분한 조건 및 시간 하에 본 개시내용의 숙주 세포를 배양하는 것을 포함한다. 예를 들어, 재조합적으로 생산된 항체를 단리하고 정제하는 데 유용한 방법은 재조합 항체를 배양 배지로 분비하는 적절한 숙주 세포/벡터 시스템으로부터 상청액을 얻은 다음 상업적으로 이용 가능한 필터를 사용하여 배지를 농축하는 것을 포함할 수 있다. 농축 후, 농축물은 단일의 적합한 정제 매트릭스 또는 친화성 매트릭스 또는 이온 교환 수지와 같은 일련의 적합한 매트릭스에 적용될 수 있다. 재조합 폴리펩티드를 추가로 정제하기 위해 하나 이상의 역상 HPLC 단계가 사용될 수 있다. 이러한 정제 방법은 면역원을 자연 환경에서 단리할 때 도 사용할 수 있다. 본원에 기재된 하나 이상의 단리/재조합 항체의 대규모 생산 방법에는 적절한 배양 조건을 유지하기 위해 모니터링 및 제어되는 회분식 세포 배양이 포함된다. 가용성 항체의 정제는 본원에 기술되고 당업계에 공지되어 있고 국내 및 해외 규제 기관의 법률 및 지침에 부합하는 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0182] **조성물**

- [0183] 또한, 본원에서는 본원에 개시된 항체, 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 또는 숙주 세포를 단독으로 또는 임의의 조합으로 포함하고 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있는 조성물을 제공한다. 이러한 조성물뿐만 아니라 담체, 부형제 및 희석제는 본원에서 더욱 상세하게 논의된다.
- [0184] 특정 실시양태에서, 조성물은 제1 플라스미드를 포함하는 제1 벡터, 및 제2 플라스미드를 포함하는 제2 벡터를 포함하고, 여기서 제1 플라스미드는 중쇄, VH 또는 VH+CH를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 제2 플라스미드는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 동족 경쇄, VL, 또는 VL+CL을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적합한 전달 비히클 또는 담체에 커플링된 폴리뉴클레오티드(예를 들어, mRNA)를 포함한다. 인간 대상체에 투여하기 위한 예시적인 비히클 또는 담체는 지질 또는 지질 유래 전달 비히클, 예를 들어 리포솜, 고체 지질 나노입자, 유성 현탁액, 서브마이크론 지질 에멀전, 지질 미세기포, 역 지질 미셀, 달팽이관 리포솜, 지질 미세소관, 지질 마이크로실린더, 또는 지질 나노입자(LNP) 또는 나노규모 플랫폼을 포함한다(예를 들어, Li *et al.* *Wiley Interdiscip Rev. Nanomed Nanobiotechnol.* 11(2):e1530 (2019) 참조). 적절한 mRNA를 설계하고 mRNA-LNP를 제형화하고 이를 전달하기 위한 원리, 시약 및 기술은 예를 들어 Pardi *et al.* (*J Control Release* 217:345-351 (2015)); Thess *et al.* (*Mol Ther* 23: 1456-1464 (2015)); Thran *et al.* (*EMBO Mol Med* 9(10):1434-1448 (2017); Kose *et al.* (*Sci. Immunol.* 4 eaaw6647 (2019); 및 Sabnis *et al.* (*Mol. Ther.* 26:1509-1519 (2018))에 기재되어 있으며, 캡핑, 코돈 최적화, 뉴클레오타이드 변형, mRNA의 정제, 안정한 지질 나노입자로 mRNA의 도입(예를 들어, 이온화 가능한 양이온성 지질/포스파티딜콜린/콜레스테롤/PEG-지질; 이온화 가능한 지질:디스테아로일 PC:콜레스테롤:폴리에틸렌 글리콜 지질), 및 이들의 피하, 근육내, 피내, 정맥내, 복강내 및 기관내 투여를 포함한 기술은 본원에 참조로 포함된다.
- [0185] 특정 실시양태에서, 조성물은 본 개시내용의 제1 항체 또는 항원 결합 단편 및 본 개시내용의 제2 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 제1 항체 또는 항원 결합 단편과 제2 항체 또는 항원 결합 단편은 상이하다.
- [0186] **방법 및 용도**
- [0187] 또한(예를 들어, 인간 대상체에서, 또는 인간 대상체에서 얻은 샘플에서) IAV 감염의 진단에 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편, 핵산, 벡터, 세포, 또는 조성물을 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 진단 방법(예를 들어, 시험관 내, 생체 외)은 항체, 항체 단편(예를 들어, 항원 결합 단편)을 샘플과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 이러한 샘플은 대상체로부터 분리될 수 있으며, 예를 들어 비강, 부비동, 침샘, 폐, 간, 췌장, 신장, 귀, 눈, 태반, 소화관, 심장, 난소, 뇌하수체, 부신, 갑상선, 뇌, 피부 또는 혈액에서 채취한 분리된 조직 샘플일 수 있다. 진단 방법은 또한 특히 항체 또는 항체 단편과 샘플의 접촉 후 항원/항체 복합체의 검출을 포함할 수 있다. 이러한 검출 단계는 벤치에서, 즉 인체 또는 동물의 신체에 접촉하지 않고 수행할 수 있다. 검출 방법의 예는 당업자에게 잘 알려져 있고, 예를 들어 직접, 간접 및 샌드위치 ELISA를 포함하는 ELISA(효소 결합 면역흡착 분석)를 포함한다.
- [0188] 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 이를 포함하는 조성물을 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 여기서 대상체는 IAV에 의한 감염을 갖거나 가질 것으로 여겨지거나 가질 위험이 있다. "치료하다", "치료" 또는 "개선하다"는 대상체(예를 들어, 영장류, 말, 고양이, 개, 염소, 마우스 또는 래트와 같은 인간 또는 비인간 포유동물)의 질환, 장애 또는 상태의 의학적 관리를 의미한다. 일반적으로, 본 개시내용의 항체 또는 조성물을 포함하는 적절한 용량 또는 치료 요법은 치료적 또는 예방적 이점을 이끌어내기 위해 충분한 양으로 투여된다. 치료 또는 예방/방지 혜택에는 개선된 임상 결과; 질환과 관련된 증상의 감소 또는 완화; 증상 발생 감소; 삶의 질 개선; 더 긴 무병 상태; 질환의 정도 감소, 질환 상태의 안정화; 질환 진행 지연 또는 예방; 관해; 생존; 장기 생존; 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 특정 실시양태에서, 치료적 또는 예방적/방지적 이점은 IAV 감염의 치료를 위한 입원의 감소 또는 예방(즉, 통계적으로 유의한 방식으로)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료적 또는 예방적/방지적 이점은 IAV 감염의 치료를 위한 감소된 입원 기간(즉, 통계적으로 유의한 방식으로)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료적 또는 예방적/방지적 이점은 삽관 및/또는 호흡기 장치의 사용과 같은 호흡기 개입에 대한 필요성의 감소 또는 폐지를 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료적 또는 예방적/방지적 이점은 말기 질환 병리를 역전시키고/시키거나 사망률을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0189] 본 개시내용의 항체, 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포, 또는 조성물의 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 통계적으로 유의미한 방식으로 개선된 임상 결과; 질환과 관련된 증상의 감소 또는 완화; 증상 발생 감소; 삶의 질 개선; 더 긴 무병 상태; 질환의 정도 감소, 질환 상태의 안정화; 질환 진행 지연; 관해; 생존; 또는 연장된 생존을 포함하는 치료 효과를 초래하기에 충분한 조성물 또는 분자의 양을 지칭한다. 단독으로

투여되는 개별 활성 성분을 언급할 때, 치료적 유효량은 그 성분 또는 성분 단독을 발현하는 세포의 효과를 지칭한다. 조합을 언급할 때, 치료적 유효량은 연속적으로, 순차적으로, 또는 동시에 투여되든 상관없이 치료 효과로 이어지는, 활성 성분을 발현하는 세포와 활성 성분 또는 조합된 보조 활성 성분의 결합된 양을 지칭한다.

- [0190] 따라서, 특정 실시양태에서, 대상체에서 IAV 감염을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 여기서 방법은 대상체에게 본원에 개시된 바와 같은 항체, 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 숙주 세포 또는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0191] 본 개시내용에 의해 치료될 수 있는 대상체는 일반적으로 인간 및 수의학 목적을 위한 원숭이 및 유인원과 같은 기타 영장류 대상이다. 마우스 및 래트와 같은 다른 모델 유기체도 본 개시내용에 따라 치료될 수 있다. 전술한 실시양태 중 임의의 것에서, 대상체는 인간 대상체일 수 있다. 대상체는 남성 또는 여성일 수 있고 유아, 어린이, 청소년, 성인 및 노인 대상체를 포함하는 임의의 적합한 연령일 수 있다.
- [0192] 많은 기준이 IAV 감염과 관련된 심각한 증상 또는 사망의 고위험에 기여하는 것으로 믿어진다. 여기에는 연령, 직업, 일반적인 건강, 기존 건강 상태, 지역 및 생활 습관이 포함되지만 이에만 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 따라 치료되는 대상체는 하나 이상의 위험 인자를 포함한다.
- [0193] 특정 실시양태에서, 본 개시내용에 따라 치료되는 인간 대상체는 유아, 어린이, 젊은 성인, 중년의 성인, 또는 노인이다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용에 따라 치료되는 인간 대상체는 1세 미만이거나, 1 내지 5세이거나, 또는 5 내지 125세(예를 들어, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 또는 125세(해당 또는 그 사이의 모든 연령 포함)이다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용에 따라 치료되는 인간 대상체는 0-19세, 20-44세, 45-54세, 55-64세, 65-74세, 75-84세, 또는 85세 이상이다. 중년, 특히 노년층의 사람들이 특히 위험할 수 있다. 특정 실시양태에서, 인간 대상체는 45-54세, 55-64세, 65-74세, 75-84세, 또는 85세 이상이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 여성이다.
- [0194] 특정 실시양태에서, 본 개시내용에 따라 치료되는 대상체는 IAV에 대한 백신을 투여받았고 백신은 예를 들어 임상 진단 또는 과학적 또는 규제 합의를 통해 백신후 대상체의 감염 또는 증상에 효과적이지 않은 것으로 결정되었다.
- [0195] 인플루엔자 A 바이러스에 의한 감염의 예방은 특히 대상체가 인플루엔자 A 바이러스 감염으로 진단되지 않았고/거나(진단이 수행되지 않았거나 진단 결과가 음성임), 대상체가 인플루엔자 A 바이러스 감염의 증상을 나타내지 않거나 경험하지 않은 예방적 설정을 지칭한다. 인플루엔자 A 바이러스에 의한 감염 예방은 임신부, 어린이(예컨대 59개월 미만의 어린이), 노인, 만성 의학적 장애(예컨대 만성 심장, 폐, 신장, 대사, 신경 발달, 간 또는 혈액 질환)를 가진 개체 및 면역억제 상태(예컨대 HIV/AIDS, 화학 요법 또는 스테로이드 투여, 악성 종양)를 가진 개체와 같이 감염 시 심각한 질환 또는 합병증의 위험이 더 큰 대상체에 특히 유용하다. 더욱이, 인플루엔자 A 바이러스에 의한 감염의 예방은 또한 예를 들어 노출 증가로 인해 인플루엔자 A 바이러스 감염에 걸릴 위험이 더 큰 대상, 예를 들어 공공 장소에서 일하거나 머무르는 대상, 특히 의료 종사자에게 특히 유용하다.
- [0196] 특정 실시양태에서, 치료는 노출 전후 또는 노출 전 예방으로서 투여된다.
- [0197] 대조적으로, 치료 환경에서 대상체는 전형적으로 인플루엔자 A 바이러스로 감염되고, 인플루엔자 A 바이러스 감염으로 진단되고/거나, 인플루엔자 A 바이러스 감염 증상을 보인다. 인플루엔자 A 바이러스 감염의 "치료" 및 "요법"/"치료적"이라는 용어는 인플루엔자 A 바이러스 감염 및/또는 관련 증상의 약화/감소(예를 들어, 감염 및/또는 증상의 중증도, 증상의 수, 감염 및/또는 증상의 기간, 또는 이들의 임의의 조합의 약화/감소) 뿐만 아니라 (완전한) 치유를 지칭 수 있다.
- [0198] 본원에서 본원에 개시된 약학적 조성물의 투여로부터 감소 결과를 갖는 증상의 감소된 수 및/또는 중증도에 대한 언급은 개시된 약학적 조성물을 받지 않은 참조 대상과의 비교를 기술하는 것이 이해될 것이다. 참조 대상은 예를 들어 (i) 이전 기간 동안의 동일한 대상(예를 들어, 이전 인플루엔자 A 바이러스 계절), (ii) 동일하거나 유사한 대상: 연령 또는 연령 그룹; 성별; 임신 상태; 만성 의학적 상태(예컨대 만성 심장, 폐, 신장, 대사, 신경 발달, 간 또는 혈액 질환) 또는 그 결여; 및/또는 면역억제 상태 또는 그 결여; 또는 (iii) 인플루엔자 A 바이러스 시즌 동안 집단(예를 들어, 동일하거나 유사한 연령 또는 연령 범위 및/또는 일반적인 건강 상태를 포함한 지역, 지방 또는 국가) 내의 전형적인 대상일 수 있다. 예를 들어, 예방은 진단된 인플루엔자 A 감염 발생 없음 및/또는 전체 인플루엔자 A 계절의 일부 또는 전체 인플루엔자 A 계절 동안 인플루엔자 A 감염과 관련된 증상 결여에 의해 결정될 수 있다.

- [0199] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 인플루엔자 A 감염의 즉각적인 위험이 있는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 인플루엔자 A 감염의 즉각적인 위험은 전형적으로 인플루엔자 A가 유행하는 동안 발생한다. 인플루엔자 A 바이러스는 순환하며 질병의 계절성 전염병을 일으키는 것으로 알려져 있다(WHO, Influenza (Seasonal) Fact sheet, 2018년 11월 6일). 온대 기후에서는 계절성 유행병이 주로 겨울에 발생하는 반면, 열대 지방에서는 인플루엔자가 연중 발생하여 보다 불규칙적으로 발생한다. 예를 들어, 북반구에서는 11월, 12월, 1월, 2월, 3월에 인플루엔자 A 유행 위험이 높고 남반구에서는 5월, 6월, 7월, 8월 및 9월에 인플루엔자 A 유행 위험이 높다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 치료 및/또는 예방은 노출 후 예방을 포함한다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 대상체는 항바이러스제를 받았거나, 받고 있거나 받을 것이다. 일부 실시양태에서, 항바이러스제는 뉴라미니다제 억제제, 인플루엔자 폴리머라제 억제제, 또는 둘 모두를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항바이러스제는 오셀타미비르, 라나미비르, 페라미비르, 자나미비르, 발록사비르, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0202] 본 발명에 개시된 조성물을 투여하는 전형적인 경로는 경구, 국소, 경피, 흡입, 비경구, 설하, 협측, 직장, 질 및 비강내를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 특정 실시양태에서, 투여는 경구, 정맥내, 비경구, 위내, 흉막내, 폐내, 직장내, 피내, 복강내, 종양내, 피하, 국소, 경피, 수조내, 척수강내, 비강내 및 근육내로부터 선택되는 경로로 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 항체, 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포, 또는 조성물을 대상체에게 경구 투여하는 것을 포함한다.
- [0203] 본 발명의 특정 실시양태에 따른 약학적 조성물은 환자에게 조성물의 투여 시 그 안에 함유된 활성 성분이 생체 이용가능하도록 제형화된다. 대상체 또는 환자에게 투여될 조성물은 하나 이상의 투여 단위의 형태를 취할 수 있으며, 여기서 예를 들어 정제는 단일 투여 단위일 수 있고, 본원에 기재된 용기는 에어로졸 형태의 항체 또는 항원 결합일 수 있고, 복수의 투여 단위를 보유할 수 있다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 자명할 것이며; 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)이 참조된다. 투여될 조성물은 어떠한 경우에도 본원의 교시와 함께 관심 질환 또는 상태의 치료를 위한 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포, 또는 조성물을 유효량으로 함유할 것이다.
- [0204] 조성물은 고체 또는 액체 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 담체(들)는 미립자이므로, 조성물은 예를 들어 정제 또는 분말 형태이다. 담체(들)는 액체일 수 있으며, 조성물은 예를 들어 흡입 투여에 유용한 경구 오일, 주사 가능한 액체 또는 에어로졸이다. 경구 투여를 위해 의도된 경우, 약학적 조성물은 바람직하게는 고체 또는 액체 형태이고, 여기서 반고체, 반액체, 현탁액 및 겔 형태는 본원에서 고체 또는 액체로 간주되는 형태 내에 포함된다.
- [0205] 경구 투여용 고체 조성물로서, 약학적 조성물은 산제, 과립제, 압축 정제, 환제, 캡슐제, 츄잉검, 와퍼 등으로 제형화될 수 있다. 이러한 고체 조성물은 전형적으로 하나 이상의 불활성 희석제 또는 식용 담체를 함유할 것이다. 또한, 다음 중 하나 이상이 존재할 수 있다: 카복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분, 유당 또는 텍스트린과 같은 부형제, 알긴산, 알긴산나트륨, 프리모겔, 옥수수 전분 등과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트 또는 Sterotex와 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 활택제; 자당 또는 사카린과 같은 감미제; 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료와 같은 향미제; 및 착색제. 조성물이 캡슐, 예를 들어 젤라틴 캡슐의 형태인 경우, 상기 유형의 물질 이외에 폴리에틸렌 글리콜 또는 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다.
- [0206] 조성물은 액체, 예를 들어 엘릭서, 시럽, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 액체는 두 가지 예로서 경구 투여 또는 주사에 의한 전달을 위한 것일 수 있다. 경구 투여용으로 의도된 경우, 바람직한 조성물은 본 발명의 화합물 이외에 하나 이상의 감미제, 방부제, 염료/착색제 및 향미 증진제를 함유한다. 주사제로 투여되는 조성물은 계면활성제, 방부제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 완충제, 안정화제 및 등장제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0207] 액체 약학적 조성물은 용액, 현탁액 또는 기타 유사한 형태이든지 간에 관계없이 다음 보조제 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대 주사용수, 식염수, 바람직하게는 생리 식염수, 링거액, 등장성 염화나트륨, 고정유, 예컨대 용매 또는 현탁 매질로 작용할 수 있는 합성 모노 또는 디글리세리드, 폴리에틸렌 글리콜,

글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 용매; 항균제, 예컨대 벤질 알코올, 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트제; 완충제, 예컨대 아세트레이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 장성 조절제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 앰플, 일회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 만든 다중 용량 바이알에 포장될 수 있다. 생리식염수가 바람직한 보조제이다. 주사 가능한 약학적 조성물은 바람직하게는 멸균 상태이다.

[0208] 비경구 또는 경구 투여를 위한 액체 조성물은 적절한 투여량이 얻어질 수 있도록 본 명세서에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편의 양을 함유해야 한다. 전형적으로, 이 양은 조성물 중 항체 또는 항원 결합 단편 적어도 0.01%이다. 경구 투여를 위한 경우, 이 양은 조성물 중량의 0.1 내지 약 70%로 다양할 수 있다. 특정 경구 약학적 조성물은 약 4% 내지 약 75%의 항체 또는 항원 결합 단편을 함유한다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학적 조성물 및 제제는 비경구 투여 단위가 희석 전에 0.01 내지 10 중량%의 항체 또는 항원 결합 단편을 함유하도록 제조된다.

[0209] 조성물은 국소 투여용일 수 있으며, 이 경우 담체는 용액, 에멀전, 연고 또는 겔 베이스를 적절히 포함할 수 있다. 베이스는 예를 들어 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 바셀린, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 밀랍, 광유, 희석제, 예를 들어 물 및 알코올, 및 유화제 및 안정화제. 증점제가 국소 투여용 조성물에 존재할 수 있다. 경피 투여를 목적으로 하는 경우, 조성물은 경피 패치 또는 이온삼투 장치를 포함할 수 있다. 약학적 조성물은 예를 들어 직장에서 녹아 약물을 방출하는 좌제의 형태로 직장 투여용으로 의도될 수 있다. 직장 투여용 조성물은 적합한 비자극성 부형제로서 유지성 염기를 함유할 수 있다. 이러한 염기에는 라놀린, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함되지만 이에만 제한되지는 않는다.

[0210] 조성물은 고체 또는 액체 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 활성 성분 주위에 코팅 셸을 형성하는 물질을 포함할 수 있다. 코팅 셸을 형성하는 물질은 전형적으로 불활성이며, 예를 들어 당, 셀락 및 기타 장용 코팅제로부터 선택될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 젤라틴 캡슐에 포장될 수 있다. 고체 또는 액체 형태의 조성물은 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편에 결합하여 화합물의 전달을 보조하는 제제를 포함할 수 있다. 이러한 능력으로 작용할 수 있는 적합한 제제는 모노클로날 또는 폴리클로날 항체, 하나 이상의 단백질 또는 리포솜을 포함한다. 조성물은 에어로졸로서 투여될 수 있는 투여 단위로 본질적으로 이루어질 수 있다. 에어로졸이라는 용어는 콜로이드 특성에서 가압 패키지로 구성된 시스템에 이르기까지 다양한 시스템을 나타내는 데 사용된다. 전달은 액화 또는 압축 가스 또는 활성 성분을 분배하는 적절한 펌프 시스템에 의해 수행될 수 있다. 에어로졸은 활성 성분(들)을 전달하기 위해 단일상, 2상 또는 3상 시스템으로 전달될 수 있다. 에어로졸의 전달은 필요한 용기, 활성제, 밸브, 하위 용기 등을 포함하며, 이들은 함께 키트를 형성할 수 있다. 당업자는 과도한 실험 없이 바람직한 에어로졸을 결정할 수 있다.

[0211] 본 개시내용의 조성물은 또한 본원에 기재된 바와 같은 폴리뉴클레오타이드용 담체 분자(예를 들어, 지질 나노입자, 나노규모 전달 플랫폼 등)를 포함하는 것이 이해될 것이다.

[0212] 약학적 조성물은 제약 분야에 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사에 의해 투여되도록 의도된 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 항체, 이의 항원 결합 단편, 또는 항체 접합체 및 선택적으로, 염, 완충제 및/또는 안정화제 중 하나 이상을 포함하는 조성물을 멸균 증류수와 조합하여 용액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 균질 용액 또는 현탁액의 형성을 용이하게 하기 위해 계면활성제가 첨가될 수 있다. 계면활성제는 수성 전달 시스템에서 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 용해 또는 균질 현탁액을 촉진하기 위해 펩티드 조성물과 비공유적으로 상호작용하는 화합물이다.

[0213] 일반적으로, 적절한 용량 및 치료 요법은 치료 및/또는 예방적 이점(예컨대, 개선된 임상 결과(예를 들어, 설사 또는 관련 탈수 또는 염증의 빈도, 기간 또는 중증도의 감소, 또는 더 긴 무병 및/또는 전체 생존, 또는 증상 중증도 감소를 포함한 본원에 기재된 바와 같은 것)을 제공하기에 충분한 양으로 조성물(들)을 제공한다. 예방적 사용의 경우, 용량은 발병을 예방, 지연하거나, 질환 또는 장애와 관련된 질환 중증도를 감소시키기 위해 충분해야 한다. 본원에 기재된 방법에 따라 투여되는 조성물의 예방적 이점은 전임상(시험관 내 및 생체 내 동물 연구 포함) 및 임상 연구를 수행하고 적절한 통계, 생물학적, 임상적 방법 및 기술에 의해 그로부터 얻은 데이터를 분석함으로써 결정될 수 있으며, 이들 모두는 당업자에 의해 용이하게 실시될 수 있다.

[0214] 조성물은 (예를 들어, 인플루엔자 감염을 치료하기 위한) 유효량으로 투여되며, 이는 사용된 특정 화합물의 활성; 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간; 대상체의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식단; 투여 방식 및 시간; 배설 속도; 약물 조합; 특정 장애 또는 상태의 중증도; 및 치료를 받고 있는 대상체를 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 제형 및 방법에 따른 요법의 투여 후, 시험 대상체

는 위약 치료 또는 기타 적절한 대조군 대상체와 비교하여 치료되는 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상
에서 약 10% 내지 약 99% 감소를 나타낼 것이다.

- [0215] 일반적으로, 항체 또는 항원 결합 단편의 치료 유효 용량은 (70 kg 포유동물의 경우) 약 0.001 mg/kg(즉, 0.07 mg) 내지 약 100 mg/kg(즉, 7.0 g)이고; 바람직하게는 치료 유효 용량은 (70 kg 포유동물의 경우) 약 0.01 mg/kg(즉, 0.7 mg) 내지 약 50 mg/kg(즉, 3.5 g)이고; 보다 바람직하게는 치료학적 유효 용량은 (70 kg 포유동물의 경우) 약 1 mg/kg(즉, 70 mg) 내지 약 25 mg/kg(즉, 1.75 g)이다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포, 및 관련 조성물의 경우, 치료적 유효량은 항체 또는 항원 결합 단편에 대한 것과 상이할 수 있다.
- [0216] 특정 실시양태에서, 방법은 항체, 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포, 또는 조성물을 대상체에게 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 또는 그 이상으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0217] 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에게 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 여러 번 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제2 또는 연속 투여는 제1 또는 이전 투여 후 각각 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 24, 약 48, 약 74, 약 96시간, 또는 그 이상이다.
- [0218] 특정 실시양태에서, 방법은 대상체가 IAV에 감염되기 전에 적어도 1회 항체, 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0219] 본 개시내용의 항체, 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포, 또는 조성물을 포함하는 조성물은 또한 하나 이상의 다른 치료제의 투여와 동시에, 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 이러한 조합 요법은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가 활성제를 함유하는 단일 약학적 투여제형의 투여, 뿐만 아니라 자체 별도의 제형 중에 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편 및 이의 각각의 활성제를 포함하는 조성물의 투여를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 다른 활성제는 정제 또는 캡슐과 같은 단일 경구 투여 조성물로 함께 환자에게 투여될 수 있거나, 또는 각각의 제제는 별도의 경구 투여 제제로 투여될 수 있다. 유사하게, 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편 및 다른 활성제는 식염수 또는 기타 생리학적으로 허용되는 용액과 같은 단일 비경구 투여 조성물로 함께 대상체에게 투여될 수 있거나, 각각의 제제는 개별 비경구 투여 제형으로 투여된다. 별도의 투여 제형이 사용되는 경우, 항체 또는 항원 결합 단편 및 하나 이상의 추가 활성제를 포함하는 조성물은 본질적으로 동시에, 즉, 동반하여, 또는 별도로 시차를 두고, 즉, 순차적으로 임의의 순서로 투여될 수 있으며; 조합 요법은 이러한 모든 요법을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 항체(또는 하나 이상의 핵산, 숙주 세포, 벡터, 또는 조성물)는 이전에 하나 이상의 항염증제 및/또는 하나 이상의 항바이러스제를 받은 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 항염증제 및/또는 하나 이상의 항바이러스제는 항체(또는 하나 이상의 핵산, 숙주 세포, 벡터, 또는 조성물)를 이전에 받은 대상체에게 투여된다.
- [0221] 관련 측면에서, 본원에 개시된 항체, 항원 결합 단편, 벡터, 숙주 세포 및 조성물의 용도가 제공된다.
- [0222] 특정 실시양태에서, 대상체에서 IAV 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한 항체, 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포 또는 조성물이 제공된다.
- [0223] 특정 실시양태에서, 대상체의 IAV 감염 치료용 약제를 제조 또는 조제하는 방법에 사용하기 위한 항체, 항원 결합 단편, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포 또는 조성물이 제공된다.
- [0224] 본 개시내용은 또한 다음의 비제한적 실시양태를 제공한다.
- [0225] 실시양태 1. 상보성 결정 영역(CDR)H1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서;
- [0226] (i) CDRH1은 서열 번호 3, 32 또는 15 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1, 2 또는 3개의 산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;
- [0227] (ii) CDRH2는 서열 번호 35, 4, 29, 16 및 42 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 1, 2 또는 3개의 산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;

- [0228] (iii) CDRH3은 서열 번호 5 또는 17 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;
- [0229] (iv) CDRL1은 서열 번호 9 또는 21 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;
- [0230] (v) CDRL2는 서열 번호 10 또는 22 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고/거나;
- [0231] (vi) CDRL3은 서열 번호 11 또는 23 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체를 포함하거나 이로 이루어지며, 이들 치환 중 하나 이상은 선택적으로 보존적 치환이고/거나 생식계열-암호화 아미노산에 대한 치환이고,
- [0232] 여기서 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는,
- [0233] 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0234] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 숙주 세포의 세포 표면 및/또는 비리온 상의 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0235] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 시험관 내 감염 모델 및/또는 생체 내 동물 감염 모델 및/또는 인간에서 IAV 감염을 중화시킬 수 있고, 여기서 선택적으로, 시험관 내 감염 모델은 표적 세포 및 슈도바이러스 또는 표적 세포 및 생 바이러스를 포함하는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0236] 실시양태 4. 실시양태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 서열 번호 (i) 각각 32, 35, 5, 및 9-11; (ii) 각각 3, 29, 5 및 9-11; (iii) 각각 32, 4, 5 및 9-11; (iv) 각각 3, 35, 5 및 9-11; (v) 각각 3-5 및 9-11; (vi) 각각 15-17 및 21-23; 또는 (vii) 각각 15, 42, 17 및 21-23의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0237] 실시양태 5. 실시양태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 서열 번호 (i) 각각 3, 29, 5 및 9-11; (ii) 각각 3, 35, 17 및 9-11; 또는 (iii) 각각 32, 35, 17, 및 9-11의 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0238] 실시양태 6. 실시양태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서,
- [0239] (i) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열에 대해 적어도 80%(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 이상) 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며, 여기서 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 또는 41에 대한 서열 변이가 각각 선택적으로 하나 이상의 프레임워크 영역에 포함되고/거나 서열 변이는 생식계열-암호화 아미노산에 대한 하나 이상의 치환을 포함하고/거나;
- [0240] (ii) VL은 서열 번호 8 또는 20 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열에 대해 적어도 80%(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 이상) 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며,
- [0241] 여기서 서열 번호 8 또는 20에 대한 서열 변이가 각각 선택적으로 하나 이상의 프레임워크 영역에 포함되고/거나 서열 변이는 생식계열-암호화 아미노산에 대한 하나 이상의 치환을 포함하는,
- [0242] 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0243] 실시양태 7. 실시양태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서,
- [0244] (i) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지거나;
- [0245] (ii) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일

성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 20의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진,

- [0246] 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0247] 실시양태 8. 실시양태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, VH 및 VL은 서열 번호 (i) 각각 37 및 8; (ii) 각각 26 및 8; (iii) 각각 28 및 8; (iv) 각각 31 및 8; (v) 각각 34 및 8; (vi) 각각 2 및 8; (vii) 각각 14 및 20; (viii) 각각 39 및 20; 또는 (ix) 각각 41 및 20에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0248] 실시양태 9. 실시양태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, VH 및 VL은 서열 번호 (i) 각각 2 및 20; (ii) 각각 26 및 20; (iii) 각각 28 및 20; (iv) 각각 31 및 20; (v) 각각 34 및 20; (vi) 각각 37 및 20; (v) 각각 14 및 8; (vi) 각각 39 및 8; 또는 (vii) 각각 41 및 8에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0249] 실시양태 10. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 32, 35 및 5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 9 내지 11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0250] 실시양태 11. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 3, 29, 및 5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 9-11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0251] 실시양태 12. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 32, 4, 및 5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 9-11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0252] 실시양태 13. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 3, 35, 및 5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 9-11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0253] 실시양태 14. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 3-5의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 9-11의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0254] 실시양태 15. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 15-17의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 21-23의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0255] 실시양태 16. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH), 및 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열 번호 15, 42, 및 17의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열 번호 21-23의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

- [0256] 실시양태 17. (1) 서열 번호 53의 아미노산 서열, 서열 번호 4, 29 및 35의 아미노산 서열 및 서열 번호 5 및 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(VH); 및 (2) 서열 번호 9-11의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0257] 실시양태 18. 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 여기서 (i) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나에 제시된 VH 아미노산 서열에 따른 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하고; (ii) VL은 서열 번호 2에 제시된 VL 아미노산 서열에 따른 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하며 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0258] 실시양태 19. 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 여기서 (i) VH는 서열 번호 37, 2, 26, 28, 31, 34, 14, 39 및 41 중 어느 하나에 제시된 VH 아미노산 서열에 따른 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하고; (ii) VL은 서열 번호 8에 제시된 VL 아미노산 서열에 따른 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하며 인플루엔자 A 바이러스(IAV) 헤마글루티닌(HA)에 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0259] 실시양태 20. 실시양태 18 또는 19에 있어서, CDR은 IMGT 넘버링 시스템에 따른, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0260] 실시양태 21. 실시양태 18 또는 19에 있어서, CDR은 Kabat 넘버링 시스템에 따른, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0261] 실시양태 22. 실시양태 18 또는 19에 있어서, CDR은 Chothia 넘버링 시스템에 따른, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0262] 실시양태 23. 실시양태 18 또는 19에 있어서, CDR은 Aho 넘버링 시스템에 따른, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0263] 실시양태 24. 실시양태 18 또는 19에 있어서, CDR은 North 넘버링 시스템에 따른, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0264] 실시양태 25. 실시양태 18 또는 19에 있어서, CDR은 Martin 넘버링 시스템에 따른, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0265] 실시양태 26. 실시양태 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, VH는 *VH6-1*, *DH3-3* 및 *JH6*에 의해 암호화되거나 그로부터 유래되고/거나 VL은 *VK3-20* 및 *JK3*에 의해 암호화되거나 그로부터 유래되는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0266] 실시양태 27. 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 37의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0267] 실시양태 28. 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 26의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0268] 실시양태 29. 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 28의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0269] 실시양태 30. 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 31의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0270] 실시양태 31. 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 34의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0271] 실시양태 32. 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 2의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.

- [0272] 실시양태 33. 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 14의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0273] 실시양태 34. 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 39의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0274] 실시양태 35. 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 상기 VH는 서열 번호 41의 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지고, VL은 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 항-인플루엔자 헤마글루티닌(HA) 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0275] 실시양태 36. 실시양태 1 내지 35 중 어느 하나에 있어서, (i) H1N1 IAV - 선택적으로, 상기 H1N1 IAV는 A/PR8/34를 포함함 -; 및/또는 (ii) H3N2 IAV - 선택적으로 H3N2 IAV는 A/Hong Kong/68을 포함함 -에 의한 감염을 예방 및/또는 약화시킬 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0276] 실시양태 37. 실시양태 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 유효량의 항체 또는 항원 결합 단편의 투여 후 선택적으로 (i) 최대 15일 동안, 또는 (ii) 15일 이상 동안 IAV 감염을 갖는 대상체에서 체중 감소를 예방하거나 감소시킬 수 있으며, 여기서 체중 감소를 예방하거나 감소시키는 것은 IAV 감염을 갖는 비치로 참조 대상체에 대한 것인, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0277] 실시양태 38. 실시양태 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, IAV 감염을 갖는 대상체에서 10% 초과와 체중 감소를 예방할 수 있으며, 여기서 체중 감소는 IAV 감염 직전 또는 초기 단계의 대상체의 체중을 참조하여 결정되는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0278] 실시양태 39. 실시양태 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, IAV 감염이 있는 비치로 참조 대상체의 생존과 비교하여 IAV 감염이 있는 대상체 생존을 연장할 수 있는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0279] 실시양태 40. 실시양태 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 마우스(예를 들어, tg32 마우스)에서 다음의 생체 내 반감기를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편:
- [0280] (i) 약 7일 내지 약 12.2일, 약 8일 내지 약 11일, 약 8.5일 내지 약 10.5일, 또는 약 9일 내지 약 10.5일의 범위; (ii) 8일 내지 11일, 또는 8.5일 내지 10.5일, 또는 9일 내지 10일의 범위; (iii) 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12.0, 12.1, 또는 12.2일; (iv) 약 9.5일 내지 약 12.5일, 약 10일 내지 11.5일의 범위; (v) 10일 내지 11일, 또는 10.5일 내지 11일의 범위; (vi) 10일 내지 11.5일, 또는 10.5일 내지 11일, 또는 10일 내지 11일의 범위; 및/또는 (vii) 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12.0, 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 또는 12.5일.
- [0281] 실시양태 41. 실시양태 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, HA에 특이적으로 결합하고 비-HA 표적에는 결합하지 않거나 특이적으로 결합하지 않는 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0282] 실시양태 42. 실시양태 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 하기 IAV 아형 중 어느 하나 이상에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편: H1, H2, H3, H4, H5, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H17, 및 H18.
- [0283] 실시양태 43. 실시양태 1 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 IAV 감염을 예방하거나 약화시킬 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0284] 실시양태 44. 실시양태 1 내지 43 중 어느 하나에 있어서, (i) H1N1 IAV - 여기서 선택적으로 H1N1 IAV는 A/California/07/2009, A/PR/8/34, 및 A/Solomon Islands/3/06 중 어느 하나 이상을 포함함 -; 및 (ii) H3N2 IAV - 여기서 선택적으로 H3N2 IAV는 A/Aichi/2/68, A/Brisbane/10/07, 및 A/Hong Kong/68 중 어느 하나 이상을 포함함 -에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0285] 실시양태 45. 실시양태 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서,

- [0286] (iii) 선택적으로 A/California/07/2009에 의한 H1N1 IAV 감염을 약 10^3 ng/mL 내지 약 10^4 ng/mL의 범위, 선택적으로 2,000 ng/mL 내지 6,000 ng/mL의 범위(예를 들어, 2,000, 2,500, 3,000, 3,500, 4,000, 4,500, 5,000, 5,500, 또는 6,000 ng/mL)의 IC50으로 중화시킬 수 있고/거나;
- [0287] (iv) 선택적으로 A/Aichi/2/68에 의한 H3N2 IAV 감염을 10^3 ng/mL 내지 10^4 ng/mL의 범위, 선택적으로 3,000 ng/mL 내지 10,000 ng/mL의 범위의 IC50으로 중화할 수 있는,
- [0288] 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0289] 실시양태 46. 실시양태 1 내지 45 중 어느 하나에 있어서, (i) 그룹 1 IAV - 여기서 선택적으로 그룹 1 IAV는 H5 IAV를 포함하거나 H5 IAV이고, 추가로 선택적으로 H5 IAV는 H5/VN/11/94 pp를 포함하거나 H5/VN/11/94 pp임 -; 및 (ii) 그룹 2 IAV - 여기서 선택적으로 그룹 2 IAV는 H7 IAV를 포함하거나 H7 IAV이고, 추가로 선택적으로 H7 IAV는 H7/IT/99 pp를 포함하거나 H7/IT/99 pp임 -에 의한 감염을 중화할 수 있고, 선택적으로 여기서 감염의 중화는 IAV로 위형화된 바이러스를 사용하여 결정되는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0290] 실시양태 47. 실시양태 46에 있어서, (iii) 그룹 1 IAV, 선택적으로 H5/VN/11/94에 의한 감염을 약 1 ng/mL 내지 약 8 ng/mL의 범위(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 ng/mL)의 IC50로 중화할 수 있고; (iv) 그룹 2 IAV, 선택적으로 H7/IT/99pp에 의한 감염을 약 10 ng/mL 내지 약 200 ng/mL 범위의 IC50로 중화할 수 있는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0291] 실시양태 48. 실시양태 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 선택적으로 F158 대립유전자인 인간 Fc γ RIIIa를 활성화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0292] 실시양태 49. 실시양태 1 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 선택적으로 H131 대립유전자인 인간 Fc γ RIIa를 활성화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0293] 실시양태 50. 실시양태 48 또는 49에 있어서, 활성화는 항체 또는 항원 결합 단편을 IAV로 감염된 표적 세포(예를 들어, A549 세포)와 인큐베이션(예를 들어 20시간)한 후 (i) (a) 인간 Fc γ RIIIa(선택적으로 F158 대립유전자), 및/또는 (b) 인간 Fc γ RIIa(선택적으로 H131 대립유전자) 및 (ii) 루시퍼라제 수용체와 같은 리포터를 암호화하는 서열에 작동가능하게 연결된 NFAT 발현 조절 서열을 포함하는 숙주 세포(선택적으로 Jurkat 세포)를 사용하여 결정되는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0294] 실시양태 51. 실시양태 50에 있어서, 활성화는 항체 또는 항원 결합 단편을 (1) H1N1 IAV로 감염된 표적 세포 - 여기서 선택적으로 H1N1 IAV는 A/PR/8/34이고, 선택적으로 감염은 6의 감염 다중도(MOI)를 가짐 -; 및/또는 (2) H3N2 IAV로 감염된 표적 세포 - 여기서 선택적으로 H3N2 IAV는 A/Aichi/2/68이고, 선택적으로 감염은 18의 감염 다중도(MOI)를 가짐 -와 인큐베이션한 후 결정되는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0295] 실시양태 52. 실시양태 1 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 4.5 ng/mL 미만, 4.0 ng/mL 이하, 3.0 ng/mL 이하, 2.5 ng/mL 이하, 2.0 ng/mL 이하, 1.5 ng/mL 이하, 1.0 ng/mL 이하, 0.9 ng/mL 이하, 0.8 ng/mL 이하, 0.7 ng/mL 이하, 0.6 ng/mL 이하, 0.5 ng/mL 이하, 0.4 ng/mL 이하, 0.3 ng/mL 이하, 또는 0.2 ng/mL 이하의 IC50으로 H5 슈도바이러스에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0296] 실시양태 53. 실시양태 1 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 약 0.2 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 2.0 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 1.5 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 1.0 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL 내지 약 0.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 2.0 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 1.5 ng/mL, 또는 약 0.5 ng/mL 내지 약 1.0 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 2.0 ng/mL, 또는 약 1.0 ng/mL 내지 약 1.5 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 2.0 ng/mL, 또는 약 1.5 ng/mL 내지 약 1.0 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 2.0 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 2.0

ng/mL 내지 약 2.5 ng/mL, 또는 약 2.5 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 2.5 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 2.5 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 2.5 ng/mL 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 3.0 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 3.0 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 3.0 ng/mL 내지 약 3.5 ng/mL, 또는 약 3.5 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL, 또는 약 3.5 ng/mL 내지 약 4.0 ng/mL, 또는 약 4.0 ng/mL 내지 약 4.5 ng/mL 범위의 IC50으로 H5 슈도바이러스에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

[0297] 실시양태 54. 실시양태 1 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 약 0.6 ng/mL, 약 0.5 ng/mL, 약 0.4 ng/mL, 약 0.3 ng/mL, 또는 약 0.2 ng/mL의 IC50으로 H5 슈도바이러스에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

[0298] 실시양태 55. 실시양태 1 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 0.7 ng/mL 이하, 0.6 ng/mL 이하, 0.5 ng/mL 이하, 0.4 ng/mL 이하, 0.3 ng/mL 이하, 또는 0.20 ng/mL 이하의 IC50으로 H5 슈도바이러스에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

[0299] 실시양태 56. 실시양태 1 내지 55 중 어느 하나에 있어서, (i) 약 850 ng/mL 내지 약 4,500 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,000 ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염; 및/또는 (ii) 약 300 ng/mL 내지 약 2,800 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 7,600 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

[0300] 실시양태 57. 실시양태 1 내지 56 중 어느 하나에 있어서, (i) 약 880 ng/mL 내지 약 1,120 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,050 ng/mL 내지 약 1,680 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염; (ii) 약 300 ng/mL 내지 약 2,100 ng/mL 범위의 IC50 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 2,700 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염; (iii) 약 1,100 ng/mL 내지 약 2,700 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,040 ng/mL 내지 약 4,540 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염; (iv) 약 500 ng/mL 내지 약 2,420 ng/mL 범위의 IC50 및/또는 약 680 ng/mL 내지 약 4,570 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염; (v) 약 1,030 ng/mL 내지 약 1,680 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 1,780 ng/mL 내지 약 4,760 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염; (vi) 약 440 ng/mL 내지 약 2,540 ng/mL 범위의 IC50 및/또는 약 450 ng/mL 내지 약 4,250 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염; (vii) 약 1,950 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL 범위의 IC50, 및/또는 약 2,420 ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 IAV에 의한 감염; 및/또는 (viii) 약 880 ng/mL 내지 약 2,820 ng/mL 범위의 IC50 및/또는 약 1,170 ng/mL 내지 약 7,630 ng/mL 범위의 IC90으로 H3N2 IAV에 의한 감염을 중화할 수 있는, 항체 또는 항원 결합 단편.

[0301] 실시양태 58. 실시양태 1 내지 57 중 어느 하나에 있어서, (i) 약 850 ng/mL 내지 약 2000 ng/mL(예를 들어, 약 880 ng/mL, 약 1,000 ng/mL, 약 1100 ng/mL, 약 2,000 ng/mL) 범위의 IC50, 및/또는 약 1050 ng/mL 내지 약 2,400 ng/mL(예를 들어, 약 1,050 ng/mL, 약 1850 ng/mL, 약 1,780 ng/mL, 약 2,400 ng/mL) 범위의 IC90으로 H1N1 A/PR/8/34 IAV에 의한 감염; (ii) 약 1,100 ng/mL 내지 약 2,700 ng/mL(예를 들어, 약 1,100 ng/mL, 약 1,680 ng/mL, 약 1950 ng/mL, 약 2,700 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 1680 ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL(예를 들어, 약 1680 ng/mL, 약 4,500 ng/mL, 약 4700 ng/mL, 약 5,400 ng/mL) 범위의 IC90으로 H1N1 A/Solomon Islands/3/06 IAV에 의한 감염; (iii) 약 2,100 ng/mL 내지 약 2,900 ng/mL(예를 들어, 약 2,100 ng/mL, 약 2,400 ng/mL, 약 2,500 ng/mL, 약 2,800 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 2,700 ng/mL 내지 약 7,600 ng/mL(예를 들어, 약 2,700 ng/mL, 약 4,200, 약 4,500 ng/mL, 약 7,600 ng/mL) 범위의 IC90으로 H3N2 A/Aichi/2/68 IAV에 의한 감염; (iv) 약 300 ng/mL 내지 약 880 ng/mL(예를 들어, 약 300 ng/mL, 약 440 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 880 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 1,200 ng/mL(예를 들어, 약 350 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 680 ng/mL, 약 1,200 ng/mL) 범위의 IC90으로 H3N2 A/Brisbane/10/07 IAV에 의한 감염; (v) 약 3,100 ng/mL 내지 약 4,500 ng/mL(예를 들어, 약 3,100 ng/mL, 약 3,600 ng/mL, 약 4,300 ng/mL, 약 4,500 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 1,200 ng/mL(예를 들어, 약 350 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 680 ng/mL, 약 1,200 ng/mL) 범위의 IC90으로 H1N1 A/CAL/09 IAV에 의한 감염; 및/또는 (vi) 약 2,000 ng/mL 내지 약 3,000 ng/mL(예를 들어, 약 2,000 ng/mL, 약 2,100 ng/mL, 약 2,200 ng/mL, 약 2,300 ng/mL, 약 2,400 ng/mL, 약 2,500 ng/mL, 약 2,600 ng/mL, 약 2,700 ng/mL, 약 2,800 ng/mL, 약 2,900 ng/mL, 약 3,000 ng/mL), 바람직하게는 약 2,100 ng/mL 내지 약 2,500 ng/mL 범위의 IC50으로 H3N2 A/HK/68 IAV에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

[0302] 실시양태 59. 실시양태 1 내지 58 중 어느 하나에 있어서, (i) 약 860 내지 약 920 ng/mL, 약 1,000 내지 약 1,060 ng/mL, 약 1,080 ng/mL 내지 약 1,140 ng/mL, 또는 약 1,970 ng/mL 내지 약 2,030 ng/mL 범위의 IC50,

및/또는 약 1,015 ng/mL 내지 약 1,075 ng/mL, 약 1,750 ng/mL 내지 약 1,810 ng/mL, 약 1,750 ng/mL 내지 약 1,830 ng/mL, 또는 약 2,390 ng/mL 내지 약 2,450 ng/mL 범위의 IC90으로 H1N1 A/PR/8/34 IAV에 의한 감염; (ii) 약 1,100 ng/mL 내지 약 2,700 ng/mL(예를 들어, 약 1,100 ng/mL, 약 1,680 ng/mL, 약 1950 ng/mL, 약 2,700 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 1680 ng/mL 내지 약 5,400 ng/mL(예를 들어, 약 1680 ng/mL, 약 4,500 ng/mL, 약 4700 ng/mL, 약 5,400 ng/mL) 범위의 IC90으로 H1N1 A/Solomon Islands/3/06 IAV에 의한 감염; (iii) 약 2,100 ng/mL 내지 약 2,900 ng/mL(예를 들어, 약 2,100 ng/mL, 약 2,400 ng/mL, 약 2,800 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 2,700 ng/mL 내지 약 7,600 ng/mL(예를 들어, 약 2,700 ng/mL, 약 4,200, 약 4,500 ng/mL, 약 7,600 ng/mL) 범위의 IC90으로 H3N2 A/Aichi/2/68 IAV에 의한 감염; 및/또는 (iv) 약 300 ng/mL 내지 약 880 ng/mL(예를 들어, 약 300 ng/mL, 약 440 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 88 ng/mL) 범위의 IC50 및/또는 약 350 ng/mL 내지 약 1,200 ng/mL(예를 들어, 약 350 ng/mL, 약 450 ng/mL, 약 680 ng/mL, 약 1,200 ng/mL) 범위의 IC90으로 H3N3 A/Brisbane/10/07 IAV에 의한 감염을 중화할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

[0303] 실시양태 60. 실시양태 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 다음 H3N2 IAV 아형 중 어느 하나 이상에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편: A/Babol/36/2005; A/Hong Kong/CUHK31987/2011; A/Texas/50/2012; A/Wisconsin/67/2005; A/Netherlands/178/1995; A/Johannesburg/33/1994; A/Guangdong-Luohu/1256/2009; A/California/7/2004; A/Hanoi/EL134/2008; A/Wuhan/359/1995; A/Victoria/210/2009; A/Philippines/472/2002; A/Hanoi/EL201/2009; A/Victoria/210/2009; A/Missouri/09/2014; A/Perth/16/2009; A/Wyoming/03/2003; A/Moscow/10/1999; A/Sydney/5/1997; A/Nanchang/933/1995; A/Beijing/32/92; A/Aichi/2/1968; A/Brisbane/10/2007; 및 A/Switzerland /9715293/2013.

[0304] 실시양태 61. 실시양태 60에 있어서, 약 0.1 내지 약 6, 약 0.1 내지 약 5.5, 약 1 내지 약 5, 약 0.1 내지 약 4.5, 약 0.1 내지 약 4.0, 약 0.1 내지 약 3.5, 약 0.1 내지 약 3, 약 0.1 내지 약 2.5, 약 0.1 내지 약 2.0, 0.1 내지 약 1.5, 0.1 내지 약 1.0의 범위, 또는 약 1.9, 약 1.8, 약 1.7, 약 1.6, 약 1.5, 약 1.4, 약 1.3, 약 1.2, 약 1.1, 약 1.0, 약 0.9, 약 0.8, 약 0.7, 약 0.6, 약 0.5, 약 0.4, 약 0.3, 약 0.2, 또는 약 0.1 ng/mL의 logEC50(ng/mL)으로 하나 이상의 H3N2 IAV 아형(들)에 결합할 수 있으며, 여기서 결합은 ELISA에 의해 결정되는, 항체 또는 항원 결합 단편.

[0305] 실시양태 62. 실시양태 1 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 다음 (i) 내지 (iv) 중 하나 이상에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편: (i) 선택적으로 다음 중 어느 하나 이상을 포함하는 H1 HA: A/England /195/2009; A/Brisbane/59/2007; A/Solomon Islands/3/2006; A/New Caledonia/20/99; A/Texas/36/1991; A/Taiwan/01/1986; A/New Jersey/8/1976; A/Albany/12/1951; A/Fort Monmouth/1/1947; A/New York/1/1918; A/Puerto Rico/8/34; 및 A/California/07/2009; (ii) 선택적으로 A/Japan/305/1957을 포함하는 H2 HA; (iii) 선택적으로 A/Vietnam/1194/2004를 포함하는 H5 HA; 및 (iv) 선택적으로 A/Hong Kong/1073/99를 포함하는 H9 HA.

[0306] 실시양태 63. 실시양태 1 내지 62 중 어느 하나에 있어서, 1.0E-12 M 미만, 1.0E-11 M 미만, 1.0E-10 M 미만, 1.0E-9 M 미만, 1.0E-8 M 미만, 1.0E-7 M 미만, 또는 1.0E-8M 이하, 1.0E-9M 이하, 1.0E-10 이하, 1.0E-11 이하, 또는 1.0E-12 이하의 KD로 H5 HA 및/또는 H7 HA에 결합(예를 들어, 생물층 간섭측정법(BLI)에 의해 결정됨)하는 항체 또는 항원 결합 단편.

[0307] 실시양태 64. 실시양태 63에 있어서, 약 0.05 내지 약 1.5, 약 0.05 내지 약 1.4, 약 0.05 내지 약 1.3, 약 0.05 내지 약 1.2, 약 0.05 내지 약 1.1, 약 0.05 내지 약 1.0, 약 0.05 내지 약 0.9, 약 0.05 내지 약 0.8, 약 0.05 내지 약 0.7, 약 0.05 내지 약 0.6, 약 0.05 내지 약 0.5, 약 0.1 내지 약 1의 범위, 또는 약 1.3, 약 1.2, 약 1.1, 약 1.0, 약 0.9, 약 0.8, 약 0.7, 약 0.6, 약 0.5, 약 0.4, 약 0.3, 약 0.2, 약 0.1, 또는 약 0.05의 logEC50(ng/mL)으로 (i) 내지 (iv) 중 하나 이상에 결합할 수 있으며, 여기서 결합은 ELISA에 의해 결정되는 항체 또는 항원 결합 단편.

[0308] 실시양태 65. 실시양태 1 내지 64 중 어느 하나에 있어서, IgG, IgA, IgM, IgE 또는 IgD 이소형인 항체 또는 항원 결합 단편.

[0309] 실시양태 66. 실시양태 1 내지 65 중 어느 하나에 있어서, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로부터 선택되는 IgG 이소형인 항체 또는 항원 결합 단편.

[0310] 실시양태 67. 실시양태 1 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 인간, 인간화 또는 키메라인 항체 또는 항원 결합 단편.

- [0311] 실시양태 68. 실시양태 1 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 인간 항체, 모노클로날 항체, 정제된 항체, 단일쇄 항체, Fab, Fab', F(ab')₂, 또는 scFv와 같은 Fv를 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0312] 실시양태 69. 실시양태 1 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 다중특이성 항체 또는 항원 결합 단편인 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0313] 실시양태 70. 실시양태 69에 있어서, 이중특이성 항체 또는 항원 결합 단편인 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0314] 실시양태 71. 실시양태 1 내지 70 중 어느 하나에 있어서, Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편을 추가로 포함하며, 선택적으로 상기 Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편은 IgG1 이소형인, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0315] 실시양태 72. 실시양태 71에 있어서, Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편은 (i) 돌연변이를 포함하지 않는 참조(예를 들어, 동일한 이소형의 천연) Fc 폴리펩티드 또는 이의 단편을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 비교하여 항체 또는 항원 결합 단편의 생체 내 반감기를 연장시키는 돌연변이; 및/또는 (ii) 돌연변이를 포함하지 않는 참조 Fc 폴리펩티드와 비교하여 인간 Fc γ R(예를 들어, Fc γ RIIa 및/또는 Fc γ RIIIa)에 대한 결합 친화도를 증가시키는 돌연변이를 포함하는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0316] 실시양태 73. 실시양태 72에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편의 생체 내 반감기를 연장시키는 돌연변이는 M428L; N434S; N434H; N434A; N434S; M252Y; S254T; T256E; T250Q; P257I; Q311I; D376V; T307A; E380A; 또는 이들의 임의의 조합을 포함하고, 여기서 Fc 아미노산 넘버링은 EU 넘버링 시스템에 따르는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0317] 실시양태 74. 실시양태 72 또는 73에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편의 생체 내 반감기를 연장시키는 돌연변이는 (i) M428L/N434S; (ii) M252Y/S254T/T256E; (iii) T250Q/M428L; (iv) P257I/Q311I; (v) P257I/N434H; (vi) D376V/N434H; (vii) T307A/E380A/N434A; 또는 (viii) (i) 내지 (vii)의 임의의 조합을 포함하는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0318] 실시양태 75. 실시양태 72 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 생체 내 반감기를 연장시키는 돌연변이는 M428L/N434S를 포함하는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0319] 실시양태 76. 실시양태 72 내지 75 중 어느 하나에 있어서, Fc γ R에 대한 결합을 향상시키는 돌연변이는 S239D; I332E; A330L; G236A; 또는 이들의 조합을 포함하고, 여기서 Fc 아미노산 넘버링은 EU 넘버링 시스템에 따르는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0320] 실시양태 77. 실시양태 72 내지 76 중 어느 하나에 있어서, Fc γ R에 대한 결합을 향상시키는 돌연변이는 (i) S239D/I332E; (ii) S239D/A330L/I332E; (iii) G236A/S239D/I332E; 또는 (iv) 선택적으로 S239D를 포함하지 않고, 추가로 선택적으로 위치 239에 S를 포함하는 G236A/A330L/I332E를 포함하는, 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0321] 실시양태 78. 실시양태 1 내지 77 중 어느 하나에 있어서,
- [0322] (i) 글리코실화를 변경하는 돌연변이를 포함하고, 여기서 글리코실화를 변경하는 돌연변이는 N297A, N297Q 또는 N297G를 포함하고/거나;
- [0323] (ii) 비글리코실화 및/또는 비푸코실화된,
- [0324] 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0325] 실시양태 79. 실시양태 1 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 서열 번호 47 또는 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CH1-CH3을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0326] 실시양태 80. 실시양태 1 내지 79 중 어느 하나에 있어서, 서열 번호 48에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CL을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편.
- [0327] 실시양태 81. 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 여기서
- [0328] (i) 2개의 중쇄 각각은 (1) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 중쇄 가변 도메인(VH) 및 (2) 서열 번호 47 또는 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CH1-CH3을 포함하거나 이로 이루어지고;
- [0329] (ii) 2개의 경쇄 각각은 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 경쇄 가변 도메인(VL), 및 (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 CL을 포함하거나 이로 이루어진,

- [0330] 항체 또는 이의 항원 결합 단편.
- [0331] 실시양태 82. 실시양태 1 내지 81 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편을 암호화하거나, 항체 또는 항원 결합 단편의 VH, 중쇄, VL 및/또는 경쇄를 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오티드.
- [0332] 실시양태 83. 실시양태 82에 있어서, 폴리뉴클레오티드는 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA)을 포함하고, 여기서 RNA는 선택적으로 메신저 RNA(mRNA)를 포함하는, 폴리뉴클레오티드.
- [0333] 실시양태 84. 실시양태 82 또는 83에 있어서, 변형된 뉴클레오티드, cap-1 구조, cap-2 구조, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 폴리뉴클레오티드.
- [0334] 실시양태 85. 실시양태 84에 있어서, 슈도우리딘, N6-메틸아데노신, 5-메틸시티딘, 2-티오우리딘, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 폴리뉴클레오티드.
- [0335] 실시양태 86. 실시양태 85에 있어서, 슈도우리딘은 N1-메틸슈도우리딘을 포함하는, 폴리뉴클레오티드.
- [0336] 실시양태 87. 실시양태 82 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 숙주 세포에서의 발현을 위해 코돈 최적화된 폴리뉴클레오티드.
- [0337] 실시양태 88. 실시양태 87에 있어서, 숙주 세포는 인간 세포를 포함하는, 폴리뉴클레오티드.
- [0338] 실시양태 89. 실시양태 82 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 서열 번호 1, 6, 7, 12, 25, 27, 30, 33, 36, 13, 18, 19, 24, 38, 및 40 중 어느 하나 이상에 따른 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 50%(예를 들어, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 이상) 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드.
- [0339] 실시양태 90. 실시양태 82 내지 89 중 어느 하나에 있어서, (i) 서열 번호 6의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드; (ii) 서열 번호 25의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드; (iii) 서열 번호 27의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드; (iv) 서열 번호 30의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75%의 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드; (v) 서열 번호 33의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드; (vi) 서열 번호 36의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드; (vii) 서열 번호 18의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 24의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드; (viii) 서열 번호 38의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 24의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드; 또는 (ix) 서열 번호 40의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 24의 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 75% 동일성을 갖거나 이를 포함하거나 이로 이루어진 폴리뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드.
- [0340] 실시양태 91. 실시양태 82 내지 90 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제조법 벡터.
- [0341] 실시양태 92. 실시양태 82 내지 90 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드 및/또는 실시양태 91의 벡터를 포함하는 숙주 세포로서, 여기서 폴리뉴클레오티드는 숙주 세포에 대해 이중성이고 상기 숙주 세포는 암호화된 항체 또는 항원 결합 단편인, 숙주 세포.
- [0342] 실시양태 93. 실시양태 82 내지 90 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드 및/또는 실시양태 91의 벡터를 포함하는 단리된 인간 B 세포로서, 여기서 폴리뉴클레오티드는 인간 B 세포에 대해 이중성이고/이거나 인간 B 세포는 불

멸화된, 단리된 인간 B 세포.

- [0343] 실시양태 94. (i) 실시양태 1 내지 81 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편; (ii) 실시양태 82 내지 90 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드; (iii) 실시예 91의 재조합 벡터; (iv) 실시양태 92의 숙주 세포; 및/또는 (v) 실시양태 93의 인간 B 세포, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물.
- [0344] 실시양태 95. 실시양태 94에 있어서, 제1 항체 또는 항원 결합 단편 및 제2 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 각각의 제1 항체 또는 항원 결합 단편 및 제2 항체 또는 항원 결합 단편은 상이하고 각각 독립적으로 실시양태 1 내지 81 중 어느 하나에 따른 것인, 조성물.
- [0345] 실시양태 96. 담체 분자에 캡슐화된 실시양태 82 내지 90 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드 또는 실시양태 91의 벡터를 포함하는 조성물로서, 여기서 담체 분자는 선택적으로 지질, 지질 유래 전달 비히클, 예컨대 리포솜, 고체 지질 나노입자, 유성 현탁액, 서브미크론 지질 에멀전, 지질 미세기포, 역지질 미셀, 와우 리포솜, 지질 미세소관, 지질 미세실린더, 지질 나노입자(LNP) 또는 나노스케일 플랫폼을 포함하는, 조성물.
- [0346] 실시양태 97. 실시양태 1 내지 81 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편의 제조 방법으로서, 실시양태 92의 숙주 세포 또는 실시양태 93의 인간 B 세포를 숙주 세포 또는 인간 B 세포가 항체 또는 항원 결합 단편을 발현하기에 충분한 시간 및 조건으로 배양하는 단계를 포함하는 방법.
- [0347] 실시양태 98. 실시양태 97에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편을 단리하는 단계를 더 포함하는 방법.
- [0348] 실시양태 99. 대상체에서 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법으로서,
- [0349] (i) 실시양태 1 내지 81 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편;
- [0350] (ii) 실시양태 82 내지 90 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드;
- [0351] (iii) 실시예 91의 재조합 벡터;
- [0352] (iv) 실시양태 92의 숙주 세포;
- [0353] (v) 실시양태 93의 인간 B 세포; 및/또는
- [0354] (vi) 실시양태 94 내지 96 중 어느 하나의 조성물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0355] 실시양태 100. 인간 대상체에서 인플루엔자 감염을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에게 실시양태 82 내지 90 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드, 실시양태 91의 재조합 벡터, 또는 실시양태 96의 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 폴리뉴클레오티드는 mRNA를 포함하는, 방법.
- [0356] 실시양태 101. 실시양태 100에 있어서, 인플루엔자 감염은 IAV 감염을 포함하는, 방법.
- [0357] 실시양태 102. 실시양태 99 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 단일 용량의 항체 또는 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 재조합 벡터, 숙주 세포 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0358] 실시양태 103. 실시양태 99 내지 102 중 어느 하나에 있어서, 2회 이상의 용량의 항체 또는 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 재조합 벡터, 숙주 세포 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0359] 실시양태 104. 실시양태 99 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 재조합 벡터, 숙주 세포 또는 조성물의 용량을 연 1회, 선택적으로 인플루엔자 시즌에 앞서 또는 도중에 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0360] 실시양태 105. 실시양태 99 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 재조합 벡터, 숙주 세포 또는 조성물의 용량을 연 2회 이상; 예를 들어 6개월마다 한 번 대상체에게 투여하는 단계.
- [0361] 실시양태 106. 실시양태 99 내지 105 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 재조합 벡터, 숙주 세포, 또는 조성물을 근육내, 피하 또는 정맥내로 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0362] 실시양태 107. 실시양태 99 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 치료 및/또는 예방이 노출 후 예방을 포함하는 방법.

- [0363] 실시양태 108. 실시양태 99 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 항바이러스제를 받았거나, 받고 있거나, 받을 예정인, 방법.
- [0364] 실시양태 109. 실시양태 108에 있어서, 항바이러스제는 뉴라미니다제 억제제, 인플루엔자 폴리머라제 억제제, 또는 둘 모두를 포함하는, 방법.
- [0365] 실시양태 110. 실시양태 108 또는 109에 있어서, 항바이러스제는 오셀타미비르, 자나미비르, 발록사비르, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.
- [0366] 실시양태 111. 대상체에서 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 실시양태 1 내지 81 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편, 실시양태 82 내지 90 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드, 실시양태 91의 재조합 벡터, 실시양태 92의 숙주 세포, 실시양태 93의 인간 B 세포 및/또는 실시양태 94 내지 96 중 어느 하나의 조성물.
- [0367] 실시양태 112. 대상체에서 인플루엔자 바이러스 감염 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한, 실시양태 1 내지 81 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편, 실시양태 82 내지 90 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드, 실시양태 91의 재조합 벡터, 실시양태 92의 숙주 세포, 실시양태 93의 인간 B 세포 및/또는 실시양태 94 내지 96 중 어느 하나의 조성물.
- [0368] 실시양태 113. 인플루엔자 A 바이러스 감염의 시험관 내 진단 방법으로서,
- [0369] (i) 대상체로부터의 샘플을 실시양태 1 내지 81 중 어느 하나의 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계; 및
- [0370] (ii) 항원 및 항체를 포함하거나 항원 및 항원 결합 단편을 포함하는 복합체를 검출하는 단계를 포함하는,

[0371] 방법.

표 1. 특정 서열 및 서열 식별 번호 표:

서열 식별 번호	서열	식별자
1	CAGGTACAACCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGG TGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCAGTCACCTGTGGC ATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGTCACAGTGCT GCTTGGAACCTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAG GCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATATTACAGGTC CAAGTGGTATAATGATTATGCAGTCTCTGTGAAAA GTCGAATAACCATCAATCCAGACACATCCAAGAAC CAGTTCTCCCTACAGTTGATCTCTGTGACTCCCGA GGACACGGCTGTCTATTACTGTGCAAGAGTGGGT GCTATGACTTTTGGACTTCTTACAGGGGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT CCTCA	FHF11 VH (wt-nt)
2	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCGISGDSVSSHSAAW NWIRQSPSRGLEWLGR TYYRSKWY NDYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLISVTPEDTAVYYC ARVGAMTF GLLTGGMDV WGQGTITVTVSS	FHF11 VH (aa)
3	GDSVSSHSA A	FHF11 CDR-H1 (aa)
4	TYYRSKWY N	FHF11 CDR-H2 (aa)
5	ARVGAMTFGLLTGGMDV	FHF11 CDR-H3 (aa)

[0372]

6	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGACCAGGACTGG TGAAGCCTAGCCAGACCCTGTCTGTGACATGCGG AATCTCCGGCGACAGCGTGTCCAGCCACTCCGCC GCTTGGAAGTGGATCAGACAGAGCCCATCTAGGG GACTGGAGTGGCTGGGAAGGACCTACTATCGGAG CAAGTGGTACAATGACTATGCCGTGTCTGTGAAGT CCAGGATCACCATCAACCCAGATACATCCAAGAAT CAGTTCAGCCTGCAGCTGATCTCTGTGACCCCCGA GGACACAGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGTGGGC GCTATGACCTTTGGCCTGCTGACAGGCGGAATGGA CGTGTGGGGACAGGGAACACAGTGACAGTGTCT TCC	FHF11 VH (co-nt)
7	GAAATTGTGTTGACGCGAGTCTCCAGGCACCCAGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGT CAGAGTCTGAGCCGCAGCTACTT AGCCTGGTACCAGCAGAGACCTGGCAAGCCTCCC AGGCTCCTCATCTAT GGTGATCC AGCAGGGCCA CTGGCATCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTC TGGGACAGACTTCAGTCTCACCATCAGCAGTCTG GAGCCTGAAGATTCTGCAATGTATTTCTGT CAGTA CTATGGTGATTACCTCTATTCA GTTCGGCCCA GGGACCAAAGTGGATATCAAAC	FHF11 Vk (wt-nt)
8	EIVLTQSPGTQSLSPGERATLSCRAS QSLRSY LAWY QQRPGKPPRLLIY GASS RATGIPDRFSGSGSGTDFSLT ISSLEPEDSAMFYFC QYYGDSPLFS FGPGTKVDIK	FHF11 Vk (aa)
9	QSLRSY	FHF11 CDR-L1 (aa)
10	GAS	FHF11 CDR-L2 (aa)
11	QYYGDSPLFS	FHF11 CDR-L3 (aa)
12	GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACACAGA GCCTGTCTCCAGGAGAGAGGGCCACCCTGTCCTG CAGGGCTTCCCAGAGCCTGTCTAGGTCCTACCTGG CCTGGTATCAGCAGAGACCAGGCAAGCCACCTAG GCTGCTGATCTACGGAGCTTCCAGCAGGGCTACA GGCATCCCTGACAGATTCAGCGGCTCTGGCTCCGG CACCGATTTTCCCTGACAATCTCTTCCCTGGAGC CAGAGGACTCCGCCATGTATTTCTGTCACTACTAT GGCGATAGCCCACTGTTCTCTTTGGCCCCGGCAC CAAGGTGGACATCAAG	FHF11 Vk (co-nt)

[0373]

13	CAGGTACAACCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGG TGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCAGTCACCTGTGC CATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGTCACAGTGC TGCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGA GGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATATTACAGGT CCAAGTGGTATAATGATTATGCAGTCTCTGTGAA AAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAG AACCAGTTCTCCCTACAGCTGGTCTCTGTGACTCC CGAGGACACGGCTGTCTATTACTGTGCAAGAGTG GGTGCTGCGACTTTTGGAATTCTTACAGGGGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCAC CGTCTCCTCA	FHF12 VH (wt-nt)
14	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSHSAAW NWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLVSVTPEDTAVYYCARVGAATF GILTGGMDVWGQGTTVTVSS	FHF12 VH (aa)
15	GDSVSSHSA	FHF12 CDR-H1 (aa)
16	YYRSKWYN	FHF12 CDR-H2 (aa)
17	ARVGAATFGILTGGMDV	FHF12 CDR-H3 (aa)
18	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGACCAGGACTGG TGAAGCCTAGCCAGACCCTGTCTGTGACATGCGCT ATCTCCGGCGACAGCGTGTCCAGCCACTCCGCCGC TTGGAACCTGGATCAGACAGAGCCCATCTAGGGGAC TGGAGTGGCTGGGAAGGACCTACTATCGGAGCAA GTGGTACAATGACTATGCCGTGTCCGTGAAGTCCA GGATCACCATCAACCCAGATACATCCAAGAATCAG TTCAGCCTGCAGCTGGTGTCTGTGACCCCCGAGGA CACAGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGTGGGCGCCG CTACCTTTGGCATCCTGACAGGCGGAATGGACGTG TGGGGACAGGGAACACAGTGACAGTGTCTTCC	FHF12 VH (co-nt)

[0374]

19	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCAGTCTTTGTCTCCAGGGGATAGAGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTC AGAGTCTGAGCAGAAGCTACTTA GCCTGGTACCAGCAGAGACCTGGCAAGCCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCC AGCAGGGCCAC TGGCATCC CAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCAGTCTCACCATCAGCAGTCTGGAGCCTGAAGATTCTGCTATGTATTTCTGTC CAGTACTATGGTGATTACCTCTATT CAGTTTCGGCCCTGGACCAAAGTGGATATCAAAC	FHF12 Vk (wt-nt)
20	EIVLTQSPGTQSLSPGDRATLSCRAS QSLSR SYLAWYQQRPGKPPRLLIY GASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFSLT ISSLEPEDS AMYFC QYYGDSPLF SFGPGTKVDIK	FHF12 Vk (aa)
21	QSLSR SY	FHF12 CDR-L1 (aa)
22	GAS	FHF12 CDR-L2 (aa)
23	QYYGDSPLF S	FHF12 CDR-L3 (aa)
24	GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACACAGAGCCTGTC TCCAGGCGACAGGGCCACCTGTCTG CAGGGCTTCC CAGAGCCTGTCTAGGTCCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCAG GCAAGCCACCTAGGCTGCTGATCTACGGAGCTTCCAGCAGG GCTACAGGCATCCCTGACAGATT CAGCGGCTCTGGCTCCGGC ACCGATTTTCCCTGACAATCTCTTCCCTGGAGCCAGAGGAC TCCGCCATGATTTCTGT CAGTACTATGGCGATAGCCCACTGT TCTCTTTGGCCCCGGCACCAAGGTGGATATCAAG	FHF12 Vk (co-nt)
25	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGACCAGGACTGGTGAAGCCTAGCCAGACCCCTGTCTGTGACATGCGGAATCTCC GGCGACAGCGTGTCCAGCCACTCCGCCGCTTTCA ACTGGATCAGACAGAGCCCATCTAGGGGACTGGAGTGGCTGGGAAGG ACCTACTATCGGAGCAAGTGGTACAAT GACTATGCCGTGTCTGTGAAGTCAGGATCACCATCAACCCAGATACATCCAAGAATCAGTTCAGCCTGCAGCTGATCTCTGTGACCCCCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGT GCCAGAGTGGGCGCTATGACCTTTGGCCTGCTGACAGGCGGAATG ACGTGTGGGGACAGGGAACACAGTGACAGTGTCTTCC	FHF11-VH W36F (co-nt)

[0375]

26	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCGISGDSVSSHSAAFN WIRQSPSRGLEWLGR TYYRSK WYNDYAVSVKSRI NPDTSKNQFSLQLISVTPEDTAVYYC ARVGAMTFGL LTGGMDV WGQTTVTVSS	FHF11-VH W36F (aa)
27	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGACCAGGACTGG TGAAGCCTAGCCAGACCCTGTCTGTGACATGCGGA ATCTCC GGCGACAGCGTGTCCAGCCACTCCGCC GCTT GGAACTGGATCAGACAGAGCCCATCTAGGG GACTGGAGTGGCTGGGAAGG ACCTACTATCGGAG CAAGTTCTACAAT GACTATGCCGTGTCTGTGAAGT CCAGGATCACCATCAACCCAGATACATCCAAGAAT CAGTTTAGCCTGCAGCTGATCTCTGTGACCCCCGA GGACACAGCCGTGTACTATTGT GCCAGAGTGGGC GCTATGACCTTCGGCCTGCTGACAGGCGGAATG GACGTGTGGGGACAGGGAACCACTGACAGTGT CTTCC	FHF11-VH W59F (nt)
28	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCGISGDSVSSHSAAW NWIRQSPSRGLEWLGR TYYRSK FYNDYAVSVKSRI INPDTSKNQFSLQLISVTPEDTAVYYC ARVGAMTFG LLTGGMDV WGQTTVTVSS	FHF11-VH W59F (aa)
29	TYYRSKFYN	FHF11-VH W59F CDRH2 (aa)
30	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGACCAGGACTGG TGAAGCCTAGCCAGACCCTGTCTGTGACATGCGG CATCTCC GGCGACAGCGTGTCCAGCTACTCCGC CGCTT GGAACTGGATCAGACAGAGCCCATCTAGG GGACTGGAGTGGCTGGGAAGG ACCTACTATCGG AGCAAGTGGTACAAT GACTATGCCGTGTCTGTGA AGTCCAGGATCACCATCAACCCAGATACATCCAAG AATCAGTTCAGCCTGCAGCTGATCTCTGTGACCCC CGAGGACACAGCCGTGTACTATTGT GCCAGAGTG GGCGCTATGACCTTTGGCCTGCTGACAGGCGG AATGGACGTGTGGGGACAGGGAACCACTGAC AGTGTCTTCC	FHF11v3 VH (co-nt)
31	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCGISGDSVSSSYSAAW NWIRQSPSRGLEWLGR TYYRSK WYNDYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLISVTPEDTAVYYC ARVGAMTF GLLTGGMDV WGQTTVTVSS	FHF11v3 VH (aa)
32	GDSVSSYSAA	FHF11v3 CDRH1 (aa)

[0376]

33	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGACCAGGACTGG TGAAGCCTAGCCAGACCCTGTCTGTGACATGCGG AATCTCC GGCGACAGCGTGTCCAGCCACTCCGC CGCTT GGAACTGGATCAGACAGAGCCCATCTAGG GGACTGGAGTGGCTGGGAAGG ACCTACTATCGG AGCGGCTGGTACAAT GACTATGCCGTGTCTGTGA AGTCCAGGATCACCATCAACCCAGATACATCCAAG AATCAGTTCAGCCTGCAGCTGATCTCTGTGACCCC CGAGGACACAGCCGTGTACTATTGT GCCAGAGTG GGCGCTATGACCTTTGGCCTGCTGACAGGCGG AATGGACGTGT GGGGACAGGGAACCACAGTGAC AGTGTCTTCC	FHF11v6 VH (nt)
34	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCGIS GDSVSSHSAAW NWIRQSPSRGLEWLGR TYYRSGWYNDYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLISVTPEDTAVYY CARVGAMTF GLLTGGMDVWGQGT TVTVSS	FHF11v6 VH (aa)
35	TYYRSGWYN	FHF11v6 CDRH2 (aa)
36	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGACCAGGACTGG TGAAGCCTAGCCAGACCCTGTCTGTGACATGCGGC ATCTCC GGCGACAGCGTGTCCAGCTACTCCGCC GCTT GGAACTGGATCAGACAGAGCCCATCTAGGG GACTGGAGTGGCTGGGAAGG ACCTACTATCGGAG CGGCTGGTACAAT GACTATGCCGTGTCTGTGAAG TCCAGGATCACCATCAACCCAGATACATCCAAGAA TCAGTTCAGCCTGCAGCTGATCTCTGTGACCCCCG AGGACACAGCCGTGTACTATTGT GCCAGAGTG GGCGCTATGACCTTTGGCCTGCTGACAGGCGGAAT GGACGTGT GGGGACAGGGAACCACAGTGACAGT GTCTTCC	FHF11v9 VH (co-nt)
37	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCGIS GDSVSSSYSAAW NWIRQSPSRGLEWLGR TYYRSGWYNDYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLISVTPEDTAVYY CARVGAMTF GLLTGGMDVWGQGT TVTVSS	FHF11v9 VH (aa)

[0377]

38	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGACCAGGACTGG TGAAGCCTAGCCAGACCCTGTCTGTGACATGCGCT ATCTCCGGCGACAGCGTGTCCAGCCACTCCGCC GCTTTCAACTGGATCAGACAGAGCCCATCTAGGG GACTGGAGTGGCTGGGAAGGACCTACTATCGGA GCAAGTGGTACAATGACTATGCCGTGTCCGTGAA GTCCAGGATCACCATCAACCCAGATACATCCAAGA ATCAGTTCAGCCTGCAGCTGGTGTCTGTGACCCCC GAGGACACAGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGTGG GCGCCGCTACCTTTGGCATCCTGACAGGCGGA ATGGACGTGTGGGGACAGGGAACCACAGTGACA GTGTCTTCC	FHF12-VH-W36F (co-nt)
39	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS GDSVSSHSAAF NWIRQSPSRGLEWLGRT YYRSKWYNDYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLVSVTPEDTAVYY CARVGAATF GILTGGM MDVWGQGTITVTVSS	FHF12-VH-W36F (aa)
40	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGACCAGGACTGG TGAAGCCTAGCCAGACCCTGTCTGTGACATGCGCT ATCTCCGGCGACAGCGTGTCCAGCCACTCCGCC GCTTGGA ACTGGATCAGACAGAGCCCATCTAGGG GACTGGAGTGGCTGGGAAGG ACCTACTATCGGA GCAAGTTCTACAATGACTATGCCGTGTCCGTGAA GTCCAGGATCACCATCAACCCAGATACATCCAAGA ATCAGTTCAGCCTGCAGCTGGTGTCTGTGACCCCC GAGGACACAGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGTGG GCGCCGCTACCTTTGGCATCCTGACAGGCGGA ATGGACGTGTGGGGACAGGGAACCACAGTGACA GTGTCTTCC	FHF12-VH-W59F (co-nt)
41	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS GDSVSSHSAAW NWIRQSPSRGLEWLGRT YYRSKFYNDYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLVSVTPEDTAVYY CARVGAATF GILTGGM MDVWGQGTITVTVSS	FHF12-VH-W59F (aa)
42	YYRSKFYN	FHF12-CDRH2- W59F (aa)
43	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSYNAVW NWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSGWYNDYAESVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARSGHITVF GVNVDAFDMWGQGTMTVTVSS	FM08 VH
44	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRTSQSLSSYTHWYQ QKPGKAPKLLIYAASSRSGVPSRFSGSGSGTDFLT ISLQPEDFATYYCQSRITFGQGTKVEIK	FM08 VL

[0378]

45	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	WT hIgG1 Fc
46	ESKYGPCCPPCPAPPVAGP	키메라 힌지 서열
47	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALSHYTQKS LSLSPGK	IgHG1*01, M428L 및 N434S 돌연변이 및 C-말단 리신을 갖는 G1m3 CH1- CH3
48	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL TLISKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	카파 경쇄 CL
49	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALSHYTQKS LSLSPG	IgHG1*01, C-말단 리신없이 M428L 및 N434S 돌연변이를 갖는 G1m3 CH1- CH3

[0379]

50	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCGISGDSVSSYSAAW NWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSGWYNDYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLISVTPEDTAVYYCARVGAMTF GLLTGGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	C-말단 리신을 갖는 FHF11v9-MLNS 중 쇄
51	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCGISGDSVSSYSAAW NWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSGWYNDYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLISVTPEDTAVYYCARVGAMTF GLLTGGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG	C-말단 리신이 없는 FHF11v9-MLNS 중 쇄
52	EIVLTQSPGTQSLSPGERATLSCRASQSLRSYLAWY QQRP GKPPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFSLT ISSLEPEDSAMYFCQYYGDSPLFSFGPGTKVDIKRTV AAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSK ADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	FHF11v9-MLNS 경 쇄

[0380]

53	GDSVSSHSAAF	플랭킹 Phe (aa)를 갖는 FHF11 및 FHF12 CDRH1
54	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGACCAGGACTGGTGAAGCC TAGCCAGACCCTGTCTGTGACATGCGGCATCTCCGGCGACAG CGTGTCCAGCTACTCCGCCGCTTGGAAGTGGATCAGACAGA GCCCATCTAGGGGACTGGAGTGGCTGGGAAGGACCTACTAT CGGAGCGGCTGGTACAATGACTATGCCGTGTCTGTGAAGTCC AGGATCACCATCAACCCAGATACATCCAAGAATCAGTTCAGC CTGCAGCTGATCTCTGTGACCCCGAGGACACAGCCGTGTA CTATTGTGCCAGAGTGGGCGCTATGACCTTTGGCCTGCTGAC AGGCGGAATGGACGTGTGGGGACAGGGAACACAGTGACA GTGTCTTCCGCATCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG GCACCAAGTAGCAAGAGCACATCCGGTGGCACAGCCGCCCT GGGTGTCTGGTGAAAGATTATTCCCTGAGCCCGTGACAGT CTCCTGGAAGTCTGGGCGCCCTGACCTCCGGAGTGACACATT CCCTGCTGTGCTGCAGTCCAGCGGCCCTGTACTCCCTGTCTTC CGTGGTGACCGTGCCAAGCTCTTCCCTGGGCACCCAGACAT ATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTGG ACAAGAGGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCATACA TGCCACACCTTGTCAGCTCCAGAGCTGCTGGGCGGCCATCC GTGTTCTGTTCACCCAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATC TCTAGAACCCAGAGGTGACATGCGTGGTGGTGGACGTGTC CCACGAGGATCCCGAGGTGAAGTTAACTGGTACGTGGATG GCGTGGAGGTGCATAATGCTAAGACAAAGCCAGGGAGGAG CAGTACAACAGCACCTATCGGGTGGTGTCTGTGCTGACAGT GCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCA AGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCTGCTCCAATCGAGAAGACC ATCTCTAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCTCAGGTGTA CACACTGCCTCCAAGCCGCGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTGTCTCTGACATGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCCTCTGAC ATCGCTGTGGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAA TTACAAGACCACACCCCTGTGCTGGACTCCGATGGCAGCTT CTTTCTGTATTCCAAGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCA GCAGGGCAACGTGTTCTCCTGTTCTGTGATGCACGAAGCCCT GCACAACCATTAATACTCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCCCTGG AAAA	FHF11v9 중쇄 뉴클 레오티드 서열

[0381]

55	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCAGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGA GTCTGAGCCGAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAGACCT GGCAAGCCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCAGTCTCACCATCAGCAGTCTGGAGCCTGAAG ATTCTGCAATGTATTTCTGTCTAGTACTATGGTGATTACCTCT ATTCAGTTTCGGCCCAGGGACCAAAGTGGATATCAAACCGTA CGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA GCAATTGAAATCTGGAAGTGCCTCCGTGGTGTGCCTGCTGAA CAATTTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGG ACAACGCTCTGCAGAGCGGCAATTCTCAGGAGTCCGTGACC GAGCAGGACAGCAAGGATTCTACATATTCCTGTCCAGCACC CTGACACTGAGCAAGGCCGATTACGAGAAGCACAAGGTGTA TGCTTGTGAGGTGACCCATCAGGGCCTGTCTTCCCTGTGAC AAAGTCTTTCAACAGGGGAGAGTGT	FHF11v9 경쇄 뉴클 레오티드 서열
56	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCGISGDSVSSYSAAW NWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSGWYNDYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLISVTPEDTAVYYCARVGAMTF GLLTGGMDVWVGQTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	FHF11v9 중쇄 (aa)
57	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAW NWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARVGAMIF GLLTGGMDVWVGQTTTVTVSS	FHF-VH-UCA
58	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQYQGSSPLFTFGPGTKVDIK	FHF-VL-UCA

[0382]

표 2. 서열 키 - 특정 항체에 대한 서열 식별 번호

항체	서열 식별 번호:											
	VH (wt- nt)	VH (aa)	CDR H1 (aa)	CDR H2 (aa)	CDR H3 (aa)	VH (co-nt)	VL (Vk wt- nt)	VL (Vk (aa)	CDR L1 (aa)	CD RL2 (aa)	CD RL3 (aa)	VL (Vk (co-nt)
FHF11	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
FHF11- VH W36F		26	3	4	5	25		8	9	10	11	12
FHF11- VH W59F		28	3	29	5	27		8	9	10	11	12
FHF11 v3		31	32	4	5	30		8	9	10	11	12
FHF11 v6		34	3	35	5	33		8	9	10	11	12
FHF11 v9		37	32	35	5	36		8	9	10	11	12
FHF12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
FHF12- VH- W36F		39	15	16	17	38		20	21	22	23	24
FHF12- VH- W59F		41	15	42	17	40		20	21	22	23	24

[0383]

[0384]

실시예

[0385]

실시예 1

[0386]

항-HA 모노클로날 항체의 식별 및 기능성 시험

[0387]

H5(그룹 1) 및 H7(그룹 2) 인플루엔자 슈도바이러스에 대한 상응하는 혈청에 의한 중화를 기준으로 익명의 공여자로부터의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 선택하였다. 공여자는 헤마글루티닌 아형 H5 및 H7 항원에 대한 반응성에 대해 편도 공여자 샘플(n=50)로부터의 혈청 및 H5 및 H7 아형 슈도바이러스에 대한 반응성에 대해 PBMC 공여자 샘플로부터의 혈청(n=124)을 스크리닝하여 선택하였다. 결합을 FACS에 의해 평가하였다. 5명의 공여자로부터 얻은 B 기억 세포를 발견 작업 흐름도에 입력하기 위해 유세포 분석법으로 분류하였다(도 1). 단일 분류된 B 세포(n=6,700)를 항체 분비를 자극하기 위해 50 μ l 배양물에서 중간엽 간질 세포(MSC)와 공동 배양하였다. 분비된 항체를 결합 및 슈도바이러스 중화 분석을 사용하여 평가하였다. 그룹 I 인플루엔자 A 바이러스(IAV), 그룹 II IAV 및 인플루엔자 B 바이러스로부터의 HA에 대한 결합을 ELISA(효소결합 면역흡착제 검정법: enzyme-linked immunosorbent assay)로 평가하여 폭을 결정하였다. H5 또는 H7 루시퍼라제(Luc)-발현 슈도바이러스 입자로 표적 세포를 감염시킨 후 루시퍼라제 발현을 모니터링함으로써 중화(바이러스 진입 차단 및 비코딩으로 측정됨)를 평가하였다. 선택된 B 세포로부터의 항체 서열을 cDNA로 클로닝하고 시퀀싱하였다.

[0388]

추가 연구를 위해 2개의 클론 관련 모노클로날 항체, FHF11(VH: 서열 번호 2; VL: 서열 번호 8) 및 FHF12(VH: 서열 번호 14; VL: 서열 번호 20)를 선택하였다. 인플루엔자 A 바이러스(IAV)-유래 헤마글루티닌(HA)에 대한 이들 항체의 결합을 FACS를 사용하여 평가하였다; 이 검정에서, 병원체 보유 동물에서 순환하는 IAV-유래 HA를 포유동물 세포에서 발현시켰고 항체 결합을 비교 항체 FM08(VH: 서열 번호 43; VL: 서열 번호 44; 또한 MEDI8852 참조(Kallewaard *et al.*, *Cell* 166 (3):596-608 (2016), 특히 도 1)의 것과 함께 측정하였다. 데이터는 도 2에 제시되어 있다.

[0389]

FHF11 및 FHF12의 그룹 I IAV 유래 H1, H2, H5 및 H9(도 3A) 및 그룹 II IAV 유래 H3(도 3B)에 대한 결합을 ELISA로 측정하여 Log EC50(ng/ml)으로 보고하였다. FM08에 의한 결합도 측정하였다.

[0390]

포유동물 세포에서 발현되는 H1N1 돼지 유라시아 조류 유사(EA) 균주, A/Swine/Jiangsu/J004/2018로부터의 HA에 대한 FHF11 및 FHF12의 결합도 유세포 분석법으로 측정하였다(도 4).

[0391]

인간 상피 2형(HEP-2) 세포를 사용하여 다중 반응성, 또는 FHF11 및 FHF12가 비관련 자기 및/또는 외래 표적에 비특이적으로 결합하는지 여부를 평가하였다(도 5). 다중반응성 항체, FI6v3.11.18을 양성 대조군으로 포함시켰고, 항-파라믹소바이러스 항체 "MPE8"(Corti *et al.* *Nature* 501 (7467):439-43 (2013))을 음성 대조군으로 포

합시켰다.

[0392] H1N1(그룹 I) IAV 군주 A/California/09(도 6A) 및 H3N2(그룹 II) A/Aichi/2/68(도 6B) 슈도바이러스에 대한 FHF11 및 FHF12에 의한 중화를 시험관 내 연구에서 평가하였다. 비교 항체 FM08 및 FY1(FY1은 또한 Kaaleward *et al.*, *Cell* 166(3):596-608 (2018); 예를 들어, 이곳의 도 1에 기재되어 있음)도 평가하였다. 비교 항체 FM08 및 FY1(FY1은 또한 Kaaleward *et al.*, *Cell* 166(3):596-608 (2018); 예를 들어, 그 안의 도 1에 기재되어 있음)도 평가하였다. FHF11 및 FHF12를 FM08과 함께 H5(H5/VN/11/94pp; 도 7A) 및 H7(H7/IT/99pp; 도 7B) 위험 바이러스에 대한 중화 능력에 대해 추가로 평가하였다.

[0393] Fc γ RIIIa(도 8A) 및 Fc γ RIIIa(도 8B) 변이체의 FHF11 활성화를 NFAT 유래 루시퍼라제 리포터 분석을 사용하여 평가하였다. Jurkat-Fc γ RIIIa(F158) 및 Jurkat-Fc γ RIIIa(H131) 세포주의 활성화를 MOI 6에서 H1N1 인플루엔자 군주 A/Puerto Rico/8/1934 및 MOI 18에서 H3N2 인플루엔자 군주 A/Aichi/2/1968로 감염된 A549 세포와 20시간 인큐베이션 후 평가하였다. MLNS(M428L/N434S; 도면에서 "LS") Fc 돌연변이를 포함하는 FM08 항체를 비교자로 사용하였고, GRLR(G236R/L328R) Fc 돌연변이를 포함하는 FY1 항체를 참조로 사용였다.

[0394] 실시예 2

[0395] 항-HA 항체 변이체의 조작 및 시험

[0396] FHF11은 VH6-1/DH3-3 유전자를 사용하는 것으로 밝혀졌다. 도 9A-9D는 이들 동일한 유전자를 이용하는 FM08과 IAV HA 사이의 결합 상호작용을 예시한다.

[0397] FHF11의 15개 변이체를 가변 도메인 중 하나 또는 둘 모두에서 공학적으로 생성하였다. FHF11-WT와 각 변이 항체(v1 내지 v15) 사이의 서열 차이를 도 10B에 요약하여 나타내었다. 이들 항체를 HA에 대한 결합 및 감염 중화에 대해 시험하였다.

[0398] 병원체 보유 동물에서 순환하는 바이러스로부터 유래된 상이한 HA 아형을 발현하는 세포에 대한 야생형 FHF11("FHF11-WT") 및 15개의 변이 항체(FHF11v1 내지 FHF11v15)의 결합을 FACS에 의해 측정하였다(도 10A). FHF11v3(VH: 서열 번호 31, VL: 서열 번호 8), FHF11v6(VH: 서열 번호 34, VL: 서열 번호 8), 및 FHF11v9(VH: 서열 번호 37, VL: 서열 번호 8)를 특정 추가 연구에서 시험하였다. 다중 HA 유형에 대한 이들 항체의 결합을 인간 IAV 단리물로부터의 H3N2 HA 패널을 사용하여 ELISA에 의해 추가로 조사하였다. 결과를 도 11에 나타내었다. H1N1, H2N2, H5N1 및 H9N2 바이러스에서 유래된 그룹 I HA의 패널에 대한 결합도 시험하였다. 결과를 도 12에 나타내었다. 생물층 간섭계(Bio-Layer Interferometry: BLI)를 사용하여 H5(도 13) 및 H7(도 14) 항원에 결합하는 FHF11-WT, FHF11v3, FHF11v6에 대한 KD, 결합(kon) 및 해리(kdis)를 결정하였다.

[0399] FHF11-WT 및 FHF11-WT로부터 생성된 15개의 변이 항체에 의한 H5 슈도바이러스의 중화를 평가하였다. 다양한 항체 농도(ng/ml)에서 퍼센트 중화를 보여주는 그래프가 도 15A에 제공되었고, 반면, FHF11-WT 및 12개의 변이 항체에 대해 IC50(ng/ml) 값으로 보고된 중화가 도 15B에 제공되었다. 도 15C는 추가 분석을 위해 선택된 FHF11-WT 및 3개의 변이 항체, FHF11v3, FHF11v6 및 FHF11v9에 대한 데이터를 나타낸다.

[0400] FHF11-WT, FHF11v3, FHF11v6, 및 FHF11v9에 의한 H1N1 및 H3N2 아형의 중화를 평가하였다. 시험된 인플루엔자 아형은 H1N1 A/PR/8/34 (도 16A), H1N1 A/Solomon Islands/3/06 (도 16B), H1N1 A/California/2009 (도 16C), H3N2 A/Aichi/2/68 (도 16D), A/Brisbane/10/07 (도 16E), 및 H3N2 A/Hong Kong/68 (도 16F)이었다.

[0401] Fc γ RIIIa 및 Fc γ RIIIa의 FHF11v9 활성화를 조작된 Jurkat 세포에서 NFAT 매개 루시퍼라제 리포터를 사용하여 평가하였다. H1N1(도 17A) 또는 H3N2(도 17B)로 사전 감염된 A549 세포와의 접촉 후에 Jurkat-Fc γ RIIIa(F158) 세포의 활성화를 측정하였다. H1N1(도 18A) 또는 H3N2(도 18B)로 사전 감염된 A549 세포와의 접촉 후 Jurkat-Fc γ RIIIa(H131) 세포의 활성화를 측정하였다. 비교 항체 FM08(M428L/N434S Fc 돌연변이 포함; 도면에서 "FM08_LS") 및 FY1-GRLR(G236R/L328R Fc 돌연변이 포함)에 의한 활성화도 측정하였다.

[0402] 실시예 3

[0403] 생체 내 약동학 및 약력학 연구

[0404] FHF11v9("FHF11v9-LS"), FHF12("FHF12-LS") 및 비교 항체인 FM08_LS의 Fc 변이체(M428L/N434S 돌연변이)의 약동학 분석을 tg32 마우스에서 수행하고 도 19에 도시된 바와 같이 반감기를 결정하였다. 항체의 혈장 농도를 ELISA 검정을 사용하여 시험관 내에서 측정하였다. IAV-HA 항원(인플루엔자 A 바이러스 H1N1 A/California/07/2009 헤마글루티닌 단백질 항원(His Tag을 가짐); Sino Biologicals)을 PBS에서 2 μ g/ml로

회석하고 25 μ l를 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 코팅되도록 96-웰 평저 $\frac{1}{2}$ 면적 ELISA 플레이트의 웰에 첨가하였다. 코팅 후, 플레이트를 자동 ELISA 세척기를 사용하여 0.05% Tween 20(세척 용액)이 보충된 0.5x PBS로 두 번 세척하였다. 그런 다음 플레이트를 실온(RT)에서 1시간 동안 1% BSA(차단 용액)가 보충된 100 μ l/웰의 PBS로 차단한 다음 두 번 세척하였다. 혈장 샘플을 4 $^{\circ}$ C에서 10분 동안 10,000 g에서 원심분리한 다음 1:2000(2시간 및 6시간 시점), 1:1000(24시간 시점), 1:400(3일 및 7일 시점) 및 1:250(10일, 14일 및 17일 시점)으로 사전 회석하였다. 항 NA mab의 경우, 혈장 샘플을 4 $^{\circ}$ C에서 10분 동안 10,000 g에서 원심분리한 다음, 96웰 세포 배양 플레이트의 차단 용액에서 1:150(2 및 6시간 시점), 1:75(24시간 시점), 1:45(3일 시점), 1:30(7일 시점) 및 1:15(10일, 14일 및 17일 시점)로 사전 회석하였다. 그런 다음 샘플을 총 8회 회석에 대해 중복으로 단계적으로 1:2로 회석하였다. 항체를 0.5 μ g/ml로 회석하여 시험할 각 항체에 대한 표준을 유사하게 제조하였다. 그런 다음 표준을 차단 용액에서 단계적으로 1:3으로 회석하여 총 8회 회석하였다. 제조된 샘플 또는 표준 25 μ l를 헤마글루티닌(HA) 또는 염소 항 인간 IgG 코팅 웰에 첨가하고 RT에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 4회 세척 후, 1:5000 차단 용액(최종 농도 0.16 μ g/ml)에서 회석된 염소 항 인간-IgG HRP 접합체(AffiniPure F(ab')₂ 단편, Fc γ Fragment-Specific; Jackson ImmunoResearch) 25 μ l를 검출을 위해 웰마다 첨가하고, RT에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 4회 세척 후 SureBlue TMB 기질(Bioconcept)을 웰당 25 μ l씩 추가하여 플레이트를 디벨롭핑 하였다. RT에서 ~7-20분 인큐베이션 후, 발색 반응이 안정기에 도달했을 때(최대 OD ~3.8), 웰당 25 μ l의 1% HCl을 첨가하여 반응을 중지시키고 분광광도계를 사용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0405] 마우스 혈장에서 항체의 농도를 결정하기 위해, ELISA 데이터의 OD 값을 Gen5 소프트웨어(BioTek)의 농도에 대해 플로팅하였다. 가변 기울기 모델, 4개의 파라미터 및 방정식: $Y=(AD)/(1+(X/C)^B)+D$ 를 사용하여 비선형 곡선 맞춤을 적용하였다. 곡선 $\frac{3}{4}$ 의 상한, 중간 또는 하한 범위에서 품질 관리 샘플에 의한 설정 실험에서 결정된 대로 표준 곡선 $\frac{3}{4}$ 의 예측 가능한 분석 범위 내에 있는 샘플 회석액의 OD 값을 보간하여 샘플을 정량화하였다. 이어서 샘플의 최종 회석을 고려하여 항체의 혈장 농도를 결정하였다. 복수의 샘플 회석 값이 표준 곡선의 선형 범위 내에 있는 경우에는 이들 값의 평균이 사용되었다. 약동학(PK) 데이터를 다음 설정에 의해 WINNONLIN NONCOMPARTMENTAL ANALYSIS PROGRAM(8.1.0.3530 Core Version, Phoenix software, Certara)을 사용하여 분석하였다: 모델: 혈장 데이터, i.v. 볼루스 투여; 누락되지 않은 관측치 수: 8; 정상 상태 간격 타우: 1.00; 투여 시간: 0.00; 용량: 5.00 mg/kg; 계산 방법: 선형 보간을 사용한 선형 사다리꼴; lambda_z 계산을 위한 가중치: 균일한 가중치; Lambda_z 방법: lambda_z에 대한 최적합성 찾기, 로그 회귀. Prism 7.0 소프트웨어(GraphPad, La Jolla, CA, USA)를 사용하여 그래프 작성 및 통계 분석(선형 회귀 또는 가외치 분석)을 수행하였다.

[0406] FHF11v9의 예방 활성을 IAV 감염 무린 BALB/c 모델에서 평가하였다. 간략하게, 7 내지 8주령의 BALB/c 마우스에게 H1N1 아형 A/Puerto Rico/8/34 또는 H3N2 아형 A/Hong Kong/1/68을 LD90(치사 용량의 90%)으로 비강내 감염시키기 1일 전에 FHF11v9 또는 비히클 대조군을 (i.v.) 투여하였다. 항체를 0.2, 0.6, 2 또는 6 mg/kg으로 투여하였다. 감염 시작 시 기준선 혈청을 수집하고, 감염 후 2-14일 각 일에 체중과 사망률을 모두 평가하였다. 15일에 걸친 체중 측정치를 도 20A-20D (FHF11v9 후 투여된 A/Puerto Rico/8/34) 및 도 21A-21D (FHF11v9 후 투여된 A/Hong Kong/1/68)에 나타내었다. 전체 사망률도 측정하였다(도 22A, A/Puerto Rico/8/34-감염 마우스; 도 22B, A/Hong Kong/1/68-감염 마우스).

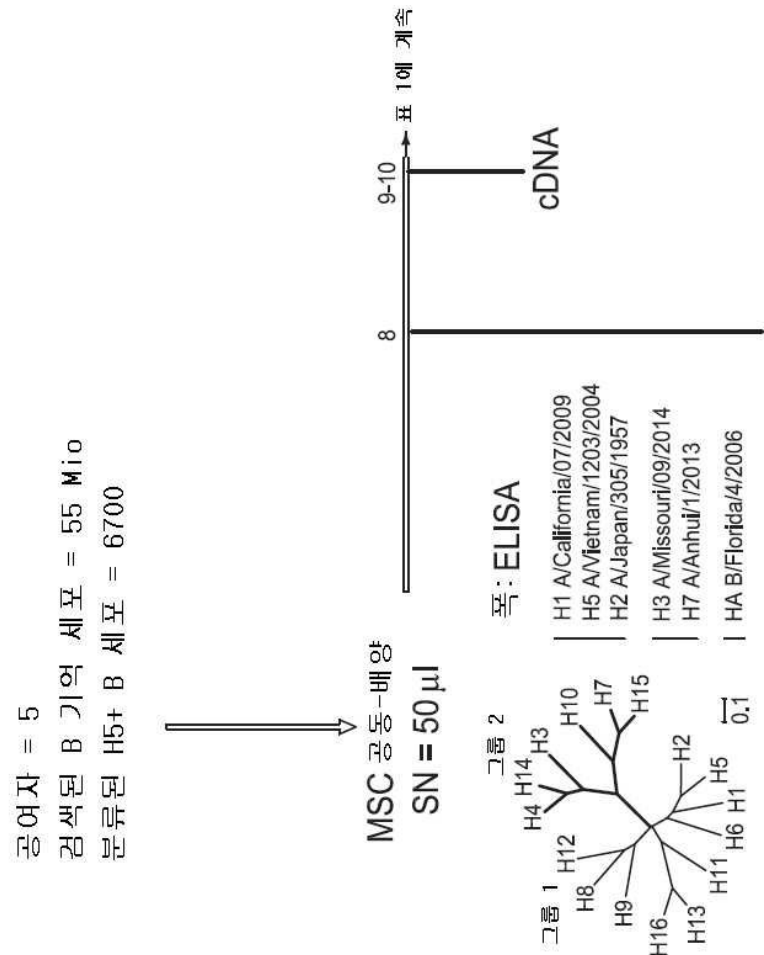
[0407] 추가 시험관 내 중화 및 생체 내 예방 및 약동학 연구를 수행하였다. 데이터 및 분석 설정을 도 23-26B에 나타내었다.

[0408] 전술한 다양한 실시양태는 추가 실시양태들을 제공하기 위해 조합될 수 있다. 2020년 11월 23일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/117,437 및 2020년 12월 9일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/123,419를 포함해, 본 명세서에서 언급되거나/되고 출원 데이터 시트에 열거된 미국 특허, 미국 특허출원 공개, 미국 특허출원, 외국 특허, 외국 특허출원 및 비-특허 공개물은 전부 이의 전문이 본원에서 참조로 원용된다. 실시양태들의 측면은, 추가 실시양태를 제공하기 위해 필요한 경우 각종 특허, 출원 및 공보의 개념을 채택하도록 수정될 수 있다.

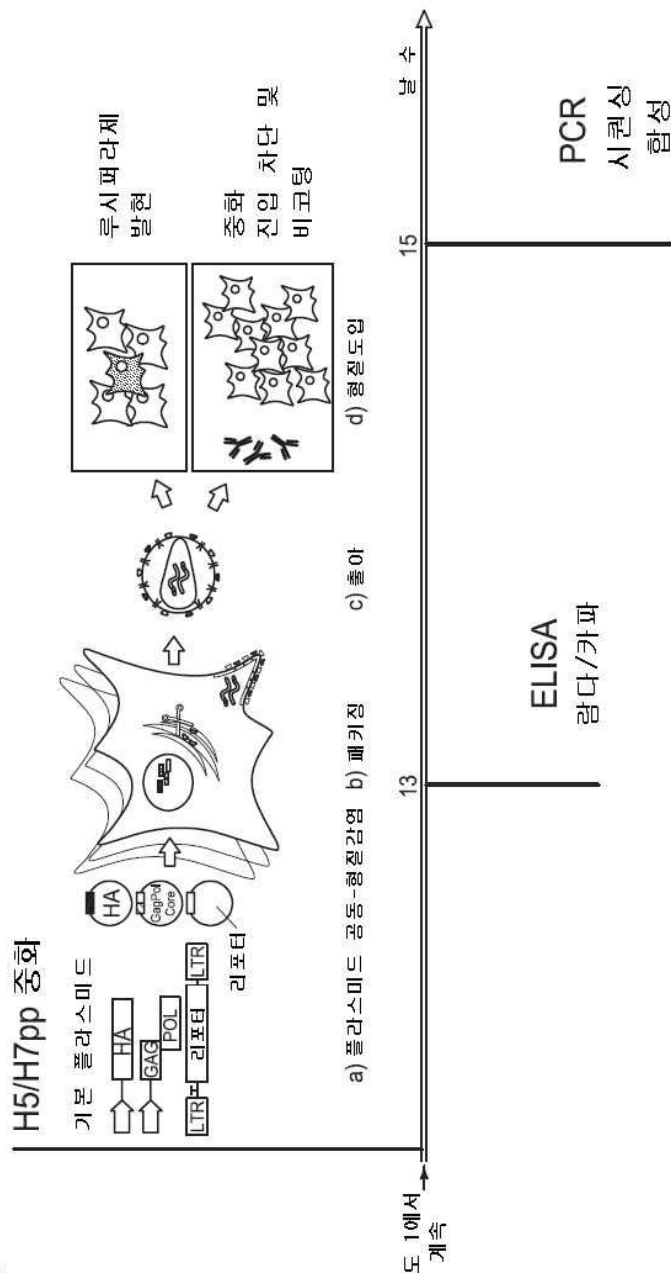
[0409] 상기한 상세한 설명에 비추어 실시양태에 대한 상기 변형 및 다른 변형이 이루어질 수 있다. 일반적으로, 하기 청구범위에서 사용된 용어들은 청구범위를 명세서 및 청구항에 기재된 특정 실시양태들로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하고, 청구범위가 부여한 동등한 전체 범위와 함께 모든 가능한 실시양태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 청구범위는 상기 개시내용에 의해 제한되지 않는다.

도면

도면1a



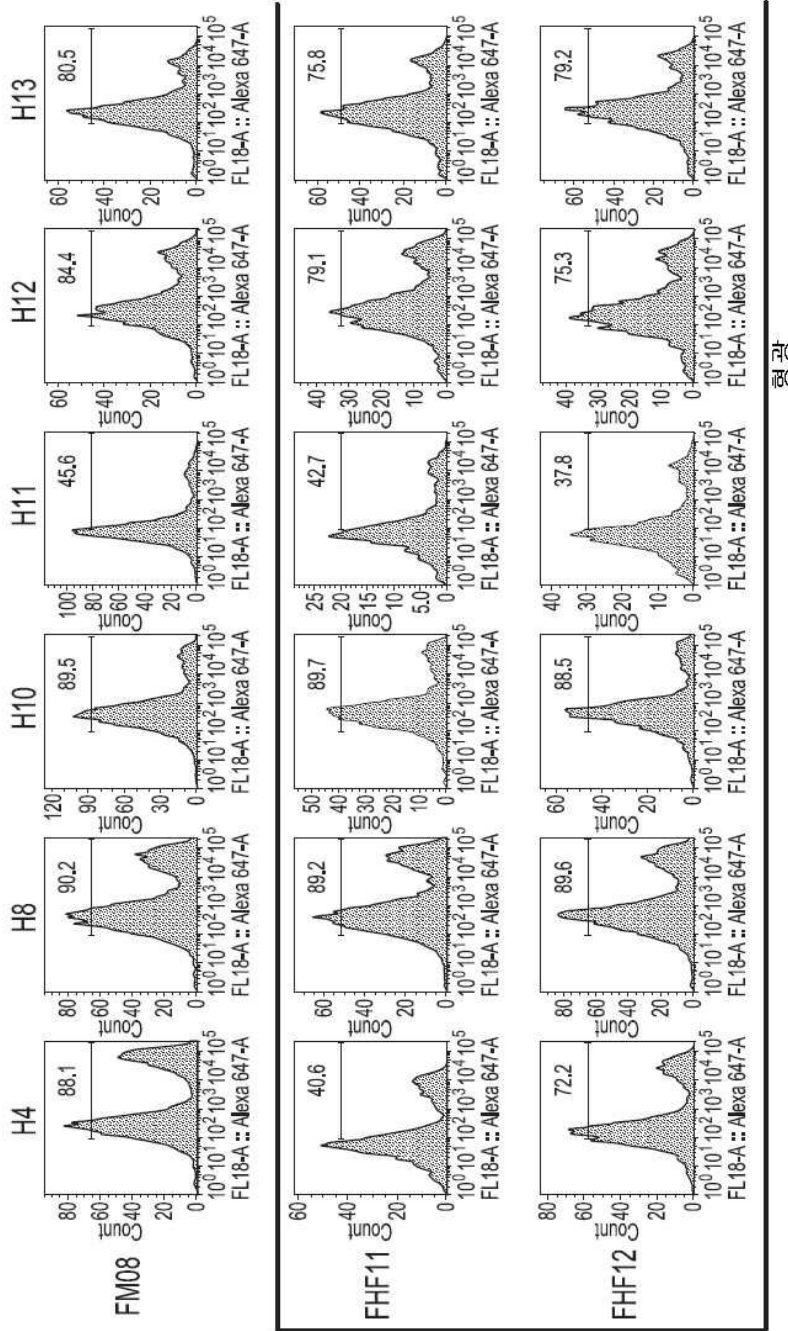
도면1b



도 1 (계속)

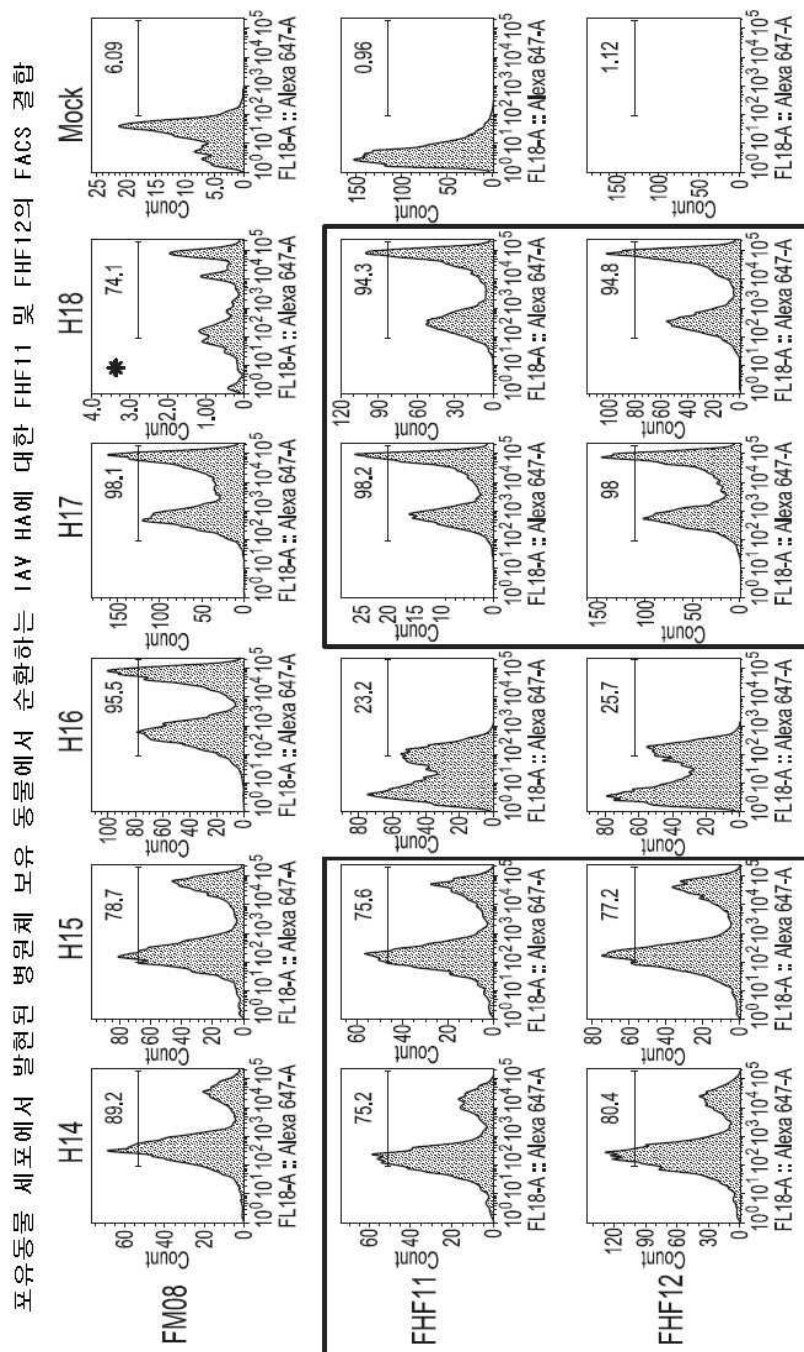
도면2a

포유동물 세포에서 발현된 병원체 보유 동물에서 순환하는 IAV HA에 대한 FHF11 및 FHF12의 FACS 결합



평균

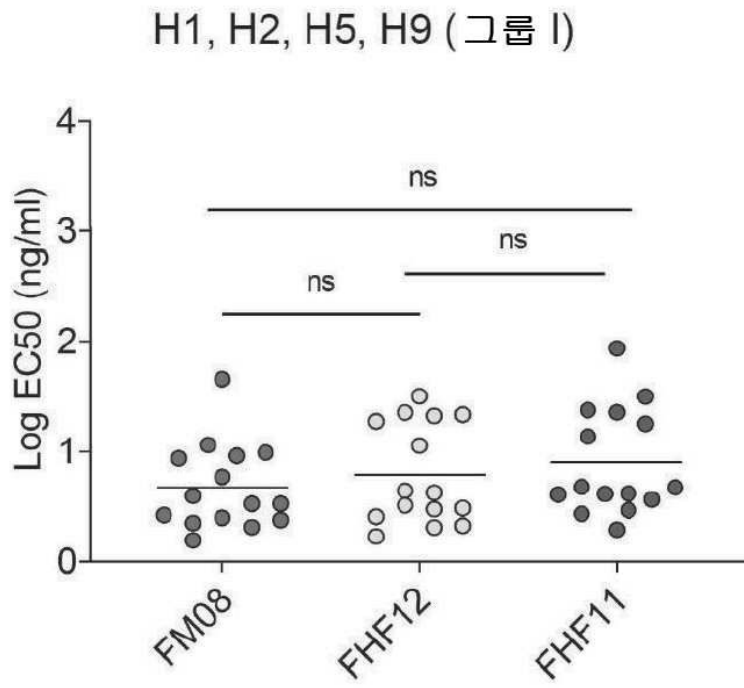
도면2b



※ 설정에 자주 사용됨

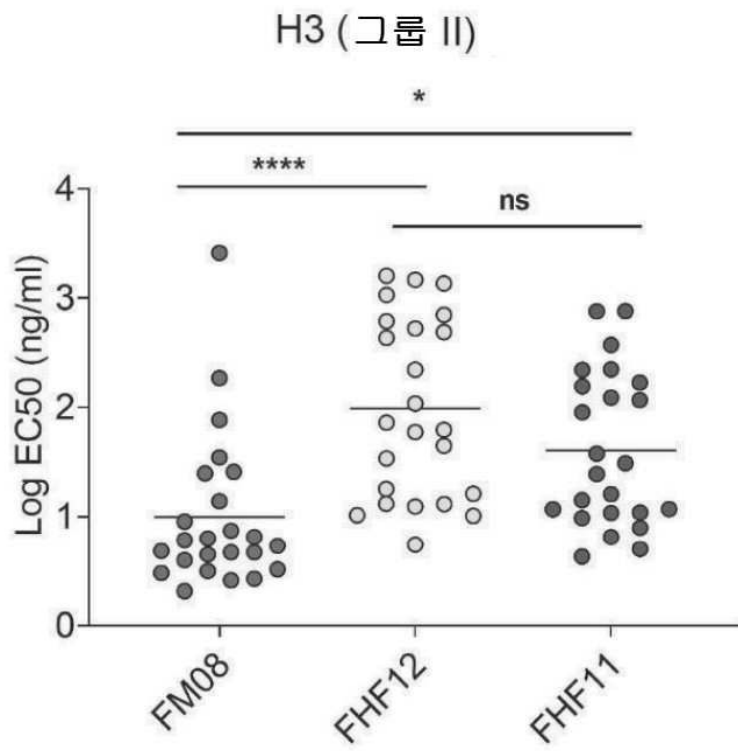
표 2 (계속)

도면3a



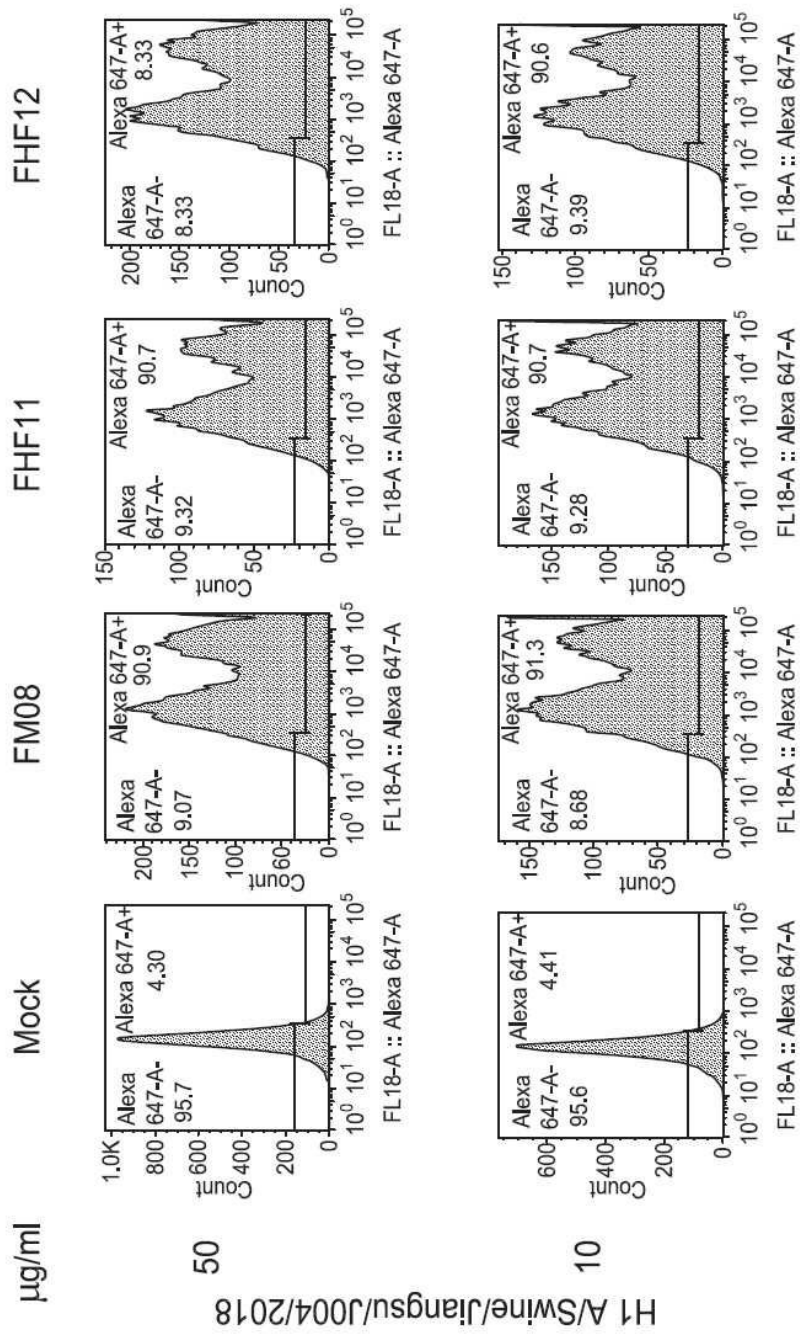
A

도면3b

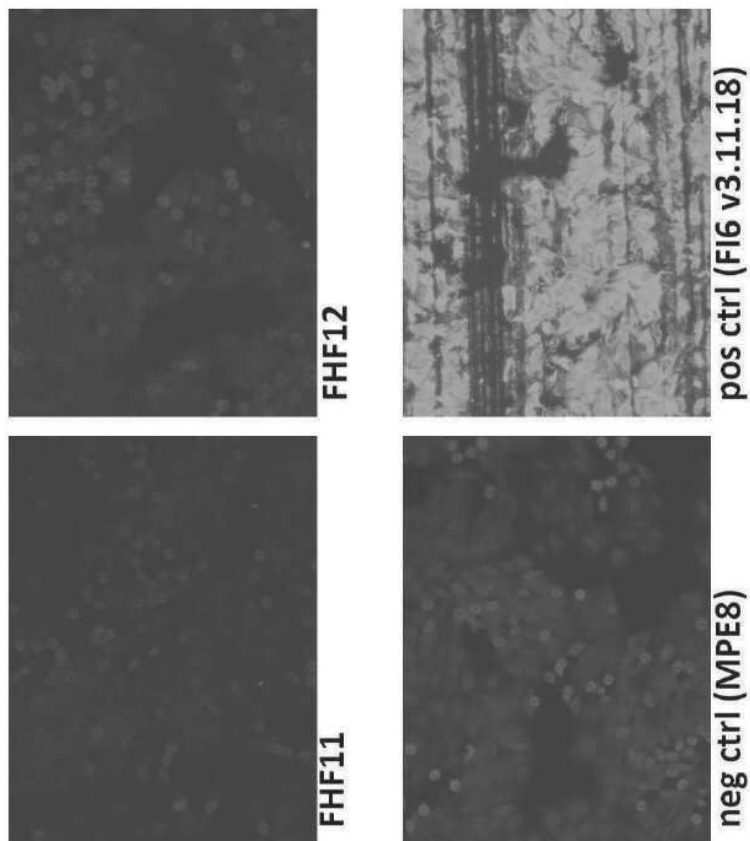


B

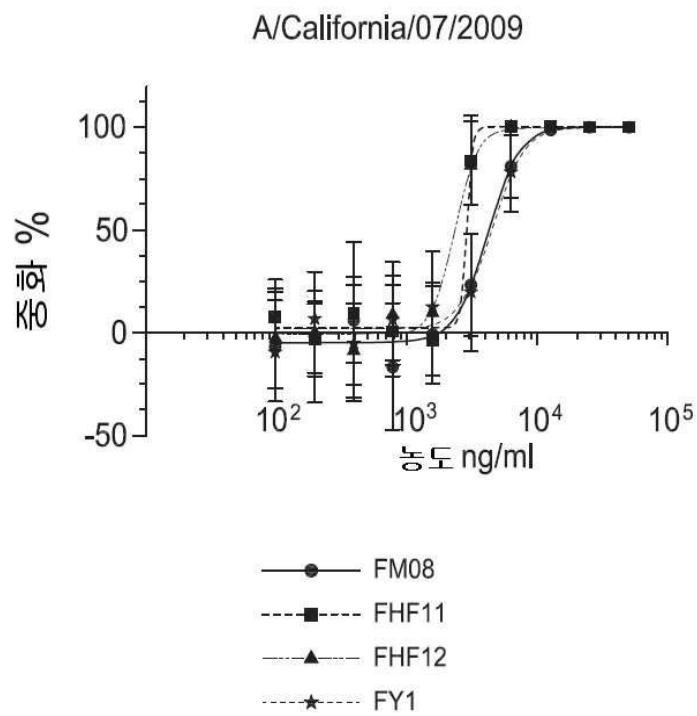
도면4a



도면5

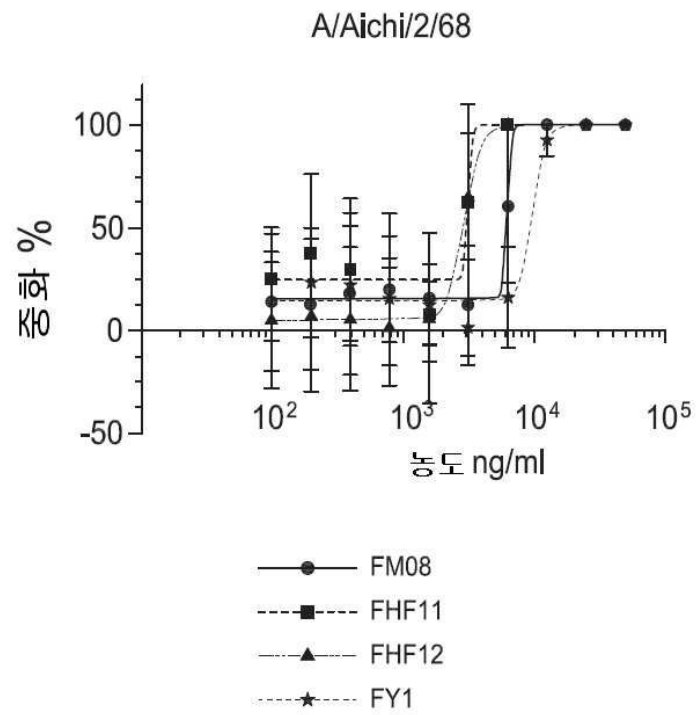


도면6a



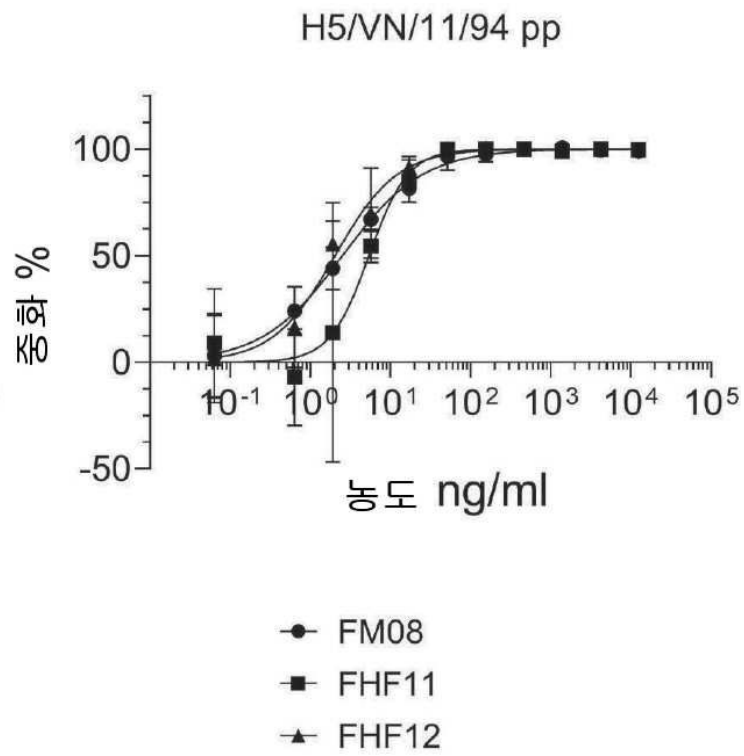
A

도면6b



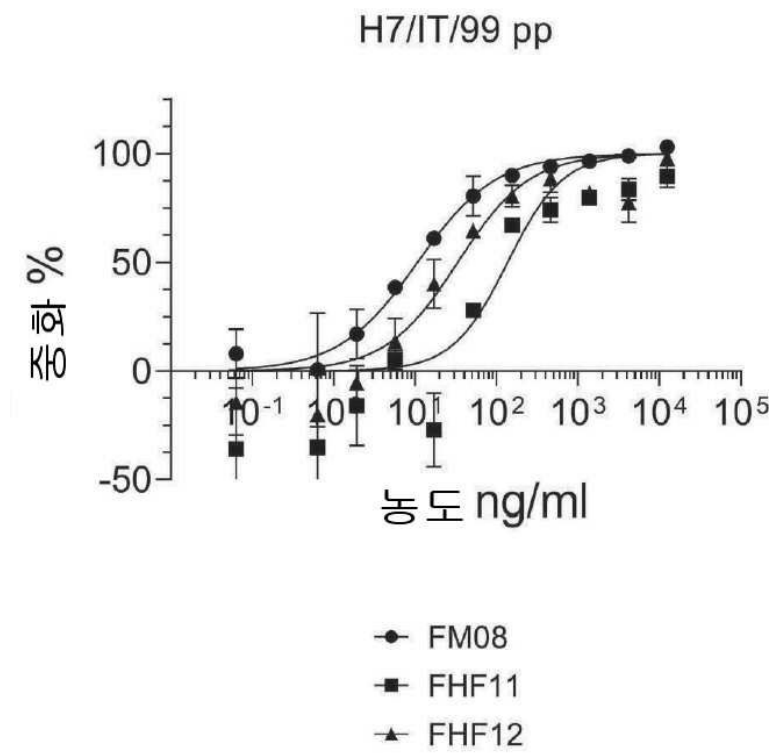
B

도면7a



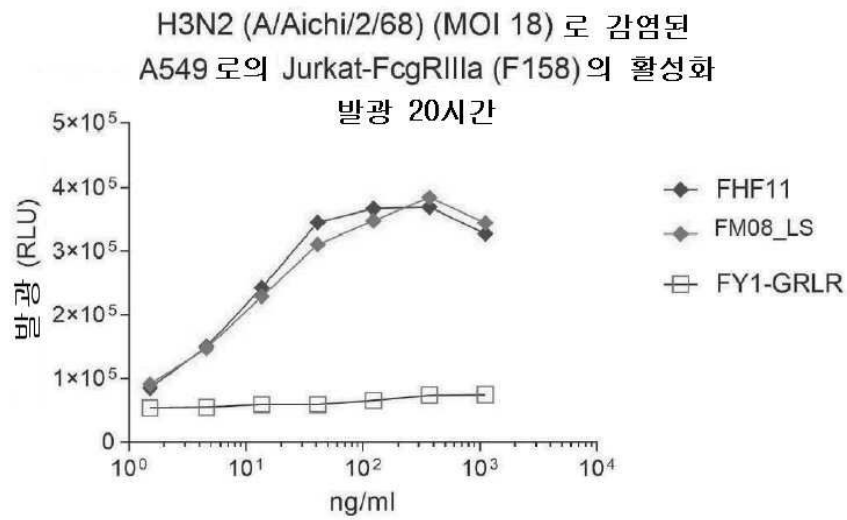
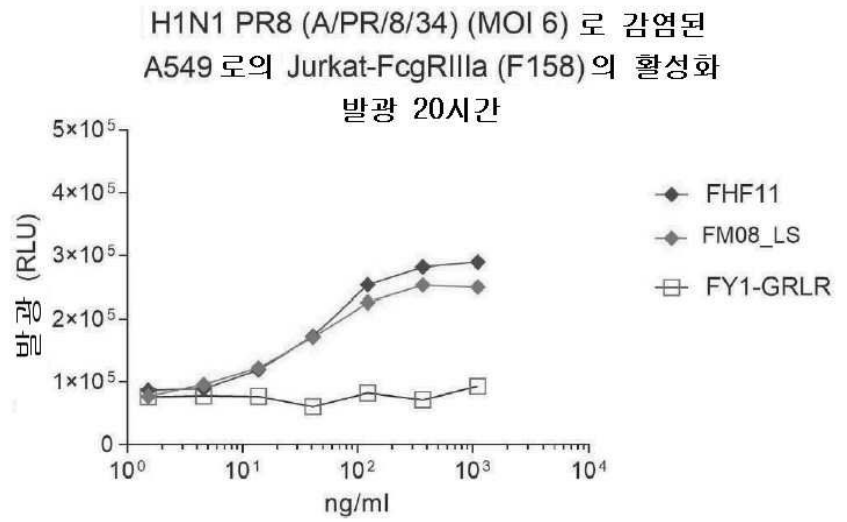
A

도면7b



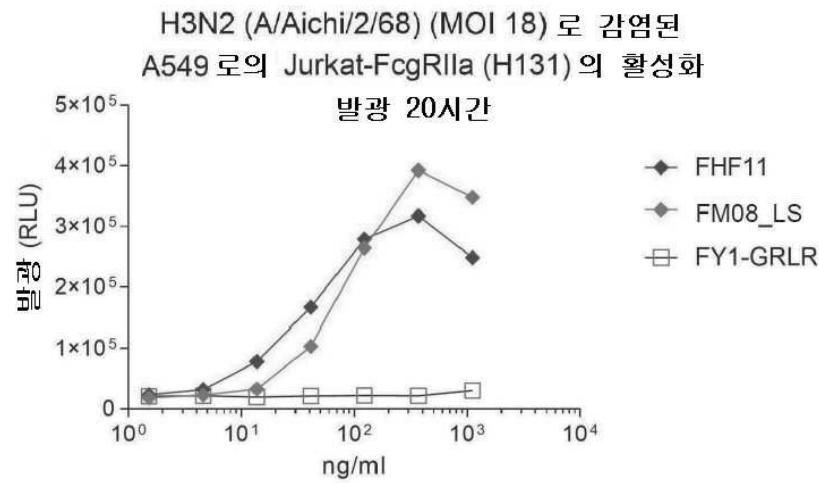
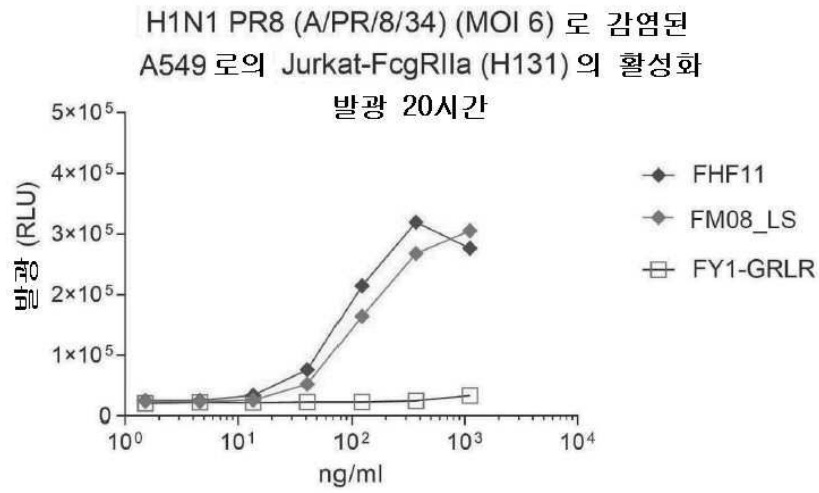
B

도면8a



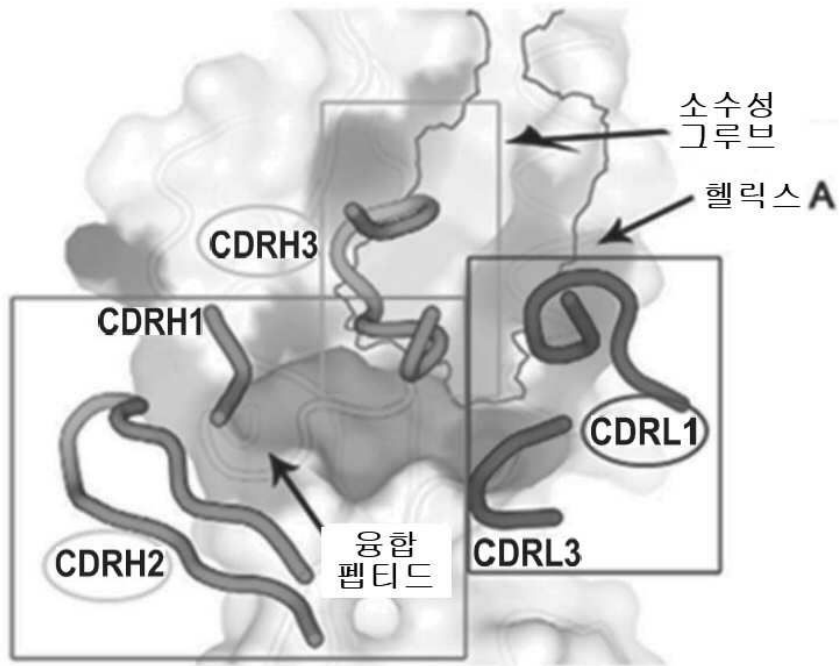
A

도면 8b



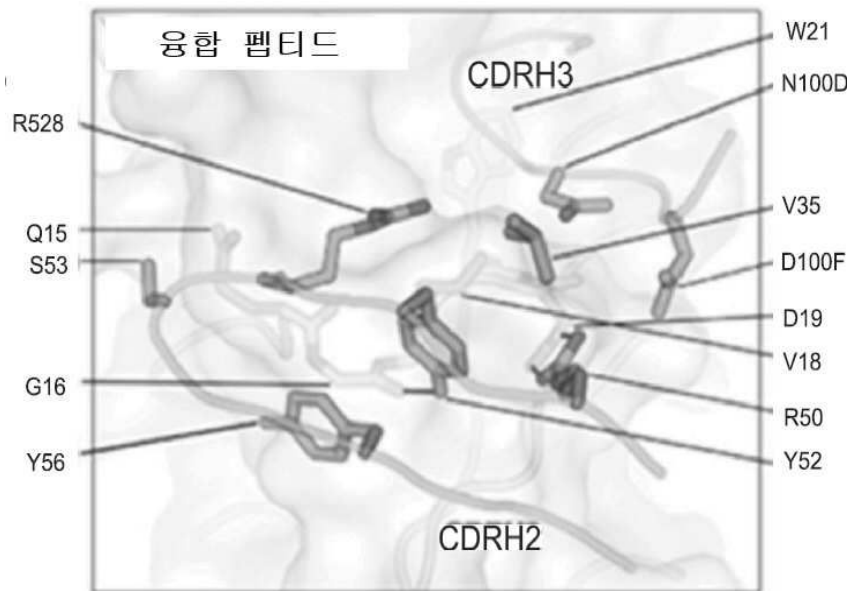
B

도면9a



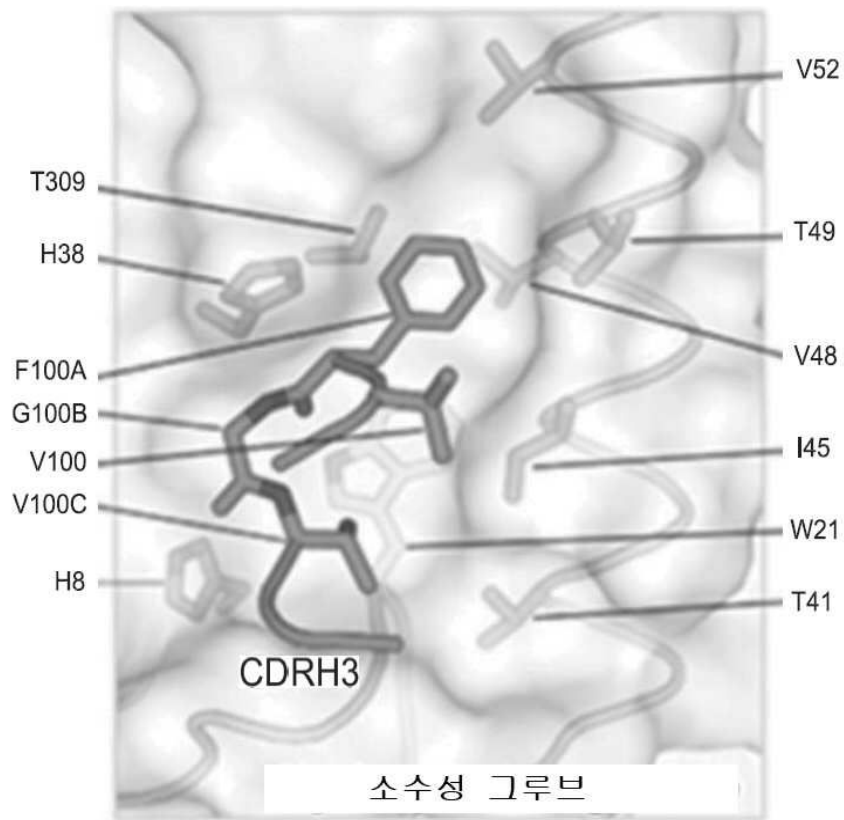
A

도면9b



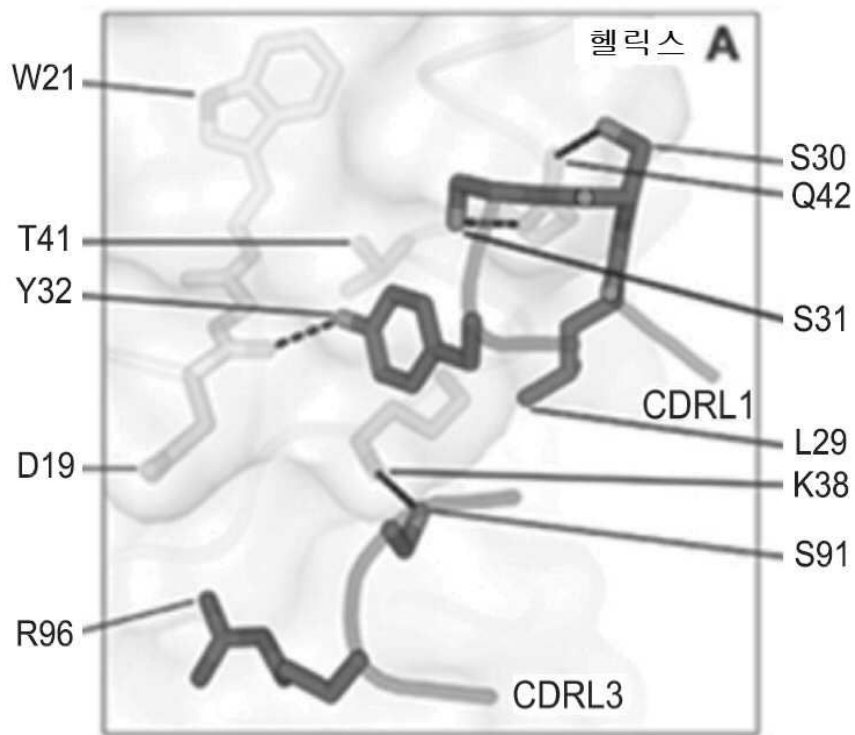
B

도면9c



C

도면9d



D

도면10a

FACS 분석 결과

HA에 대한 세포 결합 %	FW11WT	v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v8	v9	v10	v11	v12	v13	v14	v15	FW108	FW108
H1-SC	83	82	82	82	78	81	82	76	82	80	76	81	78	65	77	78	79	7.5
H1-CAL	88	87	84	84	84	85	85	83	85	85	84	86	79	69	77	78	85	7.4
H4	54	18	30	48	15	26	49	15	37	47	19	33	14	42	11	13	68	11
H8	80	61	67	78	61	73	77	34	67	78	41	67	12	73	9.8	12	76	7.9
H10	82	77	78	77	73	77	82	75	80	79	75	77	37	69	57	61	78	8.7
H11	62	17	54	59	16	57	59	17	55	59	20	57	13	67	10	13	59	8.1
H12	86	19	15	85	18	16	87	18	16	86	19	15	15	70	12	15	84	9.7
H13	79	25	60	79	25	67	69	23	64	75	24	69	17	63	14	20	77	12
H14	79	26	39	70	24	39	70	25	48	70	25	49	17	66	16	20	85	12
H15	76	23	51	66	21	48	75	22	87	63	74	64	15	46	14	16	76	12
H16	20	14	11	22	12	11	11	12	8.9	13	14	12	9.5	15	8.5	8.5	79	6.9
H17	82	73	81	82	73	79	82	58	75	82	63	80	7.7	15	6.1	11	82	4.1
H18	80	78	82	79	79	81	79	74	78	78	75	80	29	49	41	50	79	5.5
MOCK	7.1	9	6.2	5.7	7.7	5.9	5	7.4	5	7.5	37	5.8	6.2	7.1	4.2	5.3	4.7	3.5

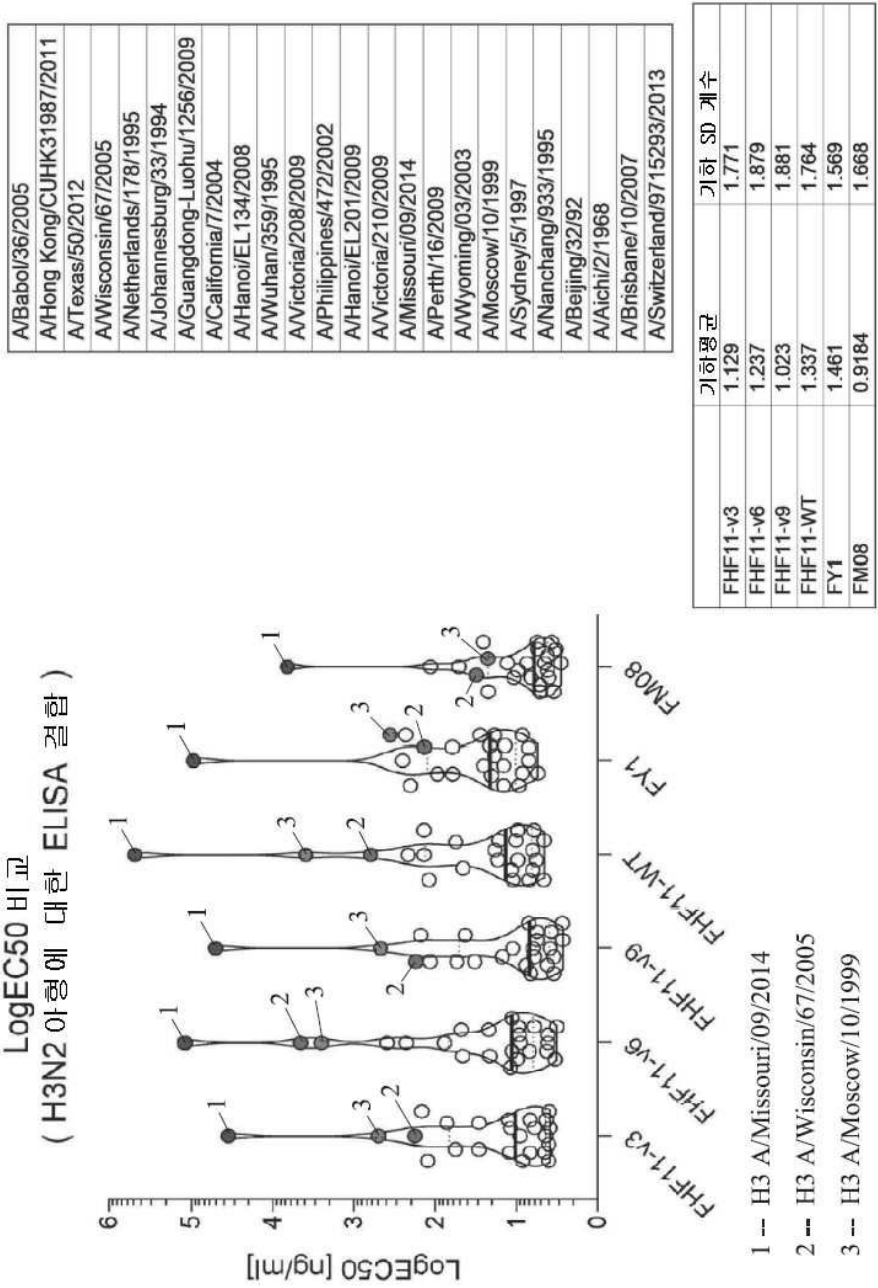
A

도면10b

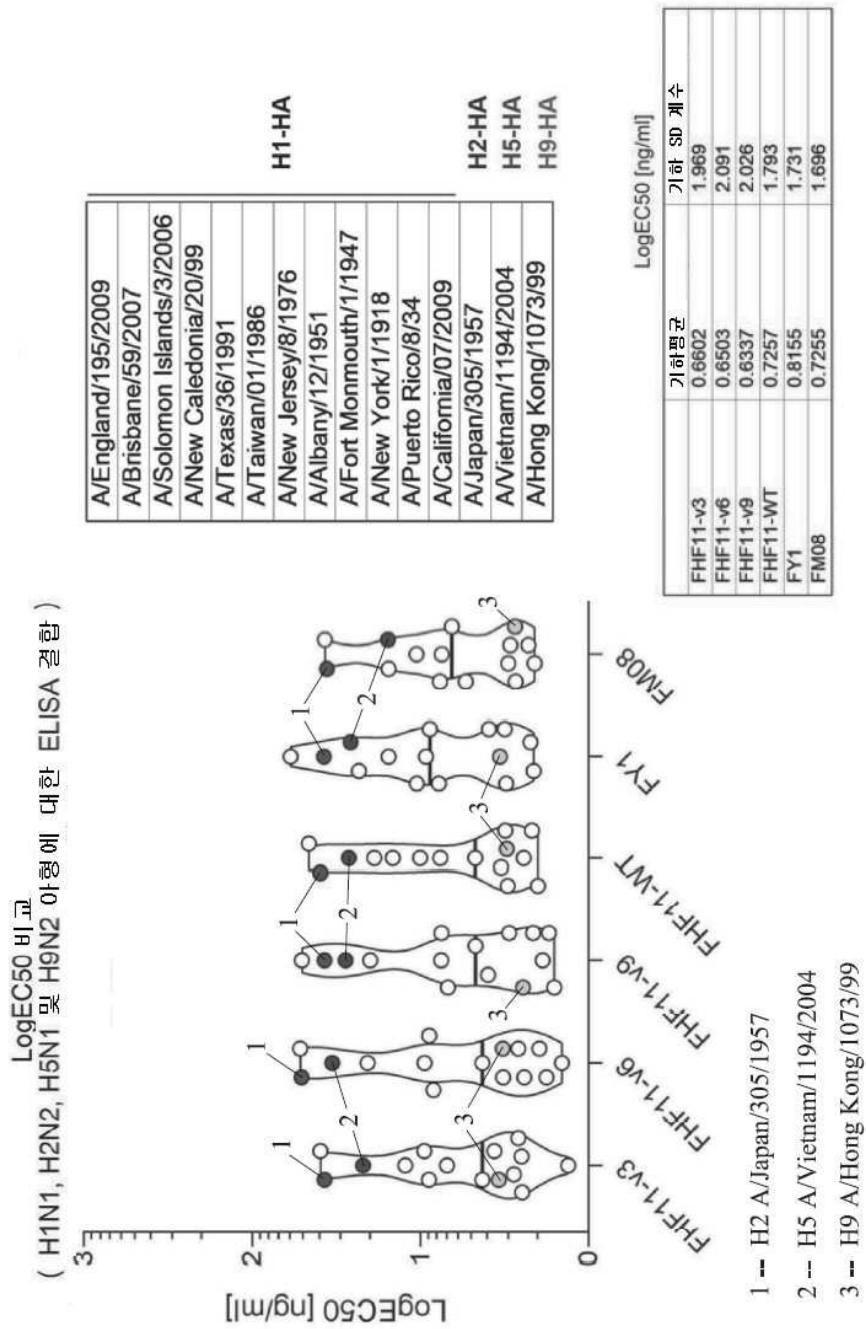
	FHF11_VK (WT)	FHF11_VK Δ R31	FHF11_VK Δ92-96	FHF11_VK Δ R31/ Δ92-96
FHF11_VH (WT)	WT	v1	v2	v12
FHF11_VH H32Y	v3	v4	v5	v13
FHF11_VH K58G	v6	v7	v8	v14
FHF11_VH H32Y/K58G	v9	v10	v11	v15

B

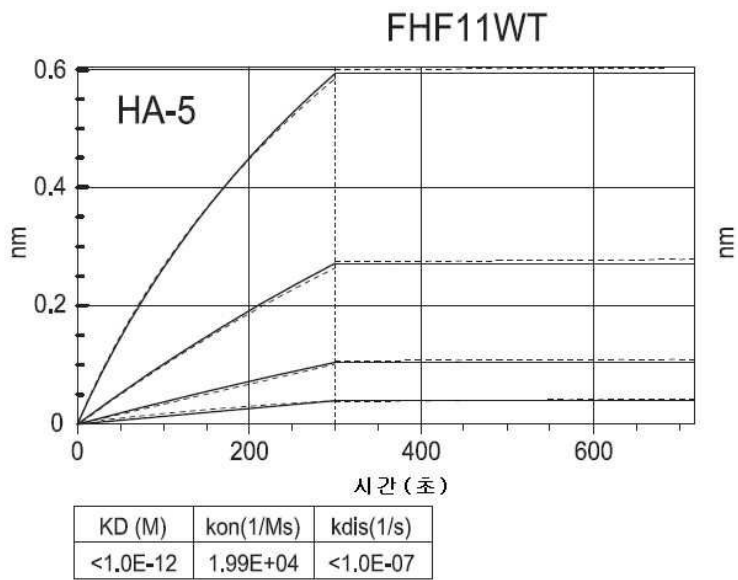
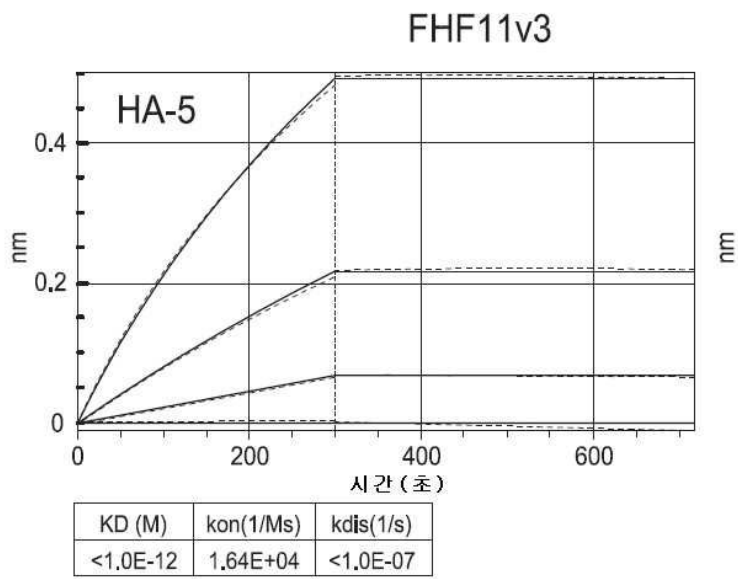
도면11



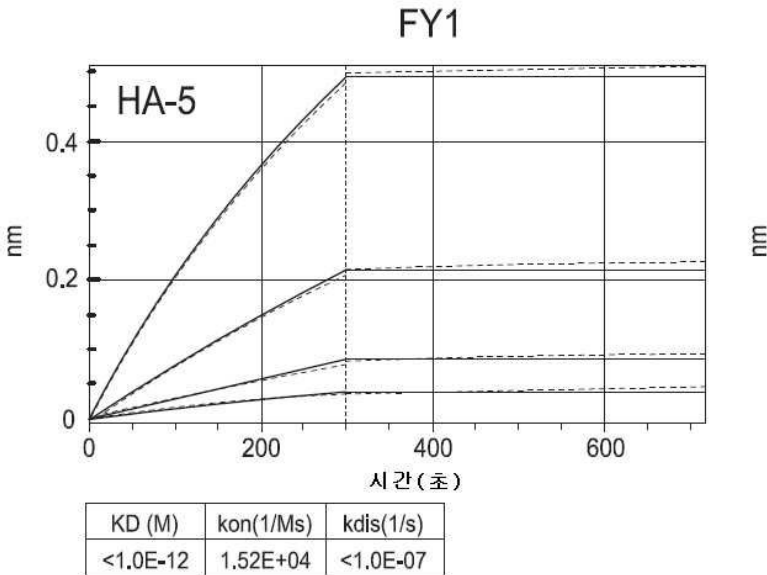
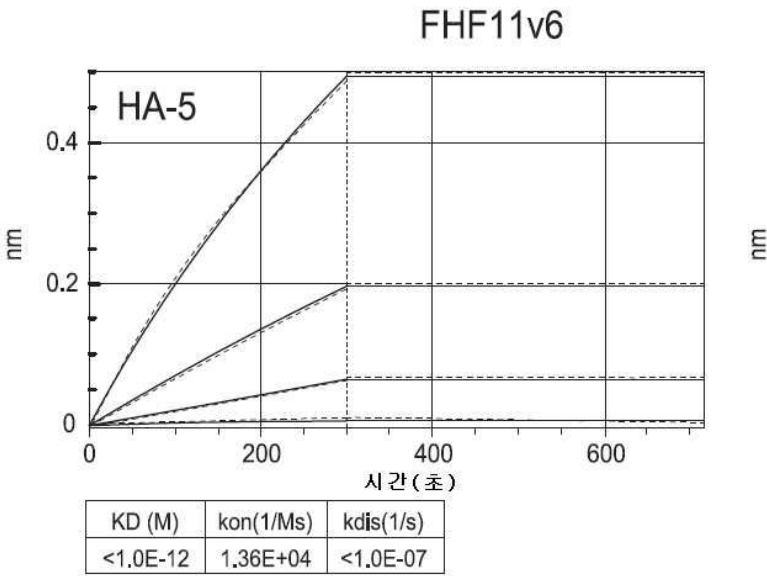
도면12



도면13a

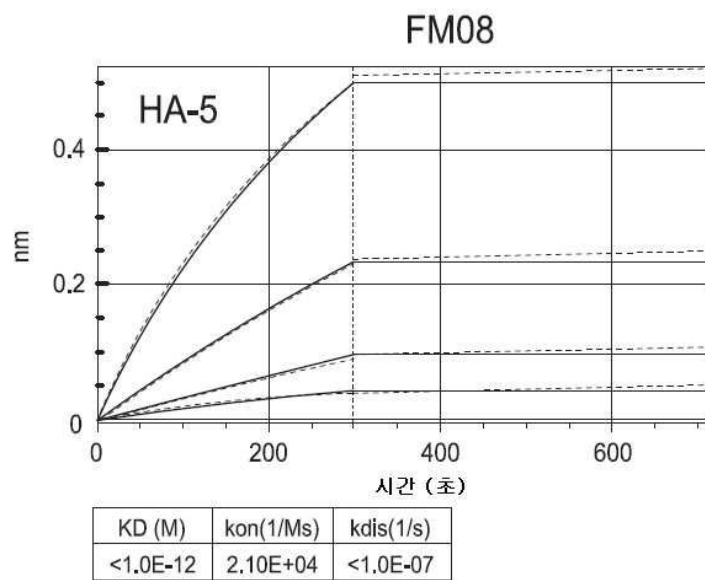
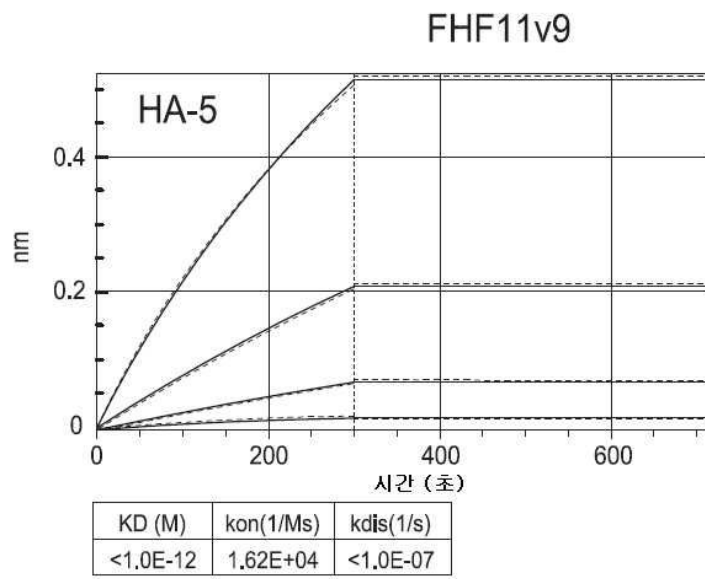


도면13b



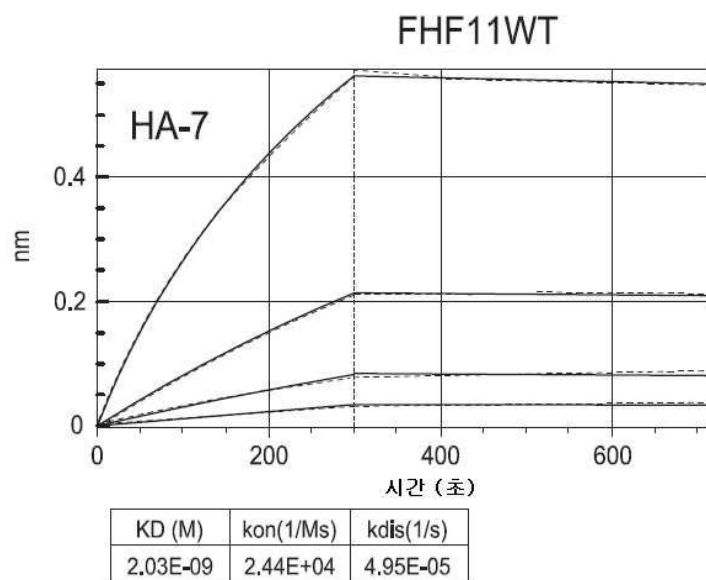
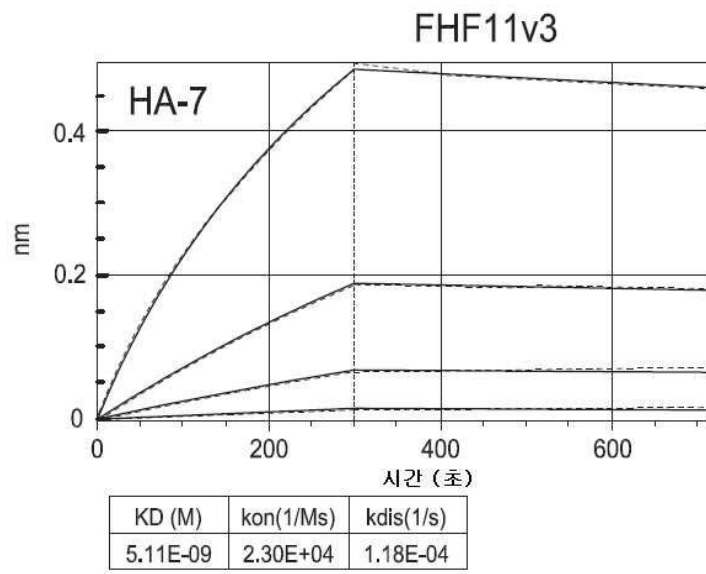
13 (계속)

도면13c

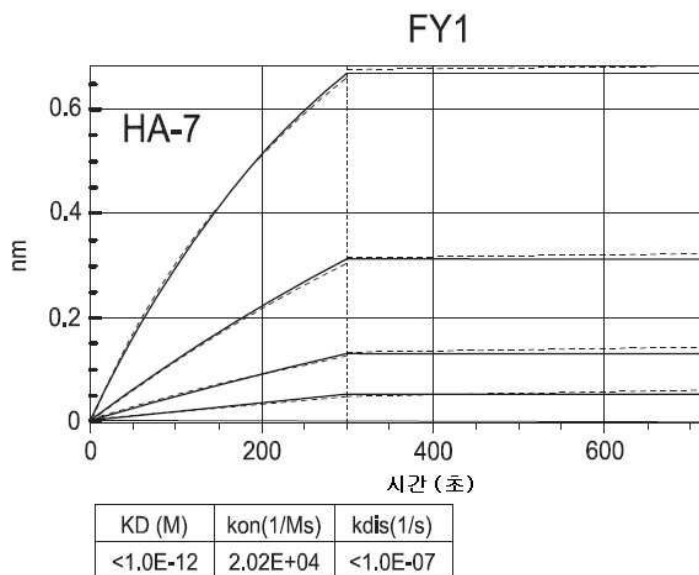
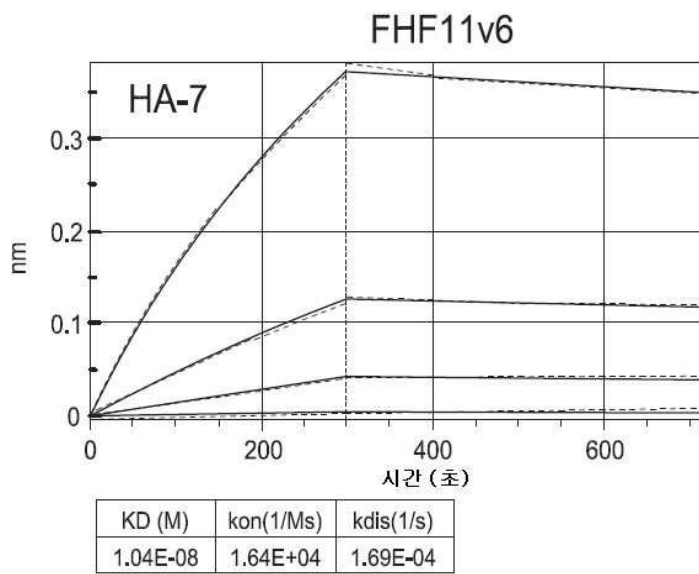


13 (계속)

도면14a

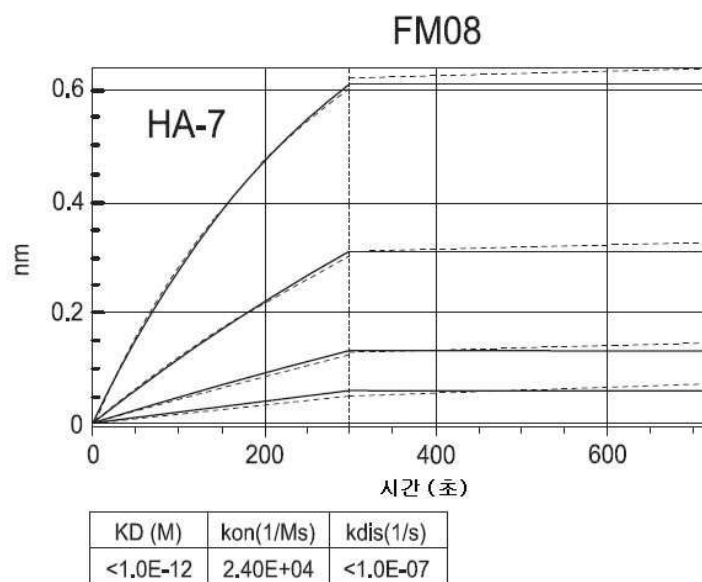
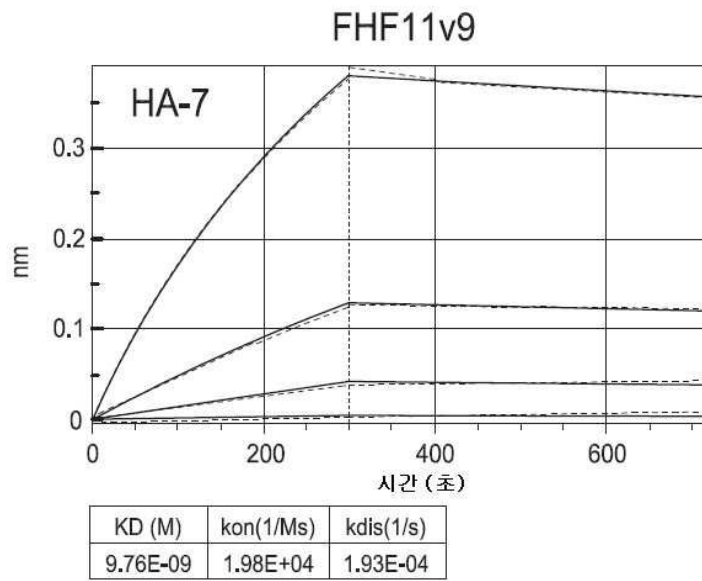


도면14b



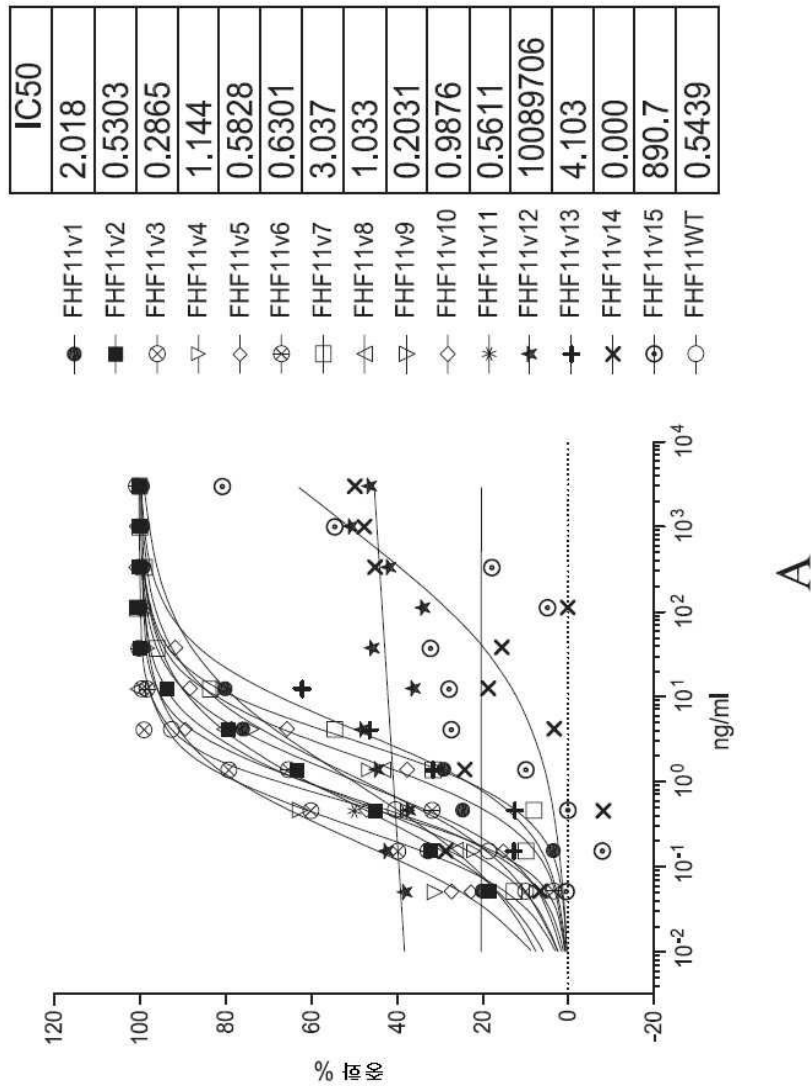
14 (계속)

도면14c



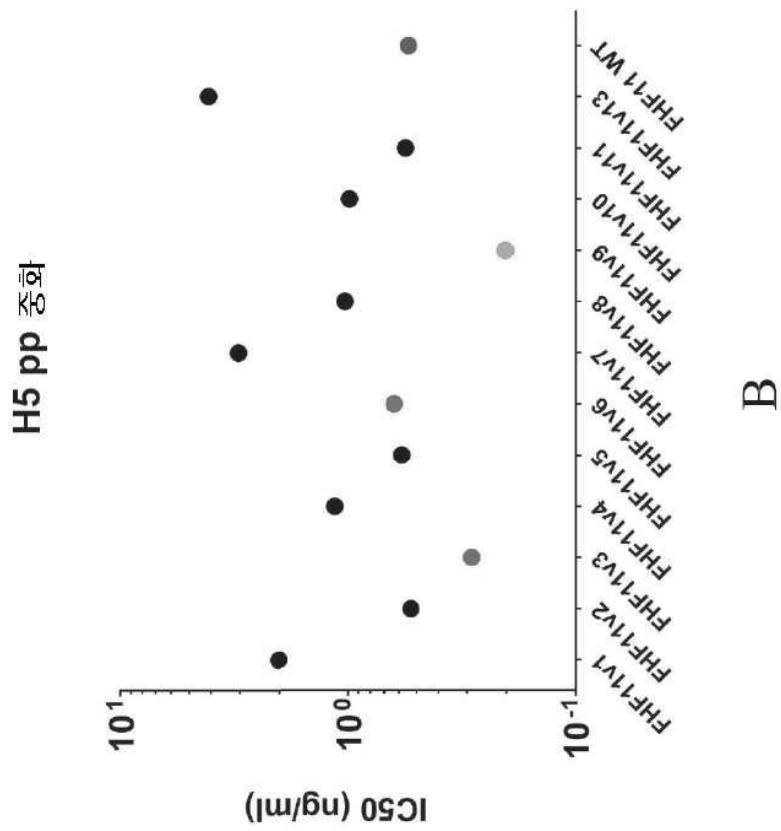
14 (계속)

도면15a

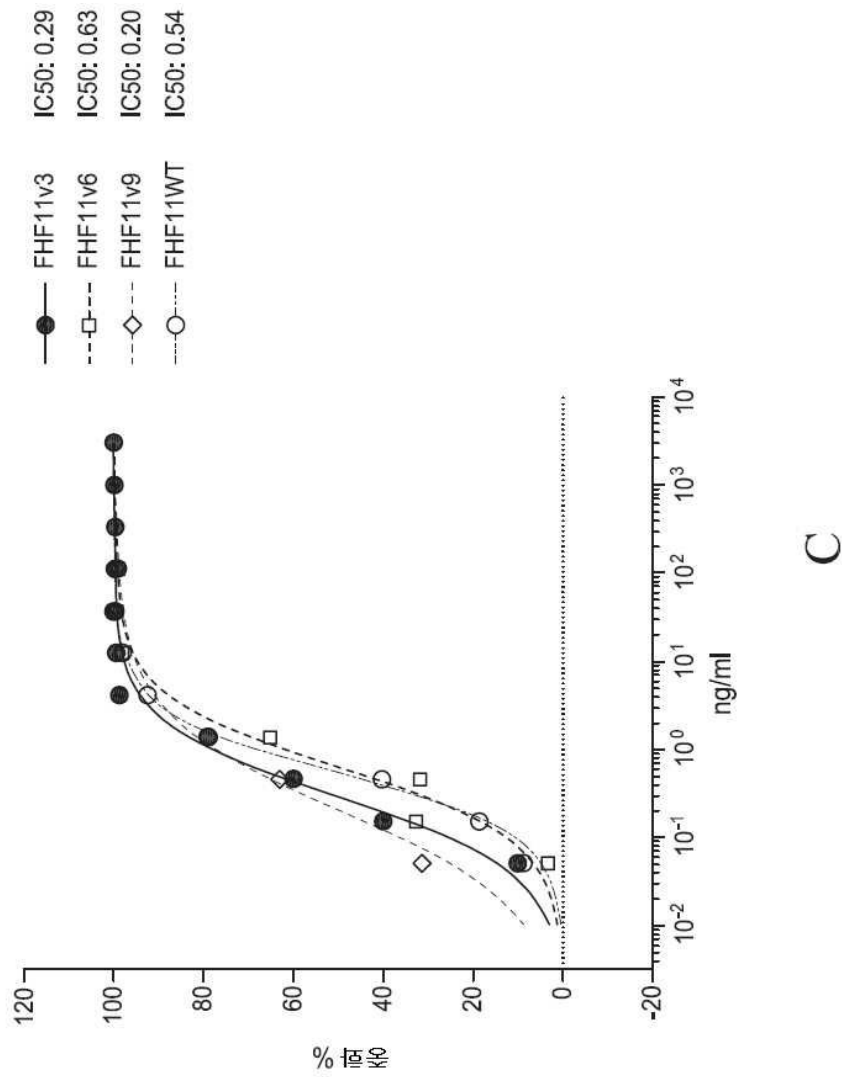


A

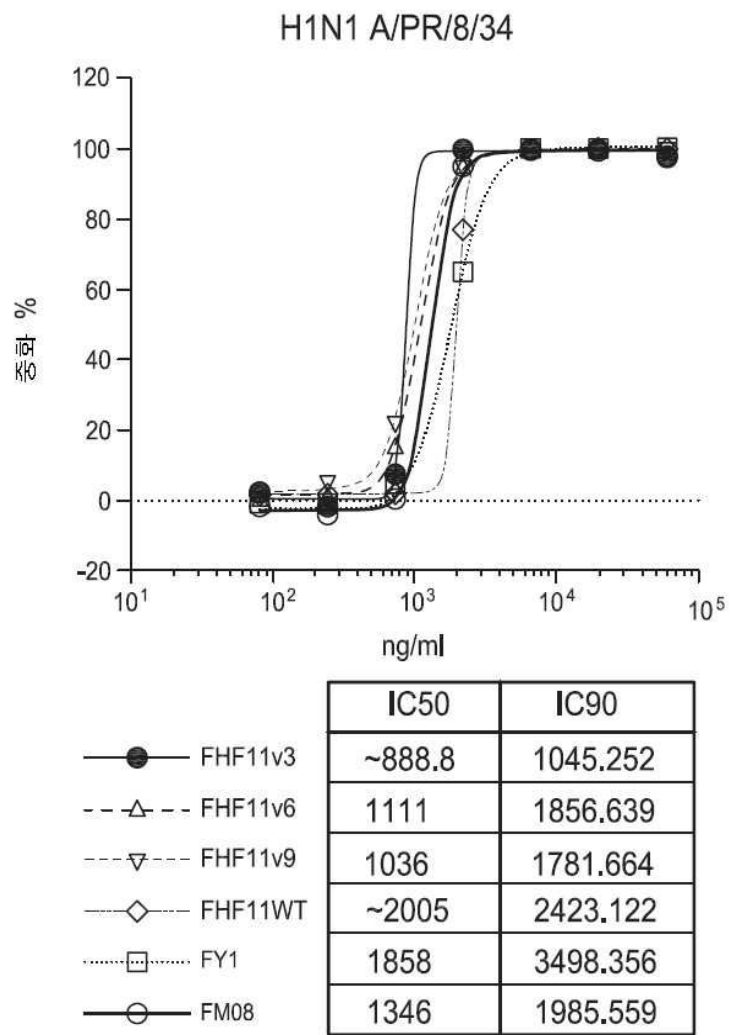
도면15b



도면15c

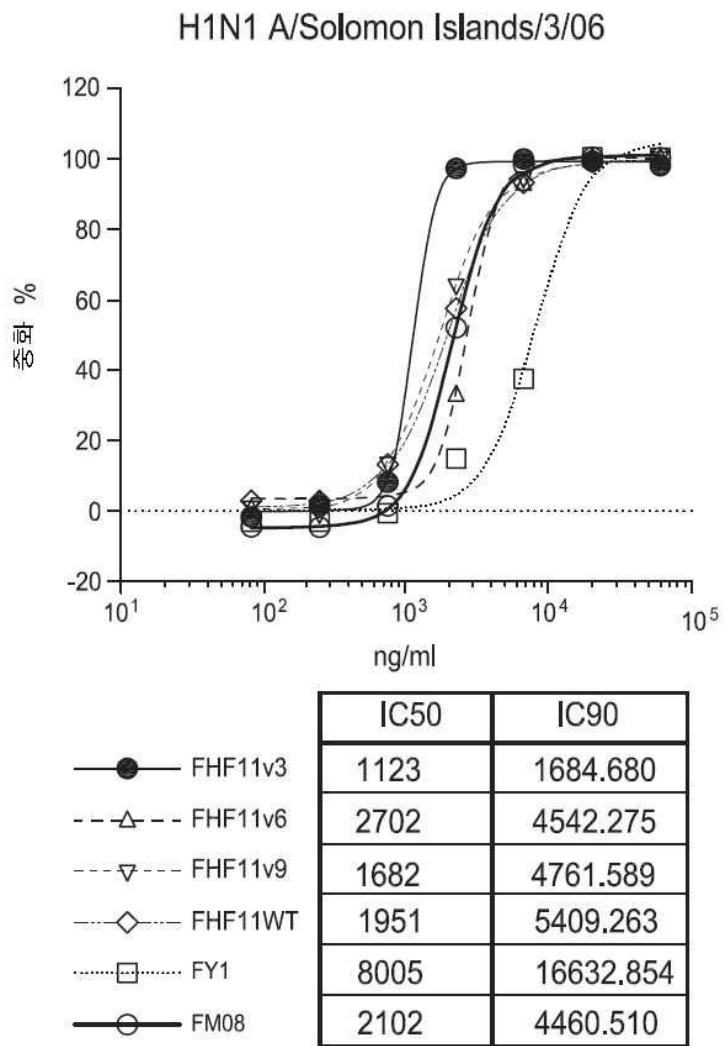


도면16a



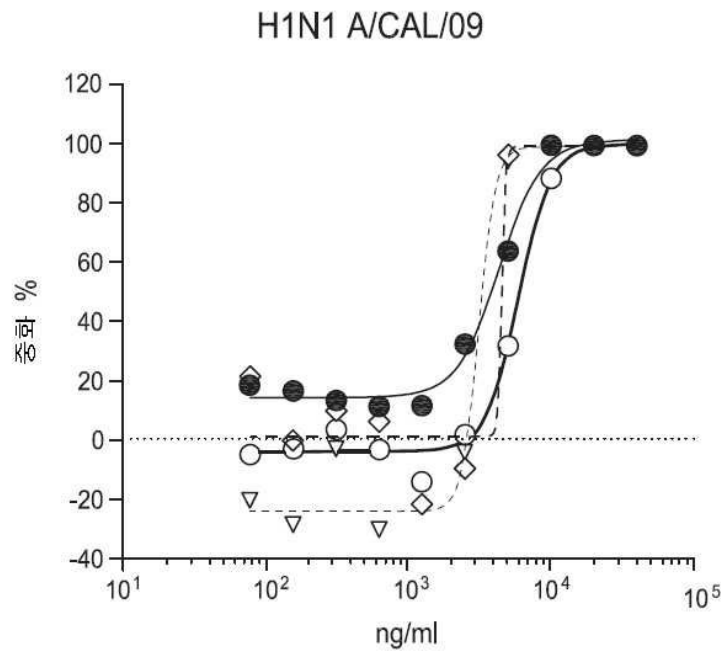
A

도면16b



B

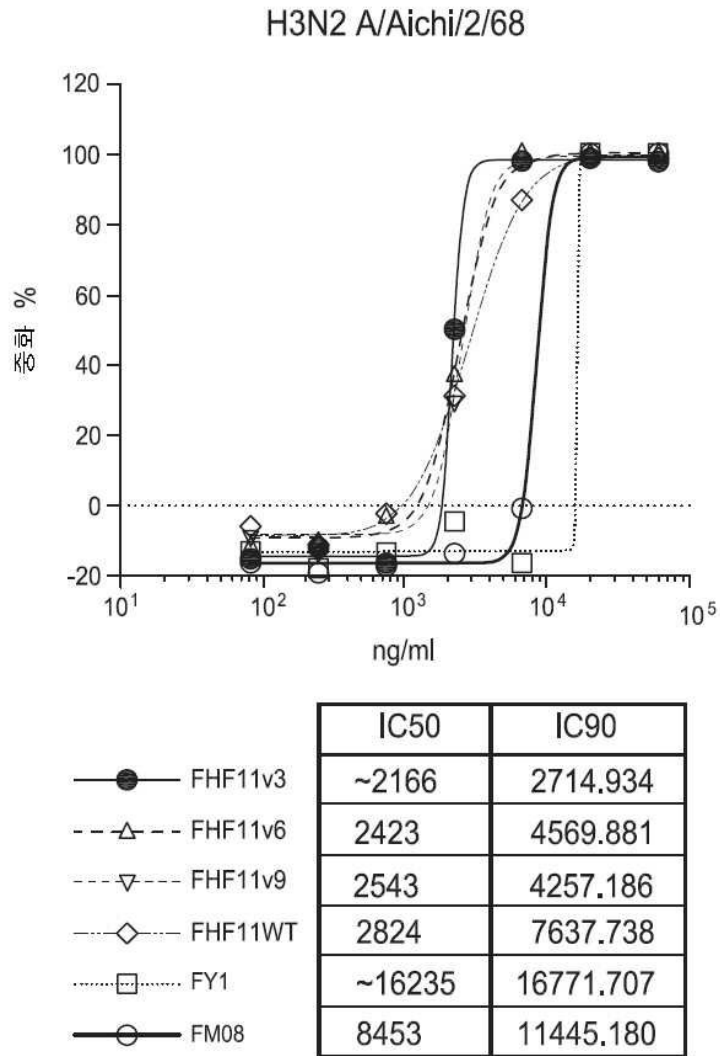
도면16c



	IC50
—●— FHF11v3	4348
--◇-- FHF11v6	~4509
---▽--- FHF11v9	3115
—○— FM08	5884

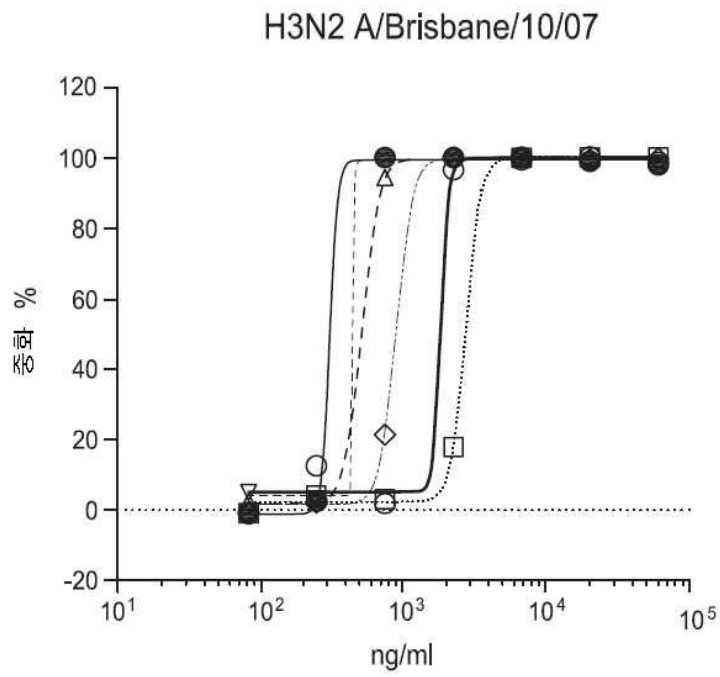
C

도면16d



D

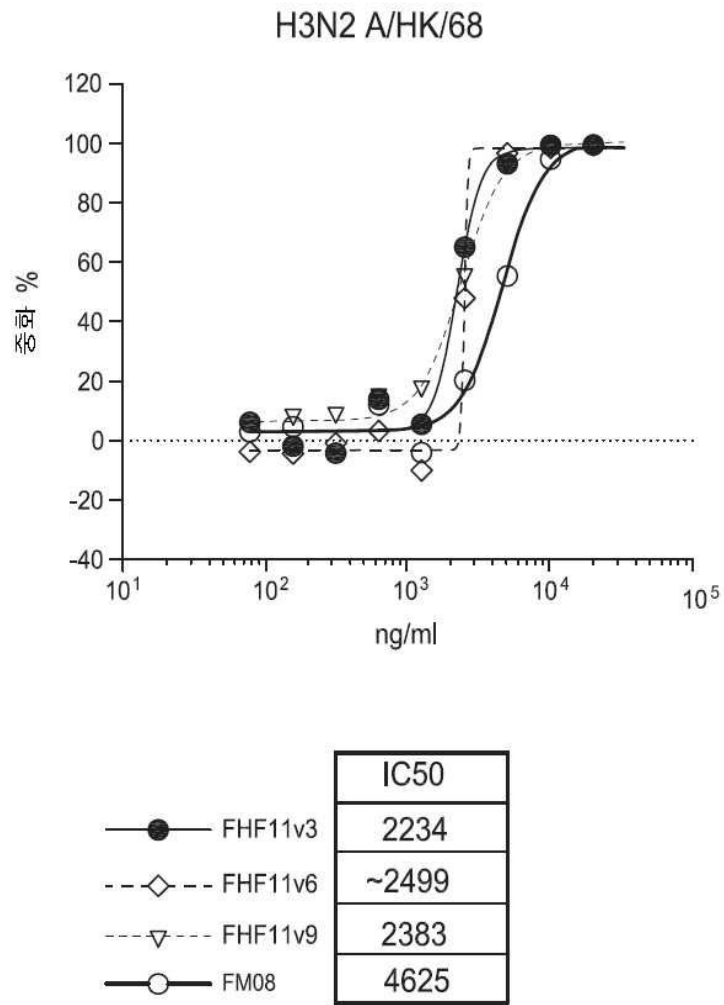
도면16e



	IC50	IC90
—●— FHF11v3	~304.4	351.246
- -△- - FHF11v6	506.2	684.439
- -▽- - FHF11v9	444.2	455.690
- ···◇- ··· FHF11WT	885.7	1177.409
- ···□- ··· FY1	2699	3488.869
—○— FM08	~1827	2077.192

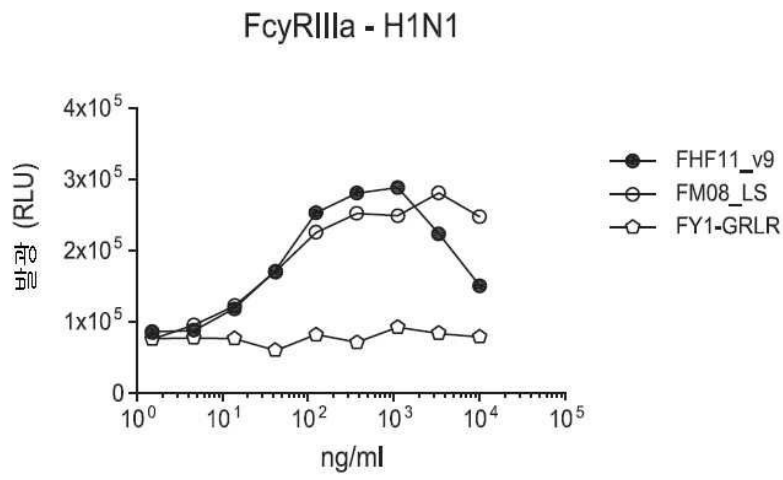
E

도면16f



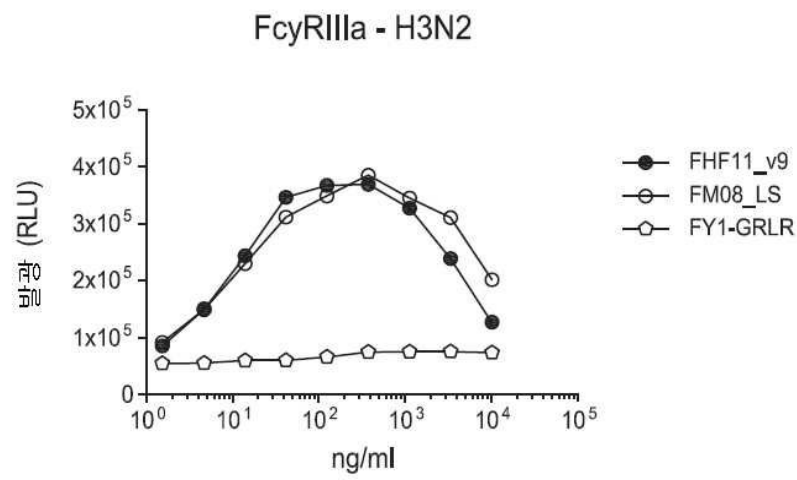
F

도면17a



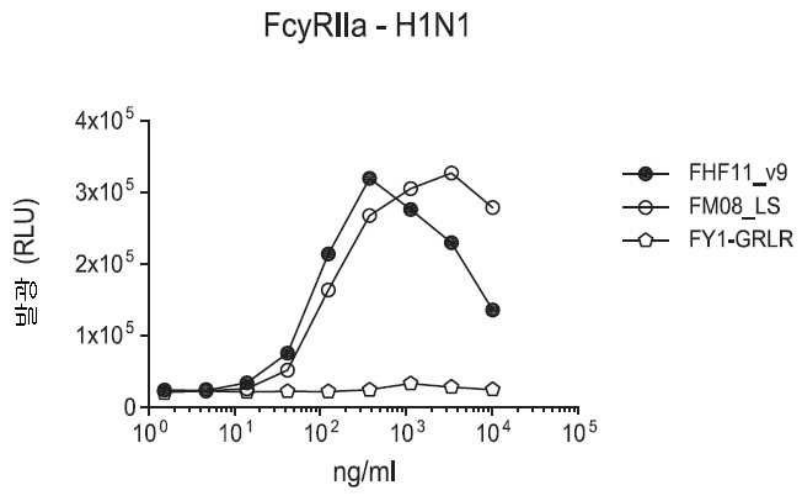
A

도면17b



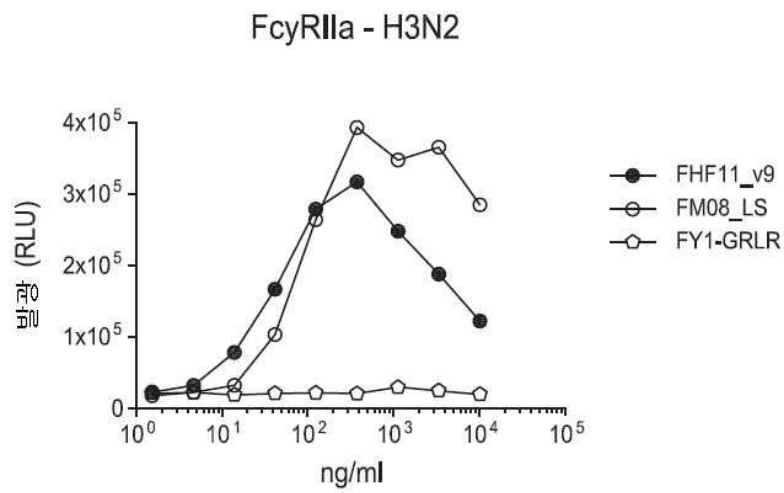
B

도면18a



A

도면18b



B

도면19a

그룹	마우스_ID	용량 (μ g)	Rsq_ad justed	No. points _lambda_z	Lambda_z (1/day)	HL_Lambda_z (day)	AUClast (day* μ g/ml)	Cavg (μ g/ml)	CIss (ml/day)	Vz (ml)
FHF11v9-LS		125	0.22	4	0.07	9.48	1060.17	146.11	0.86	11.7
		130.5	0.76	4	0.11	6.58	1341.53	157.25	0.83	7.88
		156	0.23	4	0.05	13.46	1258.65	111.87	1.39	27.09
		121	0.74	4	0.09	8.07	1384.12	143.67	0.84	9.8
		126.5	0.7	5	0.06	10.74	1064	150.47	0.84	13.03
평균		131.8	0.531	4.2	0.076	9.668	1221.694	141.874	0.953	13.901
SD		13.949	0.281	0.447	0.021	2.631	152.536	17.551	0.247	7.625
FM08_LS		126.5	0.9	5	0.07	9.6	1160.63	140.48	0.9	12.47
		130	0.88	4	0.11	6.39	1483.98	143.53	0.91	8.35
		145	0.88	5	0.15	4.74	1156.89	174.59	0.83	5.68
		120	0.82	4	0.1	6.97	1556.84	172.02	0.7	7.01
		138	0.87	4	0.09	7.42	1752.64	180.64	0.76	8.18
평균		131.9	0.868	4.4	0.104	7.024	1422.195	162.252	0.82	8.339
SD		9.788	0.028	0.548	0.027	1.762	259.784	18.778	0.09	2.546

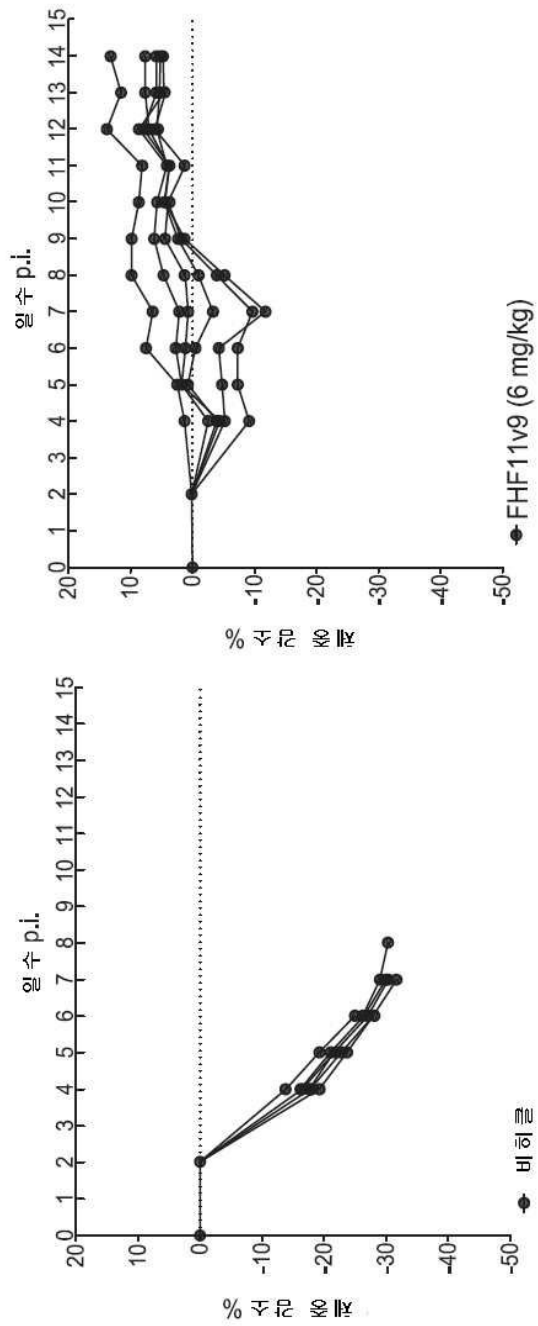
도면19b

그룹	용량 (μg)	Rsq	Points fit	Lambda_z (1/day)	HALF-LIFE			
					(day)	AUClast (day*μg/ml)	Vz (mL)	Q _{Lss} (mL/day)
FHF12-LS	53	0.99	5	0.07	9.44	278.78	19.04	1.4
	57.5	0.95	5	0.07	10.34	247.69	27.57	1.85
	54	0.97	5	0.06	11.69	282.63	20.7	1.23
	53.5	0.88	5	0.07	10.38	331.17	18.17	1.21
	53.5	0.99	5	0.05	12.99	225.07	38.87	2.07
평균					10.968	273.069	24.871	1.552
SD					1.386	40.15	8.652	0.388
FM08_LS	53.5	0.87	4	0.07	10.29	204.54	17.44	1.17
	52.8	0.93	5	0.08	8.58	275.51	12.72	1.03
	54.5	0.87	5	0.09	8	275.84	12.57	1.09
	51.3	0.97	5	0.12	6	173.86	12.02	1.39
	51.3	0.91	5	0.09	7.49	204.07	17.16	1.59
평균					8.072	226.764	14.381	1.253
SD					1.567	46.348	2.677	0.231

도 19 (계속)

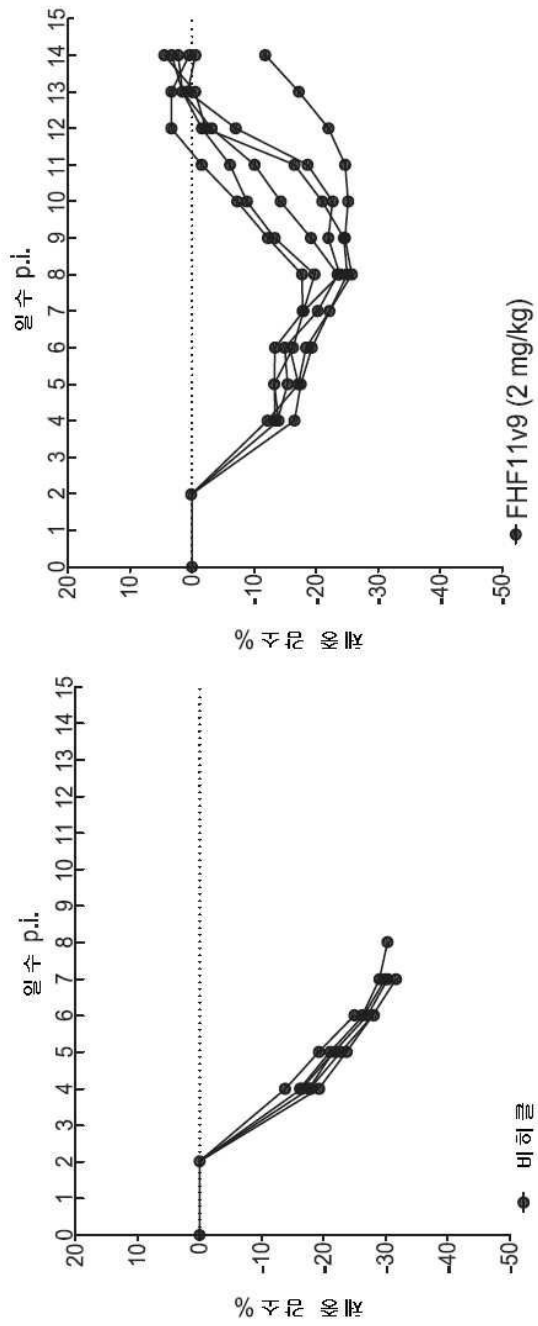
도 19 (계속)

도면20a



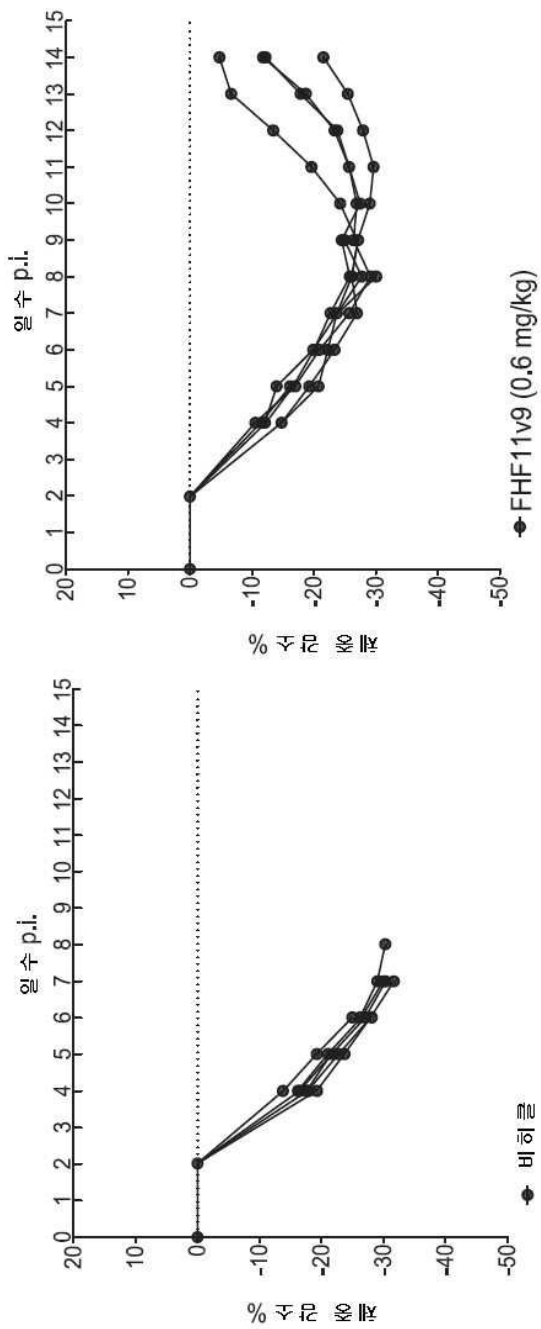
A

도면20b



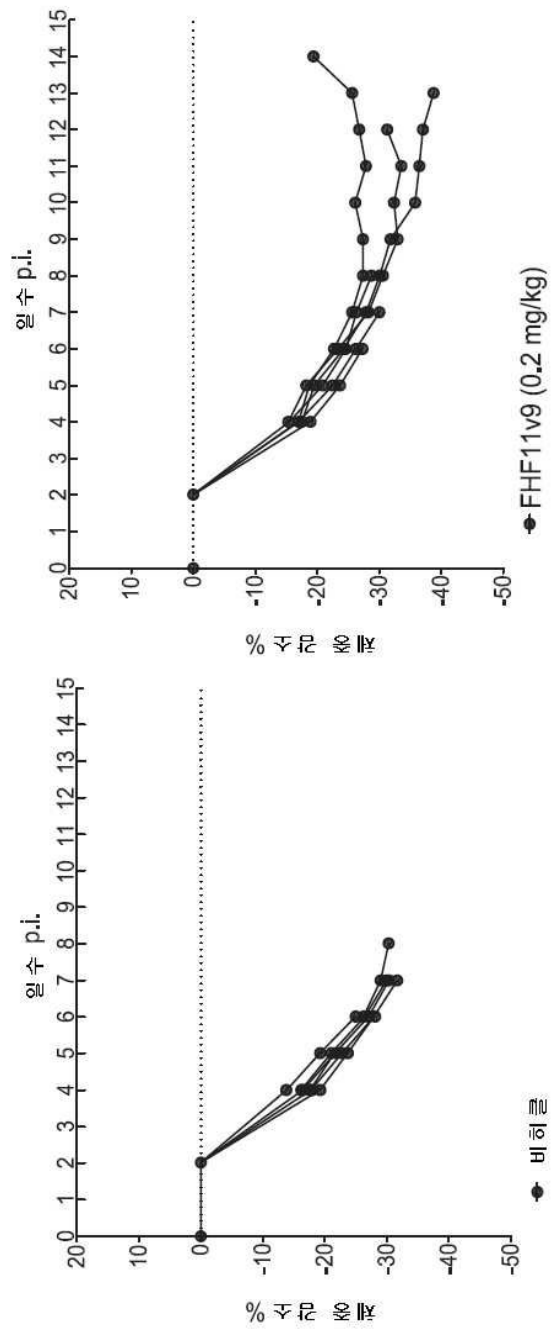
B

도면20c



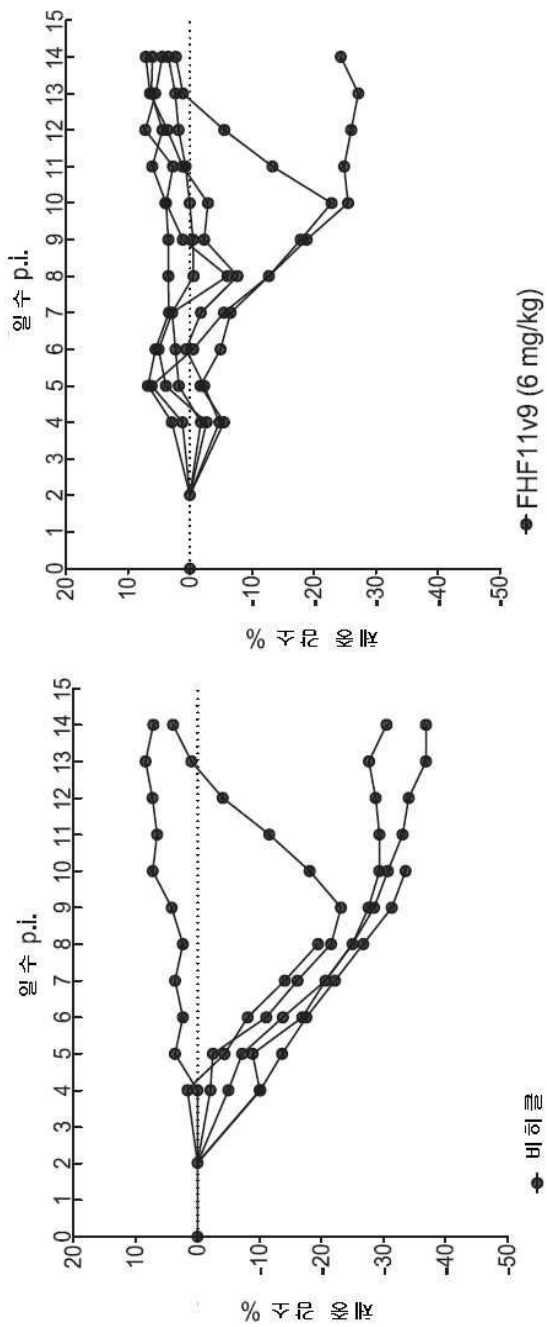
C

도면20d



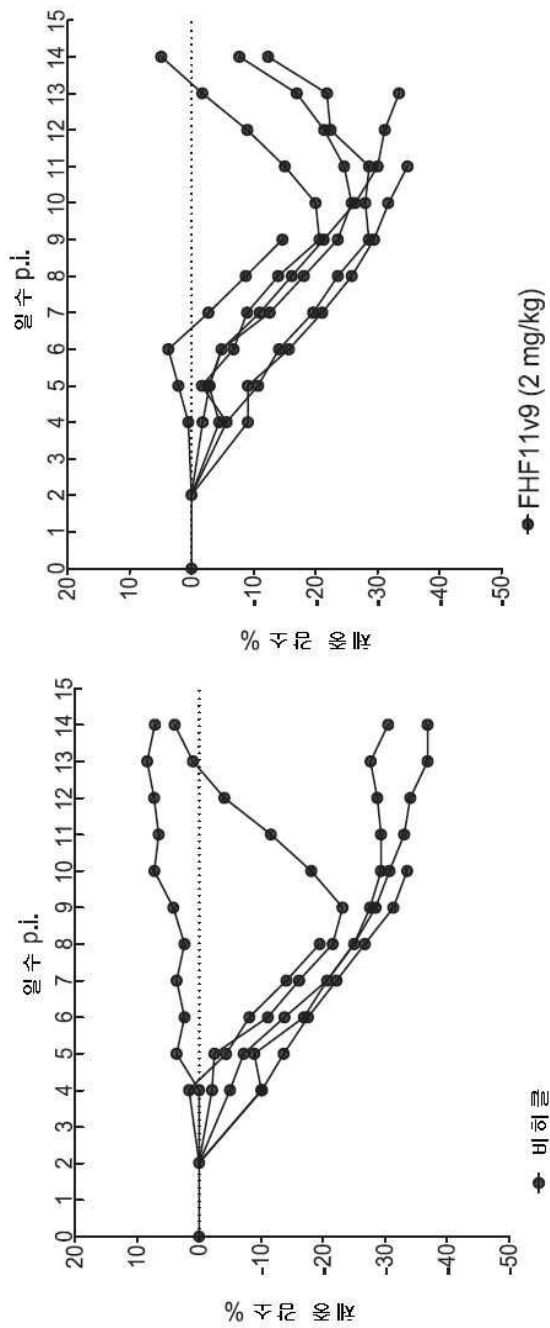
D

도면21a



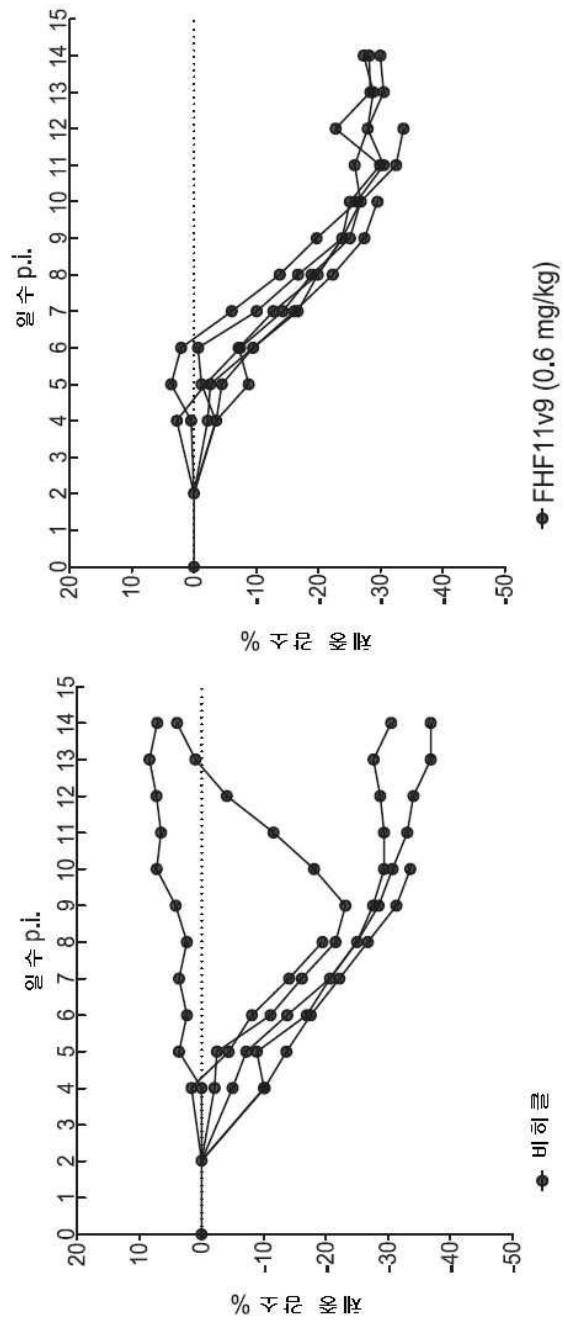
A

도면21b



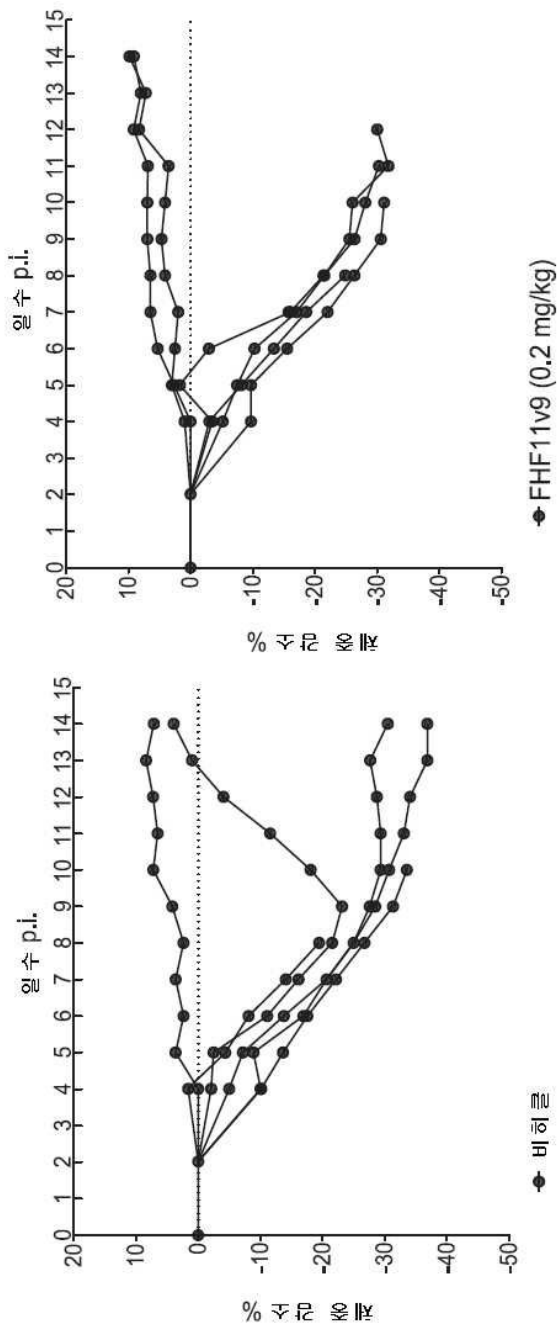
B

도면21c



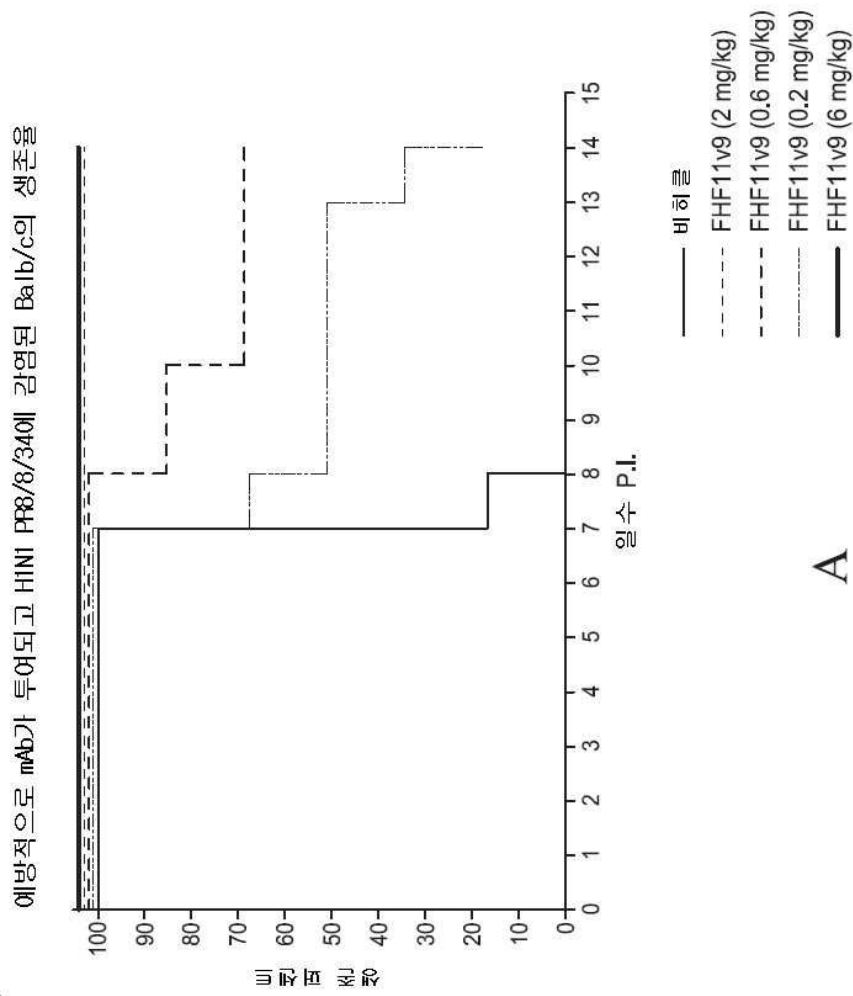
C

도면21d

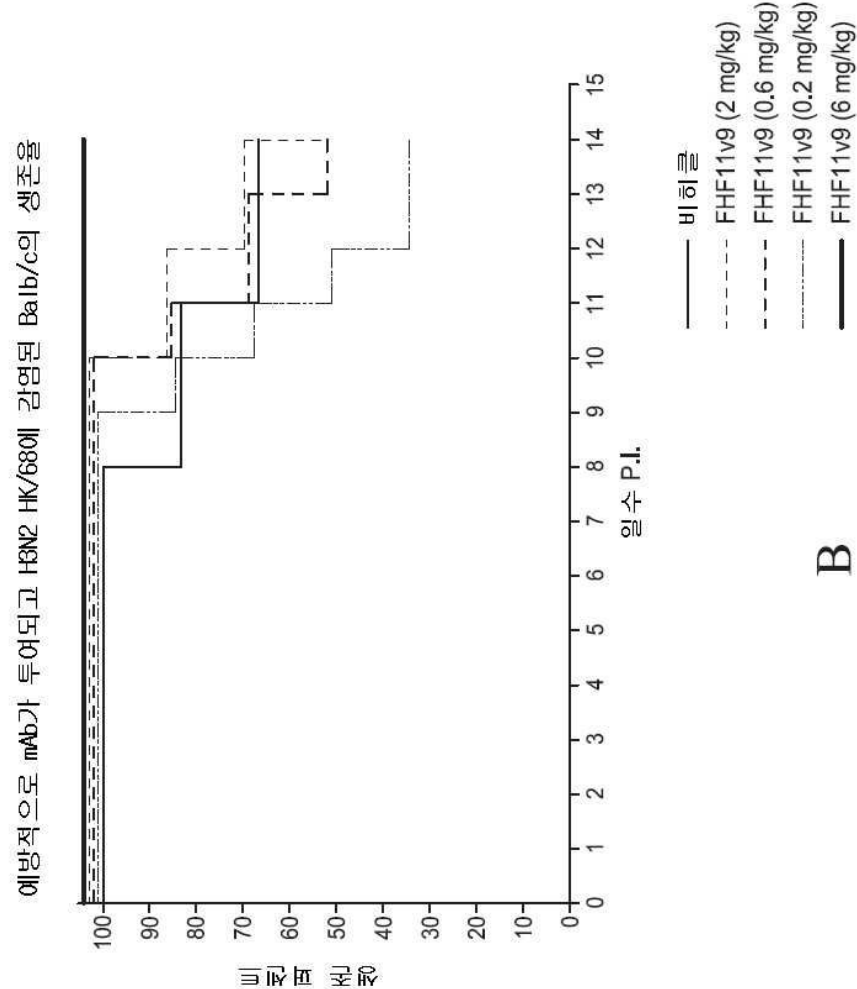


D

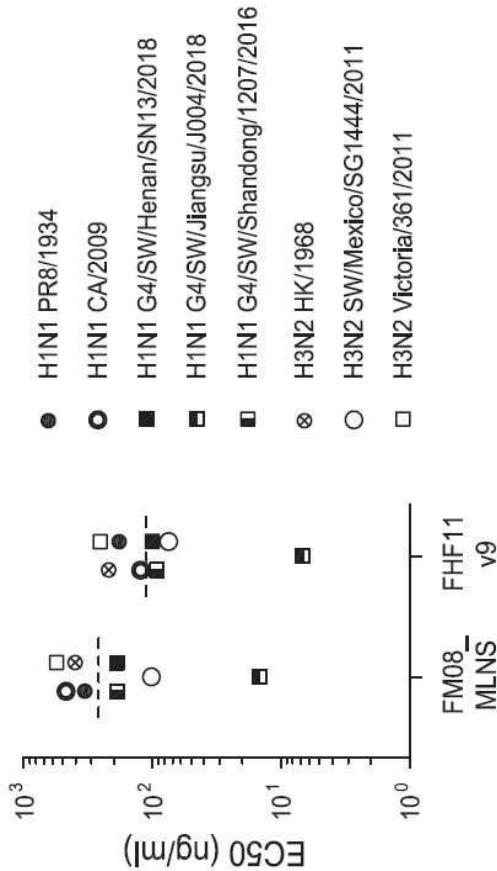
도면22a



도면22b

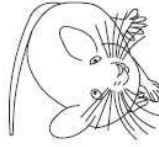


도면23



IAV NP 영색에 의해 측정된 H1N1 및 H3N2에 대한 FHF11v9 vs FM08_MLNS의 중화 활성

도면24a



7-8 주령
Balb/c 마우스

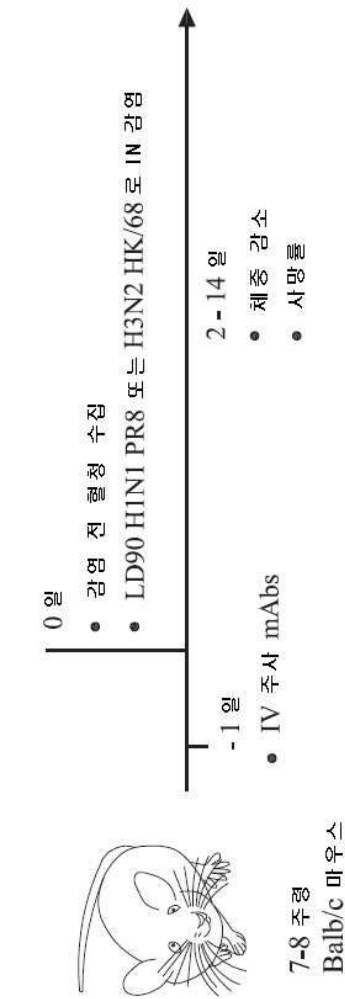
그룹	마우스 계통	처리	인플루엔자 감염	중점	
대조군	BALB/c	비히클 대조군	A/Puerto Rico/8/34	체중, 사망률	
mAb-08	BALB/c	6mg/kg	A/Puerto Rico/8/34		
mAb-08	BALB/c	2 mg/kg	A/Puerto Rico/8/34		
mAb-08	BALB/c	0.6 mg/kg	A/Puerto Rico/8/34		
mAb-08	BALB/c	0.2 mg/kg	A/Puerto Rico/8/34		
mAb-11	BALB/c	6 mg/kg	A/Puerto Rico/8/34		
mAb-11	BALB/c	2 mg/kg	A/Puerto Rico/8/34		
mAb-11	BALB/c	0.6 mg/kg	A/Puerto Rico/8/34		
mAb-11	BALB/c	0.2 mg/kg	A/Puerto Rico/8/34	체중, 사망률	
총 54마리 마우스					
대조군	BALB/c	비히클 대조군	A/Hong Kong/8/68		
mAb-08	BALB/c	6mg/kg	A/Hong Kong/8/68		
mAb-08	BALB/c	2 mg/kg	A/Hong Kong/8/68		
mAb-08	BALB/c	0.6 mg/kg	A/Hong Kong/8/68		
mAb-08	BALB/c	0.2 mg/kg	A/Hong Kong/8/68		
mAb-11	BALB/c	6 mg/kg	A/Hong Kong/8/68		
mAb-11	BALB/c	2 mg/kg	A/Hong Kong/8/68		
mAb-11	BALB/c	0.6 mg/kg	A/Hong Kong/8/68		
mAb-11	BALB/c	0.2 mg/kg	A/Hong Kong/8/68		

mAb-08 = FM08_MLNS

mAb-11 = FHF11v9-rlgG-LS

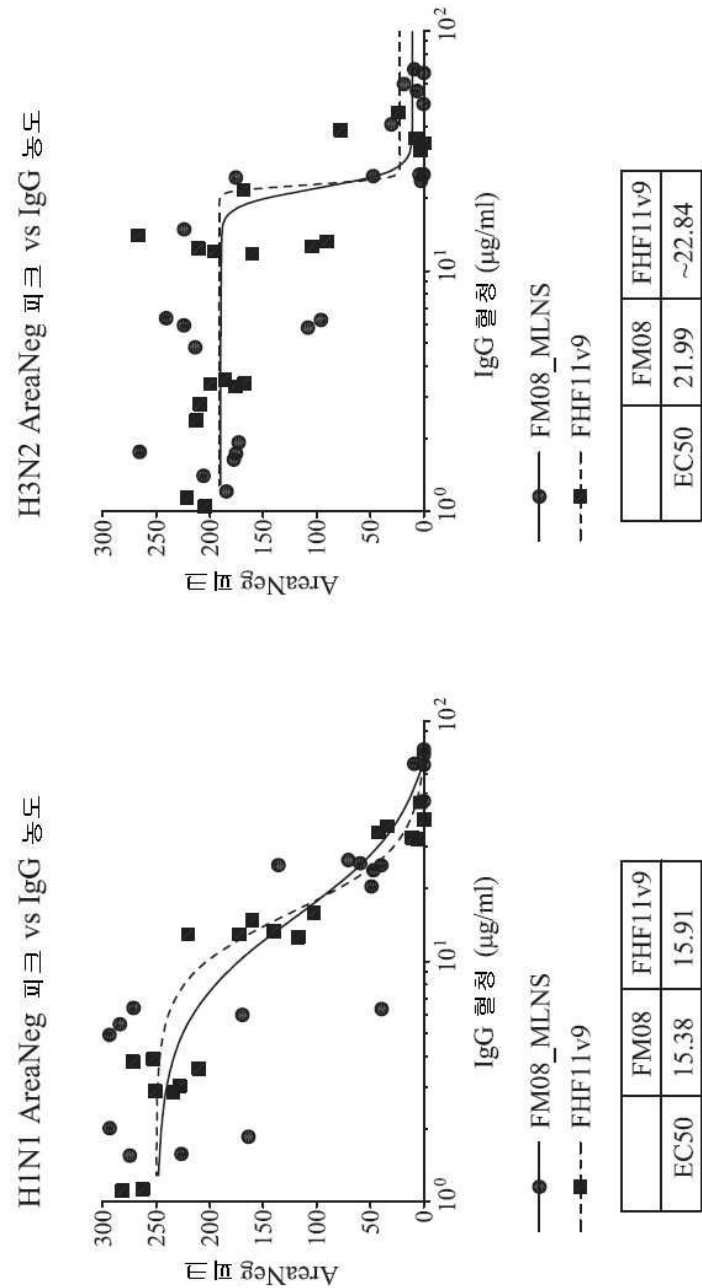
A

도면24b

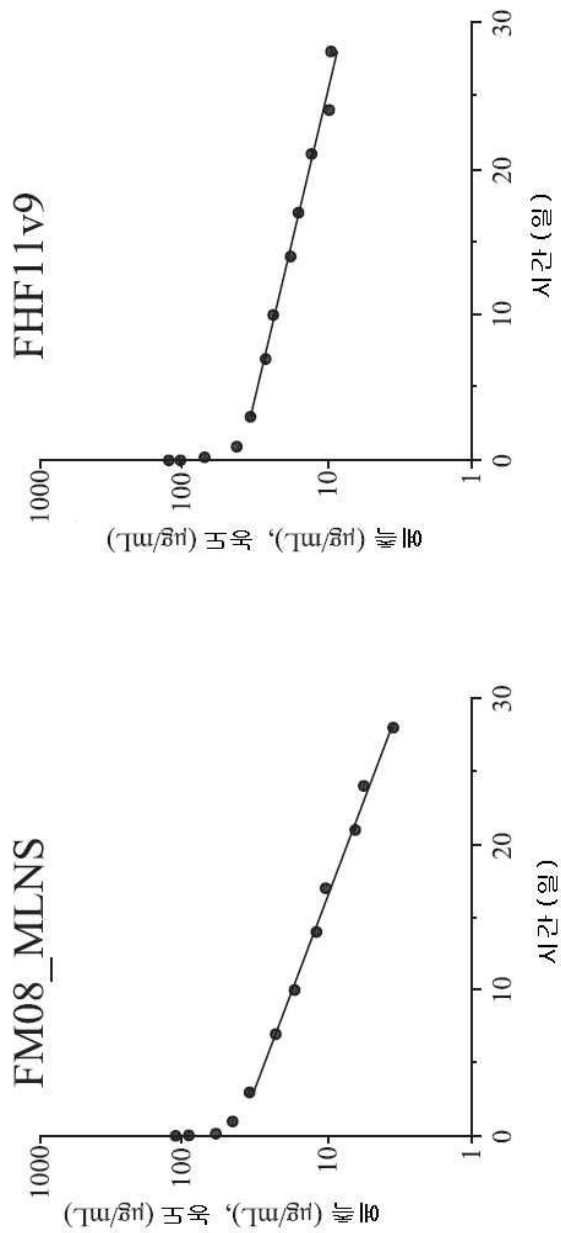


B

도면25



도면26a



A

도면26b

그룹	ID	용량 (μg)	Rsq	No_points_lambda_z	Lambda-z (1/Day)	HL_Lambda_z (Day)	AUClast (Day*μg/mL)	Cavg (μg/mL)	CLss (mL/Day)	Vz (mL)
FHF11v9		90.00	0.98	8.00	0.10	7.21	261.50	40.29	2.23	23.25
		90.00	0.98	8.00	0.06	10.94	378.35	42.79	2.10	33.20
		95.00	0.99	8.00	0.05	12.76	608.11	66.18	1.44	26.43
		85.00	0.98	8.00	0.06	12.36	560.60	56.69	1.50	26.73
		90.00	0.96	8.00	0.05	14.34	99.53	10.12	8.89	184.00
평균	SD	90.000	0.978	8.000	0.064	11.524	381.621	43.215	3.233	58.723
		3.536	0.012	0.000	0.019	2.697	210.562	21.288	3.183	70.127
FM08-MLNS		95.00	0.99	8.00	0.09	7.65	477.10	62.77	1.51	16.71
		95.00	0.99	8.00	0.09	7.97	525.27	63.42	1.50	17.22
		100.00	0.99	8.00	0.09	7.86	471.63	59.79	1.67	18.95
		95.00	1.00	8.00	0.10	6.75	635.33	78.74	1.21	11.76
평균	SD	96.250	0.994	8.000	0.092	7.558	527.333	66.180	1.473	16.160
		2.500	0.003	0.000	0.007	0.552	75.926	8.521	0.194	3.090

I.V. 용량 = 5
mg/Kg

• N=6 마우스/mAb

B

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Vir Biotechnology, Inc.
Humabs BioMed SA

<120> ANTIBODIES AGAINST INFLUENZA A VIRUSES

<130> 930585.411W0

<140> PCT/US2021/060123

<141> 2021-11-19
 <150> US 63/117,437
 <151> 2020-11-23
 <150> US 63/123,419
 <151> 2020-12-09
 <160> 58
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> FHF11 VH (wt-nt)
 <400> 1
 caggtacaac tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcagtc 60
 acctgtggca tctccgggga cagtgtctct agtcacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120

 cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat attacagtc caagtggat 180
 aatgattatg cagtctctgt gaaaagtcga ataaccatca atccagacac atccaagaac 240
 cagttctccc tacagttgat ctctgtgact cccgaggaca cggctgtcta ttactgtgca 300
 agagtgggtg ctatgacttt tggacttctt acagggggta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacggta ccgtctctc a 381
 <210> 2
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> FHF11 VH (aa)
 <400> 2
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

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

50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Ile Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

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

100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11 CDR-H1 (aa)

<400> 3

Gly Asp Ser Val Ser Ser His Ser Ala Ala

1 5 10

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11 CDR-H2 (aa)

<400> 4

Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn

1 5

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11 CDR-H3 (aa)

<400> 5

Ala Arg Val Gly Ala Met Thr Phe Gly Leu Leu Thr Gly Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 6

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11 VH (co-nt)

<400> 6

caggtgcagc tgcagcagtc tggaccagga ctggtgaagc ctagccagac cctgtctgtg 60
 acatgcggaa tctccggcga cagcgtgtcc agccactccg ccgcttggaa ctggatcaga 120
 cagagcccat ctaggggact ggagtggtg ggaaggacct actatcggag caagtgttac 180
 aatgactatg ccgtgtctgt gaagtccagg atcaccatca acccagatac atccaagaat 240
 cagttcagcc tgcagctgat ctctgtgacc cccgaggaca cagccgtgta ctattgtgcc 300
 agagtgggcg ctatgacctt tggcctgctg acaggcggaa tggacgtgtg gggacaggga 360

accacagtga cagtgtcttc c 381

<210> 7

<211> 328

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11 Vk (wt-nt)

<400> 7

gaaatttgtt tgacgcagtc tccaggcacc cagtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctctctga gggccagtc gagtctgagc cgcagctact tagcctggta ccagcagaga 120
 cctggcaagc ctcccaggt cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcagtc tcaccatcag cagtctggag 240
 cctgaagatt ctgcaatgta tttctgtcag tactatggtg attcacctct attcagtttc 300

ggcccaggga ccaaagtga tatcaaac 328

<210> 8

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11 Vk (aa)

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Gln Tyr Tyr Gly Asp Ser Pro

85 90 95

Leu Phe Ser Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11 CDR-L1 (aa)

<400> 9

Gln Ser Leu Ser Arg Ser Tyr

1 5

<210> 10

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11 CDR-L2 (aa)

<400> 10

Gly Ala Ser

1

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11 CDR-L3 (aa)

<400> 11

Gln Tyr Tyr Gly Asp Ser Pro Leu Phe Ser

1 5 10

<210> 12

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11 Vk (co-nt)

<400> 12

gagatcgtgc tgaccagtc tctggcaca cagagcctgt ctccaggaga gagggccacc 60
ctgtcctgca gggcttccca gagcctgtct aggtcctacc tggcctggta tcagcagaga 120
ccaggcaagc cacctaggct gctgatctac ggagcttcca gcagggtac aggcattcct 180
gacagattca gcggctctgg ctccggcacc gatTTTTTccc tgacaatctc ttccctggag 240
ccagaggact ccgcatgta tttctgtcag tactatggcg atagcccact gttctctttt 300

ggccccggca ccaaggtgga catcaag 327

<210> 13

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12 VH (wt-nt)

<400> 13

caggtacaac tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcagtc 60
acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctct agtcacagtg ctgcttgaa ctggatcagg 120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat attacagtc caagtggat 180
aatgattatg cagtctctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tacagctggt ctctgtgact cccgaggaca cggtgtctta ttactgtgca 300

agagtgggtg ctgcgacttt tggaattctt acagggggta tggacgtctg gggccaaggg 360

accacggtca ccgtctctc a 381

<210> 14

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12 VH (aa)

<400> 14

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Val Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser His

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Gly Ala Ala Thr Phe Gly Ile Leu Thr Gly

100 105 110

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

115 120 125

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12 CDR-H1 (aa)

<400> 15

Gly Asp Ser Val Ser Ser His Ser Ala Ala

1 5 10

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12 CDR-H2 (aa)

<400> 16

Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn

1 5

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12 CDR-H3 (aa)

<400> 17

Ala Arg Val Gly Ala Ala Thr Phe Gly Ile Leu Thr Gly Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 18

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12 VH (co-nt)

<400> 18

caggtgcagc tgcagcagtc tggaccagga ctggtgaagc ctagccagac cctgtctgtg 60

acatgcgcta tctccggcga cagcgtgtcc agccactccg ccgcttgga ctggatcaga 120

cagagcccat ctaggggact ggagtggctg ggaaggacct actatcggag caagtgttac 180

aatgactatg ccgtgtccgt gaagtccagg atcaccatca accagatac atccaagaat 240

cagttcagcc tgcagctggt gtctgtgacc cccgaggaca cagccgtgta ctattgtgct 300

agagtggcgc ccgctacctt tggcatcctg acaggcggaa tggacgtgtg gggacaggga 360

accacagtga cagtgtcttc c 381

<210> 19

<211> 328

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12 Vk (wt-nt)

<400> 19

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc cagtctttgt ctccagggga tagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtctgagc agaagctact tagcctggta ccagcagaga 120
cctggcaagc ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcagtc tcaccatcag cagtctggag 240
cctgaagatt ctgctatgta tttctgtcag tactatgggtg attcacctct attcagtttc 300
ggccctggga ccaaagtga tatcaaac 328

<210> 20

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12 Vk (aa)

<400> 20

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Gln Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Arg Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Pro Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Gln Tyr Tyr Gly Asp Ser Pro
85 90 95
Leu Phe Ser Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> FHF12 CDR-L1 (aa)

<400> 21

Gln Ser Leu Ser Arg Ser Tyr

1 5

<210> 22

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12 CDR-L2 (aa)

<400> 22

Gly Ala Ser

1

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12 CDR-L3 (aa)

<400> 23

Gln Tyr Tyr Gly Asp Ser Pro Leu Phe Ser

1 5 10

<210> 24

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12 Vk (co-nt)

<400> 24

gagatcgtgc tgaccagtc tcctggcaca cagagcctgt ctccaggcga cagggccacc 60

ctgtcctgca gggcttccca gagcctgtct aggtcctacc tggcctggta tcagcagaga 120

ccaggcaagc cacctaggct gctgatctac ggagcttcca gcagggtac aggcacccct 180

gacagattca gcggtctcgg ctccggcacc gatttttccc tgacaatctc ttccctggag 240

ccagaggact ccgcatgta tttctgtcag tactatggcg atagcccact gttctctttt 300

ggccccggca ccaaggtgga tatcaag 327

<210> 25

<211> 381

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11-VH W36F (nt)

<400> 25

caggtgcagc tgcagcagtc tggaccagga ctggtgaagc ctagccagac cctgtctgtg 60
 acatgcggaa tctccggcga cagcgtgtcc agccactccg ccgctttcaa ctggatcaga 120
 cagagcccat ctaggggact ggagtggctg ggaaggacct actatcggag caagtggtag 180
 aatgactatg ccgtgtctgt gaagtcagg atcaccatca accagatac atccaagaat 240
 cagttcagcc tgcagctgat ctctgtgacc cccgaggaca cagccgtgta ctattgtgcc 300
 agagtgggcg ctatgacctt tggcctgctg acaggcggaa tggacgtgtg gggacagga 360

accacagtga cagtgtcttc c 381

<210> 26

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11-VH W36F (aa)

<400> 26

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Val Thr Cys Gly Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser His
 20 25 30
 Ser Ala Ala Phe Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Ile Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Gly Ala Met Thr Phe Gly Leu Leu Thr Gly
 100 105 110

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

115 120 125

<210> 27

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11-VH W59F (nt)

<400> 27

caggtgcagc tgcagcagtc tggaccagga ctggtgaagc ctagccagac cctgtctgtg 60

acatgcggaa tctccggcga cagcgtgtcc agccactccg ccgcttgaa ctggatcaga 120

cagagcccat ctaggggact ggagtggctg ggaaggacct actatcgag caagttctac 180

aatgactatg ccgtgtctgt gaagtccagg atcaccatca acccagatac atccaagaat 240

cagtttagcc tgcagctgat ctctgtgacc cccgaggaca cagccgtgta ctattgtgcc 300

agagtggcg ctatgacctt cggcctgctg acaggcggaa tggacgtgtg gggacaggga 360

accacagtga cagtgtcttc c 381

<210> 28

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11-VH W59F (aa)

<400> 28

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Val Thr Cys Gly Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser His

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Phe Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

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

100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11-VH W59F CDRH2 (aa)

<400> 29

Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Phe Tyr Asn

1 5

<210> 30

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11v3 VH (nt)

<400> 30

caggtgcagc tgcagcagtc tggaccagga ctggtgaagc ctagccagac cctgtctgtg 60

acatgcggca tctccggcga cagcgtgtcc agctactccg ccgcttgaa ctggatcaga 120

cagagcccat ctaggggact ggagtggctg ggaaggacct actatcggag caagtggtag 180

aatgactatg ccgtgtctgt gaagtcagg atcaccatca accagatac atccaagaat 240

cagttcagcc tgcagctgat ctctgtgacc cccgaggaca cagccgtgta ctattgtgcc 300

agagtgggcg ctatgacctt tggcctgctg acaggcggaa tggacgtgtg gggacaggga 360

accacagtga cagtgtcttc c 381

<210> 31

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11v3 VH (aa)

<400> 31

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Val Thr Cys Gly Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Ile Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

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

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11v3 CDRH1 (aa)

<400> 32

Gly Asp Ser Val Ser Ser Tyr Ser Ala Ala

1 5 10

<210> 33

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11v6 VH (nt)

<400> 33

cagggtgcagc tgcagcagtc tggaccagga ctggtgaagc ctagccagac cctgtctgtg 60

acatgcggaa tctccggcga cagcgtgtcc agccactccg ccgcttggaa ctggatcaga 120

cagagcccat ctaggggact ggagtggctg ggaaggacct actatcggag cggctggtac 180

aatgactatg ccgtgtctgt gaagtcagg atcaccatca acccagatac atccaagaat 240
cagttcagcc tgcagctgat ctctgtgacc cccgaggaca cagccgtgta ctattgtgcc 300
agagtgggcg ctatgacctt tggcctgctg acaggcggaa tggacgtgtg gggacaggga 360
accacagtga cagtgtcttc c 381

<210> 34

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11v6 VH (aa)

<400> 34

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Val Thr Cys Gly Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser His

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Gly Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Gly Ala Met Thr Phe Gly Leu Leu Thr Gly

100 105 110

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

115 120 125

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11v6 CDRH2 (aa)

<400> 35

Thr Tyr Tyr Arg Ser Gly Trp Tyr Asn

1 5

<210> 36

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11v9 VH (nt)

<400> 36

caggtgcagc tgcagcagtc tggaccagga ctggtgaagc ctagccagac cctgtctgtg 60

acatgcggca tctccggcga cagcgtgtcc agctactccg ccgcttgaa ctggatcaga 120

cagagcccat ctaggggact ggagtggctg ggaaggacct actatcggag cggctggtac 180

aatgactatg ccgtgtctgt gaagtcagg atcaccatca acccagatac atccaagaat 240

cagttcagcc tgcagctgat ctctgtgacc cccgaggaca cagccgtgta ctattgtgcc 300

agagtggcg ctatgacctt tggcctgctg acaggcggaa tggacgtgtg gggacaggga 360

accacagtga cagtgtcttc c 381

<210> 37

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF11v9 VH (aa)

<400> 37

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Val Thr Cys Gly Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Gly Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

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

100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 38

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12-VH-W36F (nt)

<400> 38

caggtgcagc tgcagcagtc tggaccagga ctggtgaagc ctagccagac cctgtctgtg 60
acatgcgcta tctccggcga cagcgtgtcc agccactccg ccgctttcaa ctggatcaga 120
cagagcccat ctaggggact ggagtggctg ggaaggacct actatcgag caagtgttac 180
aatgactatg ccgtgtccgt gaagtccagg atcaccatca acccagatac atccaagaat 240
cagttcagcc tgcagctggt gtctgtgacc cccgaggaca cagccgtgta ctattgtgct 300
agagtggcg ccgtacctt tggcatcctg acaggcggaa tggacgtgtg gggacaggga 360
accacagtga cagtgtcttc c 381

<210> 39

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12-VH-W36F (aa)

<400> 39

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Val Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser His

20 25 30

Ser Ala Ala Phe Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50

55

60

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

115 120 125

<210> 40

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12-VH-W59F (nt)

<400> 40

caggtgcagc tgcagcagtc tggaccagga ctggtgaagc ctagccagac cctgtctgtg 60
 acatgcgcta tctccggcga cagcgtgtcc agccactccg ccgcttgaa ctggatcaga 120
 cagagcccat ctaggggact ggagtggctg ggaaggacct actatcgag caagttctac 180
 aatgactatg ccgtgtccgt gaagtccagg atcaccatca acccagatac atccaagaat 240
 cagttcagcc tgcagctggt gtctgtgacc cccgaggaca cagccgtgta ctattgtgct 300

agagtggcg ccgtacctt tggcatcctg acaggcggaa tggacgtgtg gggacaggga 360
 accacagtga cagtgtcttc c 381

<210> 41

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12-VH-W59F (aa)

<400> 41

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Val Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser His
 20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Phe Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Val Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

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

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FHF12-CDRH2-W59F (aa)

<400> 42

Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Phe Tyr Asn

1 5

<210> 43

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FM08 VH

<400> 43

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Gly Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50

55

60

Glu Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65

70

75

80

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

85

90

95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly His Ile Thr Val Phe Gly Val Asn Val

100

105

110

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

115

120

125

<210> 44

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic sequence FM08 VL

<400> 44

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Ser Leu Ser Ser Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg Thr Phe Gly Gln

85

90

95

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

<210> 45

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> WT hIgG1 Fc

<400> 45

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 46

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chimeric hinge sequence

<400> 46

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly Pro

<210> 47

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic sequence IgHG1*01, G1m3 CH1-CH3 with

M428L and N434S mutations and C-terminal lysine

<400> 47

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

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

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic sequence Kappa light chain CL

<400> 48

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

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 49

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic sequence IgHG1*01, G1m3 CH1-CH3 with

M428L and N434S mutations and without C-terminal

lysine

<400> 49

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

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

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

 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325
 <210> 50
 <211> 457
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic sequence FHF11v9-MLNS heavy chain with
 C-terminal lysine
 <400> 50
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Val Thr Cys Gly Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Gly Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Ile Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Gly Ala Met Thr Phe Gly Leu Leu Thr Gly
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
 115 120 125
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 130 135 140
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 145 150 155 160

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

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

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 420 425 430
 Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln
 435 440 445

 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455
 <210> 51
 <211> 456
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic sequence FHF11v9-MLNS heavy chain
 without C-terminal lysine
 <400> 51
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Val Thr Cys Gly Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Gly Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Ile Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Gly Ala Met Thr Phe Gly Leu Leu Thr Gly
 100 105 110

 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
 115 120 125
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 145 150 155 160
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 165 170 175
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 180 185 190
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 195 200 205
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
 210 215 220
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 245 250 255
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 260 265 270
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 275 280 285
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 290 295 300
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 305 310 315 320
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 325 330 335
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 340 345 350
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 355 360 365
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 370 375 380
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

[illegible]

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

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

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215
 <210> 53
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic sequence - FHF11 and FHF12 CDRH1 with
 flanking Phe

<400> 53
 Gly Asp Ser Val Ser Ser His Ser Ala Ala Phe

1 5 10
 <210> 54
 <211> 1371
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic sequence - FHF11v9 heavy chain
 nucleotide sequence

<400> 54
 caggtgcagc tgcagcagtc tggaccagga ctggtgaagc ctagccagac cctgtctgtg 60

acatgcggca tctccggcga cagcgtgtcc agctactccg ccgcttgga ctggatcaga 120

cagagcccat ctaggggact ggagtggctg ggaaggacct actatcggag cggctggtac	180
aatgactatg ccgtgtctgt gaagtcagg atcaccatca acccagatac atccaagaat	240
cagttcagcc tgcagctgat ctctgtgacc cccgaggaca cagccgtgta ctattgtgcc	300
agagtgggcg ctatgacctt tggcctgctg acaggcggaa tggacgtgtg gggacaggga	360
accacagtga cagtgtcttc cgcacgacc aaggggcccat cggctctccc cctggcacca	420
agtagcaaga gcacatccgg tggcacagcc gccctgggtt gtctggtgaa agattatttc	480
cctgagcccc tgacagtctc ctggaactct ggcgccctga cctccggagt gcacacattc	540
cctgtctgtc tgcagtcag cggcctgtac tccctgtctt ccgtggtgac cgtgccaagc	600
tcttccctgg gcacccagac atatatctgc aacgtgaatc acaagccttc caatacaaag	660
gtggacaaga ggggtggagcc aaagagctgt gataagacc atacatgcc accttgtcca	720
gtccagagc tgcctggcgg cccatccgtg ttctgtttc caccgaagcc caaggacacc	780
ctgatgatct ctagaacccc agaggtgaca tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacaggat	840
cccaggtga agttaaactg gtacgtggat ggctggagg tgcataatgc taagacaaag	900
cccagggagg agcagtacaa cagcacctat cgggtggtgt ctgtgctgac agtgctgcat	960
caggactggc tgaacggcaa ggagtataag tgcaaggtga gcaataaggc cctgcctgct	1020
ccaatcgaga agaccatctc taaggccaag ggccagccca gagagcctca ggtgtacaca	1080
ctgcctcaa gccgcgagga gatgaccaag aaccaggtgt ctctgacatg tctggtgaag	1140
ggcttctatc cctctgacat cgctgtggag tgggagtcca atggccagcc tgagaacaat	1200
tacaagacca cccccctgt gctggactcc gatggcagct tctttctgta ttccaagctg	1260
accgtggata agagcaggtg gcagcagggc aacgtgttct cctgttctgt gatgcacgaa	1320
gccctgcaca accattatac tcagaagtcc ctgtccctgt cccctggaaa a	1371
<210> 55	
<211> 649	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic sequence - FHF11v9 light chain	
nucleotide sequence	
<400> 55	
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc cagtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtc gagtctgagc cgcagctact tagcctggta ccagcagaga	120
cctggcaagc ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcaggccac tggcatccca	180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gatttcagtc tcaccatcag cagtctggag 240

cctgaagatt ctgcaatgta tttctgtcag tactatgggtg attcacctct attcagtttc 300

ggcccaggga ccaaagtgga tatcaaaccg tacgggtggct gcaccatctg tcttcattctt 360

cccgccatct gatgagcaat tgaaatctgg aactgcctcc gtggtgtgcc tgctgaacaa 420

tttctacccc agggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgctctgc agagcggcaa 480

ttctcaggag tccgtgaccg agcaggacag caaggattct acatattccc tgtccagcac 540

cctgacactg agcaaggccg attacagaaa gcacaagggtg tatgcttgtg aggtgaccca 600

tcagggcctg tcttcccctg tgacaaagtc tttcaacagg ggagagtgt 649

<210> 56

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic sequence - FHF11v9 heavy chain

<400> 56

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Val Thr Cys Gly Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Gly Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala

50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Gly Ala Met Thr Phe Gly Leu Leu Thr Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

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

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

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

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 385 390 395 400
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 420 425 430
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 435 440 445
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 57

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic sequence - FHF-VH-UCA

<400> 57

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Gly Ala Met Ile Phe Gly Leu Leu Thr Gly
 100 105 110

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

115 120 125

<210> 58

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic sequence - FHF-VL-UCA

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Leu Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105